

글로벌 제약/바이오 (비중확대/Initiate) RNA, 꿈의 치료제 시장이 열린다

서미화
mihwa.seo@miraeasset.com

김승민
sm.kim.a@miraeasset.com



CONTENTS

Investment summary	3
I. 동향: RNA 치료제 개발에 대한 관심 증가	4
1. RNA 치료제 임상 개발 건수가 증가	4
2. 발단은 코로나 mRNA 백신의 등장	8
II. RNA 치료제의 종류	11
1. RNAi(RNA interference) 치료제	12
2. Antisense oligonucleotide(ASO) 치료제	12
3. RNA aptamer 치료제	13
4. mRNA 치료제	13
III. RNA 치료제의 강점과 한계 극복 가능성	16
1. 치료제로써 RNA의 강점	16
2. 더 나은 치료제가 되기 위한 조건	18
IV. M&A로 본 RNA 기술 투자 전략	24
1. RNA 달: 글로벌 제약사 관심 집중	24
2. RNA 신약, 한번 만들어본 회사가 더 잘한다	26
3. 새로운 접근 방식의 차세대 RNA 치료제 개발 기업에 주목	30
Top Picks 및 관심종목	33
앨나일람 Alnylam Pharmaceuticals (ALNY US)	34
아이오니스 Ionis Pharmaceuticals (IONS US)	39
레굴러스 Regulus Therapeutics (RGLS US)	44
에스티팜 (237690)	47
Global X Genomics & Biotechnology ETF (GNOM US)	53

Investment summary

2019년 코로나 바이러스의 출현 이후 일상은 크게 변화하였다. 감염병으로 인한 펜더믹은 산업 전반에 걸쳐 많은 영향을 미쳤는데 그 중 큰 영향을 받은 산업 중 하나가 헬스케어 산업이다. RNA라는 생소했던 생물학 용어는 너무나 쉬운 단어가 되어버렸고, 화이자, 모더나라는 글로벌 제약사는 유한양행, 한미약품만큼이나 친숙한 회사가 되어버렸다. 이렇게 RNA 산업에 대한 이해도가 높아지고 관심이 높아지면서 산업에 대한 투자도 증가하였다.

RNA 치료제 시장의 성장에 대해서는 모두 동의하였으나, 코로나 바이러스 등장 이전에는 대략 2030년 시점부터 RNA 시장이 의미있게 성장할 것으로 예상되었다. 코로나 바이러스가 해준 역할은 성장의 시작점을 앞당겼다고 볼 수 있다. RNA 치료제는 백신을 제외하고도 2026년 90억 달러까지 성장할 것으로 예상된다. RNA 치료제에 대한 연구개발이 활발해지면서 투자자금도 증가하였고, 증가된 자금들은 작은 바이오텍 기업에 대한 기술계약으로 이어지는 선순환이 나타나고 있다. RNA 백신의 등장으로 RNA 산업에 대한 투자 시기가 앞당겨졌다는 점을 인지할 필요가 있다.

최근 RNA 치료제는 희귀질환을 넘어서 만성질환치료제로써의 가능성을 보여주며 RNA 치료제의 가치가 더 높아지고 있다. 만성질환으로 적응증을 확장하면서 Leqvio, AROANG-3와 같은 블록버스터 RNA 치료제가 계속 등장할 것으로 전망된다.

RNA 치료제 시장은 우리가 익숙해진 mRNA이외에도 더 많은 종류와 메커니즘이 존재한다. 글로벌 제약사는 mRNA를 넘어서 새로운 개념의 RNA 메커니즘에 관심을 갖고 투자하고 있다. RNA를 타겟으로 하는 저분자화합물, miRNA, circular RNA 등 새로운 개념의 RNA 시장이 열리고 있다는 것을 의미한다. 그동안 해결하지 못했던 질병을 치료할 수 있는 방법이 등장할 수 있을 것으로 보인다.

RNA 산업에 대한 투자 포인트는 1) 기존 RNA 치료제 기술 업그레이드가 가능한 기업, 2) RNA 타겟저분자화합물, miRNA와 같은 새로운 접근법을 시도하는 기업으로 정리하였다. 엘나일람은 4건의 siRNA 치료제에 대해 FDA 승인 받은 기업이며, Peptidream과 달을 통한 전달체 확보, 자체 전달체 기술 확보 등의 노력을 하고 있다. RNA를 타겟으로 하는 저분자화합물들은 아직 후보물질을 찾는 단계가 대부분인데 스위스 Skyhawk Therapeutics의 경우 6개의 글로벌 제약사와 파트너십을 통해 신경계질환, 면역질환, 종양을 치료할 수 있는 후보물질을 찾고 있다. 국내는 전방 산업의 성장으로 CDMO 수혜를 받을 수 있는 에스티팜이 있다.

I. 동향: RNA 치료제 개발에 대한 관심 증가

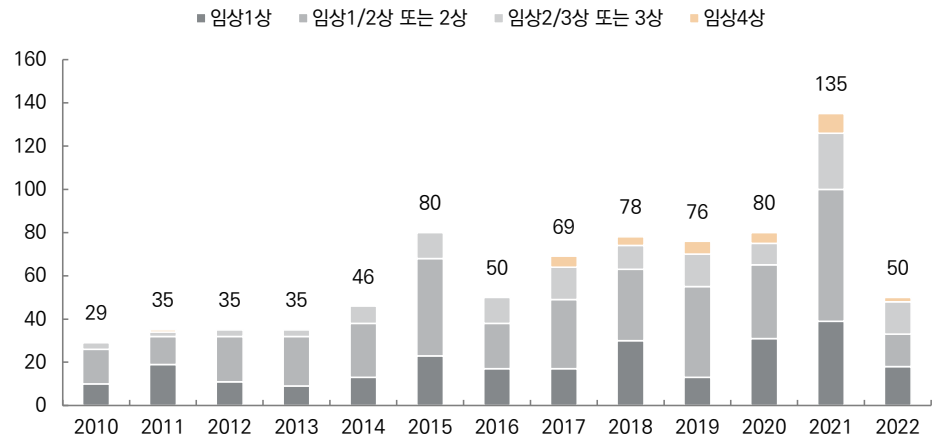
1. RNA 치료제 임상 개발 건수가 증가

RNA 치료제는 2016년 Sarepta Therapeutics의 Exondys51이 ASO(Antisense Oligonucleotide)라는 물질로 처음 허가승인(Fomiversen와 Mipomersen은 제외)을 받았다. 지금까지 ASO 치료제 5개, siRNA(Short interfering RNA) 치료제 4개, mRNA 백신 2개가 FDA 또는 EMA 허가를 획득하였다. 연도별 RNA 치료제 임상 개시 건 수는 점차 증가하고 있는데, 2020년 80건에서 2021년 135건으로 크게 증가하였다. 임상 1상은 2020년 31건에서 2021년 39건으로, 임상 3상은 2020년 10건에서 2021년 26건으로 증가하였다. 현재 임상 중인 RNA 치료제 파이프라인 비중은 RNAi, ASO, mRNA로 순서로 많았으며, mRNA 임상의 경우 코로나19 관련 임상 128개를 제외하면 더 낮은 수치다.

현재 임상 중인 RNA 파이프라인은 758개(자료: Pharmaprojects, 2022년 1월 기준)이다. 이 중 대부분 전임상 단계(mRNA 75%, RNAi 81%, ASO 64%)이며, 희귀질환적응증 파이프라인이 244개로 22.5%를 차지한다. 근위축증(24건), 낭포성섬유증(11건), 헌팅턴병(11건)에 대한 임상이 상위에 속한다. 글로벌데이터를 통한 자료에서도 유사했는데, 현재 임상 중인 RNA 치료제 후보물질은 1,303개이고, 전임상 단계 비율은 mRNA 74%, RNAi 85%, ASO 77%이다. 세부적으로 mRNA, RNAi의 경우 항암제와 감염질환에 대한 임상의 비율이 가장 높았으며, ASO는 CNS와 항암제 치료분야에 대한 임상이 많이 진행 중이었다. 전체적으로 RNA 치료제는 항암제 및 감염질환, CNS 임상을 진행하는 후보물질의 비중이 높았다. 전임상 비중이 높은 것은 RNA 치료제에 대한 연구개발이 활발하게 시작 중인 것으로 볼 수 있다.

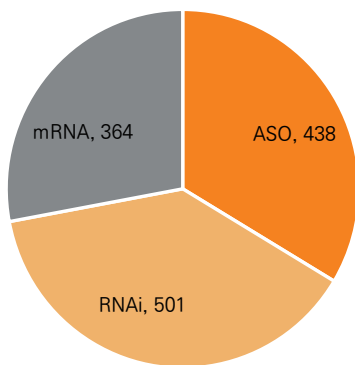
ASO로 승인된 치료제 중 척수성근위축증 치료제 Spinraza는 출시 3년차 2018년 1,724m\$의 매출을 기록하였다. 2019년 2,097m\$의 peak sales를 달성한 후, 2021년 기준 1,905m\$의 매출을 기록하였다. 다른 치료제들은 아직 매출이 크지 않은데(2021년 기준 Onpattro 475m\$, Exondys51 454m\$), 희귀질환치료제로 환자수가 많지 않은데도 원인이 있다. 반면, 2020년 EMA, 2021년 FDA 허가를 받은 고지혈증치료제 Leqvio는 많은 환자 수(약 1,600만명)를 대상으로 하는 치료제로 2027년 2,395m\$의 매출이 기대되는 의약품이다. 희귀질환을 넘어서 만성질환 치료제로서의 가능성을 보여주며 RNA 치료제의 가치가 더 높아지고 있다. 지금까지 출시된 RNA 치료제 중 1조원 이상의 매출을 달성한 치료제는 Spinraza가 유일하나, 만성질환으로 적응증을 확장하면서 Leqvio, AROANG-3와 같은 블록버스터 RNA 치료제가 계속 등장할 것으로 전망된다.

그림 1. 연도별 RNA 치료제 임상 개시 건 수 추이



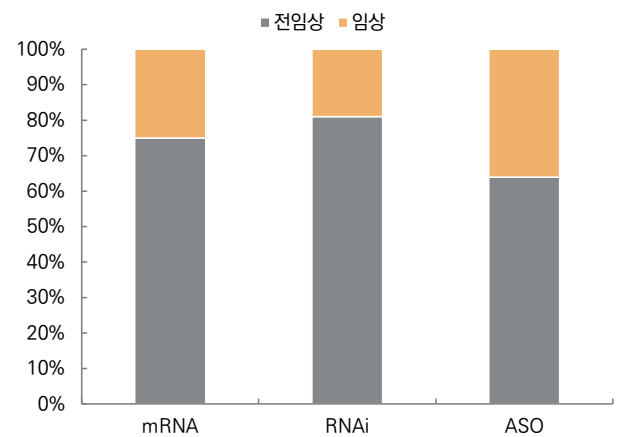
자료: Globaldata, 미래에셋증권 리서치센터

그림 2. 임상 중인 RNA 치료제 후보물질의 종류



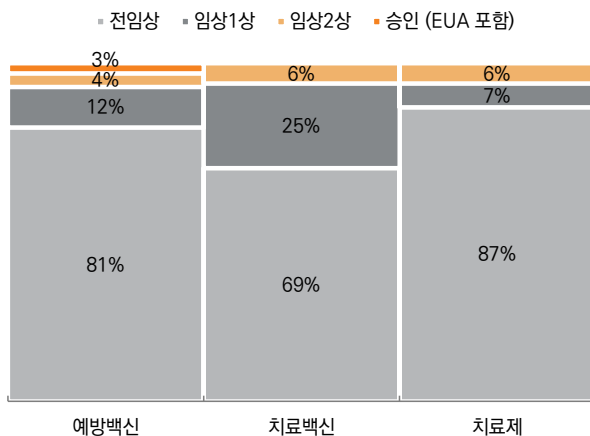
자료: Globaldata, 미래에셋증권 리서치센터

그림 3. 모달리티별 임상 단계



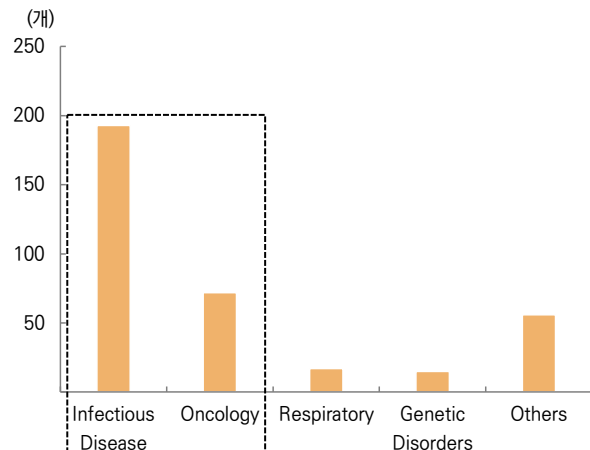
자료: Pharmaprojects, ASGCT(4Q21), 미래에셋증권 리서치센터

