A stethoscope is positioned at the top of the page, resting on a white fabric background. In the bottom right corner, there is a stylized logo consisting of a blue 'K' shape with a pink arrow pointing upwards and to the right.

2019년 03월 12일

키움증권 리서치센터 | 산업분석

제약/바이오 | Overweight (Maintain)

## 캘린더에서 데이터 투자로

투자자는 점점 스마트해지고, 국내 제약/바이오 업종은 점차 임상 결과를 기반으로 신약 가치를 평가하는 시대가 오고 있다. 데이터에 따라 기술 수출 가능성은 유추해 볼 수 있기 때문에 임상 결과는 매우 중요하다.

제약/바이오 업종의 우호적인 투자심리 개선이 지속되려면 학회 모멘텀 외에도 기술 수출 모멘텀이 필요하다. 뛰어난 효능 데이터 발표로 글로벌 블록버스터 신약이 될 수 있는 제품 또는 개념증명(POC) 데이터 등을 기반으로 기술 수출 가능성이 높을 것으로 기대되는 종목 위주의 투자전략이 유효하다.

기업분석팀 제약바이오

Analyst 허혜민

02-3787-4912, hyemin@kiwoom.com

## Contents



<b>Summary</b>	<b>3</b>
<b>I. 캘린더에서</b>	
<b>데이터 투자로의 과도기</b>	<b>4</b>
> 학회 일정 무시할 수 없지만, 데이터가 사실 더욱 중요	4
<b>II. 임상 결과 지연은 기분 탓인가? 7</b>	
> 임상 지연은 일상다반사	7
> 신약개발 성패는 신속도와 높은 효능	9
<b>III. 해외 항암 데이터 성공 사례 11</b>	
> 성공의 주요 지표	11
> 데이터에서 대규모 딜까지	13
<b>IV. 올해 해외에서</b>	
<b>주목하는 데이터</b>	<b>15</b>
> 면역항암제는 언제나 화두	15
<b>V. 올해 국내 기대되는 데이터 20</b>	
> 뛰어난 효능 기대, POC 증명으로 기술수출 가능성 높은 종목	20
<b>기업분석</b>	
> 유한양행 (000100) BUY(Maintain)/TP 320,000원 드라마의 역사는 병용으로 쓴다	22
> 앱클론 (174900) Not Rated 이중항체 숨은 강자	28
> 올릭스 (226950) Not Rated 풍부해지는 R&D 높아질 가치	33
> 엔지켐생명과학(183490) Not Rated 올해 모멘텀은 2상 데이터	39
<b>Compliance Notice</b>	
■ 당사는 3월 11일 현재 상기 언급된 종목을 1% 이상 보유하고 있지 않습니다.	
■ 당사는 동 자료를 기관투자가 또는 제3자에게 사전 제공한 사실이 없습니다.	
■ 동 자료의 금융투자분석사는 자료작성일 현재 동 자료상에 언급된 기업들의 금융투자상품 및 권리를 보유하고 있지 않습니다.	
■ 동 자료에 게시된 내용들은 본인의 의견을 정확하게 반영하고 있으며, 외부의 부당한 압력이나 간섭 없이 작성되었음을 확인합니다	

## Data가 나오는 기업에 주목

## &gt;&gt; 결국 데이터가 중요

국내 제약/바이오 지수는 학회 참석 여부와 임상 스케줄 및 수급에 의해 좌지우지되는 경향을 보이는데, 이는 국내 제약/바이오 산업이 임상 단계에서 세계를 놀래킬만한 혁신적인 데이터가 발표되지 않았기 때문으로 해석할 수 있다. 다만, 국내 업체들의 파이프라인이 점차 진척되고 있어 임상 결과를 기반으로 가치 평가하는 시대가 오고 있다.

## &gt;&gt; 신약개발의 성공은 신속하고 높은 효능

신속하게 임상 진행을 하기 위해서는 미충족 의료 수요가 높은 분야의 의약품이 임상에서 월등한 효능을 나타내어 정부의 지원정책을 받는다면 성공 가능성이 높아진다.

해외 항암 데이터 성공 사례를 보면 미충족 의료 수요가 높은 분야에서 록소의 비트락비가 객관적반응율 93%를 나타내었고, 정부의 혁신치료제 및 가속승인 지정 받아 임상 4년만에 출시된 바 있다. 항암제는 대개 임상부터 승인까지 8년이 소요된다. CAR-T 치료제 또한 높은 관해율 82% 데이터를 바탕으로 5년만에 출시된 바 있다.

신속 출시를 위해 대리표지자를 사용하는데, 특히 승인 신청에 50%는 객관적반응율(ORR)이 사용되었다. 항암제 분야에서 70% 이상의 높은 ORR 데이터 발표는 시장의 높아진 관심과 함께 손쉬운 파트너쉽 체결로 이어졌다.

## &gt;&gt; 국내도 이젠 데이터 기반 성과 찾기

학회 이후에도 제약/바이오의 긍정적인 분위기가 이어지려면, 발표될 임상 결과 데이터를 보고 신뢰할 만한 기술 수출 기대감을 가질 수 있어야한다.

커버리지 내에서는 얀센과 레이저티닙의 병용 데이터가 기대되는 유한양행을 최선호주로 추천한다. 비커버리지에서는 앱클론, 올릭스, 엔지켐생명과학을 관심종목으로 추천한다. 최근 이중항체 기술 도입이 활발한 가운데 앱클론의 대장암 이중항체 데이터 패키징이 임박했기 때문에 기술 수출을 기대해 볼 수 있다. 올해 중순 올릭스의 개념증명(POC)은 차세대 RNAi 플랫폼 기술 인정으로 이어질 수 있다. 엔지켐생명과학도 올해 중하순 구강점막염 및 호중구감소증 치료제 2상 POC 데이터 발표가 예정되어 있어 데이터 결과에 따라서 기술 수출을 기대해 볼 수 있다.

# Summary

국내 제약/바이오 산업은 아직 획기적이고 혁신적인 글로벌 블록버스터 신약이 탄생하지 않은 과도기이기 때문에 주로 학회 참가하는 것 만으로도 기술 수출 기대감이 반영되고 있다. 미국 나스닥 바이오의 경우 CAR-T, 면역항암제 및 병용 치료제 등 획기적인 데이터가 학회에서 보고되고 있어 세계최대종양학회(ASCO)가 끝난 이후에도 긍정적인 분위기가 대체로 7월까지 이어졌다. 이제는 국내 업체들도 파이프라인 이 임상 단계로 진척되고 있어, 데이터를 보고 가치를 판단 하는 시대가 도래하고 있다.

이에 따라 점점 임상 결과 발표 스케줄이 중요해지는데, 국내 뿐만 아니라 해외에서도 대체적으로 환자 모집에 어려움을 겪고 있고, 계획했던 임상 기간보다 30% 정도 지연되는 일이 흔하기 때문에 임상 지연 이슈에 너무 실망하진 말자.

다만, 생각보다 신속하게 임상이 진행된다면 이는 긍정적 신호로 해석할 수 있다. 임상시험의 신속성은 신약개발의 성공에 중요한데 이는 미충족 의료수요를 해결하는 의약품에서 정부의 지원정책이 받쳐주고, 임상 결과가 높은 효능을 가져다줄 때 발생할 가능성이 높다. 대표적 사례로 록소가 4년만에 출시한 비트락비와 5년만에 성공한 노바티스의 키티아가 있다. 항암제는 주로 8년 이상의 임상 기간이 걸리는 점을 감안하면 놀라운 속도가 아닐 수 없다.

월등하게 높은 효능 데이터는 얼마를 뜻할까? 가장 관심이 높은 항암제 데이터 성공 사례를 살펴보면, 1/2상에서 객관적 반응률(ORR)이 70% 이상이면서, 여러 암 종에 적용되는 경우 주로 파트너쉽 체결이 있었다.

올해 해외에서 주목하는 데이터로 여전히 면역항암제 병용을 꼽았으며, 특히 이중항체와 항암바이러스와의 병용 데이터를 기대하고 있다. 이중항체는 최근 대부분 전임상~1상 사이의 초기 물질 도입이 많았고, 자사 제품과 병용 시너지를 노린 파이프라인 확보로 판단된다. 항암바이러스도 병용 기대감으로 인해 '18년에만 3건의 M&A가 발생했다.

국내 제약/바이오 업종의 우호적인 투자심리 개선이 지속되려면 학회 모멘텀 외에도 뛰어난 효능 데이터 발표와 개념증명(POC) 데이터 기반의 기술 수출 계약 등이 필요하다. 커버리지 중 향후 얀센의 이중항체와 병용 데이터의 효능이 기대되는 유한양행을 최선후주로 추천한다. 해외에서 적극 기술을 도입하고 있는 이중항체 분야에서는 대장암 기술 수출 기대감이 있는 앱클론을, 올해 POC 데이터 발표가 예상되는 올릭스와 엔지켐생명과학을 관심종목으로 추천한다.

# I. 캘린더에서 데이터 투자로의 과도기

## >>> 학회 일정 무시할 수 없지만, 데이터가 사실 더욱 중요

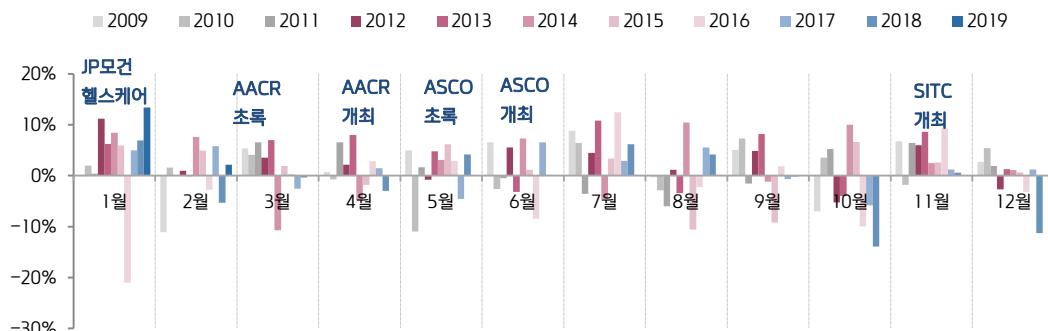
### 해외 학회 개최 분위기 지속 기간 국내보다 길어

이벤트는 중요하다. 특히, 연초 JP모건 헬스케어 컨퍼런스는 한 해의 트렌드를 파악할 수 있기 때문에 국내뿐만 아니라 해외에서도 관련 기대감이 존재한다. 제약/바이오 최대 시장 미국은 1월 JP모건 헬스케어 컨퍼런스 개막과 함께 고무적인 분위기가 특징적이다. 지난 10년간 90%의 확률로 지수가 상승하였는데, 대선 불확실성과 약가인하 이슈가 대두된 '16년을 제외하고 사실상 모든 해에 긍정적인 기대감이 나타난 것이다. 국내도 JP모건 헬스케어 컨퍼런스 기대감에 1월 가장 높은 수익율을 나타냈다.

국내가 미국과 달랐던 점은 코스닥 제약 지수는 ASCO가 개최된 6월과 이후 7월에 대체적으로 차익실현에 나서며 하락하였으나, 나스닥 바이오는 ASCO 개최의 긍정적 분위기가 6~7월까지 이어졌다는 것이다.

최근 해외에서는 CAR-T, 면역항암제 및 병용 치료제 등 획기적인 데이터가 학회에서 발표되고 있기 때문으로 보이는데, 국내는 임상단계에서 아직 산업을 놀래킬만한 데이터가 없어 임상 일정 및 단순 학회 참가기업에 더욱 점수를 주고 있는 것으로 해석된다.

### 지난 10년간의 나스닥바이오 월별 수익율 추이



자료: Bloomberg, 키움증권 리서치센터

### 코스닥 제약지수 월별 수익율 추이



자료: DataGuide, 키움증권 리서치센터

학회와 임상 스케줄에 따른 기대감에 주가가 오르다가 막상 데이터나 기술 수출이 나오면 그 결과와 상관없이 하락하거나, 아직 데이터가 공개되지 않은 초록 발표가 모멘텀이 되었다가 학회가 시작하면 냉소적으로 바뀌는 분위기는 국내 제약/바이오 산업에서 획기적이고 혁신적인 글로벌 블록버스터 신약이 탄생하지 않은 과도기에 있기 때문으로 해석된다.

### 나스닥바이오 월별 수익률 추이

나스닥 바이오	1월	2월	3월	4월	5월	6월	7월	8월	9월	10월	11월	12월
2009	<b>0%</b>	-11%	5%	1%	5%	7%	9%	0%	5%	-7%	7%	3%
2010	<b>2%</b>	2%	4%	-1%	-11%	-3%	6%	-3%	7%	4%	-2%	5%
2011	<b>0%</b>	0%	7%	<b>7%</b>	2%	0%	-4%	-6%	-2%	5%	6%	2%
2012	<b>11%</b>	1%	4%	2%	-1%	6%	4%	1%	5%	-5%	6%	-3%
2013	<b>6%</b>	0%	7%	8%	5%	-3%	11%	-3%	8%	-4%	9%	1%
2014	<b>8%</b>	8%	-11%	-5%	3%	7%	-5%	10%	-1%	10%	2%	1%
2015	<b>6%</b>	5%	2%	-2%	6%	1%	3%	-11%	-9%	7%	3%	1%
2016	-21%	-3%	0%	3%	3%	-8%	12%	-2%	2%	-10%	9%	-3%
2017	<b>5%</b>	6%	-3%	1%	-5%	7%	3%	6%	-1%	-6%	1%	1%
2018	<b>7%</b>	-5%	0%	-3%	4%	0%	6%	4%	0%	-14%	1%	-11%
2019	<b>13%</b>	2%										

자료: Bloomberg, 키움증권 리서치센터

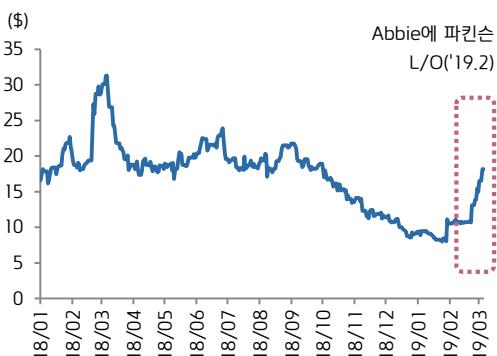
### 국내 월별 수익률 추이

코스피 의약품	1월	2월	3월	4월	5월	6월	7월	8월	9월	10월	11월	12월
2015	<b>3%</b>	5%	21%	15%	18%	11%	-16%	-8%	-3%	8%	14%	-3%
2016	<b>11%</b>	-13%	7%	-1%	11%	2%	-7%	-1%	0%	-23%	2%	7%
2017	-5%	5%	0%	2%	16%	7%	-5%	1%	8%	8%	-3%	2%
2018	<b>15%</b>	6%	-1%	-6%	-4%	-2%	-8%	9%	9%	-26%	2%	2%
2019	<b>1%</b>	-1%										

코스닥 제약	1월	2월	3월	4월	5월	6월	7월	8월	9월	10월	11월	12월
2015	<b>11%</b>	19%	5%	18%	3%	10%	-9%	-8%	-4%	4%	12%	-3%
2016	<b>14%</b>	-12%	6%	-5%	3%	-4%	1%	-2%	0%	-10%	-8%	8%
2017	-7%	1%	-3%	3%	6%	7%	-4%	4%	5%	13%	14%	4%
2018	<b>31%</b>	-9%	7%	-1%	-6%	-9%	-7%	8%	3%	-24%	9%	-2%
2019	<b>0%</b>	-1%										

자료: DataGuide, 키움증권 리서치센터

### 보야저 기술수출 후 상승



자료: Bloomberg, 키움증권 리서치센터

### 인트론바이오 기술수출 후 하락



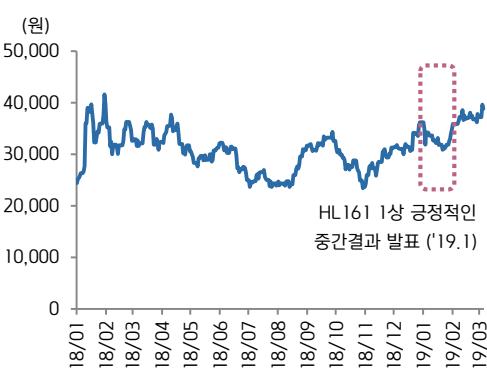
자료: DataGuide, 키움증권 리서치센터

### 모더나 임상 데이터 발표 후 상승



자료: Bloomberg, 키움증권 리서치센터

### 한올바이오파마 임상 데이터 발표 후 하락



자료: DataGuide, 키움증권 리서치센터

### 에볼루스 나보타 FDA 승인 후 급등



자료: Bloomberg, 키움증권 리서치센터

### 대웅제약 나보타 FDA 승인 후 하락



자료: DataGuide, 키움증권 리서치센터

## II. 임상 결과 지연은 기분 탓인가?

### >> 임상 지연은 일상다반사

#### 가장 큰 요인은 환자 모집

비단 국내 업체만 임상 시험이 지연되는 것은 아니다. 리서치 기관 Pharma Intelligence가 CRO부터 중소형 및 빅파마 155개 업체 대상으로 설문 조사한 결과, 임상 데이터 발표에 가장 중대한 문제로 임상 지연을 꼽았다. 임상이 지연되는 주요 원인으로는 환자 모집과 프로토콜 이슈 등이 있다.

