

NASH 와 NSCLC

2023 년 하반기 주목해야 할
신약 파이프라인
MAESTRO 와 MARIPOSA



제약/바이오 권해순
02)368-6181
hskwon@eugenefn.com

제약/바이오 김시윤 RA
02)368-6190
sykim@eugenefn.com

Glossary

용어	정의
NASH	비알콜성 지방간염(Non-alcoholic SteatoHepatitis). 현재까지 판매되고 있는 치료제는 없음. 2030년까지 관련된 의약품 시장이 100억 달러까지 증가할 전망
GLP-1 R agonist	GLP-1(Glucagon-Like Peptide 1) 수용체 작용제. GLP-1은 인크레틴의 한 종류로 인슐린 분비를 촉진하고 글루카곤 분비를 억제하여 혈당감소와 식욕억제 효과를 보임
GIP R agonist	GIP(Glucose-dependent insulinotropic polypeptide) 수용체 작용제. GIP는 인크레틴의 한 종류로 GLP-1은 글루카곤 분비를 억제시킴. 식사를 통해 유발된 혈당 상승에 반응하여 인슐린 분비를 촉진시켜 혈당을 감소시킴.
GCG R agonist	GCG(Glucagon) 수용체 작용제. 간과 췌장에서의 글루카곤 분비를 억제하고, 인슐린 분비를 촉진하며 지방 분해를 유도함.
THR- β agonist	THR- β (Thyroid Hormone Receptor- β) 작용제. 갑상선 호르몬 수용체 중에서 β 형태의 수용체를 활성화시키는 의약품. THR- β 는 간에 존재하는 미토콘드리아 활성조절과 지방 분해 등 간에 정상적인 기능을 유지하는데 핵심적인 역할을 함.
FGF21 agonist	FGF21(Fibroblast Growth Factor 21) 수용체 작용제. 혈당 조절, 지방 대사 조절, 에너지 대사 조절 등의 기능을 수행하며 비만/당뇨/NASH 치료제로 주목받고 있음.
FXR agonist	FXR(Farnesoid X Receptor) 작용제. FXR을 활성화시켜 인슐린 저항성을 개선시키고 지방 산의 베타 산화를 증가시킬 뿐만 아니라 지방 합성과 염증반응을 감소시키는 효과 보임.
NSCLC	비소세포폐암(Non-Small Cell Lung Cancer). 전세계적으로 발병률이 높으며 폐암의 85%를 차지함. 유전자 변이가 있는 경우 표적항암제로 치료 가능하며 유전자 변이가 없는 경우 면역항암제 및 화학항암제 등이 처방됨. 2030년 관련 시장 480억 달러 전망
화학 항암제	화학항암제(Chemotherapy)는 전신에 퍼져있는 암세포에 작용하는 의약품. 암세포 뿐만 아니라 정상 세포에도 부정적 영향을 줌. 구토, 복통, 발모, 면역 억제 등의 부작용이 발생할 수 있음.
표적항암제	표적항암제(Targeted Therapy)는 암의 발생과 성장에 관여하는 특정 분자의 활동을 방해하여 암이 성장하고 퍼지는 것을 막는 의약품.
EGFR TKI	EGFR TKI (Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor). EGFR은 폐 등의 조직에서 발견되는 단백질로 세포의 성장과 분열을 조절함. EGFR TKI는 EGFR 타이로신 키나아제 활성을 억제하는 의약품으로 폐암 등에서 사용되는 표적 항암제.
면역항암제	Cancer Immunotherapy. 인공면역 단백질을 체내에 주입하여 면역체계를 자극함으로써 면역세포가 선택적으로 암세포만을 공격하도록 유도하는 치료약제
면역관문억제제	Immune Checkpoint Inhibitor (ICI). T 세포의 면역반응 억제에 관여하는 수용체와 리간드 결합을 차단하여 T 세포 활성을 유도하는 의약품
Exon 19del, Exon 20 Ins	Exon 19del은 EGFR의 Exon 19 일부가 삭제되는 돌연변이를 가리키며, Exon 20Ins는 EGFR의 Exon20에 발생하는 삽입 돌연변이
Exon T790M	EGFR의 Exon20에서 일어나는 돌연변이, EGFR TKI로 1차 치료 후 내성을 보이는 돌연변이
Exon C797S	EGFR의 Exon20 부분에서 일어나는 돌연변이로, EGFR의 특정 위치인 Cysteine 797이 Serine으로 변이하는 것. EGFR TKI 치료에 대한 내성을 보이는 돌연변이

Contents

Key Chart	6
I. NASH	7
0. NASH(Nonalcoholic Steatohepatitis) 개요	7
1. NASH 임상 1~3 상 파이프라인 135 개	9
2. 발표된 임상 결과값 비교	11
3. 연도별 임상 결과 발표 예상일	14
4. First in class drug in NASH: OCA vs. Resmetirom	16
5. 약효가 더 좋은 임상 2 상 파이프라인들: FGF 21 agonist	23
6. 비만치료제들의 영역 확장: GLP-1/GCG/GIP agonist	29
7. 향후 표준 가이드라인 제정 필요	33
8. 국내 파이프라인: 한미약품, 유한양행	34
II. NSCLC	38
1. 비소세포폐암 시장 전망	38
2. 비소세포폐암 치료 가이드라인	39
3-1. 면역관문억제제(IC): 보조요법 치료제로 영역 확대	42
3-2. Driver Mutation 을 타겟한 표적항암제: 레이저티닙 등장	48
3-3. 이중항체: 아미반타맵 등장	64
3-4. ADC: 엔허투 등장	68
4. 후기 임상 파이프라인	74
기업분석	75
유한양행(000100.KS)	
오스코텍(039200.KQ)	

2023 년 하반기 주목해야 할 NASH 와 NSCLC

2023 년 하반기 비알콜성지방간염(NASH)과 비소세포폐암(NSCLC) 신약 후보 물질들을 주목해야 한다. NASH 치료제로 FDA 승인받을 First-in-class 약물이 출시될 가능성이 높아지면서 후발 주자들은 더욱 경쟁적으로 개발을 진행할 전망이다. NSCLC 치료제 시장은 7 조원의 타그리소 시장을 레이저티닙이 성공적으로 진입할지 가늠할 중요한 임상 결과가 발표될 예정이다.

2030 년 NASH 치료제 시장은 100 억 달러를 상회할 전망이다. 그러나 아직 승인받은 치료제가 없어 처음 출시될 신약 파이프라인에 관심이 집중되고 있다. 2018 년 처음으로 NASH 치료제가 출시될 것으로 예상되었으나 임상 3 상에서 유효성을 입증하지 못했다. 5 년이 지난 2023 년 6 월, 인터셉트 OCA 의 FDA 승인 여부가 결정되며, 마드리갈 파마슈티컬스의 레스메티롬은 MAESTRO Study 에 기반하여 FDA 에 신약 가속승인을 신청할 예정이다. 첫 치료제가 출시된다면 표준 가이드라인에 등재되면서 NASH 치료제 시장이 본격적으로 성장할 것이다. 뿐만 아니라 아케로와 89Bio 의 신약 후보물질들은 임상 2 상에서 OCA 와 레스메티롬보다 더 높은 효과를 보이고 있다.

2030 년 NSCLC 치료제 시장은 480 억 달러로 전망되는데 현재 면역억제제들과 25 개에 달하는 표적항암제들이 처방되고 있다. 면역관문억제제 키트루다를 비롯한 면역항암제들은 선항암치료와 보조요법치료 시장으로 치료 범위를 넓히고 있다. EGFR, RAS, ROR1 등 암항원들의 변이가 있을 경우 면역항암제 치료 효과는 높지 않아 표적항암제들이 처방된다. 표준요법에 등재된 3 세대 EGFR TKI 타그리소 매출액은 7 조원에 가깝다. 타그리소의 경쟁약 레이저티닙 글로벌 임상 3 상 MARIPOSA, MARIPOSA2 중간 결과가 2023 년 하반기 발표될 것이며, 이후 시장 판도 변화가 예상된다.

국내에서는 한미약품, 유한양행, 동아제약이 NASH 파이프라인을 보유하고 있으나 후발주자로 향후 개발 속도가 가속화되어야 할 것이다. NSCLC 파이프라인은 유한양행/오스코텍, 브릿지바이오, 보로노이가 글로벌 임상을 진행하거나 시작할 예정이다. 관련 기업들 중 유한양행(BUY, TP 80,000 원)과 오스코텍(BUY, TP 38,000 원)을 하반기 투자 유망종목으로 추천한다. 레이저티닙의 상업화가 본격화되면 두 기업가치의 퀀텀 점프가 예상된다.

Executive Summary

by 권해순

Key Chart

도표 1. NASH 치료제 주요 임상 파이프라인 현황

Company	Drugs	NCT	N	Phase	Study Start / Primary / Completion	작용 기전
Madrigal	Resmetrom	03900429	2,000	3	2019.03.28/ 2022.12/ 2026.05	THR-beta Agonist
Intercept	OCA	02548351	2,480	3	2015.09.22/ 2025.09/ 2025.09	FXR Agonist
Novo Nordisk	Semaglutide	04822181	1,200	3	2021.04.01/ 2028.04.07/ 2029.07.20	GLP-1 Agonist
Inventiva	Lanifibranor	04849728	1,000	3	2021.08.19/ 2025.09.30/ 2026.09.30	Pan-PPARs Agonist
89 Bio	Pegozafermin	04929483	216	2	2021.06.04/ 2023.01/ 2023.09	FGF 21 Agonist
Akero	Efruxifermin	04767529	128	2	2021.02.16/ 2022.06.25/ 2024.05	FGF 21 Agonist
BI(Boehringer)	BI 456906	04771273	295	2	2021.04.27/ 2023.11.22/ 2023.12.06	GLP-1/GCG Agonist
Lilly	LY-3298176(Tirzepatide)	04166773	196	2	2019.11.19/ 2024.01.16/ 2024.02.13	GLP-1/GIP Agonist
ENYO Pharma	Vonafexor (EYP001)	03812029	120	2	2021. 06 완료	FXR Agonist
Oramed	ORMD-0801	04618744	337	2	임상 2 상 완료	Ornithine decarboxylase Stimulant
TERNS	TERN-501 / TERN-101	05415722	140	2	2022.06.07/ 2023.04.30/ 2023.06.30	THR-beta Agonist
VIKING	VK-2809	04173065	337	2	2019.11.15/ 2022.12/ 2023.12	THR-beta Agonist
GSK/ Arrow	GSK4532990	05583344	246	2b	2023.01.02/ 2025.03.06/ 2025.06.12	HSD17B13 silencer
AZ/IONIS	AZD2693	05809934	232	2	2023.03.15/ 2025.11.07/ 2025.11.07	PNPLA3 target
Lilly	LY-3849891	05395481	176	1	2022.06.08/ 2024.11.05/ 2024.11.05	siRNA (PNPLA3 I148M target)
AMGEN	AMG609	04857606	47	1	2021.05.24/ 2023.06.17/ 2023.06.17	siRNA (PNPLA3 I148M target)
Hanmi/MSD	MK6024	04944992	145	2a	2021.08.04/ 2022.10.19/ 2022.10.19	GLP-1/GCG Agonist
Hanmi	HM15211	04505436	217	2b	2020.06.31/ 2025.05.11/ 2025.11.10	GLP-1/GCG/GIP Agonist
Yuhan	YH25724	-		1b	2023 하반기 진입	GLP-1/FGF21 Agonist
Yuhan	YH33619	Discovery, 후보물질 확정 단계				
Dong-A ST	DA-1241, DA 1726	임상 2 상 신청 계획, 임상 1 상 신청 계획				

자료: Clinical Trials, 각 사, 유진투자증권

도표 2. NSCLC 치료제 주요 임상 파이프라인 현황

Company	Drugs	NCT	N	Phase	Study Start / Primary / Completion	작용 기전
표적항암제						
AZ	Tagrisso® (Osimertinib)	02296125	674	3	2014.12.03/ 2017.06.19/ 2023.12.29	EGFR TKI
J&J/ Yuhan	Ledaza® (Lazertinib)	04988295 04487080	690 1,074	3 3	2021.11.17/ 2023.05.31/ 2026.12.29 2020.09.30/ 2024.04.30/ 2025.11.18	EGFR TKI
J&J	RYBREVANT® (Amivantamab)	04538664	308	3	2020.10.13/ 2023.09.30/ 2025.01.31	이중항체 (EGFR x c-MET)
AZ	Savolitinib	05261399	324	3	2022.08.03/ 2025.07.18/ 2026.12.03	c-MET Inhibitor
AbbVie	Teliso V	04928846	698	3	2022.03.25/ 2025.06.07/ 2028.03.21	ADC (MET)
AZ	Enhertu® (T-DXd)	05048797	264	3	2021.10.28/ 2025.01.17/ 2027.03.01	ADC (HER2)
AZ	Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd)	04656652	590	3	2020.12.21/ 2023.09.29/ 2024.06.27	ADC (Trop-2)
면역항암제(보조요법)						
MSD	Keytruda® (Pembrolizumab)	03425643 02504372	786 1,177	3 3	2018.04.24/ 2024.01.20/ 2026.06.29 2015.11.06/ 2023.01.24/ 2024.02.02	PD-1 Inhibitor
BMS	Opdivo® (Nivolumab)	02998528 04025879	505 452	3 3	2017.03.04/ 2021.09.08/ 2028.11.08 2023-2024 Readout	PD-1 Inhibitor
Roche	Tecentriq® (Atezolizumab)	03456063 02486718	453 1,280	3 3	2024 Readout 2015.10.31/ 2023.12.01/ 2027.12.17	PD-L1 Inhibitor
AZ	Imfinzi® (Durvalumab)	03800134 04385368	825 89	3 3	2018.12.06/ 2024.04.30/ 2024.04.30 2024 Readout	PD-L1 Inhibitor

자료: Clinical Trials, 각 사, 유진투자증권

I. NASH

0. NASH(Nonalcoholic Steatohepatitis) 개요

2030 년 예상되는
NASH 환자
5 천만명

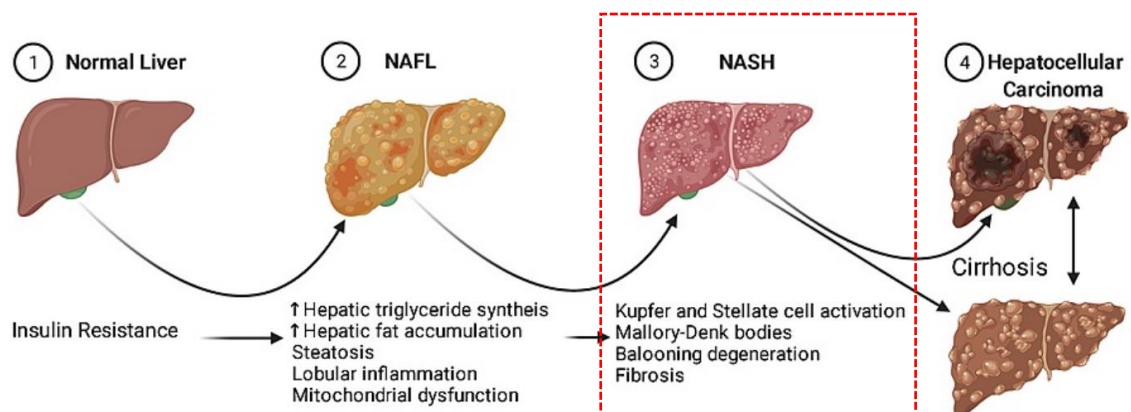
현재 미국 FDA와 유럽 EMA에서 NASH 치료제로 허가를 받은 약물은 없다. 비타민E 혹은 인슐린 분비를 촉진하는 당뇨병 치료제 피오글리타존(Pioglitazone)이 처방되고 있다. 글로벌 NASH 관련 시장은 2021 년 기준 약 16 억 달러로 추정되며, NASH 치료제가 상업화될 것을 가정하면 2030 년 100 억 달러까지 커질 전망이다. NASH 치료가 필요한 환자는 현재 약 2 천만명에서 2030 년 5 천만명까지 증가할 것으로 예상되고 있다.

NASH 발병률
성인 인구 기준
1.5~6.5%

ICER(Institute For Clinical and Economic Review)에 따르면 미국 성인의 24%가 NAFLD(Nonalcoholic fatty liver disease 무알콜성 지방 간질환) 환자로 추정된다. 이는 지방간(HS, hepatic steatosis)는 있으나 지방세포의 손상은 없는 상태이다. 이 중 20%가 NASH로 진행되는데 NASH는 지방세포의 손상이 있는 상태이다. 세계적으로 NASH는 성인 인구 기준 1.5~6.5% 발병률이 있는 것으로 추정된다. 국내 NASH 환자 수는 2017 년 28.3 만명에서 2021 년 40.6 만명으로 증가하였다(건강보험심사평가원 집계).

NASH는 지방간 → 간염 → 간암으로 진행되는 양상을 보인다. 환자의 82%가 과체중을 보이고 있고, 당뇨병환자의 비중은 44% 이다. NASH 환자는 간암 등 간 관련 질환으로 사망할 확률이 높으나 심혈관 질환이 통상적인 사망원인이다.

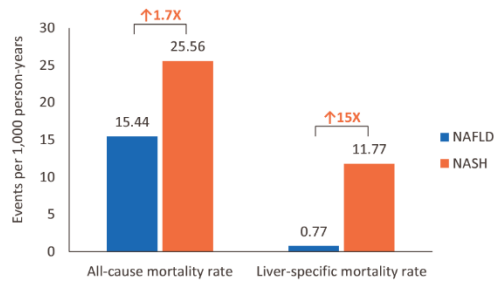
도표 3. NASH 진행 상황



자료: FDA, 유진투자증권

도표4. NASH 환자의 간질환 사망률 15 배 증가

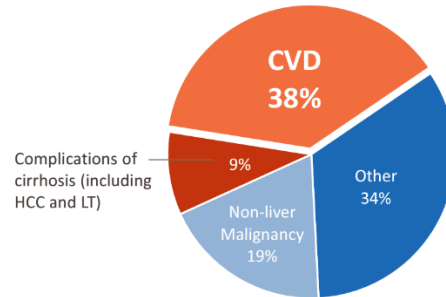
The mortality rate among patients with NASH is substantially higher than patients with NAFLD¹



자료: Madrigal, 유진투자증권

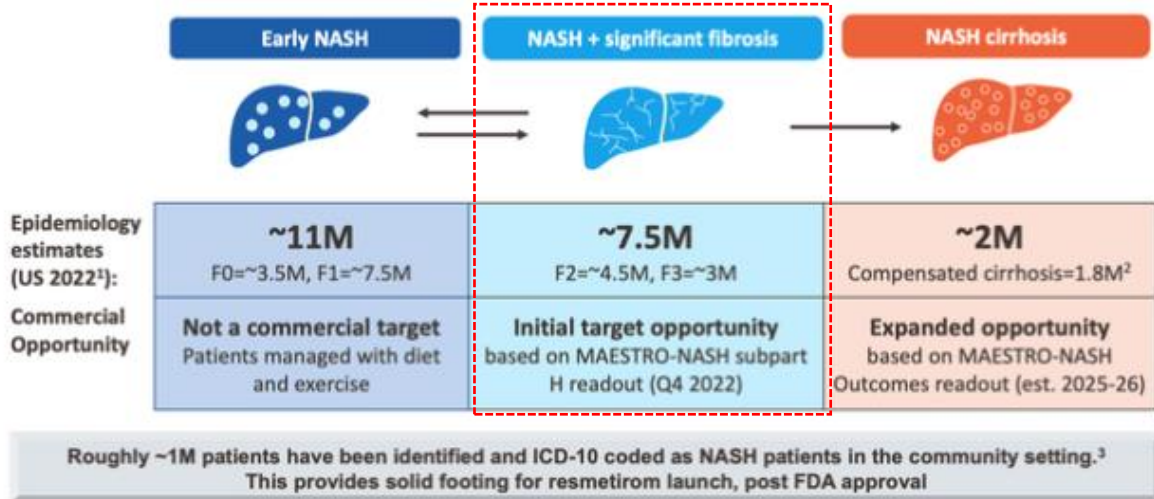
도표5. NASH 는 심혈관 질환에도 부정적

Cardiovascular disease is a leading cause of death in patients with NASH/NAFLD²



자료: Madrigal, 유진투자증권

도표6. NASH 치료제 개발 타겟 환자군: 현재는 간경화 직전 단계(pre-Cirrhotic) 환자만 타겟



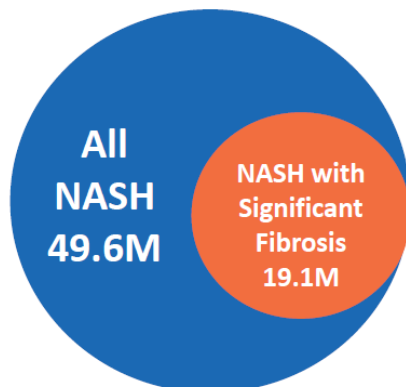
NASH market opportunity (investor presentation)

자료: Madrigal, 유진투자증권

도표7. 2030 년까지 NASH 치료제가 필요한 환자는 5 천만명으로 예상(7 개국 의약품 시장 기준)

2030: Projected NASH Prevalence in Key Markets¹
U.S., Germany, France, U.K., Italy, Spain, Japan

Patients with Significant Fibrosis Represent the Intended Population for Rx Treatment



Clinician urgency-to-treat is higher because patients are at elevated risk of progressing to cirrhosis

Treatment guidelines recommend referral of patients with significant fibrosis to specialists²

Regulatory guidance documents from FDA and EMA focus on patients with significant fibrosis^{3,4}

The MAESTRO-NASH trial recruited patients with significant fibrosis (F3 ~60%, F2 ~35%)

자료: Madrigal, 유진투자증권

1. NASH 임상 1~3 상 파이프라인 135 개

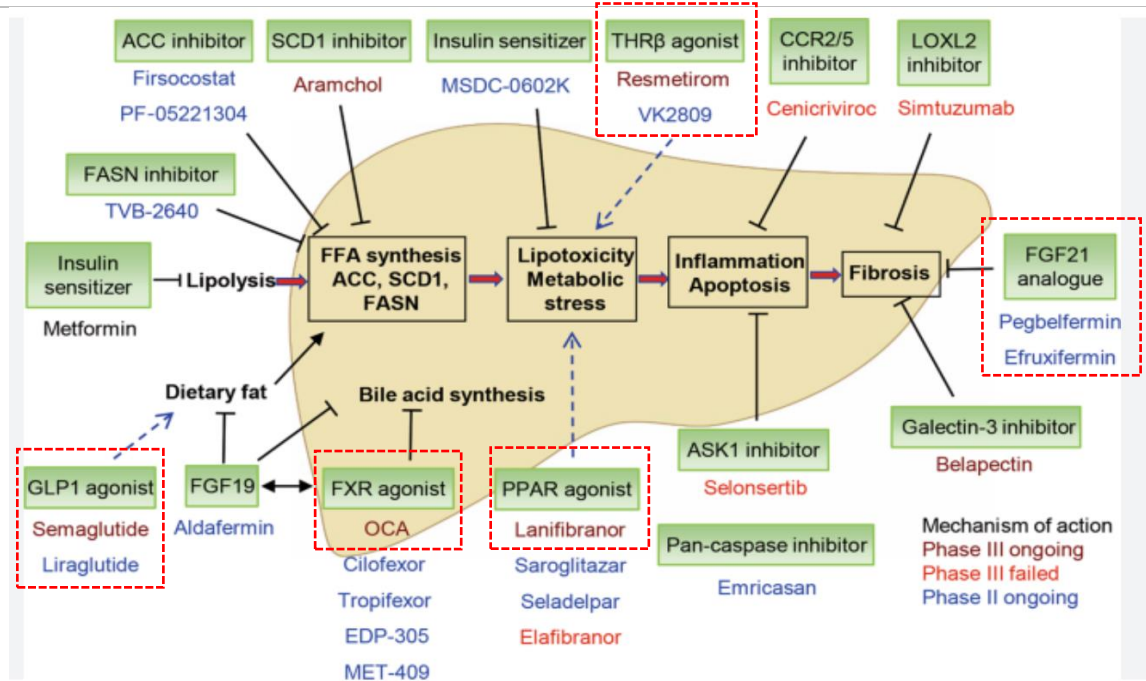
염증, 섬유화, 지질 대사 등에 관여하는 기전 치료제 개발	NASH 치료제들은 인슐린 저항성, 지질 대사, 염증 반응, 세포 사멸, 섬유화 및 콜라겐 활성 대사 등에 관여한다. 주요 임상 결과를 토대로 판단할 때 염증 반응 및 지질 대사에 관여하는 기전(THR β , FGF21) 약물들이 효과를 나타내고 있다. NASH 환자의 20%가 비만 환자라는 점에서 비만치료 기전약들도 임상 중이다.
NASH 파이프라인 135 개	2021 년까지 쟈네프, 일라이릴리, 노보 노디스크, NGM, 암젠 등이 임상을 진행하였으나 유효성 입증에 실패하며 개발이 중단되었다. 현재 NASH 관련 글로벌 임상을 진행 중인 제약/바이오기업은 130 개를 상회하며, 당사가 'Clinical Trials.gov'에서 검색한 임상 1~3 상 중인 NASH 파이프라인은 135 개로 파악된다.
한미약품, 유한양행, 동아ST: 임상 1~2 상 파이프라인 보유	국내에서는 한미약품(128940.KS, TP 360,000 원)이 GLP-1/GCG/GIP agonist 들을 임상 2 상 진행 중(dual agonist 는 MSD 에게 기술이전)이며, 유한양행(000100.KS, TP 80,000 원)은 글로벌 임상 1b 상(베링거인겔하임에게 기술 이전)을 진행 중인 GLP-1/FGF21 agonist 와 후보물질 결정 단계에 있는 YH33619(길리어드사이언스에게 기술 이전)을 보유하고 있다. 동아에스티(170900.KS, TP 70,000 원)는 자회사 뉴로보 파마슈티컬스(지분율 49%)를 통해 2 가지 파이프라인을 NASH 치료제로 개발 중이다.

도표 8. 임상 중인 NASH 관련 주요 파이프라인 현황(임상 단계별로 정리)

Company	Drugs	Phase 1	Phase 2	Phase 3	작용 기전
Madrigal	Resmetirom				THR-beta Agonist
Intercept	OCA				FXR Agonist
Inventiva	Lanifibranor				Pan-PPARs Agonist
Novo Nordisk	Semaglutide				GLP-1 Agonist
89 Bio	Pegozafermin				FGF 21 Agonist
Akero	Efruxifermin				FGF 21 Agonist
Boehringer Ingelheim	BI456906				GLP-1/GCG Agonist
Lilly	LY-3298176(Tirzepatide)				GLP-1/GIP Agonist
ENYO Pharma	Vonafexor (EYP001)				FXR Agonist
Oramed	ORMD-0801				Ornithine decarboxylase Stimulant
TERNS	TERN-501 / TERN-101				THR-beta Agonist
VIKING	VK-2809				THR-beta Agonist
GSK/ Arrow	GSK4532990				HSD17B13 silencer
AZ/IONIS	AZD2693				PNPLA3 target
Lilly	LY - 3849891				si RNA (PNPLA3 I148M genotype)
AMGEN	AMG609				si RNA (PNPLA3 I148M genotype)
Hanmi/ Merck	MK6024, HM15211,				GLP-1/GCG/GIP Agonist
Yuhan/ BI	YH25724				GLP-1 / FGF21 Agonist
Dong-A ST	DS-1241, DS-1726				GPR119 agonist, GLP-1/GCG Agonist

자료: Clinical Trials, 유진투자증권

도표 9. NASH 진행 현황 및 치료제 작용 기전



자료: Prasopkokom et al.(2021), 유진투자증권

도표 10. 개발 중인 NASH 치료제 주요 후보 물질

	기전	성분명	개발사	기전 및 임상 단계 현황
1	FXR agonist	Obeticholic acid	Interceptor	담즙산 반합성 유도체로서 간의 당과 지질 대사 조절 2020.06 FDA 신약 승인 신청 후 거절, 2022.12 FDA 신약 승인 재신청
2	THR β agonist	Resmetirom	Madrigal	2022.12. 임상 3상 MAESTRO-NASH 중간 결과에서 유효성 안전성 확인 2023.06 FDA 가속승인 신청 예정
3	Pan-PPAR agonist	Lanifibranor	Inventia	2022.5 대규모 자금 조달, 2024년 임상 3상 결과 가시화 예상
	PPAR γ agonist	Saroglitazar	Zydus Cadila	인도에서 신약으로 승인 받아 판매 중, FDA에 2021.12 임상 2b/3상 승인 받음
4	GLP-1 agonist	Semaglutide	Novo Nordisk	지방간, 인슐린 저항성 및 체중 감소 효과 (Ozempic) 2022.6 유럽 간학회에서 간섬유화 수치 하락에 유의미한 수치 확인
	GLP-1/GIP agonist	Tirzepatide	Eli Lilly	제 2 당뇨병 2형, 비만 치료제로 2022.5 FDA 승인 받음 (Mounjaro)
5	FGF 21 agonist	Pegozafermin	89Bio	2023.03 임상 2상에서 유효성 확인
		Efruxifermin	Akero	2022.09 임상 2상에서 유효성 확인
6	CCR2/5 antagonist	Leronlimab	CytoDyn	2022.01 임상 2상에서 유효한 효과 확인
		Cenicriviroc	Allergan	미국 FDA 신속심사대상으로 지정, 임상 3상 AURORA 중단
7	Antifibrotic Drugs	Selonsertib, Simtuzumab	Gilead	2019.04 Selonsertib 임상 3상 STELLAR-3에서 유효성 입증 실패 2016.01 Simtuzumab 임상 2상 중단
8	Pan-caspase inhibitor	Emricasan	Histogen	간세포 사멸에 관련된 세포자살기전 및 염증성 caspase 활성화 차단하는 형태로 작용, 임상 중단
9	SCD1	Aramchol	Galmed	AMORstudy 진행 중, 2022.4.28 임상 3상 중간결과: 항섬유화 효과 확인
10	FGF analogs	Aldafermin	NGM	담즙산 합성 조절, 2021.5 임상 중단.

자료: 각 사, 유진투자증권 정리

2. 발표된 임상 결과값 비교

글로벌하게 6 개 기업이 선두
현재까지 NASH 신약 파이프라인의 임상 데이터를 비교해 볼 수 있는 후기 임상
은 6 개로 마드리갈, 인터셉트, 인벤티바, 89 Bio, 아케로, 노보 노디스크가 보유
한 파이프라인들로 압축된다.

마드리갈: 최초
NASH 치료제 상업
화 가능성
FDA 에서 NASH 치료제로 요구하는 임상 종결점은 섬유화 또는 NASH 관해율
개선 중 한 가지를 충족시키는 것이다. 마드리갈의 레스메티롬은 FDA Guideline
에서 제시하는 두 가지 임상 종결점을 모두 충족한 첫번째 약물이다. 1,000 명
대상 임상 3 상을 진행하였으며, 2023 년 하반기 가속승인을 통해 First-in-class
약물로 출시될 전망이다. 기전은 THR(Thyroid Hormone Receptor)-beta agonist
이다.

그러나 임상 2 상
파이프라인들이
약효는 더 우수
그러나 임상 2 상 단계인 89Bio 의 페고자퍼민과 Aker o 의 에프룩시퍼민이 더 우
수한 NASH 개선 효과를 보였다는 점이 흥미롭다. 두 기전 모두 FGF (Fibroblast
growth factor, 섬유 아세포 성장 인자) 21 agonist로서 글루코스와 지질 항상성
조절에 관여하는 기전이다. 현재까지의 임상 결과값을 볼 때 FGF 21 agonist 기
전이 타 기전 약물 대비 우세한 약효를 보이고 있어 주목받고 있다.

2026 년 NASH
치료제들
상업화 확대 예상
임상 3 상에서 유효한 결과값을 확인한 마드리갈의 사례를 볼 때 임상 2 상 단계
의 파이프라인들은 약 3 년간의 장기 임상과 1, 000 명 내외의 대규모 임상을 추
가로 진행하여 약효를 입증하여야 할 것이다. FGF21 agonist 들은 2026 부터 상
업화 가능할 것으로 예상된다.

도표 11. 상업화가 기대되는 NASH 주요 파이프라인 (임상 2 상 및 3 상 결과가 밝혀진 파이프라인들)

Company	Drugs	임상 현황	Modality 투여 방법	작용 기전	
Madrigal (NASDAQ:MDGL)	Resmetirom	3 상	Small molecule 경구 1 일 1 회	THR-beta Agonist	갑상선 호르몬 베타 수용체를 자극하는 기전, THR-β 활성 낮을 경우 미토콘드리아 이상작용 및 지질 독성 약화됨
Intercept (NASDAQ:ICPT)	OCA	3 상	Small molecule 경구 1 일 1 회	FXR Agonist	담즙산 분비를 촉진시켜 지질 대사를 활성화시키는 기전
Inventiva (EPA:IA)	Lanifibranor	3 상	Small molecule 경구 1 일 1 회	Pan-PPARs Agonist	FGF21 분비를 촉진시키는 역할을 함
Novo Nordisk (CPH:NOVO-B)	Semaglutide	3 상	융합 단백질 SC 주 1 회	GLP-1 Agonist	인슐린 분비를 촉진, 혈당 강하 및 체중 감소 효과가 있어 당뇨병 및 비만 치료제로 상업화
89 Bio (NASDAQ:ETNB)	Pegzofermin	2 상	융합 단백질 SC 주 1 회	FGF 21 Agonist	글루코스와 지질 항상성 조절에 관여
Akero (NASDAQ:AKRO)	Efruxifermin	2 상	융합 단백질 IV 주 1 회	FGF 21 Agonist	글루코스와 지질 항상성 조절에 관여

자료: Clinical Trials, 유진투자증권

F2~F3 단계의
NASH 환자 대상
임상 진행

도표 12는 주요 임상들의 임상 결과값을 비교한 것이다. 임상 대상 환자들은 주로 F2~F3 단계(도표 6 참고)의 NASH 환자들로 간경변이 진행되기 전 상태(pre-cirrhotic)이며, 지방간은 8% 이상이다.

도표 13~14는 2023년 2월 89Bio가 임상 2상 결과를 발표하면서 경쟁 파이프라인들의 염증 완화와 NASH 관해율을 비교한 것이다.

약효 비교 지표
2 가지

상대적인 약효 비교는 1) Drug response as multiple of place response 와 2) 막대그래프로 나타내었다. 인터셉트와 마드리갈 데이터는 임상 3상 결과에 근거하였고, 89Bio, 아케로, 인벤티바, 노보 노디스크 데이터는 임상 2상 결과에 근거한 약효이다.

(1) Drug response as multiple of placebo response

= 임상 약물 투약 후 개선된 환자 % / Placebo 투약 후 개선된 환자 %

(2) 막대그래프:

= 임상 약물 투약 후 개선된 환자 % - Placebo 투약 후 개선된 환자 %

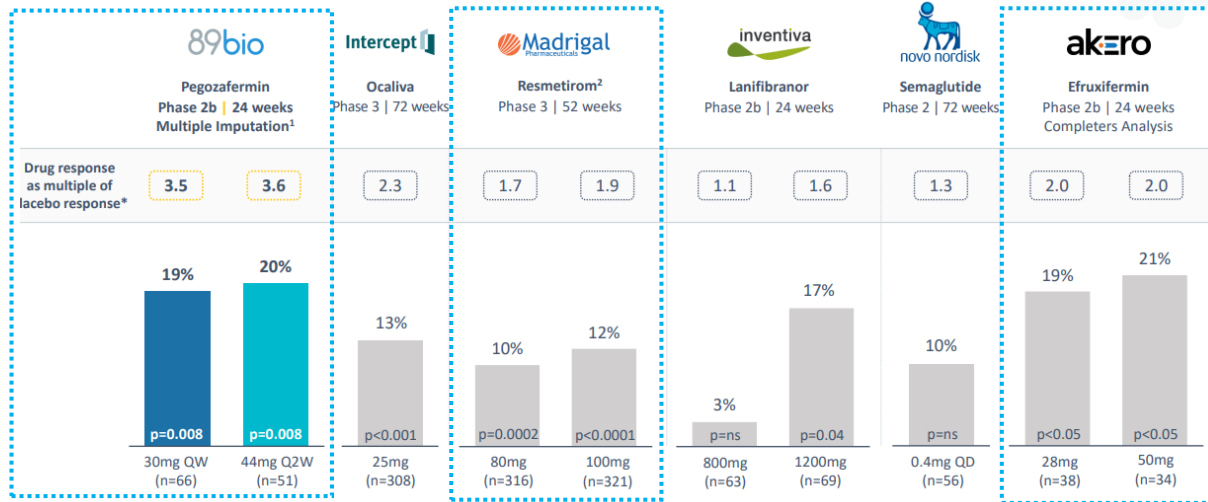
도표 12. 상업화가 기대되는 NASH 주요 파이프라인 (임상 2상 및 3상 결과가 밝혀진 파이프라인들)

Company	Drugs 결과 발표일	임상 단계 임상 Code 임상 기간	Key Inclusion Criteria	N	Dose	Fibrosis Improvement (%)	NASH Resolution (%)
Madrigal	Resmetrom 2022.12.19	3상 (03900429) MAESTRO-NASH 52 weeks	F1B 5%, F2 33%, F3 62% NAS ≥ 5 : 84% Liver Fat > 8%	318	Placebo	10	14
				316	80mg	26	26
				321	100mg	30	24
Intercept	OCA 2022.07.07	3상 (02548351) REGENERATE 72 weeks	F2-F3 (F3 54%) BMI ≥ 30kg/m ² ALT > 1.5x ULN	311	Placebo	9.6	3.5
				312	10mg	14.1	6.1
				308	25mg	22.4	6.5
Inventiva	Lanifibranor 2020.06.15	2b상 (04849728) NATV3 24 weeks	F2-F3, (F3 % not reported) Steatosis score ≥ 1 Activity score: A3 or A4	62	Placebo	29	23
				63	800mg	32	40
				69	1200mg	46	49
Novo Nordisk	Semaglutide 2022.06	2b상 (04822181) ESSENCE 72 weeks	F2-F3 (F3 69%) NAS ≥ 4	58	Placebo	33	17
				59	0.4mg QD	32	36
				56		43	59
89 Bio	Pegozafermin 2023.03.22	2b상 (04929483) ENLIVEN 24 weeks	F2-F3 (F3 65%) NAS ≥ 4	61	Placebo	7	2
				66	30mg	26	23
				51	44mg	27	26
Akeo	Efruxifermin (EFX) 2022.09	2b상 (04767529) HARMONY 24 weeks	F2-F3 (F3 66%) NAS ≥ 4 Liver Fat > 8%	41	Placebo	20	15
				38	28mg	39	47
				34	50mg	41	76

자료: 각 사, 유진투자증권

도표 13. 기업별 NASH 치료제 임상 중간 결과: 섬유화 개선 정도

Clinical Data in Pre-Cirrhotic Patients ≥1 Stage Fibrosis Improvement with No Worsening of NASH (placebo-adjusted)

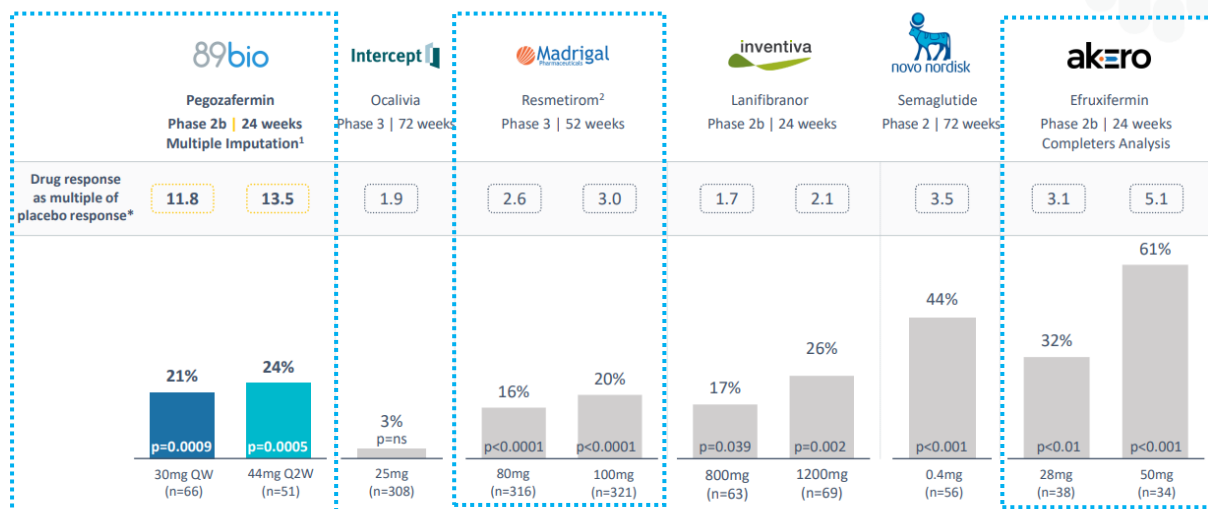


89bio

자료: 89bio, 유진투자증권

도표 14. 기업별 NASH 치료제 임상 중간 결과: NASH 증상 개선 정도 비교

Clinical Data in Pre-Cirrhotic Patients NASH Resolution with No Worsening of Fibrosis



89bio

자료: 89bio, 유진투자증권

3. 연도별 임상 결과 발표 예상일

도표 15. 임상 중인 NASH 파이프라인 현황(연도별 임상 결과 발표 예상일)

Company	Drugs	2023	2024	2025	2026
Madrigal	Resmetirom	6월- 가속승인 신청		연내 임상 3상 완료 후 정식 승인 신청 예상	5월 임상 3상 Completion
Intercept	OCA	6월 PFDUFA		9월 Study Completion	
Inventiva	Lanifibranor	7월 임상 3상 Completion	하반기 임상 3상 병용 요법 탐라인 결과 발표 예상		
Novo Nordisk	Semaglutide	연내 Oral semaglutide 임상 3상 Completion	Semaglutide NASH 타겟 임 상 3상 Part 1 Completion		
89 Bio	Pegzofermin	1) 9월 임상 2상 Completion 2) 상반기 임상 3상 시작		연내 임상 3상 탐라인 결과 발표 예상	
Akero	Efruxifermin	1) 4Q SYMMETRY 임상 2b상 판독 2) 하반기 SYNCHRONY 임상 3상 시작	5월 HARMONY 임상 2b상 Study Completion		
Boehringer Ingelheim	BI456906	12월 임상 2상 Completion			
Lilly	LY-3298176		2월 임상 2상 Study Completion		
ENYO Pharma	Vonafexor (EYP001)	2021년 임상 2상 종결 후 update 없음			
Oramed	ORMD-0801	연내 Type 2 Diabetes 타겟 임상 3상 데이터 발표			
TERNS	TERN-501 / TERN- 101	3Q 단독, 병용 임상 2a상 탐라인 데이터 발표	연내 임상 2b/3상 시작		
VIKING	VK-2809	12월 임상 2상 Completion			
Arrow/GSK	GSK4532990	1월 임상 2상 시작		6월 임상 2b상 Completion	
Astrazeneca	AZD2693	하반기 건강한 환자 대상 임상 1상 데이터 발표	연내 NASH 환자 대상 임상 1상 데이터 발표		
AMGEN	AMG609	7월 임상 1상 Study Completion			
Hanmi/MSD	MK6024	6월 Dual agonist 임상 2a 중간 결과 확인 기대			
Hanmi	HM15211	연말 임상 2b 중간 결과 확인 기대		11월 임상 2b상 Completion	
Yuhan	YH25724	임상 1b상 진입 예정			
Dong-AST	DA-1241	임상 2상 진입 예정			

자료: 각 사, Clinical Trials.gov, 유진투자증권

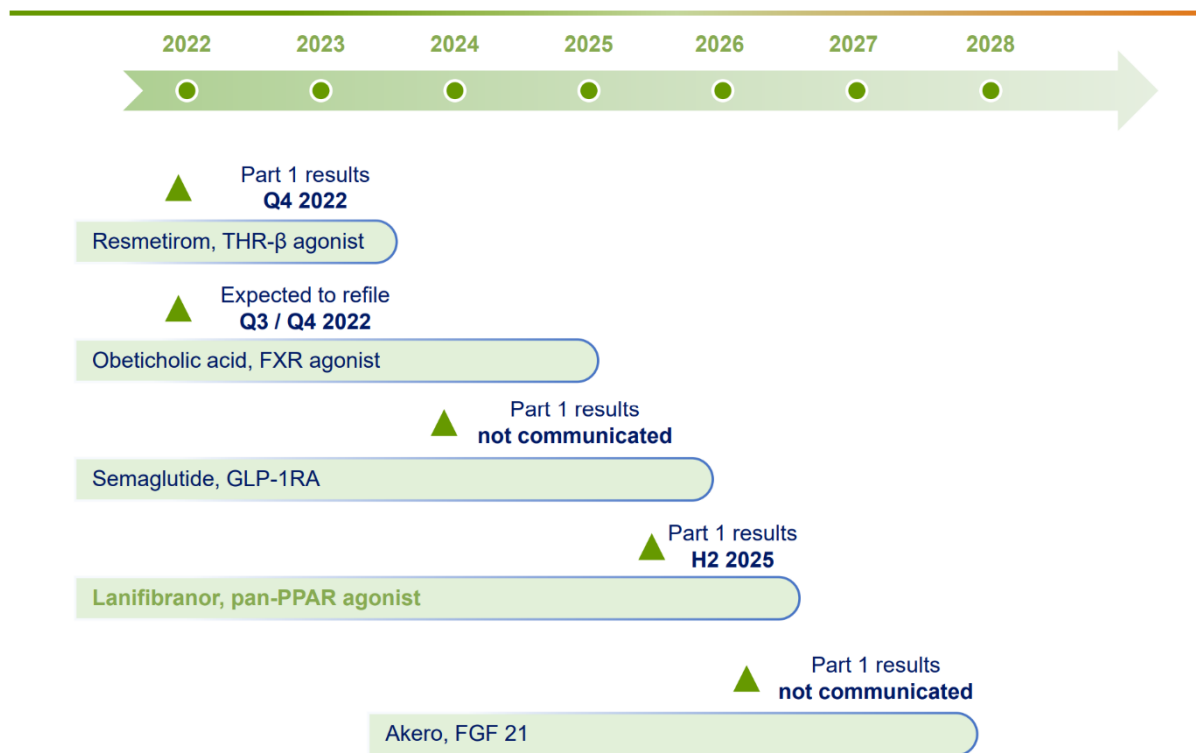
도표 16은 2022 년 상반기 기준 인벤티바 파마가 제시한 NASH 치료제 경쟁 파이프라인들의 임상 결과 발표 일정이다.