그림 4. mRNA 기술 파이프라인 개발 단계



자료: Nature Review Drug Discovery(2021), 미래에셋증권 리서치센터

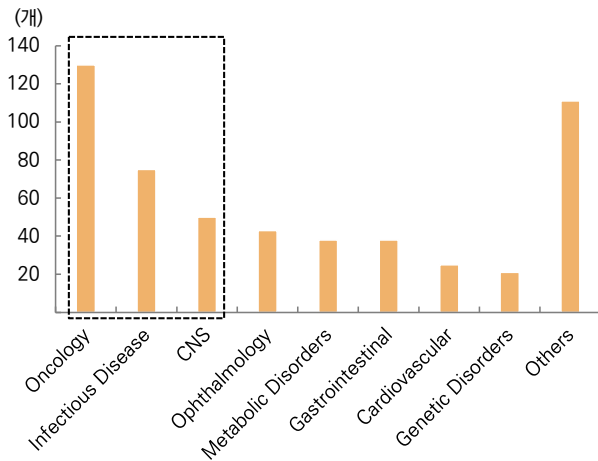
그림 5. mRNA 후보물질로 임상 중인 적응증



주: 코로나19 관련 임상 128개 제외 시, Infectious Disease 65건

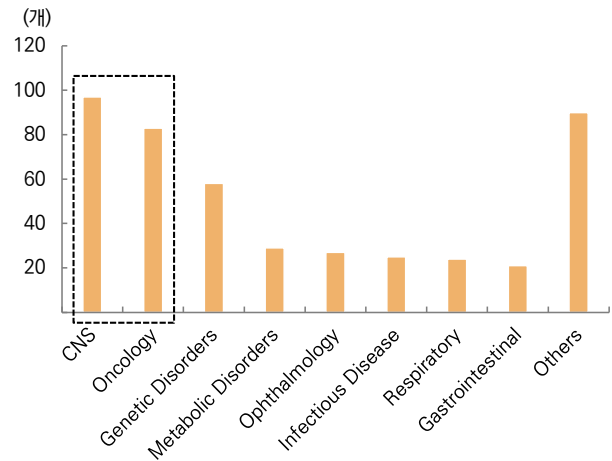
자료: Globaldata, 미래에셋증권 리서치센터

그림 6. RNAi 후보물질로 임상중인 적응증



자료: Globaldata, 미래에셋증권 리서치센터

그림 7. ASO 후보물질로 임상중인 적응증



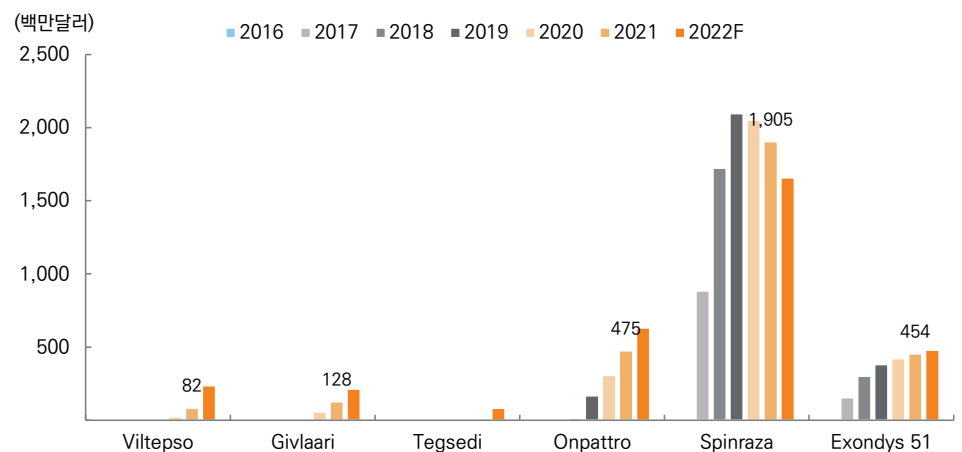
자료: Globaldata, 미래에셋증권 리서치센터

표 1. 상용화된 RNA 치료제

약물명/브랜드명	종류	회사	적응증	허가 시점
Inclisiran (Leqvio)	siRNA	엘나일람	고지혈증	2021
mRNA-1273 (Spikevax)	mRNA	모더나	코로나19	2020
BNT162b2 (Comirnaty)	mRNA	화이자/바이오엔텍	코로나19	2020
Lumasiran (Oxlumo)	siRNA	엘나일람	원발성 과산소증 1형	2020
Golodirsen (Vyondys53)	ASO	사렘타	뒤센근이영양증	2019
Givosiran (Givlaari)	siRNA	엘나일람	급성 간혈성 포르피린증	2019
Volanesorsen (Waylivra)	ASO	아이오니스	가족성 클로미크론혈증 증후군	2019
Patisiran (Onpattro)	siRNA	엘나일람	말초신경병증	2018
Inotersen (Tegsedi)	ASO	아이오니스	유전성 신경병증	2018
Nusinersen (Spinraza)	ASO	아이오니스	척수성 근위축	2016
Eteplirsen (Exondys51)	ASO	사렘타	뒤센근이영양증	2016
Pegaptanib (Macugen)	RNA aptamer	바슈룸	황반변성	2014

자료: Globaldata, 미래에셋증권 리서치센터

그림 8. 승인된 RNA 치료제 매출 추이 및 전망



자료: Globaldata, 미래에셋증권 리서치센터

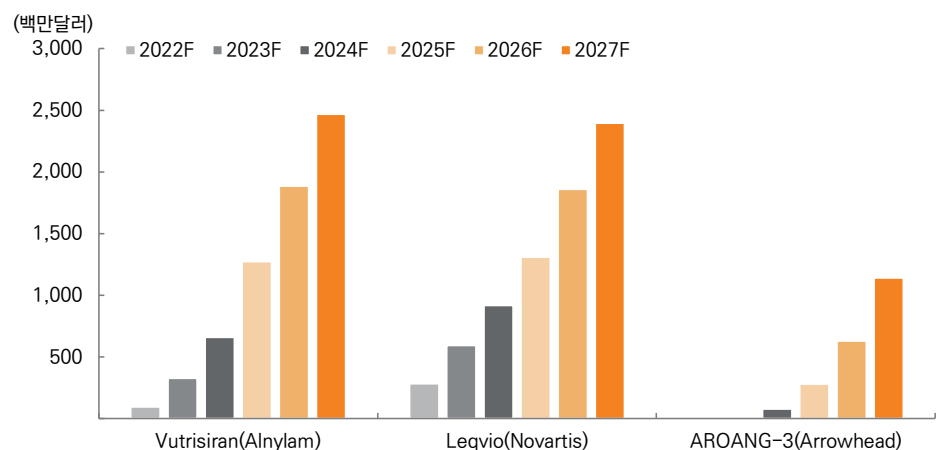
표 2. 2022~2023년 허가 예정인 RNA 치료제

(백만달러)

기업명	후보물질	임상 단계	허가연도 (예정)	종류	적응증	투여 방법	2027F (출시 5~6년차 매출전망)
Alnylam Pharmaceuticals	vutrisiran	Pre-Registration	2022	RNAi	가족성 아밀로이드 신경병증	피하	2,468
Dicerna Pharmaceuticals	nedosiran sodium	Phase III	2022	RNAi	원발성 과산소증 I형, II형	피하	204
Sanofi	fitusiran	Phase III	2022	RNAi	혈우병 A(인자 VIII 결핍증), 혈우병 B(인자 IX 결핍증)	피하	360
Roche	tominersen	Phase III	2022	ASO	헌팅턴병	척수강내	632
Arrowhead Pharmaceuticals	AROAPC-3	Phase III	2023	RNAi	가족성 클로로미크론혈증(제1형 고지단백혈증)	피하	452
Ionis Pharmaceuticals	olezarsen sodium	Phase III	2023	ASO	가족성 킬로미크론혈증(제1형 고지단백혈증), 고중성지방혈증	피하	378
Ionis Pharmaceuticals	Eplontersen Sodium	Phase III	2023	ASO	가족성 아밀로이드 심근병증; 가족성 아밀로이드 신경병증	피하	302
ProQR Therapeutics	sepfarsen	Phase III	2023	ASO	레버 선천적 흑암(LCA)	유리체강내	146
Biogen	tofarsen sodium	Phase III	2023	ASO	근위축성 측삭 경화증	척수강내	23
Arrowhead Pharmaceuticals	fazirsiran sodium	Phase II	2022	RNAi	알파-1 항트립신 결핍(A1AD)	피하	585
Arrowhead Pharmaceuticals	AROANG-3	Phase II	2023	RNAi	가족성 고콜레스테롤혈증(II형 고지단백혈증), 고중성지방혈증	피하	1,140
Dicerna Pharmaceuticals	belcesiran	Phase II	2023	RNAi	알파-1 항트립신 결핍(A1AD), 간 질환	피하	334
Stoke Therapeutics	STK-001	Phase II	2023	ASO	드라베 증후군(영아기의 중증 근간대성 간질)	척수강내	184
Alnylam Pharmaceuticals	ALNAAT-02	Phase II	2023	RNAi	알파-1 항트립신 결핍증(A1AD)(2상); 간 질환	피하	171
Nippon Shinyaku	NS-089	Phase II	2023	ASO	뒤센 근이영양증	비경구	146
Alnylam Pharmaceuticals	cemdisiran	Phase II	2023	RNAi	혈뇨; IgA 신병증(버거병), 발작성 야간 혈색소뇨증	피하	131
Biogen	Ionis-C9Rx	Phase I	2023	ASO	근위축성 측삭 경화증	척수강내	254

자료: Globaldata, 미래에셋증권 리서치센터

그림 9. 2027년 1b\$ 이상의 매출이 기대되는 RNA 치료제



자료: Globaldata, 미래에셋증권 리서치센터

2. 발단은 코로나 mRNA 백신의 등장

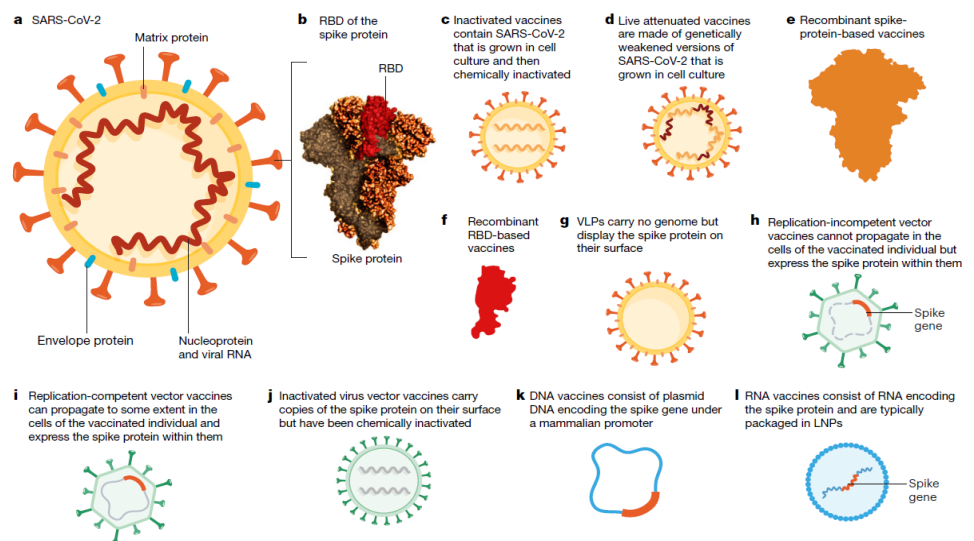
2019년 12월 코로나 바이러스가 발견되었으며, 2020년 1월 10일 코로나19 바이러스의 염기서열이 해독된 후, 모더나 3월 16일, 화이자 5월 2일 임상 1/2상을 개시하였다. 화이자-바이오엔텍은 12월 11일 FDA 긴급승인을 획득하면서 임상 시작 후 약 8개월만에 신약이 출시되었다. 전세계 코로나19 펜데믹의 이례적인 영향을 제외하고도 빠른 일정(통상적으로 백신개발은 10-15년 소요)으로 개발이 가능했던 이유는 빠르게 후보물질 도출이 가능하고 대량생산이 복잡하지 않은 mRNA 백신의 특성 때문이다. mRNA 백신은 코로나 바이러스의 스파이크 글리코단백질의 일부를 염기서열로 가지고 있으며, LNP(Lipid Nano Particle)를 전달체로 이용하였다. 체내에 투여되면 스파이크 단백질 일부(항원)를 만들어내서 B세포를 활성화시키며, T세포의 면역도 유도한다.

mRNA 백신은 코로나 발생 후 처음으로 FDA 승인을 받았으나, 이전부터 많은 연구개발이 진행 중이었다. mRNA 백신의 원료가 된 mRNA와 liposome은 각각 1960년대 발견되었다. 1980년대 후반 mRNA가 진핵세포에서 transfection되어 단백질이 발현되는 것이 확인되면서 치료제 개발 가능성이 보이기 시작했다. 2000년대 후반, Novartis, Shire Pharmaceuticals는 mRNA에 대한 연구를 시작하였다. CureVac, BioNTech, Moderna Therapeutics도 순차적으로 설립되었다.

코로나 mRNA 백신은 2021년 54.4b\$ 매출을 기록했으며(모더나 Spikevax 17.7b\$, 화이자 Comirnaty 36.8b\$), 22년부터는 점차 그 매출이 낮아질 것으로 전망된다. 다만 최근 오미크론 및 스텔스오미크론 변이로 인한 전세계 확진자 수가 증가세로 전환되고 있고, 백신 사용 연령 확대 및 새로운 변이 대응 백신의 임상 종료로 매출 감소 속도는 빠르지 않을 것으로 보인다.

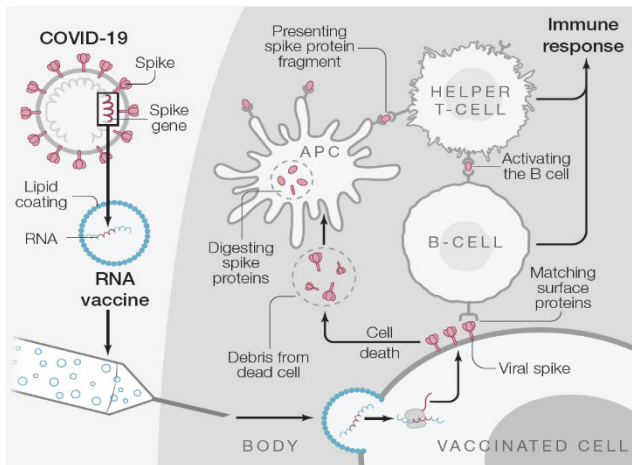
코로나 백신으로 개화된 mRNA 시장은 2021년 약 55b\$ 시장으로 확대되었으나, 이는 코로나라는 단일적응증, 2개 제품으로 형성된 시장으로 2028년 약 14b\$까지 축소될 것으로 전망된다. 하지만 코로나 이외 전염병에 대한 mRNA 백신, 항암치료백신, 치료제 등이 개발중이므로, 임상이 성공하면 2035년 시점에는 약 23b\$까지 재성장 가능할 것으로 보인다.