임상 결과를 도출하기 위해서는 임상이 완료되어야 하고, 임상이 완료되려면 환자가 모두 모집이 되어야 한다. 제약/바이오 업체들이 임상 시험 중 겪는 가장 큰 어려움이 환자 모집과 모집한 환자를 유지하는 것이다. IBM Global Business Services에 따르면, 임상 시험의 75% 이상이 정해진 기한내 환자 모집에 실패한다.

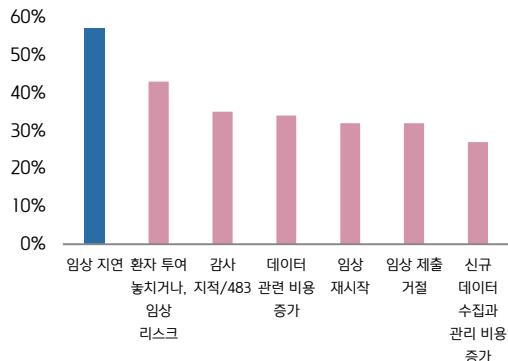
1상부터 3상까지 평균적으로 계획했던 임상 기간보다 30% 정도 지연되는데 이는 대부분 환자 모집과 모집한 환자 유지가 어렵기 때문이다. 임상 참여에 수 차례 병원을 오고 가는 번거로움과 불편함 등으로 임상 시험의 85%는 충분한 환자 수 유지에 실패하고 있다.

1상에서는 주로 건강한 환자를 모집하며 금전적인 혜택을 제공한다. 하지만 자신이 실험용 쥐가 된다는 불안감에 참여를 꺼려하거나 참여한다고 해도 실험에 적합한 질병이 없는 건강한 사람이어야 하기 때문에 탈락하기도 한다.

2상과 3상에서는 환자를 대상으로 모집하는데, 특히 항암제 환자 모집이 어렵다. 플라시보 군으로 분류될 수 있다는 우려와 생사를 다투는 상황에서 시험약이 표준치료보다 효과가 적을 수 있다는 불안감 등 때문이다.

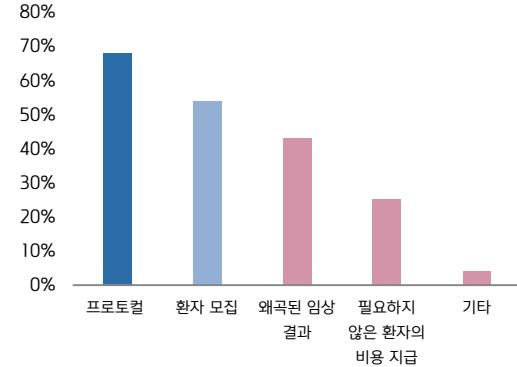
이 밖에도 프로토콜 디자인 때문에 환자 모집이 어려운 경우도 있다. 비현실적으로 너무 많은 환자 수를 디자인하거나, 너무 긴급한 환자를 대상으로 하는 경우 임상 기간이 길어지며 때로는 임상 프로토콜 수정으로 이어져 시간이 더 길게 소요될 수 있다.

#### 임상 데이터 발표에 문제가 되는 주요 원인



자료: Pharma Intelligence, 키움증권 리서치센터

#### 임상 지연되는 가장 흔한 이슈



자료: Pharma Intelligence, 키움증권 리서치센터

국내 업체들 또한 환자 모집 이슈 사례는 흔히 볼 수 있다. 녹십자랩셀의 NK 세포치료제 MG4101은 간암 화학색전술을 받은 후의 간세포암 환자 대상으로 '16. 1월 2상 시험계획 승인 받았고 첫 환자 투약은 '16.9월에 이루어졌다. 목표 환자 수는 78명이었으며, 2년이 지난 '18.9월 완료되었다. '16.6월 IPO 당시 '18년 상반기까지 2a상 완료를 목표로 했던 계획에서 소폭 늦어진 것이다. 임상 설계 후 의료환경이 급격히 변화하며 Grade B가 아닌 Grade A에서 색전술을 시행하는 등 의료 지원 증가로 환자가 조기에 발견되며 환자 모집이 당초 예상했던 기간보다 늦춰졌다.

엔지켐생명과학의 중증 진행성 유방암 화학 치료제 환자 대상(72명)으로 호중구감소증 치료제 EC-18 또한 '16.7월 미국 FDA로부터 2상 시험 승인받고 환자 모집 중이다. 오히려 '17.7월 임상을 시작한 구강점막염의 환자(90명) 모집이 더 빠르게 진행되고 있는데, 이는 호중구감소증 치료제가 중증 진행성 유방암 환자 대상이다 보니 모집 후 급격히 환자 상태가 나빠지는 등 돌발 이슈 등이 발생했을 것으로 추정된다. 구강점막염은 대안 치료제가 없어 환자 모집이 수월했을 것으로 보인다.

신라젠은 간암 환자 600명 대상으로 진행 중인데, '18.6월 중국에서도 3상 환자 모집을 개시하였다. '18년 말까지 380명이 모집되었으며, 현재 환자 수의 큰 차이는 없다. 간암 임상이 진행되는 동안 면역 항암제 옵디보가 간암으로 2차 치료제 적응증에 획득하였고, 에자이의 렌비마도 간암 1차 치료제로 허가 받아 치료 받을 수 있는 옵션이 증가했기 때문에 추정된다.

이 밖에도 아이진은 '15년 하반기부터 당뇨망막증 치료제 EG-Mirotin 당뇨병성황반부종있는 당뇨망막증 환자 30명 대상 2a상을 3년간 절반 정도의 환자만 모집되었다. 만성 당뇨 환자 대부분이 유럽에서 저용량 아스피린을 복용하는데, 기존 프로토콜에서는 아스피린 복용환자를 제외해야 했기 때문에 환자 모집이 어려웠다. 결국 저용량 아스피린 복용 환자군도 포함시키는 것으로 프로토콜을 변경해 진행하고 있다.

임상 지연 이슈는 국내외에서 흔하게 발생하는 일이나, 투자자 입장에서는 임상이 신속하게 진행될수록 신약의 성공 가치가 높아지기 때문에 임상 중에 해당 질병의 혁신적인 표준치료제가 출시되었는지, 너무 중증 또는 희귀 질환이라 모집이 어렵지 않은지 등 환자 모집 수와 속도를 확인하는 것이 중요하다.

흔히 우리가 글로벌 임상 특히 미국 임상 진입을 중요시 생각하는데, 미국 임상이 오히려 진행을 더디게 할 수도 있다. 미국에서 환자 모집을 하는 경우, 종종 표준치료(standard of care)의 대안으로 새로운 치료제를 받는 것을 꺼려하는 경향이 있기 때문이다. 오히려 표준치료 수가 적은 지역 및 치료제가 적은 지역에서 많은 환자를 모집하기 수월하다. 일례로 Health Decisions은 다발성경화증 환자 모집에 동유럽 지역을 선택하였는데, 환자 공급이 원활했고 서구 문화 및 경험 등이 유사해 퀄리티 입증하기 좋아 미국에서 환자 모집하는 것보다 모집율이 훨씬 빨랐다. 20개 빅파마 대상 설문조사에서 3상의 30%는 미국 이외 지역에서 수행하고 있다고 한다. 한미약품의 경우에도 지금은 반환되었지만, BTK 저해제의 임상 1상을 유럽에서 마치고 릴리에 8,000억원 기술 수출된 사례가 있다.

## >>> 신약개발 성패는 신속도와 높은 효능

정부 지원정책, 미충족 의료 수요 해결, 높은 효능 중요

정확도와 신속도로 임상에 성공한 대표적인 기업으로 릴리에 80억 달러 인수된 롱소(Loxo)가 있다. 롱소의 CEO Josh Bilenker는 '16년 임상 전략 공개에서 비트락비의 임상 속도에 가장 초점을 맞추고 있다고 언급하며, 환자 모집과 정부 규제에 집중하고 있다고 밝혔다.

FDA는 롱소의 비트락비(Vitrakvi, NTRK저해제)를 1상과 2상 데이터만 가지고 '18.11월 승인을 결정했는데, 이는 1상 개시하고 4년만에 이룬 성과이다. 항암제가 임상부터 승인까지 평균 8년이 걸리는 점을 감안하면 그 절반밖에 걸리지 않은 것이다. 최초 경구용 TRK 저해제 비트락비의 임상 성공 요인은 비트락비가 종양 유형에 관계없는 적응증으로 유전적 이상을 동반하는 암 환자를 타겟으로 한 선택적인 정밀 의료(precision medicine)였기 때문이다.

특정 암 종을 대상으로 할 경우 때로는 정상세포가 죽거나 효능이 작동하지 않는 경우 등이 발생하는데, 비트락비는 유전자 시퀀싱으로 특정 돌연변이 유전자 TRK(tropomyosin receptor kinase) 융합 환자를 대상으로 하였다. 대체할 수 있는 약이 없고, 진단으로 TRK 융합 돌연변이 유전자를 찾을 수 있어 환자 모집도 수월하였다. 희귀의약품(Orphan designation)과 혁신치료제(Breakthrough Therapy) 및 가속승인(Accelerated Approval)으로 지정된 것도 시간 단축에 큰 역할을 했다.

### 롱소의 비트락비 역사

날짜	세부 내용
2013.07	Array BioPharma로부터 비트락비 \$436mn에 기술 도입
2014.05	1상 개시
2015.04	1a 긍정적 결과 발표
2015.09	연조직육종 치료제로 희귀의약품(Orphan designation) 지정
2015.10	2상 첫 환자 등록
2015.11	1상 긍정적 데이터 발표
2016.7.13	혁신치료제(Breakthrough) 지정
2017.02	2상 환자 모집 완료
2017.03	2017 AACR에서 PoC 발표
2017.05	NTRK 융합 단백질 고형암 희귀질환(Orphan Drug) 지정
2017.10	긍정적인 탑라인 데이터 발표
2017.11	Bayer에 비트락비와 LOXO-195 \$1bn 기술 이전
2018.03	FDA에 NDA 신청
2018.05	FDA가 NDA 접수 및 우선 심사(Priority review) 지정
2018.11	FDA 승인
2019.01	릴리에 롱소 \$8bn에 인수

자료: GlobalData, FDA, LOXO, 키움증권 리서치센터

세계 최초 CAR-T 세포유전자치료제로 FDA 승인 받은 키티아의 임상 기간도 약 5년밖에 걸리지 않았다. 2012년 노바티스와 펜실베니아 대학교가 공동연구를 결정한 뒤, 2014년 1/2a상 결과가 나왔고 2016년 2상에서 놀라운 완전관해(CR) 데이터를 바탕으로 2017년 허가 받았다.

키티아도 희귀의약품 및 혁신치료제로 지정되면서 조기 시장 진출이 가능했으며, 임상에서 높은 관해율을 입증하였고, 기존 치료법으로 실패한 전이암 · 재발암에 높은 치료 효과를 나타내어 미충족 의료 수요(Unmet Medical Needs) 해결이 가능해 빠른 시장 진입이 가능했던 것으로 보인다.

### 노바티스 키티아의 역사

날짜	세부 내용
2011.08	펜실베니아 대학교 Cal June 교수, 3명 대상 CAR-T 세포 투여. 2명 4년 6개월 이상 생존율 증가
2012.08	노바티스와 펜실베니아 대학교 공동연구 결정
2014.01	ALL에 대한 희귀의약품(Orphan Drug) 지정
2014.10	1/2a상 30명 재발성 급성 림프구성 백혈병(ALL) 대상 완전 관해 90%
2015.12	ASH 학회에서 2상 CR 93% 중간 발표
2016.12	ASH 학회에서 2상(41/50) CR 82% 발표
2016.04	ALL 혁신치료제(Breakthrough Therapy designation) 지정
2017.02	BLA 허가 신청
2017.08	허가 승인

자료: GlobalData, FDA, Novartis, 키움증권 리서치센터

비트락비와 키티아의 공통점은 1) 정부의 신속한 허가, 2) 높은 미충족 의료 수요 충족, 3) 대리지표에서 높은 효능을 나타냈다는 것이다.

FDA로부터 희귀의약품, 혁신치료제 등 선정 받게 되면 FDA와 같은 미팅으로 개발 가속화, 롤링 리뷰(Rolling Review) 및 우선심사로 심사 기간을 단축할 수 있다. 국내에서 혁신치료제(BTD)는 한미약품의 올리타가 최초로 선정되었으나, 올리타는 현재 개발 중단되었고, 포지오티닙을 혁신치료제(BTD)로 지정하는 것을 시도하였으나, '18.10월 실패하였다.

\* 롤링 리뷰(Rolling Review)란 부분적으로 완성된 허가신청 섹션에 대해 먼저 심사 받을 수 있어, 전체 서류가 완성되기 힘들 때 활용되는 제도.

비트락비는 NTRK 유전자 융합을 가진 소아 및 성인 고형암 환자 대상 최초 치료제로 소아 환자 대상으로 높은 객관적반응률(ORR) 93%를 달성하였다. 키티아 또한 미충족 의료 수요가 높은 분야(재발성, 전이성 백혈병) 2상에서 높은 관해율(82%)을 나타내었다.

항암제는 평가변수가 생존율 기반이기 때문에 추적 관찰 기간 포함하는 경우 임상 기간이 매우 긴 것이 특징인데 비트락비와 키티아는 대리지표 기반으로 승인을 받아 임상 기간을 단축시켰다. 혁신형 치료제 선정되는 것도 미충족 의료를 해결 할 수 있는지도 결국은 임상 데이터가 잘 나오는 것이 핵심이다.

### III. 해외 항암 데이터 성공 사례

#### >>> 성공의 주요 지표

전체생존, 객관적반응율, 무진행생존 등에서 승패는 갈린다

환자 모집이 다 되어 완료되었다면, 이제 데이터 결과가 중요하다. 시장이 가장 크고 주목 받고 있는 항암제 주요 평가 지표를 살펴보자. ‘80년대 초기 FDA에서 요구했던 최적의 표준지표(‘Gold Standard’)는 전체 생존(OS, Overall survival)이며, OS는 환자에 직접적인 혜택을 주는 유일한 지표(end point)가 되었다.

1992년 FDA가 신속심사(Accelerated drug approval)을 도입하면서 제약/바이오 업계는 신약의 시장 출시 시기를 앞당기기 위해 대리표지자(Surrogate Endpoints)를 사용하게 되었는데, 대표적으로 객관적반응율(ORR, Objective Response Rate), 종양 진행까지의 시간(TTP, Time to Progression), 무질병생존(DFS, Disease Free Survival), 무진행생존(Progression Free Survival) 등이 있으며 특히 ORR은 승인 신청에 50% 가까이 사용되었다. ('90~'02년 통계).

2상의 대리표지자로 임상 효능을 예측할 수 있을 때 FDA가 신속승인을 지정해주고, 임상학적으로 의미 있는 종점(endpoint) 확인을 위해 관찰 기간을 줄여 주기도 한다. 항암제에서는 대리표지자로 객관적반응율(ORR)과 무진행생존(PFS)을 주로 사용한다. 전체 생존 데이터는 대규모 환자가 필요하며 추적 조사가 필요해 객관적 지표(ORR) 보다 데이터 확인 기간이 길지만, 직접적인 효능 측정이 가능하다는 점에서 임상 성공 여부의 가장 확실한 지표가 될 수 있다.

객관적 지표(ORR)는 혜택을 받은 환자의 부분 집합일 뿐 직접적인 환자의 혜택을 측정하는 방식은 아니지만, 간단한 임상으로 신속하게 데이터 확인이 가능해 빠른 출시가 가능하며 파트너쉽에도 유용하게 활용되고 있어 가장 많이(50%) 사용되고 있다.