예정된 바와 같이 OCA는 임상 종료일은 2025 년이나 2022 년 하반기에 도출된 임상 결과로 가장 빠르게 FDA 신약 승인 신청을 한 상태이고, 레스메티롬은 2022 년 4 분기에 임상 결과를 발표하여 FDA 에 신약 가속 승인 신청을 할 계획이다.

다음 임상 3 상 결과가 기대되는 파이프라인은 세마글루타이드(현재 오젠폍®이란 브랜드명으로 당뇨병 치료제로 출시됨)이다. 그러나 최근 발표한 탐라인 결과에서 NASH 치료제로서는 유효성이 낮은 것으로 확인되어 상업화 가능성이 낮다고 판단된다. 네번째로 임상단계가 앞서 있는 라니피브라논은 2025 년 하반기에 임상 3 상 결과가 확인 가능하다. 2 상에서 높은 약효를 보였던 아케로의 임상 3 상 결과는 2026 년경 확인 가능하고 이후 상업화가 진행될 것으로 예상된다.

도표 16. NASH competitive landscape

NASH Competitive landscape



자료: 인벤티바 파마, 유진투자증권

4. First in class drug in NASH: OCA vs. Resmetirom

(1) OCA(Obeticholic acid, FXR agonist, 경구용 저분자화합물)

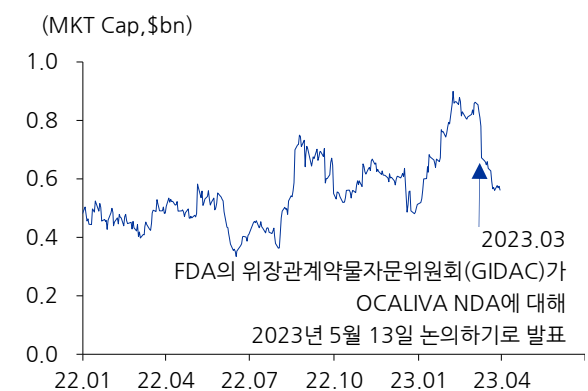
간질환 전문	인터셉트(Intercept Pharmaceuticals, NASDAQ: ICPT)는 나스닥에 상장되어 시가총액 7억 1,100만 달러의 간질환 전문 신약 개발 기업이다.
OCA	인터셉트는 OCA를 NASH로 인한 Pre-cirrhotic liver fibrosis 환자 대상으로 FDA에 2번째 NDA(New drug approval) 신청하였다. 6개월 리뷰 끝에 결정될 예정으로 FDA는 1월 19일에 NDA 신청을 받아들여 5월 19일에 재승인 검토 미팅 후 6월 22일 PDUFA 예정이다.
2023.06.22 PDUFA 예정	
첫번째 FDA 승인 거절	인터셉트 주가는 OCA의 첫번째 FDA 신약 승인 신청 시(2019년 11월 25일) 약 40% 상승하여 시가총액 40억 달러를 형성한 바 있다. 그러나 임상 3상 REGENERATE trial(NCT 02548351)에서 효과성을 입증하지 못했고 FDA가 안전성 문제를 제기하며 승인 거절(2020년 7월) 후 기업가치는 40% 급락하였다.
두번째 FDA 승인 가능성: 불확실	금번 2번째 FDA 신약 승인 신청에서도 안전성 문제 등에 대한 우려가 있어 신약 승인 가능성은 낮을 것으로 예상된다. 주가 역시 큰 반등이 없는 상황이다.

도표 17. 인터셉트 (NASDAQ: ICPT) (상장이후)



자료: Bloomberg, Intercept, 유진투자증권

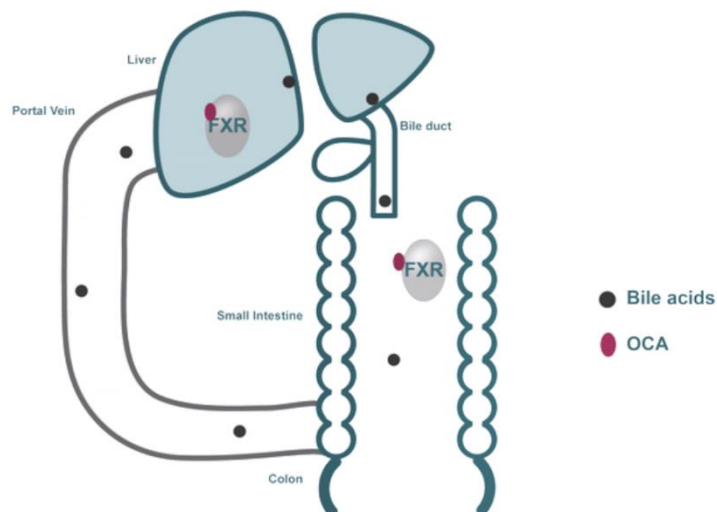
도표 18. 인터셉트 (NASDAQ: ICPT) (2022년~)



자료: Bloomberg, Intercept, 유진투자증권

담즙산 생성 억제	OCA 는 담즙산의 반합성 유도체로서 FXR (Farnesoid X receptor) agonist 이다. FXR 은 간, 신장, 소장, 지방 조직에서 발견되는 핵 수용체(nuclear receptor)이다. 간 내 담즙 흐름을 높이고 담즙산 생성을 억제하며 간이 담즙산에 노출되는 것을 감소시킨다. 이에 따라 항염 작용, 항 섬유화 작용을 하며 글루코스와 지질 대사에 관여한다.
2016 년 PBC 치료제로 승인	2016 년부터 희귀질환 치료인 PBC(primary biliary cholangitis 원발성 담즙성 담관염) 치료제 오칼리바®(Ocaliva®)로 승인받아 우르소데옥시콜산(ursodeoxycholic acid, UDCA)과 병용 또는 단독으로 처방되고 있다. PBC 는 간에서 독성이 있는 담즙산이 정체/축적되면서 염증반응을 발생시켜 간이 손상되는 자가면역 질환(희귀질환)이다. 오칼리바의 2022년 PBC 치료제 매출액은 7억 3,570만 달러였다.
2020 년 7 월 안전성 문제로 승인 거절	OCA 는 PBC 치료제로 승인된 후 NASH 치료제로 적응증을 확장하면서 FDA 가 희귀의약품으로 지정하였다. 그러나 2020 년 7 월, 임상 3 상 REGENERATE Study 중간 결과에 근거한 NDA 신청에서 투약 중단, 부작용 등이 나타나면서 안전성 문제로 승인 거절되었다.

도표 19. 인터셉트 OCA 기전



자료: Intercept, 유진투자증권

Fibrosis improvement 만 개선된 임상 결과

2022년 10월 REGENERATE Study 최종 결과에 근거하여 두번째 NDA 신청을 하였다. 그러나 여전히 FDA 승인 가능성에 대해서는 불확실성이 있다. 첫번째 승인이 보류되면서 2년이 지나는 동안 후발주자들이 유효성 높은 임상 결과들을 발표하였고, 특히 동 시기에 임상 3상 결과를 발표한 마드리갈의 레스메티롬 대비 유효성과 안전성 모두 낮게 나타나고 있기 때문이다. OCA는 NASH resolution 개선에서 유효성을 입증하지 못하는데 반해, 레스메티롬은 두 지표 모두에서 개선을 보였다. 무엇보다도 중요한 것은 FDA에서 승인 거절했던 REGENERATE 중간 결과와 금번 결과가 큰 차이를 보일 정도로 개선되지 못했다는 점이다. FDA 승인 가능성이 낮아 보인다.

ICER는 OCA 비용효과성을 낮게 평가

미국 ICER(Institute for Clinical and Economic Review)도 지난 3월 OCA와 레스메티롬의 경제성 평가에 대해 레스메티롬을 상대적으로 더 높게 평가하였다. OCA는 복용 후 초기 LDL 콜레스테롤 수치를 상승시켜 간경변을 비대상성으로 진행시키거나, PBC 치료를 위해 복용한 환자 중 사망 사례도 보고되었기 때문이다. 건선 증가로 복용을 중단하는 사례도 있어 내약성이 낮은 것으로 평가되고 있다.

ICER의 HBPB(Health Benefit Price Benchmark)에 따르면 FDA 승인 및 신청 예정 중인 마드리갈의 레스메티롬과 인터셉트의 OCA의 적정 연간 약가는 각각 39,600~50,000 달러, 32,800~40,700 달러 범위로 평가된다. 동 가격은 의료체계가 신약 개발에 대해 보상가능한 가격을 의미한다. 효과 및 안전성 등을 감안할 때 레스메티롬이 OCA보다 비용 효과적일 것으로 평가한 것이다.

도표 20. The REGENERATE results: now and then

New analysis (2022년 7월)	Ocaliva 25mg	Ocaliva 100mg	Placebo
섬유화 개선 (with no NASH worsening) at 18m	22.4%	14.1%	9.6%
P value (통계상 유의미한가?)	< 0.0001 (yes)	없음 (no)	
NASH resolution (with no fibrosis worsening) at 18m	6.5%	6.1%	3.5%
P value (통계상 유의미한가?)	없음 (no)	없음 (no)	
Adverse effect: Pruritus	55%	33%	24%
New analysis (2022년 7월)	Ocaliva 25mg	Ocaliva 100mg	Placebo
섬유화 개선 (with no NASH worsening) at 18m	23.1%	17.6%	11.9%
P value (통계상 유의미한가?)	< 0.0002 (yes)	< 0.0446 (no)	
NASH resolution (with no fibrosis worsening) at 18m	11.7%	11.2%	8.0%
P value (통계상 유의미한가?)	< 0.1268 (no)	< 0.1814 (no)	
Adverse effect: Pruritus	51%	28%	19%

자료: Evaluate Pharma. REGENERATE study, 유진투자증권

(2) 레스메티롬(THR β against, 경구용 저분자 화합물)

레스메티롬 첫 NASH 치료제
FDA 승인 기대

첫 NASH 치료제
FDA 승인 기대

레스메티롬(THR β against, 경구용 저분자 화합물)은 마드리갈(Madrigal Pharmaceuticals, NASDAQ: MDGL)이 개발한 레스메티롬(Resmetirom, THR β against, 경구용 저분자 화합물)이다.

마드리갈
6월 FDA
가속승인 신청 준비

마드리갈은 6월 FDA 가속 승인 신청을 준비 중이다. 그런데 앞서 FDA 신약 승인 신청한 인터셉트 OCA의 PDUFA 일정은 6월로 되어 있다. OCA의 FDA 승인 결과에 따라 마드리갈의 가속 승인 신청 일정 및 심사 기간이 변동될 가능성이 있다. 그럼에도 불구하고 안전성 및 유효성 측면에서 레스메티롬이 OCA 대비 우수하여 NASH를 타겟한 first-in-class 약물로 출시될 가능성이 높다.

마드리갈
임상 3상에서
유효성 입증

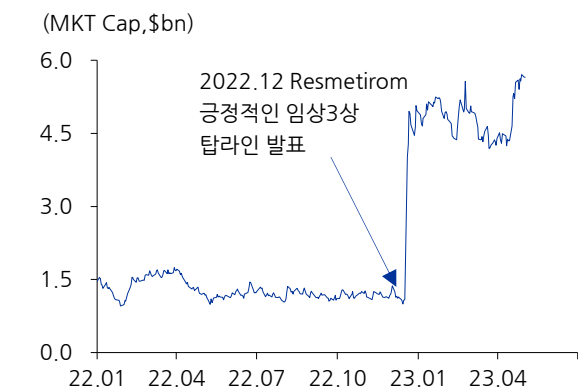
마드리갈은 2022년 12월에 발표한 임상 3상 MAESTRO-NASH Trials에서 Primary end point인 NASH resolution(NASH 증상 개선 비율/관해율/해소율)과 fibrosis(섬유증) 감소, 두 지표를 모두 충족하였다. 뿐만 아니라 LDL 수치까지 감소시켜 심혈관 질환 부분에도 긍정적 효과를 보였다. 동 임상 결과 발표 이후 마드리갈의 주가는 300% 급등하였으며, 현재 시가총액 56억 달러를 형성하고 있다.

도표 21. 마드리갈 (NASDAQ: MDGL) (상장이후)



자료: Bloomberg, Madrigal, 유진투자증권

도표 22. 마드리갈 (NASDAQ: MDGL) (2022년~)



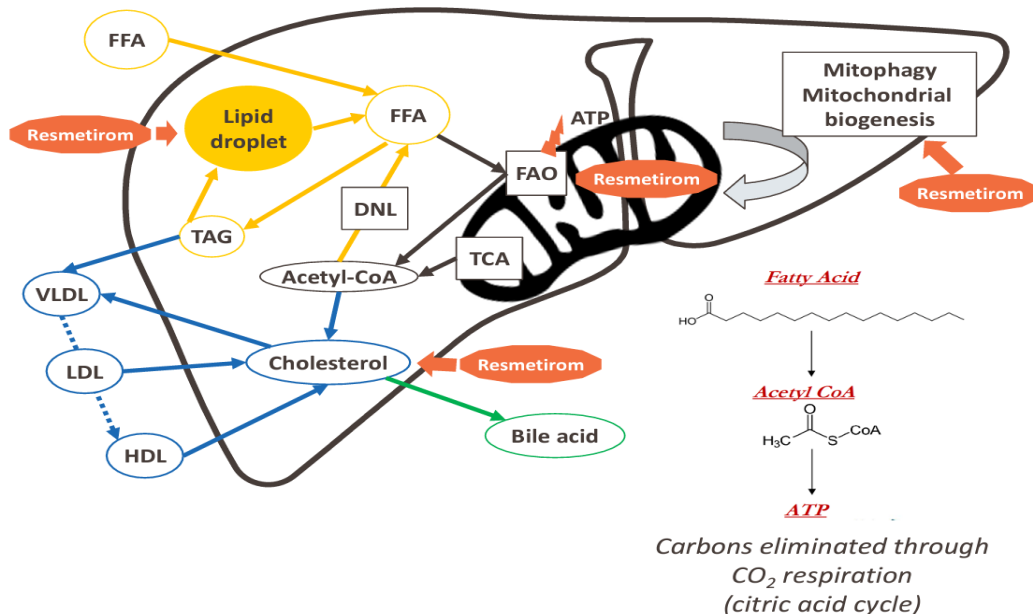
자료: Bloomberg, Madrigal, 유진투자증권

THR- β 활성 낮음:
미토콘드리아 이상
작용 및 지질 독성
악화

NASH 환자들의 경우 간에서 THR β 활성이 낮아 미토콘드리아가 이상 작용을 보이고 지질 독성이 악화된다. 레스메티롬은 THR β 활성을 높이는 경구용 저분자 화합물이다. 지방산의 산화, 콜레스테롤 대사과정에도 관여하여 간 뿐만 아니라 심혈관 질환도 완화시켜준다는 임상 결과도 발표되었다.

섬유화 악화없이 NASH resolution 과 NAS 를 2 포인트 이상 감소시켰으며, NAS 악화없이 섬유화를 개선시켜 두가지 primary end point 를 모두 만족시켰다. 또한 secondary end point 로 설정한 LDL-C 수치도 감소시켰다. 부작용 또한 대조군과 차이가 없었으며 설사 정도의 부작용 수준에서 그쳤다.

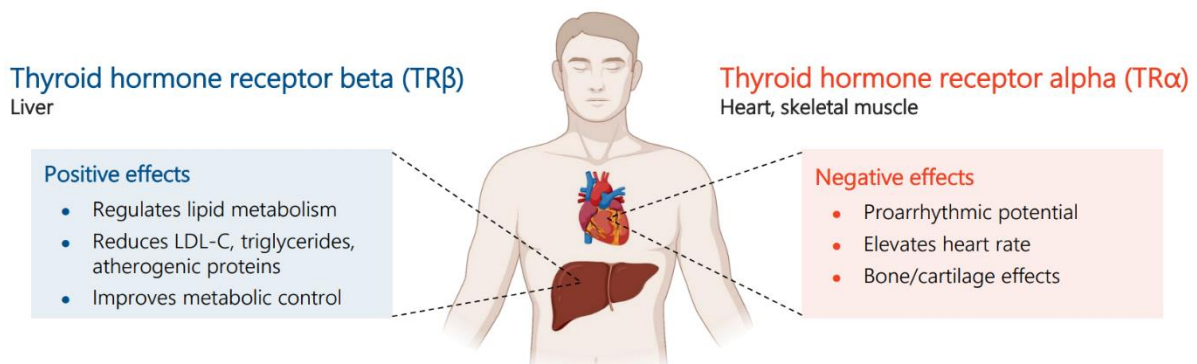
도표 23. 레스메티롬 작용 기전: THR- β agonist



자료: Madrigal, 유진투자증권

도표 24. THR(Thyroid Hormone Receptor) 종류

Nuclear hormone receptors: 2 main types



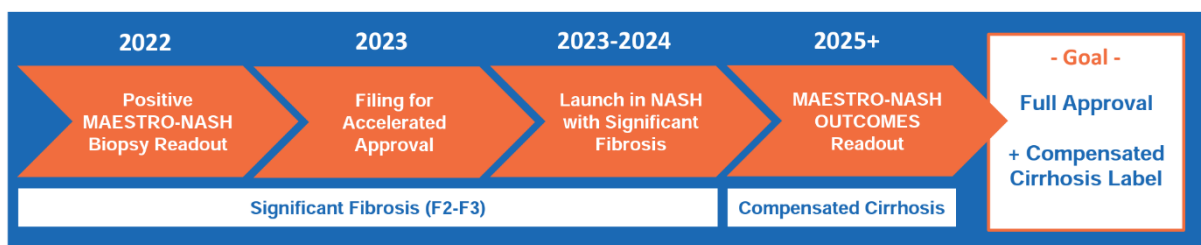
자료: Viking, 유진투자증권

3상이 완료되는 2025~2026년 정식 승인신청 계획

마드리갈은 2023년 6월 가속 승인을 신청한 후 3상이 완료되는 2025~2026년 정식 승인을 신청할 예정이다.

마드리갈은 로슈에서 THR-β agonism을 연구하던 Rebecca Taub 박사가 마드리갈의 전신인 VIA 파마슈티컬스로 고용되어 이직하면서 본격적으로 NASH 연구 개발을 위해 설립한 기업이다. 2011년 임상 1상을 시작하여 2016년 임상 2상, 2019년에 임상 3상을 진행하였다. 지난 3년간 레스메티롬의 글로벌 임상을 진행하면서 연간 2,500억원이 넘는 연구개발비를 지출하였다.

도표 25. 마드리갈 추가 임상 일정



자료: Madrigal, 유진투자증권

도표 26. MAESTRO 임상 3상 프로그램 개요

	MAESTRO-NAFLD-1 Safety Study	MAESTRO-NASH Biopsy Study	MAESTRO-NAFLD-1 Safety Study
Primary Objective	안전성 및 내약성 평가 52주간 부작용(Adverse events) 발현율 측정	52주간 조직학적 개선 측정 ① NASH resolution (적어도 NAS 2pt 감소 + 섬유화 악화 없음) ② 섬유화 1pt 감소 (NAS 악화 없음)	비대상성(decompensation)으로 진행 측정
Patient Population	NASH 발현된 것으로 추측되는 1200명 이상의 환자 대상	Significant fibrosis가 있는 NASH 환자 2,000명 대상	대상성 간경변(compensated cirrhosis)이 있는 700명 NASH 환자 대상
Timeline	2022년 1월 긍정적 결과 발표 Open-label로 임상 확대	2022년 12월 긍정적인 biopsy 결과 발표	2025~2026년에 결과 확인 가능

자료: Madrigal, 유진투자증권

도표 27. 마드리갈 실적 추이 (\$ thousands)

	2020	2021	2022
Revenue			
Operating expenses	206,673	242,482	293,571
Research and development	184,809	205,164	245,441
General and administrative	21,864	37,318	48,130
Loss from operations	(206,673)	(242,482)	(293,571)
Net loss	(202,244)	(241,846)	(295,350)

자료: Madrigal, 유진투자증권

(3) 라니피브라노(Lanifibranor, 경구용 저분자 화합물)

라니피브라노 Pan-PPAR 표적 프랑스 인벤티바 파마의 라니피브라노(Lanifibranor, PPAR- α - δ - γ 표적, 2 상 결과만 확인 가능)도 NASH 신약 파이프라인 중 앞서 있다. 인벤티바 파마의 임상 3 상 결과는 2024년 하반기에 확인 가능할 전망이다. 라니피브라노는 Pan-PPAR에 모두 작용하는 1 일 1 회 경구제형 저분자화합물로 앞선 두 가지 파이프라인과 다른 기전의 약물이다.

임상 2b 상에서 주요 평가지표 충족 2021년 10월에 발표된 NATiVE Phase IIb 임상 결과에서 주요 평가지표를 충족했다. 24주간 하루 1 회 Lanifibranor 을 투여한 환자들의 간세포 염증(Inflammation)과 풍선화 점수(Ballooning score)를 결합한 SAF(Steatosis Activity Fibrosis) 점수를 평가지표로 설정하였으며 통계적으로 유의한 감소를 보였다.

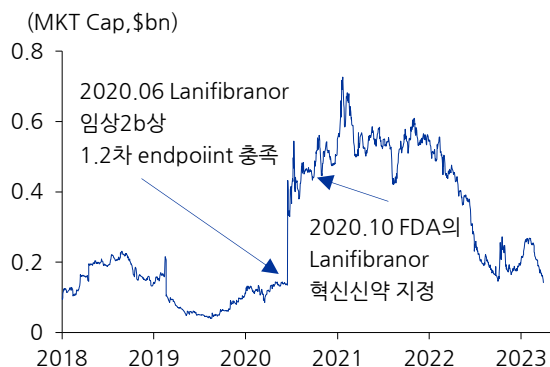
임상 3 상 탑라인 결과 기반으로 미국, 유럽 가속승인 신청 계획 2021년 9월 pivotal Phase III(NATiV3 Phase III) 임상 3 상이 시작되었다. Part 1(N=900), Part2(N=2,000)로 진행되며 주요 평가지표는 NASH 관해와 섬유증 개선이다. 2025년 하반기에 임상 3 상 Part1 탑라인 결과가 발표될 예정이며 이를 기반으로 미국과 유럽에서의 가속승인을 신청할 계획이다.

도표 28. 라니피브라노 작용 기전: Pan-PPAR agonist

타겟	적응증	작용기전
PPAR α , β , γ	Metabolism	인슐린 민감도 높임, HDL 콜레스테롤 상승, TG 감소
PPAR γ	Steatosis	지방산 흡수 감소, 지방산 대사 증가, 지질생성 감소
PPAR α , β , γ	Inflammation and Ballooning	NF B 의존 유전자 활성 감소, 염증반응 감소, ballooning 감소
PPAR β , γ	Fibrosis	Stellate cell proliferation and activation 감소, 콜라겐 및 섬유화 생성 감소
PPAR α , γ	Vascular	혈압 강하, LSEC capillarization 감소, intrahepatic vascular resistance 감소

자료: Inventiva, 유진투자증권

도표 29. 인벤티바 (EPA: IVA) (상장이후)



자료: Bloomberg, Inventiva, 유진투자증권

도표 30. 인벤티바 (EPA: IVA) (2022년~)



자료: Bloomberg, Inventiva, 유진투자증권

5. 약효가 더 좋은 임상 2 상 파이프라인들: FGF 21 agonist

레스메티롬 대비
약효가 더 좋은
EFX, PEZ

임상 3 상 결과를 발표한 NASH 치료제 개발 선두 그룹인 인터셉트와 마드리갈은 2023 년 상업화를 추진하고 있다. 그러나 2022 년 하반기부터 금년 상반기까지 임상 2 상 결과를 발표한 아케로 테라퓨틱스의 EFX, 89BIO 의 PEZ 의 임상 결과가 더 우위에 있어 2~3 년 후 NASH 치료제 시장의 판도 변화가 예상된다. 임상 2 상 파이프라인들의 향후 일정을 살펴보는 것도 중요하다.

인터셉트의 OCA 는 담즙산 생성과 분비, 염증, 섬유증, 대사 경로와 관련된 FXR agonist 로, 간 내 담즙 흐름을 증가시키고 담즙산 생성을 억제하며 간 내 담즙산 노출을 감소시킨다. 마드리갈의 레스메티롬 작용기전은 간내 THR β 수용체를 활성화시켜 간내 지방산의 산화와 콜레스테롤 대사에 영향을 주어 간과 심혈관 질환을 완화시켜준다.

아케로의 EFX 와 89Bio 의 폐고자퍼민 작용기전은 FGF21 analogue 이다. FGF21 호르몬을 유도하여 간내 지방산 산화를 촉진하여 지방을 감소시키며 새로운 지방 합성을 억제하는 등 전체적인 지방량을 감소시킨다. 아케로가 임상 2b 상 (HARMONY study) 중인 EFX 28mg, 50mg 의 NASH 관해율(resolution)은 대조군 대비 32%, 61%, 섬유증 개선(Fibrosis Improvement)은 19%, 21% 높게 나타났다. 89BIO 가 임상 2b 상(ENLIVEN study) 중인 폐고자퍼민 30mg, 44mg 용량의 NASH 관해율은 대조군 대비 21%, 24%, 섬유증 개선은 19%, 20% 높게 나타났다. EFX 와 폐고자퍼민은 Multiple of Response(위약 투여군 반응을 대비 치료제 투여군 반응률) 면에서 인터셉트의 OCA 와 마드리갈의 레스메티롬 대비 지표 개선 효과가 더 우수하다.

도표 31. NASH 파이프라인 임상결과 비교

Company	89Bio	Intercept	Madrigal	Inventiva	Novo nordisk	Akero
Drug	Pegzofermin	Ocaliva	Resmetrom	Lanifibanor	Semaglutide	Efruxifermin
Phase	Phase 2b	Phase 3	Phase 3	Phase 2b	Phase 2	Phase 2b
NCT (N)	04929483 (216)	02548351 (2,480)	03900429 (2,000)	05232071 (63)	04822181 (1,200)	04767529 (128)
NASH 관해율 ¹	30mg: 21% 44mg: 24%	25mg: 3%	80mg: 16% 100mg: 20%	800mg: 17% 1,200mg: 26%	0.4mg: 44%	28mg: 32% 50mg: 61%
NASH 관해율 ²	30mg: 11.8 44mg: 13.5	25mg: 1.8	80mg: 2.6 100mg: 3.0	800mg: 1.7 1,200mg: 2.1	0.4mg: 3.5	28mg: 3.1 50mg: 5.1
섬유증 개선 ¹	30mg: 19% 44mg: 20%	25mg: 13%	80mg: 10% 100mg: 12%	800mg: 3% 1,200mg: 17%	0.4mg: 10%	28mg: 19% 50mg: 21%
섬유증 개선 ²	30mg: 3.5 44mg: 3.6	25mg: 2.3	80mg: 1.7 100mg: 1.9	800mg: 1.1 1,200mg: 1.6	0.4mg: 1.3	28mg: 2.0 50mg: 2.0

자료: 89bio, Clinical trials, 유진투자증권

주 1: 치료제 투여군 반응률 - 위약 투여군 반응률, 주 2: 치료제 투여군 반응률/ 위약 투여군 반응률

(1) 에프룩시퍼민(EFX, Efruxifermin, 주 1 회 SC, 융합단백질)

아케로 시가총액
19 억 달러

아케로 써라퓨틱스(Akero Therapeutics, NASDAQ:AKRO)는 2022년 9월 13일 Efruxifermin(EFX, FGF21 analogue)의 임상 2b상 데이터 발표 후 전일(9월 12일) 종가 대비 주가가 289%(4월 3일 종가 기준) 급등하였다. 현재 약 19억 달러의 기업가치를 형성 중이다. 화이자 2022년 6월 19일 아케로에 2,500만 달러 투자하였다.

NASH 치료제로
EFX 임상 2상
2건 진행 중

아케로는 NASH 치료제 개발을 위해 2건의 2상(HARMONY, SYMMETRY)을 진행 중이다. 2020년 아케로는 2a 임상 결과 40명의 간경화 환자 중 48%가 간 섬유증이 적어도 한 단계 개선되었으며, 30%는 2단계 이상 개선된 결과를 보였다고 탑라인 결과를 발표하였다.

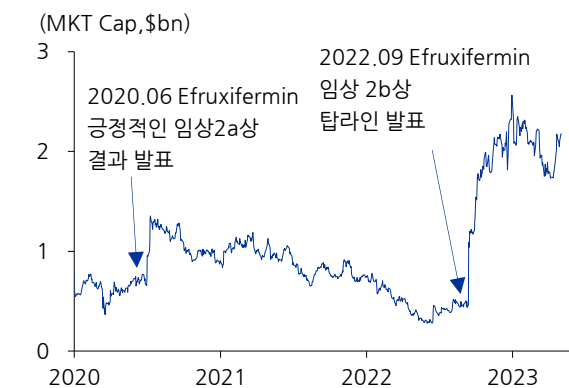
임상 3상
2023년 하반기
환자 등록 예정

2023년 3월 29일 아케로는 FDA와 임상 2상을 완료하고 임상 3상 SYNCHRONY 관련 미팅을 가졌고 긍정적인 결과를 기대한다고 밝혔다. 임상 3상 연구는 3파트로 나누어 진행되는데(SYNCHRONY Histology, Real-World, Outcome), 이 중 앞선 2단계는 2023년 하반기부터 환자 등록이 가능할 것으로 예상하였다.

GLP-1/FGF21
Receptor agonist
병용 임상 진행 중

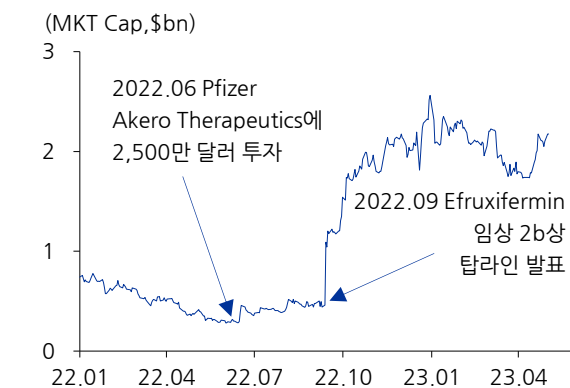
EFX은 임상 2b SYMMETRY 확장 임상에서 당뇨병 환자인 pre-cirrhotic NASH 환자들로서 기존에 GLP-1 receptor agonist를 복용하고 있는 환자들에 대한 임상을 진행 중이다. GLP-1/FGF21 dual agonist 기전의 융합 단백질 기전은 국내 유한양행이 임상 1b상을 진행하고 있다는 점에서 향후 아케로의 임상 결과는 지속적 관심을 주시해야 할 것으로 판단된다.

도표 32. Akero (NASDAQ: AKRO) (상장 이후)



자료: Bloomberg, Akero, 유진투자증권

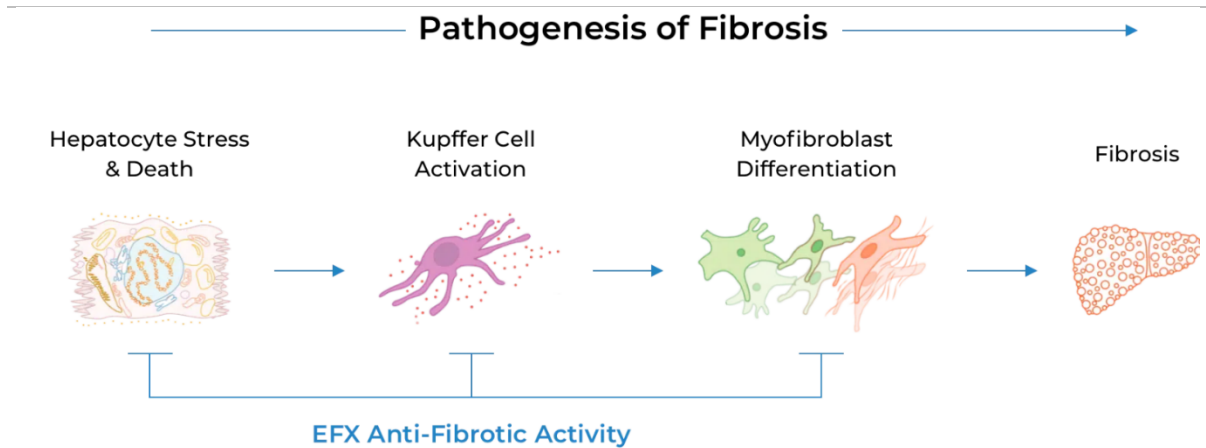
도표 33. Akero (NASDAQ: AKRO) (2022년~)



자료: Bloomberg, Akero, 유진투자증권

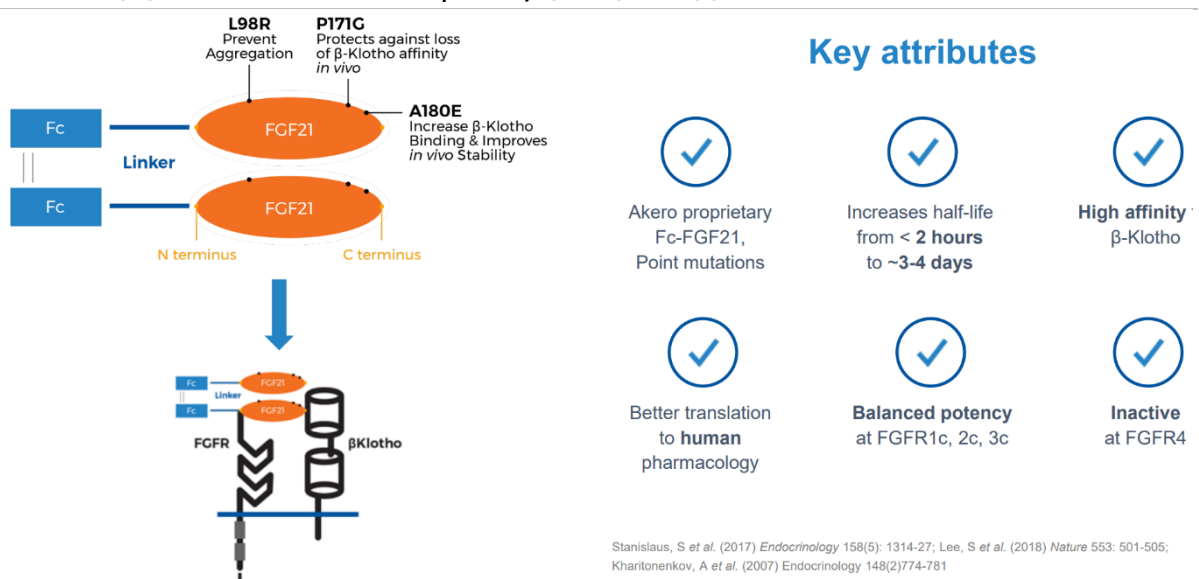
FGF 21: 아케로의 EFX 기전은 Fc-FGF21 융합 단백질(FGF 21 analog, fibroblast growth factor, 섬유아세포 성장인자)인데, 주 1 회 SC 제형으로 개발되고 있다. FGF 21 은 내분비 대사 호르몬으로 에너지 소비, 글루코즈 및 지방 대사를 조절하는 등 광범위하게 영향을 미친다. 지방산을 산화시켜 간지방을 줄이고 간에서의 새로운 지방 합성을 줄이고(de novo lipogenesis), 지방(fat, Triglycerides)을 감소시키는 역할을 한다. FGF21 투여가 인슐린 감수성 및 지방 단백질 대사를 개선시키는 연구결과들을 있어 예전부터 제 2 당뇨병, 비만 및 NASH 치료제로 연구되어 왔다.