그림 10. 개발 완료 또는 개발 중인 코로나 백신 플랫폼 종류



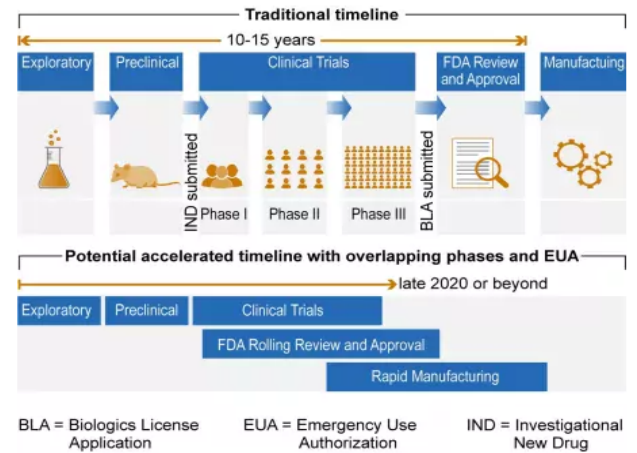
자료: Nature(2021), 미래에셋증권 리서치센터

그림 11. mRNA 코로나 백신의 세포 내 전달과정



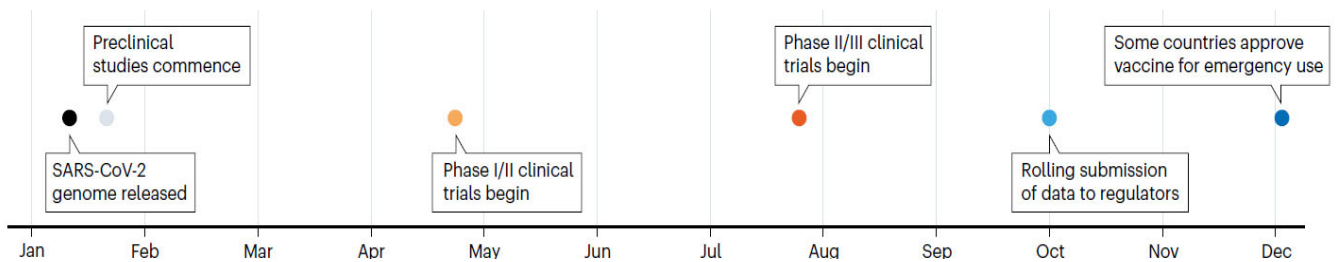
자료: Cell(2021), 미래에셋증권 리서치센터

그림 12. mRNA 백신: 타백신 대비 빠른 개발 속도



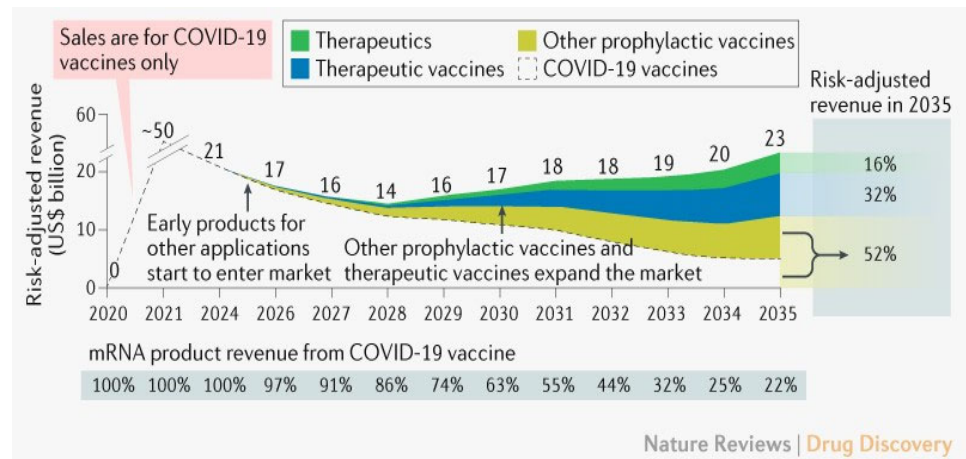
자료: GAO, FDA, HHS, PhRMA, 미래에셋증권 리서치센터

그림 13. 화이자-바이오엔텍의 코로나 mRNA 백신 임상 일정



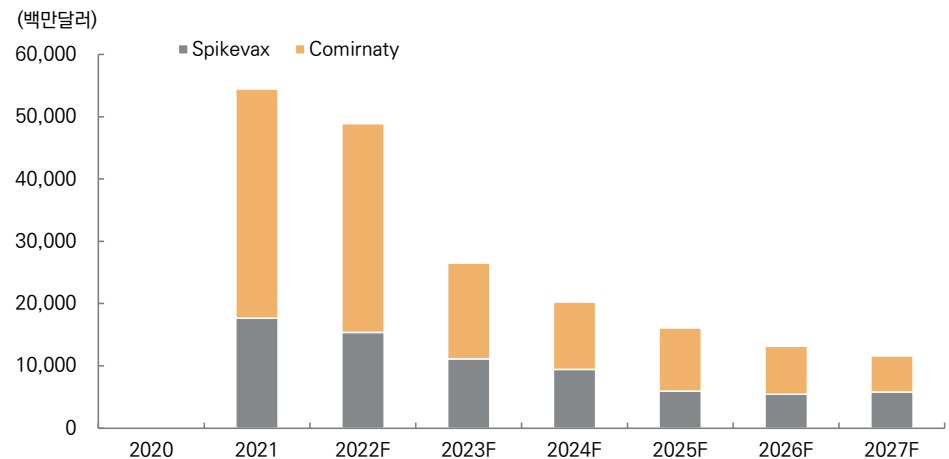
자료: Nature(2021), 미래에셋증권 리서치센터

그림 14. mRNA 치료제 시장 예측



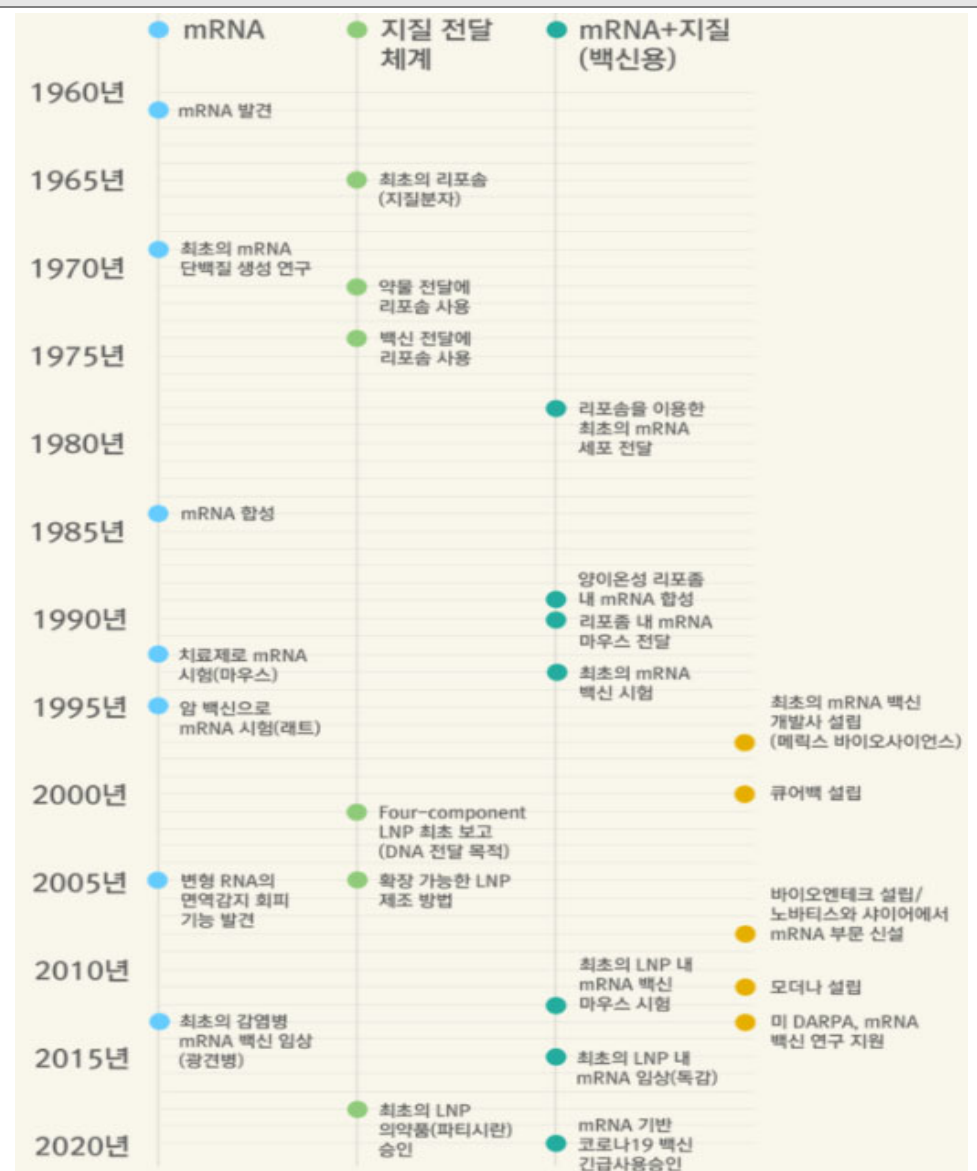
자료: Nature Review Drug Discovery(2021), 미래에셋증권 리서치센터

그림 15. 코로나 mRNA 백신 매출 추이 및 전망



자료: Globaldata, 미래에셋증권 리서치센터

그림 16. mRNA 백신 개발 히스토리



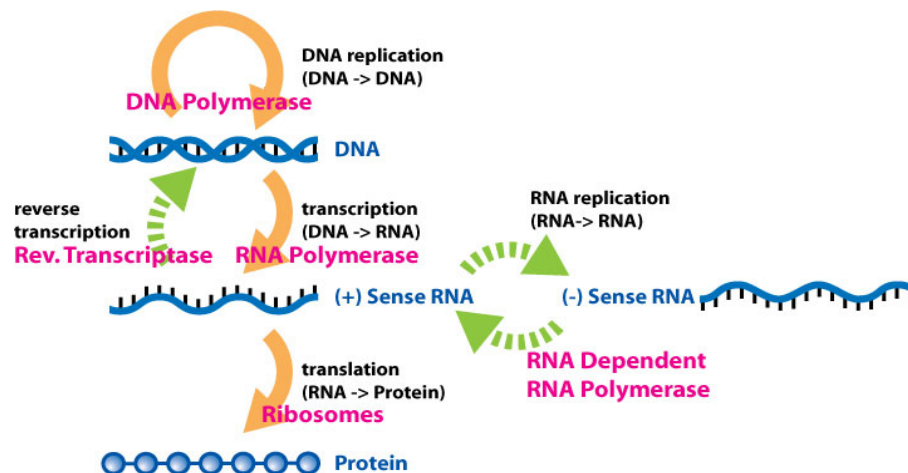
자료: Nature, 한국바이오협회, 미래에셋증권 리서치센터

II. RNA 치료제의 종류

유전정보를 가지고 있는 DNA는 그 정보를 RNA에 전달하고 이를 Transcription(전사)이라 부른다. 세포의 핵 속에 있는 DNA는 이동하지 않고 RNA가 핵 밖인 세포질로 이동하고 세포질에서 Translation(번역)이라는 단백질이 만들어지는 과정이 일어난다. 기존에는 질병과 관련된 단백질을 저해하는 치료제들이 많았으나, 최근 DNA, RNA를 타깃팅하는 치료제에 대한 연구개발도 활발하게 이뤄지고 있다.

RNA 치료제는 크게 단백질을 발현시키는 치료제와 단백질 발현을 억제 또는 변경시키는 치료제로 나눌 수 있다. mRNA는 단백질이 만들어지기 이전 단계의 물질으로, mRNA 치료제를 도입하면 단백질을 만들 수 있게 된다. 가장 대표적인 mRNA 치료제는 화이자와 모더나가 FDA 승인을 받은 코로나 mRNA 백신이다. 반대로 siRNA(Short Interfering RNA)나 miRNA(microRNA)로 RNAi(RNA interference) 시스템을 이용하여 기존에 존재하는 mRNA가 단백질(예를 들어 질병을 유발하는 단백질)을 만들지 못하게 하는 치료제도 존재한다. 대표적인 치료제는 앨나일람의 Onpattro(트랜스티레틴 아밀로이드증 치료제)이다.

그림 17. Central dogma(DNA→RNA→단백질)



자료: Wikipedia, 미래에셋증권 리서치센터

1. RNAi(RNA interference) 치료제

RNAi는 특정 RNA가 단백질로 만들어지지 않도록 억제하는 기능을 할 수 있는데 siRNA와 miRNA가 그 역할을 한다. siRNA는 특정 RNA에 대한 선택성이 높은 반면 miRNA는 선택성이 낮은 차이점이 존재한다. 2018년 첫 출시된 아밀로이드증치료제 Onpattro는 LNP를 전달체로 사용한 siRNA 치료제다. 이 치료제는 간에 도달하여 세포질로 방출되고 RISC(RNA-induced silencing complex)와 만나게 된다. RISC와 RNA는 상보적인 염기서열을 가지고 있는 TTR mRNA에 도달하고 타겟 mRNA는 분해된다. 결론적으로 TTR단백질이 생산되지 않는다. 아밀로이드증은 돌연변이 TTR 유전자가 생산한 TTR 단백질의 접힘이 비정상적(misfolding)으로 일어나고, misfolding된 단백질이 여러 기관에 축적되어 다발성신경병증, 심근병증 등을 야기한다.

miRNA는 20~25개의 뉴클레오타이드로 구성된 짧은 길이의 RNA로 mRNA를 포함한 다른 RNA에 결합하여 RNA가 기능을 하지 못하게 한다. miRNA는 siRNA 대비 1개의 miRNA가 가지는 타겟이 많아 부작용 이슈에 직면할 가능성이 있다. 따라서 miRNA를 조절하는 anti-miRNA 치료제 개발이 다수 이뤄지고 있다. 기존에는 바이오퍼마세우티컬의 miRNA에 대한 연구가 많이 수행되었으며, 특정 질병의 바이오마커인 miRNA는 anti-miRNA 치료제의 타겟이 될 수 있다. miRNA는 아직 상용화된 치료제가 없으며, Regulus Therapeutics의 알파트루증후군치료제 RG-012가 임상 2상 중이다.

2. Antisense oligonucleotide(ASO) 치료제

ASO(antisense oligonucleotide)는 상보적인 서열을 가지고 있는 pre-mRNA(핵 내에 존재)나 mRNA에 붙는 방법으로 두가지 다른 기능을 할 수 있는데, pre-mRNA 스플라이싱(splicing)을 조절하여 새로운 단백질을 만들거나, mRNA의 분해로 단백질 생산을 막을 수 있다.

스플라이싱 조절은 원하지 않은 단백질 발현을 억제하면서 추가로 새로운 단백질을 만들어내는 결과를 구현할 수 있다. 이는 RNA가 가진 특성을 이용하는 것인데 가장 먼저 FDA 허가를 받은 치료제는 Sarepta Therapeutics의 Exondys51이라는 뒤센근이영양증 치료제이다. 뒤센근이영양증은 3,500~5,000명의 남아 중 1명에서 나타나는 근육저하증이다. 근육 섬유의 원형질막을 안정화시키는 세포골격 단백질인 디스트로핀을 생성하는 유전자 DMD의 돌연변이가 원인이다. Exondys51은 Exon51을 특이적으로 인식하여 Exon51이 빠진 mRNA가 만들어지게 한다. Exon51은 조기 종결 코돈을 가지고 있어 단백질 발현이 되지 않게 하기 때문이다. Exondys51을 투여 받은 환자는 짧지만 기능적인 디스트로핀 단백질을 생산할 수 있게 된다. 하지만 Exondys51은 18일 투여 기간 후에 디스트로핀 단백질 양이 정상치의 1% 내외로 유지되었고, 1차 지표에서 유의미한 결과를 충족시키지 못하는 등 효능 측면에서 성공적이지 못하였다.

Spinraza라는 척수성근위축증치료제도 ASO를 이용하여 splicing을 조절하는 치료제이다. 척수성근위축증 환자는 척추운동 뉴런의 손실로 근육의 힘이 빠진다. 1만명 중 1명의 발생률로 영아 사망의 높은 원인 질병 중 하나이다. 척수성근위축증은 SMN1 유전자 결실로 인해 SMN단백질의 양이 부족하여 발생한다. 사람의 유전자에는 SMN1 유전자와 거의 비슷한 SMN2 유전자도 존재한다. 하지만 평소에는 스플라이싱에 의해 다른 단백질이 생성된다. Spinraza는 SMN2의 스플라이싱을 조절하여 기능적 SMN 단백질을 만들 수 있게 도와준다. Spinraza는 SMN2 pre-mRNA의 intron7에 결합하여 SMN2 RNA에 hnRNP(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein)가 붙지 못하게 한다. hnRNP의 저해작용이 비활성화되면 exon7을 포함한 mRNA가 만들어지고 최종적으로 정상적인 SMN단백질이 만들어지게 된다.