## RECIST 1.1 기준 임상 용어

구 분	약 어	세부내용
CR(완전 반응)	Complete Response	병변이 모두 사라졌거나, 관찰되지 않음
PR(부분 반응)	Partial Response	병변 직경의 총합이 적어도 30% 감소
PD(진행성 질환)	Progressive Disease	병변 직경 총합이 적어도 20% 증가 또는 적어도 5mm 절대적 증가를 보여야함
ORR(객관적 반응율)	Objective Response Rate	부분 또는 완전 반응(PR+CR)의 최상의 전체 반응을 달성하는 환자의 비율

자료: Cytel, 키움증권 리서치센터

## 전체 생존(OS) 장단점

정의	치료 시작 후부터 사망에 이르는 시간
장점	<ul style="list-style-type: none"> <li>직접적인 효능 측정 가능</li> <li>편견없이 쉽게 측정 가능</li> </ul>
단점	<ul style="list-style-type: none"> <li>대규모 환자 수와 추적 조사가 필요</li> <li>암과 무관한 사망 포함</li> <li>후속 약물 등 영향 받을 수 있음</li> </ul>

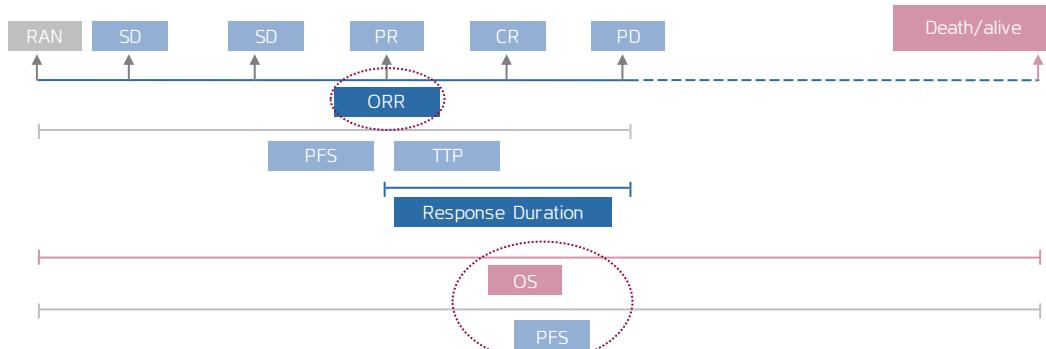
자료: Cytel, 키움증권 리서치센터

## 객관적 지표(ORR) 장단점

정의	사전에 정의된 최소한의 기간 동안, 사전에 정해놓은 양 이상의 종양 감소 보인 환자의 비율
장점	<ul style="list-style-type: none"> <li>Single-arm 연구에서 측정 가능</li> <li>좀 더 빠르게 작은 연구에서도 측정 가능</li> </ul>
단점	<ul style="list-style-type: none"> <li>혜택을 직접적으로 측정하는 것은 아님</li> <li>혜택을 받은 환자의 부분 집합일 뿐</li> </ul>

자료: Cytel, 키움증권 리서치센터

## 대리표지자 효능 종점



자료: Cytel, 키움증권 리서치센터

## >>> 데이터에서 대규모 딜까지

### 반응율 70% 이상의 놀라운 계약 체결로 이어졌다

최근 2~3년간 임상 데이터 후 대규모 파트너쉽 계약으로 이어진 사례를 분석해보았는데, 공통적인 특징이 존재하였다. 대부분 1/2상에서 효능 데이터, 특히 객관적 반응율(ORR)이 70% 이상이면서 여러 암에 적용되는 경우 ‘조(\$ Billion)’ 단위 이상의 파트너쉽 체결로 이어졌다.

록소의 비트락비가 암 종에 상관없이 특정 돌연변이 유전자 TRK(tropomyosin receptor kinase) 융합 환자를 대상 객관적반응율(ORR)이 76%를 달성하며 TRK 저해제 관련 2개 물질을 바이엘리 \$1.5bn에 기술 이전하였다. 넥타는 NKTR-214(IL-2)가 흑색종에서 BMS의 옵디보와 병용시 ORR이 73%를 기록하자 9개 암종 및 20개 적응증 대상으로 \$3.6bn 규모로 파트너쉽을 체결하였다. 넥타의 추후 데이터가 이전 발표 데이터(ORR 73%) 보다 낮게(40~50%) 나오면서 실망감에 큰 폭의 주가 하락이 있었다. 이로 인해 초반의 높은 반응율이 추후 낮아질 수 있다는 우려도 제기되고 있으나, 지난해 말 알제닉스가 혈액암학회(ASH)에서 급성 골수성 백혈병(AML) 환자 대상 ORR이 92%의 높은 반응율을 보여 얀센 계열사 Cilag와 \$1.8bn(약 2조원)의 딜을 성사시켰다. 에자이의 렌비마 또한 키트루다와의 병용 요법으로 간암 대상 1b/2상에서 ORR 70%를 기록하자, 여러 암 종 대상으로 \$5.7bn 규모의 파트너쉽을 체결하였다. 결론적으로 높은 반응율은 업계 주목을 받게 되고, 대규모 ‘딜(Deal)’로 이어진다는 점을 감안하면, 향후 국내업체들의 항암제의 반응율을 주목해서 볼 필요가 있다.

### 학회 등에서 발표 후 대규모 금액으로 파트너쉽 체결 사례

(단위, \$ mn)

날짜	총 딜 규모	계약금	회사명	관심 분야	임상 현황	적응증	데이터
'18.03.08	5,755	\$750 (현금 300mn + 450mn R&D 투자)	Eisai – Merck	렌비마(Lenvima)와 키트루다(Keytruda) <b>병용</b> 요법 공동개발과 판매 제휴.	출시	신장 세포암, 자궁내막암, 두경부암, 요로상피암, 비소세포폐암, 흑색종 즐기세포암 등	- 간암 1b/2상 ORR 70% (2017/12/01) - ASCO 2018 1b/2상 간암 ORR 63.3%, 두경부암 40.9%, 자궁내막암 39.6%
'18.02.15	3,630	\$1,850mn (현금 1,000mn + 지분투자 850mn)	Nektar – BMS	NKTR-214 와 옵디보+여보이 <b>병용</b> 공동 개발 및 상용화	2상	9 종 암 + 20 개 적응증	- 흑색종 1/2상 ORR 73% (2017/11/11) 콩팥세포암종 ORR 57%, 비소세포폐암 60% - ASCO 2018 1/2 상 흑색종 ORR 42%, 간암 53%, 요로상피세포암 60%
'18.12.03	1,800	\$500mn (현금 300mn + 지분투자 200mn)	Argenx – Cilag	Cusatuzumab(ARGX-110) 공동개발	1/2상	급성골수성백혈병과 고위험 골수 형성이상 증후군	- 2018 ASH, AML 환자 대상 ORR 92%, CR 82%(2018.12.1)
'17.11.14	1,550	\$400mn	Loso – Bayer	TRK 저해제 비트락비 LOXO-101 와 LOXO-195	출시	암 종 무관 NTRK 유전자 융합	- ASCO 2017, LOXO -101 ORR 76% 발표 - LOXO-101 소아환자 1상 ORR 93% (2017/12/05) - 비트락비 여러 고형암종 ORR 75%로 신속 승인('18.11/28)

자료: 각 사, 키움증권 리서치센터

## Eisai 주가 추이와 이벤트



자료: Bloomberg, 키움증권 리서치센터

## Nektar 주가 추이와 이벤트



자료: Bloomberg, 키움증권 리서치센터

## Argenx 주가 추이와 이벤트



자료: Bloomberg, 키움증권 리서치센터

## LOXO 주가 추이와 이벤트



자료: Bloomberg, 키움증권 리서치센터

올해 발표가 예상되는 항암제는 한미약품의 포지오티닙 2 상 ('19.4Q), 유한양행의 레이저티닙 2 상 (ASCO 발표), 제넥신의 하이루킨 1b 상 병용(SITC 학회), 신라젠의 펙사백과 옵디보 1b 상 병용 (ASCO 발표) 및 리제너론의 세미필리맙(cemiplimab)과 펙사백 정맥(IV) 투여 1b 상 병용 ('19.2H) 등이 예정되어 있다.

## IV. 올해 해외에서 주목하는 데이터

### >> 면역항암제는 언제나 화두

#### 면역항암제 병용 특히 이중항체와 항암바이러스

글로벌 제약/바이오 전문 리서치 기업 GlobalData가 '18년말 159개의 글로벌 제약/바이오 업체를 대상으로 설문조사를 시행한 결과, 가장 많은 응답자(31%)가 여전히 면역항암제 개발을 기대하고 있다고 답했다.

#### 2019년 제약/바이오 트랜드 설문조사



자료: GlobalData, 키움증권 리서치센터

올해에도 면역항암제가 적응증 확장 등으로 업계에 중요한 영향을 미칠 것으로 예상된다. 화이자의 면역관문억제제 티센트리ック(Tecentriq)과 화학의약품 병용으로 전이성 유방암과 소세포암 미국 FDA 승인이 전망된다. 이 밖에도 BMS의 옵디보와 여보이 병용요법에 대해 메가베이스(Mb) 당 10개 이상의 변 이를 나타내는 TMB를 동반한 진행성 비소세포폐암 1차 치료제 승인 여부 결정이 기존 2월에서 옵디보가 자진 승인신청 철회하여 5월로 연장되었다. BMS는 PD-L1 발현율과 TMB의 관련성 자료를 보충하여 재신청할 계획이다. TMB가 새로운 바이오마커가 될 수 있는지 주목되는 대목이다.

면역항암제 병용 연구 또한 증가하고 있는데, 특히 면역관문억제제, 이중항체, 항암 바이러스 등 병용 성과가 기대된다. 이중항체의 가능성이 부각되며, 작년말부터 빅파마의 적극적인 이중항체 파이프라인 확보 움직임이 나타나고 있다. 대부분 전임상~임상 1상 사이의 초기 물질 도입이었으며, 자사 제품과 병용 시너지를 노린 파이프라인 확보로 판단된다.

올해 미국종양학회(AACR)에서 여러 혁신 이중항체 데이터가 발표 될 것으로 보여, 이중항체에 대한 관심은 더욱 높아질 것으로 보인다. Amgen은 이중항체 플랫폼 BiTE 기반의 흑색종 치료제 AMG 757(CDH19 x DLL3) 발표가 예정되어 있으며, Incyte의 이중항체 물질 INCMGA0012 (PD-L1 x 4-1BB) 고형암 적응증 1상도 발표가 예정되어 있다.

이중항체는 2000년대 초반 지금의 면역관문억제제와 같이 차세대 항체로 각광 받았다가, 이후 임상 효능 저하 및 대량 생산의 어려움 등으로 관심에서 멀어졌다. 2014년말 암젠이 첫 이중항체 물질 블린사이토(백혈병)이 신속심사 대상으로 분류되어 미 FDA 허가 신청 3개월만에 승인을 받고 다시 주목 받기 시작했다. 급성림프모구성백혈병(ALL) 환자의 생존기간이 5개월인데, 블린사이토의 완전관해(CR) 가 43%를 기록하였고 치료 1주기만에 81%의 반응이 나타나는 등 높은 치료효과는 나타내었기 때문이다.

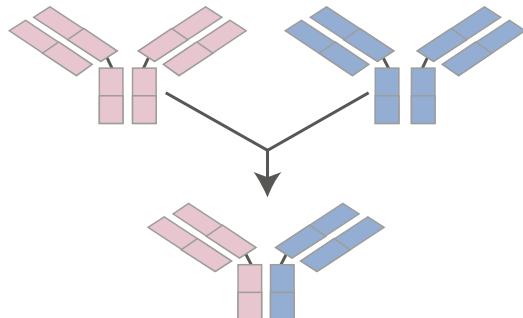
면역학 지식이 쌓이고 항체 공학 기술 발전으로 최근 이중항체의 단점을 극복한 물질들이 전임상에서 많은 데이터를 내놓고 있다. 국내 이중항체 개발 기업으로 에이비엘바이오, 유틸렉스, 파멥신, 앱클론 등이 있으며, 개발 단계는 글로벌업체들에 비해 크게 뒤쳐져있지 않다. 효능은 추후 임상에서 확인 가능하다.

#### 단클론 항체와 이중항체 장점 비교

단클론 항체	이중특이성 항체
우수한 약물동력학 (pharmacokinetics)	다양한 이중특이성 항체 제작 가능
긴 반감기	결합특이성 향상 및 효율적인 표적인지
비교적 간단한 생산 및 분리정제 과정	치료 효과를 증진시킬 수 있는 최적의 활성 분자 선택 가능
생체 내에서 매우 안정	생체 조직 침투율 향상

자료: 생화학분자생물학회소식, 키움증권 리서치센터

#### 이중항체 설명



자료: Atta-ur-Rahman School of Applied Bioscience, 키움증권 리서치센터

#### 최근 이중항체 파트너쉽 체결 현황

개발업체	확보업체	주요 물질	금액	날짜	비고
Molecular Partners	Amgen	MP0310(FAPx4-1BB)	547	2018.12.19	전임상. 암젠의 항암제와 병용 염두
Agenus	Gilead	AGEN1423(TME conditioning), AGEN1223(Treg), AGEN2373(4-1BB)	1,850	2018.12.20	가장 앞선 단계는 AGEN1423 임상 1상 진입
Biomunex	Sanofi	BiXAB 플랫폼	비공개	2019.1.16	플랫폼 기반 2 개 이중항체 전임상 중
Merck	GSK	M7824(TGF-β x PD-L1)	4,200	2019.2.6	NSCLC 2 상 중. PD-1 불응 적응증 겨냥. 병용 계획
Teneobio	AbbVie	TNB-383B(BCMA x CD3)	90+	2019.2.11	다발성골수종 '19.1H 1상 진입 예정. 계약금 \$90mn
난징정타톈칭 (NJCTTQ)	Abpro	DiversImmune 플랫폼	4,000	2019.2.28	R&D 지원금 6,000 만 달러 지급

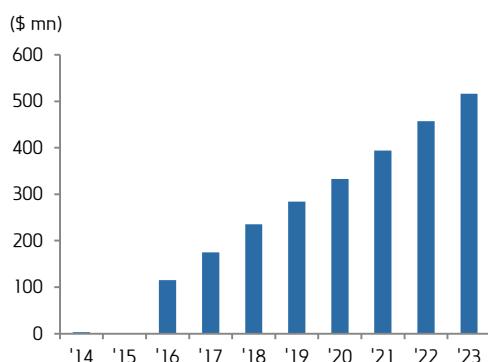
자료: GlobalData, 키움증권 리서치센터

## 국내 이중항체 개발 현황

기업명	물질	적용증	개발단계	비고
에이비엘바이오	ABL001(anti-VEGF x DLL4)	고형암	I 상	Trigger 약 6천억원 L/O. 아바스틴 대비 우수. Best-in-class
	ABL301(Synuclein x BBB)	파킨슨	Late Discovery	BBB 셔틀 플랫폼
	ABL10X(TAA x 4-1BB)	-	Late Discovery	T 세포 관여. 간 독성 없음
	ABL50X(I/O x I/O)	-	Late Discovery	면역 항암제 이중항체. I-Mab 과 공동연구 중
유틸렉스	EU901(TAA x 4-1BB)	암	전임상	4-1BB를 기본으로 T 세포와 암세포를 연결하여 암을 치료
	EU902(TAA x AIRTR)	암	전임상	
파멥신	PMC-001(anti-VEGFR2 x Tie2)	암	전임상	글로벌 지역 Triphase L/O,
	PMC-122(anti-PD-L1 x CD47)	암	선도물질	중국/한국 지역 3SBio L/O
앰클론	AM105(EGFR x 4-1BB)	대장암, 폐암	전임상	19.3 월 전임상 완료
	AM201(TNFa x IL6)	류마티스관절염	전임상	'19년 1상 진입