도표 34. 아케로 EFX 의 항염 효과: 임상 2a BALANCED study 에서 입증



자료: Akero, 유진투자증권

도표 35. 아케로 EFX: Fc-FGF21 fusion protein, 주 1 회 SC 제형



자료: Akero, 유진투자증권

도표 36. 아케로 임상 2 상

Biopsy-Confirmed:	PHASE 2A		PHASE 2B	
	F1-F3	F4	F2/F3	F4
	BALANCED	COHORT C (EXPANSION OF BALANCED)	HARMONY	SYMMETRY
Status	Completed (Readout Jun'20)	Completed (Readout Mar'21)	Readout expected in 3Q'22	Initiated Jul'21
Duration	16 Weeks	16 Weeks	24 Weeks	36 Weeks
EFX Arms	28, 50, 70mg	50mg	28, 50mg	28, 50mg
Placebo-Controlled	✓	✓	✓	✓

자료: Akero, 유진투자증권

도표 37. 아케로 임상 진행 현황

Breakthrough Therapy (US FDA - 2022)	Fast Track (US FDA - 2021)	PRIME (EMA - 2020)
<ul style="list-style-type: none"> Enables expedited development Signifies potential for substantial improvement over available therapy on clinically significant endpoints Based on Phase 2b HARMONY data 	<ul style="list-style-type: none"> Enables more frequent regulatory interactions to resolve development issues with potential eligibility for priority review Signifies potential to fill an unmet medical need Based on Phase 2a BALANCED data 	<ul style="list-style-type: none"> Enables enhanced regulatory support Signifies potential to offer a major therapeutic advantage over existing treatments or benefit patients without treatment options Based on Phase 2a BALANCED data

Efruxifermin is the first investigational NASH drug to receive all three designations

◀ Combination End-of-Phase 2 (F2-F3) / Breakthrough Therapy meeting in March 2023 ▶

자료: Akero, 유진투자증권

(2) 페고자퍼민 (PEZ, Pegzofermin, 주 1 회, 단백질)

89Bio 시가총액
12 억 달러

89Bio(NASDAQ:ETNB)는 페고자퍼민(Pegozafermin) 임상2b 결과를 2023년 3월 22 일에 발표하였다. 임상 2b 결과이나 발표 자료에 따르면 현재까지 NASH 관련 파이프라인 중 가장 우수한 약효를 보이고 있다. 임상 2 상 결과 발표 이후 (3 월 21 일 종가 대비) 89bio 주가는 약 39% 급등하였으며, 현재 시가총액 기준 12 억 달러를 상회하는 기업가치를 형성하고 있다.

경쟁 후보물질 대비
NASH 치료제로서
지표 개선 효과
가장 우수

89Bio 가 진행 중인 임상 2b 상(ENLIVEN study)에서 Pegozafermin 30mg, 44mg 용량의 NASH 관해율(resolution)은 대조군 대비 21%, 24%, 섬유증 개선(Fibrosis Improvement)은 19%, 20% 높게 나타났다. 동 결과를 Multiple of Response(위약 투여군 반응을 대비 치료제 투여군 반응률) 기준으로 경쟁 파이프라인인 NASH 치료 후보물질들과 비교하면 가장 높은 수치를 나타내고 있다.

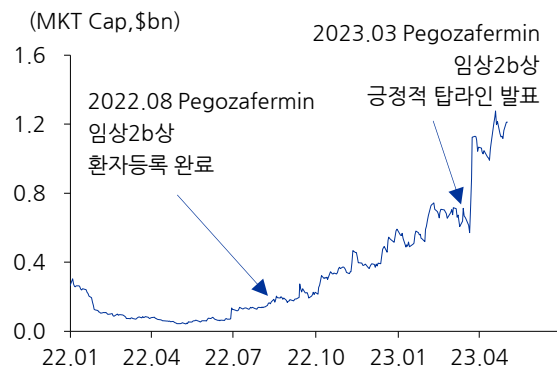
SHTG(Severe HyperglycemiaX)를 가진 환자 대상의 임상 2 상(ENTRIGUE study)에서도 TG 와 atherogenic lipid 를 감소시키는 결과를 발표했다

도표 38. 89 Bio (NASDAQ: ETNB) (상장 이후)



자료: Bloomberg, 89Bio, 유진투자증권

도표 39. 89 Bio (NASDAQ: ETNB) (2022 년~)

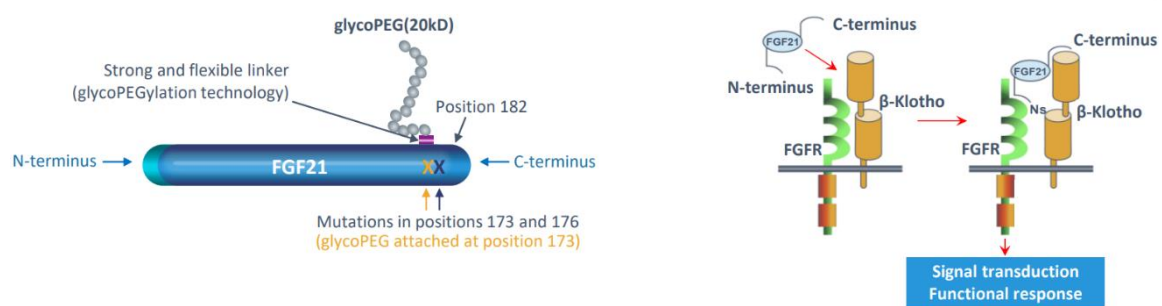


자료: Bloomberg 89Bio, 유진투자증권

페고자퍼민의 작용 기전도 FGF21 analogue 이다. 페길레이션 기술을 통해 FGF21 2 시간도 되지 않는 반감기를 55~100 시간으로 증가시켰다 FCF21 수용체 중 LDL 수치를 높이는 부분을 제거하였다.

PEZ는 주 1 회 및 2 주 1 회 투여로 임상이 진행되고 있는데 향후 시작할 임상 3상에서는 고용량 주 1 회 용량으로 임상이 시작될 예정이다.

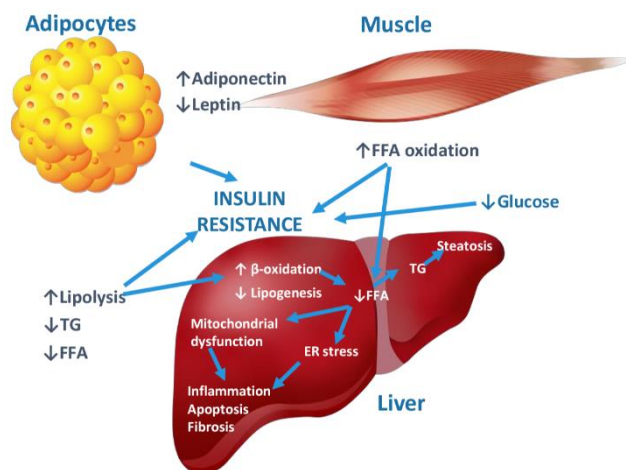
도표 40. Pegozafermin: Pegylation 통해 반감기 증가시킴



자료: 89Bio, 유진투자증권

도표 41. Pegozafermin 작용 기전

- **Adipose tissue**
 - Decrease lipogenesis and release of FFA
 - Improve insulin resistance
 - Increase TG uptake
 - Increase adiponectin
- **Liver**
 - Increase β -oxidation
 - Decrease de novo lipogenesis
 - Decrease FFA / TG
- **Muscle**
 - Increase FFA oxidation

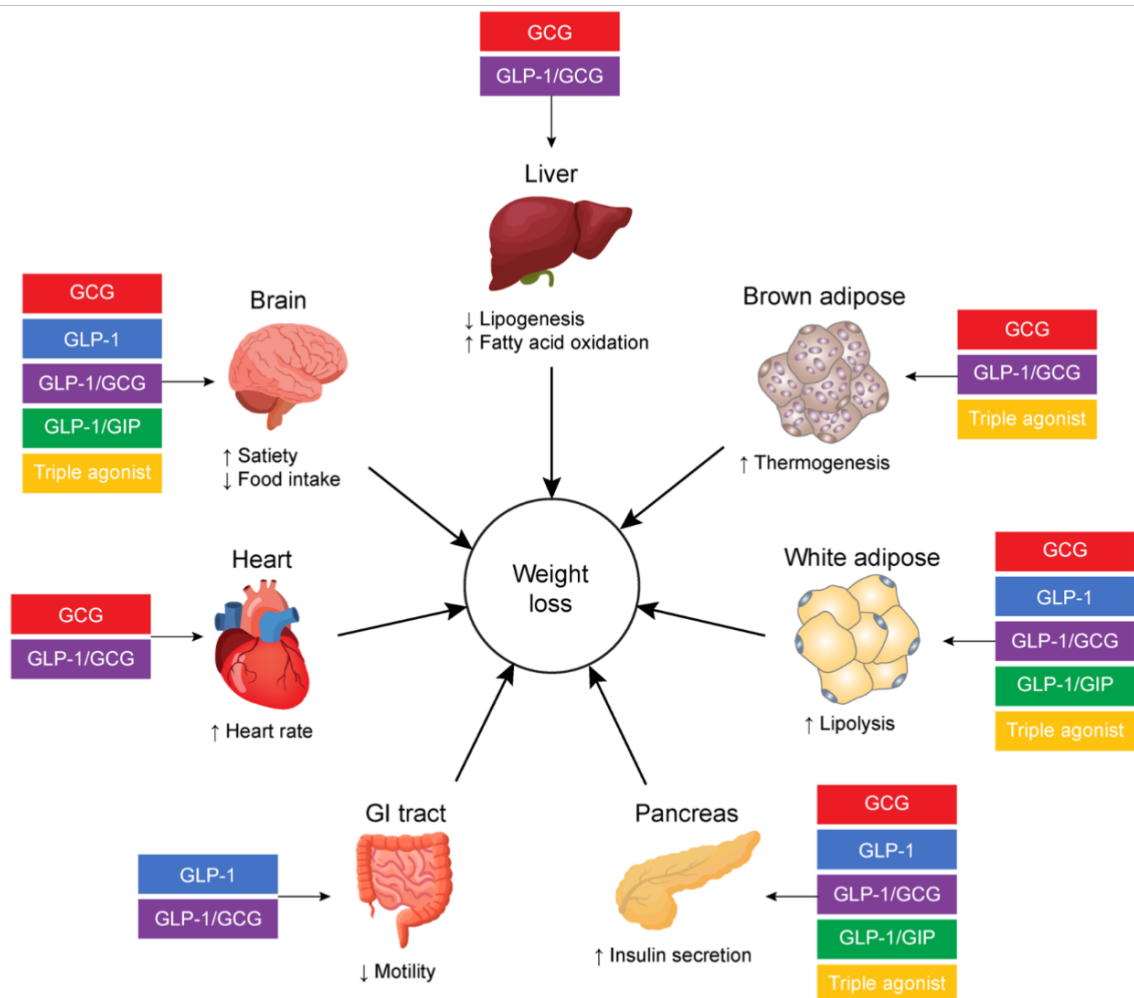


자료: 89Bio, 유진투자증권

6. 비만치료제들의 영역 확장: GLP-1/GCG/GIP agonist

비만치료제들 NASH 환자의 20%가 비만 환자라는 점에서 비만치료 기전약들도 NASH 치료를 타겟하여 임상 중이다. GLP-1 agonist, GLP-1/GIP agonist 들과 같은 혈당강하제(당뇨병 치료제)들이 체중 감량 효과를 보이면서 비만 치료제로 적응증을 높여 개발되고 있거나 상업화되어 있다. GLP-1(Glucagon-Like Peptide 1)와 GIP 모두 인크레틴이라는 내분비 호르몬으로 인슐린 분비를 촉진하고 글루카곤 분비를 억제하여 혈당감소와 식욕억제 효과를 나타낸다. GCG(Glucagon) agonist 는 간과 췌장에서의 글루카곤 분비를 억제하고, 인슐린 분비를 촉진하며 지방 분해를 유도한다.

도표 42. GLP-1, GCG, GIP 를 타겟팅하는 비만치료제들이 작용하는 기관 및 역할



자료: DEL PRATO et al. (2022), 유진투자증권

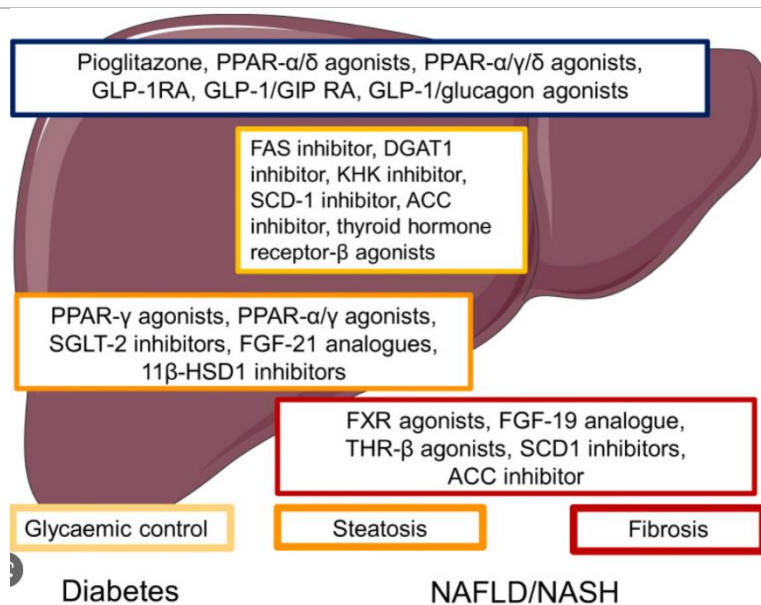
NASH 치료제로 개발 중인 오젠폍® 마운자로® 당뇨병/비만치료제로 상업화된 노보 노디스크의 오젠폍®/위고비®과 일라이 릴리의 마운자로®가 NASH 적응증을 대상으로 각각 임상 3 상, 임상 2 상이 진행 중이다.

도표 43. 당뇨병/비만 치료제들 NASH 로 영역 확장: GLP-1/GCG/GIP agonist

	치료 Target	Company 임상 단계 환자수(명)	Official Study Title	Actual Study Start Primary Complete Study Complete	임상 현황
Semaglutide Ozempic® Wegovy®	GLP-1 Agonist 주 1 회 SC	Novo Nordisk Phase 3 ESSENCE 1,200	Research study on Whether Semaglutide works in people with NASH	2021.04.01 2028.04.07 2029.06.20	Primary outcome measure (1) resolution of steatohepatitis and no worsening of liver fibrosis (2) Improvement in liver fibrosis and no worsening of steatohepatitis
Tirzepatide Mounjaro®	GLP-1/GIP agonist 주 1 회 SC	Eli Lilly Phase 2 SYNERGY-NASH 196	A Study of Tirzepatide (LY 3298176) in participants with NASH	2019.11.19 2024.01.16 2024.02.13	용량 결정 임상 5mg 10mg 15mg

자료: Clinical Trials, 한미약품, 유진투자증권

도표 44. NASH 로 개발 중인 치료제들이 효과를 나타내는 범위



자료: Gastaldelli A, et al. (2021), 유진투자증권

(1) 세마글루타이드: GLP-1 agonist

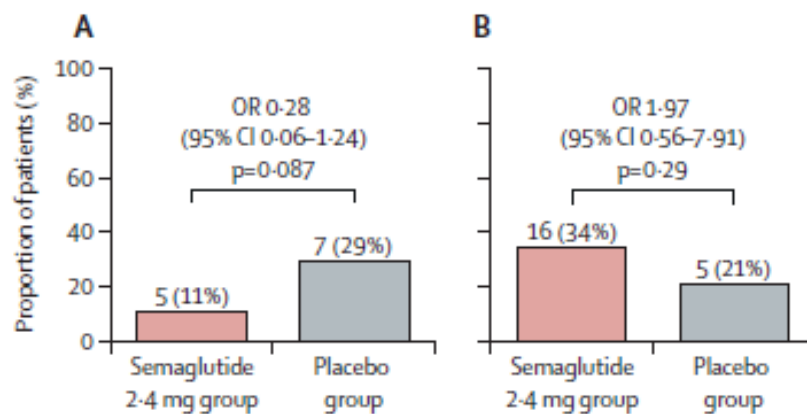
GLP-1 agonist
NASH 증상 개선에
유의미한 치료 효과
없음

노보 노디스크는 비만치료제로 상업화한 세마글루타이드(상품명 오젠폭®/위고비®)를 NASH 로 적응증을 확대하여 진행한 임상에서 유효성을 입증하지 못했다.

세마글루타이드를 NASH 치료를 타겟한 임상 2 상이 2019 년 6 월에서 2021 년 4 월까지 71 명의 NASH 환자를 대상으로 하여 48 주간 진행되었다. 임상 2 상 결과를 분석한 논문(도표 45)에 따르면 섬유화나 NASH resolution 에서 유의미한 개선을 보이지 못했다는 결론을 도출되었다. 안전성에 대한 우려는 없었으며, 투여 시 체중 감량 효과는 나타났다. NASH 치료제로서는 유의성 없는 임상 결과가 나왔음에도 불구하고 노보 노디스크는 세마글루타이드에 대한 NASH 임상 3 상을 추가로 진행 중에 있다. 2025 년 하반기에 임상 중간 결과가 확인 가능할 것으로 보인다.

혈당강하/체중 감소 기전을 보이는 치료제들이 지방량 감소, 체중 감소 및 증가한 간수치를 하락시키기는 한다. 그러나 이미 염증 반응이 일어났거나 섬유화가 진행된 단계에서 증상을 개선시켜야 하는 NASH 치료제로서는 유의미한 효과를 보이지 못하고 있다.

도표 45. Semaglutide 임상 2 상 결과: 대조군 대비 유의미한 개선 없음



자료: Rohit Loomba et al. (2023.03), 유진투자증권

주: A: improvement in liver fibrosis and no worsening of NASH

B: resolution of NASH at 48 weeks

(2) 터제파타이드: GLP-1/GIP agonist

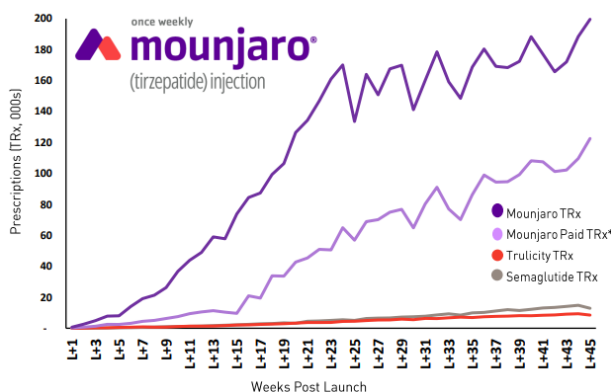
GLP-1/GIP agonist
터제파타이드:
NASH 치료제로
개발 중

일라이 릴리는 당뇨병치료제 터제파타이드(상품명 마운자로®)를 NASH 로 적응증을 확대하여 임상 2 상을 진행 중이다. 터제파타이드는 비만치료제로서 임상 3 상 진행 중이며, 2023 년 하반기에 FDA 신약 신청을 계획하고 있다. 임상 중간 결과에서 경쟁약인 세마글루타이드(상품명 당뇨병치료제 오젠폍®, 비만치료제 위고비®) 보다 체중 감량 효과가 더 높은 결과 보이고 있어, 당뇨병치료제만으로도 2022 년 출시 이후 처방이 급격하게 증가하고 있다. 터제파타이드는 출시 (2022 년 5 월 FDA 승인)된 첫 해 2022 년 매출액이 4.8 억달러, 2023 년 1 분기 매출액 5.7 억달러를 기록하였다. 출시 이후 예상 peak sales 는 140 억 달러로 시작하여 현재는 2030 년 예상 매출액이 300 억 달러까지 상향 조정되고 있다.

일라이 릴리는 NASH 를 타겟한 3 개의 파이프라인을 가지고 있었는데, 2023 년 초 KHK 저해제 기전 파이프라인 개발은 중단하였다. 현재 PNPLA3 를 타겟한 파이프라인과 함께 터제파타이드를 NASH 치료제로 개발 중이다. PNPLA3 (Patatin-like phospholipase domain protein 3) 타겟 파이프라인은 임상 초기 단계이다.

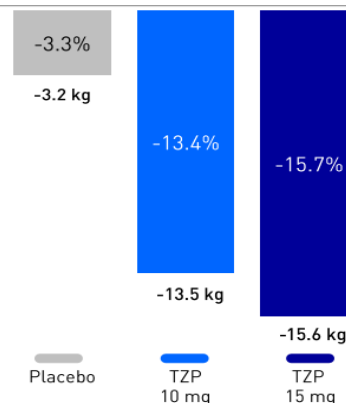
터제파타이드 임상 2 상은 2019 년 11 월에서 2024 년 2 월까지 196 명의 NASH 환자를 대상으로 하여 52 주간 진행될 예정이다. 당뇨병/비만치료제 블록버스터로 자리잡을 터제파타이드가 NASH 치료제로서도 성공할 수 있을지는 아직 의문이다. 물론 터제파타이드가 dual agonist 로 작용하고 체중 감량 효과가 더 우수하지만 유사한 기전의 세마글루타이드가 NASH 를 타겟으로 한 임상에서 유의미한 결과를 보이지 못했기 때문이다. 현 시점에서 터제파타이드의 NASH 증상 개선 효과에 대해서 긍정적으로 예측하기엔 불확실성이 높다고 판단한다.

도표 46. 마운자로 처방 추이(Weeks post Launch)



자료: 일라이릴리, 유진투자증권

도표 47. 마운자로 체중 감량 효과



자료: 일라이릴리, 유진투자증권
주: Baseline weight 100.7kg

7. 향후 표준 가이드라인 제정 필요

NASH 표준
가이드라인 당뇨병
치료제, 비타민 E

현재 미국 FDA와 유럽 EMA에서 NASH 치료제로 허가를 받은 약물은 없다. 보조요법으로 피오글리타존(Pioglitazone) 등 당뇨병 치료제 처방이 이루어지고 있으며 비타민 E 등이 병용되거나 단독으로 처방되고 있다. 피오글리타존은 경구용 혈당강하제로 PPAR(peroxisome proliferator-activated receptors)에 작용하여 인슐린 감수성을 높이는 작용을 한다.

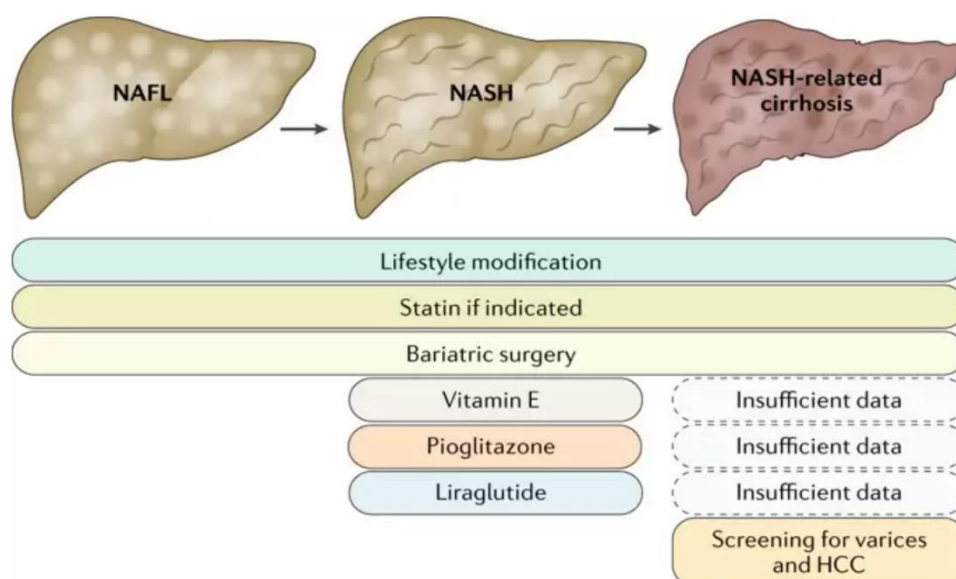
NASH 는 발병 원인이 다양한 질환인 만큼 다양한 기전의 치료제들이 공존 가능할 수 있다. 그러나 결국은 치료 효과가 높은 기전의 약물이 표준 치료법으로 자리잡으면서 시장 성장을 견인할 것으로 예상된다.

2023 년
첫 NASH 치료제
출시 이후 표준
가이드라인 신규
제정될 것

2023 년 하반기 첫 NASH 치료제 출시가 예상되고, 처음 출시된 치료제를 중심으로 새로운 표준 가이드라인 제정이 이루어질 것으로 예상된다.

현재 임상 3상 결과 요구사항은 FDA는 (1) NASH 악화없는 1 단계 이상의 섬유화 개선(Fibrosis improvement > 1 stage & no worsening of NASH) 또는 (2) 섬유화 악화 없이 NASH 증상 개선 (NASH resolution and no worsening of fibrosis)이다. 반면 유럽 EMA는 2 가지 조건 모두를 충족시켜야만 상업화가 허가된다.

도표 48. 현재 표준 가이드라인



자료: 89bio, 유진투자증권

8. 국내 파이프라인: 한미약품, 유한양행

한미약품: 2 가지 NASH 파이프라인 상업화 가능성은 아직 미지수

2023년 하반기 임상 2상 중간 결과 확인가능	글로벌 NASH 치료제 시장에서 유망한 임상 결과가 속속 공개되고 있는 만큼 개발 속도가 보다 빨라져야 할 것으로 판단된다. 국내에서는 한미약품이 가장 앞선 파이프라인을 보유하고 있으며, 2023년 하반기에는 임상 2상 중간 결과를 확인할 수 있을 것으로 보인다.
2023년 하반기 임상 2상 중간 결과 확인가능	한미가 2020년 미국 MERCK에 기술수출한 Dual agonist 에피노페그듀타이드(Efinopegdutide 20mg/mL)는 GLP-1/GIP Receptor agonist이다. 2018년 비만 치료를 타겟하여 J&J에 기술이전하였으나 체중 감량 효과가 기대에 미치지 못해 반환 받은 파이프라인이다. 그러나 NASH 치료제로 적응증을 변경한 후 2020년에 Merck에게 다시 기술 이전되었다. 노보 노디스크의 세마글루타이드(1.34mg/L)를 대조군으로 하여 24주간 투약 후 대조군 대비 10% 이상의 지방 감소 효과가 있는지 측정하는 임상을 진행하였다. 2021년 8월 임상 2a상을 시작하여 2년이 지난 2022년 10월에 종결하였으며 2023년 6월 유럽 간학회에서 임상 결과를 확인할 수 있을 것으로 보인다.
2a상 결과 확인 후 상업화 가능성 예측 가능	상업화가 가시화된 NASH 파이프라인들과의 임상 대상 환자 기준, 임상 디자인 및 임상 종결점, 유효성 확인 방법 등을 검토해 볼 때 아직은 본격적으로 NASH 치료제로서 개발이 시작되었다고 보기는 어렵다는 판단이다. 2a임상에서는 비알콜성 지방 간 질환 (NAFLD) 환자 전반적으로 지방간 감소 효과를 확인하는 것이 목표였으며, 본격적으로 NASH 치료제로서 개발이 가능할지는 6월 유럽 간학회에서 발표되는 임상 데이터를 확인한 후에 예측할 수 있을 것으로 판단된다.

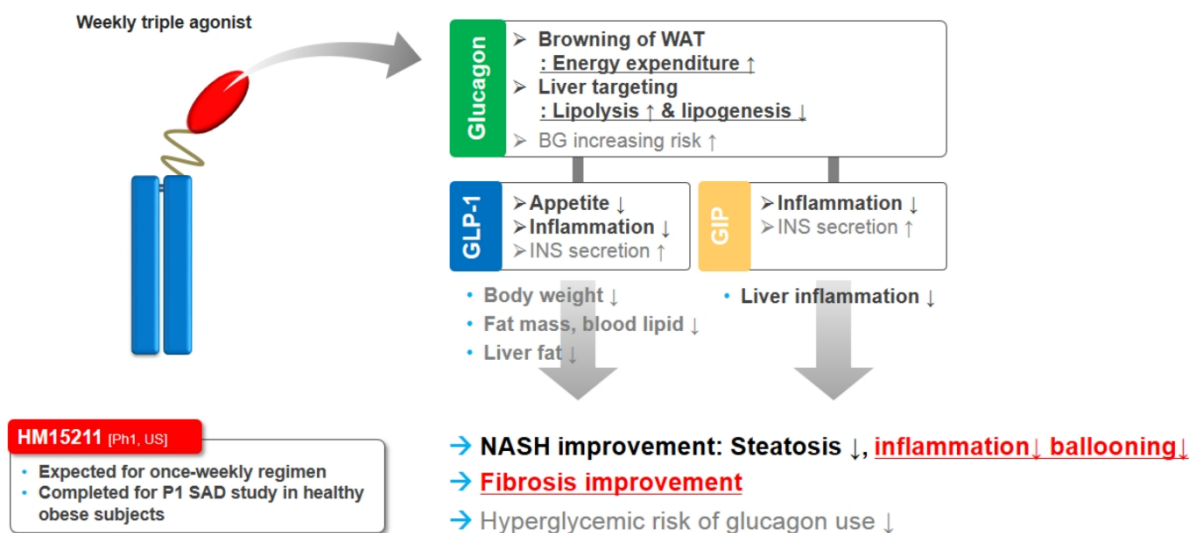
도표 49. 연구개발 주요 과제 임상 진행 현황

	치료 Target	Sponsor 임상 단계 환자수(명)	Official Study Title	Study Start Primary Complete Study Complete	계약 현황
Efinopegdutide MK6024 HM 12525A	NASH (Dual agonist)	Merck Phase 2a 145	NCT 04944992 A Study of Efinopegdutide(MK6024) in Patients with NAFLD	2021.08.04 2022.10.19 2022.10.19	<ul style="list-style-type: none"> 2020년 8월 미국 MSD 기술 수출 2023년 중기 유럽 간학회(6월 24일)에서 임상 2a 결과 발표 가능성 있음 Semaglutide가 대조군 지방간 감소 효과 측정
HM15211	NASH (Triple agonist)	Hanmi Phase 2 217	NCT 04505436 Study to Evaluate Efficacy, Safety and Tolerability of HM15211 in subjects	2020.06.31 2025.05.11 2025.11.10	<ul style="list-style-type: none"> 한미약품이 글로벌 임상 진행 중 2023년 말 Phase 2b 중간 결과 기대 기술 수출 추진 중

자료: Clinical Trials, 한미약품, 유진투자증권

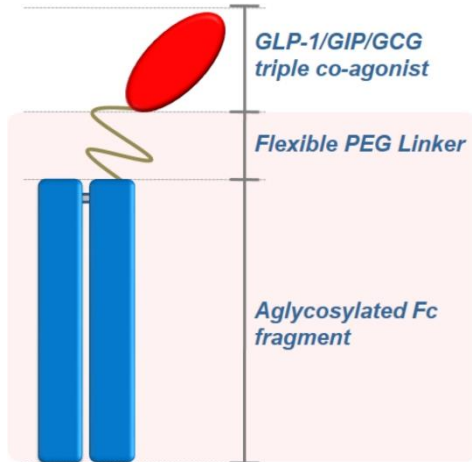
트리플 아고니스트 HM15211	한미약품이 자체 개발 중인 Triple agonist 는 GLP-1/GCG/GIP Receptor agonist 이다. 동 기전의 물질을 일라이 릴리는 비만 치료제로 개발 중인데(임상 1 상) 한미약품은 NASH 치료제로 임상 2b 상을 진행 중이다.
HM15211 가 NASH 치료제로서 개발이 앞선 단계	NASH 로 확정된 환자들을 대상으로 12 개월간 치료받고 생검도 진행하는 임상이라는 점에서 듀얼 아고니스트보다 개발 단계가 더 앞서 있다. Fibrosis 진행 단계는 F1-F3 단계 모두 포함된다. 2020 년 8 월 임상 시작 초기에는 primary outcome 측정이 30% 이상의 지방간 감소율로 설정되어 있었으나 2022 년 7 월 기준이 변경되어 간 섬유화를 악화시키지 않고 NASH resolution 이 개선되는 비율을 측정하는 것으로 변경되었다. 임상 대상 환자도 초기에 112 명에서 2022 년 1 월 217 명으로 확대된 것으로 파악된다.
연말에 임상 중간 결과 확인 가능할 것으로 기대	2023 년 말경 2b 상에 대한 일부 임상 결과를 확인할 수 있을 것으로 예상된다. 이미 NASH 치료제로서 임상 종결 기준을 충족하는 파이프라인들을 많아지고 있어 HM15211 이 앞선 신약 후보물질들 대비 우수한 효과를 보여야만 기술 이전이 가능할 것으로 판단된다.

도표 50. HM15211 작용 기전 설명



자료: 한미약품, 유진투자증권

도표 51. HM15211 프로파일



Hanmi's GLP-1/GIP/GCG triple co-agonist is conjugated with a human IgG Fc fragment *v/a* flexible linker

[General profile]

- Extended half-life ($t_{1/2}$ = 42.7 ~ 55 hrs in mice; 82.8 ~ 85.7 hrs in rats)
- High glucagon (GCG) activity suitable for obesity treatment
- Balanced GLP-1 and GIP activity to compensate hyperglycemic risk of high GCG
- Anti-inflammatory effect by GIP activity
- Recently completed FIH clinical study in healthy obese subjects

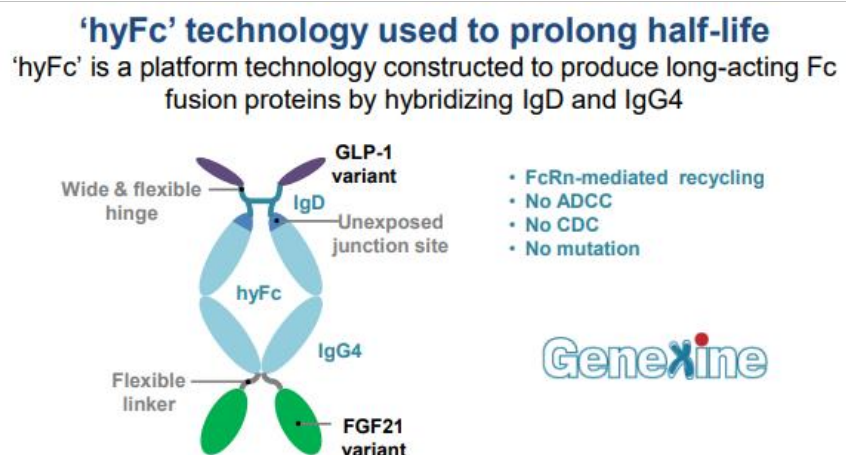
LAPSCOVERY : Long Acting Peptide/Protein DiSCOVERY Technology

자료: 한미약품, 유진투자증권

유한양행: 2 개의 파이프라인 보유, 임상 초기 및 후보물질 발굴 단계

2 개 파이프라인 기술 이전: 베링거잉겔하임과 길리어드사이언스	유한양행은 2 개의 NASH 치료 파이프라인을 보유하고 있다. 각각 2019 년과 2020 년 베링거잉겔하임과 길리어드사이언스에 기술이전하였다. 베링거잉겔하임에 기술 이전된 파이프라인은 임상 1a 상 종결 후 2023 년 하반기에 임상 1b 상에 진입할 예정이며, 길리어드사이언스에 기술이전한 파이프라인은 후보물질 도출 단계인 것으로 파악된다.
GLP-1xFGF21 타겟 이중융합 단백질	YH 25724 은 GLP-1 과 FGF21 을 모두 타겟하는 듀얼 아고니스트이다. 비만 치료제들의 타겟(GLP-1)과 유효성이 입증되고 있는 NASH 파이프라인들의 FGF21 을 모두 타겟하고 있다는 점에서 약효가 기대되나 아직은 상업화를 논하기는 이른 단계이다.
hyFc 기술	YH25724 에 적용된 hyFc 기술은 국내 기업인 제넥신으로부터 도입한 기술이다. 두 가지 항체인 IgD 와 IgG4 를 융합하여 세포독성(ADCC, CDC) 반응으로 유도되는 세포사멸 기능을 차단하고, 기존 IgG1 또는 IgG Fc 기반 제품에 동반된 유전자 변이를 배제함으로써 면역원성을 최소화하는 융합구조로 설계되었다. 다양한 종류의 항체들 중 가장 넓고 유연한 hinge 구조를 갖는 IgD 를 융합하여 타제품 대비 생물학적 활성과 체내 지속력을 극대화한 기술이다.

도표 52. 베링거잉겔하임에 기술이전된 NASH 파이프라인: GLP-1 X FGF 21



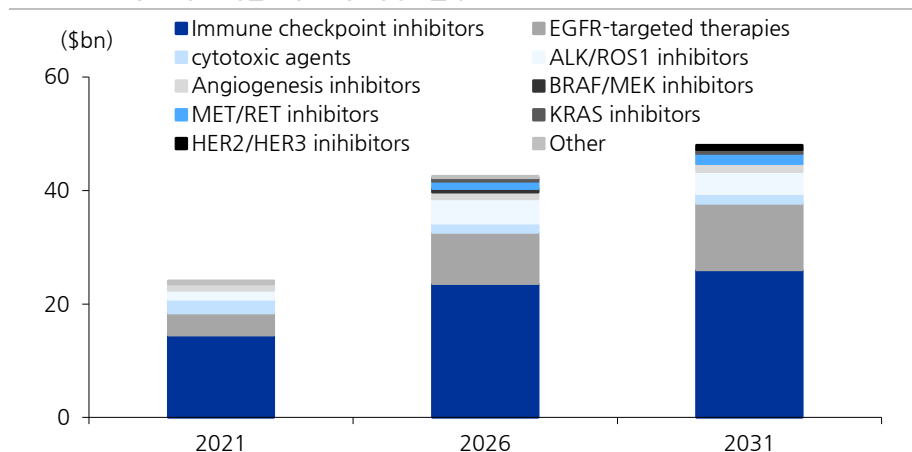
자료: 유한양행, 유진투자증권

II. NSCLC

1. 비소세포폐암 시장 전망

비소세포폐암 시장규모 241 억 달러	2021년 Clarivate Disease Landscape & Forecast에 따르면 주요 의약품 시장만 대상으로 집계된 비소세포폐암 치료제 시장은 241 억 달러이다. 면역관문억제제 시장이 145 억 달러로 60%의 비중을 차지하며 이 중 키트루다 시장이 약 100 억 달러이다. 그 다음으로는 EGFR, ALK, ROS1 타겟 표적항암제 시장이 각각 39 억 달러, 16 억 달러를 형성하며 타그리소가 33 억 달러로 가장 점유율이 높다. 화학항암제가 24 억 달러, 혈관생성억제제가 11 억 달러 시장을 형성하고 있다.
2031년 480 억 달러로 성장 전망	2031년에는 480 억 달러로 10년간 연평균 7%y-y 성장할 전망이다. 면역관문억제제가 260 억 달러로 여전히 50% 이상의 비중을 차지할 전망이다. EGFR 표적항암제는 117 억 달러로 성장할 전망이다. 타그리소가 102 억 달러로 대부분을 차지할 전망이다. 그 외 KRAS 과 HER2 치료제 시장이 합산 30 억 달러, HER 3 및 Trop 2 타겟 ADC 치료제 시장은 크지 않을 것으로 전망하였다.
레이저티닙 임상 결과에 주목	비소세포폐암 치료제 시장은 지속적으로 성장할 것이다. 그러나 현재 임상 3상 중인 신약 파이프라인들의 임상 결과에 따라 시장 판도가 변할 것으로 예상된다. 특히 하반기에 발표될 것으로 예상되는 레이저티닙/아미반타맵 1차 치료제로서 병용요법 임상 3상 중간 결과에 따라 블록버스터 타그리소의 매출 예상치가 크게 달라질 수 있다. 또한 항암제 시장에서 ADC 파이프라인들의 입지가 강화되고 있다. 하반기에 가시화되는 비소세포폐암 신약 파이프라인을 주목해야 한다.