3. RNA aptamer 치료제

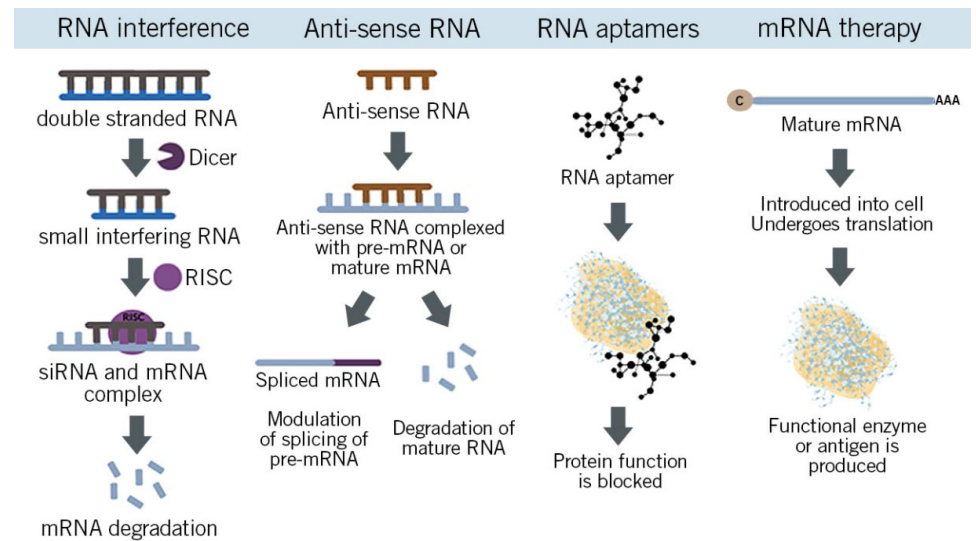
Aptamer는 짧은 가닥의 핵산으로 단백질, 펩타이드 등 다양한 곳에 결합할 수 있다. SELEX (Systematic evolution of ligand by exponential enrichment)라는 기술을 통해서 높은 특이성과 친화성을 가진 aptamer를 선별할 수 있다. 이러한 특성으로 단일항체를 대체할 수 있으나, 신장을 통해 빨리 배설되는 한계점이 존재한다. RNA aptamer로 처음 출시된 황반변성치료제 macugen은 VEGF-A isoform에 붙도록 디자인되었다. 6주 이후 재주사가 필요하고 시력안정화 효과가 크지 않아 현재 사용되지 않고 있다.

4. mRNA 치료제

mRNA 치료제는 체내에 결핍되어 있는 단백질을 생산하기 위해 사용한다. 항원을 만들기 위한 수단일 수 있고, 질병으로 비정상적인 단백질이 생산되거나 특정 단백질 생산이 되지 않을 때 보충할 수 있는 수단으로 활용할 수 있다. mRNA 코로나 백신의 경우는 mRNA가 도입되어 항원을 생성하고 면역 기능을 촉진시켜준다. 대부분의 mRNA 항암 백신이 여기에 해당되며 암세포가 가지고 있는 항원의 정보를 가진 mRNA를 이용한다.

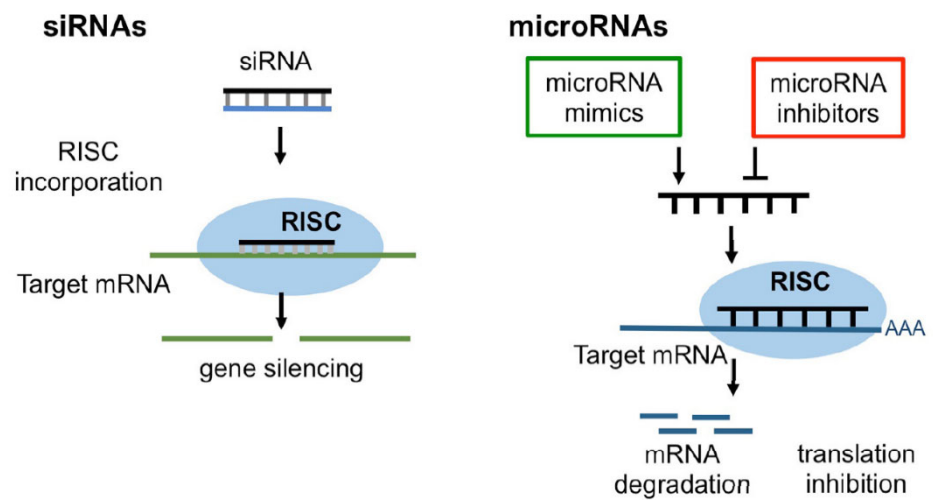
혈우병, 성장호르몬결핍증 등의 경우는 특정 단백질이 결핍되어 나타나는 질환이다. 이러한 경우, 기존 많은 치료제들이 단백질 자체를 치료제로 만들어 투약하는 경우가 많았다. mRNA는 단백질을 생산하기 때문에 단백질이 결핍된 질병도 mRNA 치료제가 진입할 수 있는 영역이다.

그림 18. RNA 치료제의 종류



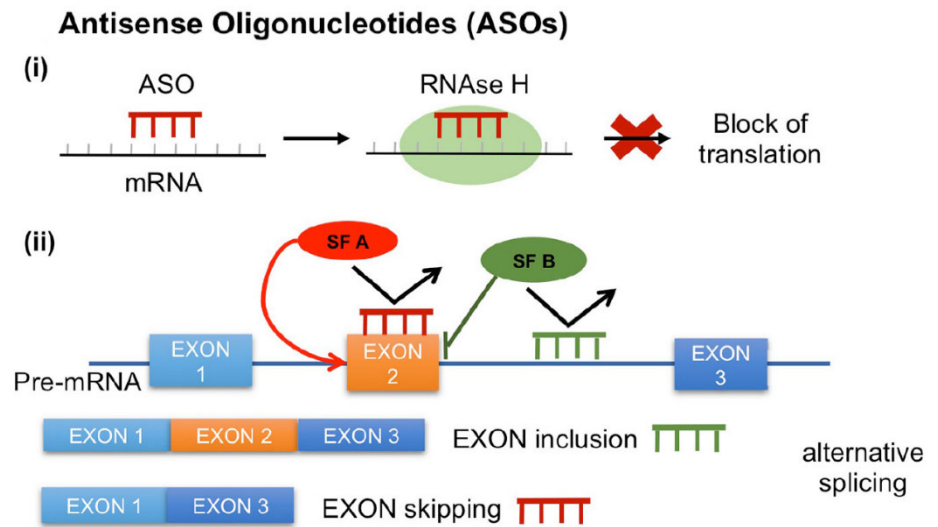
자료: eurofins, 미래에셋증권 리서치센터

그림 19. siRNA와 miRNA 기전



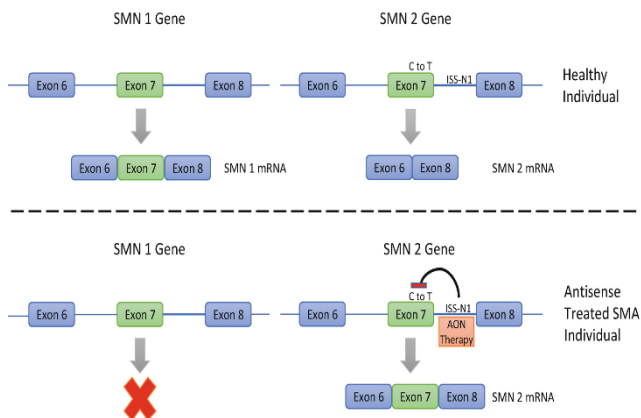
자료: Frontiers in Physiology(2018), 미래에셋증권 리서치센터

그림 20. Antisense oligonucleotides(ASO)의 두가지 기전



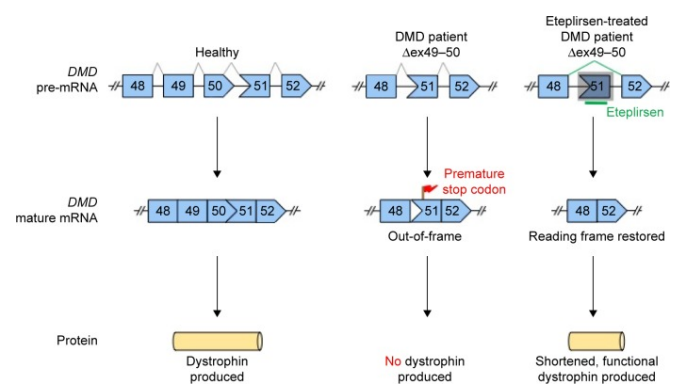
자료: Frontiers in Physiology(2018), 미래에셋증권 리서치센터

그림 21. 척수성근위축증치료제 Spinraza의 메커니즘



자료: Exon Skipping and Inclusion Therapies(2018), 미래에셋증권 리서치센터

그림 22. 뒤센근이영양증치료제 Exondys51의 메커니즘



자료: Drug Design, Development and Therapy(2017), 미래에셋증권 리서치센터

III. RNA 치료제의 강점과 한계 극복 가능성

1. 치료제로써 RNA의 강점

치료제는 생산에 적은 비용과 짧은 시간이 소요되면서 질병에 빠르게 대응할 수 있어야 한다. 낮은 부작용과 높은 효용성은 당연히 수반되어야 한다. mRNA 치료제는 특히 신속성과 유연성이 높은 장점을 가지고 있어 코로나 팬데믹 상황에서 빠르게 백신으로 개발 될 수 있었다. 이외에도 RNA 치료제는 안전성, 확장성 등의 측면에서 치료제로써 강점을 가지고 있다.

1) Undruggable targets을 타겟팅

사람의 단백질로 해독된 21,688개의 단백질 중에 약물타겟이 되는 수는 3,051개로 약물을 만들 수 없는 단백질 타겟이 약 85% 남아있다. 이론적으로 mRNA는 모든 종류의 단백질을 암호화하여 생산할 수 있다. ASO 또는 siRNA는 RNA를 타겟팅하기 때문에 저해하고자하는 부위가 노출되지 않아 치료제를 만들 수 없었던 단백질에 대한 치료제 개발이 가능하다.

2) DNA 치료제 보다 안전

mRNA는 제조 과정에서 정제된 효소를 사용하여 불순물에 대한 우려가 낮다. 또한 불안정하여 수분에서 수시간 내에 없어진다. 따라서 그 위험성이 낮다. 단점은 지속력이 떨어진다는 것이지만, 장점은 위험성이 낮은 것이다. DNA 치료제는 숙주 세포 핵으로 들어가 유전자와 통합할 수 있는 integration의 위험성이 존재하나 RNA는 비교적 안전하다고 판단된다.

3) 비용과 시간 절감효과

RNA 치료제는 유전정보를 기반으로 한 치료제로 유전정보만 알면 빠르게 후보물질을 도출하는 것이 가능하다. 모더나의 경우 2020년 1월 코로나 바이러스의 유전자 정보 공개 후 임상 1상 백신을 만드는데 25일 밖에 걸리지 않았다. 통상적으로 백신 개발은 10-15년 이상이 소요된다. mRNA 치료제처럼 플랫폼화된 기술을 보유하면 다음 신약후보물질을 만드는데도 짧은 시간이 소요된다. mRNA 백신은 짧은 시간 내에 개발된 치료제임에도 불구하고 높은 유효성까지 보였다.

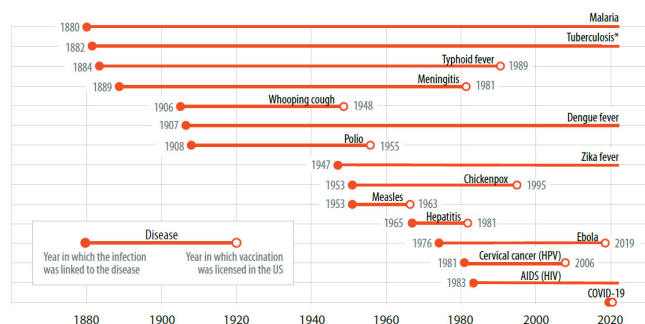
생산적인 측면에서도 RNA 생산 및 정제 과정은 대량생산으로 진행되더라도 크게 변화하지 않는다. 따라서 생산에 많은 시간을 절약할 수 있다. 5리터 바이오리액터 단일반응으로 mRNA 백신 100만 도즈(화이자-바이오엔텍 백신)생산이 가능하다.

그림 23. Undruggable target 약 85%



자료: Nature reviews(2002), 미래에셋증권 리서치센터

그림 24. 다양한 백신 개발 과정



자료: Our World in Data, IMF staff analysis, 미래에셋증권 리서치센터

표 3. mRNA 백신 80억 도즈 생산에 필요한 자원 추정치

구분	모더나	화이자-바이오엔텍	큐어백
시설수	14	5	2
생산 라인(30 L)	55	17	7
mRNA(kg)	842.1	252.6	101.1
생산 배치	10,175	3,145	1,295
인원(명)	4,620	1,386	554
원료약 생산시설 개조비(억달러)	31.9	9.85	4.56
원료약(DS) 생산비(억달러)	174.8	54.4	22.2
완제약(DP) 생산비(억달러)	21.6	30.4	21.6
총 비용	228.3	94.7	48.4

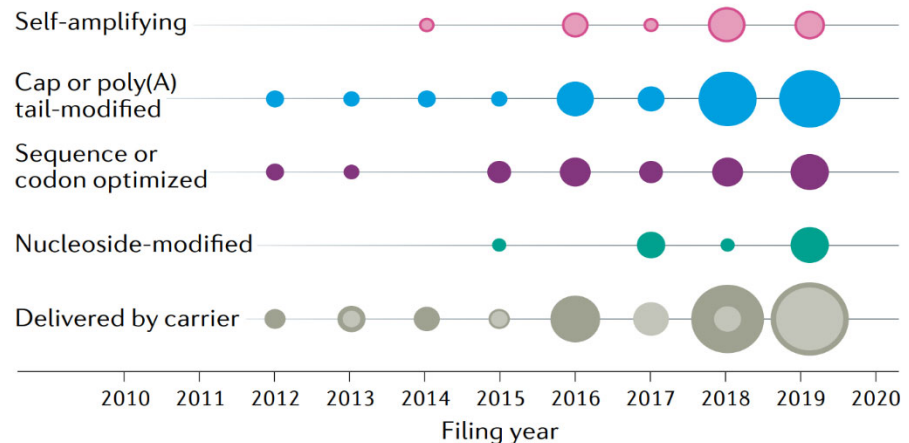
자료: 퍼블릭시티즌, 한국바이오협회, 미래에셋증권 리서치센터

2. 더 나은 치료제가 되기 위한 조건

완벽한 RNA 치료제가 되기 위해 1) RNA 치료제의 선택성과 안정성, 2) RNA 치료제 전달력과 지속력을 높이는 것이 중요하다. 2020년 발간된 Nature Reviews Drug Discovery에서 보면 RNA 치료제 개발이 활발해지면서 RNA 치료제 관련 특허 출원/등록 건수도 증가하였는데 RNA 자체를 안정화 시킬 수 있는 Capping, poly A tail modification 관련 특허와 RNA 치료제를 체내에 전달할 수 있는 전달 관련 기술 특허 수도 함께 증가하였다.