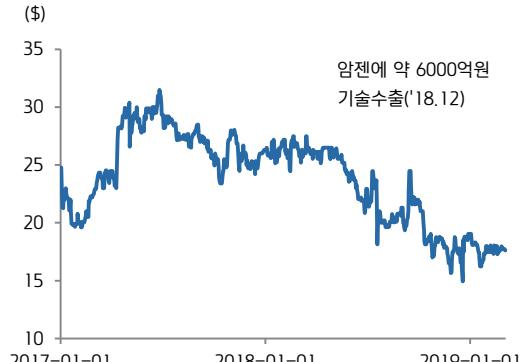
자료: 각 사, 키움증권 리서치센터

## 블린사이트 매출 추이 및 전망



자료: GlobalData, 키움증권 리서치센터

## Molecular Partners 주가 추이



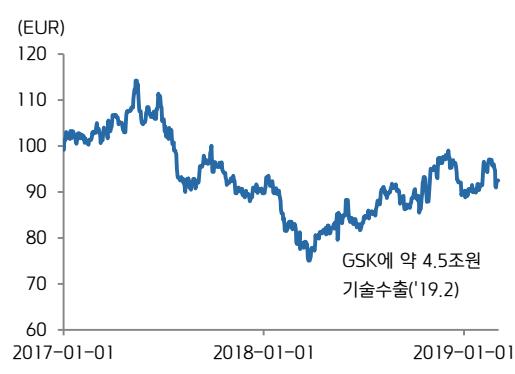
자료: Bloomberg, 키움증권 리서치센터

## Agenus 주가 추이



자료: Bloomberg, 키움증권 리서치센터

## 머크 주가 추이



자료: Bloomberg, 키움증권 리서치센터

## 해외 이중항체 개발 현황

회사명	시가총액	물질명	구조	적용증	현황	비고
Amgen	\$ 120 bn	Blinacyto	CD19 + CD3	급성림프구성 백혈병	'16년 출시	
Roche	\$240 bn	Hemlibra	factor IXa + factor X	A 형 혈우병	'17년 출시	
Immunomedics	\$ 3.2bn	IMMU-132	TROP-2 + EGP-1 antigen	고형암/3 종음 성유방암	2 상	
Merus	\$ 292mn	MCLA-128	HER2 + HER3	유방암	2 상	이중항체 전문기업
		MCLA-158	Lgr5 + EGFR	고형암/3 종음 성유방암	1 상	
		MCLA-117	CD3 + CLEC12A	급성 골수성 백혈병	2 상	
AbbVie	\$ 118bn	ABT-165	VEGF + DLL4	전이성대장암	2 상	2 차 치료제
Incyte	\$18.9bn	INCMGA0012	PD-L1 x CD137(4-IBB)	고형암	1 상	
Agenus	\$ 372 mn	AGEN1423	미세종양환경(TME) 타겟		1 상	길리어드에 5 개 물질 L/O(12/20)
		AGEN2373	CD137(4-IBB) 타겟		1 상	
		AGEN1223	조절 T 세포 고갈		1 상	
OncoMed	\$32mn	Navicixizumab	VEGF + DLL4	난소암	1 상	탁솔과 병용 1 상 중. PD-1 병용 임상도 하고 있음 아스트라제네카가 '07년 인수(53% 프리미엄) \$15.6bn 2 차 치료제
MedImmune	-	MEDI5752	CTLA-4 + PD-1	고형암	1 상	
Glenmark	\$2.4bn	GBR 1342	CD38 + CD3	다발성골수종	1 상	
Zymeworks	\$476mn	ZW25	HER2 + HER2	담도암 등	1 상	이중항체 ZW25 가 lead 파이프라인. Best in class HER 2 타겟
MacroGenics	\$999mn	MGD013	PD-1 + LAG-3 DART	유방암, 난소암 등	1 상	First-in-Class
		MGD014	HIV + CD3 DART	HIV	1 상	
Aptevo	\$36mn	APVO436	CD3 + CD123	골수이성형증	1 상	
		APVO210	CD86 + IL10	자가면역질환	전임상	
Molecular Partners	\$ 374mn	MP0310	FAP x 4-IBB 타겟. CD4 + CD8 활성화	항암제	전임상	암젠에 L/O('12.19). 암젠의 자체 이중항체 플랫폼 BiTE 적용하여 병용투여. 암 조직에서만 활성화하는 2 세대 4-IBB agonist

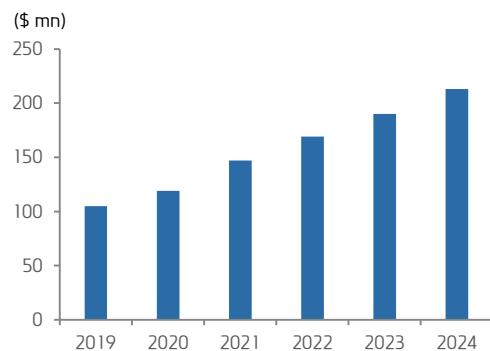
자료: 각 사, 키움증권 리서치센터

첫 FDA 승인 받은 항암 바이러스 임리직(Imlytic)은 안타깝게도 출시 시기에 면역관문억제제 옵디보와 키트루다가 흑색종 적응증 획득으로 매출 전망이 그리 밝지 않다. 임리직의 2019년 매출액은 \$105mn에서 연평균 15%씩 성장하여 2024년 \$213mn이 전망되어 글로벌 블록버스터(연 1조원 이상) 급에는 미치지 못한다. 다만, 면역관문억제제와 병용이 기대된다. 흑색종 분야에서는 BMS의 옵디보가 Merck의 키트루다를 압도하고 있어, 머크의 키트루다와 암젠의 임리직 흑색종 병용 데이터가 중요하다. 임리직과 키트루다는 713명 대상 병용 1차 치료제 1b/III상 (Masterkey-265)중으로 1b상에서 ORR이 48%로 옵디보+여보이 ORR 50%와 유사하였고, 안전성은 더욱 높았다. 옵디보+여보이에서 73%가 심각한 부작용을 나타내어 43%가 치료를 중단하였다. 키트루다의 흑색종 임상 중단 비율은 9%에 불과했으며, 임리직도 3등급 이상의 부작용은 3% 이하였다. 옵디보와 여보이 병용 PFS가 11.5개월이었는데, 임리직과 키트루다의 PFS는 아직 발표되지 않았다. 1차 주요 지표는 무진행생존(PFS)과 전체 생존(OS)으로 2022년 결과가 나올 것으로 기대한다.

**항암바이러스와의 병용 기대감은 빅파마의 M&A에서도 나타나는데, 머크가 '18.2월 호주의 바이랄리틱스(Viralytics)를 \$394mn 인수하며 항암바이러스 Cavatak 확보하여 정맥 주사로 비소세포폐암, 방광암, 흑색종 등의 병용이 가능해졌다. 머크는 임리직과도 병용 임상을 하고 있으나, 임리직은 흑색종에만 한정되어 있기 때문에 바이랄리틱스를 인수한 것으로 보인다. 머크는 말기 흑색종 환자 대상 Cavatak과 키트루다 병용 1b상에서 객관적반응률(ORR) 61%를 확인하고 인수를 결정하였다. 존슨앤존슨도 '18.5월 항암 바이러스 스타트업 BeneVir Biopharm \$1bn에 인수하였고, 베링거인겔하임도 '18.9월 ViraTherapeutics를 EUR 210mn(USD 240mn)에 인수를 결정하였다.**

이 밖에도 지난 12월 Science Translational Medicine에 임리직, 노바티스의 메키니스트(Mekinist, MEK저해제)와 항 PD-1 병용 투여시, 동물실험에서 100%에 가까운 종양 감소를 확인하며 상황은 점점 고무되고 있다. 국내에서는 신라젠이 옵디보와 1b상 병용 데이터를 올해 중순, 리제너론의 립타요와 정맥주사 병용 데이터를 올해 하반기 발표할 것으로 예상된다.

### 임리직 매출 전망



자료: GlobalData, 키움증권 리서치센터

### 항암바이러스 M&A 사례

날짜	피인수	인수	금액 (\$ mn)
2013.08	Onyx	Amgen	10,400
2018.02	Viralytics	Merck	394
2018.05	BeneVir Biopharm	Janssen	1,040
2018.09	ViraTherapeutics	Boehringer Ingelheim	240

자료: 각 사, 키움증권 리서치센터

## V. 올해 국내 기대되는 데이터

### >>> 뛰어난 효능 기대, POC 증명으로 기술수출 가능성 높은 종목

최근 미국 종양학회(AACR) 초록으로 학회 기대감 반영이 되며 제약/바이오 지수의 흐름은 긍정적이었다. 3월말 AACR 학회 개최와 ASCO도 있어 향후 학회 모멘텀은 계속될 수 있겠으나, 혁신적인 효능 데이터 보다는 전임상 결과 비중이 더욱 높기 때문에 단기적으로 투자 심리 개선에 그칠 가능성이 높다.

우호적인 투자심리 개선이 지속되려면 결국 뛰어난 효능 데이터 발표로 향후 글로벌 블록버스터 신약이 기대되거나, 개념증명(POC) 데이터가 기술 수출 계약으로 이어진다면 가능할 것으로 보인다. 국내 업체가 개발한 신약이 1) 미충족 의료수요가 높은 분야에서 2) 뛰어난 효능을 나타내는 물질이 3) 정부 정책의 지원을 받아 신속하게 시장에 출시된다면 글로벌 블록버스터로 도약에 한층 다가갈 수 있기 때문이다.

올해 발표될 것으로 예상되는 주요 임상 데이터 스케줄(아래 표 참고)을 살펴보면, 미충족의료수요가 높거나 차세대 플랫폼을 보유하고 있는 기업의 데이터 발표가 기대된다. 또한, 최근 해외 이중항체분야에서 적극적이고 활발한 파트너쉽이 체결되고 있어 관련 개발 기업들도 눈 여겨 볼만 하다.

유한양행은 레이저티닙의 2상 결과 발표와 이르면 올해 말~'20년 얀센의 이중항체 약물과 병용 1b상 결과가 예정되어 있다. 2상 완료 후 3상 진입으로 대규모 마일스톤 유입이 예상되기 때문에 2상 성공은 추후 대규모 마일스톤 유입을 의미한다. 또한, 얀센의 약물과 병용에서 높은 효능이 나온다면 타그리소 뿐만 아니라 폐암 분야에서 키트루다와도 경쟁 해볼 수 있는 의미 있는 글로벌 블록버스터 탄생도 가능하기 때문에 1b 병용 데이터가 기대된다.

이중항체는 전임상 데이터만 잘 나온다면 빅파마가 병용을 목적으로 기술 도입할 가능성이 있다. 앱클론은 대장암 이중항체 AM105(EGFR x 4-1BB)가 3월 중순 데이터 패키징 완료되어 올해 파트너쉽 기대감이 있다.

올릭스는 중순 발표가 예정된 POC 데이터가 중요하다. 차세대 RNAi 플랫폼의 성공 여부와도 관계가 있어 파이프라인 확장 및 기술수출 가능성이 높아지기 때문이다. 황반변성치료제 전임상 결과도 중하순에 예정되어 있다. RNAi 치료제 물질과 플랫폼 파트너쉽은 '18.10월부터 하나 둘 체결되고 있다.

엔지켐생명과학 또한 2건의 2상 결과가 올해 발표 될 것으로 보이는데, 구강점막염이 중순에 완료되어 먼저 발표 할 수 있을 것으로 보인다. 같은 기전이기 때문에 구강점막염에서 성공한다면 호중구감소증의 성공 가능성도 높아질 것으로 예상한다. 2상 결과에 따라 기술수출과 빠른 출시가 가능하다.

커버리지 중에서는 향후 월등한 효능 데이터가 기대되는 유한양행을 최선호주로 추천하며, 이중항체 기술 수출 기대감 있는 앱클론, POC 데이터 발표를 앞둔 올릭스와 엔지켐생명과학을 관심종목으로 추천한다.

## 올해 주요 임상 데이터 스케줄

구 분	업체명	19.1Q	19.2Q	19.3Q	19.4Q
	한미약품	· GLP2 analog 1Q 진입	· Triple Agonist(NASH) 1 상 완료 · 안센 LAPS- GLP/GCG 2 상 종료 · 오락솔 3 상 결과 · LAPS Insulin 1 상 완료 · FLT3 항암제 1 상 진입		· 포지오티닙 2 상 결과 · 오락솔 3 상 완료 · 안센 LAPS- GLP/GCG 3 상 진입 · Triple Agonist (NASH) 2 상 진입
	유한양행		· YH25448 2 상 (ASCO) 발표		· YH25448 3 상 진입
	동아에스티			· DA-1241(GPR119 agonist) 2 형 당뇨 1b 완료 · DA-3880(네스프 BS) 일본 승인	· DA-7218 항생제. 폐렴 적응증 추가 글로벌 상용화
임 상	종근당				· 이중항체 전임상 완료
	바이로메드			· VM-202 3-1 임상 완료 및 결과 확인(8~9 월)	
	제넥신				· 하이루킨 1b 고형암 병용 임상 (SITC)
	신라젠		· 펙사벡 무용성 평가 결과 ('19.1H) · 트랜스진, 펙사벡+옵디보 1b 상 (ASCO)		· 사노피/리제너론 IV 병용 1b 상 결과('19.2H)
	메지온	· 유데나필 3 상 결과(3 월)			
	올릭스		· 비대흉터 2Q19 1 상 종료		· 황반변성 1/2 상 진입
	엔지켐생명과학		· 구강점막염 2 상 완료	· 호중구감소증 2 상 완료	

자료: 각 사, 키움증권 리서치센터

유한양행 (000100)



## BUY(Maintain)

주가(3/11) 261,000원

목표주가 320,000원

이제 어엿한 신약개발 회사다. 높은 효능을 나타낼 것으로 기대되는 레이저티닙과 JNJ-372 1b상은 올해 완료되어 '20년 데이터 발표 할 수 있을 것으로 예상된다. 이 외에도 미충족의료수요가 높아 길리어드에 기술수출한 NASH 치료제 선도물질 도출이 올해말 예정이며, 신규 항암제 2개가 전임상에서 면역항암제(PD-L1)와 시너지 효과를 확인하는 등 파이프라인이 풍부해지고 있다. '19년 실적 또한 이익개선이 높은 해가 될 것으로 보여 목표주가 320,000원 커버리지 내 Top Pick 유지한다.

## Stock Data

KOSPI (3/11)	2,138.10pt
시가총액	33,860억원
52주 주가동향	최고가 최저가 265,500원 160,283원
최고/최저가 대비 등락	-1.69% 62.84%
주가수익률	절대 상대 1M 7.0% 6M 13.4% 1Y 28.1%
	9.1% 21.1% 47.3%

## Company Data

발행주식수	13,013천주
일평균 거래량(3M)	77천주
외국인 지분율	23.33%
배당수익률(18E)	0.91%
BP (18E)	131,650원
주요 주주	유한재단 외 15.67%

## Price Trend



## 드라마의 역사는 병용으로 쓴다

## &gt;&gt;&gt; 레이저티닙 드라마틱한 병용데이터 기대

지난 2018년 세계 종양학회(ASCO)에서 레이저티닙의 1/2상 데이터를 발표하였는데, 객관적반응률 61%로 타그리소와 유사한 효능에 더 높은 안전성을 나타내었다. 1/2상 데이터를 보면, 올해 중순 나올 레이저티닙의 2상 데이터가 타그리소 대비 월등히 잘 나올 것이라 기대감은 높지 않다. 다만, 주목해야 될 부분은 얀센의 이중항체 물질 JNJ-372(61186372, 단독 1상 중)와 레이저티닙의 병용 데이터일 것이다. 레이저티닙과 JNJ-372와 병용 1b상은 현재 환자 모집 중으로 올해 임상을 마치고 '20년 2상 진입이 예상된다.

## &gt;&gt;&gt; NASH, 항암제 등 풍부해지는 신약

레이저티닙 외에도 미충족 의료수요가 높은 분야인 NASH 치료제는 올해말 선도물질 도출이 예상되어 길리어드로부터 관련 마일스톤 유입이 있을 것으로 전망되며, 이는 추정치에 포함시키지 않았다. 2019년 미국 종양학회(AACR)에서 PD+L1과 시너지를 확인한 YH25248(선택적 PI3K 저해제)과 YH29143(항 TIGIT) 항암제 2개가 공개될 예정으로 신약개발 회사로의 면모를 갖춰가고 있다.

## &gt;&gt;&gt; 이익 성장의 해로 밸류에이션 부담 적어

'19년 매출액은 1.6조원(YoY +6%), 영업이익은 762억원 (YoY +52%)으로 마일스톤 유입으로 수익성 개선이 전망된다. 레이저티닙 계약금 330억원 중 280억원은 3상 진입하는 하반기 유입이 예상된다. NASH 계약금은 1분기내 인식이 전망된다. '18.2Q 유한화학의 일회성 이슈로 기저 효과도 있어 대체적으로 양호한 실적 개선이 기대된다.