도표 53. 비소세포폐암 치료제 시장 전망



자료: Nature Review drug discovery(2023.01), 유진투자증권

2. 비소세포폐암 치료 가이드라인

비소세포폐암 치료: 비소세포폐암은 전세계적으로 발병률이 높으며 폐암의 85%를 차지한다. 따라서 많은 신약 개발 기업들이 폐암 치료제 신약 후보물질들을 연구개발 중이다. 다행히 분자생물학적으로 유전자 변이가 있는 경우(driver mutation) 표적항암제로 치료가 가능하다. 그러나 유전자 변이가 잘 나타나지 않은 비소세포폐암은 치료가 쉽지 않았는데 면역항암제가 개발되면서 치료 가능성이 높아졌다.

유전자 변이가 없는 경우 유전자 변이가 없는 경우 적용되는 면역관문 억제제를 이용한 면역항암제 치료 요법은 PD-1 및 PD-L1 발현이 50%이상인 경우 면역관문억제제 단독 또는 백금항암제와 병용 요법으로 적용된다.

PD-L1 이 50% 이하로 발현될 경우 키트루다가 카보플라틴과 병용요법으로 처방된다. 또는 티센트릭과 카보플라틴, 탁센 요법 또는 아바스틴과 병용처방되는 것도 가능하다. 혹은 옴디보와 여보이가 화학항암요법 유무에 따라 처방되거나 리브타요와 화학항암요법이 처방된다.

도표 54. 진행성, 전이성 질환 타겟 표적치료제와 면역관문억제제

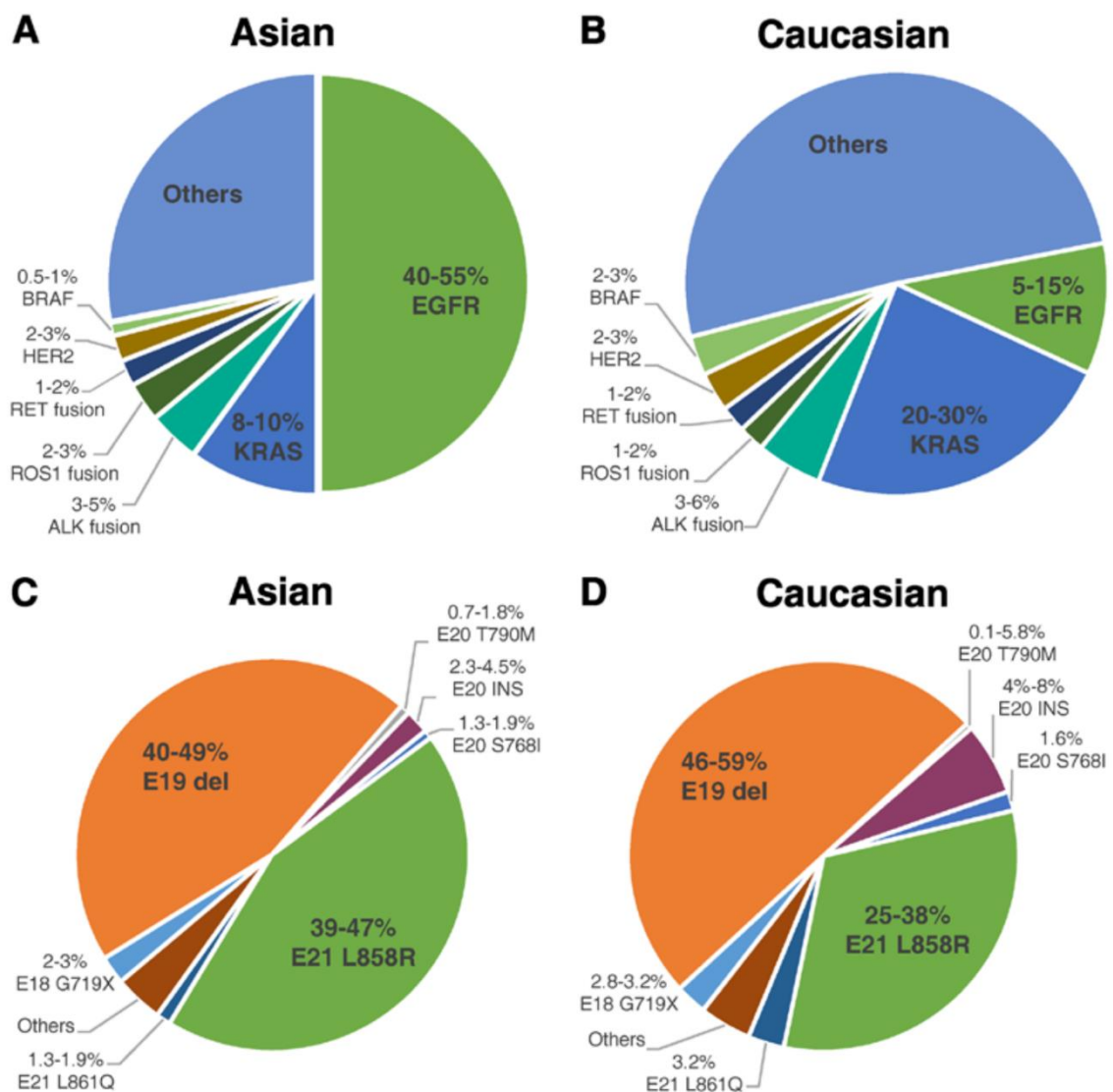
TARGETED THERAPY OR IMMUNOTHERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE ^{a,b}		
<u>EGFR Exon 19 Deletion or L858R</u> • First-line therapy ▶ Afatinib ¹ ▶ Erlotinib ² ▶ Dacomitinib ³ ▶ Gefitinib ^{4,5} ▶ Osimertinib ⁶ ▶ Erlotinib + ramucirumab ⁷ ▶ Erlotinib + bevacizumab ^c (nonsquamous) ⁸ • Subsequent therapy ▶ Osimertinib ⁹	<u>ALK Rearrangement Positive</u> • First-line therapy ▶ Alectinib ^{15,16} ▶ Brigatinib ¹⁷ ▶ Ceritinib ¹⁸ ▶ Crizotinib ^{15,19} ▶ Lorlatinib ²⁰ • Subsequent therapy ▶ Alectinib ^{21,22} ▶ Brigatinib ²³ ▶ Ceritinib ²⁴ ▶ Lorlatinib ²⁵	<u>MET Exon 14 Skipping Mutation</u> • First-line therapy/Subsequent therapy ▶ Capmatinib ³⁵ ▶ Crizotinib ³⁶ ▶ Tepotinib ³⁷
<u>EGFR S768I, L861Q, and/or G719X</u> First-line therapy ▶ Afatinib ^{1,10} ▶ Erlotinib ² ▶ Dacomitinib ³ ▶ Gefitinib ^{4,5} ▶ Osimertinib ^{6,11} • Subsequent therapy ▶ Osimertinib ⁹	<u>ROS1 Rearrangement Positive</u> • First-line therapy ▶ Ceritinib ²⁴ ▶ Crizotinib ²⁷ ▶ Entrectinib ²⁸ • Subsequent therapy ▶ Lorlatinib ²⁹ ▶ Entrectinib ²⁸	<u>RET Rearrangement Positive</u> • First-line therapy/Subsequent therapy ▶ Selpercatinib ³⁸ ▶ Pralsetinib ³⁹ ▶ Cabozantinib ^{40,41}
<u>EGFR Exon 20 Insertion Mutation Positive</u> • Subsequent therapy ▶ Amivantamab-vmjw ¹² ▶ Mobocertinib ¹³	<u>BRAF V600E Mutation Positive</u> • First-line therapy ▶ Dabrafenib/trametinib ^{30,31} ▶ Dabrafenib ³⁰ ▶ Vemurafenib • Subsequent therapy ▶ Dabrafenib/trametinib ^{31,32}	<u>PD-L1 ≥1%</u> • First-line therapy ^d ▶ Pembrolizumab ⁴²⁻⁴⁴ ▶ (Carboplatin or cisplatin)/pemetrexed/ pembrolizumab (nonsquamous) ^{45,46} ▶ Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab ^c / atezolizumab (nonsquamous) ⁴⁷ ▶ Carboplatin/(paclitaxel or albumin-bound paclitaxel)/pembrolizumab (squamous) ⁴⁸ ▶ Carboplatin/albumin-bound paclitaxel/ atezolizumab (nonsquamous) ⁴⁸ ▶ Nivolumab/ipilimumab ⁴⁹ ▶ Nivolumab/ipilimumab/pemetrexed/ (carboplatin or cisplatin) (nonsquamous) ⁵⁰ ▶ Nivolumab/ipilimumab/paclitaxel/carboplatin (squamous) ⁵⁰
<u>KRAS G12C Mutation Positive</u> • Subsequent therapy ▶ Sotorasib ¹⁴	<u>NTRK1/2/3 Gene Fusion Positive</u> • First-line/Subsequent therapy ▶ Larotrectinib ⁵³ ▶ Entrectinib ⁵⁴	<u>PD-L1 ≥50% (in addition to above)</u> • First-line therapy ^d ▶ Atezolizumab ⁵¹ ▶ Cemiplimab-rwlc ⁵²

자료: 유진투자증권

유전자 변이가
있는 경우
표적항암제 처방

유전자 변이가 폐암 발생의 원인일 경우는 표적항암제 치료제 시작된다. 아시아인은 EGFR 변이 비중이 높으며, 서구인은 KRAS 변이가 상대적으로 높은 것으로 파악된다. 또한 EGFR 변이 중에서는 아시아인은 Exon19 deletion과 Exon21 L859R 변이가 유사한 비중으로 높으나 서구인은 Exon 19 deletion 변이가 10% 이상 더 높게 나타난다.

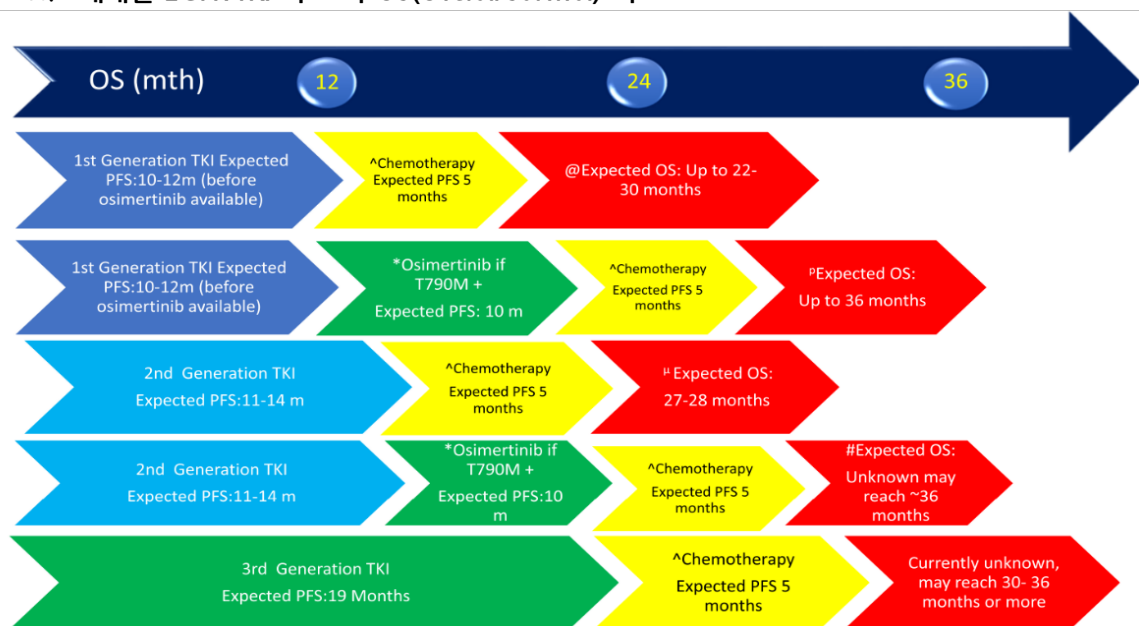
도표 55. 인종간 Driver mutation 비율



자료: 유진투자증권

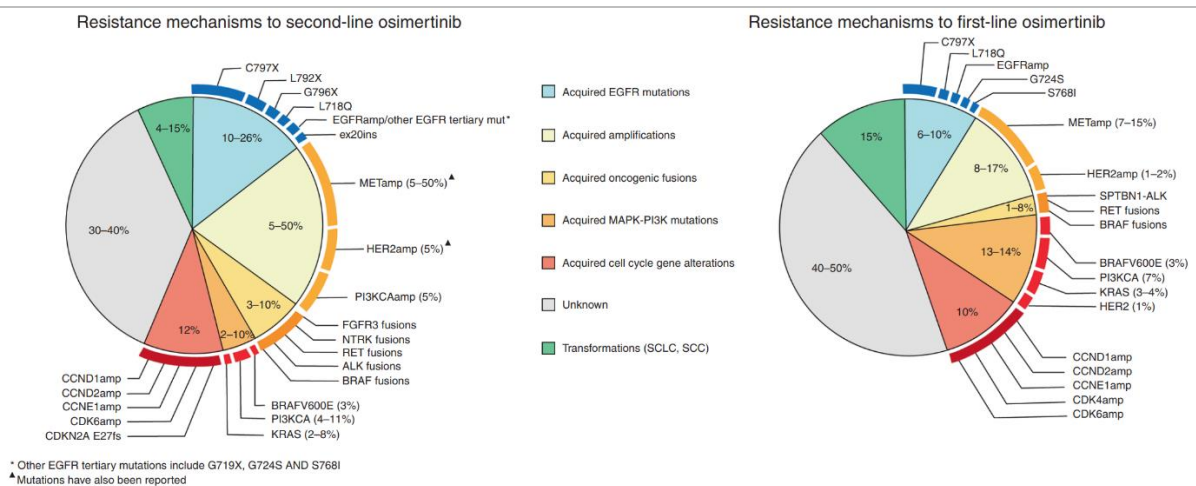
표적항암제 표적항암제는 2000년대부터 상업화되어 폐암 치료제로 처방되었는데, 현재는 3세대 EGFR TKI 인 타그리소가 표준요법으로 처방된다. 아래 도표에서 확인되듯이 현재까지는 타그리소를 1차 처방으로 복용 시 OS가 19개월로 가장 길고, 내성 발현 후 화학항암요법이 시작될 경우 약 30~36개월로 OS가 가장 길게 나타난다. 1세대 EGFR TKI 복용시 나타나는 변이는 T790M이며, 이후 타그리소를 2차 치료제로 복용 시 나타나는 변이는 도표 57와 같이 많은 변이가 있으나 현재 개발되는 타겟 변이는 C797S이다.

도표 56. 세대별 EGFR TKI 치료 시 OS(Overall Survival) 비교



자료: 유진투자증권

도표 57. 타그리소 복용 이후 내성원인은 변이



자료: 유진투자증권

3-1. 면역관문억제제(ICI): 보조요법 치료제로 영역 확대

2023 년 기준 20 개 이상 암 대상 9 개 ICI FDA 의 승인

면역관문억제제(Immune Checkpoint Inhibitor, ICI)는 면역세포 및 암세포에서 발현되는 면역관문(Immune Checkpoint)을 억제하여 면역세포의 기능을 활성화시켜 암세포를 파괴하는 약물이다. 2011 년 BMS 의 Yervoy(Ipilimumab, Anti CTLA-4)가 FDA 로부터 흑색종 치료제로 승인을 받으며 첫 번째 면역관문억제제가 등장했다. 이후 Merck 의 Keytruda(Pembrolizumab, Anti PD-1), BMS 의 Opdivo(Nivolumab, Anti PD-1)등이 승인을 받았으며, 현재 2023 년 기준 20 개 이상의 암종을 대상으로 9 개의 면역관문억제제가 FDA 의 승인을 받았다.

2015 년부터 면역관문억제제 NSCLC 치료제로 처방

면역관문억제제들은 2015 년부터 비소세포폐암(NSCLC) 치료제로서 처방되어 왔다. 비소세포폐암 치료에 있어서 면역관문억제제들은 치료효과가 극적으로 나타나는데 암항원들의 유전자 변이가 없는 폐암 치료에는 면역관문억제제들이 화학요법과 병용된다. 전체 폐암환자의 40% 이상을 차지한다. 전이성, 절제불가능한 3 기 환자에게 있어서 면역관문억제제는 표준요법이며, 최근에는 재발한 환자 치료에도 적용된다.

도표 58. 면역관문억제제 치료제

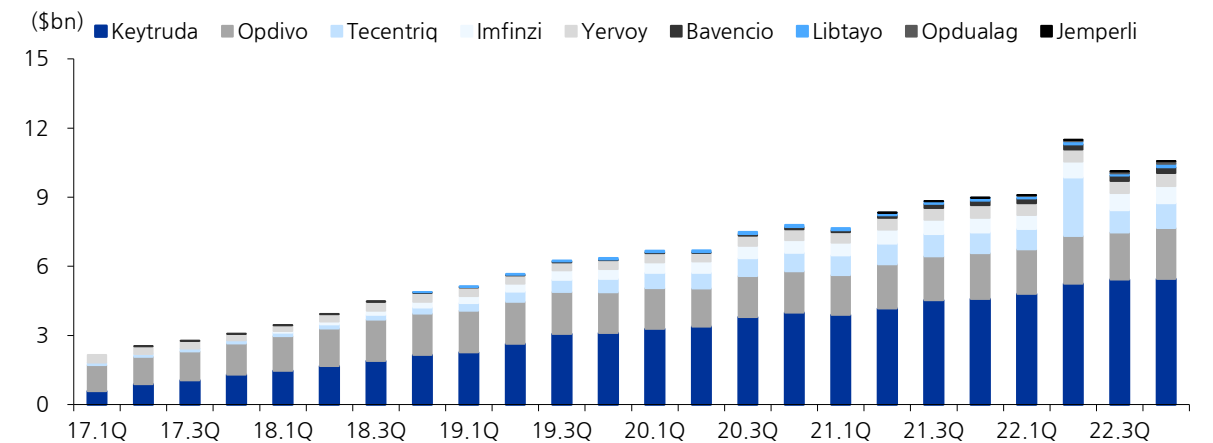
FDA 승인	Brand Name	Generic	Company	Target	2022 Sales(\$bn)	Indication
2011	여보이	Ipilimumab	BMS	CTLA4	2.1	흑색종, 신장암, 대장암, 간암, 비소세포폐암, 식도암
2014	옵디보	Nivolumab	BMS	PD-1	8.2	흑색종, 비소세포폐암, 신장암, 호지킨림프종, 두경부암, 방광암, 대장암, 간암, 식도암
2014	키트루다	Pembrolizumab	Merck	PD-1	20.9	흑색종, 비소세포폐암, 두경부암, 호지킨림프종, 방광암, 위암, 식도암, 자궁경부암, 삼중음성 유방암 등
2016	타센트릭	Atezolizumab	Roche/ Genentech	PD-L1	5.5	비소세포폐암, 소세포폐암, 흑색종, 간암
2017	임핀지	Durvalumab	AstraZeneca	PD-L1	2.8	비소세포폐암, 소세포폐암, 담관암, 간암
2017	바벤시오	Avelumab	Pfizer/ Merck KGaA	PD-L1	0.9	메켈세포암, 신장암
2018	리브타요	Cemiplimab	Regeneron/ Sanofi	PD-1	0.5	피부편평세포암, 비소세포폐암, 자궁경부암
2021	젬펠리	Dostarlimab	GSK	PD-1	0.0	자궁내막암
2022	옵둘라그	Relatlimab + Nivolumab	BMS	PD-1	0.3	흑색종

자료: FDA, 각 사, 유진투자증권

면역관문억제제 시장 규모 약 413 억 달러

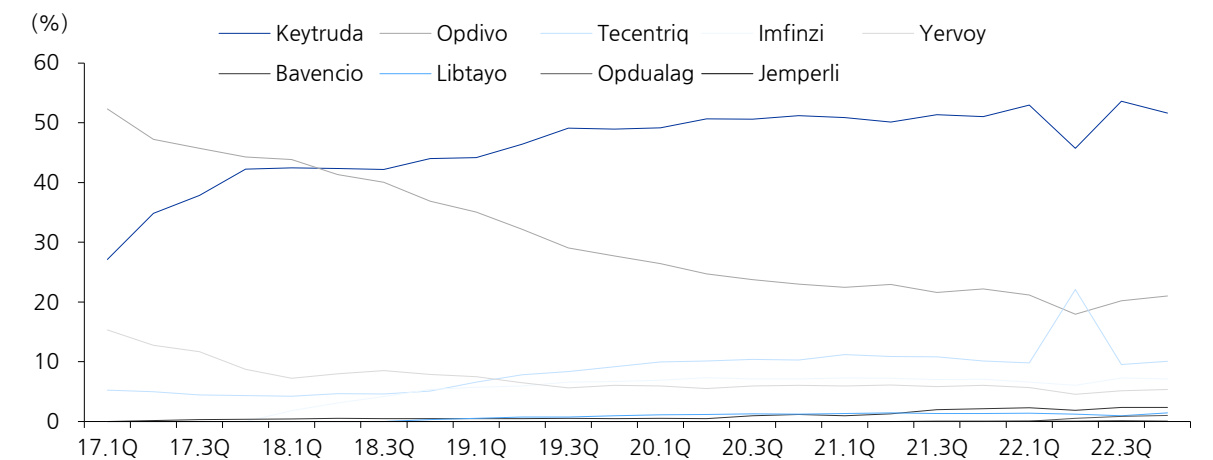
2022년 기준(이하 2022년 기준) 면역관문억제제 시장 규모는 약 413 억 달러(+22% y-y)이며, 키트루다 매출액이 209 억달러(+22% y-y)로 51%의 점유율을 차지하고 있다. 옵디보 매출액은 82 억 달러(+9% y-y)로 20%의 점유율을 기록하고 있지만 최근 5년간 연평균 성장률 +11% y-y로 성장세가 둔화되고 있다. 티센트릭 매출액은 55 억 달러(+51% y-y)로 13%의 점유율을 차지하고 있으며 최근 5년간 연평균 성장률 +62% y-y로 빠르게 성장하며 시장 점유율을 높이고 있다.

도표 59. 면역관문억제제 매출액 추이



자료: Bloomberg, 유진투자증권

도표 60. 면역관문억제제 점유율 추이



자료: Bloomberg, 유진투자증권

비소세포폐암 치료 면역관문억제제

현재 6 개 면역관문억제제가 비소세포폐암 치료제 처방된다. 2015 년 3 월과 10 월에 옵디보와 키트루다가 각각 2 차 치료제로 승인받은 후 키트루다는 2016 년에 1 차 치료제로 영역을 확대시켰다.

2016 년에는 티센트릭도 비소세포폐암 치료제로 승인받았다. 현재는 키트루다, 옵디보 티센트릭 모두 1 차 치료제로 처방된다.

비소세포폐암 1 차 치료제 단독요법으로는 키트루다, 티센트릭, 옵디보, 리브타요가 승인받았다. PD-L1 발현율 50% 이상인 전이성 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 키트루다 1 차 치료제 단독요법 임상 3 상(KEYNOTE 024)에서 mOS 30 개월로 백금항암제(mOS 14.2 개월) 대비 유효성을 입증했다.

티센트릭은 PD-L1 발현율 1% 이상인 비소세포폐암 환자 대상 1 차 치료제 단독요법 임상 3 상(IMpower 110)에서 mOS 20.2 개월로 백금항암제(mOS 13.1 개월) 보다 유효한 결과를 보였다.

도표 61. 면역관문억제제 비소세포폐암 치료제

Date	Drug Name	Indication	Treatment Line	Key trial
Mar-15	옵디보	SqCC NSCLC	2nd line	CheckMate063, CheckMate017
Oct-15	키트루다	NSCLC	2nd line	KEYNOTE001, KEYNOTE010
Oct-15	옵디보	Non-SqCC NSCLC	2nd line	CheckMate057
Oct-16	키트루다	NSCLC	1st line	KEYNOTE024
Oct-16	티센트릭	NSCLC	2nd line	BIRCH, POPLAR, FR, OAK
May-17	키트루다 + Ctx	Non-SqCC NSCLC	1st line	KEYNOTE021
Feb-18	임핀지	Unresectable Stage III NSCLC	Consolidation	PACIFIC
Aug-18	키트루다 + Ctx	Non-SqCC NSCLC	1st line	KEYNOTE189
Oct-18	키트루다 + Ctx	SqCC NSCLC	1st line	KEYNOTE407
Dec-18	티센트릭 + 아바스틴+ Ctx	Non-SqCC NSCLC	1st line	IMpower150
Apr-19	키트루다	NSCLC	1st line	KEYNOTE042
Dec-19	티센트릭 + Ctx	Non-SqCC NSCLC	1st line	IMpower130
May-20	옵디보 + 여보이	NSCLC PD-L1≥1%	1st line	CheckMate227
May-20	옵디보 + 여보이 + 2cycles Ctx	NSCLC	1st line	CheckMate 9LA
May-20	티센트릭	NSCLC with high PD-L1	1st line	IMpower110
Oct-21	티센트릭	NSCLC	Adj	IMpower010

자료: Immun network, 유진투자증권

주: SqCC: squamous cell carcinoma, Ctx: chemotherapy

비소세포폐암 1 차 치료제로 화학요법과 병용되는 면역관문억제제는 키트루다와 티센트릭이 FDA 승인을 받았다. 키트루다는 비소세포폐암 중 편평세포암 환자 대상 1 차 치료제(화학요법 병용) 임상 3 상 KEYNOTE 407 에서 PFS 6.4 개월, OS 15.9 개월로 대조군(PFS 4.8 개월, OS 11.3 개월) 대비 유효성을 입증했다. KEYNOTE 407 결과를 기반으로 키트루다와 화학요법 병용은 비소세포폐암의 편평세포암 표준치료제로 처방된다.

비소세포폐암 1 차 치료를 위한 면역관문억제제/면역관문억제제 병용치료제로는 옴디보/여보이 병용요법이 FDA 승인을 받았다. 옴디보/여보이 병용요법은 임상 3 상(CheckMate227)에서 PD-L1 발현율 1% 이상인 비소세포폐암 환자를 대상으로 PFS 5.1 개월, OS 17.1 개월(대조군 PFS 5.6 개월, OS 14.9 개월)로 나타났다.

도표 62. 면역관문억제제 비소세포폐암에 대한 임상결과 비교

Study	Histology	PD-L1	Drug	Control CTx	ORR ICI vs. CTx (p)	PFS ICI vs. CTx (p)	OS ICI vs. CTx (p)
2 차 치료제							
KEYNOTE 010	All	≥1%	키트루다	Docetaxel	18 vs 9 0.002	4 vs 4 (0.004)	12.7 vs 8.5 (<0.0001)
CheckMate017	SqCC	NA	옵디보		20 vs 9 0.008	3.5 vs 2.8 (<0.001)	9.2 vs 6 (<0.001)
CheckMate057	Non-SqCC	NA	옵디보		19 vs 12 0.02	2.3 vs 4.2 (0.39)	12.2 vs 9.4 (<0.002)
OAK	All	NA	티센트릭		14 vs 13 NR	2.8 vs 4 (0.49)	13.8 vs 9.6 (0.0003)
1 차 치료제 (단독요법)							
KEYNOTE 024	All	≥50%	키트루다	Platinum doublet	44.8 vs 27.8 NR	10.3 vs 6 (<0.001)	30 vs 14.2 (0.002)
KEYNOTE 042	All	≥1%	키트루다		27 vs 27 NR	5.4 vs 6.5 (NR)	16.7 vs 12.1 (0.0018)
Impower 110	All	≥50%	티센트릭		38.3 vs 28.6 NR	8.1 vs 5 (NR)	20.2 vs 13.1 (0.01)
EMPOWER lung1	All	≥50%	리브타요		39 vs 20 <0.001	8.2 vs 5.7 (<0.0001)	NR vs 14.2 (0.0002)
CheckMate025	All	≥5%	옵디보		25 vs 33 NR	4.2 vs 5.9 (0.25)	14.4 vs 13.2 (NR)
MYSTIC	All	≥25%	임핀지		35.6 vs 37.7 -	4.7 vs 5.4 (<0.05)	16.3 vs 12.9 (0.04)

자료: Immune network, 유진투자증권

도표 63. 면역관문억제제 비소세포폐암에 대한 임상결과 비교 (도표 62 에 이어서)

Study	Histology	PD-L1	Drug	Control CTx	ORR	PFS	OS
					ICI vs. CTx (p)	ICI vs. CTx (p)	ICI vs. CTx (p)
1 차 치료제 (병용요법) (IO-Chemotherapy)							
KEYNOTE 189	Non-SqCC	NA	키트루다, Platinum, pemetrexed	Platinum, pemetrexed	47.6 vs. 18.9 (<0.001)	8.8 vs. 4.9 (<0.001)	NR vs. 11.3 (<0.001)
KEYNOTE 407	SqCC	NA	키트루다, carboplatin, taxane	Carboplatin, taxane	57.9 vs. 38.4 (NR)	6.4 vs. 4.8 (<0.001)	15.9 vs. 11.3 (<0.001)
Impower 150	Non-SqCC	NA	티센트릭, 아바스틴, carboplatin, paclitaxel	아바스틴, carboplatin, paclitaxel	63.5 vs. 48 (NR)	8.3 vs. 6.8 (<0.001)	19.2 vs. 14.7 (0.02)
1 차 치료제 (병용요법) (IO+O)							
CheckMate227	All	$\geq 1\%$	옵디보, 여보이	Platinum doublet	35.9 vs. 30 (NR)	5.1 vs. 5.6 (NR)	17.1 vs. 14.9 (0.007)
	All	0%	옵디보, 여보이		27.3 vs. 23.1 (NR)	5.1 vs. 4.7 (NR)	17.2 vs. 12.2 (NR)
CheckMate 9LA	All	NA	옵디보, 여보이, platinum doublet		37.7 vs. 25.1 (0.0003)	6.8 vs. 5 (0.00012)	15.6 vs. 10.9 (0.00065)
MYSTIC	All	$\geq 25\%$	임핀지, 임주도		34.4 vs. 37.7 (-)	3.9 vs. 2.4 (0.71)	11.9 vs. 12.9 (0.20)

자료: Immune network, 유진투자증권

보조요법 치료제로 영역 확대 2021 년부터는 면역관문억제제들은 보조요법 치료제로 영역을 확대하고 있다. 2021 년 10 월 티센트릭이 가장 먼저 승인받았고(Impower010), 2022 년 3 월 옹디보가 선행암 치료제로서 FDA 승인을 받았다(Checkmate-816).

티센트릭만 보조요법으로 처방된 시장에서 2023 년 1 월 키트루다의 보조요법 치료제로 승인(Keynote-091)받았고, 이후 옹디보, 임핀지도 보조요법 및 선행암 치료제로서의 임상 결과 발표를 앞두고 있다.

특히 최근에는 ADC 들이 비소세포암 치료제로 자리를 잡으면서 엔허투, 트로 델비 뿐 아니라 임상 중인 DATO-DXd 도 면역관문억제제들과 병용요법 임상을 진행하고 있다.

도표 64. 면역관문억제제 비소세포암 보조요법으로 영역 확장

	비소세포암 선행암 치료	비소세포암 보조요법
Opdivo	Checkmate-816	Checkmate-77T
	FDA approved in stage I B-III A all-comers, 4 Mar 2022	
	EFS 31.6mths vs 20.8mths, pCR 24% vs 2.2% for Opdivo + chemo vs chemo alone respectively	Stage II -III b; 2023-24 readout
Keytruda	Keynote-671	Keynote-091 (Pearls)
	Stage II, III A & resectable III B hit on EFS & pCR Mar 2023	FDA approved in I B-III A all-comers, 27 Jan 2023
	continuing to OS assessment; filed, with 16 Oct 2023 Pdufa date	DFS 58.7mth vs 34.9mth in all-comers but not significant in $\geq 50\%$ PD-L1 expressers
Imfinzi	Aegean	Mermaid-1
	Stage II A to "select" III B hit on pCR Jun 2022, and on EFS Mar 2023	
	continuing to OS assessment	Stage II -III ; 2024 readout
Tecentriq	Impower-030	Impower-010
	Stage II, III A & "select III B" readout delayed from 2021 to 2022 to 2024	FDA approved in PD-L1 + ve($\geq 1\%$) stage II -III A disease, 15 Oct 2021
		DFS NR vs 35.3mth in PD-L1 expressers

자료: Evaluate Vantage, 유진투자증권

3-2. Driver Mutation 을 타겟한 표적항암제: 레이저티닙 등장

표적항암제 표적항암제의 등장으로 비소세포폐암 환자들의 예후가 개선되었지만 타겟 변이
피할 수 없는 및 내성은 피할 수 없다. 아시아 비소세포폐암 환자 중 약 50%는 EGFR 변이가
내성 발생하며 1, 2 세대 EGFR TKI 사용 후 12 개월 이내에 약 60%의 환자에서
T790M 변이가 발생한다.

현재 EGFR 변이 및 EGFR T790M 변이를 대상으로 3 세대 EGFR TKI 인 타그리
소®(성분명 Osimertinib)가 표준치료제로 처방되고 있고, 레이저티닙은 EGFR
Exon 19del, L858R, T790M 변이를 대상으로 임상 진행 중이다.

도표 65. Driver mutation 타겟 표적 항암제

Gene	처방되는 표적항암제	내성 기전	내성 극복 방법
EGFR	Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Dacomitinib, Icotinib, Osimertinib	EGFR 유전자에서 T790M 및 C797S 와 같은 돌연변이 발생	생검(biopsy)을 통해 약물 내성의 원인을 식별하고 적절한 EGFR-TKI 또는 약물 병용요법
		신호전달 경로의 이상 발생	
		조직학적 형질 변화	
ALK	Crizotinib, Alectinib, Ceritinib, Ensartinib, Brigatinib, Lorlatinib	알키레이트 단백질(ALK)의 G1202R 와 같은 돌연변이 발생	ALK(Anaplastic Lymphoma Kinase) – TKI(Tyrosine Kinase Inhibitor) 연속요법
		우회(Bypass) 신호전달 경로의 이상 발생	
ROS1	Crizotinib, Entrectinib	ROS1 유전자에서 G2032R 과 같은 돌연변이 발생	생검을 통해 약물 내성의 원인을 식별하고 Lorlatinib, Repotrectinib 또는 약물 병용 요법으로 치료제 변경
RET	Selpercatinib, Pralsetinib	RET 유전자에서 새로운 돌연변이 발생 MET/MYC 유전자의 증폭	화학요법, EGFR 억제제와 MET 억제제 병용요법
MET	Tepotinib, Savolitinib, Crizotinib, Cabozantinib	MET 유전자에서 D1288 과 Y1230 과 같은 돌연변이 발생	EGFR TKI 와 병용요법
		EGFR, FGFR1 과 KRAS 유전자의 증폭	
NTRK	Larotrectinib, Entrectinib	G595R 과 같은 솔벤트 프론트 돌연변이 (Solvent front mutation) 발생	Selitrectinib 과 Repotrectinib 과 같은 2 세대 TRK 억제제
		KRAS 변이, MET 증폭, BRAF 변이 또는 IGF1R(Insulin-like Growth Factor 1 Receptor) 활성화	
BRAF	Villafinil, Dabrafenib, Conephirinil	PI3K-AKT-mTOR 와 RAS-RAF-MEK 세포네 신호전달 경로 활성화	MEK 억제제와 BRAF 억제제 병용요법

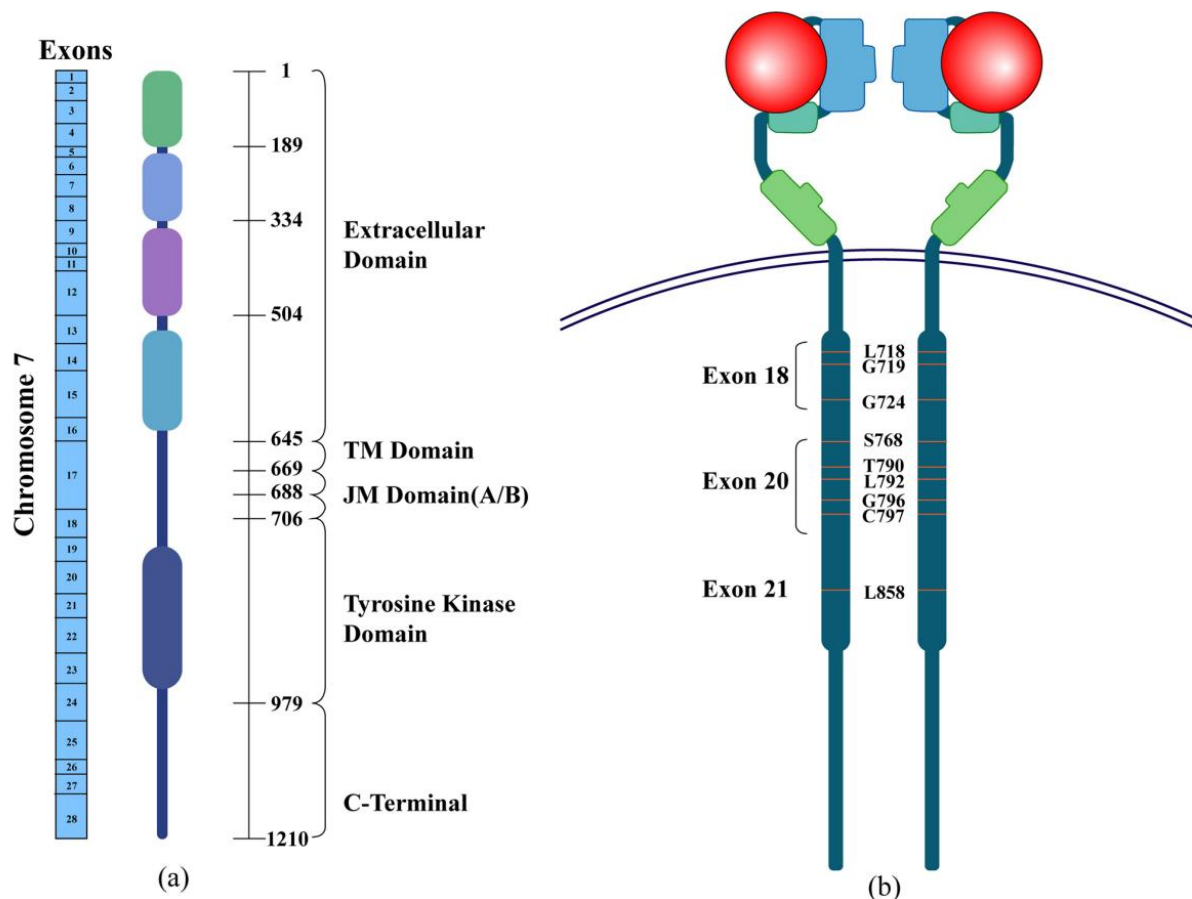
자료: Xiao et al.(2023), 유진투자증권

도표 66. EGFR TKIs (Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors) 세대별 특징 요약

표적항암제	타겟 변이	결합 방법	내성 기전	승인 현황
1 st G	Gefitinib	Reversible; competitive	T790M, EGFR amp, HER2 amp, MET amp	FDA 2005
	Erlotinib			FDA 2005
	Icotinib			FDA 2005
2 nd G	Afatinib	Irreversible; covalent		FDA 2013
	Dacotinib			FDA 2018
3 rd G	Osimertinib	Irreversible; covalent	C797S, MET amp, EGFR amp, HER2 amp/mut, PIK3CA amp/mut, SCLC transformation	FDA 2015
	Lazertinib			Korea 2021
4 th G	BLU-945	ATP-competitive	N/A	Phase 1
	BBT-176			

자료: He, et al (2021), 유진투자증권

도표 67. EGFR molecular domain 도식화



자료: Yufeng Li, et al. (2023). 유진투자증권

주: (a) EGFR 내 exon 도메인, 7 번 염색체에 위치함 (b) EGFR 분자 구조 및 EGFR 의존적 내성 발현되는 변이 위치

(1) 타그리소 vs. 레이저티닙: 1차 치료제 시장을 둘러싼 방어 vs. 공격

2022년 타그리소
매출 약 54억 달러

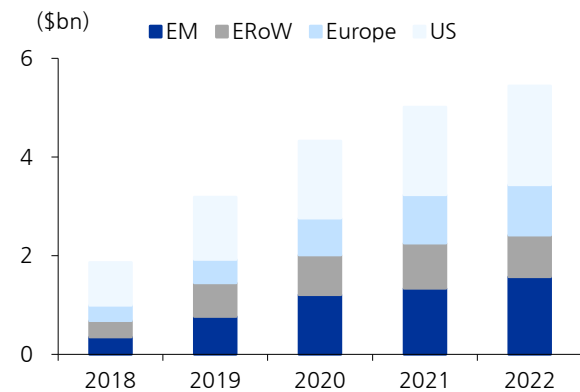
타그리소®가 EGFR TKI 시장에서 독주하고 있다. 2022년 매출액은 약 54억 달러 (+9% y-y)를 기록하며 매년 시장의 예상치를 상회하는 성장을 보이고 있다.