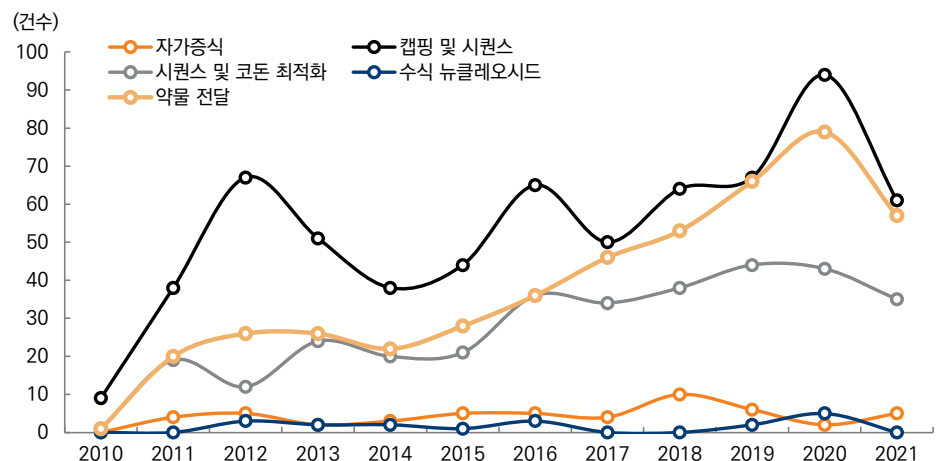
mRNA 코로나 백신이 출시되면서 전달기술인 LNP 기술 관련 특허 이슈가 생겼다. LNP 기술은 1998년 콜롬비아 대학교와 Arbutus Biopharma가 공동으로 연구하였다. 2012년 Arbutus Biopharma는 Acuitas Therapeutics에 특허권리를 주었고, 2016년 Acuitas Therapeutics는 CureVac과 LNP 기술 특허 실시 옵션 계약을 체결하였다. Acuitas Therapeutics가 Moderna에도 옵션권을 주었음에도 불구하고, 캐나다 법원은 Acuitas Therapeutics가 서브라이선스가 불가능함을 주장하였다. 2018년 Arbutus Biopharma와 Roivant는 공동으로 Genevant를 스펀아웃하였고, LNP 특허는 Genevant 가 보유하게 되었다.

그림 25. mRNA 백신 관련 특허출원 트렌드



자료: Nature Reviews Drug Discovery(2020), 미래에셋증권 리서치센터

그림 26. RNA 치료제 관련 특허 트렌드



자료: Google, 미래에셋증권 리서치센터

1) 선택성과 안정성 높이기: in vitro RNA

RNA는 기본적으로 불안정하다. RNase(핵산분해효소)에 의해 분해되기 쉽고 제한된 반감기가 존재하기 때문이다. mRNA는 선택성을 높일 수 있는 염기서열 선택과, RNA를 안정적으로 유지시키면서 단백질 발현률을 높일 수 있는 capping 기술이 중요하다. ASO 나 siRNA 경우 off-target effect를 일으킬 수 있기 때문에 off-target effect의 가능성이 낮은 염기서열 선택이 중요하다.

mRNA 치료제에 필요한 IVT mRNA는 miRNA 타겟이 되지 않아야하며, 이중구조를 형성하거나 선천면역을 일으키는 등 단백질 발현에 영향을 미치지 않는 구조여야한다. mRNA는 5'cap, 5'UTR, ORF, 3'UTR, poly A tail으로 구성되어 있다. 각각의 파트는 mRNA의 안정성 및 단백질 발현에 영향을 미친다.

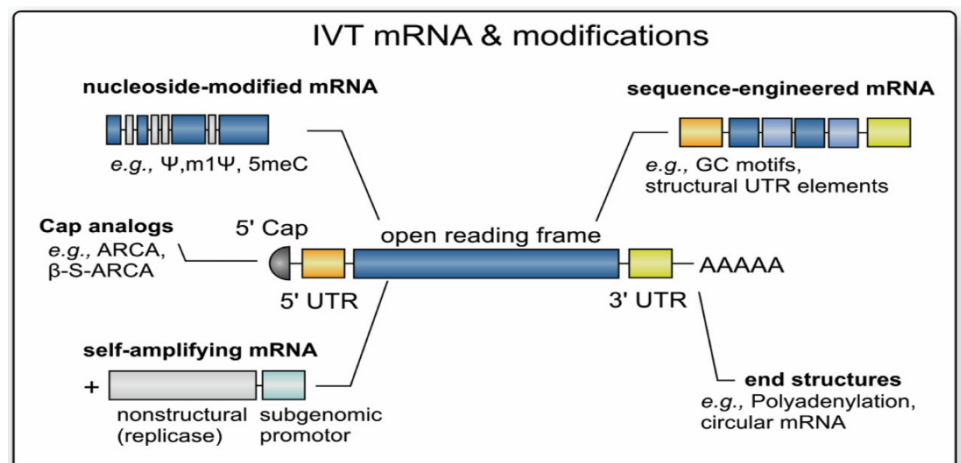
IVT(*in vitro*) mRNA를 만드는 방법을 보면 항원의 염기서열을 암호화하는 시퀀스로 Plasmid나 PCR fragment 주형이 필요하다. 이를 기본으로 T7 promoter(RNA 번역을 시작하게 해주는 시작자의 역할)와 T7 polymerase(RNA 합성 효소)가 IVT mRNA를 만들게 된다. 이후 Cap 효소에 의해 5'capping이 이뤄진다. mRNA합성을 위해 사용되었던 DNA주형과 capping 되지 않은 ssRNA, dsRNA는 우리가 원하지 않은 물질이므로 정제과정에서 제거해주고 마지막으로 전달체에 mRNA를 실어준다.

IVT mRNA는 항원을 암호화하는 ORF(Open reading frame) 뿐만 아니라 다양한 시퀀스를 보유하고 있다. 5' capping 부분은 mRNA의 안정화, 핵투과, 발현개시에 중요한 역할을 한다. 5'UTR은 단백질 번역이 시작되는 곳으로 라이보솜이 잘 인지할 수 있어야한다. 3'UTR 부분도 mRNA 안정화와 번역 개시에 중요하다. 3'UTR은 불안정하여 안정성을 높여주는 서열을 통해 반감기를 늘릴 수 있다.

ORF 염기서열 또한 잘 선택되어야 하는데 GC content에 따라 이중구조를 형성하여 RNA가 불안정해지고 발현에 영향을 줄 수 있기 때문이다. Uridine이 많을 경우 단백질 번역 효율이 낮아질 수 있다. Pseudouridine을 사용하는 방법을 통해 RNA 분해와 type I INF유도를 낮춰 안정성 높고 번역 효율이 높은 mRNA를 만들 수 있다.

Poly A tail의 길이는 세포에 따라 높은 번역 효율을 나타내는 길이가 다르기 때문에 테스트를 통해 최적화하는 것이 필요하다.

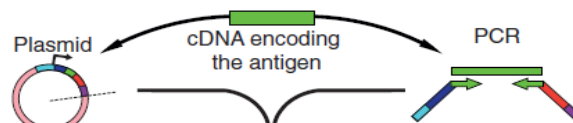
그림 27. IVT mRNA 디자인: 단백질 발현을 위해 최적화 되어야 함



자료: Nanotoday(2019), 미래에셋증권 리서치센터

그림 28. IVT mRNA 추출

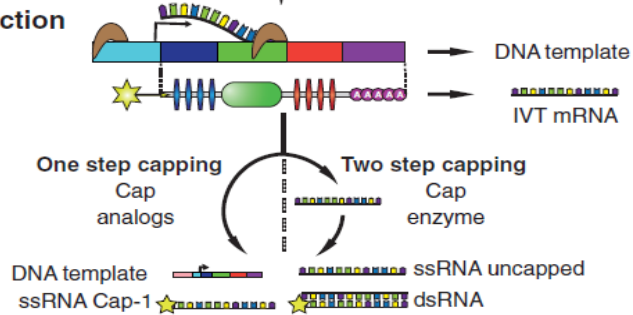
(A) Antigen selection



(B) IVT mRNA production and capping

T7 Polymerase:

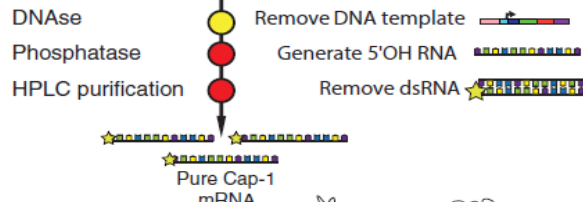
T7 Promoter:



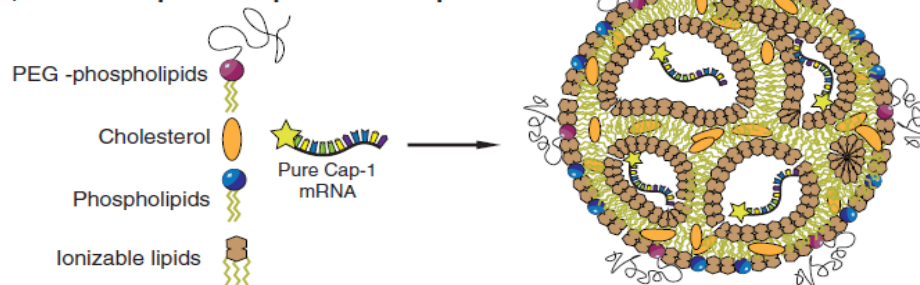
(C) Purification steps

Unwanted product:

Avoid PRR recognition:



(D) mRNA - lipid nanoparticle complex



자료: Trends in Molecular Medicine(2019), 미래에셋증권 리서치센터

2) 전달력과 지속력 높이기: 좋은 전달체와 self-amplifying

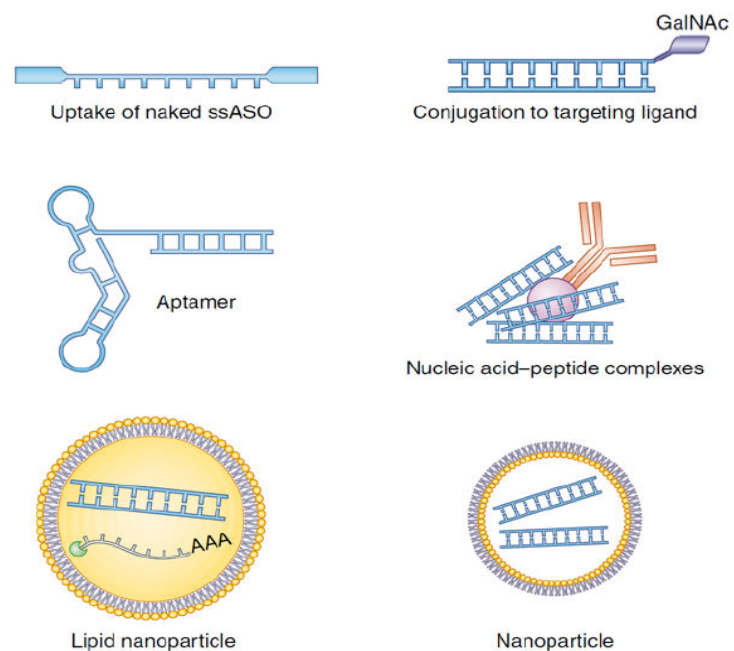
mRNA 코로나 백신이 나오면서 백신 유통에 대한 문제가 두드러졌다. 화이자백신은 -70°C , 모더나 백신은 -20°C 를 유지해야하는 어려움이 있다. 이는 mRNA를 둘러싸고있는 LNP입자의 불안정성이 원인이다. 이러한 한계를 극복하기 위해 Abogen Biosciences는 LNP 품질과 순도를 향상하여 일반적인 냉장 온도에서 저장 가능한 기술을 개발 중이다. 또한 코로나 mRNA 백신이 출시되면서 유통관련 수요에 따라 초저온 저장 및 유통 관련 인프라도 늘어난 상황으로 이는 추후 개발되는 RNA 치료제 개발 기업에 긍정적인 결과물이다.

RNA 치료제를 전달하는 기술은 크게 파티클에 RNA를 탑재하여 전달하는 것과, RNA modification을 통해 안정화 시켜 전달하는 방법이 있다. mRNA 치료제의 경우 염기서열의 길이가 길어 파티클에 넣어서 전달하는 것이 대부분이고, ASO 나 siRNA는 파티클에 넣는 경우와 RNA를 modify하는 경우가 존재한다.

파티클은 세포막에 존재하고 있는 수용체를 타깃팅하는 ligand가 있는 경우와 그렇지 않은 경우로 나뉘는데 결국 Endocytosis(내포작용) 라는 방법을 통해 세포 내로 들어간다. 이는 세포가 외부의 물질을 세포막을 이용하여 삼키는 방법이다. RNA 자체에 modification을 하는 경우는 GalNAc이 대표적인데 간세포에 있는 수용체에 잘 붙을 수 있는 ligand를 RNA에 잘 붙여주어 타깃으로 전달 가능하게 하고 수용체를 통해 간세포로 전달된다.

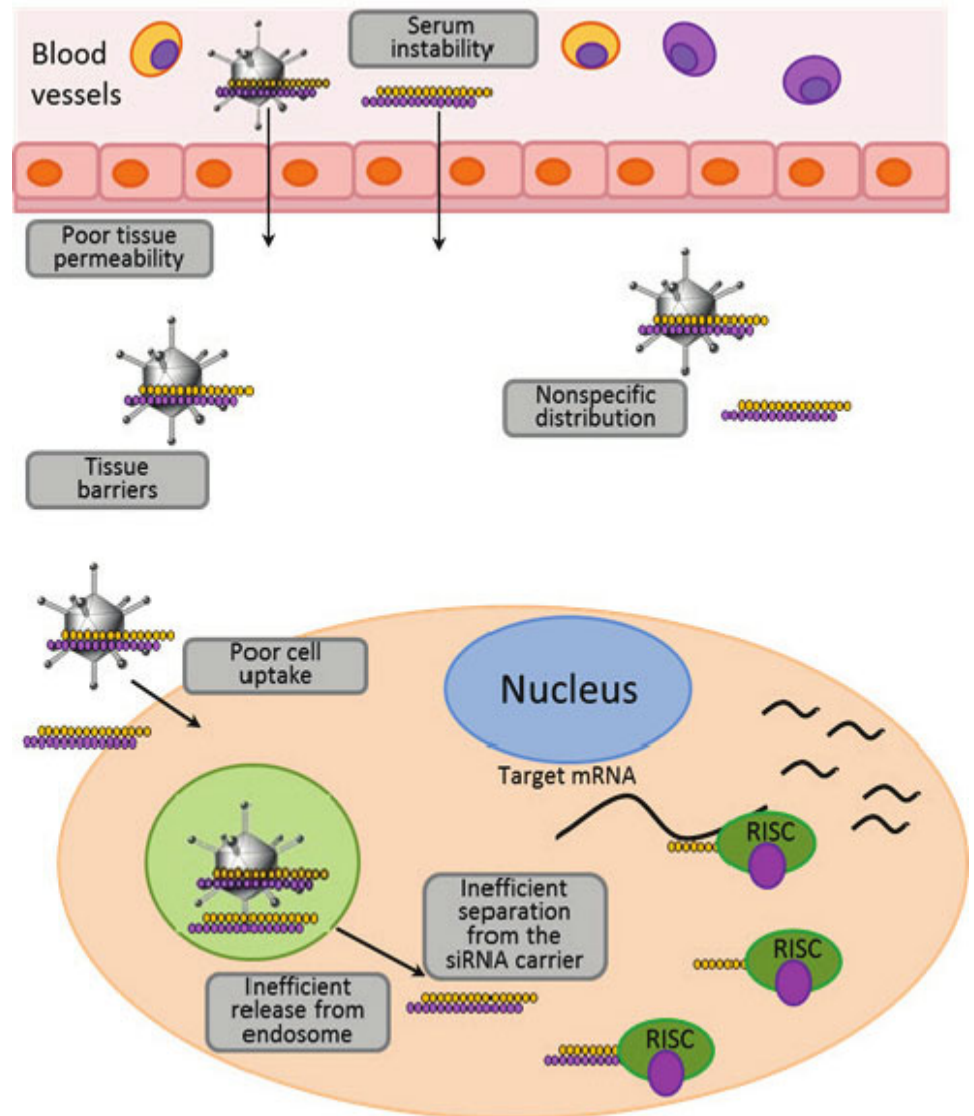
RNA 치료제는 타깃에 도달하기까지 많은 장벽이 존재한다. 세포 내로 endocytosis도 잘 이뤄져야하며 세포 내로 들어간 이후에는 전달체와의 분리도 잘 이뤄져야한다. 현재 RNA 치료제에서는 다양한 전달체가 개발되지 않아 LNP관련 특허분쟁이 남아있는 상황이며, siRNA 치료제의 경우에는 기존에 많이 사용한 GalNAc이라고 하는 간세포 제한적 타깃에서 타깃을 확장할 수 있는 conjugate를 찾는데 집중하고 있다. 따라서 특허분쟁 없는 LNP기술과 새로운 조직을 타깃하는 치료제를 개발할 수 있는 conjugate 기술을 가지고 있는 기업의 가치가 높게 평가될 수 있다.