투자표, IFRS 연결	2016	2017	2018P	2019E	2020E
매출액(억원)	13,208	14,622	15,188	16,102	17,087
보고영업이익(억원)	978	887	501	762	811
핵심영업이익(억원)	978	887	501	762	811
EBITDA(억원)	1,407	1,409	960	1,235	1,296
세전이익(억원)	2,049	1,449	893	1,234	1,345
순이익(억원)	1,612	1,096	583	935	1,019
자배주주지분순이익(억원)	1,612	1,090	574	921	1,004
EPS(원)	12,391	8,379	4,615	7,402	8,069
증감율(%YoY)	27.9	-32.4	-44.9	60.4	9.0
PER(배)	14.8	25.0	45.4	28.3	26.0
PBR(배)	1.6	1.7	1.6	1.5	1.5
EV/EBITDA(배)	14.7	16.8	24.5	18.5	17.1
보고영업이익률(%)	7.4	6.1	3.3	4.7	4.7
핵심영업이익률(%)	7.4	6.1	3.3	4.7	4.7
ROE(%)	11.3	7.1	3.6	5.6	5.8
순부채비율(%)	-19.4	-22.9	-25.0	-27.6	-30.0

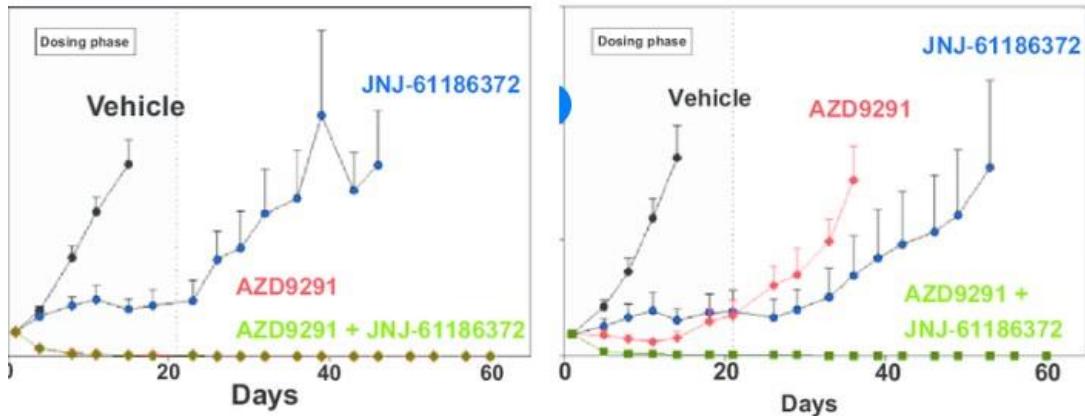
## >>> 레이저티닙 도입의 속내

레이저티닙의 진짜 도입 목적은 병용이었다

레이저티닙이 타그리소보다 안전성이 높게 나왔지만 효능은 비슷하였다. 그렇다면 왜 얀센이 레이저티닙을 약 1.4조원에 기술 도입하였을까?

아래 그림을 보자.

J&J의 JNJ-372와 타그리소 병용 데이터



자료: ResearchGate, 키움증권 리서치

2016년 7월 얀센의 이중항체 물질 JNJ-372와 타그리소의 병용 전임상 데이터인데, 병용 시 종양 감소 효과가 드라마틱하다. 얀센이 타그리소와 손을 잡지 않은 이유로는 어차피 병용 임상은 1상부터 해야 하기 때문에 선택권이 있다면 굳이 타그리소와 하지 않아도 됐을 것이며, 레이저티닙이 아직 임상 중에 있기 때문에 얀센 입장에서 가치 협상에 더 유리했을 것으로 보인다. 또한, 1/2상에서 타그리소와 유사한 효능 대비 안전성이 높아 병용 임상에서 독성 우려가 적을 수 있다는 점도 긍정적이었을 것으로 추측된다.

또한, 레이저티닙과의 JNJ-372 병용 데이터가 전임상처럼 높게 나온다면, 폐암치료제에서 타그리소를 제칠 수 있을 뿐만 아니라 키트루다와도 경쟁 해볼 수 있는 의미 있는 글로벌 블록버스터 신약 탄생도 가능하다.

JNJ-372(비소세포폐암 1상)은 돌연변이 형태로 암 세포 증식에 중요한 역할을 하는 표피성장인자 수용체(EGFR)과 간세포 성장인자 수용체(HGFR:cMet) 타겟 이중항암항체이다. 종양세포의 증식을 억제할 것으로 기대하고 있으며, JNJ-372 단독 1상은 90명의 환자를 대상으로 '20년초 임상 완료가 예상된다. 레이저티닙과 병용 임상은 올해 임상 완료가 예정되어 있어, '20년초 높은 효능의 데이터를 기대해 볼 수 있겠다.

## 레이저티닙, ASCO 발표 자료 1

환자수	118명
객관적반응율(ORR)	61%(n=110)
T790M+대상 ORR	66%(n=92)
뇌전이	55%(n=11)
부작용	가려움증(12%), 식욕 감소(11%), 뾰루지(11%), 변비(10%)

주: T790M은 EGFR-TKI 내성이 생긴 유전자 양성환자를 의미함

자료: 유한양행, 키움증권 리서치

## 레이저티닙, ASCO 발표 자료 2

QD	20mg	40mg	80mg	120mg	160mg	240mg
평가 가능 환자(n)	2	25	18	22	18	7
ORR n(%)	2(100%)	16(64%)	11(61%)	16(73%)	10(56%)	6(86%)

자료: 유한양행, 키움증권 리서치

## 미국 FDA 승인 받은 폐암치료제

	1 세대	2 세대	3 세대
작용	폐암세포 증식을 명령하는 EGFR에 붙어 신호전달을 막음	ErbB Family 모두 차단하여 내성 위험 낮춤. 종양 성장/전이/대사 경로 차단	EGFR TKI 사용환자에서 T790M 변이 내성 극복
제품명	이레사 (아스트라제네카) 타세바 (제넨텍)	지오토립 (베링거인겔하임)	타그리소 (아스트라제네카)
무진행생존기간(PFS)	10.9 개월(이레사), 10.4 개월(타세바)	13.6 개월	18.9 개월
문제점	EGFR 중 ErbB1만 차단하며 2차 돌연 변이로 인한 내성 생길 수 있음. 치료제가 수용체에 붙었다 떨어졌다 하기 때문에 신호전달 억제 효과가 줄어듬	내성 위험 줄었으나, 기존 치료제 내성 극복하진 못했음	1 차 치료로 타그리소를 사용할 경우 C797S 같은 다른 내성 변이가 얼마나 빨리 등장할지 명확하게 밝혀진 바 없음
등장시기	2000년대 초반	2013년 7월	2016년 5월
의약품 가격	이레사 \$59.65 (20ml per sol) 타세바 \$94.95 (25mg per tab)	\$ 284.07 (20mg per tab)	\$508.94 (40mg per tab)

자료: 업계 자료, 키움증권 리서치

## >>> 신규 항암제 물질

### YH25248(선택적 PI3K 델타 저해제)

동사의 YH25248은 선택적 PI3K 델타 저해제로 면역 세포에 존재하는 PI3K가 B세포 분화와 조절 T 세포(Treg)을 활성화 시킨다. Treg 세포 매개성 면역억제제는 면역관문억제제 기전을 저해하는 주요 요소라 판단하여 이를 선택적으로 저해하는 물질이며, 동물 실험에서 조절 T세포의 활동을 줄인다는 것을 확인하였다.

소伦토와 합작회사 이뮨온시아가 PD-L1의 면역관문억제제를 개발하고 있기 때문에, YH25248과 병용 하려는 것으로 보인다. 유사 물질을 연구하고 있는 회사로 길리어드가 2014년 FDA로부터 B세포 비호지킨 림프종 신약 자이델릭 ‘Zydelig’ (PI3K 델타 저해제) 승인받았다. 사용할 수 있는 환자 수가 드물어 ‘17년 글로벌 매출액 \$149mn에 그쳤다. 중국 Shanghai YingLi Pharmaceutical 업체가 YY-20394(PI3K δ 억제제) 1상을 하고 있으며, 2016년 유방암 전임상 모델에서 PD-L1과의 시너지 효과를 앞서 확인한 바 있다.

### YH29143(항 TIGIT)

TIGIT(T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains)은 T세포 수용체로 조절과 기억 T세포 및 NK 세포에 높게 분포되어 있다. TIGIT가 종양내 T세포와 NK세포 반응을 어렵게 하는 것으로 알려져 있다. YH29143은 T세포 활동력을 높이고, 조절 T세포(Treg) 활동을 억제하였다. 동물실험에서 대조군 대비 종양의 성장을 줄인 것을 확인하였으며, PD-L1과의 시너지 또한 확인하였다.

유사 물질 개발사로 나스닥 상장사 OncoMed(시가총액 \$30mn)도 항 TIGIT 항체 1a/b 임상 중이며, ’18.11월 1상 용량증가 초기 결과를 발표하였다. 결장 직장암, 자궁 내막 암, 췌장암 등 다양한 말기 전 이성 암환자 18명 대상 투여하였는데 독성은 없었다. 향후 PD-1 또는 PD-L1과 병용 임상도 확대 예정이다.

비상장 개발사로 iTeos는 TIGIT 항체(EOS884448) 개발 중이며, ’19년 하반기 1상 임상 시험 진입 준비 중이다. TIGIT 항체 포함 총 2개 전임상 파이프라인을 보유하고 있으며, ’18.6월 시리즈 B에서 \$75mn를 화이자 등으로부터 성공적으로 유치하였다. 동사의 YH29143과 경쟁 물질의 임상 단계 격차가 크지 않다.

#### iTeos 파이프라인 현황

Product Candidate	Target	LEAD ID	Preclinical	Phase 1
EOS100850	A <sub>2A</sub> Receptor			
EOS884448	TIGIT			
	NEW Target			

자료: iTEOS, 키움증권 리서치

## 유한양행 파이프라인 현황

구분	적응증	과제명	후보물질	전임상	임상 1상	임상 2상	임상 3상
신약	항암제(표적 폐암) (Lazertinib)	YH25448					
	퇴행성디스크	YH14618					
	변비, 수술 후 장폐색증	YH12852					
	비알콜성지방간염(NASH)	YH25724					
	항암제(면역)	YH24931					
개량신약	고지혈/고혈압 복합 (Rousuvastatin+Amlodipine)	YHP1701					허가취득
	당뇨성 신경병증 (Pregabalin SR)	YHD1119					허가취득
	고혈압 복합 (Telmisartan/Amlodipine Besylate+Chlorthalidone)	YH22162					임상 3상 완료
	고지혈/고혈압 복합 (Rousuvastatin+Amlodipine /Amlodipine Besylate)	YHP1604					임상 3상 완료
	임플란트 주위염 (Minocycline+Metronidazole)	YH26153					
	고지혈/항혈전 (Rosuvastatin+Clopidogrel)	YH26136					

자료: 유한양행, 키움증권 리서치

## 포괄손익계산서

(단위: 억원)

12월 결산, IFRS 연결	2016	2017	2018E	2019E	2020E
매출액	13,208	14,622	15,188	16,102	17,087
매출원가	9,314	10,376	11,050	11,180	11,868
매출총이익	3,894	4,246	4,138	4,922	5,219
판매비및일반관리비	2,916	3,359	3,637	4,160	4,408
영업이익(보고)	978	887	501	762	811
영업이익(핵심)	978	887	501	762	811
영업외손익	1,071	562	392	472	534
이자수익	96	93	97	107	137
배당금수익	0	0	0	0	0
외환이익	162	35	0	0	0
이자비용	53	46	50	46	48
외환손실	93	170	0	0	0
관계기업지분법손익	889	481	325	394	411
투자및기타자산처분손익	-1	111	0	0	0
금융상품평가및기타금융이익	0	0	0	0	0
기타	72	58	20	16	34
법인세차감전이익	2,049	1,449	893	1,234	1,345
법인세비용	436	353	310	299	325
유효법인세율 (%)	21.3%	24.3%	34.7%	24.2%	24.2%
당기순이익	1,612	1,096	583	935	1,019
지배주주지분순이익(억원)	1,612	1,090	574	921	1,004
EBITDA	1,407	1,409	960	1,235	1,296
현금순이익(Cash Earnings)	2,042	1,618	1,041	1,408	1,504
수정당기순이익	1,614	1,012	583	935	1,019
증감율(% YoY)					
매출액	17.0	10.7	3.9	6.0	6.1
영업이익(보고)	13.9	-9.3	-43.5	52.1	6.4
영업이익(핵심)	13.9	-9.3	-43.5	52.1	6.4
EBITDA	20.4	0.1	-31.9	28.7	4.9
지배주주지분 당기순이익	27.9	-32.4	-47.3	60.4	9.0
EPS	27.9	-32.4	-44.9	60.4	9.0
수정순이익	27.8	-37.3	-42.4	60.4	9.0

## 현금흐름표

(단위: 억원)

12월 결산, IFRS 연결	2016	2017	2018E	2019E	2020E
영업활동현금흐름	741	1,261	1,068	1,282	1,321
당기순이익	1,612	1,096	583	935	1,019
감가상각비	415	500	439	454	468
무형자산상각비	14	22	20	18	16
외환손익	-31	48	0	0	0
자산처분손익	6	6	0	0	0
지분법손익	-651	-465	-325	-394	-411
영업활동자산부채 증감	-1,088	-454	325	269	228
기타	464	507	27	0	0
투자활동현금흐름	-771	-422	-719	-812	-830
투자자산의 처분	301	478	-151	-244	-263
유형자산의 처분	1	1	0	0	0
유형자산의 취득	-801	-568	-568	-568	-568
무형자산의 처분	-37	-31	0	0	0
기타	-236	-302	0	0	0
재무활동현금흐름	233	-682	-6	-4	-1
단기차입금의 증가	-93	-566	0	0	0
장기차입금의 증가	543	-100	0	0	0
자본의 증가	0	0	0	0	0
배당금지급	-205	-207	-218	-227	-227
기타	-12	192	212	224	226
현금및현금성자산의 순증가	230	118	344	467	490
기초현금및현금성자산	2,218	2,449	2,566	2,910	3,377
기말현금및현금성자산	2,449	2,566	2,910	3,377	3,867
Gross Cash Flow	1,829	1,716	743	1,014	1,093
Op Free Cash Flow	-727	140	543	751	760

## 재무상태표

(단위: 억원)

12월 결산, IFRS 연결	2016	2017	2018E	2019E	2020E
유동자산	10,483	10,695	10,904	11,409	12,001
현금및현금성자산	2,449	2,566	2,910	3,377	3,867
유동금융자산	2,416	2,447	2,542	2,695	2,860
매출채권및유동채권	2,513	2,970	3,085	3,271	3,470
재고자산	3,106	2,712	2,367	2,067	1,804
기타유동비금융자산	0	0	0	0	0
비유동자산	9,976	10,252	10,747	11,336	11,936
장기매출채권및비유동채권	114	127	132	140	149
투자자산	6,349	6,290	6,672	7,157	7,666
유형자산	3,339	3,554	3,683	3,797	3,896
무형자산	159	257	238	220	203
기타비유동자산	15	23	23	23	23
자산총계	20,459	20,947	21,651	22,745	23,937
유동부채	3,244	2,763	2,863	3,024	3,198
매입채무및기타유동채무	2,454	2,361	2,452	2,600	2,759
단기차입금	511	32	32	32	32
유동성장기차입금	53	153	153	153	153
기타유동부채	227	218	226	240	254
비유동부채	2,250	2,120	2,333	2,557	2,784
장기매입채무및비유동채무	49	9	9	10	10
사채및장기차입금	1,403	1,153	1,153	1,153	1,153
기타비유동부채	798	958	1,170	1,394	1,620
부채총계	5,494	4,883	5,196	5,581	5,982
자본금	569	595	622	622	622
주식발행초과금	952	912	912	912	912
이익잉여금	14,112	14,933	15,290	15,985	16,763
기타자본	-668	-440	-440	-440	-440
지배주주지분자본총계	14,966	16,000	16,385	17,079	17,857
비지배주주지분자본총계	0	63	71	84	99
자본총계	14,966	16,063	16,456	17,164	17,956
순차입금	-2,898	-3,675	-4,114	-4,734	-5,389
총차입금	1,966	1,338	1,338	1,338	1,338

## 투자지표

(단위: 원, 배, %)

12월 결산, IFRS 연결	2016	2017	2018E	2019E	2020E
주당지표(원)					
EPS	12,391	8,379	4,615	7,402	8,069
BPS	115,002	122,949	131,650	137,233	143,483
주당EBITDA	10,813	10,828	7,710	9,921	10,411
CFPS	15,689	12,436	8,368	11,310	12,086
DPS	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000
주가배수(배)					
PER	14.8	25.0	45.4	28.3	26.0
PBR	1.6	1.7	1.6	1.5	1.5
EV/EBITDA	14.7	16.8	24.5	18.5	17.1
PCFRR	11.7	16.9	25.0	18.5	17.3
수익성(%)					
영업이익률(보고)	7.4	6.1	3.3	4.7	4.7
영업이익률(핵심)	7.4	6.1	3.3	4.7	4.7
EBITDA margin	10.7	9.6	6.3	7.7	7.6
순이익률	12.2	7.5	3.8	5.8	6.0
자기자본이익률(ROE)	11.3	7.1	3.6	5.6	5.8
투하자본이익률(ROIC)	13.2	9.9	4.8	8.6	9.4
안정성(%)					
부채비율	36.7	30.4	31.6	32.5	33.3
순차입금비율	-19.4	-22.9	-25.0	-27.6	-30.0
이자보상배율(배)	18.3	19.2	10.0	16.6	16.9
활동성(배)					
매출채권회전율	5.4	5.3	5.0	5.1	5.1
재고자산회전율	4.8	5.0	6.0	7.3	8.8
매입채무회전율	5.1	6.1	6.3	6.4	6.4

## 애클론 (174900)



## Not Rated

주가(3/11) 53,000원

자체 플랫폼 NEST와 AffiMab 플랫폼을 바탕으로 전임상 포함 총 15개 이상의 파이프라인을 보유하고 있다. 대장암 이중항암항체 AM105(EGFR x 4-1BB)의 전임상 완료가 임박한 만큼 R&D 성과가 기대되는 시점이 왔다. AM105 외에도 AM201(TNF $\alpha$  x IL-6) 류마티스관절염 또한 기술수출을 목표로 하고 있으며, 글로벌 1상 진입을 준비 중이다. 탄탄한 플랫폼 기술과 혁신 이중항체 파이프라인 보유에도 불구하고 국내 이중항체 기업들 대비 저평가되어있다고 판단된다.