2023년 하반기
레이저티닙
임상결과 발표예정

그러나 2023년 타그리소의 경쟁 약물인 레이저티닙의 후기 임상 결과들이 발표될 예정이다. 레이저티닙은 2022년 12월 단독요법 글로벌 임상 3상(LASER 301) 결과를 발표하였는데, 타그리소 못지 않은 약효와 안전성을 보이고 있다. 타그리소 내성 환자에 대한 2차 치료제로서 뿐 아니라 1차 치료제로서도 우수한 약효를 보인 것이다.

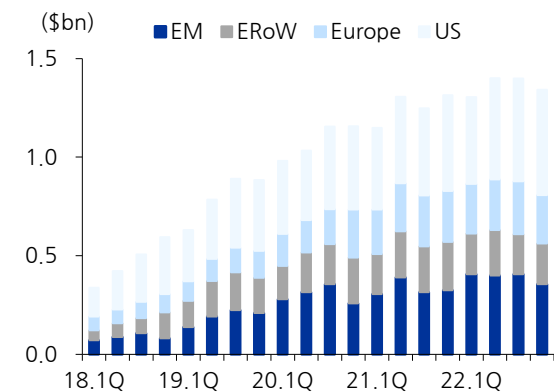
국내 1차 치료제 시장에서 두 약물은 모두 2024년부터 1차 및 2차 치료제로 보험급여가 적용되어 처방 가능할 것으로 예상되며, 글로벌 시장에서는 2025년경 1차 및 2차 치료제 시장을 타겟으로 처방 가능할 것으로 예상된다.

도표 68. 타그리소 매출액 추이 (연간)



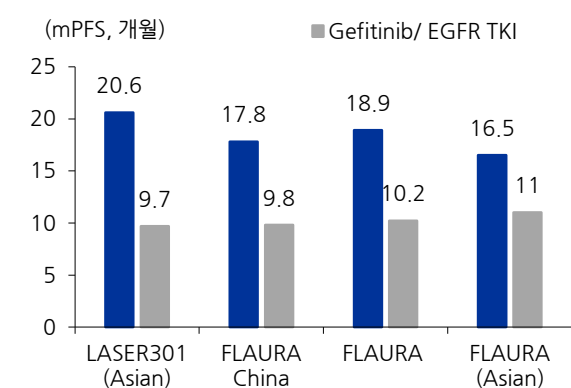
자료: Bloomberg 유진투자증권

도표 69. 타그리소 매출액 추이 (분기)



자료: Bloomberg 유진투자증권

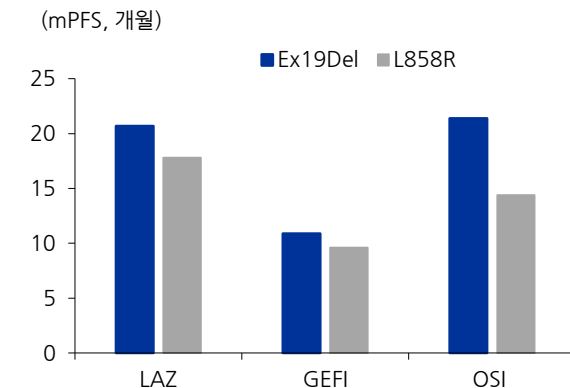
도표 70. 레이저티닙 LASER 301 임상 결과(1)



자료: 유한양행, 유진투자증권

주: LASER 301 임상은 레이저티닙의 1차 치료제 단독요법 임상임

도표 71. 레이저티닙 LASER 301 임상 결과(2)



자료: 유한양행, 유진투자증권

레이저티닙/아미반타맵의 임상 3 상인 MARIPOSA, MARIPOSA 2 임상 결과가 2023 년 하반기에 나올 것으로 예상된다. 레이저티닙의 임상 결과에 따라 7 조원이나 되는 3 세대 EGFR TKI 치료제 시장의 판도 변화가 예상되고 있다.

표 72. 타그리소 vs 레이저티닙/아미반타맵 임상 진행 현황 비교

	타그리소(아스트라제네카, 성분명 오시머티닙)		리브리반트 (J&J, 성분명 아미반타맵)
2차 치료제			
Trial	Aura3 (N=419) (NCT02151981)		Chrysalis (N=780) (NCT02609776)
Setting	Post EGFR		Post chemo
EGFR status	T790m		Exon 20ins
Asset status	Fully Approved		Accelerated approved
2차 치료제 병용			
Trial	Saffron (N=324) (NCT05261399)	Sachi (N=250) (NCT05015608)	Mariposa-2 (N=600) (NCT04988295)
Setting	Post Tagrisso	Post EGFR	Post Tagrisso
Design	Orpathys combo, vs chemo	Orpathys combo vs chemo	Chemo combo +/- lazertinib vs chemo
EGFR status	Exon 19del or Exon 21 L858R	NA	Exon 19del or Exon 21 L858R
cMet status	cMet+	cMet+	NA
Asset status	Data > 2024	Data 2024	Trial ends May 2023
1차 치료제			
Trial	Flaura (N=674) (NCT02296125)	Flaura2 (N=587) (NCT04035486)	Papillon (N=308) (NCT04538664)
Design	Monotherapy	Chemo combo, vs mono Rx	Monotherapy
EGFR status	Exon 19del or Exon 21 L858R	Exon 19del or Exon 21 L858R	Exon 20ins
Asset status	Fully Approved	Data H 1 2023	Poss confirmatory trial, ends Sep 2023
1차 치료제 병용			
Trial	Sanovo (N=320) (NCT05009836)		Mariposa (N=1,074) (NCT04487080)
Design	Orpathys combo vs Tagrisso		Lazertinib combo or Lazertinib mono Rx vs Tagrisso
EGFR status	Exon 19del or Exon 21 L858R		Exon 19del or Exon 21 L858R
cMet status	cMet+		NA
Asset status	Data 2024		Poss interim analysis 2023
유지요법			
Trial	Laura (N=216) (NCT03521155)		NA
EGFR stauts	Exon 19del or Exon 21L858R		
Asset status	Data H2 2023		
보조요법			
Trial	Adaura (N=682) (NCT02511106)	Adaura2 (N=380) (NCT05120349)	NA
Stage	IB-IIIA	IA2 or IA3	
EGFR status	Exon 19del or Exon 21 L858R	Exon 19del or Exon 21 L858R	
Asset status	Fully approved	Data > 2023	
수술 전 보조요법			
Trial	Neoadaura (N=328) (NCT04351555)		NA
EGFR status	Exon 19del or Exon 21 L858R		
Asset status	Data 2024		

자료: Clinicaltrials.gov, Evaluate Vantage, 유진투자증권

(2) 타그리소 관련 임상

중요한 단독요법 임상은 FLAURA study 로 타그리소는 1 차 치료제로 적응증을 확대하기 위해 당시 표준요법인 1/2 세대 EGFR TKI와 직접비교 임상을 진행하였다. 타그리소의 mPFS 는 18.9 개월, mOS 는 38.6 개월로 기존 요법 대비 각각 85%, 21% 더 연장된 결과를 보였다. 참고로 레이저티닙은 LASER 301 에서 mPFS 20.6 개월을 보였으며 mOS 는 도출되지 않았다(자세한 내용은 기업분석 '유한양행' 부분 참고).

도표 73. 타그리소(성분명 Osimertinib) 관련 주요 임상 (단독요법)

Study Title (NCT)	임상 단계 환자수 (명)	Actual Start Primary Compl Complete	의미		PFS (m)	ORR (%)	DoR (m)	DCR (%)	OS (m)
AURA1 01802632	1 상 603	2013.03.04 2015.05.01 2022.12.30	3 차 치료제 /2015.11.13 승인 Fast track, Breakthrough therapy EGFR TKI 로 이전 치료 받은 환자	T790M 돌연변이 유	9.6	61.7	-	95	-
				T790M 돌연변이 무	2.8	21	-	61	-
AURA2 02151981	2 상 210	2014.05.20 2015.03.01 2022.12.30	3 차 치료제 EGFR TKI 로 이전 치료 받은 환자 중 +mEGFR T790M 돌연변이와 함께 있는 EGFR 변이 대상으로 좁힘		9.9	70	11.4	91.5	-
AURA3 02151981	1 상 419	2014.08.04 2016.04.15 2022.12.30	2 차 치료 /2017.03.30 승인 백금항암제와 비교 임상 1 차 치료 받고 T790M 돌연변이 환자	OSI (N=279)	10.1	71	9.7	93	26.8
				백금항암요법 (N=140)	4.4	31	4.1	74	22.5
FLAURA 02296125	3 상 674	2014.12.03 2017.06.19 2022.12.30	1 차 치료 /2018.04.18 승인 EGFR TKI 2 세대 약물과 비교 시험	OSI (N=279)	18.9	77	17.6	-	38.6
				EGFR TKI (277)	10.2	69	9.6	-	31.8
FLAURA (China) 02296125	3 상 674	2014.12.03 2017.06.19 2022.12.30	1 차 치료제, Exon19Del, L858 변이	OSI (N=71)	17.8	-	-	-	33.1
				EGFR TKI (N=65)	9.8	-	-	-	25.7
ADAURA 02511106	3 상 682	2015.10.21 2020.01.17 2023.06.30	종양 완전 제거 이후 Stage IB to IIIA, Adjuvant EGFRm 25 개국 임상 FPCD: 2015.4Q/LPCD: 2019.1Q	OSI +/- chemo (N=339)	Data readout: 2020. 2Q 1 차(DFS) 및 2 차 종결점(OS) 충족 2022.09 mDFC > 5.5years				
				Placebo (N=343)					
LAURA 03521154	3 상 200	2018.06.19 2023.06.01 2026.06.29	백금항암요법 이후 재발되지 않은 상태 유지요법(maintenance) 국소적, Unresectable EGFRm Stage III, 17 개국 임상	OSI	FPCD: 2018.4Q Data anticipated: 2023. H2				
				Placebo					
ADURA2 05120349	3 상 380	2022.02.21 2027.08.02 2032.11.01	Adjuvant EGFRm Stage IA2 to IA3 종양 완전 제거 이후	OSI	FPCD: 2022.2Q Data anticipated > 2024				
				Placebo					

자료: Clinical Trials, AstraZeneca, 유진투자증권

주: FPCD: first patient complete dose 첫 환자 투여 시작; LPCD: Last patient complete dose 마지막 환자 투여 시작

1. AURA3 임상에서 공개된 타그리소의 mOS= 26.8개월에 비해 LASER 201 임상에서 레이저티닙은 mOS= 38.9개월의 연장된 수치 공개

2. FLAURA 임상에서 공개된 타그리소의 mPFS= 18.9개월에 비해 LASER 201 임상에서 레이저티닙은 mPFS= 24.6개월의 연장된 수치 공개

타그리소의 병용요법 임상 중 주의깊게 봐야 할 임상은 FLAURA2 와 SANOVO 임상이다. 레이저티닙 단독 또는 레이저티닙/아미반타맵 병용요법으로 1 차 치료제를 타겟하여 진행되는 임상에 대응하기 위해 아스트라제네카가 진행하는 임상이다. 아스트라제네카는 타그리소를 1 차 치료제 단독요법으로 승인받은 이후 백금 항암제 병용(FLAURA2)와 MET inhibitor 를 병용(SANOVO)하는 요법으로 확대한 임상을 진행하고 있다.

FLAURA2는 타그리소가 1 차 치료제로 백금항암제와 병용이 되었을 경우 PFS와 OS 값을 종결점으로 측정하는 임상이다. 타그리소 단독으로 1 차 치료제 임상이 진행되었던 FLAURA 임상의 확장 임상인 것이다. SAVONO 임상은 MET inhibitor 인 Orpathys(savolitinib) 병용으로 진행되는 임상 3 상이다.

도표 74. 타그리소(성분명 Osimertinib) 관련 주요 임상 (병용요법)

Study Title (NCT)	Treatment	임상 단계 환자수(명) Sponsor	Actual Start Primary Complete Study Complete	Official Title
NeoADURA 04351555	Osimertinib + 백금항암제	3 상 351 AZ	2020.12.16 2024.03.26 2029.03.29	<ul style="list-style-type: none"> Neoadjuvant EGFRm FPCD: 2021.1Q Data anticipated: 2024
FLAURA2 04035486	Osimertinib +/- 백금항암제	3 상 586 AZ	2019.07.02 2023.04.03 2026.06.03	<ul style="list-style-type: none"> 1차 치료제, FPCD: 2019.1Q Data anticipated: 2023, 1H 23개국 임상
COMPEL 04765059	Osimertinib + 백금항암제	3 상 204 AZ	2021.09.12 2024.06.12 2024.12.30	<ul style="list-style-type: none"> 타그리소 1차 치료 이후 extracranially 전이된 환자 백금항암제 +/- Osimertinib FPCD: 2021.3Q, Data anticipated: 2024
SAFFRON 05261399 Partnered (HUTCHMED)	Osimertinib + Orpathys (Savolitinib)	3 상 324 AZ	2022.06.29 2026.06.13 2026.11.30	<ul style="list-style-type: none"> 타그리소 1차 또는 2차로 치료 이후 국소적 재발/전이된 환자 EGFRm + MET over expressed and/or amplified (타그리소+ Orpathys) vs. 백금 항암제 FPCD: 2021.3Q, Data anticipated > 2024
SANOVO 05009836 Partnered (HUTCHMED)	Osimertinib +/- Orpathys (Savolitinib)	3 상 320 AZ	2021.09.06 2024.11.15 2025.01.31	<ul style="list-style-type: none"> 타그리소 1차 치료 + MET(+) 타그리소+ Orpathy vs. 타그리소 단독 FPCD: 2021.3Q, Data anticipated 2024
ORCHARD 03944772	Osimertinib + 기 타 EGFR TKI, ADC 등 포함	2 상 250 AZ	2019.06.25 2025.11.28 2025.11.28	<ul style="list-style-type: none"> A Biomarket-directed Phase 2 Platform Study 타그리소 1차 치료 이후 재발한 환자들 대상(치료 대안 부재)으로 기타 EGFR TKI, MET Inhibitor, ADC 등의 억제제와 병용 치료. FPCD: 2019.3Q, Data anticipated > 2024
INSIGHT-2 03940703	Osimertinib +Tepotinib	2 상 120 EMD Semo	2019.09.19 2022.11.30 2023.03.30	<ul style="list-style-type: none"> 타그리소로 치료 받고 내성으로 재발한 환자들 대상으로 MET 증 폭이 있을 경우 Tepotinib 병용

자료: Clinical Trials, AstraZeneca, 유진투자증권

(3) 항암제 시장을 선두하는 아스트라제네카

2020년 전후 아스트라제네카는 빅파마 중 항암제 분야에서 가장 두각을 나타내고 있다. 폐암과 유방암 등 시장성이 높은 항암제 분야에서 주력 제품들(타그리소®, 엔허투® 등)이 표준치료요법으로 처방되고 있기 때문이다. 기존 표준요법들과 약효를 직접 비교하는 임상을 진행하고, 기존 표준요법 대비 더 우수한 효능을 입증하면서 1차 치료제로서 승인받고 표준 치료요법으로 채택되고 있다.

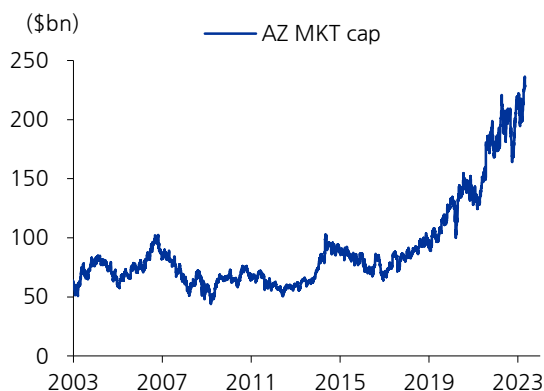
아스트라제네카는 폐암 치료에서 1차 치료제로 처방되는 표적항암제 타그리소를 보유하고 있고, 유방암 분야에서는 상업성 높은 HER Low 영역으로 ADC 기전 엔허투의 처방 영역을 확대하고 있다. 그리고 두번째 ADC 파이프라인인 DATO-Dxd까지 2023년에 pivotal 임상 데이터를 발표를 앞두고 있다. 아스트라제네카의 주력 제품들이 국내 기업들의 주력 파이프라인과 경쟁 상황이라는 점에서 아스트라제네카의 임상 진행 현황을 확인하는 것은 중요하다.

도표 75. 아스트라제네카의 주력 항암제 및 파이프라인

상품명®	성분명	Target	FDA 승인	2022년 매출액	임상 진행 현황
타그리소	Osimertinib	EGFR-TKI	2015.11	5,444	-
엔허투	Fam-trastuzumab-nxki	HER2 ADC	2019.12	79	-
임핀지	Durvalumab	PDL1	2017.05	2,784	-
칼켄스	Acalabrutinib	BTK	2017.10	2,057	-
린파자	olaparib	PARP	2014.12	2,638	-
	Dato-Dxd	TROP2 ADC	-	-	Phase 3
	Volrustomig	PD-1/CTLA-4	-	-	Phase 2
	Capivasertib	AKT	-	-	Phase 3
	Camizestrant	ngSERD	-	-	Phase 3
	Rilvegostomig	PD-1/TIGIT	-	-	Phase 2
	AZD5305	PARP-1sel	-	-	Phase 2

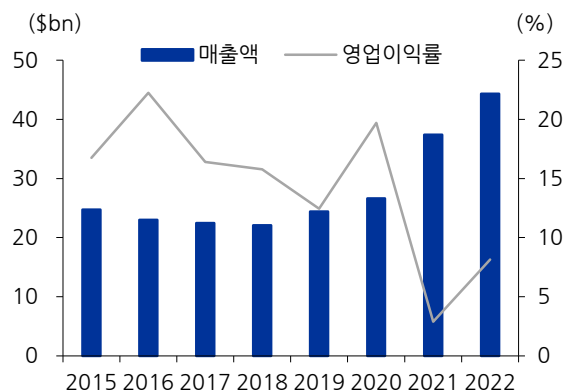
자료: AstraZeneca, 유진투자증권

도표 76. 아스트라제네카 시가총액 차트



자료: Bloomberg 유진투자증권

도표 77. 아스트라제네카 매출액/영업이익률 추이




자료: Bloomberg 유진투자증권

도표 78 과 79 는 아스트라제네카가 주력하는 폐암과 유방암 분야에서 진행하는 임상들이다. 단계별로, 바이오마커별로 구분하여 체계적으로 디자인된 임상이 진행되는 것을 알 수 있다. 국내 기업들이 글로벌 신약 연구개발 단계를 넘어서 상업화를 앞두고 있는 만큼 향후 글로벌 빅파마들의 임상전략을 알고 파이프라인 가치를 평가하는 것이 제약바이오 기업들의 투자전략 수립에 핵심이다.

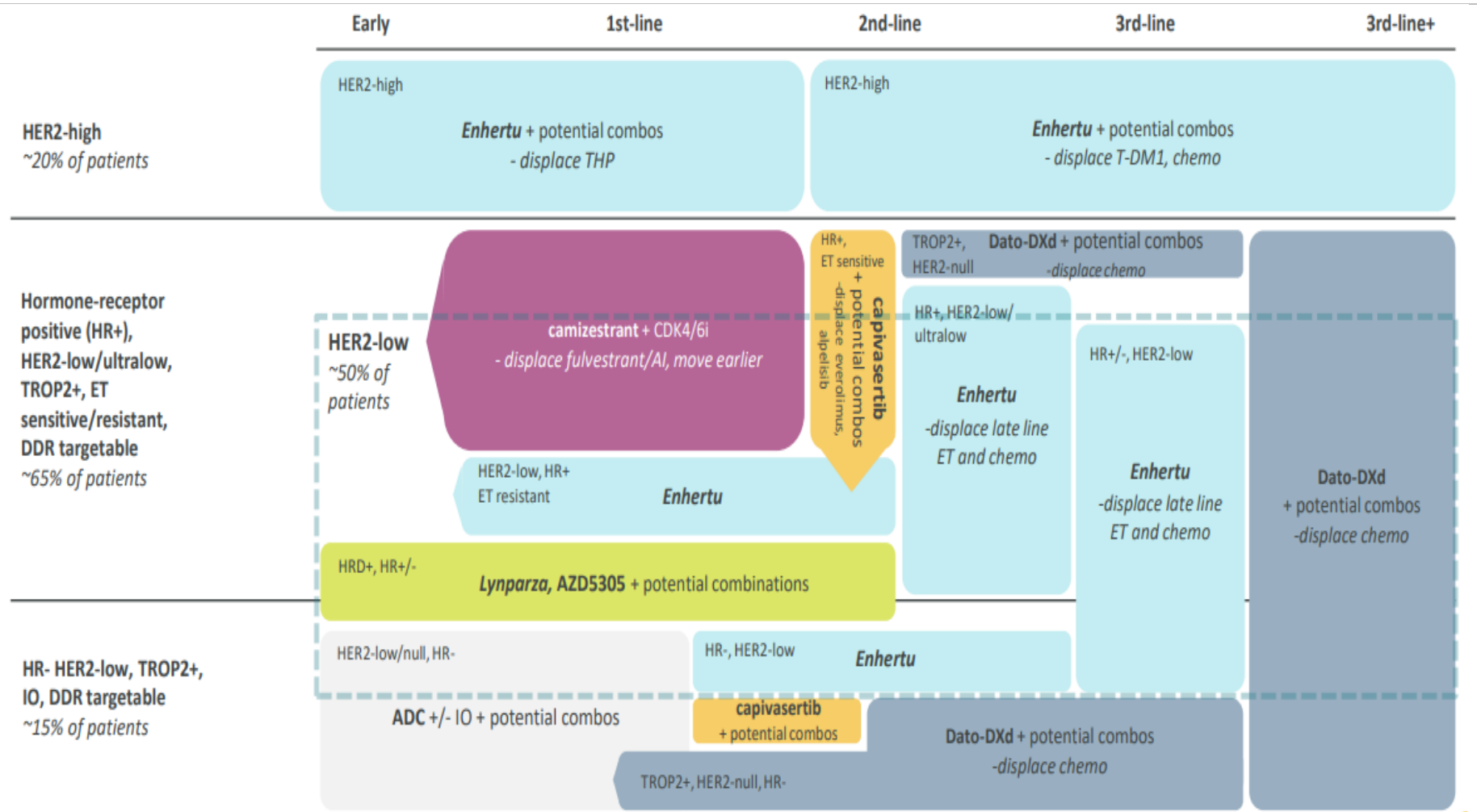
도표 78. 아스트라제네카 폐암치료제 개발 임상 전략

	resectable	unresectable		metastatic	
	Stg. I-III	Stg. I-II	Stg. III	1L	2L+
Est. epi (G7)	~200K	~30K	~70K	~350K	~290K
IO sensitive c.70%	Imfinzi AEGEAN	Imfinzi w/ SBRT PACIFIC-4	CRT → Imfinzi PACIFIC	Imfinzi + Imjudo + CTx POSEIDON	Imfinzi + ceralasertib LATIFY
	volrustomig + CTx NEOCOAST-2		CRT + Imfinzi PACIFIC-2 Imfinzi combos PACIFIC-8, -9 improvements across PD-L1 spectrum	Dato-DXd + IO TROPION-Lung08 AVANZAR TROPION-Lung07 TROPION-Lung04/02	Dato-DXd TROPION-Lung01 AZD9592 (EGFR/cMET ADC) EGRET
EGFRm c.16%	Tagrisso ADAURA		CRT → Tagrisso LAURA	Tagrisso FLAURA	savolitinib + Tagrisso SAFFRON/SAVANNAH
	Tagrisso neo-ADAURA			Tagrisso + CTx FLAURA2	AZD9592 (EGFR/cMET ADC) EGRET
Other tumor drivers c.12%			CRT → Imfinzi PACIFIC		Dato-DXd TROPION-Lung01 TROPION-Lung05
HER2 c.2%				Enhertu DESTINY-Lung04	Enhertu DESTINY-Lung02

 established SoC

자료: 아스트라제네카, 유진투자증권

도표 79. 아스트라제네카 유방암치료제 개발 임상 전략



자료: 아스트라제네카, 유진투자증권

(4) 레이저티닙 관련 임상

레이저티닙은 현재 3 개의 글로벌 임상을 진행하고 있다. 상업성이 클 것으로 예상되는 임상은 MARIPOSA 와 MARIPOSA2 이다.

2 차 치료제 시장을 타겟한 MARIPOSA2 임상의 primary completion date 은 2023 년 5 월이어서 3 분기 경에는 MARIPOSA 2 임상 결과 확인이 가능할 것으로 예상된다.

1 차 치료제 시장을 타겟한 MARIPOSA 임상의 primary completion date 은 2024 년 5 월이다. 1 차 치료제 시장의 상업성이 더 크기 때문에 핵심 임상이라고 볼 수 있다. 특히 표준요법인 타그리소와 직접 임상이 진행되기 때문에 그동안 간접적으로 비교해왔던 약효와 안전성을 직접적으로 확인할 수 있다는 측면에서 주목해야 한다.

MARIPOSA J&J 은 2023 년 초 실적 발표에서 MARIPOSA 임상 중간 결과를 2023 년 내 발표할 수도 있다고 언급하였다. 2023 년 하반기에 유효한 임상 결과를 확인하게 된다면 레이저티닙/아미반타맵은 2024 년 하반기경 상업화 가능하다.

도표 80. 레이저티닙 주요 임상스케줄: 주요 임상 결과들이 2022 년 하반기~2024 년에 걸쳐 공개

	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
주요 임상		2018.11 J&J에 기술 이전	2019. 05/11 월 계약금 \$100mn 수취		2021.1 국내승인 2021.07. 국내판매	ASCO, IASLC 임상 결과 공개	MARIPOSA 임상 중간 결과 연내 확인 가능성	2024 년 말 글로벌 판매 예상	2025 년 1 차 치료제 시장 진입 예상	매출액 \$1bn 도달 예상
LASER201						9 월				
LASER301						12 월				
CHRYSA LIS	2016 년 시작							1 월		
CHRYSA LIS-2							3 월			
MARIPOSA								3 월		
MARIPOSA-2							5 월			

자료: 유진투자증권 추정

주: 도표 색깔부분에 표시된 날짜는 1 차 연구가 끝나는(Primary Study Completion Date) 날짜임

레이저티닙은 2018 년 11 월에 J&J 으로 기술이전 된 이후 2019 년부터 글로벌 임상에 순차적으로 진입하기 시작함

LASER301: 이전 치료가 없는 환자를 대상으로 한 레이저티닙 단독 투여 글로벌 임상

MARIPOSA: 경쟁약품인 타그리소(성분명 오시메티닙)과의 직접 비교 임상이 진행되는 병용요법(아미반타맵과 같이 치료) 글로벌 임상

도표 81. 레이저티닙 관련 임상

	임상 단계	임상 환자수	실험군	대조군	임상 목적
LASER 201 (03046992)	Phase 1/2	N=230	<ul style="list-style-type: none"> 1차 치료 받은 +EGFRm T790M 환자 	-	2차 치료제 단독 요법
LASER 301 (04248829)	Phase 3	N=380	<ul style="list-style-type: none"> 이전 치료 경험이 없는 +EGFRm 환자 N=190 Exon19Del/L858R 등 모두 포함 	<ul style="list-style-type: none"> 이전 치료 경험없는 +EGFRm 환자 N=190 Gefitinib(250mg, 1일 1회 투여) 	1차 치료제 단독 요법
CHRYSLIS (02609776)	Phase 3	N=780	<ul style="list-style-type: none"> 진행성 전이성 +EGFRm 환자 Exon19Del/L858R/Exon20Ins, MET Exon 14 1,2 차 및 3차 이상 치료제로 EGFR TKI 복용(Exhausted SOC treatment: 표준요법 치료가 더 이상 어려운 환자들 대상) 진행성 또는 전이성 +EGFRm 	-	1/2차 치료제 병용 요법
CHRYSLIS 2 (04077463)	Phase 1/1b	N=460	<ul style="list-style-type: none"> 진행성 전이성 +EGFRm 환자 Exon19Del/L858R 등 모두 포함 Amivantamab과 Lazertinib 병용투여 	-	2차 치료제 병용 요법
MARIPOSA (04487080)	Phase 3	N=1,074	<ul style="list-style-type: none"> 진행성 전이성 +EGFRm 환자 Exon19Del/L858R 등 모두 포함 Amivantamab과 Lazertinib 병용투여 	<ul style="list-style-type: none"> 대조군 1: Osimertinib (80mg, 1일 1회 투여)+Placebo 대조군2: Lazertinib (240mg, 1일 1회 투여)+Placebo 	1차 치료제 병용 요법
MARIPOSA 2 (04988295)	Phase 3	N=690	<ul style="list-style-type: none"> Osimertinib 복용 이후 내성 환자(OSI Failure) (LACP) LAZ+AMI+CABO +Pemetrexed (ACP) AMI+CABO+Pemetrexed 	<ul style="list-style-type: none"> (CP) Pemetrexed+CABO 	2차 치료제 병용 요법

자료: Clinical Trials, 유한양행, 유진투자증권

(5) CHRYSALIS Study: The Prequel of MARIPOSA ?

CHRYSALIS 임상:
제일 처음 시작된
글로벌 임상

CHRYSALIS 임상은 J&J 이 유한양행/오스코텍의 레이저티닙 판권을 매입한 이후 가장 먼저 진행한 임상이다. 2016 년부터 시작된 CHRYSALIS 임상은 J&J 이 덴마크의 Genmab 으로부터 이중항체 아미반타맵에 대한 임상을 진행하던 중 2019 년부터 레이저티닙을 추가하여 진행한 임상이다.

CHRYSALIS 임상으로부터 레이저티닙의 약효를 확인후 J&J 은 CHRYSALIS 2 임상과 Mariposa 임상을 추가로 진행한다. 이후 MARIPOSA 2 임상을 추가로 시작하였다.

2022 년 세계
폐암학회에서 임상
중간 결과 발표

CHRYSALIS 임상에는 EGFR TKI 를 복용하지 않은, 이전 치료 경험이 없는 Naïve 환자를 대상으로 레이저티닙/아미반타맵 병용요법을 처방한 환자군(코호트)이 있다. 20 명의 환자를 대상으로 진행되었으며, 임상이 진행된 이후 2021 년 ESMO 와 2022 년 세계 폐암학회에서 임상 중간 결과들을 발표하였다.

70% 환자가
mPFS 값 도출되지
않음(follow-up
기간 22.3 개월)

2021 년 ESMO 에서 발표된 결과에 따르면 투여 이후 7 개월간 ORR 이 100% 였다. 이후 2022 년 세계 폐암 학회에서 발표한 자료에 따르면 2021 년 11 월 cut off 기준 22.3 개월간 팔로업 기간 동안 70%의 환자가 mPFS 가 도출되지 않았다는 결과를 발표하였다. 이후 1 년이 지났다는 것을 감안할 때, Naïve 환자 들의 mPFS 는 최소한 25 개월 이상일 것으로 조심스럽게 예상한다. 타그리소가 1 차 치료제로 복용 시 mPFS 가 19 개월 전후라는 점에서 레이저티닙/아미반타맵 병용 요법으로 1 차 치료제의 효과는 타그리소를 상회할 것으로 예상한다.

대규모임상에서도
mPFS >25 개월을
크게 상회할 가능성
이 높지 않을까?

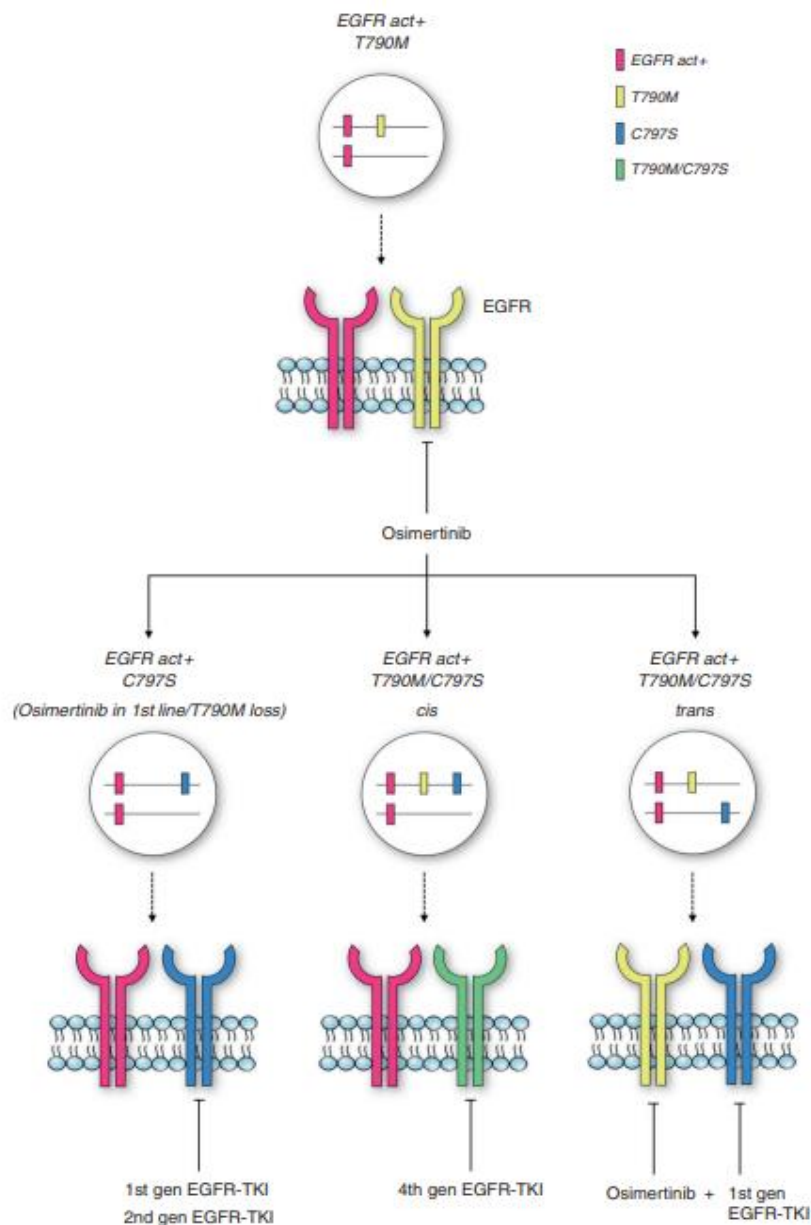
MARIPOSA 임상이 대규모로 Naïve 환자를 대상으로 한 1 차 치료제 처방이라는 점에서 CHRYSALIS 의 Naïve 환자 코호트 결과를 근거로 추측해 볼 때 mPFS 가 최소 25 개월을 크게 상회할 가능성이 높다고 조심스럽게 추측하고 기대하고 있다.

실제로 지난 2 월 SVB 헬스케어 컨퍼런스에 참석한 J&J 은 CHRYSALIS 의 임상 결과가 시장의 판도를 바꿀만큼 의미있는 결과일 것으로 예상한다고 언급한 바 있다(p80 유한양행 기업분석 자료 참고).

(6) 타그리소(3 세대 EGFR TKI) 복용 후 내성 기전

타그리소 복용 후 내성 발현 3 세대 EGFR TKI 인 타그리소 복용 후 나타나는 내성 기전은 EGFR 변이와 관련된 것이 있으며 EGFR 과 관련 없는 다른 기전으로 내성이 발생하기도 한다. AURA3 임상에 따르면 20% 이상에서 EGFR 변이가 다시 일어났는데 그 중 40% 는 EGFR T790M 손실이 발생하거나 C797S 변이(2 차 치료제로 타그리소 복용 후 10~26% 발현, 1 차로 복용 시 7%)를 통해 내성이 발현된다.

도표 82. 비소세포 폐암 치료를 위한 EGFR 변이에 대한 가능한 치료 알고리즘

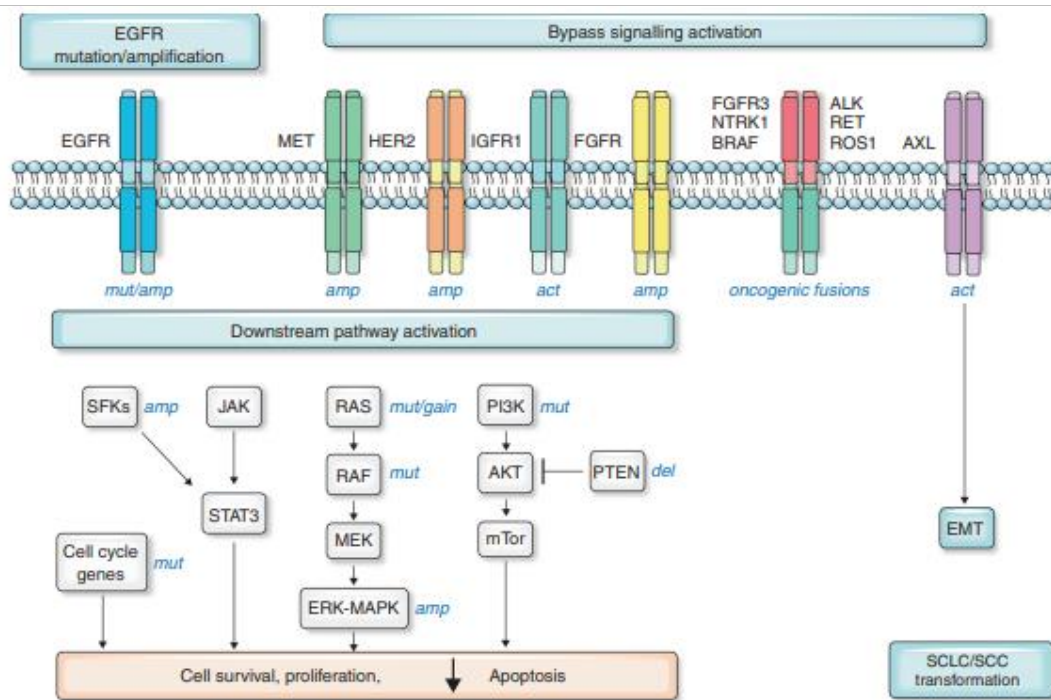


자료: Leonetti(2019), 유진투자증권

EGFR 과 관련 없이 발생하는 내성 기전(EGFR-independent mechanism)은 다른 신호전달 체계가 활성화되거나 조직학적 변형을 통해 발생한다. MET amplification, HER 2 amplification, RAS-MAPK pathway activation, PI3K pathway activation 과 관련하여 유전자 증폭을 통한 내성 발현 비율이 높고, 이 외에 Cell cycle 과 관련된 유전자들의 변이, 소세포암 등으로 조직학적 변형이 일어나는 등 여러가지로 내성이 발현된다.

이에 따라 비소세포폐암 치료는 여러가지 항암 기전을 가지는 표적항암제들과 면역항암제들의 복합요법으로 진행되고 있다.

도표 83. 타그리소(Osimertinib) 내성 메커니즘 도식화



자료: Leonetti, Alessandro, et al. (2019), 유진투자증권

4 세대 EGFR TKI
임상 1 상:
블루프린트,
브릿지바이오

3 세대 EGFR TKI(레이저티닙, 타그리소)의 변이로 나타나는 EGFR C797S 유전자 변이에 대한 4 세대 EGFR TKI 개발도 활발히 진행되고 있다. 현재 미국 블루프린트의 BLU-945, BLU-701 이 임상 1 상 중이며, 국내에서는 브릿지바이오(288330.KQ)의 BBT-176 이 임상 1 상 중이다.

브릿지바이오는 2022 년 8 월에 열릴 IASLC 에서 BBT-176 의 임상 1 상 중간 데이터를 발표하였다. 2022 년 3 월 기준으로 총 18 명의 BBT-176 투약 환자 중 5 명의 환자가 3 중 EGFR 유전자 변이(Exon 19Del/T790M/C797S 또는 L858R/T790M/C797S)를 가진 환자였다. 현재까지 데이터로는 대체적으로 독성 측면에서 안전성을 확보한 것으로 파악된다. 2 상 진입을 위한 용량을 잘 설정하여 추가적인 임상 진행이 진행되어야 약으로서의 효과와 가치를 평가할 수 있을 것으로 판단된다.