그림 29. RNA 치료제 전달체 종류



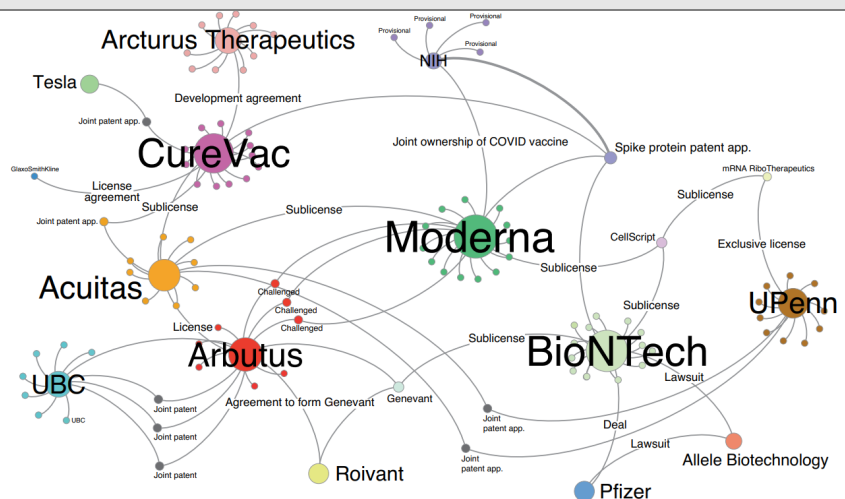
자료: Nat Struct Mol Biol.(2018), 미래에셋증권 리서치센터

그림 30. 세포 내로 RNA 치료제가 전달될 때 많은 장벽이 존재



자료: VIRUS Reviews & Research(2014), 미래에셋증권 리서치센터

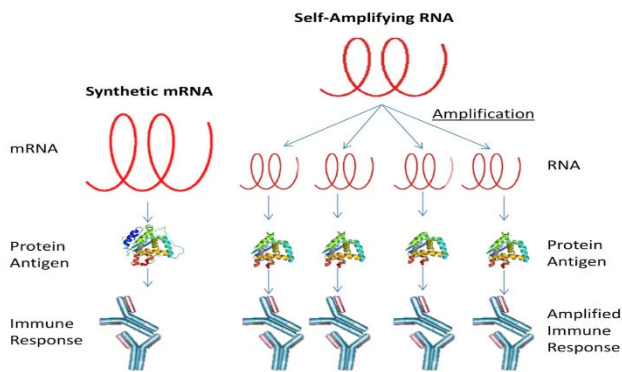
그림 31. 복잡한 LNP 특허 권리 관계도



자료: Nature Biotechnology(2021), 미래에셋증권 리서치센터

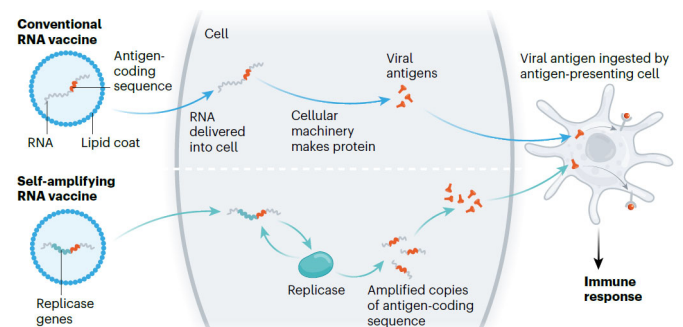
RNA 치료제는 지속기간이 짧다는 문제점을 가지고 있다. mRNA를 체내에 더 오래 머물게 하면 투여주기를 길게 할 수 있고, 투여량이 줄어 치료제의 단가도 낮출 수 있다. RNA가 빨리 소멸되는 것에 대한 단점을 해결하기 위해 미국의 Vaxess Technologies는 백신을 천천히 주입하기 위해 미세바늘이 부착된 피부 패치를 개발 중이다. 낮은 양 또는 적은 횟수의 투여를 위해 self-amplifying RNA를 이용하고자 하는 시도도 있다. Replicase 유전자를 함께 넣어서 RNA가 자가 증폭하도록 할 수 있고, 그렇게되면 기존의 치료제만큼의 RNA를 넣고도 더 많은 양의 단백질을 생산하도록 할 수 있다. 독일의 BioNTech, 벨기에의 Ziphys Vaccines 등에서 자가증폭 RNA 백신을 개발 중이다.

그림 32. Self-amplifying RNA 원리



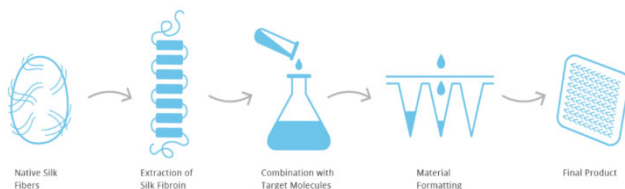
자료: Molecular Therapy(2018), 미래에셋증권 리서치센터

그림 33. Self-amplifying RNA vaccine



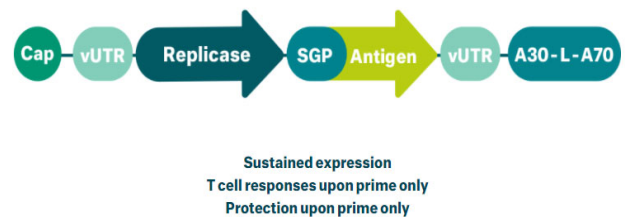
자료: Nature(2021), 미래에셋증권 리서치센터

그림 34. Vaxess Technologies의 MIMIX 기술



자료: Vaxess Technologies, 미래에셋증권 리서치센터

그림 35. BioNTech의 saRNA 구조



자료: BioNTech, 미래에셋증권 리서치센터

IV. M&A로 본 RNA 기술 투자 전략

1. RNA 딜: 글로벌 제약사 관심 집중

2020년 이후 글로벌 대형 제약사들은 라이선싱 또는 파트너십 등을 통해 RNA 관련 기술을 확보하고 있다. RNA 딜은 1) RNA editing 기술과 2) 전달체 기술을 확보하려는 시도가 가장 많았다. 특히 RNA editing 기술은 RNA를 타겟으로 하는 저분자화합물을 찾는 기업과의 라이선스딜이 눈에 띄었다. Skyhawk Therapeutics의 경우는 2019년부터 2020년까지 약 2년동안 6개의 글로벌 제약사(Biogen, Takeda Pharmaceuticals, MERCK, Genentech, Bristol Myers Squibb, Vertex Pharmaceuticals)와 딜을 성사시켰다.

그동안 RNA 치료제가 많이 나오지 못했던 배경에는 다양한 한계점이 존재한다. RNA에 대한 이해가 부족했던 것이 가장 큰데 RNA 구조 예측이 쉽지 않았다. AI를 기반으로 RNA의 구조를 예측하면 적합한 타겟을 찾기 쉬워진다. Ribometrix와 같은 기업이 등장하는 이유이다. 치료제 자체가 RNA기반일 경우 타겟 조직으로 전달하는 것도 한계점 중에 하나였다. 이를 해결하기 위한 다양한 전달체 기술관련 딜도 나오고 있다.

로슈는 Shape Therapeutics와 RNA 편집 플랫폼 RNAfix와 아데노연관바이러스 관련 기술 플랫폼 AAVid를 사용하여 신경계질환 유전자 치료제 개발 조건으로 3b\$ 규모의 계약을 체결하였다. 이외에도 Ribometrix(3D RNA 모티프 식별 기술 보유), Arrakis Therapeutics와 계약을 통해 RNA를 타겟으로 하여 RNA의 스플라이싱을 조절하거나 분해할 수 있는 저분자 화합물을 찾는 연구를 확장하였다. Eli Lilly는 ProQR Therapeutics, Mina Therapeutics, Evox Therapeutics와 기술계약을 통해 RNA editing, saRNA기술, 전달기술을 확보하였다. GlaxoSmithKline, Horizon Therapeutics, Takeda Pharmaceuticals은 Arrowhead Pharmaceuticals와 간질환 관련 파이프라인에 대해 각각 약 1b\$ 규모의 계약을 체결하였다. 특이점은 21년 7월 Alnylam이 일본의 Peptidream이라는 회사와 연구 계약을 체결한 것인데, siRNA 치료제 선두기업이지만 지속적으로 전달체 기술에 대한 업그레이드를 하려고 함을 확인할 수 있다. Peptidream가 가지고 있는 펩타이드 라이브러리를 이용하여 다양한 장기로 전달하는 후보물질을 만들기 위함으로 보인다. AstraZeneca가 Silence Therapeutics와 체결한 계약은 총 규모가 약 4b\$로 2020년 이후 RNA 관련 딜 중 가장 큰 규모였다. 22년 11월 Novo Nordisk의 Dicerna Pharmaceuticals 인수(33억 달러; 증가 80% 프리미엄), 21년 8월 Sanofi의 Translate Bio 인수(32억달러; 증가의 56% 프리미엄) 딜도 있었다.

표 4. 주요 RNA 라이선스 딜

(백만달러)

날짜	Licensee	Licensor	거래규모	계약금	약품명/기술명	적응증	작동원리
2022-02-17	Janssen Pharmaceuticals	Remix Therapeutics	1,045	45	REMaster	면역 및 종양 질환 (3종)	RNA 타겟 저분자 화합물
2022-01-24	GlaxoSmithKline	Arrowhead Pharmaceuticals	1,030	120	ARO-HSD	NASH	HSD17B13
2022-01-11	Amgen	Arrakis Therapeutics	75	75			
2022-01-10	Pizer	Codex DNA	348	8	SOLA EDS 기술(DNA/RNA 합성)	-	-
2022-01-06	Novartis	Alnylam Pharmaceuticals	미공개		siRNA	간기능 회복 표적치료제	RNAi
2021-09-23	AstraZeneca	VaxEquity	195			26개 약물 표적	saRNA
2021-09-08	Eli Lilly	ProQR Therapeutics	1,300	50	Axiomer® 플랫폼	간, 신경계 치료제 후보물질 5개 발굴	ADAR(RNA editing)
2021-08-24	F. Hoffmann-La Roche	Shape Therapeutics	3,000	-	RNAfix™, AAVid™ 플랫폼	알츠하이머, 파킨슨병	RNA editing
2021-07-29	Alnylam Pharmaceuticals	PeptiDream	2,200	-	Delivery(Conjugate)	-	RNAi Delivery
2021-06-21	Horizon Therapeutics	Arrowhead Pharmaceuticals	660	40	ARO-XDH	통풍	RNAi
2021-05-11	Eli Lilly	Mina Therapeutics	1,250	25		5개 타겟	saRNA
2021-03-08	Takeda Pharmaceuticals	Anima biotech	2,420	120		헌팅틴병포함 3개 타겟	RNA 표적 저분자 화합물
2021-02-16	Takeda Pharmaceuticals	Genevant Science	303		LNP		
2021-01-06	Genentech USA	Ribometrix	1,025	25	3D RNA 모티프 식별 기술	-	RNA 표적 저분자 화합물
2020-12-22	Vertex Pharmaceuticals	Skyhawk Therapeutics	2,240	40	SkySTAR	불특정 중증질환	RNA splicing
2020-12-07	MSD	Aligos Therapeutics	458		올리고뉴클레오타이드 플랫폼	NASH	
2021-10-15	Hansoh Pharmaceuticals	Silence Therapeutics	1,316	16			
2020-10-08	Takeda Pharmaceuticals	Arrowhead Pharmaceuticals	1,040	300	ARO-AAT	간질환	RNAi
2020-07-20	Curevac	GlaxoSmithKline	1,088	-			
2020-06-09	Eli Lilly	Evox Therapeutics	1,230	30	DeliverEXTM 약물 전달 플랫폼	-	-
2020-04-08	F. Hoffmann-La Roche	Arrakis Therapeutics	미공개	199	rSM	암, 면역 및 감염 질환, 신경과학-안과-희귀질환	

2020년 이후 최근까지 주요 RNA 치료제 관련 딜
 자료: Globaldata, 각사, 미래에셋증권 리서치센터

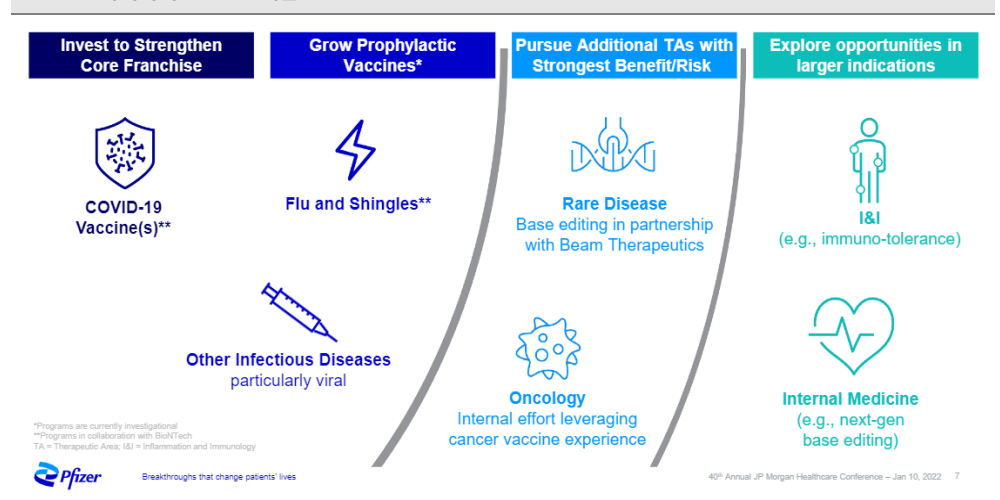
2. RNA 신약, 한번 만들어본 회사가 더 잘한다

1) 화이자의 mRNA 파트너십

화이자는 mRNA 코로나19 백신 개발/상업화를 기점으로 mRNA 기술에 집중하고 있다. 화이자의 mRNA 개발 로드맵은 1) 코로나19를 시작으로, 2) 독감 및 대상포진 등 감염질환 예방백신으로 확대하며, 3) 항암 백신과 희귀 유전 질환 치료제를 넘어 4) 면역, 내과질환 등 대규모 적응증 시장으로 확대하려 한다.