## Stock Data

KOSDAQ (3/11)	739.09pt
시가총액	3,803억원
52주 주가동향	최고가 최저가
	68,800원 35,750원
최고/최저가 대비 등락	-22.97% 48.25%
주가수익률	절대 상대
1M	26.2% 25.2%
6M	5.6% 17.2%
1Y	-10.2% 5.2%

## Company Data

발행주식수	7,175천주
일평균 거래량(3M)	114천주
외국인 지분율	10.41%
배당수익률(18E)	0.00%
BP (18E)	2,558원
주요 주주	이종서 외
	19.7%

## Price Trend



## 이중항체 숨은 강자

## &gt;&gt;&gt; 이중항암항체 올해 성과 기대

동사의 이중항체 치료제 AM105(EGFR x 4-1BB)는 대장암과 폐암 바이오마커로 잘 알려진 EGFR과 킬러 T 세포 활성화시켜주는 유도성 공동자극인자 4-1BB를 동시 타겟 하여, EGFR이 종양에 붙고 4-1BB가 T세포를 끌고 오는 역할을 한다.

AM105는 전임상 데이터 패키징이 3월 중순 완료가 예정되어 있어, 이후 R&D 성과가 기대된다. 화이자의 4-1BB 물질 유토플루맙의 다양한 병용 전략으로부터 시작된 글로벌 빅파마들의 적극적인 4-1BB 타겟 물질 도입 증가는 동사에도 우호적인 환경을 조성해주고 있다. AM105에도 관심이 높을 것으로 추측되어 3월 중순 데이터가 긍정적으로 나온다면, 올해 기술 수출을 기대해 볼 수 있다.

## &gt;&gt;&gt; NEST + AffiMab 플랫폼의 강점

자체 보유한 항체 발굴 라이브러리 NEST 플랫폼으로 혁신 항체 신약을 개발할 수 있으며, 발굴한 항체를 AffiMab으로 단백질에 강하게 붙을 수 있도록 하는 엔지니어링 기술도 함께 보유하고 있다. 자체 플랫폼 기반 파이프라인 확장성이 있어 단클론항체, 이중항체, CAR-T 분야에 임상 포함한 전임상 파이프라인 15개 이상을 보유하고 있다.

## &gt;&gt;&gt; R&amp;D 성과는 계속 이어질 것

이중항체 AM201(TNF $\alpha$  x IL-6, 류마티스관절염)은 현재 글로벌 1상 준비 중으로 올해 말 또는 '20년 임상 진입 예정이다. AM201은 임상 진입 전 글로벌 기술이전을 목표로 하고 있다.

국내 이중항체 기업 중 글로벌 기술 수출 경험을 해본 업체는 에이엘바이오와 애클론 정도가 있다. 기술수출 경험의 노하우를 바탕으로 차후 기술이전에 협상력을 높일 수 있을 것으로 보인다.

## >>> 왜 EGFR x 4-1BB에 관심 가질까?

### 미충족 의료 수요가 높고, 월등한 효능을 나타낼 수 있는 병용 치료제가 필요

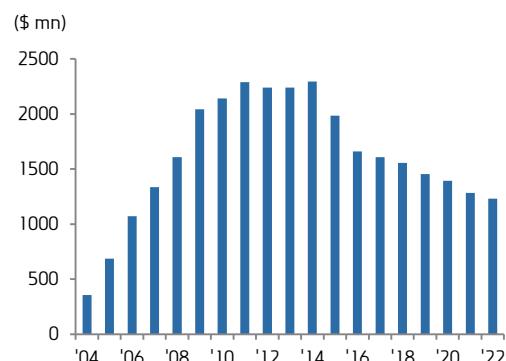
대표적인 대장암 치료제로 엘비툭스 'Erbitux' (EGFR)가 있다. EGFR 발현이 있는 약 50%의 환자 치료제로 사용 중이며, 전체 대장암 환자의 10~20%에서 효과를 보이기 때문에 미충족 의료 수요가 높은 질병이다. 엘비툭스 단독으로 무진행생존(PFS) 4.4개월, 객관적 반응율(ORR)은 19.8% 임에도 특허 만료('13년) 전 글로벌 매출 \$2bn를 기록하였다.

옵디보는 '17.8월 대장암 승인을 획득하였고, 반응율(ORR)은 28% 였다. '18.7월 옵디보+여보이 병용으로 대장암 적응증 획득하였는데, 반응율(ORR) 46%로 높였다. 키트루다는 '17.5월 대장암 승인되었고, 등록 환자의 40%에서 종양 크기가 감소하였다. 대장암에 대한 연구는 지속 활발한데, 지난 ESMO 2018 옵디보+여보이가 전이성 대장암 환자 대상 반응율 60%를 보여 1차 치료제 가능성이 높아졌다.

아직 대장암 분야는 미충족 의료 수요가 높은 분야이기 때문에 글로벌 제약사들의 뛰어난 효능을 낼 수 있는 물질과 병용을 선호할 것으로 추측된다. 실제 2018년 ASCO에서 키트루다와 엘비툭스(EGFR) Ib/II 연구에서 9명 환자 중 6명이 16주 이상 질병안전성을 나타내는 등 활발한 병용 연구가 진행되기 시작하였다.

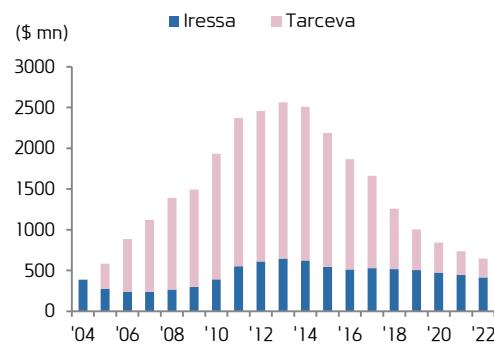
EGFR은 폐암 타깃으로도 유명한데 대표적인 치료제로 아스트라제네카의 이레사'Iressa' (EGFR)와 로슈의 타세바 'Tarceva'(EGFR)이 있다. 이레사와 타세바는 '16년 특허만료가 되었고, 최근 키트루다가 폐암 1차 치료제로 '17년 획득하면서 부상하고 있어 이레사와 타세바의 매출은 급격히 하락하고 있다. 게다가 키트루다가 폐암 1차 치료 획득으로 옵디보 매출과 점유율을 제치고 나아가자, BMS는 옵디보+여보이 병용으로 바이오마커 종양변이부담(TMB) 기준으로 1차 폐암치료제를 획득하고자 했으나 최근 허가신청을 자진 철회한 바 있다. 폐암 분야에서 키트루다에 맞서기 위해 월등한 효능을 나타낼 수 있는 병용 치료제가 필요한 상황이며, 기존 EGFR 치료제 아스트라제네카와 로슈는 특허가 만료되었기 때문에 새로운 혁신 치료제가 필요하다.

엘비툭스 매출 추이 및 전망



자료: GlobalData, 키움증권 리서치센터

이레사와 타세바 매출 추이 및 전망



자료: GlobalData, 키움증권 리서치센터

## 핫하게 떠오르는 4-1BB

EGFR 타깃은 미충족 의료 수요가 높은 대장암뿐만 아니라 폐암에도 적용 확대 가능성이 높다. 여기에 T 세포 활성화 시킬 수 있는 4-1BB를 같이 타깃한 물질이 AM105(EGFR x 4-1BB)이다. 4-1BB는 수지상 세포, 호중구, B세포 및 NK세포 포함한 다양항 비 T세포에서 관찰되며, 증폭 기능을 촉진하고 강력한 항암 및 자가 면역 효과의 기초가 될 수 있는 것으로 알려졌다. EGFR이 종양에 붙고 4-1BB가 T 세포를 끌고 오는 역할을 하는 셈이다.

다만, 4-1BB는 T 세포를 강력히 활성화 시키지만 암이 아닌 다른 곳도 공격할 수 있어 독성도 강한 것으로 알려져 있는데, AM105는 타겟 질환에만 T 세포를 끌고 간다. 또한, AM105는 동사의 어피바디 AffiMab 플랫폼을 이용하기 때문에 항체와 동일한 생산성을 갖고 있다는 장점도 있다.

지난해 말부터 글로벌 제약사 자사 제품과 병용 시너지를 내기 위한 4-1BB 항체 도입이 증가하고 있는 것이 특징이다.

### 최근 이중항체 파트너쉽 체결 현황

(\$ mn)					
개발업체	확보업체	주요 물질	금액	날짜	비고
Molecular Partners	Amgen	MP0310(FAPx4-1BB)	547	2018.12.19	전임상: 암젠의 항암제와 병용 염두
Agenus	Gilead	AGEN1423(TME conditioning), AGEN1223(Treg), AGEN2373(4-1BB)	1,850	2018.12.20	가장 앞선 단계는 AGEN1423 임상 1상 진입
Biomunex	Sanofi	BiXAB 플랫폼	비공개	2019.1.16	플랫폼 기반 2개 이중항체 전임상 중
Merck	GSK	M7824(TGF-β x PD-L1)	4,200	2019.2.6	NSCLC 2상 중. PD-1 복용 적응증 겨냥. 병용 계획
Teneobio	AbbVie	TNB-383B(BCMA x CD3)	90+	2019.2.11	다발성골수증 '19.1H 1상 진입 예정. 계약금 \$90mn
남정정타렌칭(NJCTTQ)	Abpro	DiversImmune 플랫폼	4,000	2019.2.28	R&D 지원금 6,000 만 달러 지급

자료: GlobalData, 키움증권 리서치센터

## 4-1BB가 핫 해진건 화이자의 병용 전략 때문

4-1BB에 대한 관심이 높아지기 시작한건 화이자의 4-1BB 물질 유토밀루맙의 다양한 병용 전략 때문이다. 지난 '18.1월 길리어드의 CAR-T와 화이자의 4-1BB 작용제항체와 B세포 림프종 대상 병용 임상 착수 계획을 밝히며 CAR-T와 4-1BB의 본격적인 병용 투여 임상이 시작 된 것이다. 화이자의 유토밀루맙(utomilumab, PF-05082566, IgG2 CD137/4-1BB)과 길리어드의 예스카르다의 임상이며, 유토밀루맙은 고형암 대상으로 키트루다와도 병용 임상을 진행하고 있다. 앞서 '16년 ASCO에서 키트루다와 유토밀루맙의 소규모 연구결과 발표, '17.7월 면역관문억제제 바벤시오와 병용 임상 개시 등 활발한 병용 연구를 진행하고 있다.

## >>> 알고보면 쉬운 NEST와 AffiMab 플랫폼

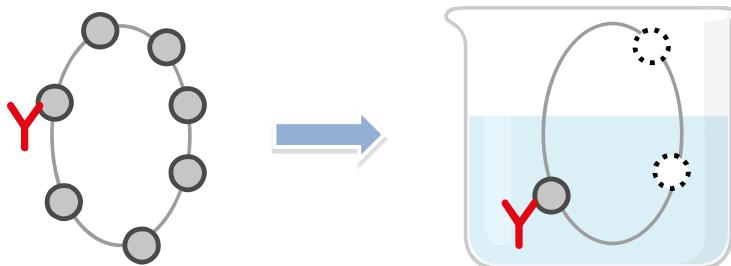
### 한국-스웨덴 합작의 세계 유일의 기술

동사는 혁신 항체 신약을 개발할 수 있는 NEST(Novel Epitope Screening Technology) 플랫폼 기술과 AffiMab(Affibody based bi-specific Antibody) 플랫폼을 보유하고 있다.

항체 신약 개발의 과제는 신규 질환 단백질 발굴이 어렵다는 것과, 항체가 달라붙는 질환의 단백질 부위 발굴이 어렵다는 문제점이 있다. 단백질 질환을 일으키는 것을 입증해야 되는데, 입증된 단백질이 많지 않고 붙어있는 항체 개발 건 수도 아직 적다. 또한, 단백질에 항체가 가서 붙는 부위 장소에 따라 약효, 적응증 달라지는데, 이러한 부위를 찾아내고 검색하는 기술이 없다.

대부분 로슈에서 개발하는 항체 라이브러리 방식을 사용한다. 항체를 라이브러리에 담그면, 붙어있는 항체가 나타나게 된다. 이것을 씻어내고 나면, 마지막에 남은 항체가 가장 잘 붙어있기 때문에 그 항체를 가지고 의약품으로 개발한다. 하지만, 경우에 따라서 좋은 부위임에도 씻겨 나가게 되면 개발할 수 없게 되는데, 앱클론은 이러한 부위도 검색해내는 동사만의 기술을 갖고 있다. 항체가 달라붙는 부위만 발굴한다 해도 붙는 부위를 강하게 만들기 위한 엔지니어링 기술이 필요한데, 그것이 어피맵 기술이다.

### NEST 기술 플랫폼 설명



자료: 앱클론, 키움증권 리서치센터

### 주요 파이프라인 현황

플랫폼	물질명	적용증	목표시장	경쟁력
NEST	AC103	대장암, 두경부암	\$ 2,248 mn	- 알비툭스와 병용투여시 향상된 항암 효능 - 기존 VEGF/VEGFR2 표적 항체의약품들과는 차별화된 기전으로 효능을 나타냄
	AC104	고형암, 안질환	\$ 14,043mn	- HER2 및 EGFR 표적치료제와 병용투여 시에 향상된 항암 효능
	AC106	폐암, 대장암	First in Class	- T 세포 활성 억제를 통한 관절염 개선 효능. 오렌시아보다 적은 양으로 효능을 보임
	AC203	류마티스 관절염	\$ 2,265mn	
AffiMab	AM101	위암, 대장암	\$ 11,801mn	- HER2 혹은 EGFR 표적치료제에 내성 환자에 대한 치료제
	AM102	유방암, 육종	\$ 9,553mn	- HER2 표적치료제의 내성 기전의 원인인 IGF-1R 을 동시에 억제함으로서 저항성 극복 및 향상된 효능
	AM103	대장암, 폐암	\$ 2,248mn	- EGFR 과 상호보완적으로 작용하는 단백질을 동시에 억제하여 향상된 효능 기대
	AM105	대장암, 폐암	First in Class	- 면역관문억제제에 반응하지 않는 환자들의 면역반응을 향상시켜 암을 제거하는 이중항체 기반 면역항암제

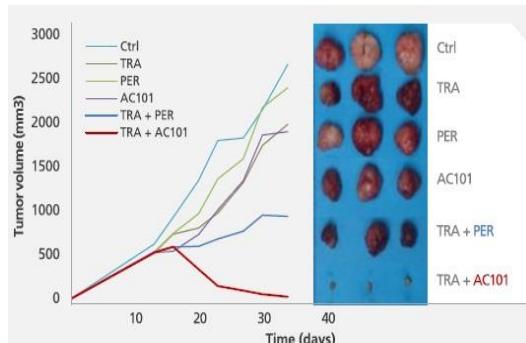
자료: 앱클론, 키움증권 리서치센터

## >>> 이 밖에 AC101(HER2 타겟)과 CAR-T

NEST의 플랫폼 기반으로 HER2 신규 에피톱 발굴한 대표적인 물질은 AC101(HER2 타겟)이다. 지난 '16.11월 중국 푸싱제약의 항체 전문 회사 헨리우스(Henlius)에 중국 판권 1,650만 달러 기술 이전을 하였고, '18.11월 글로벌 판권을 4,000만불에 옵션 행사하였다. 총 5,650만 달러로 세계 판권을 기술 이전 하였다. '19.3월 계약금 113억원을 수령해 '19.1Q 흑자 전환이 가능할 것으로 보인다. 글로벌 판권 금액이 적은 것은 상용화 마일스톤 금액이 포함되어 있지 않고, '16년 동사가 비상장사로 첫 기술이전이었기 때문에 작았던 것으로 보인다.