도표 84. 4 세대 EGFR TKI 연구개발 현황 (3 세대 EGFR TKI 복용 후 나타난 EGFR C797S 변이 표적)

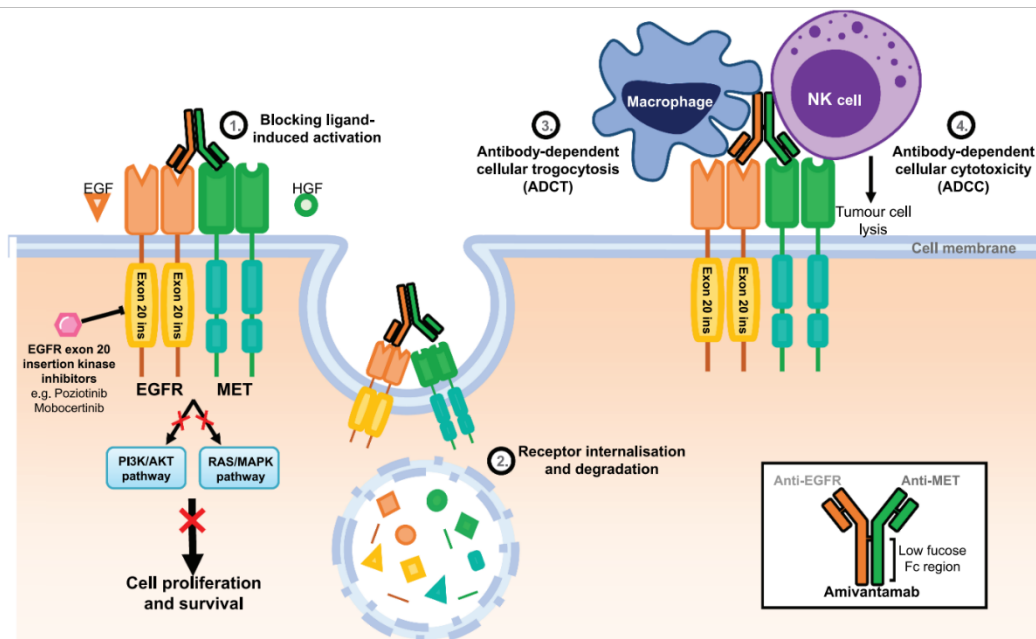
임상 물질 NCT number	Company (Sponsor)	NCT number Phase 환자수(명)	Actual Start Primary Complete Study Complete	Official Title
BLU-945 04862780	Blueprint	Phase 1/2 N=190	2021.06.29 2025.01.31 2025.01.31	A Phase 1/2 Study Targeting Acquired Resistance Mechanism in Patients with EGFR Mutant NSCLC (SYMPHONY)
BLU-701 05153408	Blueprint	Phase 1/2 N=160	2022.01.13 2024.06.10 2024.12.10	A Phase 1/2 Study of the Highly Selective EGFR Inhibitor, BLU-701, in Patients with EGFR-Mutant NSCLC (HARMONY)
BLU-451 05241873	Blueprint	Phase 1/2 N=332	2022.03.04 2024.08.23 2024.12.23	Phase III Study of BLU-450 in Advanced Cancers with EGFR Exon 20 Insertion Mutations
BBT-176 04820023	브릿지바이오 (288330.KQ)	Phase 1/2 N=168	2021.04.02 2023.12.30 2024.06.30	A Phase 1/2, Open Label Study to Assess the Safety, tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-Tumor Activity of BBT-176 in Patients with Advanced NSCLC Who Progressed Following Prior Therapy With a EGFR TKI Agent

자료: Clinical Trials, 유진투자증권

3-3. 이중항체: 아미반타맵 등장

2021 년 이중항체 리브리반트 폐암치료제로 승인	2021 년 2 개의 암항원을 인식하여 암세포의 성장을 억제하는 이중항체가 폐암 치료제로 FDA 승인 받았다. J&J/Genmab 이 개발한 RYBREVANT®(아미반타맵) 이다. 리브리반트는 EGFR 과 MET 경로를 억제하여 항암 효과를 나타낸다. EGFR Exon 20 mutation 환자에게 처방되는데 전체 폐암환자의 1.5%, 비소세포 폐암 환자의 약 10%에게서 발생한다. EGFR Exon 20 mutation은 EGFR TKI의 결합자리를 막기 때문에 치료 효과가 낮았다. 리브리반트는 CHRYSALIS 임상에서 81 명 Exon 20 mutation 환자에 대한 ORR 40%, mDOR 11.1 개월, mPFS 8.3 개월 임상 결과에 근거하여 FDA로부터 신약 승인을 받았다.
2023 년 3 월 ELCC CHRYSALIS 장기 임상 데이터 공개	최근 CHRYSALIS 임상의 새로운 장기 데이터가 2023 Europe Lung Cancer Congress (ELCC)에서 발표되었다(2023 년 3 월 29 일). 이전에 백금 항암치료를 받고도 암이 진행되고 있는 EGFR exon 20 insertion 변이환자(N=114)를 대상으로 한 임상이다. 첫 임상 종결점은 ORR, 추가 종결점은 DOR, PFS, OS 였다 Median follow up 19.2 개월동안 mOS 23 개월(2 년 이상 OS는 47%)였다. 흔히 나타나는 주요 부작용으로는 Rash(89%), infusion-related reaction (IRR 67%), paronychia 등이 있었으며, 부작용으로 인한 투약 조절, 투약 감소, 투약 중단은 29%, 18%, 7% 수준으로 높지 않았다.

도표 85. 아미반타맵 (리브리반트®) 작용 기전



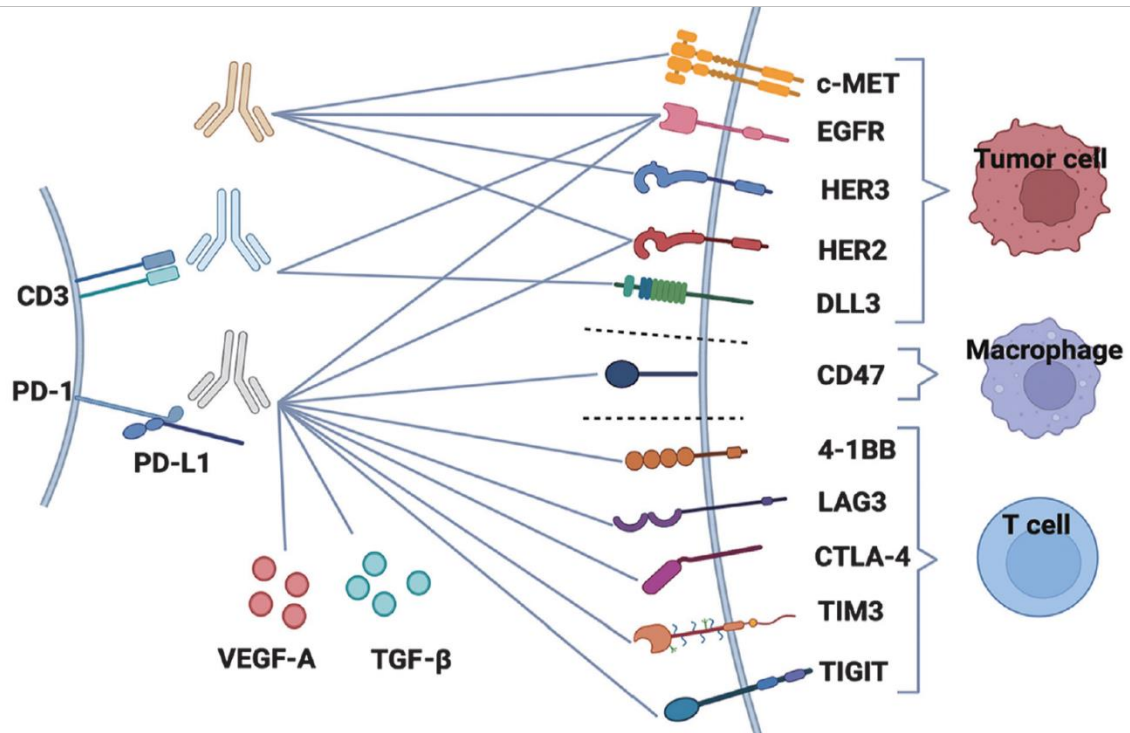
자료: Simon Vyse et al.(2021), 유진투자증권

이중항체 이용 이중항체를 이용한 폐암치료는 3 가지 전략이 가능하다. 1) 두 개의 신호 전달 경로를 동시에 차단하여 종양 성장을 억제하거나, 2) 면역세포와 암세포를 연결하여 암세포 사멸하거나, 3) 두 가지 면역 반응을 타겟하여 면역 조절 분자를 타겟하여 면역 반응을 촉진하는 것이다.

폐암치료

3 가지 전략

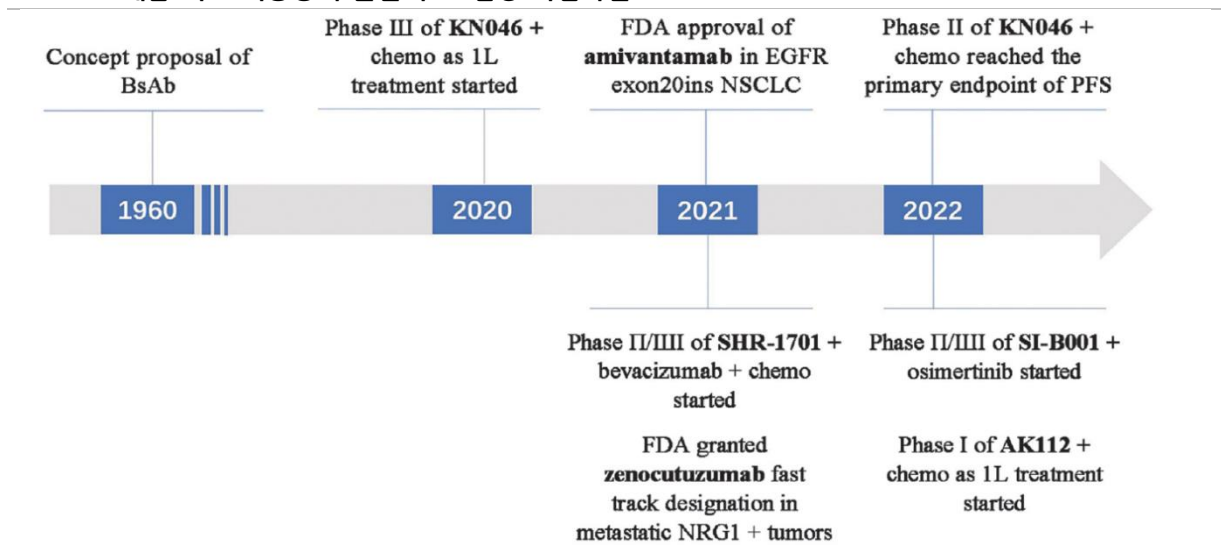
도표 86. 폐암 치료에 적용되는 이중항체 약물 기전 (3 가지)



자료: Wanying Wang et al.(2023), 유진투자증권

Tarlatamab(AMG757)은 DLL3를 타겟하는 반감기를 연장시킨 BiTE로서 재발한 소세포폐암(SCLC: Small-cell Lung Cancer) 환자를 대상으로 임상 1상이 진행 중이다. AK112(NCT05499390)은 PD-1 과 VEGF 타겟한 이중항체이며, zenocutuzumab(MCLA-128)은 HER 2와 HER 3 관련 고형암 대상 임상이 진행 중이다.

도표 87. 폐암 치료 이중항체 관련 주요 임상 타임라인



자료: Wanying Wang et al.(2023), 유진투자증권

도표 88. 폐암 타겟 이중항체 치료제

기전	Targets	Drug	Company	Phase (NCT)	Regimen	임상진행 현황
신호 전달 경로 차단	EGFR X c-MET	Amivantamab	Janssen	1 (02609776)	Monotherapy	Approved
				1/1b (04077463)	+ Lazertinib	ORR 36.0% targeted population
				3 (04988295)	+ Lazertinib +/- Chemo	Ongoing
				3 (04538664)	+/- Chemo	Ongoing
				3 (04487080)	+/- Lazertinib vs Osimertinib	Ongoing
	HER2 X HER3	Zenocutuzumab	Merus	1/2 (02912949)	Monotherapy	Fast track designation
	EGFR X HER3	SHB001	Sichuan Baili Pharma	2 (05020457) 2/3 (05020769)	+ Chemo + Osimertinib	DCR 87.5% Ongoing
암세포와 면역세포 다리놓기	HER2 X HER2	KN026	Alphamab Oncology	2 (04521179)	+ KN046	ORR 55.0%, DCR 85.0% Grade ≥3 TRAEs 16.7%
	DLL3 X CD3	AMG757	Amgen	1 (03319940)	Monotherapy	DCR 43.0% Grade ≥3 TRAEs 25.0% Grade ≥3 CRS 2.0%
	PD-1 X HER2	IBI315	Innovent Biologics	1 (04162327)	Monotherapy	ORR 20.0%, DCR 40.0% No DLT

자료: Wanying Wang et al.(2023), 유진투자증권

도표 89. 폐암 타겟 이중항체 치료제 (도표 80 이어서)

기 전	Targets	Drug	Company	Phase (NCT)	Regimen	임상진행 현황
면 역 반 응 증 진 을 위 해 두 가 지 면 역 반 응 타 겟	PD-1 x VEGF-A	AK112	Akesobio	1 (04047290)	Monotherapy	ORR 23.5% Grade ≥3 TRAEs 10.3%
				2 (04736823)	+ Chemo	ORR 76.9% (Cohort 1) ORR 68.4% (Cohort 2) ORR 40.0% (Cohort 3)
				1b/2 (04900363)	Monotherapy	ORR 60.0% (10 mg/kg Q3W)
				3 (051847112)	(AK112 vs. Placebo) + Chemo	Ongoing
	PD-L1 x CTLA-4	KN046	Alphamab oncology	2 (04054531)	+ Chemo	mPFS 5.9 months 12-month/15-month OS rate: 74.9%/74.9%
				3 (04474119)	(KN046 vs. Placebo) + Chemo	Reaching the preset PFS endpoint
				2/3 (05001724)	+ Levatinib vs. Docetaxel	Ongoing
	PD-1 x CTLA-4	AK104	Akesobio	1b/2 (04646330)	+ Anlotinib	ORR 70.6% Grade ≥3 AK104-related TEAEs 14.3%/5.9% (immunotherapy - naïve /resistant cohort)
	PD-L1 x TGFβ	M7824	Merck KGaA	3 (03631706)	M7824 vs. 키트루다	Failed
	PD-L1 x TGFβ	SHR-1701	Jiangsu HengRui Medicine	1 (03710265)	Monotherapy	ORR 17.8% Grade ≥3TRAEs 18.4%
				1 (03774979)	Monotherapy	ORR 36.5%, DCR 67.3% Grade=3TRAEs 21.1%
				3 (05132413)	(SHR-1701 vs. Placebo) + Chemo ± 아바스틴	Ongoing
	PD-L1 x TGF-β	PM8001	BIOTHEUS	1/2a (ChiCTR2000033828)	Monotherapy	ORR 10.4 Grade ≥3TRAEs 16.7%
	PD-L1 x 4-1BB	GEN1046	Genmab	2 (03917381)	Monotherapy	ORR 6.5% Grade 3-4TRAEs 27.9%
	PD-1 x 4-1BB	IBI319	Innovent Biologics	1 (04708210)	Monotherapy	No MTD, DLT TRAEs 52.4%
	PD-L1 x CD47	IBI322	Innovent Biologics	1 (04328831)	Monotherapy	ORR 33.3% Grade ≥3TRAEs 22.4%
	PD-L1 x CD47	HX009	Hanxbio	2 (04886271)	Monotherapy	TRAEs 47.6%, No DLT
	PD-1 x LAG3	MGD013	ZLAB	1 (03219268)	Monotherapy	No MTD Grade ≥3TRAEs 23.2%
	PD-L1 x TIM3	LY3415244	Eli Lilly and company	1 (03752177)	Monotherapy	Grade ≥3TRAEs 23.2% Terminated due to ADA

자료: Wanying Wang et al.(2023), 유진투자증권

주: TRAEs: Treatment-related adverse events, TEAEs: Treatment-emergent adverse events

3-4. ADC: 엔허투 등장

비소세포폐암 타겟
첫 ADC 2022 년
등장: 엔허투

2022 년 8 월 아스트라제네카/다이치산코가 공동 개발한 엔허투(Trastuzumab deruxtecan, Anti-HER2)가 ADC 의약품 중 처음으로 비소세포폐암 치료제로 FDA 승인을 받았다.

엔허투 이외 비소세포폐암을 타겟하는 HER3-DXd(Patritumab deruxtecan, Anti-HER3)와 Teliso-V(Telisotuzumab vedotin, Anti-Trop2)가 FDA로부터 혁신신약으로 지정받았으며 다이치산코/아스트라제네카가 공동개발 중인 Dato-DXd(Anti-Trop2)는 비소세포폐암을 타겟한 임상 중간 결과를 2023 년 하반기에 발표할 예정이다.

도표 90. NSCLC 치료를 위한 ADC 파이프라인들의 항원 타겟

Target	ADC	mAb	Linker	Payload	DAR
HER2	Ado-trastuzumab Emtansine (T-DM1)	Trastuzumab	Non-cleavable	Emtansine	3.5
	Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd)	Trastuzumab	Cleavable	Deruxtecan	8
	A166	Trastuzumab	Cleavable	Duostatin-5	-
	XMT-1522	HT-19	Cleavable	Auristatin F-hydroxypropylamide	12
HER3	Patritumab Deruxtecan (HER3-DXd)	Patritumab	Cleavable	Deruxtecan	8
Trop-2	Sacituzumab Govitecan (SG)	Sacituzumab	Cleavable	SN-38	7.6
	Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd)	Datopotamab	Cleavable	Deruxtecan	4
MET	Telisotuzumab Vedotin (Teliso-V)	ABT-700	Cleavable	Monomethyl auristatin E	3.1
GNMB	Glembatumumab Vedotin	Glembatumumab	Cleavable	Monomethyl auristatin E	-
PTK7	Cofetuzumab Pelidotin	Cofetuzumab	Cleavable	Aur0101	4
MSLN	Anetumab Ravtansine	MFT	Cleavable	Maytansinoid DM4	3.2
B7-H3	MGC018	Anti-B7-H3 mAb	Cleavable	Duocarmycin	2.7
	DS-7300a	Anti-B7-H3 mAb	Cleavable	Exatecan derivative	4
TF	Tisotumab Vedotin	TF-011	Cleavable	Monomethyl auristatin E	4.1
AXL	Enapotamab Vedotin (Ena V)	AXL-107	Cleavable	Monomethyl auristatin E	4
	BA3011	Anti-AXL mAb	Cleavable	Monomethyl auristatin E	-
EGFR	MRG003	Anti-EGFR mAb	Cleavable	Monomethyl auristatin E	-
NaPi2b	XMT-1536	Anti-NaPi2b mAb	Cleavable	Auristatin F-hydroxypropylamide	10-15
	XMT-1592	Anti NaPi2b mAb	Dolasynten	Monomethyl auristatin E	6
CEACAM5	SAR408701 (Tusamitamab ravtansine)	Anti-CEACAM5 mAb	-	Maytansinoid DM4	-
ROR2	BA3021	Anti-ROR2 mAb	-	Monomethyl auristatin E	-

자료: A comprehensive review on antibody-drug conjugates(ADCs) in the treatment landscape of non-small cell lung cancer(2022), 유진투자증권

비소세포폐암 타겟
첫 ADC 의약품
엔허투

엔허투는 백금화학요법으로 선행 항암치료 후 재발한 HER2 변이 전이성 비소세포폐암 환자 152 명 대상 임상인 DESTINY-Lung 02 임상 2 상에서 유효성을 입증했다. 52 명 대상 중간결과 분석에서 ORR 57.7%(CR 1 명, PR 29 명), 반응을 보인 환자 30 명 대상 mDOR(반응지속기간 중앙값)은 8.7 개월로 유효한 치료 효과를 입증하며 HER2 양성 폐암 치료에서 FDA 승인을 받았다.

도표 91. Anti-HER2 ADC 엔허투 주요 임상 결과

적응증	FDA Approval	Code NTC number	N	임상 현황	ORR (%)	mPFS (m)	mOS (m)
유방암 HER2 +	2019.12 Accelerated Approval	DESTINY-Breast 01 NCT 03248492	253	2017.8~2023.09, 임상 2 상 용량 최적화 임상	60.3	16.4	-
	2022. 5 Regular Approval	DESTINY-Breast 03 NCT 03529110	524	2018.08 ~2023.04, 임상 3 상 Kadcyla 와 Head-to-Head 비교임상 2021 SABCS 발표 2022 SABCS 발표	79.7 (vs. 34.2)	25.1 (vs. 7.2)	-
위암 HER2 +	2021.1.15	DESTINY-Gastric 01 NCT 03329690	233	2017-11~2020.12, Pivotal 임상 2 상 화학요법과 비교	40.5 (vs. 11.3)	5.6 (vs. 3.5)	12.5 (vs. 8.4)
유방암 HER2 Low	2022.8.6	DESTINY-Breast 04 NCT 03734029	557	2018.12-2023.01, 임상 3 상 화학 요법과 비교 2022 ASCO 발표 2022 SABCS 발표	52.6 (vs. 16.3)	9.9 (vs. 5.1)	23.9 (vs. 17.5)
비소세포폐암 HER2 +	2022.8.12	DESTINY-Lung 02 NCT 04644237	152	2021.03~2023.09, 임상 2 상 용량 최적화 임상	57.7	-	

자료: Clinical Trials, 유진투자증권

도표 92. 엔허투 폐암 임상 진행 현황

ENHERTU®: Clinical Development Plan | GC & NSCLC



As of Dec 2022		FY2022	FY2023	FY2024
Gastric	HER2 Positive	Metastatic 3L+	DESTINY-Gastric06 monotherapy China Ph2	
			DESTINY-Gastric02 West	
		Metastatic 2L	DESTINY-Gastric04 mono vs ramucirumab+paclitaxel	
		Metastatic 1L	DESTINY-Gastric03 combination (2L/1L) Ph1b/2	
NSCLC	HER2 Expressing	Metastatic 2L+	DESTINY-Lung01 completed	
			HUDSON durvalumab combination	
		Metastatic 2L		
	HER2 Mutant	Metastatic 1L	DESTINY-Lung03 combination	
		Metastatic 2L+	DESTINY-Lung01 completed	
			DESTINY-Lung02 monotherapy	
			DESTINY-Lung05 China	
		Metastatic 1L	DESTINY-Lung04 mono vs SOC	

Ph 1 ongoing Ph 2 ongoing Ph 3 ongoing New Completed

Study initiation & end points are all shown as either beginning of H1 or H2
NSCLC: non-small cell lung cancer, SOC: standard of care

자료: 다이치산쿄 IR 자료, 유진투자증권

도표 93. 엔허투 임상 진행 현황 (유방암, 위암, 대장암, 폐암으로 임상 진행)

Status	Code	NCT	Indication	임상 진행 현황
Submitted (3개)	DESTINY-Breast 03	03529110	HER2 양성 유방암 치료제 (엔허투(Trastuzumab)과 탁산(Taxane)제제로 이전치료 ○)	N=524, 대조군: T-DM1, Phase 3 2018.08.09/2021.05.21/2023.04
	DESTINY-Gastric 02	04014075	HER2 양성 유방암 또는 위식도 접합(GEJ) 암 치료제	N=79, Phase 2 2019.11.26/2021.04.09/2023.03
	DESTINY-Breast 04	03734029	HER2 저발현 유방암 치료제, 이전치료 ○	N=557, Phase 3 2018.12.27/2022.01.11/2023.03
Phase 3 (7개)	DESTINY-Breast 02	03523585	HER2 양성 유방암 치료제, 이전치료 ○	N=600 2018.08.01/2022.06.30/2024.09
	DESTINY-Breast 05	04622319	HER2 양성 원발성 유방암 치료제	N=1,600, 대조군: T-DM1 2020.12.04/2025.12.31/2027.09.01
	DESTINY-Breast 06	04494425	HER2 저발현/HR 양성 유방암 치료제	N=850, 대조군: 화학요법 2020.07.24/2023.07.31/2026.06.19
	DESTINY-Breast 09	04784715	HER2 양성 유방암 1차 치료제 (단독 or 퍼제타(Pertuzumab) 병용요법)	N=1,134 2021.04.26/2024.12.30/2029.12.30
	DESTINY-Breast 11	05113251	고위험 HER2 양성 초기 비유전성 유방암	N=624 2021.10.25/2024.02.05/2026.06.26
	DESTINY-Gastric 04	04704934	HER2 양성 위 또는 위식도 접합부 암 치료제	N=490, 대조군: 사이람자(Ramucirumab) + 아브락산(Paclitaxel) 병용요법 2021.05.21/2024.04.15/2024.11.15
	DESTINY-Lung04	05048797	HER2 Exon 19 또는 20 변이 비소세포폐암 1차 치료제	N=264 2021.10.28/2025.01.17/2027.03.01

자료: 다이치산쿄 IR, Clinical Trials, 유진투자증권

도표 94. 엔허투 임상 진행 현황 (유방암, 위암, 대장암, 폐암으로 임상 진행)

Status	Code	NCT	Indication	임상 진행 현황
Phase 2 (10개)	BEGONIA	03742102	전이성 삼중 음성 유방암(TNBC) 1 차 치료제	N=210 2018.12.21/2023.06.30/2024.12.30
	DESTINY-Gastric 06	04989816	HER2 발현 진행성 위암 또는 GEJ 선암종 치료제 (독시플루리딘 및 백금화합요법 등 최소 2 개 요법 이후)	N=93 2021.08.20/2024.02.28/2024.02.28
	DESTINY-Lung01	03505710	HER2 과발현/돌연변이 진행성 비소세포폐암 치료제	N=181 2018.05.21/2021.05.03/2023.05
	DESTINY-Lung02	04644237	HER2 변이 전이성 비소세포폐암 치료제 (백금화합요법 함유 선행 항암치료 후 재발 환자 대상)	N=152 2021.03.19/2023.03/2023.09
	DESTINY-Lung05	05246515	HER2 변이 전이성 비소세포폐암 치료제	N=66 2022.07.13/2023.12.08/2024.09.27
	HUDSON	03334617	전이성 비소세포폐암 2 차 치료제 (Anti PD-1/PD-L1 치료 이후)	N=570 2017.12.18/2026.01.02/2026.01.02
	DESTINY-CRC01	03384940	HER2 발현 진행성 대장암 치료제	N=86 2018.02.23/2019.08.09/2020.11.10
	DESTINY-CRC02	04744831	HER2 과발현 절제 불가능한 진행성 전이성 대장암 치료제	N=122 2021.03.05/2023.02/2023.08
	DESTINY-PanTumor02	04482309	HER2 발현 종양(담도암, 난소암, 췌장암 등 7 종) 치료제	N=268 2020.08.18/2023.06.16/2023.06.16
	DESTINY-Breast07	04538742	HER2 양성 전이성 유방암 치료제, 병용요법	N=450 2020.12.28/2024.12.30/2025.12.30
Phase 1 (7개)	DESTINY-Breast08	04556773	HER2 저발현 진행성 전이성 유방암 치료제	N=182 2020.12.17/2023.11.17/2023.11.17
	DESTINY-Gastric03	04379596	HER2 양성 진행성 전이성 위 또는 위식도 접합 암 치료제 (단독 or 화학, 면역 치료 병용요법)	N=315 2020.06.03/2024.12.31/2024.12.31
	DESTINY-Lung03	04686305	HER2 양성 진행성 전이성 비소세포폐암 치료제 (임핀지(Durvalumab)과 화학요법 병용)	N=136 2021.03.09/2025.07.08/2025.07.08

자료 다이치산교 IR, Clinical Trials, 유진투자증권

Dato-DXd

다이치산교/아스트라제네카는 HER 2 를 타겟하는 엔허투®에 이어 Trop 2 를 타겟하는 ADC Dato-DXd도 비소세포폐암 치료제로 임상 중이다. 아래 도표에서 확인되듯 전이성 비소세포폐암에 대한 단독요법으로 2/3 차 치료제로, 유전자 변이가 없는 경우 면역항암제와 병용으로 하여 1/2 차 치료제 임상이 진행 중이다. 면역항암제는 아스트라제네카의 임핀지, Merck 의 키트루다와 각각 임상을 진행 중에 있다. 유전자 변이가 있는 경우에는 단독요법 또는 타그리소와 병용요법이 임상 중이다. 아스트라제네카는 TROPION-Lung01 중 3 차 치료 임상 결과를 통해 2023 년 하반기 FDA 에 신약 승인 신청할 예정에 있다.

도표 95. Dato-DXd 비소세포폐암 적응증 임상 진행 현황

Dato-DXd: Clinical Development Plan | NSCLC

As of Dec 2022			FY2022	FY2023	FY2024
NSCLC	All comers	Metastatic 2L/3L	TROPION-Lung01 monotherapy		
	ICI combination Without actionable genomic alterations	Metastatic 1L/2L	TROPION-Lung02 pembrolizumab combination		
			TROPION-Lung04 durvalumab combination		
		Metastatic 1L	TROPION-Lung07 pembrolizumab ± pemetrexed combination (PD-L1 <50%) Ph3		
	With actionable genomic alterations		TROPION-Lung08 pembrolizumab combination (PD-L1 ≥50%)		
		Metastatic 2L+	TROPION-Lung05 monotherapy		
		Metastatic 2L with EGFR mutation	ORCHARD osimertinib combination (Module10)		

Ph 1 ongoing Ph 2 ongoing Ph 3 ongoing New Completed

Study initiation & end points are all shown as either beginning of H1 or H2

ICI: immune checkpoint inhibitor, NSCLC: non small cell lung cancer

자료: 다이치산교 IR 자료, 유진투자증권

도표 96. TROPION-Lung 02 (Phase 1b): 키트루다 병용요법 임상 중간 결과

Overall Population	Doublet (n=40) Dato-DXd + 키트루다	Triplet (n=48) Dato-DXd + 키트루다+백금항암
Median Follow-up (m)	6.5m	4.4m
Efficacy Measure	Doublet (n=38)	Triplet (n=37)
ORR % = CR+ PR	37%	41%
DCR % = CR+ PR + SD	84%	84%
As First-Line Therapy Efficacy Measure	Doublet (n=13)	Triplet (n=20)
ORR %	62%	50%
PR % (confirmed)	62%	35%
PR % (pending confirmed)	0%	15%
DCR %	100%	90%
As second Line Therapy Efficacy Measure	Doublet (n=25)	Triplet (n=17)
ORR % (confirmed and pending)	24%	29%

자료: 2022 WCLC (2022.08.09), 유진투자증권

도표 97. Dato-DXd 임상 진행 현황

Status	Code	Indication	임상 진행 현황
Phase 3	TROPION - Lung 01 04656652	비소세포폐암 2/3 차 치료제	N=590. 대조군: docetaxel 2020.12.21/2023.09.29/2024.06.27
	TROPION - Lung 07 05555732	유전자 변이없는 비소세포폐암 1 차 치료제, 키트루다 병용	N=975, 키트루다 유무+ 백금항암제 유무 2022.11/2027.08/2027.08
	TROPION - Lung 08 05215340	유전자 변이없는 비소세포폐암 1 차 치료제, 키트루다 병용	N=740, 키트루다 유무 2022.0.04/2026.06/2026.06
	TROPION-Breast01 05374512	HR+/HER2 - 유방암 2/3 차 치료제	N=725. 대조군: 화학요법 2021.10.18/2025.08.15/2025.08.15
	TROPION-Breast02 05104866	삼중음성 유방암 1 차 치료제 (면역항암제 치료 경험 무)	N=725. 대조군: 화학요법 2022.05.16/2025.12.03/2025.12.03
Phase 2	TROPION-PanTumor03 05489211	자궁내막암, 난소암. 전립선암. 위암. 대장암 병용요법	N=531 2022.09.06/2025.05.02/2025.05.02
	TROPION-Lung05 0444142	유전자 변이 비소세포폐암 (표적치료제 및 백금화학요법 이후)	N=137 2021.05.30/2023.05.07/2024.05.09
	BEGONIA 03742102	삼중음성유방암, 임핀지(durvalumab) 병용요법	N= 210 2018.12.21/2023.02.13/2023.02.13
	ORCHARD 03944772	EGFR 변이 비소세포폐암 2 차 치료제, 타그리소 병용 Experimental Module 10: Osimertinib+Dato-DXd	N= 250 2019.06.25/2025.11.28/2025.11.28
Phase 1	TROPION-Lung04 04612751	임핀지(Durvalumab) 병용요법, NSCLC	N=232. 백금항암제 유무 2020.11.03/2024.12.31/2026.03.30
	PETRA 04644068	AZD5305(표적항암제, PARP 억제제) 병용요법, 고형암	N=715 2020.11.12/2025.06.29/2025.06.29
	TROPION-PanTumor01 03401385	HR+ 유방암. 소세포암. 위암. 방광암. 식도암. 전립선 암 등	N=770 2018.01.31/2025.01.01/2025.01.01
	TROPION-Tumor02 05460273	비소세포폐암. 삼중음성 유방암	N=118 2022.06.11/2023.12.20/2024.06.23
	TROPION-Lung02 04526691	키트루다(Pembrolizumab) 병용요법, 비소세포폐암 백금 화학항암요법 유무, 유전자 변이 없음 → 동 결과를 통해 TROPION-Lung08 임상 3 상 시작	N=140 2020.09.15/2023.12.31/2024.10.01

자료: Daiichi-Sankyo, Clinical Trials, 유진투자증권

4. 후기 임상 파이프라인

비소폐포폐암에서 나타나는 다양한 암항원을 타겟한 다양한 기전의 신약 파이프라인들이 임상 3 상을 진행 중이다. 기전별로 살펴보면 면역관문억제제 4 개, 레이저티닙을 포함한 저분자 표적항암제 3 개, ADC 3 개가 임상 중이다. 타겟 암항원별로 나누어보면 PD 1 타겟 1 개, TIGIT 타겟 1 개, CD73 타겟 1 개, NKG2A (CD159, NK cell 수용체) 타겟 1 개, EGFR 타겟 1 개, MET 타겟 2 개, Trop 타겟 1 개, HER 3 타겟 1 개 등이 있다.

도표 98. NSCLC 치료를 타겟한 임상 3 상 주요 파이프라인

Drug	Company	Target	Phase	NCT, Code	N
Retifanlimab	Incyte / MacroGenics	PD 1 inhibitor	3	NCT 04205812 (POD1UM-304)	600
Tiragolumab (티센트릭 병용)	Roche / Genentech / Chugai	TIGIT inhibitor	3	NCT 04513925 (SKYSCRAPER-03)	800
Oledumab (임핀지 병용)	AstraZeneca	CD73 inhibitor	3	NCT 05221841 (PACIRC-9)	999
Monalizumab (임핀지 병용)	AstraZeneca	NKG2A inhibitor	3	NCT 05221841 (PACIRC-9)	999
Lazertinib (리브리반트 병용)	Yuhan Corporation / Janssen	EGFR inhibitor	3	NCT 04487080 (MARIPOSA) NCT 04988295 (MARIPOSA-2)	1,074 (MARIPOSA) 690 (MARIPOSA-2)
Patritumab deruxtecan	Daiichi Sankyo	HER3-targeted ADC	3	NCT 05338970 (HERTHENA-Lung 02)	560
Lenvatinib (Lenvima, Kispelyx) (키트루다 병용)	Eisai / Merck & Co.	Multi-targeted angiogenesis inhibitor	3	NCT 03976375 (LEAP-008) NCT 03829319 (LEAP-006)	405 (LEAP-008) 726 (LEAP-006)
Savolitinib (타그리소 병용)	AstraZeneca / Hutchmed	MET inhibitor	3	NCT 05261399 (SAFFRON)	324
Telsotuzumab vedotin	AbbVie	MET-targeted ADC	3	NCT 03539536	275
Sacituzumab Govitecan	Gilead	TROP 2-targeted ADC	3	NCT 05089734 (EVOKE-01) NCT 05186974 (EVOKE-02) (키트루다 병용)	580 (EVOKE-01) 224 (EVOKE-02)

자료: Nature, 유진투자증권 정리

기업분석

[유한양행\(000100.KS\)](#)

BUY(유지) / TP 80,000 원

CHRYSLIS: The Prequel of MARIPOSA ?

[오스코텍\(039200.KQ\)](#)

BUY(신규) / TP 38,000 원

퀀텀 점프

유한양행 (000100.KS)

CHRYSLIS : The Prequel of MARIPOSA?

투자의견

BUY(유지)

목표주가

80,000 원(유지)

현재주가

58,500 원(05/04)

시가총액

4,483(십억원)

제약/바이오 권해순_02)368-6181_hskwon@eugenefn.com

- 레이저티닙 임상 중간 결과 하반기 확인 가능할 듯, 폐암 치료제 시장 판도 변화 예상
- 1차 치료제 단독요법 mPFS= 20.6 개월 vs. 타그리소 16.5~18.9개월
- 1차 치료제 병용요법 mPFS: 타그리소 대비 크게 상회할 가능성이 높다(CHRYSLIS 임상 중간 결과 토대로 예측)
- 레이저티닙 NPV 3.8조원, 유한양행 귀속분 2.3조원으로 추정(Peak sales 3조원 상회 예상)
- 2028 년 (레이저티닙 출시 만 4년차) 예상 영업이익 4천억원 내외 예상)
- 투자의견 BUY 및 목표가 80,000원 유지

주가(원,05/04)	58,500
시가총액(십억원)	4,483

발행주식수	76,639천주
52주 최고가	61,200원
최저가	49,950원
52주 일간 Beta	0.33
60일 일평균거래대금	111억원
외국인 지분율	20.0%
배당수익률(2023E)	0.6%

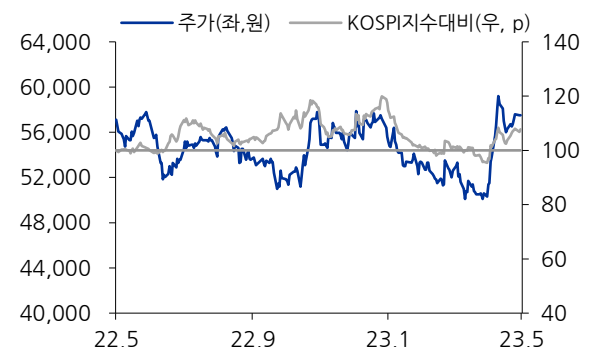
주주구성	
유한재단 (외 4인)	23.3%
국민연금공단 (외 1인)	9.8%

주가상승	1M	6M	12M
상대기준	13.0%	0.0%	9.0%
절대기준	13.8%	6.5%	2.4%

(원, 십억원)	현재	직전	변동
투자의견	BUY	BUY	-
목표주가	80,000	80,000	-
영업이익(23)	87	87	-
영업이익(24)	146	146	-

12월 결산(십억원)	2021A	2022A	2023E	2024E
매출액	1,688	1,776	1,920	2,151
영업이익	49	36	87	146
세전손익	126	95	160	223
당기순이익	99	91	119	166
EPS(원)	1,339	1,241	1,701	2,371
증감률(%)	-46.8	-7.3	37.0	39.4
PER(배)	44.4	46.1	34.4	24.7
ROE(%)	5.4	4.9	6.1	8.1
PBR(배)	2.2	2.1	2.1	2.0
EV/EBITDA(배)	41.9	51.0	30.1	20.7

자료: 유진투자증권



1. 투자의견 BUY, 목표주가 80,000 원

(영업 가치: Target
P/E 30 배)+ LAZ+
기타 R&D +
자산 가치

유한양행에 대해 투자의견 BUY 및 목표주가 8 만원을 유지한다. 목표주가는 2023 년 예상 순이익 1,250 억원에 Target P/E 30 배(당사 제약업종 Target P/E, 한미약품과 동일)를 적용한 영업가치 3.7 조원, 레이저티닙 가치 2.3 조원, 오픈 이노베이션을 통한 투자 및 기타 R&D 파이프라인 가치 0.5 조원을 합산하여 산출하였다. R&D 파이프라인 중 레이저티닙 다음으로는 베링거인겔하임에게 기술 이전한 NASH 치료제 파이프라인의 가치 상승을 예상하고 있다.

레이저티닙 글로벌
판매 이후 실적으로
반영되면서 신약
가치가 현실화

레이저티닙의 임상 결과, J&J 의 글로벌 마케팅 전략, 레이저티닙 외 신약 파이프라인들의 연구개발 진행 사항 등을 확인하면서 유한양행의 기업가치는 중장기적으로 고성장할 전망이다. 연구 개발 중인 레이저티닙이 글로벌 시장에서 블록버스터로 유의미한 시장 점유율을 확보하게 되면 예상했던 신약 가치가 이익으로 현실화되면서 기업가치는 퀀텀 점프할 전망이다.

MARIPOSA 결과
및 J&J 의 마케팅 전
략이 구체화될 경우
가치 재산정 예정

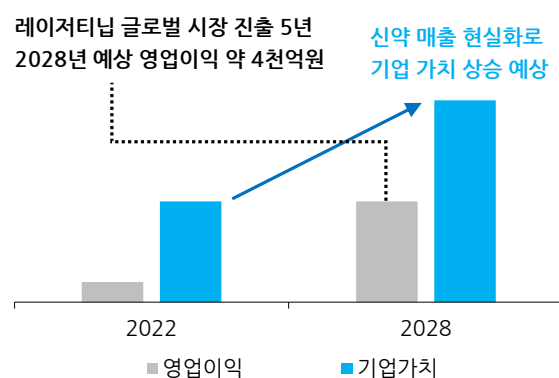
MARIPOSA 의 임상 결과, J&J 의 마케팅 전략 등이 구체화될 경우 레이저티닙의 가치는 조정될 수 있다. 향후 위의 조건들이 구체화되면 가정치들이 수정될 수 있으며, 이 경우 유한양행의 기업 가치는 재산정되어야 할 것으로 판단된다.