화이자 CEO는 이번 팬더믹과 백신개발을 통해 10년 동안 쌓아야 할 경험을 1년에 쌓을 수 있었고, mRNA 제조(manufacturing), 제형화(formulating), 조작(manipulating)에 매우 능숙해 졌다고 밝힌바 있다.

그림 36. 화이자의 mRNA 개발 로드맵



자료: Pfizer, 미래에셋증권 리서치센터

mRNA 백신/치료제 개발 로드맵 일환으로 다수의 바이오텍과 협업해 나가고 있다. 대표적으로 바이오엔텍, 빔테라퓨틱스, 아퀴타스, 코덱스DNA이다.

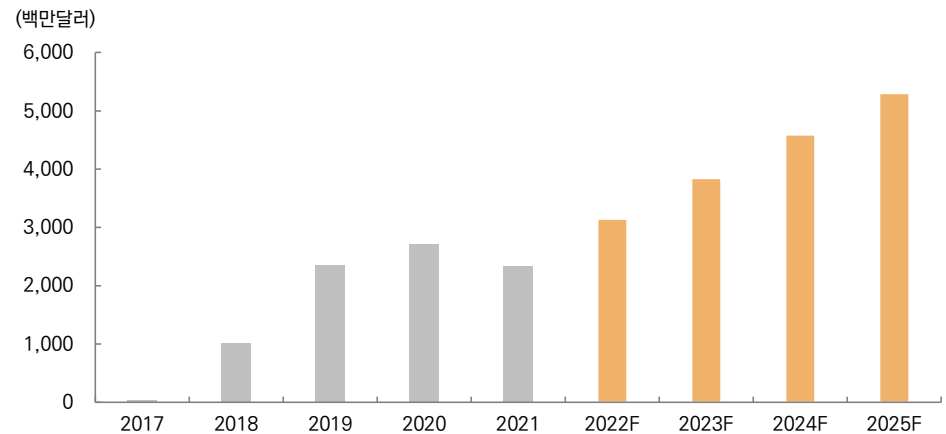
mRNA 예방백신 포트폴리오 확장을 위해 바이오엔텍(BioNTech)과 mRNA 대상포진백신 공동 개발 중이다. mRNA 대상포진백신은 mRNA 백신 특성상 매우 빠르게 개발할 수 있다는 장점이 있다. 또한, 현재 주를 이루는 면역 증강 재조합 백신 GSK의 싱그릭스 대비 비슷한 효능(90% 이상 효과), 2회에서 1회로 투여 횟수 감소, 부작용 감소(싱그릭스 투여 후 대부분 2-3일간의 부작용), 빠르게 확장 가능한 생산 능력이라는 경쟁력을 가질 것으로 기대되고 있다.

mRNA 치료제로 확장하기 위해 빔 테라퓨틱스(Beam Therapeutics)와 파트너십을 맺었다. 유전자 편집 기술 BASE Editing을 사용한 희귀질환 치료제 3개(중추신경계, 근육, 간)에 대한 공동개발 계약이다. 빔의 BASE Editing 물질을 코딩하는 mRNA를 나노지질입자(LNP)를 통해 특정 기관에 전달함으로써 유전자 편집 치료제를 개발하기 위함이다. 빔의 BASE Editing은 크리스퍼 2.0으로도 평가받는 유전자 편집 기술로 DNA 염기서열 중 A를 G로, C를 T로 치환할 수 있는 기술이다. 화이자는 현재 AAV(아데노연관바이러스) 기반 유전자 치료제 임상 3상만 3건, 매년 1~2건의 새로운 임상 진입이 기대되는 유전자 치료제 개발 경쟁력을 갖춘 회사다. AAV기반 유전자 치료제를 넘어 mRNA/LNP 유전자 치료제로 확장이 기대된다.

mRNA 벡터 LNP에 대한 계약도 아퀴타스(AQUITAS)와 체결했다. 아퀴타스의 나노지질입자(LNP) 전달 기술에 대해 추가적으로 최대 10개 타겟의 mRNA 백신과 치료제 개발 시 해당 기술을 활용하는 비독점적 라이선스 계약이다. mRNA 자체로는 불안정하기 때문에 타겟 세포 내로 안전하고 효율적으로 전달하는 전달체(벡터)가 중요한 역할을 한다. 아퀴타스의 LNP 전달 기술은 화이자의 mRNA 코로나19 백신과 앨나일람의 RNAi 온파트로에 적용된 기술로 이미 입증된 벡터로 볼 수 있다. 향후 새로운 타겟에 대해서도 개발 진전이 기대된다.

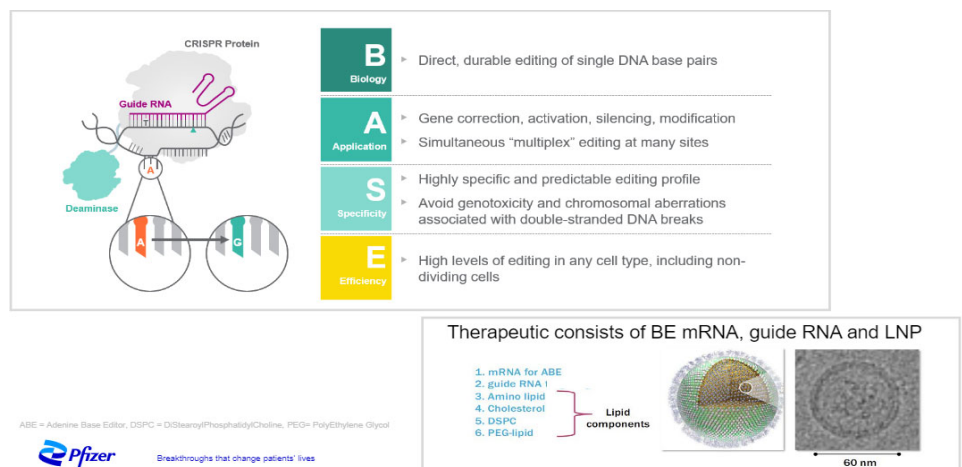
mRNA 생산 효율을 높이기 위해 코덱스DNA(CODEX DNA)와 합성 DNA 기술에 대한 공동 연구 및 라이선싱 계약을 체결했다. 코덱스는 새로운 효소 DNA 합성 기술은 DNA, RNA, 단백질을 합성하는 일정을 단축하는 기술이다. mRNA 생산 효율을 높일 수 있다. 16개의 mRNA 템플릿을 만드는데 다른 기술 대비 96% 빠르다. 화이자 CEO에 따르면 mRNA 백신을 만들려면 약 100일이 걸리는데 그 중 1/3은 DNA 템플릿을 구성하는데 소요된다. 코덱스DNA의 기술을 사용하면 이 기간을 몇 주에서 몇일로 줄일 수 있고 백신 개발 기간을 2개월로 단축시킬 수 있다.

그림 37. GSK의 대상포진백신 싱그릭스 연간 매출 추이 및 전망



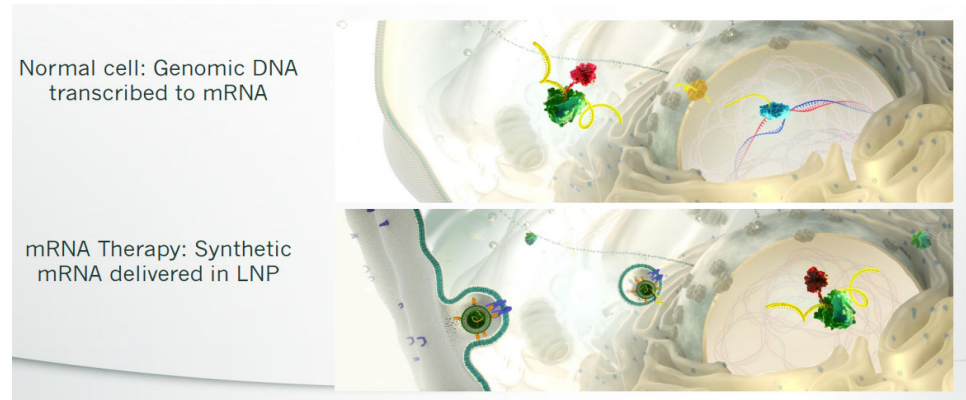
자료: Factset, 미래에셋증권 리서치센터

그림 38. 빔테라퓨틱스의 BASE Editing 기술과 LNP 벡터



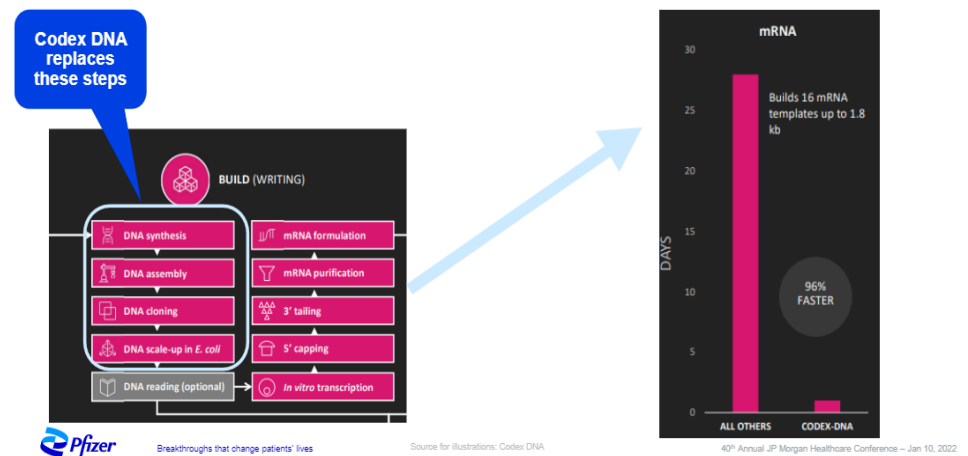
자료: Beam Therapeutics, 미래에셋증권 리서치센터

그림 39. mRNA의 벡터인 LNP



자료: Aquitas, 미래에셋증권 리서치센터

그림 40. Codex DNA의 DNA 합성 및 템플릿 단계 단축



자료: Pfizer, 미래에셋증권 리서치센터

2) 앨나일람의 개선된 전달체 시스템

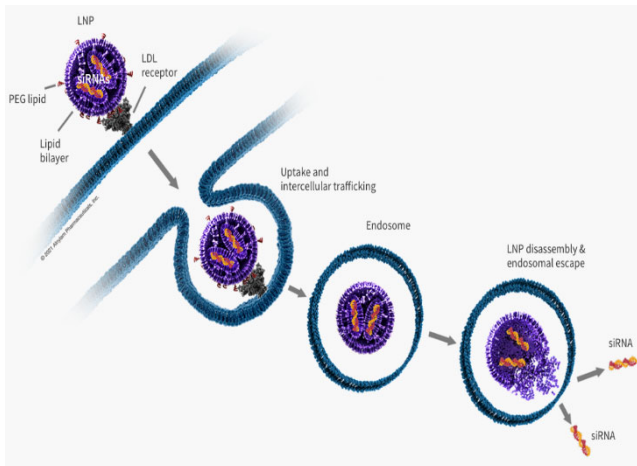
RNA 치료제는 합성의약품 대비 역사가 길지 않다. 따라서 개선해야 할 부분이 아직 많이 존재한다. 4건의 siRNA 치료제에 대해 FDA 승인 받은 Alnylam의 플랫폼 기술은 여전히 독보적이다. 하지만 Alnylam이 차세대 siRNA 치료제를 위해 여전히 공들이고 있는 부분이 있다. 전달체 기술이다. Peptidream과의 라이선스딜을 통해서 펩타이드를 이용하여 다양한 장기로 전달 가능한 siRNA 치료제를 만들고자 하고 있다. 적응증을 확대할 수 있는 유용한 방법이다. 이처럼 기존의 RNA 치료제 기업들은 조금 더 업그레이드된 기술 플랫폼을 만들고자 하고 있다. Ionis Pharmaceuticals도 Bicycle Therapeutics, Aro Biotherapeutics와 협력을 통해 더 나은 conjugates를 찾고 다양한 조직에 타깃할 수 있는 후보물질을 찾으려고 하고 있다.

Alnylam은 GEMINO™과 IKARIA™이라는 새로운 기술 개발 중이다. GEMINO™은 1번의 약물 투여로 2개의 Transcript를 RNAi화하기 위한 기술로 심혈관계질환이나 CNS 질환 등 복수의 유전자가 야기하는 질병 치료에 적합하다. ANGPTL3(일반적으로 atherogenic 지질을 줄이는 것으로 알려져 있음)와 angiotensinogen(혈압을 낮추는 것으로 알려짐)을 타겟하는 후보물질을 찾고 있으며 2023년 후보물질 도출이 예상된다.

C16 conjugate는 CNS에서 강력한 Knockdown 효과를 보일 수 있을 것으로 예상되어 개발 중이다. APP유전자 돌연변이와 복제는 알츠하이머(Alzheimer's disease)나 뇌아밀로이드혈관병증(cerebral amyloid angiopathy)을 유발한다. 2022년말 임상 1상 탐라인 데이터 확인이 가능할 것으로 예상된다. ALN-APP는 CNS로의 첫번째 전달이며, APP mRNA를 직접적으로 타겟팅하는 첫번째 치료제라는데 의미가 있다. Regeneron과 공동 개발 중이다.

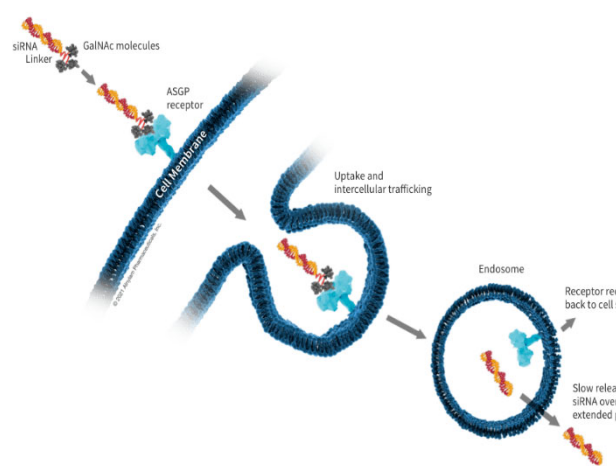
이외에도 강력하게 RNA를 Knockdown을 할 수 있는 IKARIA™기술, 다양한 조직을 타겟팅하기 위한 novel한 conjugates도 개발 중이다.