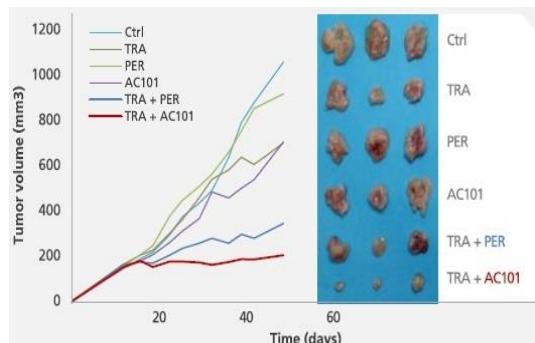
헨리우스의 전략은 허셉틴 바이오시밀러와 AC101 병용으로 바이오시밀러 시장 점유율 상승을 꾀하고 있는 것으로 보인다. 아래 그림과 같이 허셉틴과 AC101 병용에서 암의 크기가 허셉틴과 퍼제타 병용 대비 현저히 줄어든 것을 전임상에서 확인하였다.

AC101 위암 항암 효능 비교



주 : TRA(허셉틴), PER(퍼제타)  
자료: 앱클론, 키움증권 리서치센터

AC101 유방암 항암 효능 비교



주 : TRA(허셉틴), PER(퍼제타)  
자료: 앱클론, 키움증권 리서치센터

'18.11월 중국 단독 임상 개시하였고, 조만간 미국도 임상 개시가 예정되어있다. 헨리우스의 허셉틴 바이오시밀러는 올해 중국 허가가 예상된다. AC101 단독 임상을 먼저 시작한 뒤, 병용 임상에 진입할 것으로 예상된다. 로슈의 퍼제타가 위암 개발을 중단했기 때문에 전략적으로 위암 먼저 임상이 진행 될 것으로 보인다.

동사는 '19.3월 AT101(CAR-T) 임상후보물질 도출에 성공했으며, 연내 임상 진입 예정이다. 동사는 항체 라이브러리 기술 기반으로 CAR-T에서 대체적으로 사용되는 CD19의 다른 부위를 검색하였고 다른 항체를 붙여 특허를 피했다. 또한, 동물항체가 아닌 인간 항체로 부작용이 적을 것으로 추측된다.

핵심 기술인 스위처블(Switchable) CAR-T는 몸에 해롭지 않은 물질을 넣어 붙였다 띄었다 할 수 있다. CAR-T 치료제에서 가장 큰 단점인 사이토카인신드롬(CRS) 반응을 줄일 수 있을 것으로 기대된다. 혈액암이 아닌 고형암(난소암) 적응증으로 개발 중이며, '20년 임상 진입 가능할 것으로 보인다. 고형암으로 국내 CAR-T 물질이 임상에 들어가는 건 동사가 최초가 될 것으로 예상된다.

올릭스 (226950)



Not Rated

주가(3/11) 64,400원

앨라일람의 신약 3개가 향후 2~3년내 출시가 예정되어 있어 개화기를 맞은 RNAi 치료제 관심은 계속될 것으로 보인다. 동사는 올해 중순 비대흉터치료제의 개념 증명(POC) 데이터 발표로 플랫폼 성공 가능성 및 파이프라인 확장이 기대된다. 또한, 황반변성치료제의 전임상 결과가 9월 학회 발표가 있을 수 있으며, 미국 1상 4Q19 개시가 전망된다. 이 외 탈모, 간섬유화, 안구 관련 희귀질환 등 전임상 진입으로 파이프라인이 풍부해지고 있다는 점도 긍정적이다.

## Stock Data

KOSDAQ (3/11)	739.09pt
시가총액	4,189억원
52주 주가동향	최고가 최저가
	80,000원 41,250원
최고/최저가 대비 등락	-19.50% 56.12%
주가수익률	절대 상대
1M	1.9% 1.1%
6M	17.5% 30.4%
1Y	N/A N/A

## Company Data

발행주식수	6,504천주
일평균 거래량(3M)	124천주
외국인 지분율	0.18%
배당수익률(18E)	N/A
BPS (18E)	3,588원
주요 주주	이동기 외 30.58%

## Price Trend



## 풍부해지는 R&amp;D 높아질 가치

## &gt;&gt;&gt; 의미 있을 첫 POC 데이터 발표

올해 중순 비대흉터치료제 OLX101 개념 증명(POC, Proof of Concept) 중간 데이터 발표가 예상되어 동사의 RNAi 신기술에 대한 효능 검증이 가능할 것으로 보인다.

휴젤이 진행하는 국내 2a상은 올해 중순 POC 데이터를 확인할 수 있을 것으로 예상된다. POC 데이터 검증은 동사 플랫폼 기술의 성공 가능성을 가늠할 수 있어 파이프라인 확장에 중요한 데이터로 볼 수 있다. 올해 상반기(5~6월) 비대흉터 영국 1상도 종료되고 4분기 2상 IND 신청을 앞두고 있다.

## &gt;&gt;&gt; 황반변성 치료제 활약 기대

현재 습성 황반변성치료제로 나온 VEGF 타겟 루센티스와 아일리아 대비 동사는 습성과 건성을 동시에 타겟 할 수 있는 치료제로 3Q19 미국 FDA IND 1상 신청 및 4Q 1상 진입이 예정되어 있다. '18년 습성 황반변성(AMD) 치료제(루센티스와 아일리아) 시장 규모는 약 12조원(\$10.5bn)으로 형성되어 있다.

앨라일람도 황반변성 적용증으로 임상 1상 진입을 목표로 하고 있으나, 동사가 2~3개월 빠를 것으로 전망되며, 비대칭 siRNA 플랫폼 구조로 안전성이 높을 것으로 예상된다. 전임상 결과는 9월 미국 안과학 아카데미(APAO) 또는 의사 연수 교육(CME, continuing medical education)에서 발표할 가능성이 높다. RNAi 기반 건성과 습성을 타겟하는 황반변성치료제의 임상 진행은 동사가 가장 빠를 것으로 보인다.

## &gt;&gt;&gt; 풍부해질 R&amp;D와 RNAi 관심 이어질 것

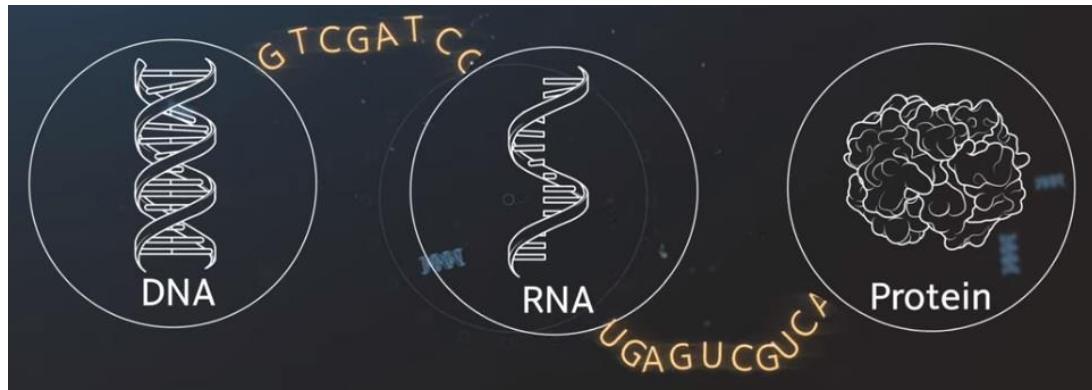
올해 탈모, 간섬유화, 안구 관련 희귀질환 등 전임상 진입하고, '20.2Q OLX201A(특발성폐섬유화) 미국 1상 진입하는 등 파이프라인이 풍부해지고 있다. 작년 앤라일람의 온 파트로가(hATTR 아밀로이드증) 세계 최초 RNAi 치료제로 미국 FDA 허가를 받았다. 2~3년내 3개 신약이 출시 예정으로 RNAi 치료제 관심은 더욱 높아질 것으로 보인다.

## >>> 비대칭 siRNA (cp-asiRNA) 플랫폼

### 기존 siRNA 치료제 부작용 개선 및 세포 내 전달 이슈 극복

RNAi(RNA 간섭)은 세포 내에서 일어나는 기전으로 이중나선 RNA에 의해 표적 유전자 발현 억제가 유도되는 현상으로 단백질 생성 이전 단계인 mRNA(Messenger RNA)에 작용한다. 유전자 중 질병에 영향을 주는 유전자 발현을 억제하여 신약을 개발하고 있다. 이미 만들어진 단백질의 기능을 방해하여 신약을 개발하는 전통적인 치료제와 비교하면, RNAi는 질병 유발 단백질의 생산 자체를 막는 역할을 한다는 측면에서 저분자화합물이나 항체 의약품 대비 좀 더 차세대 의약품으로 분류할 수 있다.

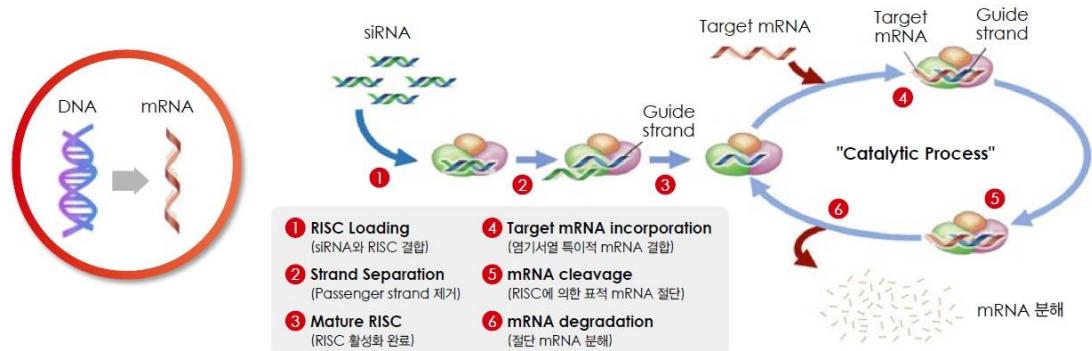
### 분자 생물학



자료: 올릭스, 키움증권 리서치센터

mRNA가 단백질로 바뀌기 전 siRNA 주입하게 되는데, 몸 속 RISC라는 단백질 복합체가 siRNA와 결합하면 두 가닥 중 한 가닥을 버리게 된다. 한 가닥으로 디자인된 염기서열이 특이적 mRNA에 결합하고 RISC에 의한 표적 mRNA가 절단되면 절단된 mRNA는 분해된다.

### RNA 간섭기술



자료: 올릭스, 키움증권 리서치센터

RNAi 대표 기업 앤라일람은 siRNA 대칭구조를 갖고 있는데, 대칭구조의 siRNA 2010년 부작용이 보고된 바 있다. 한 가닥을 버릴 때, 디자인한 시퀀싱을 버리고 다른 것을 잡게 되면 원하지 않는 유전자를 억제하게 되는 오프타겟(off-target) 효과가 발생한다. 또한, siRNA가 많이 들어가게 되면 정상적인 세포 내 활동을 방해하는 RNA 포화 현상이나 과도한 면역 반응에 의한 면역 독성이 발생할 수도 있다. 면역 독성과 망막 독성 부작용은 Jayakrishna Ambati에 의해 2008년 네이처지에 발표된 바 있다.

#### 네이처지에 실린 앤바티 교수의 지적한 RNAi 부작용

### Gene Silencing Therapies Could Have Harmful Side Effects, Research Suggests

Date: March 28, 2008

Source: University of Kentucky

Summary: A groundbreaking discovery about how molecules work sheds new light on a Nobel-Prize winning theory from a decade ago. New work imparts the need for caution in current clinical trials using the technology, as it may have potentially harmful effects on subjects.

Share: [f](#) [t](#) [G+](#) [P](#) [in](#) [e-mail](#)

FULL STORY



Jayakrishna Ambati.

Credit: Image courtesy of University of Kentucky

자료: ScienceDaily, 키움증권 리서치센터

동사는 현재 Ambati 교수와 연구 질환 관련하여 자문을 받고 있으며, 이 자체만으로도 레퍼런스 확보에 큰 의미가 있다. 동사의 비대칭 구조 cp-asiRNA는 윗 가닥이 의도적으로 짧고, 밑 부분이 길어서 세포막을 자연스럽게 뚫고 들어가며, 의도적으로 염기서열을 떨어트릴 수 있다는 특징이 있어 대칭 구조 대비 부작용을 개선하였다. 올해 미국 특히 출원 등록이 예정되어 있다. 전신 독성으로부터 자유로운 국소 투여 방식으로 피부, 안과, 폐 위주로 연구 개발을 하고 있다. 또한, 대개 신약후보물질 발굴에 3~5년이 소요되는데 반해 동사의 플랫폼 기술은 3개월이면 가능해 빠른 기간내에 적은 비용으로 여러 파이프라인 확보가 가능하다.

## >>> 2<sup>nd</sup> Tier RNAi 기업들과의 차이는 딜(deal)

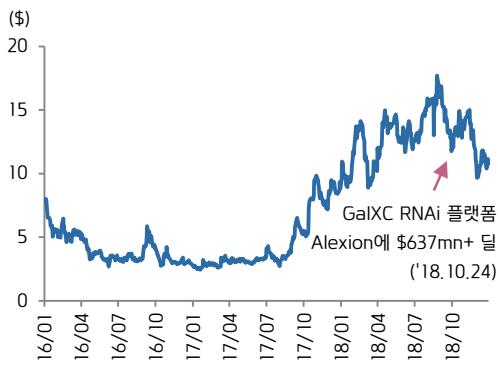
RNAi 기업 다이서나와 에로우해드의 파이프라인 개발 현황에서 큰 격차는 없는데, 다이서나는 현재 시가 총액 약 7,000억원(\$685mn) 에로우해드는 약 2조원(\$1.7bn)을 형성하고 있다. 동사의 시가총액은 약 4,000억원대인데, 동사와 다이서나 및 에로우해드와의 차이는 딜(Deal)이 없다는 점이다. 파트너쉽이 체결되면 올릭스 기술 가치를 인정받을 수 있을 것으로 판단한다.

Arrowhead 주가 추이



자료: YahooFinance, 키움증권 리서치센터

Dicerna 주가 추이



자료: YahooFinance, 키움증권 리서치센터

### 에로우해드 파이프라인 현황

DRUG	Disease	Pre-clinical	Pre-IND	Phase 1	Phase 2, 3
ARO-AAT	Alpha-1 Liver Disease				
ARO-APOC3	Hypertriglyceridemia				
ARO-ANG3	Dyslipidemia				
ARO-ENaC	Cystic Fibrosis				
ARO-HIF2	Renal Cell Carcinoma				
ARO-HBV with Janssen	Hepatitis b				
AMG-890 with Amgen	Cardiovascular Disease				
ARO-AMG1 with Amgen	Cardiovascular Disease				

출처 : Arrowhead, 키움증권 리서치센터

### 다이서나 파이프라인 현황

구분	Pipeline	Indication	Research	Preclinical	Clinical POC Trials	Registration Trials
Orphan (희귀의약품)	DCR-PHXC	Primary Hyperoxalurias				
	DCR-undisclosed	Rare Diseases				
Common (일반의약품)	DCR-HBVS	Hepatitis B Virus undisclosed				
	DCR-undisclosed					
Common (일반의약품)	DCR-LIV1 (With Boehringer)	NASH				
	DCR-LIV2 (With Boehringer)	NASH				
	DCR-CM1 (With Lily)	Cardiometabolic				
	DCR-CM2 (With Lily)	Cardiometabolic				
	DCR-CM3 (With Lily)	Cardiometabolic				
Orphan (희귀의약품)	DCR-COMP1 (With Alexion)	Complement-mediated				
	DCR-COMP2 (With Alexion)	Complement-mediated				

출처 : Dicerna, 키움증권 리서치센터

### 올릭스 R&D 파이프라인 현황

적응증 분야	프로그램	적응증	Lead Selection	Proof of Concept	Pre-Clinical Study	임상 1상	임상 2상	기술이전 Co-Developer
SKIN	OLX101	비대흉터						휴젤(지역:아시아)
	OLX103	아토피						
	OLX104	탈모						
	OLX106	당뇨병성 족부궤양						
EYE	OLX301A	건성 황반변성 및 습성 황반변성						
	OLX301D	망막하 섬유화증 및 습성 황반변성						
	OLX301G	습성 황반변성						일동제약
LUNG	OLX201A	특발성 폐섬유화						
	OLX201C	특발성 폐섬유화						
	OLX202	천식						
	OLX203	독감						
Others	OLX401	신경병성통증						▶ 특정 조직/장기에 대한 전달 기술 불필요
	OLX701	간섬유화						▶ 전신 노출 최소화로 독성 및 부작용으로 인한 실패 확률 감소
Cosmeceutical	OLX102	미백						▶ 저비용 단기간에 다수의 신약 개발 전략
	OLX105	주름						

자료: 올릭스, 키움증권 리서치

앨라일람 향후 출시 전망



## Beyond ONPATTRO: Multiple Launches Planned in Next 2-3 Years

2018	2019-2021			Partnered programs*: 2020-2021	
onpattro (patisiran) 10 mg/kg injection	Givosiran	Lumasiran	Vutrisiran	Fitusiran	Inclisiran
ONPATTRO is indicated in the U.S. for the treatment of the polyneuropathy of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis in adults*.	Acute hepatic porphyria	Primary hyperoxaluria type 1	ATTR amyloidosis	Hemophilia	Hypercholesterolemia



Robust pipeline and global commercial infrastructure support sustainable product launches **beyond 2021**

출처 : Alnylam, 키움증권 리서치센터

엔지켐생명과학(183490)



Not Rated

주가(3/11) 102,500원

올해는 동사에게 매우 중요한 해이다. EC-18의 구강점막염과 호중구감소증의 2상 결과가 하반기에 나올 것으로 예상되기 때문이다. 먼저 데이터가 나올 것으로 예상되는 구강점막염이 성공하게 되면, 같은 기전의 호중구감소증 또한 긍정적인 데이터를 기대해 볼 수 있다. 2상에서 월등히 좋은 효능을 보일 경우, 2상 후 조건부 시판이 가능하며 기술 수출도 기대할 수 있어 기업 가치 상승이 전망된다. 2상 조건부허가 가정시 두 적응증의 신약가치는 약 1.4조원으로 추정된다.