도표 99. 유한양행 목표주가 산정

구성요소	가치 (십억원)	산정 근거
1. 영업	3,737	2023E 순이익에 Target P/E 30 배 적용 (당사 제약업종 Target P/E, 한미약품과 동일)
2. 레이저티닙	2,286	도표 109 참고
3. 기타 R&D	289	NASH 치료제 등
4. 투자지분	192	도표 116 참고
가치합산	6,659	(십억원)
주당가치	84,275	(원)

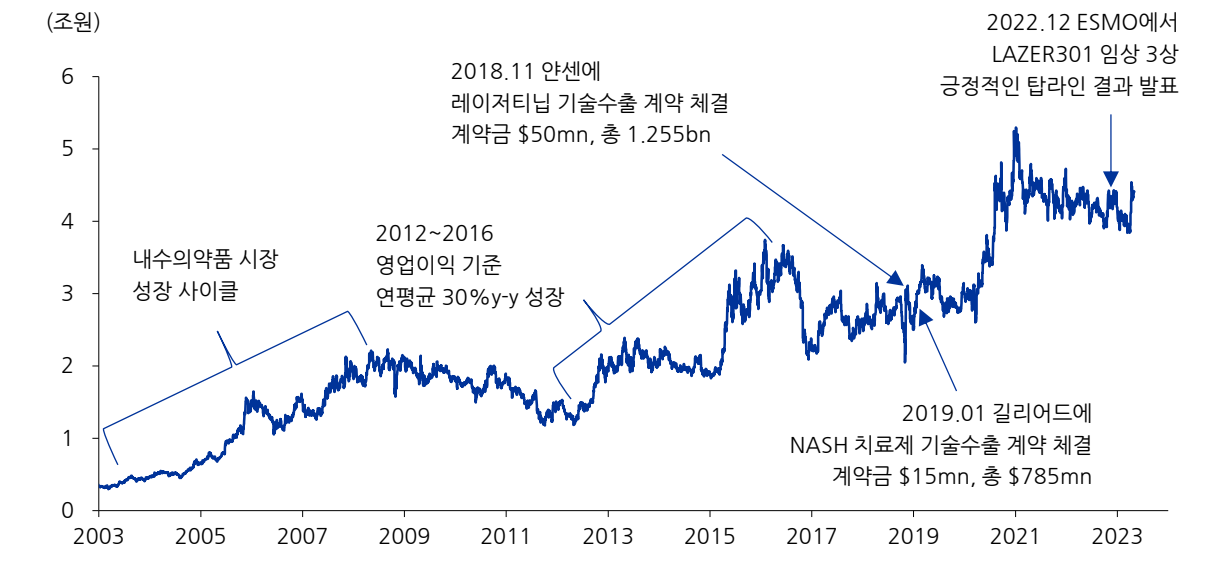
자료: 유진투자증권

도표 100. 레이저티닙 글로벌 출시 5 년차



자료: 유진투자증권

도표 101. 유한양행 주가 및 이벤트 차트



자료: Quantwise, 유한양행, 유진투자증권

도표 102. 유한양행 주요 기술수출 성과

파이프라인	YH14618	렉라자(레이저티닙)	YHC1102, YHC1108	YH25724	YH12852
계약 체결일	2018.07.26	2018.11.05	2019.01.17	2019.07.01	2020.08.20
계약 상대	Viscogliosi Brothers Spine BioPharma	Janssen	Gilead	Boehringer Ingelheim	Processa Pharmaceuticals
적응증	퇴행성디스크	비스소포페아	NASH	NASH	기능성 위장관 질환
계약금(\$mn)	0.65	50	15	40	2
기술수출 총 규모 (\$bn)	0.22	12.55	0.79	0.87	0.41
마일스톤 수익	\$2mn	\$35mn 수령(20.04) \$65mn 수령(20.11)	-	\$10mn	-
진행 현황	임상 3 상	단독-글로벌 임상 3 상 병용-글로벌 임상 3 상	전임상	임상 1 상	임상 2 상

자료: 유한양행, 유진투자증권

2. 레이저티닙 가치 2.3 조원으로 추정

2024년 초
FDA 신약 승인신청,
하반기 출시 예상

당사는 글로벌 임상 중간 결과가 늦어도 하반기에는 확인 가능할 것으로 예상하고, FDA 신약 승인 신청은 2024년 상반기, 시장 출시는 2024년 하반기에 가능할 것으로 예상한다. 향후 J&J 으로부터 유입될 잔여 마일스톤은 11억 달러이다 (판매로얄티는 별도).

당사는 레이저티닙의 글로벌 상업화 가치를 약 3.8 조원으로 평가한다. 그 중 유한양행, 오스코텍(제노스코 포함)에게 귀속되는 가치는 각각 약 2.3 조원, 약 1.5 조원, 2 천억원으로 추정된다. 유한양행과 오스코텍(제노스코 포함)은 각각 레이저티닙의 글로벌 판매를 통한 마일스톤 및 판매로얄티를 각각 60%, 40% 권리를 갖고 있는 것으로 추정하였다.

1 차 및 2 차 치료제로 유사한 시기에 출시될 것으로 예상되면서 레이저티닙의 가치 산정 방식을 변경하였다.

1. Sales: 2030년 약 50억 달러 예상

레이저티닙의 예상 매출액은 타그리소의 판매액 추이 및 J&J 의 예상 매출액을 감안하여 추정하였다. 타그리소는 2015년 출시 이후 7년차인 2022년까지 지속적으로 매출액이 성장하고 있고(2022년 매출액 54억 달러), 레이저티닙 출시를 고려하지 않은 2030년 매출액은 100억 달러를 상회할 것으로 평가된다. J&J는 레이저티닙과 아미반타맵의 합산 매출액을 2025년 50억 달러 수준으로 제시한 바 있다. 당사는 J&J이 제시한 매출액 달성 시기를 2024년 하반기 출시 이후 6년 차인 2030년 도달할 것으로 가정하였다. 향후 임상 결과 및 J&J의 마케팅 전략에 따라 당사 추정치보다 빠르게 50억 달러 매출을 기록할 가능성도 존재한다.

2. Target Market 구분

타그리소의 매출액이 선진국 시장(미국과 유럽) 및 아시아를 포함한 이머징 시장이 약 50%를 차지하고, EGFR 변이 비율이 아시아인들이 더 높은 것을 감안하여 지역별로 시장을 구분하여 가치 산정하였다.

3. 약가 및 시장 차별화 전략 가정

선진 시장에서는 아미반타맵과의 병용요법 매출 비중이 높을 것으로 예상되고, 미국 시장 기준으로 아미반타맵과 타그리소의 연간 약가는 약 1.57: 1 수준인 것으로 추정된다. 따라서 선진 시장에서의 매출 추정치 중 38%를 레이저티닙 매출액으로 가정하였다. 아시아를 포함한 이머징 시장에서는 레이저티닙 단독요법 매출 비중이 높을 것으로 예상된다. 레이저티닙 매출이 단독요법을 위주로 하여 70%를 차지할 것으로 가정하였다. 동 가정 또한 향후 J&J 의 약가 책정 및 시장 차별화 전략에 따라 변경될 수 있다.

4. 판매로열티 등 가정

레이티닙의 매출액에 연동되는 판매 로열티는 매출액 구간별로 차별화되는 것으로 적용하였다. 통상 두자릿 수 초반대 판매로열티가 책정되는 것을 감안하여 매출액 구간별로 10~15% 사이의 판매로열티를 가정하였다. 마일스톤은 2024년 하반기에 각 국가별로 출시되는 것과 일정 매출액에 도달하는 것을 기념하여 유입되는 것으로 가정하였다. 레이저티닙에 대한 마일스톤 기준 계약규모는 12.55억 달러였으며 2022년 말까지 1.5억 달러가 유입되었다.

5. 유한양행에게 귀속되는 레이저티닙 가치 2.3조원 추정

도표 103. 레이저티닙 가치 산정

	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E
타그리소 매출액: 2030년까지 약 +8%yy 가정	6,557	7,149	7,762	8,394	9,044	9,709	10,387	11,076	11,774
LAZ+AMI 점유율: Peak M/S 50% 가정	1%	13%	25%	30%	40%	50%	50%	50%	50%
US+EU Market 50%, AMI 병용 시 매출액 1.6배 증가(가격 증가 감안) LAZ 매출액 비중 38%	20	288	602	782	1,123	1,507	1,612	1,719	1,827
Emerging Market 50%, LAZ 처방률 70%	23	325	679	881	1,266	1,699	1,818	1,938	2,060
주요 가정 1. 판매로열티 구간별로 10~15% 2. 마일스톤: 지역별 및 매출 구간별 차별화 3. 원료매출액 약 2.5% 가정	66	182	305	433	580	809	886	881	778
현가화 (할인율 10%)	60	150	229	296	360	457	455	411	330
현재 가치 (\$mn)	3,664								
현재가치 (십억원) 환율 1,300 원/\$ 가정	4,763								
유한양행에게 귀속되는 레이저티닙 NPV (세후)	2,286	(십억원)							

자료: 유진투자증권 추정

3. 레이저티닙 임상 결과 하반기 확인 가능

레이저티닙 레이저티닙의 글로벌 3 상 임상인 MARIPOSA 임상 중간 결과를 예상보다 일찍
타겟시장 확인할 수 있을 것으로 예상된다. 레이저티닙은 유한양행/오스코텍/제노스코가
2030 년 \$10bn 으로 열린 이노베이션 전략을 통해 개발하여 2018년 11월 J&J에게 기술이전한 비소
확대 예상 세포폐암 표적항암제 3 세대 EGFR TKI 이다. 타겟 시장 규모는 2030 년 100 억
 달러를 상회할 것으로 예상되고 있다.

레이저티닙은 2022 년 매출액 54 억 달러를 기록한 아스트라제네카의 타그리소
 대비 약효 및 안전성이 우수한 것으로 평가되고 있고, 유전자 및 인종간 반응을
 차이도 크지 않다. 따라서 타그리소가 독주하던 시장에서 경쟁약이 될 것으로 예
 상된다. 글로벌 1 위 제약사 J&J 은 비소세포폐암 치료제로 개발한 이중항체 아미
 반타맵(리브리반트®)과 병용 치료를 통해 항암분야를 강화하고자 한다.

이 시점에서 당사는 레이저티닙이 2019 년부터 발표한 레이저티닙의 임상 자료
 를 다시 검토해보았다. 현재 레이저티닙의 임상 일정을 볼 때, 늦어도 하반기에
 는 글로벌 임상 중간 결과를 확인 가능할 수 있을 것으로 보인다. 이를 토대로
 FDA 신약 승인 신청 가능성과 글로벌 상업화 일정 등을 유추해 볼 수 있을 것이
 다.

도표 104. 레이저티닙 주요 임상스케줄

	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
주요 임상		2018.11 J&J에 기술 이전	2019. 05/11 월 계약금 \$100mn 수취		2021.1 국내승인 2021.07. 국내판매	ASCO, IASLC 임상 결과 공개	MARIPOSA 임상 중간 결과 연내 확인 가능성	2024년 말 글로벌 판매 예상	2025년 1 차 치료제 시장 진입 예상	매출액 \$1bn 도달 예상
LASER201						9월				
LASER301						12월				
CHRYSAIS	2016년 시작							1월		
CHRYSAIS-2							3월			
MARIPOSA								3월		
MARIPOSA-2							5월			

자료: Clinical Trials, 유진투자증권 추정

주: 도표의 하늘색 박스 부분에 표시된 날짜는 1 차 연구가 끝나는(Primary Study Completion Date) 날짜

4. 타그리소 경쟁약으로 자리잡기에 충분하다

2022년 12월 아시아 폐암학회에서 레이저티닙 1차 치료제 단독요법 글로벌 임상 (LASER 301 Study) 중간 결과는 mPFS 20.6개월이었으며, 18개월 시점에 생존비율 80%로 발표되었다. 또한 유전자 변이와 인종간 차이도 타그리소 대비 크지 않은 긍정적인 임상 결과를 발표하였다. 타그리소는 1차 치료제로서 mPFS가 18.9개월(AURA study)이었는데 아시아인을 대상으로 한 임상에서는 mPFS값이 더 낮다. 또한 유전자 변이에 따라서도 mPFS 값이 차이가 난다.

도표 105. LASER 301, FLAURA China 임상: mPFS 비교(1차 치료제)

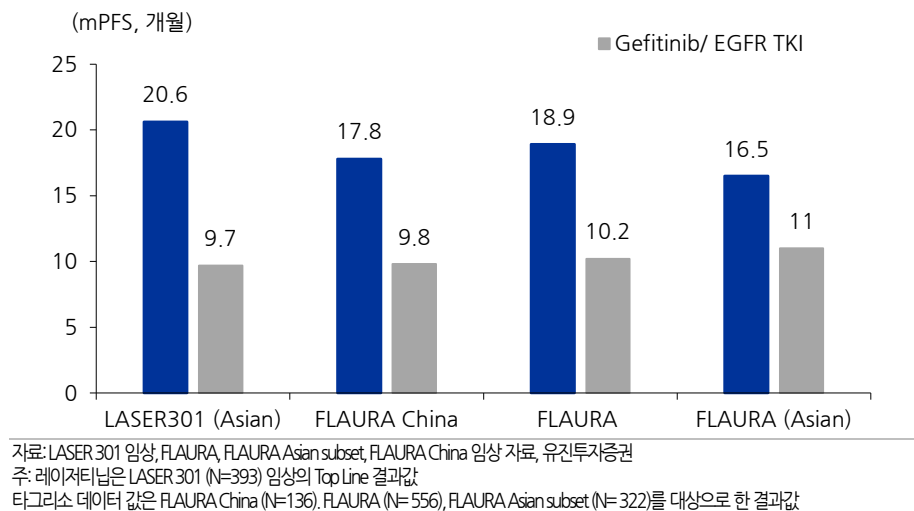
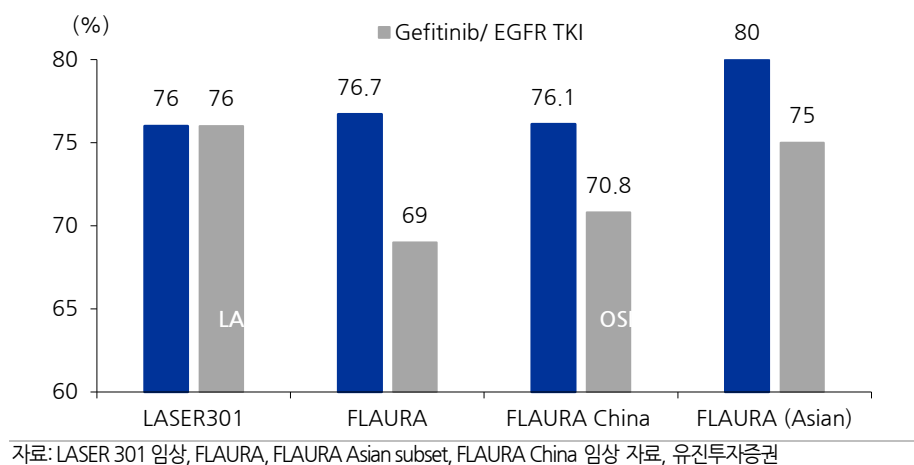


도표 106. LASER 301, FLAURA, FLAURA China 임상: ORR 비교 (1차 치료제)



5. CHRYSALIS: The Prequel of MARIPOSA?

CHRYSALIS 임상:
제일 처음 시작된
글로벌 임상

CHRYSALIS 임상은 J&J 이 유한양행/오스코텍의 레이저티닙 판권을 매입한 이후 가장 먼저 진행한 임상이다. 2016 년부터 시작된 CHRYSALIS 임상은 J&J 이 덴마크의 Genmab 으로부터 이중항체 아미반타맵에 대한 임상을 진행하던 중 2019 년부터 레이저티닙을 추가하여 진행한 임상이다.

CHRYSALIS 임상으로부터 레이저티닙의 약효를 확인후 J&J 은 CHRYSALIS 2 임상과 Mariposa 임상을 추가로 진행한다. 이후 MARIPOSA 2 임상을 추가로 시작하였다.

2022 년 세계
폐암학회에서 임상
중간 결과 발표

CHRYSALIS 임상에는 EGFR TKI 를 복용하지 않은, 이전 치료 경험이 없는 Naïve 환자를 대상으로 레이저티닙/아미반타맵 병용요법을 처방한 환자군(코호트)이 있다. 20 명의 환자를 대상으로 진행되었으며, 임상이 진행된 이후 2021 년 ESMO 와 2022 년 세계 폐암학회에서 임상 중간 결과들을 발표하였다.

70% 환자가
mPFS 값 도출되지
않음(follow-up
기간 22.3 개월)

2021 년 ESMO 에서 발표된 결과에 따르면 투여 이후 7 개월간 ORR 이 100% 였다. 이후 2022 년 세계 폐암 학회에서 발표한 자료에 따르면 2021 년 11 월 cut off 기준 22.3 개월간 팔로업 기간 동안 70%의 환자가 mPFS 가 도출되지 않았다는 결과를 발표하였다. 이후 1 년이 지났다는 것을 감안할 때, Naïve 환자 들의 mPFS 는 최소한 25 개월 이상일 것으로 조심스럽게 예상한다. 타그리소가 1 차 치료제로 복용 시 mPFS 가 19 개월 전후라는 점에서 레이저티닙/아미반타맵 병용 요법으로 1 차 치료제의 효과는 타그리소를 상회할 것으로 예상한다.

대규모임상에서도
mPFS: 25 개월을
크게 상회할 가능성
이 높다.

MARIPOSA 임상이 대규모로 Naïve 환자를 대상으로 한 1 차 치료제 처방이라는 점에서 CHRYSALIS 임상 Naïve 환자 코호트 결과를 근거로 추측해 볼 때 mPFS 가 최소 25 개월을 크게 상회할 가능성이 높을 것으로 예상된다.

실제로 지난 2 월 SVB 헬스케어 컨퍼런스에 참석한 J&J 은 CHRYSALIS 의 임상 결과가 시장의 판도를 바꿀만큼 의미있는 결과일 것으로 예상한다고 언급한 바 있다.

도표 107. Johnson & Johnson at SVB Securities Global Biopharma Conference (Virtual) 2023.02.15

David Reed Risinger - *SVB Securities LLC, Research Division - Senior MD*

Right. Okay. So maybe we could just pivot back to a commercial opportunity or two. So assuming MARIPOSA shows superiority versus TAGRISSO at the interim this year, what is the TAGRISSO sales run rate that could convert to JNJ? And how quickly could JNJ affect that change?

Biljana Naumovic

Look, for lung cancer, we absolutely understand that it's already become, past decade, a place where if you bring something that is transformational, people want to use the best opportunity in the frontline therapy. Now we have -- with that in mind, we have been developing RYBREVANT and lazertinib as a combination and have MARIPOSA study that compares RYBREVANT-lazertinib versus osimertinib directly versus lazertinib and I can talk to 3 things there. On one side, we've seen already the lazertinib monotherapy data in the refractory setting and the combinability, the efficacy that looks stunning as well as the safety profile that looks very compelling versus osimertinib is something that we will be utilizing as monotherapy as well as knowing that, that will work in combination.

Second thing is we will be presenting very soon the updated information from the cohort of 20 patients from CHRYSALIS-1 study. These patients have been osimertinib-naïve. So this was the frontline therapy for them. And the results are truly impressive. And we are -- based on that, we think that if we bring the therapy that will be transformational versus osimertinib in a way that osimertinib or even better than osimertinib was versus previous TKIs, we should be able to replace osimertinib in the way that osimertinib replaced the previous TKIs.

So the magnitude of the efficacy effect and the impact on the patients in the frontline setting really tells us that there should not be anything to prevent us to work on getting this combination as primary choice for the patient in frontline setting -- we give for our patients in frontline setting. That's what we want to do.

자료: Johnson & Johnson at SVB Securities Global Biopharma Conference (Virtual) 2023.02.15 Transcript 중 일부 발췌

도표 108. 레이저티닙 주요 임상 진행 현황 1 (단독 요법)

Study Title (NCT number)	Target	임상 단계 환자수(명)	Actual Start Primary Complete Study Complete	대상 환자군 임상 데이터가 공개된 학회 및 논문 등	임상 데이터 결과값 등
단 독 요 법	LASER 201 (03046992)	2 nd Line Therapy Phase 1/2 N=230 KOREA 국내 17개 기관 진행	2017.02.15 2022.09 2022.12	<ul style="list-style-type: none"> 1차 치료 받은 +EGFR R790M변이 환자 2021.01.18 한국 식약처 허가 2차 치료 목적 2021.07.01 보험급여 등재 	<ul style="list-style-type: none"> 2021년 한국 매출액 70억원 2022년 한국 매출액 300억원 예상
				<ul style="list-style-type: none"> 2019년 10월 Lancet Oncology (Ahn, et al.) 2020년 IASLC(세계 폐암학회) 	<ul style="list-style-type: none"> ORR= 57.9%, mPFS=11m, DCR=89.5% CNS 전이 환자(N=22) ORR=54.5%
				<ul style="list-style-type: none"> 2022.4. AOS 학회지 JTO 공개 2022.6 AOS (아시아 암학회) 발표 EGFR T790M변이 환자 N=76 	<ul style="list-style-type: none"> **mOS = 38.9m (vs. 타그리스 26.8m/ AURA 3임상, 도표 10, 11)
	LASER 301 (04248829)	1 st Line Therapy Phase 3 N=393 다국가 임상 13개국 96 사이트	2020.02.13 2022.07.29 2024.06	<ul style="list-style-type: none"> 2022.8 IASLC (세계 폐암학회) Cohort 3: 이전 치료 받지 않은 +mEGFR 환자(N=43) 데이터 초록 공개 Exon19Del, L858R, G719X변이 환자 ** LASER 301 결과 유추 가능 	<ul style="list-style-type: none"> ORR= 69.8%, DCR= 86.0%, mDoR = 23.5m, **mPFS=24.6m (vs. 타그리스 FLAURA: 18.9m, FLAURA Asian 16.5m, 도표 7,8,9) 뇌전이 환자 (N=35/43) 대상 ORR=77.1%, DCR=94.3%, mDoR=23.5m, mPFS=24.9m
				<ul style="list-style-type: none"> 이전 치료 받지 않은 +mEGFR 환자 Exon19Del/L858R 등 모두 포함 LAZ(N=196) vs. Gefitinib(N=197) 2023년 하반기 	<ul style="list-style-type: none"> 1차 치료제로 2023년 하반기 국내 판매 기대 출시 4년차 예상 매출액 1,000억원 글로벌 판매는 2024년 기대
	05326425	CNS 전이 환자 대상 Phase 2 N=40 국내 임상	2021.06.23 2024.06.30 2024.06.30	<ul style="list-style-type: none"> 이전 치료 후 진행성/새롭게 뇌 전이된 +mEGFR 환자 백금화학 요법후 재발 +mEGFR Exon 20INS OSI 재발/EGFR TKI 반응성 있는 +mEGFR 기타 치료제를 받은 환자 	<ul style="list-style-type: none"> ** 2022.12. ESMO Singapore Top Line 결과 발표
				<ul style="list-style-type: none"> 이전 치료 후 진행성/새롭게 뇌 전이된 +mEGFR 환자 백금화학 요법후 재발 +mEGFR Exon 20INS OSI 재발/EGFR TKI 반응성 있는 +mEGFR 기타 치료제를 받은 환자 	<ul style="list-style-type: none"> 2024년 하반기 결과 확인 가능

자료: Clinical Trials, 유한양행, 유진투자증권

참고:

**** : 중요한 임상 데이터 / 타그리스와 비교한 수치로 레이저티닙의 우수한 효능을 입증한다고 볼 수 있음**

1. EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor 표피성장인자 수용체, +mEGFR: EGFR 유전자 변이(mutation), TKI: Tyrosine Kinase Inhibitor 타이로신키나아제 저해제

2. LAZ: Lazertinib(제품명 렉라자, 유한양행 개발/국내 판매, 3세대 타이로신 키나아제 저해제)

3. OSI: Osimertinib(제품명: 타그리스, 아스트라제네카 개발/판매, 3세대 타이로신 키나아제 저해제)

4. Gefitinib: 이레사(제품명, 아스트라제네카 개발/판매, 1세대 타이로신 키나아제 저해제)

5. 백금 기반 항암화학 요법(Platinum-based chemotherapy): 카보플라틴 등 백금화합물을 기반으로 암을 치료. 표적항암제와 달리 정상 세포에도 영향을 주어 부작용이 심함

6. PFS: Progression Free Survival 무진행 생존기간, 무작위 배정부에서 객관적인 종양 진행 및 혹은 사망까지의 시간, 환자별 편차가 크기 때문에 평균이 아닌 중간값 Median을 기준으로 함. 장기 추적 관찰 후의 결과이므로 ORR보다 더 의미 있는 결과임

7. OS: Overall Survival, 전체 생존 기간, 무작위 배정부에서 사망까지의 시간, 장기 추적 관찰 후의 결과이므로 ORR보다 더 의미 있는 결과임

8. ORR: Objective Response Rate 객관적 반응을, 사전에 정의된 최소한의 기간 동안, 정의된 양 이상(30% 이상)의 감소를 보인 환자의 비율, 완전관해(CR)와 부분관해(PR)의 비율 합산

9. DCR: Disease Control Rate, 질병 통제를, 분석을 진행한 환자 중 완전관해(CR)+부분관해(PR)+안전병변(SD)의 비율 합산

10. DoR: Duration of Response, 반응 지속기간, 완전관해 또는 부분관해가 관찰된 시점부터 종양의 진행이 처음으로 관찰된 시점 또는 사망까지의 기간, 높을수록 좋음

11. CR: Complete Response, 완전 관해, 투약 전과 비교해 종양이 완전히 사라진 상태, 약물의 타겟 부분 뿐 아니라 다른 부분에 있는 종양까지 모두 사라진 경우

12. PR: Partial Response, 부분 관해, 투약 전과 비교해 종양의 크기가 30% 이상 작아진 상태, CR과 함께 효능을 보인다고 판단 가능한 수준으로 종양이 작아지는 경우

13. SD: Stable Disease: 안전병변, 투약 전과 비교해 종양의 크기가 30% 미만으로 작아지거나 20% 미만으로 커진 상태, 효능을 판단하는 기준으로 적합하지 않음

도표 109. 레이저티닙 주요 임상 진행 현황 2 (병용요법)

Study Title (NCT number)	Target	임상 단계 환자수(명)	Actual Start Primary Complete Study Complete	대상 환자군 임상 데이터가 공개된 학회 및 논문 등	임상 데이터 결과값 등
CHRYSAIS (02609776)	2 nd Line Therapy	Phase 1 N=780 다국가 임상	2016.05.24 2024.01.04 2024.01.26	<ul style="list-style-type: none"> 진행성 및 전이성 +m EGFR Exon19Del/L858R/Exon20Ins, c-MET Exon14 AMI 의 efficacy/safety를 LAZ유무에 따라 비교 	<ul style="list-style-type: none"> 2024년 상반기 1차 연구 결과 확인 가능
				<ul style="list-style-type: none"> 2020 ESMO 병용처방 	이전 치료 받지 않은 환자 N=20 ORR=100% → 2022.8 IASLC에서 추가 데이터 공개
				<ul style="list-style-type: none"> 2021 ASCO 병용처방 	OSI 내성 환자 N=45 (Cohort E) ORR 36% → 2021 ASCO에서 추가 데이터 공개/ 내성 환자에게 새로운 치료 옵션 제안
				<ul style="list-style-type: none"> 2021 ASCO 병용처방 	OSI 내성 환자 N=45 (ORR 36%) 바이오마커 확인된 N=17 바이오마커 확인 안된 N= 28 ORR 47% ORR 29%
				IHC positive for EGFR/MET expression N=10 <ul style="list-style-type: none"> 2021 ESMO 	AMI 단독처방 OSI 내성 환자 N=121 ORR 90%, mDOR 9.7m, mPFS 12.5m ORR 19%, mDoR 5.9m, mPFS 4.2m
				AMI+LAZ 병용처방 OSI 내성 환자 N=45 <ul style="list-style-type: none"> 2021 ESMO 	ORR 36%, mDoR 9.6m, mPFS 4.9m 병용처방의 높은 항암 활성 및 치료 반응, 지속력 입증
				- 2022.8 IASLC (세계 폐암학회) - Cohort: 이전 치료 받지 않은 환자 (N=20, 아시아인 대상) 데이터 초록 공개 - 2021.11 기준(follow-up 기간: 22.3m)	mDOR, mPFS 도달하지 않음 70% 환자가 무진행 상태
				<ul style="list-style-type: none"> 1,2 또는 3차 이상 치료제로 EGFR TKI 복용 (Exhausted SOC treatment: 표준요법 치료가 더 이상 어려운 환자들 대상) 진행성 또는 전이성 +m EGFR Phase 1: LAZ (MONO) 2022 (Dose escalation, 240mg 확정 후 → Phase 1b 추가 진행: Cohort 4개로 나누어 진행 (도표 16)) Phase 1b: LAZ+AMI 	<ul style="list-style-type: none"> 2023년 상반기 1차 연구 결과 확인 가능 2024년 상반기 출시 기대
				2021 ESMO Cohort A (도표 15) 중간 결과 (follow up 기간 4.6m)	Target N=29 OSI와 백금기반 항암요법 내성환자 ORR 41%
				2022 ASCO Cohort A N=162 (41% 뇌전이) 추가 결과 (follow up 기간 10m)	Heavily Treated N=47 ORR 21% 허가받은 치료제가 없는 환자에게 병용처방의 항암 활성 입증 Target N=50 ORR 36% mDoR N/R Heavily Treated N=59 ORR 29% mDoR 8.6m

자료: Clinical Trials, 유한양행, 유진투자증권

도표 110. 레이저티닙 주요 글로벌 임상 진행 현황 3 (병용요법)

Study Title (NCT number)	Target	임상 단계 환자수(명)	Actual Start Primary Complete Study Complete	대상 환자군 임상 데이터가 공개된 학회 및 논문 등	임상 데이터 결과값 등
MARIPOSA (04487080)	1 st Line Therapy	Phase 3 N=1,000 다국가 임상	2020.09.30 2024.04.30 2025.11.18	AMI+LAZ ** OS+Placebo(타그리소와 직접 비교 임상) LAZ+Placebi	<ul style="list-style-type: none"> 2024년 중기 결과 확인 → CHRYSLIS 임상에서 이전 치료가 없는 환자에 대한 병용요법 임상 결과로 추측 가능 2025년 상반기 적응증 확대 기대
MARIPOSA-2 (04988295)	2 nd Line Therapy	Phase 3 N=500 다국가 임상	2021.11.17 2023.05.31 2026.12.29	** OS+복용 후 내성 환자 치료(OSI Failure) (LACP) AMI+LAZ+Pemetrexed+CABO (ACP) AMI+Pemetrexed+CABO (CP) Pemetrexed+CABO	<ul style="list-style-type: none"> 2023년 중기 결과 확인 2024년 상반기
04965090	CNS 전이 환자 대상	Phase 2 N=40 다국가 임상	2021.09.30 2024.07 2024.07	Single Arm Study of AMI+LAZ with Progressive or New CNS Metastases on Previous Treatment	<ul style="list-style-type: none"> 2024년 하반기 결과 확인

자료: Clinical Trials, 유한양행, 유진투자증권

참고:

** 표사: 중요한 임상 데이터

1. EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor 표피성장인자 수용체, +mEGFR: EGFR 유전자 변이(mutation), TKI: Tyrosine Kinase Inhibitor 타이로신키나아제 저해제

2. LAZ: Lazertinib(제품명 레라자, 유한양행 개발/국내 판매, 3세대 타이로신 키나아제 저해제)

3. AMI: Amivantamab(성분명 아미반타맙, 상품명 Rybrevant 리브리반트, J&J 개발/판매), 2022년 1월에 FDA 신약 허가, 2022년 11월 국내 허가, EGFR Exon20 Insertion 변이 기전에 대한 치료제

3. Gefitinib: 이레사(제품명, 아스트라제네카 개발/판매, 1세대 타이로신 키나아제 저해제)

4. 백금 기반 항암화학 요법(Platinum-based chemotherapy): 카보플라틴 등 백금화합물을 기반으로 암을 치료. 표적항암제와 달리 정상 세포에도 영향을 주어 부작용이 심함

5. PFS: Progression Free Survival 무진행 생존기간, 무작위 배정부터 객관적인 종양 진행 및 혹은 사망까지의 시간, 환자별 편차가 크기 때문에 평균이 아닌 중간값 Median을 기준으로 함

장기 추적 관찰 후의 결과이므로 ORR보다 더 의미 있는 결과임

6. OS: Overall Survival, 전체 생존 기간, 무작위 배정부터 사망까지의 시간, 장기 추적 관찰 후의 결과이므로 ORR보다 더 의미 있는 결과임

6. ORR: Objective Response Rate 객관적 반응을, 사전에 정의된 최소한의 기간 동안, 정의된 양 이상(30% 이상)의 감소를 보인 환자의 비율, 완전관해(CR)와 부분관해(PR)의 비율 합산

7. DCR: Disease Control Rate, 질병 통제를, 분석을 진행한 환자 중 완전관해(CR)+부분관해(PR)+안전병변(SD)의 비율 합산

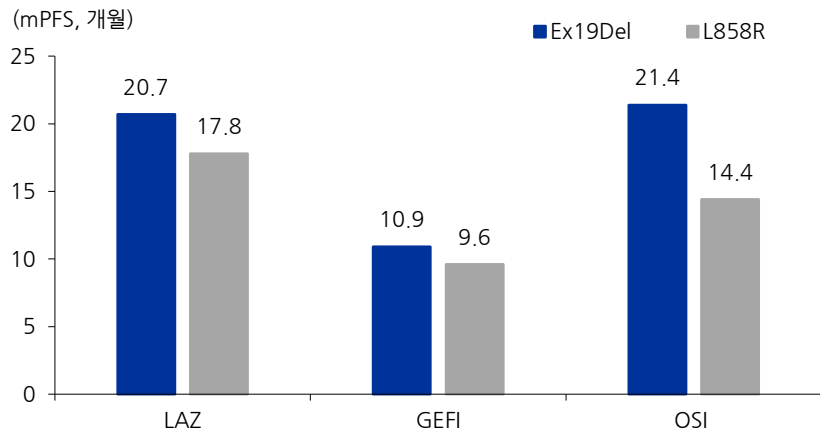
8. DoR: Duration of Response, 반응 지속기간, 완전관해 또는 부분관해가 관찰된 시점부터 종양의 진행이 처음으로 관찰된 시점 또는 사망까지의 기간, 높을수록 좋음

9. CR: Complete Response, 완전 관해, 투약 전과 비교해 종양이 완전히 사라진 상태, 약물의 타겟 부분 뿐만 아니라 다른 부분에 있는 종양까지 모두 사라진 경우

10. PR: Partial Response, 부분 관해, 투약 전과 비교해 종양의 크기가 30% 이상 작아진 상태, CR과 함께 효능을 보인다고 판단 가능한 수준으로 종양이 작아지는 경우

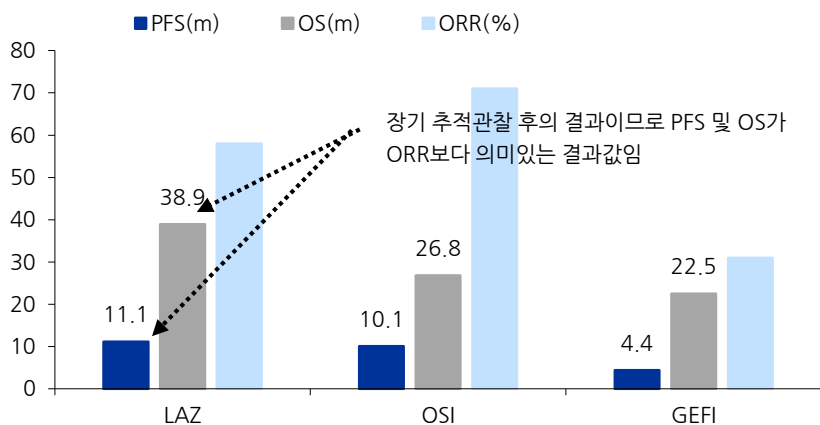
11. SD: Stable Disease: 안전병변, 투약 전과 비교해 종양의 크기가 30% 미만으로 작아지거나 20% 미만으로 커진 상태, 효능을 판단하는 기준으로 적합하지 않음

도표 111. LASER 301, FLAURA China: 유전자 변이에 따른 mPFS 단순 비교



자료: LASER 301, FLAURA 임상 자료, 유한양행, 유진투자증권

도표 112. 2 차 치료제 임상 결과 비교(LASER 201 vs. AURA3)



자료: LASER201, AURA 3 임상 자료, 유진투자증권

주: 2 차 치료요법으로서 임상 데이터 결과값은 LASER201 과 AURA3 을 단순 비교한 것

도표 113. LASER 201 와 AURA3 결과 비교(2 차 치료요법)

	LASER 201	AURA 3	
성분명	Lazertinib	Osimertinib	Gefitinib
상품명	렉라자	타그리소	이레사
개발사	유한양행 오스코텍	아스트라제네카	아스트라제네카
기전	3 세대 TKI	3 세대 TKI	1 세대 TKI
PFS (m)	11.1/13.2	10.1	4.4
ORR (%)	58/72	71/65	31/29
DOR (%)	17.7	11	4.2
OS (m)	38.9	26.	22.5
CNS 전이 환자 대상			
ORR (%)	55	57%	25%
OS (m)	미도달	-	-

자료: LASER201, AURA 3 임상 자료, 유진투자증권 정리

주: 2 차 치료요법으로서 임상 데이터 결과값은 LASER201 과 AURA3 을 단순 비교한 것

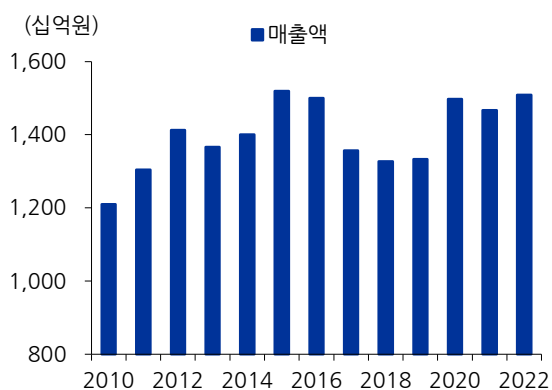
6. 중장기 성장 전략: 오픈이노베이션으로 선회

레이저티닙: 유한양행은 2010 년경부터 제네릭 위주의 국내 의약품 마케팅을 통한 수익 창출
오픈 이노베이션 에서 신약 개발을 통한 수익 창출을 지향하는 성장 모델을 구축하기 시작한다.
성공사례 2015 년 오스코텍과 함께 비소세포폐암 치료를 위한 표적항암제 레이저티닙을
 공동 개발하기 시작하면서 신약 개발 기업으로 혁신이 본격화된 것으로 보인다.
 유한양행은 국내에서 레이저티닙 임상을 진행하던 중 2018년에 J&J에서 글로벌
 판권 및 개발 권리를 이전한다. 이후 글로벌 임상이 4 년간 진행되면서 레이저티
 닙의 가치는 점점 상승하고 있다.

유한양행은 제네릭 기업으로 국내 마케팅에 집중한 이익 창출 모델에서 글로벌
 신약 개발 기업으로 혁신을 도모하기 위해 적극적으로 투자하고 있다. 특히 유한
 양행은 유한킴벌리 지분을 30% 보유하고 있어 매년 안정적으로 400 억 내외의
 배당 수익이 유입된다.

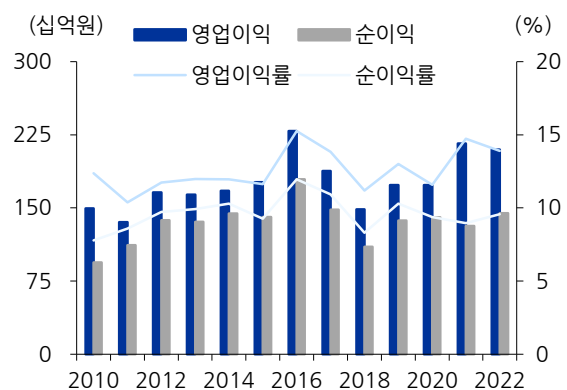
유한양행과 오스코텍의 레이저티닙 공동 개발은 오픈 이노베이션 성공 사례이다.
 향후 레이저티닙의 수익 유입으로 유한양행의 오픈 이노베이션 전략과 연구개발
 파이프라인 강화는 더욱 강화될 것으로 보인다.

도표 114. 유한킴벌리 매출액 추이(2010~)



자료: 전자공시시스템, 유진투자증권

도표 115. 유한킴벌리 손익, 마진을 추이(2010~)



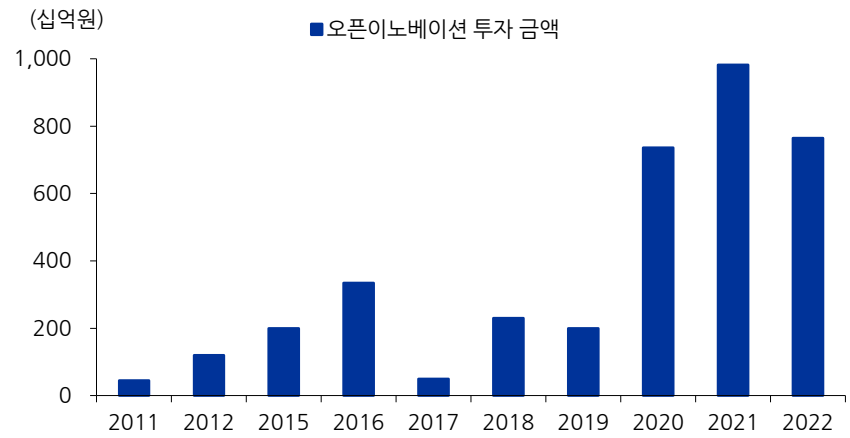
자료: 연전자공시시스템, 유진투자증권

도표 116. 연도별 유한양행 오픈 이노베이션 투자 현황 (2015~)

연도	기업명	주요영업활동	투자금액(억 원)	연도별 투자금액(억 원)
2019	에스엘바이젠	바이오향약품	30	200
	지아이이노베이션	바이오향약품	60	
	아임뉴런바이오사이언스	CNS	60	
	신테카바이오	AI 신약 발굴	50	
2020	셀비온	합성의약품	20	736
	아밀로이드솔루션	CNS	50	
	에이프릴바이오	혁신신약플랫폼	116	
	지놈오피니언	혁신신약플랫폼	50	
	지아이바이옴	마이크로바이옴	100	
	메디오젠	건기식 제조	400	
2021	제이인츠바이오	합성의약품	20	982
	이문온시아	바이오향약품	60	
	지아이이노베이션	바이오향약품	100	
	테라베스트	바이오향약품	30	
	에스엘백시젠	바이오향약품	30	
	아임뉴런바이오사이언스	CNS	20	
	에임드바이오	CNS	30	
	에이프릴바이오	혁신신약플랫폼	100	
	프로큐라티오	AI 신약 발굴	20	
	에스비바이오팜	동물의약품	70	
	네오딘바이오벳	동물의약품	65	
	주노랩	동물의약품	3	
	엠지	수액용 주사제	214	
	유한건강생활	화장품 제조	54	
	YUHAN USA CORPORATION	의약품 제조	64	
	내츄럴엔도텍	의약품 개발	72	
	프로세사	의약품 개발	30	
2022	에이인비	AI 신약 발굴	10	764
	지놈오피니언	혁신신약플랫폼	60	
	온코마스터	혁신신약플랫폼	20	
	메디라마	CRO	15	
	제이인츠바이오	합성의약품	28	
	YUHAN USA CORPORATION	의약품 제조	70	
	지지 56 코리아	빅데이터, 블록체인	13	
	애드파마	합성의약품	70	
	에이투젠	마이크로바이옴	105	
	테라베스트	바이오향약품	20	
	전진바이오팜	동물의약품	18	
	휴노에임	웨어러블 의료기기	10	
	스페인바이오파마	퇴행성 디스크 치료제	25	
	유한화학	원료의약품	300	

자료: 전자공시시스템, 유진투자증권

도표 117. 유한양행 오픈이노베이션 투자 현황(2011~)



자료: 전자공시시스템, 유진투자증권
주: 투자기업들에 대한 연도별 투자금액 합산

유한양행(000100.KS) 재무제표

대차대조표

(단위:십억원)	2021A	2022A	2023F	2024F	2025F
자산총계	2,464	2,473	2,608	2,788	3,050
유동자산	1,224	1,189	1,293	1,437	1,659
현금성자산	295	321	403	477	695
매출채권	474	509	514	573	559
재고자산	275	275	292	303	320
비유동자산	1,240	1,284	1,315	1,351	1,392
투자자산	821	791	793	794	796
유형자산	331	355	354	359	370
기타	88	138	168	198	226
부채총계	528	465	503	538	592
유동부채	432	434	471	505	557
매입채무	215	208	244	276	328
유동성이자부채	92	96	96	96	96
기타	124	130	132	133	134
비유동부채	96	31	32	33	34
비유동이자부채	33	3	3	3	3
기타	63	27	28	30	31
자본총계	1,936	2,008	2,105	2,250	2,459
자배지분	1,927	1,986	2,083	2,228	2,437
자본금	71	74	74	74	74
자본잉여금	112	116	116	116	116
이익잉여금	1,800	1,902	2,000	2,145	2,353
기타	(57)	(107)	(107)	(107)	(107)
비지배지분	9	22	22	22	22
자본총계	1,936	2,008	2,105	2,250	2,459
총차입금	125	99	99	99	99
순차입금	(170)	(222)	(304)	(378)	(596)

현금흐름표

(단위:십억원)	2021A	2022A	2023F	2024F	2025F
영업현금	99	100	130	125	271
당기순이익	99	91	119	166	227
자산상각비	53	43	54	55	57
기타비현금성손익	(199)	(124)	(232)	(243)	(254)
운전자본증감	(61)	(110)	14	(36)	49
매출채권감소(증가)	(17)	(37)	(5)	(58)	14
재고자산감소(증가)	(26)	(0)	(17)	(11)	(16)
매입채무증가(감소)	21	(8)	36	33	51
기타	(38)	(65)	1	0	0
투자현금	(167)	16	(22)	(24)	(26)
단기투자자산감소	(85)	129	(1)	(1)	(1)
장기투자증권감소	(61)	0	63	67	72
설비투자	46	58	48	54	61
유형자산처분	0	0	0	0	0
무형자산처분	(35)	(36)	(36)	(36)	(36)
재무현금	(37)	(66)	(27)	(28)	(28)
차입금증가	(1)	(30)	0	0	0
자본증가	(41)	(43)	(27)	(28)	(28)
배당금지급	25	26	27	28	28
현금 증감	(100)	39	80	73	216
기초현금	353	254	293	373	447
기말현금	254	293	373	447	663
Gross Cash flow	152	141	115	161	222
Gross Investment	143	223	7	59	(24)
Free Cash Flow	9	(82)	109	103	246

자료: 유진투자증권

손익계산서

(단위:십억원)	2021A	2022A	2023F	2024F	2025F
매출액	1,688	1,776	1,920	2,151	2,437
증가율(%)	4.2	5.2	8.1	12.0	13.3
매출원가	1,163	1,258	1,344	1,504	1,704
매출총이익	525	518	577	647	733
판매 및 일반관리비	476	482	489	501	511
기타영업손익	0	1	1	2	2
영업이익	49	36	87	146	222
증가율(%)	(42.3)	(25.9)	142.1	67.2	52.4
EBITDA	101	79	141	201	280
증가율(%)	(29.7)	(21.9)	78.6	42.4	39.0
영업외손익	77	59	73	78	82
이자수익	5	10	16	16	16
이자비용	3	3	2	2	2
지분법손익	76	42	64	69	73
기타영업손익	(1)	10	(5)	(5)	(5)
세전순이익	126	95	160	223	305
증가율(%)	(47.5)	(24.7)	68.9	39.4	36.3
법인세비용	27	4	41	57	78
당기순이익	99	91	119	166	227
증가율(%)	(47.9)	(8.6)	31.8	39.4	36.3
지배주주지분	103	95	125	174	237
증가율(%)	(46.8)	(7.3)	30.9	39.4	36.3
비지배지분	(3)	(5)	(5)	(7)	(10)
EPS(원)	1,339	1,241	1,701	2,371	3,232
증가율(%)	(46.8)	(7.3)	37.0	39.4	36.3
수정EPS(원)	1,339	1,241	1,694	2,364	3,225
증가율(%)	(46.8)	(7.3)	36.5	39.5	36.4

주요투자지표

	2021A	2022A	2023F	2024F	2025F
주당지표(원)					
EPS	1,339	1,241	1,701	2,371	3,232
BPS	27,080	26,687	27,994	29,945	32,745
DPS	365	382	380	380	380
밸류에이션(배, %)					
PER	44.4	46.1	34.4	24.7	18.1
PBR	2.2	2.1	2.1	2.0	1.8
EV/EBITDA	41.9	51.0	30.1	20.7	14.1
배당수익율	0.6	0.7	0.6	0.6	0.6
PCR	30.4	31.5	37.7	27.0	19.6
수익성(%)					
영업이익율	2.9	2.0	4.5	6.8	9.1
EBITDA이익율	6.0	4.5	7.4	9.3	11.5
순이익율	5.9	5.1	6.2	7.7	9.3
ROE	5.4	4.9	6.1	8.1	10.1
ROIC	4.0	3.1	5.5	9.0	13.3
안정성(배, %)					
순차입금/자기자본	(8.8)	(11.1)	(14.4)	(16.8)	(24.2)
유동비율	283.4	273.8	274.6	284.7	297.5
이자보상배율	16.5	10.4	43.6	72.9	111.1
활동성(회)					
총자산회전율	0.7	0.7	0.8	0.8	0.8
매출채권회전율	3.6	3.6	3.8	4.0	4.3
재고자산회전율	6.4	6.5	6.8	7.2	7.8
매입채무회전율	7.8	8.4	8.5	8.3	8.1

오스코텍

(039200.KQ)

퀀텀 점프

투자의견

BUY(신규)

목표주가

38,000 원(신규)

현재주가

22,200 원(05/04)

시가총액

840(십억원)

제약/바이오 권해순_02)368-6181_hskwon@eugenefn.com

- 투자의견 BUY 및 목표주가 38,000원 신규 제시
- 오스코텍에 귀속되는 레이저티닙 가치 약 1.3조원으로 추정
- 레이저티닙의 상업화 성공으로 기업 가치 퀀텀 점프 예상
- 세비도플레닙 2025년 글로벌 임상 3상 진입 예상
- R&D pipeline management가 잘 되는 신약 개발사

주가(원,05/04)	22,200
시가총액(십억원)	840

발행주식수	36,743천주
52주 최고가	30,650원
최저가	15,850원
52주 일간 Beta	1.00
60일 일평균거래대금	77억원
외국인 지분율	6.9%
배당수익률(2023E)	0.0%

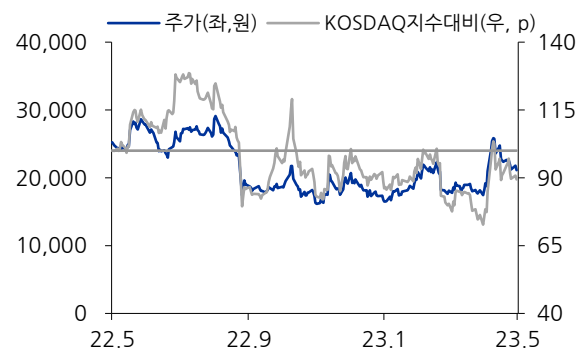
주주구성	
김정근 (외 8인)	14.3%
지케이에셋 (외 3인)	7.8%

주가상승	1M	6M	12M
상대기준	22.7%	15.7%	-6.0%
절대기준	21.3%	37.5%	-12.1%

(원, 십억원)	현재	직전	변동
투자의견	BUY	-	-
목표주가	38,000	-	-
영업이익(23)	-30	-	-
영업이익(24)	-30	-	-

12월 결산(십억원)	2021A	2022A	2023E	2024E
매출액	4	5	5	39
영업이익	-28	-29	-30	-1
세전손익	-29	-28	-28	1
당기순이익	-29	-28	-28	1
EPS(원)	-829	-665	-617	15
증감률(%)	-	-	-	흑전
PER(배)	-	-	-	1,448.4
ROE(%)	-64.2	-32.3	-21.0	0.6
PBR(배)	37.2	5.4	9.0	9.0
EV/EBITDA(배)	-	-	-	-

자료: 유진투자증권



1. 투자의견 BUY 및 목표주가 38,000 원 신규 제시

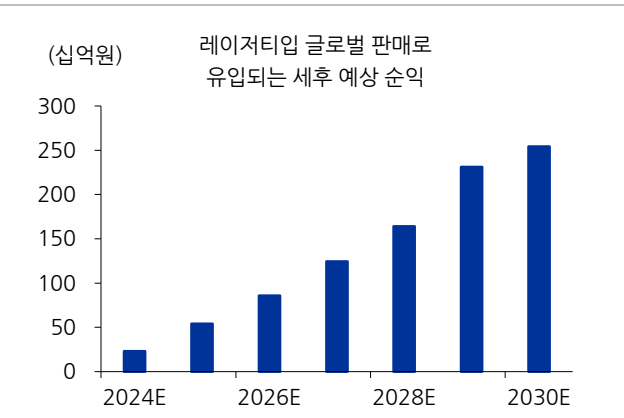
오스코텍에 대해 투자의견 BUY 및 목표주가 38,000 원을 신규 제시한다. 목표주가는 오스코텍에게 귀속되는 레이저티닙 가치 1.3 조원과 세비도플레닙 등 R&D 파이프라인 추정 가치 1,500 억원을 합산하여 산출하였다. 주식 수는 전환우선주의 100% 전환을 가정하여 주당 가치를 산출하였다.

도표 118. 오스코텍 목표주가 산정

구성요소	가치 (십억원)	산정 근거
레이저티닙	1,305	2024년 상업화 이후 오스코텍에 귀속되는 예상 세후 수익을 현재화
기타 R&D	150	세비도플레닙 등 임상 파이프라인 가치를 유사한 peer group 시가총액으로 반영
합산	1,455	(십억원)
주식 수	38,148	(천주) 전환우선주 포함
주당 가치	38,129	(원)

자료: 유진투자증권

도표 119. 레이저티닙으로 반영되는 예상 매출수익



자료: 유진투자증권

주: 레이저티닙 글로벌 판매에 따른 수익(판매로알타+미일스톤)에 대해 40% 배분 가정

도표 120. 오스코텍 주가 및 이벤트 차트



자료: 유진투자증권

2. 오스코텍에 귀속되는 레이저티닙 추정 가치 약 1.3 조원

레이저티닙 원개발사	레이저티닙 글로벌 상업화가 시작될 경우 오스코텍의 기업가치 퀀텀 점프가 예상된다. 레이저티닙은 오스코텍의 자회사 제노스코(지분율 72.1%, 비상장)가 원개발사이다. 오스코텍은 임상 1 상 이후 2015 년 유한양행에게 기술 이전 및 판권 매각하였고 유한양행은 국내 임상 진행 중 2018 년 말 J&J 에게 글로벌 판권을 재매각 하였다.
국내 판매에 대한 로열티 수입은 아직 미미	오스코텍에 유입되는 유한양행의 레이저티닙 국내 판매분에 대한 로열티는 국내 매출액의 약 10~15% 수준에서 반영되는 것으로 추정된다. 레이저티닙은 2021 년 말 국내에 출시되었지만 2 차 치료제로 판매되어 타겟 시장이 크지 않고, 판매 이후 위험 수익 분담제가 적용되면서 오스코텍에 반영되는 이익 자체가 크지 않았던 것으로 파악된다. 그러나 레이저티닙은 203 년 하반기 국내에서 1 차 치료제로 승인받아 적응증이 확대될 전망이며 2024 년부터는 매출 증가가 예상된다. 또한 2024 년 말 글로벌 시장에서 상업화될 경우 예상되는 판매 금액을 감안하면 오스코텍은 2025 년부터 흑자 전환할 전망이다.
해외 판매에 대한 로열티 및 마일스톤 수입은 약 34%가 오스코텍에 귀속될 것으로 추정	해외 판매액에 따른 이익 반영은 레이저티닙의 글로벌 마일스톤 및 판매로열티 수익의 약 40%가 반영될 것으로 예상된다. 이후 원개발사인 제네스코와 수익 배분이 이루어지나 제네스코에 대한 지분율이 72.1%라는 것을 감안하면 레이저티닙부터 유입될 총 수익의 약 34%가 오스코텍에 반영되는 가치로 추정된다. 이에 따라 오스코텍에게 귀속되는 레이저티닙 글로벌 판매에 따른 순현재 가치는 약 1.3 조원으로 평가된다.

3. 레이저티닙 가치 산정 주요 가정

2024 년 초
FDA 신약 승인신청,
하반기 출시 예상

당사는 글로벌 임상 중간 결과가 늦어도 하반기에는 확인 가능할 것으로 예상하고, FDA 신약 승인 신청은 2024 년 상반기, 시장 출시는 2024 년 하반기에 가능할 것으로 예상한다. 향후 J&J 으로부터 유입될 잔여 마일스톤은 11 억 달러이다 (판매로알티는 별도).

당사는 레이저티닙의 글로벌 상업화 가치를 약 3.8 조원으로 평가한다. 그 중 유한양행, 오스코텍(제노스코 포함)에게 귀속되는 가치는 각각 약 2.3 조원, 약 1.5 조원, 2 천억원으로 추정된다. 유한양행과 오스코텍(제노스코 포함)은 각각 레이저티닙의 글로벌 판매를 통한 마일스톤 및 판매로알티를 각각 60%, 40% 권리를 갖고 있는 것으로 추정하였다.

1 차 및 2 차 치료제로 유사한 시기에 출시될 것으로 예상되면서 레이저티닙의 가치 산정 방식을 변경하였다.

1. Sales: 2030 년 약 50 억 달러 예상

레이저티닙의 예상 매출액은 타그리소의 판매액 추이 및 J&J 의 예상 매출액을 감안하여 추정하였다. 타그리소는 2015 년 출시 이후 7 년차인 2022 년까지 지속적으로 매출액이 성장하고 있고(2022 년 매출액 54 억 달러), 레이저티닙 출시를 고려하지 않은 2030 년 매출액은 100 억 달러를 상회할 것으로 평가된다. J&J 는 레이저티닙과 아미반타맵의 합산 매출액을 2025 년 50 억 달러 수준으로 제시한 바 있다. 당사는 J&J 이 제시한 매출액 달성 시기를 2024 년 하반기 출시 이후 6 년 차인 2030 년 도달할 것으로 가정하였다. 향후 임상 결과 및 J&J 의 마케팅 전략에 따라 당사 추정치보다 빠르게 50 억 달러 매출을 기록할 가능성도 존재한다.

2. Target Market 구분

타그리소의 매출액이 선진국 시장(미국과 유럽) 및 아시아를 포함한 이머징 시장이 약 50%를 차지하고, EGFR 변이 비율이 아시아인들이 더 높은 것을 감안하여 지역별로 시장을 구분하여 가치 산정하였다.

3. 약가 및 시장 차별화 전략 가정

선진 시장에서는 아미반타맵과의 병용요법 매출 비중이 높을 것으로 예상되고, 미국 시장 기준으로 아미반타맵과 타그리소의 연간 약가는 약 1.57: 1 수준인 것으로 추정된다. 따라서 선진 시장에서의 매출 추정치 중 38%를 레이저티닙 매출액으로 가정하였다. 아시아를 포함한 이머징 시장에서는 레이저티닙 단독요법 매출 비중이 높을 것으로 예상된다. 레이저티닙 매출이 단독요법을 위주로 하여 70%를 차지할 것으로 가정하였다. 동 가정 또한 향후 J&J 의 약가 책정 및 시장 차별화 전략에 따라 변경될 수 있다.

4. 판매로열티 등 가정

레이티닙의 매출액에 연동되는 판매 로열티는 매출액 구간별로 차별화되는 것으로 적용하였다. 통상 두자릿 수 초반대 판매로열티가 책정되는 것을 감안하여 매출액 구간별로 10~15% 사이의 판매로열티를 가정하였다. 마일스톤은 2024 년 하반기에 각 국가별로 출시되는 것과 일정 매출액에 도달하는 것을 기념하여 유입되는 것으로 가정하였다. 레이저티닙에 대한 마일스톤 기준 계약규모는 12.55 억 달러였으며 2022 년 말까지 1.5 억 달러가 유입되었다.

5. 오스코텍에게 귀속되는 레이저티닙 가치 약 1.3 조원 추정

도표 121. 레이저티닙 가치 산정

	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E
타그리소 매출액: 2030 년까지 약 +8%yy 가정	6,557	7,149	7,762	8,394	9,044	9,709	10,387	11,076	11,774
LAZ+AMI 점유율: Peak M/S 50% 가정	1%	13%	25%	30%	40%	50%	50%	50%	50%
US+EU Market 50%, AMI 병용 시 매출액 1.6 배 증가(가격 증가 감안) LAZ 매출액 비중 35%	20	288	602	782	1,123	1,507	1,612	1,719	1,827
Emerging Market 50%, LAZ 처방률 60%	23	325	679	881	1,266	1,699	1,818	1,938	2,060
주요 가정 1. 판매로열티 구간별로 10~15% 2. 마일스톤: 지역별 및 매출 구간별 차별화 3. 원료매출액 약 2.5% 가정	66	182	305	433	580	809	886	881	778
현재화 (할인율 10%)	60	150	229	296	360	457	455	411	330
현재 가치 (\$mn)	3,664								
현재가치 (십억원) 환율 1,300 원/\$ 가정	4,763								
오스코텍에게 귀속되는 레이저티닙 세후 NPV	1,305	(십억원)							

자료: 유진투자증권 추정

4. 기타 R&D 파이프라인

오스코텍은 레이저티닙 뒤를 이어갈 유망한 파이프라인들의 보유하고 있어 국내 신약 개발 기업 중 'R&D Pipeline Life Cycle'이 잘 관리되고 있다.

세비도플레닙
2025년 글로벌
임상 3상 진입 예상

지난 2월 말 임상 2상이 마무리 단계에 접어든 세비도플레닙은 기술 이전을 추진 중이다. 2025년경 글로벌 임상 3상 진입이 예상된다. 이 외 임상 1상 진행 중인 SKI-O-801(급성 골수성 백혈병 및 폐암 타겟), 임상 1상 진입 예정인 ADEL-Y01(알츠하이머 타겟), 비임상 진입 예정인 OCT-598(면역 항암 타겟) 등 임상 단계별로 연구개발이 진행되고 있다.

도표 122. 오스코텍 R&D 파이프라인 (임상 진행 중인 파이프라인 진행 상황)

Pipeline	작용 기전	적응증	비임상	임상 1상	임상 2상	임상 3상	진행 상황
Lazertinib	EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor	비소세포폐암 (EGFR T790M 돌연변이)					<ul style="list-style-type: none"> 글로벌 임상 2상 및 3상 중간 결과 (리브리반트 병용요법) 2023년 하반기 확인 가능할 것으로 예상됨 2024년 FDA 신청 및 승인 예상 - 2024년 하반기 시장 출시 후 마일스톤 유입예상
Cevidoplenib (SKI-O-703)	SYK Inhibitor	ITP (Immune ThrombocytoPenia 면역성 혈소판 감소증)					<ul style="list-style-type: none"> 글로벌 임상 2상 완료 유효성 및 안전성을 확인 Primary End point 기준으로는 통계적 유의성은 없다고 볼 수 있으나 Secondary End Point, Eye-test 등에서 경쟁 파이프라인과 비교 시 (간접 비교) 유의미한 반응을 확인. 상업화 가치가 높다고 판단하여 연내 기술 이전 추진 중 2023년 6월 EHA 학회 발표 예정 기술 이전 이후 임상 3상 진행 (2024년말) 예정
		RA (Rheumatoid Arthritis 류마티스 관절염)					<ul style="list-style-type: none"> RA에 대해 임상 2상 중단 중증 RA 환자에 효과가 낮은 것으로 판단 다른 적응증(전신 홍반성 낭창, 건선, 자가면역성 용혈성 빈혈)으로 변경 후 임상 진행 예정
SKI-G-801	FLT3/AXL Dual Inhibitor	AML (급성골수성 백혈병)					<ul style="list-style-type: none"> US FDA 회귀의약품 지정(2018) 임상 1a dose escalation study 완료 경구용 제제로 변경하여 추가 임상 진행 예정 키트루다 치료에 실패한 환자 대상 병용요법
		고형암					<ul style="list-style-type: none"> 국내 임상 1상 dose escalation study 진행 중 폐암, 전립선암, 삼중음성 유방암 타겟
ADEL-Y01	Anti-TAU mAb	알츠하이머					<ul style="list-style-type: none"> 2023년 임상 1상 진입 예정 앞선 경쟁 파이프라인들의 경우 임상 2상 진행 중
OCT-598	EP2/4 Dual Antagonist	고형암					<ul style="list-style-type: none"> 비임상 진행 중

자료: 오스코텍, 유진투자증권

세비도플레넵 임상 2 상 유효성 데이터 (경쟁 약물들과 비교)

오스코텍은 금년 다수의 학회에서 파이프라인들의 비임상 및 임상 결과들을 발표할 예정에 있다. 오스코텍은 세비도플레넵(면역성 혈소판 감소증 치료제 파이프라인)의 임상 2 상 결과를 6 월 EHA(유럽 혈액 학회)에서 발표 예정이다.

임상 2 상 결과를
토대로 기술 이전
추진 중

세비도플레넵 임상 2 상(NCT 04056195)은 이전 치료가 있었으나 재발한 환자들 및 표준 치료 요법에 반응하지 않은 환자들을 3 그룹으로 나누어 12 주간 투약한 후 혈소판 증가 반응을 측정 한 임상이다. 세비도플레넵 임상 2 상 결과는 임상 종결점 기준으로 (직접 비교 임상 결과는 아니지만) 대부분 경쟁제품대비 높은 반응을 보였다. 오스코텍은 동 임상을 통해 유의미한 반응을 확인하였다고 평가하여 결과 분석 후 기술 이전이 추진 가능할 것으로 판단하고 있다

추후 파이프라인
가치 상승 예상

오스코텍은 생식 독성 테스트를 진행한 이후인 2024 년 하반기~2025 년경 글로벌 임상 3 상 진입을 목표로 하고 있으며, 3 상 진입 전 기술 이전을 적극적으로 추진할 예정이다. 현 시점에서 그 가치를 높게 평가하기는 이르지만, 기술 이전 혹은 임상 3 상에서 '상업화가 가능한' 유효 데이터를 확보하거나 자가면역 질환으로 적응증 확대 가능성이 확인되면서 파이프라인의 가치가 상승할 전망이다.

오스코텍은 SYK 저해제와 유사한 기전의 BTK 저해제인 릴자브루티닙(사노피가 임상 3 상 중)을 경쟁관계가 될 것으로 예상하며, TPO-RAs, FcRn Blocker 는 작용 기전이 달라 병용 투여가 가능할 것으로 예상하고 있다.

도표 123. Comparison of Efficacy Data vs. Competitors

Endpoint	Description	Cevido Placebo	Cevido 200mg		Cevido 400mg		Fosta P3	Rilza P1/2	Efgar P3
		%	%	p-value	%	p-value	%	%	%
Primary	평균 혈소판 수 $\geq 30,000$ & 평균 혈소판 수 $\geq 2 \times$ baseline	33.4	46.2	0.504	63.6	0.151			
Ad hoc	혈소판 수 $\geq 30,000$ & 평균 혈소판 수 $\geq 2 \times$ baseline	25.0	50.0	0.178	72.7	0.012			
Secondary	2 번 이상 연속 측정, 혈소판 수 $\geq 30,000$	8.3	38.5	0.049	50.0	0.015			
	2 번 이상 연속 측정, 혈소판 수 $\geq 50,000$	8.3	19.2	0.371	40.9	0.055		40	
	2 번 이상 연속 측정, 혈소판 수 $\geq 100,000$	0	11.5		13.6				
	혈소판 $\geq 50,000$, 마지막 4 번 중 3 번 이상 방문	8.3	19.2		22.7				
Eye-Test	혈소판 $\geq 50,000$, 마지막 6 번 중 4 번 이상 방문	0	19.2		27.3		18*		22
	혈소판 $\geq 50,000$, 마지막 8 번 중 4 번 이상 방문	0	23.1		36.4			28	
	혈소판 $\geq 50,000$, 한번 이상 방문	33.3	42.3		50.0		43		

자료: 오스코텍

도표 124. ITP 치료제 종류 (경쟁 약물)

치료제	설명	승인 제품 또는 임상 진행 중인 파이프라인
Corticosteroid, Mlg	1 차 치료요법	스테로이드 제제, 면역 글로블린 제제
TPO RAs (Receptor Agonist)	2 차 치료요법, 혈소판 생성 촉진	Promacta (Novartis): 2008 년 FDA 승인, 2022 년 매출액 \$2,088mn Nplate (Amgen): 2008 년 FDA 승인, 2022 년 매출액 \$1,307mn
SYK Inhibitor	자가 항체 생성 억제	Fostamatinib (Rigel): 2019 년 FDA 승인 받아 시판 중. 22.3Q 매출액 \$57.8mn Cevidoplenib (Oscotec): 2022 년 2 월 임상 2 상 완료, 2024 년 말 임상 3 상 진입 예정
BTK inhibitor	자가 항체 생성 억제	Rilzabrutinib (Sanofi) 임상 3 상 진행 중
FcRn Inhibitor	혈중의 Ab 를 감소시키는 역할	Efgartigimod (Argenx): 매주 IV 투여, SC 제형으로 변환 FDA 신청, 임상 3 상

자료: 유진투자증권

Appendix: ITP (Immune Thrombocyto Penia, 면역성 혈소판 감소증)

자가면역질환으로
만성 질환

ITP 는 100,000 명 중 약 ~10 명의 발병률을 보이는 희귀질환이다. 혈액응고 역할을 하는 혈소판(Platelet) 수가 감소하여 점막, 피부, 조직 내 비정상출혈로 코피나 잇몸 출혈 등의 증상이 나타나고 타박상을 초래하는 자가면역질환으로 만성질환이다. 특히 뇌출혈의 발생은 치명적이다.

TPO-RA 치료제:
글로벌 판매액
1 조원 상회

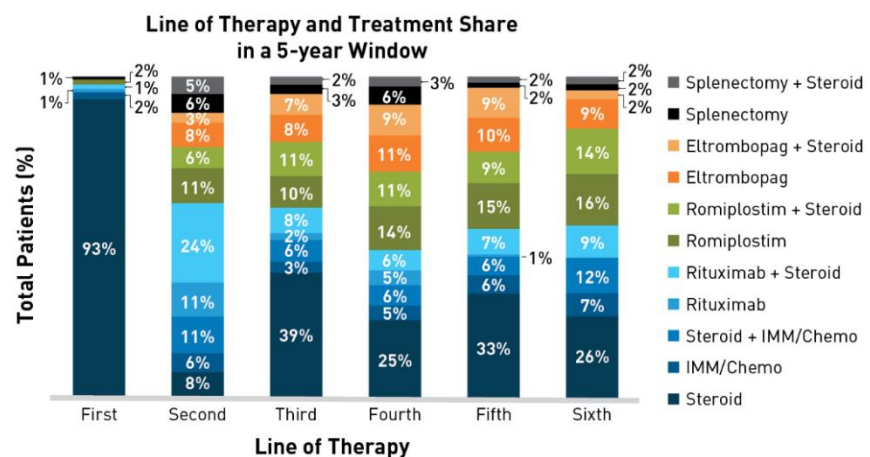
1 차 치료제로는 스테로이드(Corticosteroid)나 이뮤노글로불린(IVIg)을 처방받으며, 2 차 치료제로는 TPO-RA(Thrombopoietin Receptor Agonist, 혈소판 수용체 작용제), 리툽산이 처방되거나 비장 절제술(Splenectomy)을 받는다. 2018 년 자료이지만 글로벌 리서치 자료인(fortunebusinessinsight.com)에 따르면 ITP 치료제와 관련된 시장은 약 30 억 달러로 형성되어 있고, 치료법들의 구성비는 스테로이드 치료제 약 15%, IVIg 제제 약 25%, TPO-RA 치료제 약 56%. 기타 약 4% 수준이다. 높은 비중을 차지하고 있는 TPO-RA 치료제들은 암젠, 노바티스 등 빅파마들의 주력 제품 중 하나로 2008 년에 출시되었다. 매출액 기준 Nplate 13 억 달러, Promacta 21 억 달러이다. 오스코텍과 유사한 기전(SYK inhibitor)의 타발리세®(TAVALISSE®, 리겔 파마슈티컬스)는 2019 년 FDA 승인 후 상업화 되었으나 부작용이 심하여 2022 년 순매출액은 약 7,600 만 달러에 그치고 있다.

도표 125. Thropmbopoietin receptor agonist (TPO-RA) drugs

Brand (Generic)	Company	FDA approval	2022 Sales (\$mn)
Nplate (Romiplostim)	Amgen	2008.08	1,307(+27%y-y)
Promacta (Eltrombopag)	Novartis	2008.11	2,088(+4%y-y)
Doptelet (Avatrombopag)	Sobi	2018.05	246(약 +110%y-y)
Mupleta (Lusutrombopag)	Shionogi	2018.06	파악되지 않음

자료: 각 사, 유진투자증권

도표 126. ITP 치료 전략 (Tavalisse®; Fostamatinib 출시 전)



자료: Symphony Health, PatientSource®, 7 years ending November 2016

오스코텍(039200.KQ) 재무제표

대차대조표

(단위:십억원)	2021A	2022A	2023F	2024F	2025F
자산총계	49	144	115	198	255
유동자산	17	108	79	164	220
현금성자산	15	104	76	119	166
매출채권	1	2	2	12	14
재고자산	1	1	1	33	40
비유동자산	32	36	35	35	35
투자자산	8	16	17	18	18
유형자산	23	19	18	17	16
기타	1	1	0	0	0
부채총계	18	22	22	105	124
유동부채	14	19	19	102	120
매입채무	3	3	3	87	105
유동성이자부채	6	10	10	10	10
기타	5	6	6	6	6
비유동부채	3	3	3	3	4
비유동이자부채	1	0	0	0	0
기타	3	3	3	3	3
자본총계	31	122	92	93	131
지배지분	29	123	93	94	132
자본금	15	19	19	19	19
자본잉여금	102	216	216	216	216
이익잉여금	(95)	(119)	(142)	(141)	(103)
기타	6	7	0	0	0
비지배지분	2	(1)	(1)	(1)	(1)
자본총계	31	122	92	93	131
총차입금	7	10	10	10	10
순차입금	(7)	(94)	(66)	(108)	(156)

현금흐름표

(단위:십억원)	2021A	2022A	2023F	2024F	2025F
영업현금	(9)	(26)	(28)	44	48
당기순이익	(29)	(28)	(28)	1	48
자산상각비	2	2	1	1	1
기타비현금성손익	1	(0)	(1)	(0)	(9)
운전자본증감	19	(1)	0	42	9
매출채권감소(증가)	25	(1)	0	(10)	(2)
재고자산감소(증가)	(0)	(0)	(0)	(31)	(7)
매입채무증가(감소)	(1)	0	0	83	18
기타	(5)	0	0	0	0
투자현금	7	(100)	33	16	(3)
단기투자자산감소	18	(94)	34	17	(2)
장기투자증권감소	(1)	0	(0)	(0)	(0)
설비투자	11	2	0	0	0
유형자산처분	7	1	0	0	0
무형자산처분	0	0	0	0	0
재무현금	6	120	0	0	0
차입금증가	6	3	0	0	0
자본증가	0	117	0	0	0
배당금지급	0	0	0	0	0
현금 증감	5	(5)	5	60	45
기초현금	6	11	6	11	71
기말현금	11	6	11	71	116
Gross Cash flow	(26)	(26)	(28)	2	39
Gross Investment	(8)	7	0	(41)	(8)
Free Cash Flow	(18)	(33)	(28)	43	47

자료: 유진투자증권

손익계산서

(단위:십억원)	2021A	2022A	2023F	2024F	2025F
매출액	4	5	5	39	88
증가율(%)	(91.0)	29.7	2.0	662.6	123.6
매출원가	2	2	2	2	2
매출총이익	2	3	3	37	86
판매 및 일반관리비	30	32	33	38	49
기타영업손익	(25)	5	4	16	27
영업이익	(28)	(29)	(30)	(1)	37
증가율(%)	적전	적지	적지	적지	흑전
EBITDA	(27)	(27)	(29)	(0)	37
증가율(%)	적전	적지	적지	적지	흑전
영업외손익	(0)	1	2	2	11
이자수익	0	1	2	2	12
이자비용	0	0	1	1	1
지분법손익	0	0	0	0	0
기타영업손익	(1)	(0)	0	0	0
세전순이익	(29)	(28)	(28)	1	48
증가율(%)	적전	적지	적지	흑전	6,705.4
법인세비용	0	(0)	(0)	0	0
당기순이익	(29)	(28)	(28)	1	48
증가율(%)	적지	적지	적지	흑전	6,705.4
지배주주지분	(26)	(24)	(23)	1	38
증가율(%)	적지	적지	적지	흑전	6,705.4
비지배지분	(2)	(3)	(5)	0	9
EPS(원)	(829)	(665)	(617)	15	1,043
증가율(%)	적지	적지	적지	흑전	6,705.4
수정EPS(원)	(829)	(665)	(617)	15	1,043
증가율(%)	적지	적지	적지	흑전	6,705.4

주요투자지표

	2021A	2022A	2023F	2024F	2025F
주당지표(원)					
EPS	(829)	(665)	(617)	15	1,043
BPS	950	3,233	2,459	2,474	3,485
DPS	0	0	0	0	0
밸류에이션(배, %)					
PER	-	-	-	1,448.4	21.3
PBR	37.2	5.4	9.0	9.0	6.4
EV/EBITDA	-	-	-	-	18.2
배당수익률	0.0	0.0	-	-	n/a
PCR	-	-	-	492.9	21.4
수익성(%)					
영업이익률	(719.9)	(565.7)	(578.5)	(3.2)	41.6
EBITDA이익률	(680.4)	(530.8)	(552.4)	(0.5)	42.6
순이익률	(732.6)	(548.6)	(544.6)	1.8	54.0
ROE	(64.2)	(32.3)	(21.0)	0.6	33.9
ROIC	(74.5)	(80.2)	(79.0)	-	-
안정성(배, %)					
순차입금/자기자본	(23.5)	(77.1)	(70.9)	(116.6)	(118.6)
유동비율	117.6	580.8	423.4	160.6	183.5
이자보상배율	(261.0)	(90.5)	(58.4)	(2.5)	71.6
활동성(회)					
총자산회전율	0.1	0.1	0.0	0.3	0.4
매출채권회전율	0.3	4.0	2.8	5.9	6.9
재고자산회전율	3.4	4.1	4.0	2.3	2.4
매입채무회전율	0.7	1.6	1.5	0.9	0.9

Compliance Notice

당사는 자료 작성일 기준으로 지난 3개월 간 해당종목에 대해서 유가증권 발행에 참여한 적이 없습니다

당사는 본 자료 발간일을 기준으로 해당종목의 주식을 1% 이상 보유하고 있지 않습니다

당사는 동 자료를 기관투자가 또는 제 3자에게 사전 제공한 사실이 없습니다

조사분석담당자는 자료작성일 현재 동 종목과 관련하여 재산적 이해관계가 없습니다

동 자료에 게재된 내용들은 조사분석담당자 본인의 의견을 정확하게 반영하고 있으며, 외부의 부당한 압력이나 간섭 없이 작성되었음을 확인합니다

동 자료는 당사의 제작물로서 모든 저작권은 당사에 있습니다

동 자료는 당사의 동의 없이 어떠한 경우에도 어떠한 형태로든 복제, 배포, 전송, 변형, 대여할 수 없습니다

동 자료에 수록된 내용은 당사 리서치센터가 신뢰할 만한 자료 및 정보로부터 얻어진 것이나, 당사는 그 정확성이나 완전성을 보장할 수 없습니다. 따라서 어떠한 경우에도 자료는 고객의 주식투자의 결과에 대한 법적 책임소재에 대한 증빙자료로 사용될 수 없습니다

투자기간 및 투자등급/투자의견 비율

종목추천 및 업종추천 투자기간: 12개월 (추천기준일 종가대비 추천종목의 예상 목표수익률을 의미함)

당사 투자의견 비율(%)

· STRONG BUY(매수)	추천기준일 종가대비 +50%이상	0%
· BUY(매수)	추천기준일 종가대비 +15%이상 ~ +50%미만	94%
· HOLD(중립)	추천기준일 종가대비 -10%이상 ~ +15%미만	5%
· REDUCE(매도)	추천기준일 종가대비 -10%미만	1%

(2023.03.31 기준)