#### Stock Data

KOSDAQ (3/11)	739.09pt
시가총액	7,988억원
52주 주가동향	최고가 최저가
	120,200원 71,000원
최고/최저가 대비 등락	-14.73% 44.37%
주가수익률	절대 상대
1M	2.0% 1.2%
6M	-9.8% 0.1%
1Y	23.0% 44.1%

#### Company Data

발행주식수	7,793천주
일평균 거래량(3M)	71천주
외국인 지분율	9.90%
배당수익률(18E)	N/A
BP (18E)	3,593원
주요 주주	브리짓라이프사이언스외
	20.18%

#### Price Trend



## 올해 모멘텀은 2상 데이터

### >> '19년 발표될 2상 결과 매우 중요

EC-18(호중구감소증)은 글로벌 2상 진행 중으로 2상 결과에 따라서 1) 기술 수출 가능성이 높아지고, 2) 혁신치료제(Breakthrough Therapy) 선정되어 개발기간을 단축할 수 있다. 현재 중증 유방암 환자 대상으로 2상 중이며 올해 2상 완료가 예상된다. 세계최대종양학회(ASCO) 초록 제출 기한이 3/14일로 ASCO 스케줄은 조금 빠듯해 자체 발표 등을 통해 언급할 가능성이 높다.

### >> 미충족 의료 수요가 높은 '구강점막염'

호중구감소증은 임상 사이트가 국내 3개 미국 2개인데 반해, 구강점막염은 미국 25개 사이트이고 현재 치료 약물이 없어 환자 모집이 더 빠를 것으로 추정된다. 올해 상반기 임상 완료가 전망된다. 지난 '18.3월 미국 FDA로부터 심각한 질병에 대한 미충족 의료 수요를 해결할 수 있는 신약에 부여되는 신속절차(Fast Track)를 받아 신속한 개발이 가능하다. 2상에서 월등한 효능이 나올 경우 조건부 시판 승인 받을 확률이 높기 때문에 그 결과가 기대된다. 구강점막염은 현재 치료제가 없기 때문에 경쟁 우위를 차지할 수 있을 것으로 기대한다.

### >> 데이터 결과에 따른 가치변화 예상

구강점막염이 3분기 중 2상 결과 발표가 예상되며, 호중구감소증은 연내 발표가 전망된다. 먼저 발표되는 구강점막염에서 효능이 인정된다면, 같은 기전이기 때문에 호중구 감소증에서도 효능이 나올 확률이 높을 것으로 추측된다.

두 적응증 모두 2상에서 조건부 허가 받아 출시된다는 시나리오 가정시 두 적응증의 가치는 약 1.4조원이며, 3상까지 진행 후 출시한다는 보수적 가정으로는 약 5,600억원이 산정되었다. 임상 결과에 따라 가치 변동성이 높기 때문에 올해 하반기 발표되는 2상 데이터가 매우 중요하고, 또 기대되는 바이다.

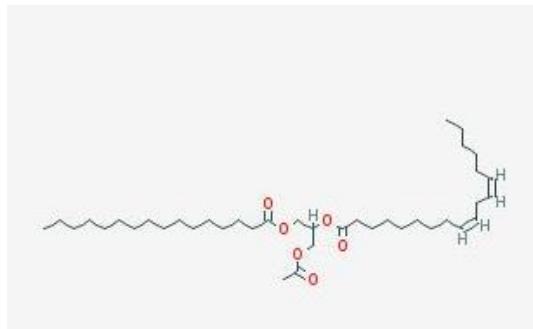
## >>> 호중구감소증 치료제

### 2상 호중구감소증 기속기간이 대조군 대비 얼마큼 짧아지는지가 중요

EC-18은 녹용에 함유된 지질성분이 면역력 조절 역할을 한다는 것에 착안하여 연구를 시작하였으며, 면역조절물질 PLAG는 녹용에 0.002%에 불과하기 때문에 버드나무껍질에 있는 살리실산이라는 물질을 합성하여 개발하였다.

대량 합성법 연구에 약 10년의 시간이 소요됐다. '99년도 물질특허 출원으로 '19년 물질특허는 만료되나, 대량합성 제법 특허 및 20여가지 용도 제법 특허가 있고, 아직 후발 주자가 없어 개발 격차를 벌려 놨다 점은 안심이다.

#### EC-18의 화학 구조



자료: GlobalData, 키움증권 리서치센터

#### EC-18 호중구감소증 임상 개요

임상 단계	2 상
대상	진행성 유방암에 종종 화학요법으로 유발된 호중구감소증
환자 수(명)	72
1차 지표	Grade 3, 4 호중구감소증 지속 기간의 단축

자료: ClinicalTrial, 키움증권 리서치센터

암젠의 뉴라스타(G-CSF)는 '17년 글로벌 매출 \$4.5bn(약 5조원)의 시장을 형성하고 있으며, 특허만료로 최근 바이오시밀러 및 바이오베터 출시가 예정되어 있다. 동사는 G-CSF 투여 환자에서 효과가 없는 50%를 대상으로 하기 때문에 바이오시밀러나 바이오베터 출시로 인한 시장 경쟁 상황으로인한 악영향보다는 호중구감소증 치료제 시장의 확대가 예상된다.

동사의 경쟁력은 경구용으로 가격이 저렴하고 복용 편리성이 있다. 또한, G-CSF가 골수에서 호중구를 자극해서 다시 보충해주는 기전으로 골수를 자극하여 피를 다시 만들어주는데 G-CSF 사용시 골수에 생겨난 암도 같이 증식할 수 있기 때문에 혈액암에는 사용 할 수 없다.

동사는 혈관에서 호중구가 빠져나가지 못하게 막아 주는 기전이기 때문에 이러한 우려없이 혈액암에 사용할 수 있다. 다만, 이번 2상에서는 암 환자 대상 첫번째 임상으로 약물 효능이 사람에게 검증되지 않은 상태이기 때문에 FDA로부터 유방암환자 시험을 권고 받았다. 혈액암 등 G-CSF 사용 제한 적용증 환자 군에 대해서는 이번 2상에서 효능 확인 후 확장 진행이 예상된다.

EC-18의 임상결과가 뉴라스타의 임상 결과 대비 우월하거나 동등하게 나온다면 새로운 기전으로 혁신 형치료 지정 가능성이 매우 높을 것으로 보인다. 뉴라스타가 과거 뉴포젠과 비열등성 2상 연구에서 뉴라스타 6mg 투여한 유방암 환자 첫번째 싸이클의 호중구 감소기간이 1.2일 길어진 바 있다.

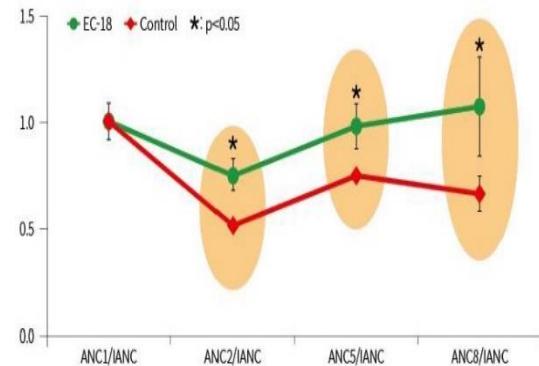
동사는 과거 아산병원 췌장암 환자 연구자 임상에서 POC 확인하였는데 항암치료만 할 때 호중구 수 1,500 이하가 82%였는데, EC-18 복용 시 37.5%로 줄어든 것을 확인하였다.

### EC-18 투여에 따른 호중구감소증 개선(췌장암)

Absolute Neutrophil Count (ANC) or %	PLAG group (N=16)	Control Group (N=32)	P-Value
ANC<1,500 (Grade 2 or higher)	37.5 (6)	81.3% (26)	P<0.05
Depth of the NAC nadir >50% of baseline level	37.5 (6)	90.6% (29)	P<0.05
Depth of the NAC nadir >75% of baseline level	0	37.5% (12)	P<0.05

자료: 앤지켐생명과학, 키움증권 리서치센터

### 12주간 항암치료 동안 호중구 수 정상 수준 유지



자료: ClinicalTrial, 키움증권 리서치센터

## >>> 신약 가치 산정

호중구감소증과 구강점막염의 2상 조건부 출시를 가정하면 신약가치 1.36조원이며, 3상까지 진행한다는 가정을 적용하면 보수적으로 5,673억원으로 산정할 수 있다.

기본 가정은 다음과 같다.

약가는 1일 1회 2,000mg 복용 예상(500mg \* 4) 하루 \$80 기준이며, 약가는 적응증 상관없이 동일하게 적용하였다.

기술 수출 금액은 과거 한미약품이 호중구감소증 치료제를 스펙트럼에 1상에서 기술 수출했을 때의 마일스톤과 로열티를 적용하였다. 동사는 2상 후 기술 수출이 예상되기 때문에 그 보다 기술 수출 금액은 높을 것으로 예상하지만, 보수적으로 롤론티스의 마일스톤 금액과 로열티를 참고하였다.

WACC은 제약/바이오 평균인 8%, 환율 1,050원, 세율 22%를 적용하였다.

성공 확률은 베스트 시나리오일때는 호중구 감소증은 평균 질병에서 3상 확률 49.6%를 적용하였고, 구강점막염은 희귀질환 3상 확률인 65.7%를 적용하였다. 보수적 가정에서는 호중구 감소증 치료제에 평균 질병 2상 확률인 15.3%, 구강점막염은 희귀질환 2상 확률 33.3%를 적용하였다.

## 호중구감소증 치료제 \_ Bull Case

제품명	가정	'19F	'20F	'21F	'22F	'23F	'24F	...	'34F
호중구감소증 (CIN)환자수		140,000	140,000	140,000	140,000	140,000	140,000		140,000
타겟환자수	50%	70,000	70,000	70,000	70,000	70,000	70,000		70,000
약가(\$80*6개월)	\$14400								
개발일정		2 상완료	조건부승인	출시		3 상완료			
EC-18 처방환자%				5%	10%	15%	40%		85%
EC-18 처방환자수				3,500	7,000	10,500	28,000		59,500
EC-18_Sales(\$mn)				50	101	151	403		857
마일스톤	238	238							
로열티	15%			8	15	23	60		129
엔지켐매출액(억원)		2,499		79	159	238	635		1,349
FCF(억원)		1,949		62	124	186	495		1,053
NPV	6,050								
NPVofTV	3,840								
NPV 합산가치	9,890								
rNPV 합산가치(억원)	<b>4,906</b>								
주식수(천주)	7,678								
<b>주당가치</b>	<b>63,894</b>								

자료: 키움증권 리서치

## 구강점막염 치료제 \_ Bull Case

제품명	가정	(\$mn)								
		'19F	'20F	'21F	'22F	'23F	'24F	...	'34F	
구강점막염환자수		167,000	167,000	167,000	167,000	167,000	167,000		167,000	
약가	\$14400									
개발일정		2 상완료	조건부승인	출시		3 상완료				
구강점막염처방환자%				1%	5%	10%	15%		50%	
구강점막염처방환자수				1,670	8,350	16,700	25,050		83,500	
구강점막염_Sales(\$mn)				24	120	240	361		1,202	
마일스톤	238		238							
로열티	15%			4	18	36	54		180	
엔지켐매출액(억원)		2,499		38	189	379	568		1,894	
FCF(억원)		1,949		30	148	295	443		1,477	
NPV	7,946									
NPVofTV	5,390									
NPV 합산가치	13,336									
rNPV 합산가치(억원)	<b>8,762</b>									
주식수(천주)	7,678									
<b>주당가치</b>	<b>114,117</b>									

자료: 키움증권 리서치

## 호중구감소증 치료제 \_ Bear Case

제품명	가정	'19F	'20F	'21F	'22F	'23F	'24F	...	'34F
호중구감소증 (CIN)환자수		140,000	140,000	140,000	140,000	140,000	140,000		140,000
타겟환자수	50%	70,000	70,000	70,000	70,000	70,000	70,000		70,000
약가(\$80*6 개월)	\$14400								
개발일정		2 상완료	3 상진입		3 상완료	출시			
EC-18 처방환자%						5%	10%		80%
EC-18 처방환자수						3,500	7,000		56,000
EC-18_Sales(\$mn)						50	101		806
마일스톤	238					238			
로열티	15%					8	15		121
엔지켐매출액(억원)						2,578	159		1,270
FCF(억원)						2,011	124		991
NPV	5,644								
NPVofTV	3,615								
NPV 합산가치	9,259								
NPV 합산가치(억원)	1,417								
주식수(천주)	7,678								
<b>주당가치</b>	<b>18,450</b>								

자료: 키움증권 리서치

## 구강점막염 치료제 \_ Bear Case

제품명	가정	'19F	'20F	'21F	'22F	'23F	'24F	...	'34F
구강점막염환자수		167,000	167,000	167,000	167,000	167,000	167,000		167,000
약가	\$14400								
개발일정		2 상완료	3 상진입		3 상완료	출시			
구강점막염처방환자%						1%	5%		50%
구강점막염처방환자수						1,670	8,350		83,500
구강점막염_Sales(\$mn)						24	120		1,202
마일스톤	238					238			
로열티	15%					4	18		180
엔지켐매출액(억원)						2,537	189		1,894
FCF(억원)						1,979	148		1,477
NPV	7,391								
NPVofTV	5,390								
NPV 합산가치	12,781								
rNPV 합산가치(억원)	4,256								
주식수(천주)	7,678								
<b>주당가치</b>	<b>55,434</b>								

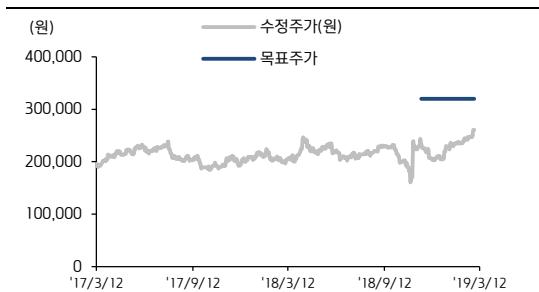
자료:키움증권리서치

## 투자의견변동내역(2개년)

종목명	일자	투자의견	목표주가	목표 가격			괴리율(%)	
				대상 시점	평균 주가대비	최고 주가대비	최저 주가대비	
유한양행 (000100)	2018-11-21	BUY(Initiate)	320000원	6개월	-32.16	-26.09		
	2019-01-23	BUY(Maintain)	320000원	6개월	-28.38	-17.03		
	2019-03-12	BUY(Maintain)	320000원	6개월				

\*주가는 수정주가를 기준으로 괴리율을 산출하였음.

## 목표주가추이(2개년)



## 투자의견 및 적용기준

기업	적용기준(6개월)
Buy(매수)	시장대비 +20% 이상 주가 상승 예상
Outperform(시장수익률 상회)	시장대비 +10~+20% 주가 상승 예상
Marketperform(시장수익률)	시장대비 +10~-10% 주가 변동 예상
Underperform(시장수익률 하회)	시장대비 -10~-20% 주가 하락 예상
Sell(매도)	시장대비 -20% 이하 주가 하락 예상

업종	적용기준(6개월)
Overweight (비중확대)	시장대비 +10% 이상 초과수익 예상
Neutral (중립)	시장대비 +10~-10% 변동 예상
Underweight (비중축소)	시장대비 -10% 이상 초과하락 예상

## 투자등급 비율 통계 (2018/01/01~2018/12/31)

투자등급	건수	비율(%)
매수	181	96.28%
중립	6	3.19%
매도	1	0.53%