그림 41. LNP 전달 플랫폼



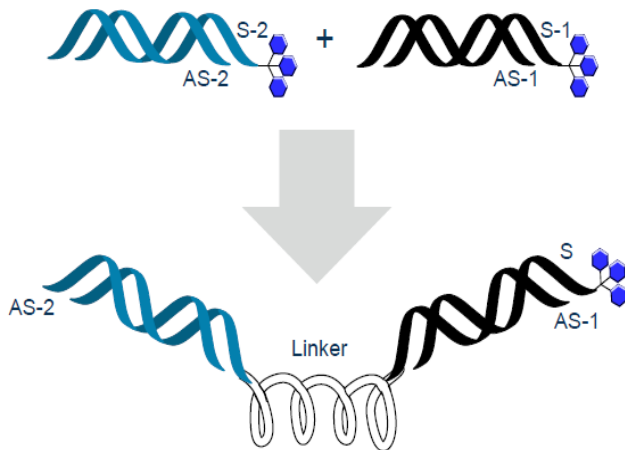
자료: Alnylam Pharmaceuticals, 미래에셋증권 리서치센터

그림 42. GalNAc 전달 플랫폼



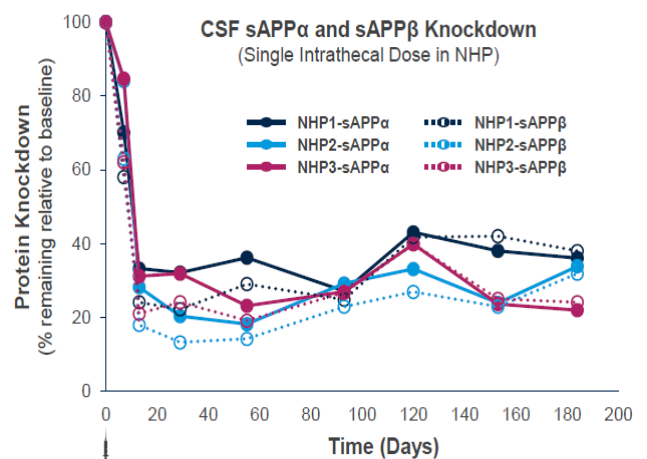
자료: Alnylam Pharmaceuticals, 미래에셋증권 리서치센터

그림 43. GEMINI™: 플랫폼 기술의 확장



자료: Alnylam Pharmaceuticals, 미래에셋증권 리서치센터

그림 44. ALN-APP: 단백질 K/D 효과 입증



자료: Alnylam Pharmaceuticals, 미래에셋증권 리서치센터

3. 새로운 접근 방식의 차세대 RNA 치료제 개발 기업에 주목

1) RNA 타겟 저분자 회합물

전체 RNA 관련 딜 중 RNA를 타겟으로 하는 저분자화합물을 찾는 기업의 라이선스딜이 눈에 띄었다. Skyhawk Therapeutics의 경우는 2019년부터 2020년까지 약 2년동안 6개의 글로벌제약사 (Biogen, Takeda Pharmaceuticals, MERCK, Genentech, Bristol Myers Squibb, Vertex Pharmaceuticals)와 딜을 성사시켰다. 저분자화합물을 이용한 RNA 치료제는 경구용으로 개발이 가능한 장점을 가지고 있다. 저분자화합물의 경우 염기서열을 기반으로 하는 miRNA, siRNA 치료제 등과 달리 RNA 구조를 정확히 예측하는 것이 중요하다.

표 5. Skyhawk Therapeutics의 파트너십

(백만달러)

날짜	Licensee	거래규모	계약금	적응증
2020-12-22	Vertex Pharmaceuticals	2,200	40	중증질환
2019-11-12	Bristol Myers Squibb	92		
2019-07-16	Genentech USA	2,000		
2019-07-08	MERCK			
2019-05-04	Takeda Pharmaceuticals			
2019-01-04	Biogen		74	다발성 경화증, 척수성 근위축증 및 기타 각종 신경계 질환

자료: Skyhawk Therapeutics, 미래에셋증권 리서치센터

표 6. RNA 타겟 저분자화합물 개발 기업

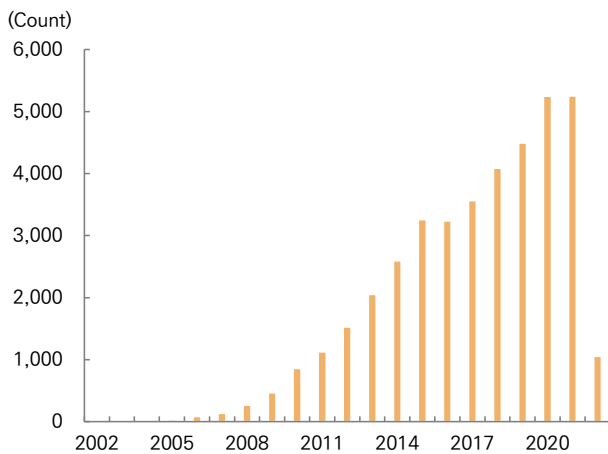
기업명	소재지	설립일	Platform명	적응증	파트너사	비고
Accent Therapeutics	미국	2017		종양		RNA-modifying protein(RMP)
Anima Biotech	미국	2005	mRNA Lightning Platform	신경계질환, 종양, 섬유증	Eli Lilly(2018), Takeda(2021)	
Arrakis Therapeutics	미국	2015	rSM Platform	종양		소프트웨어로 구조 예측
epics Therapeutics	벨기에	2018		종양		시리즈A(2019)
Expansion Therapeutics	미국	2016	SMiRNA	신경계질환		
Gotham Therapeutics	미국	2017		종양		
NextRNA	영국	2020		신경계질환, 면역질환, 종양		
Ribometrix	미국	2014	3D RNA 모티프 식별 기술		Genentech(2021), Vertex(2019)	
Skyhawk Therapeutics	스위스	2016	SkySTAR	신경계질환, 면역질환, 종양	Vertex(2020), BMS(2019), MERCK(2019), Takeda(2019) Biogen(2019)	
STORM Therapeutics	영국	2015		종양		University of Cambridge spin-out
Twentyeight-Seven Therapeutics	미국	2016		종양		ncRNA modulation

자료: 각사, 미래에셋증권 리서치센터

2) miRNA & Circular RNA

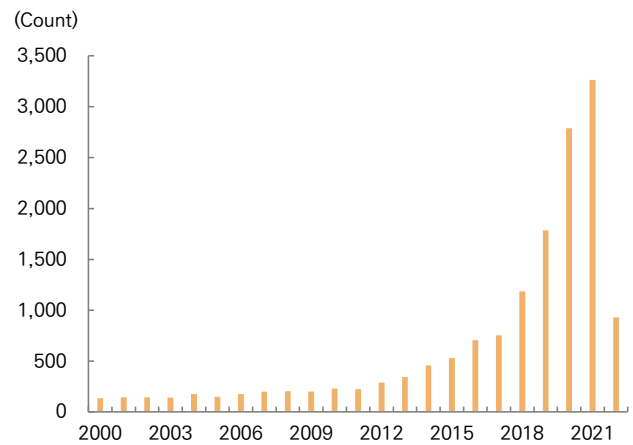
새롭게 RNA 치료제 시장에 들어오려는 기업들도 주목해볼 필요가 있다. miRNA 치료제의 경우 아직 개발 초기단계에 있다. Regulus Therapeutics가 알파트증후군 임상 2상 파이프라인을 보유하고 있다. miRNA의 경우 질병에서 특이적으로 많이 발현되는 경우가 있고, miRNA는 1개 이상의 RNA를 조절할 수 있는 특성을 가지고 있어 Systematic하게 질병을 조절하는 방법으로 적합할 것으로 판단된다. 최근 circular RNA에 대한 관심도 높아지고 있는데 면역, miRNA 활성화 등 다양한 기능이 알려지고 있다.

그림 45. Pubmed에서 검색된 miRNA 치료제 관련 논문 수 추이



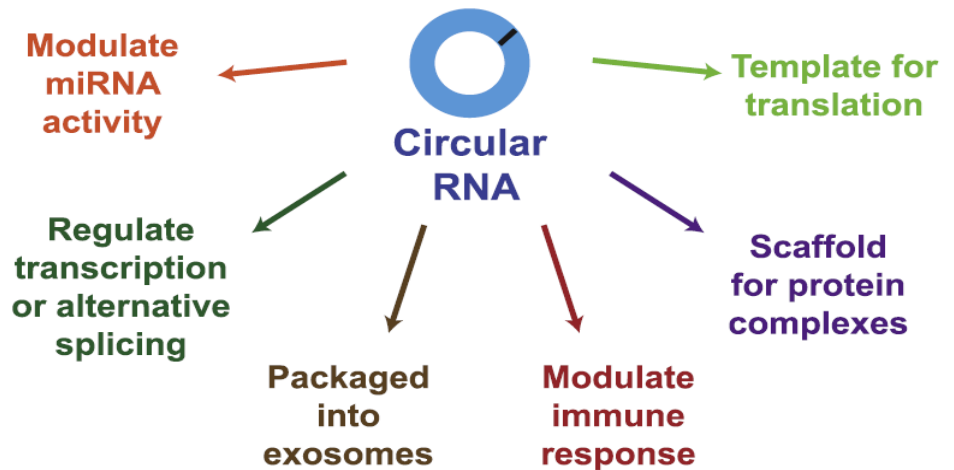
자료: NCBI, 미래에셋증권 리서치센터

그림 46. Pubmed에서 검색된 circular RNA 관련 논문 수 추이



자료: NCBI, 미래에셋증권 리서치센터

그림 47. Circular RNA의 기능



자료: Trends in Cell Biology(2019), 미래에셋증권 리서치센터

표 7. RNA 치료제 개발 기업

기업명	Ticker /Round	Countries	Pipeline	Indication	Modality	Target	Delivery systems	Phase	비고
Sarepta Therapeutics	SRPT US	US	EXONDYS 51 (eteplirsen)	뒤센 근이영양증	ASO	Dystrophin	PMO	신속승인	
			VYONDYS 53 (golodirsen)	뒤센 근이영양증	ASO	Dystrophin	PMO	신속승인	
			AMONDYS 45 (casimersen)	뒤센 근이영양증	ASO	Dystrophin	PMO	신속승인	
			SRP-5051	뒤센 근이영양증	ASO	Dystrophin	PMO	임상2상	
Alnylam Pharmaceuticals	ALNY US	US	Fitusiran (ALN-AT3)	희귀출혈장애(RBDs)	RNAi	antithrombin (AT)	GalNAc	임상3상	
			Lumasiran (ALN-GO1)	중증 원발성 과산소증 1형(PH1)	RNAi	glycolate oxidase (GO)	GalNAc	임상3상	
			Vutrisiran (ALN-TTRsc02)	ATTR 아밀로이드증	RNAi	transthyretin (TTR)	GalNAc	임상3상	
Ionis Pharmaceuticals	IONS US	US	Pelacarsen (IONIS-APO(a)-LRx)	고지혈증	ASO	Apolipoprotein A	GalNAc	임상3상	노바티스
			Eplontersen	ATTR 아밀로이드증	ASO	TTR protein	GalNAc	임상3상	아스트라제네카
			Olezarsen (IONIS-APOCIII-LRx)	가족성 클로미크론혈증 증후군	ASO	Apolipoprotein C-III	GalNAc	임상3상	
			Tofersen (IONIS-SOD1Rx)	근위축성 측삭 경화증	ASO	Superoxide dismutase	GalNAc	임상3상	바이오젠
			Tominersen (RG6042)	헌팅틴병(mHTT)	ASO	mHTT mRNA	GalNAc	임상3상	로슈
			ION363	근위축성 측삭 경화증	ASO	FUS	GalNAc	임상3상	
			Donidalorsen (IONIS-PKK-LRx)	유전성 혈관부종	ASO	PKK	GalNAc	임상3상	
Arrowhead Pharmaceuticals	ARWR US	US	ARO-APOC3	고지혈증	siRNA	Apolipoprotein C-III	GalNAc	임상3상	
			Fazirsiran (ARO-AAT)	알파-1 간질환	siRNA	SERPINA1	GalNAc	임상2상	다케다
			ARO-ANG3	이상지혈증	siRNA	ANGPTL3	GalNAc	임상2상	
			JNJ-3989	B형 간염	siRNA	RNA	GalNAc	임상2상	얀센
			AMG 890	심혈관	siRNA	RNA	GalNAc	임상2상	암젠
Moderna	MRNA US	US	mRNA-1647	거대세포바이러스 감염증	mRNA	Immunostimulants	LNP	임상3상	
			mRNA-1010	인플루엔자	mRNA	Immunostimulants	LNP	임상2상	
BioNTech	BNTX US	US	BNT111	악성 흑색종	mRNA	Immunostimulants	LNP	임상2상	리제네론
			BNT113	HPV16+ 두경부암	mRNA	Immunostimulants	LNP	임상2상	
			BNT122	흑색종, 대장암	mRNA	Immunostimulants	LNP	임상2상	제넨텍
CureVac	CVAC US	GR	CVnCoV	코로나19	mRNA	Immunostimulants	LNP	전임상	GSK
			CVSQIV	인플루엔자	mRNA	Immunostimulants	LNP	임상1상	GSK
			CV7202	광견병	mRNA	Immunostimulants	LNP	임상1상	
Dicerna Pharmaceuticals	Accquired (by Novo) US	US	Nedosiran	원발성 고수산노증	siRNA	LDHA	GalNAc	임상3상	
			RG6346	B형 간염	siRNA	HBV	GalNAc	임상2상	로슈
			Belcesiran	알파-1-항트립신결핍	siRNA	SERPINA1	GalNAc	임상2상	엘나일람
ProQR	PRQR US	US	Sepofarsen (QR-110)	레베르선천성흑암시	RNA	Cep290	PS, full 2'-Ome	임상2/3상	
			Ultevursen (QR-421a)	망막색소변성증	asRNA	USH2A	Undisclosed	임상2/3상	
Olix	226950 KS	KR	OLX101A	비대흉터	siRNA		GalNAc	임상2상	휴젤
			OLX301A	간성/습성 황반변성	siRNA		GalNAc	전임상	Thea
			OLX301D	망막하 섬유화증, 습성 황반변성	siRNA		GalNAc	전임상	Thea
			OLX104C	탈모	siRNA		GalNAc	전임상	
Olipass	244460 KS	KR	OLP-1002	통증	ASO	SCN9A	OPNA	임상2상	
Bionia	064550 KS	KR	SRN-001	CKD, IPF	siRNA		SAMiRNA	전임상	써나젠
			SRN-008/9	치매	siRNA		SAMiRNA	탐색	써나젠

자료: 각사, 미래에셋증권 리서치센터

Top Picks 및 관심종목

앨나일람 Alnylam Pharmaceuticals (ALNY US) 기본에 충실한 기업

아이오니스 (IONS US) ASO치료제의 선구자

레귤러스 (RGLS US) miRNA 치료제, RNA 조절의 허브

에스티팜 (237690) 준비된 RNA 치료제 전문 CDMO

Global X Genomics & Biotechnology ETF (GNOM US) 유전자 특화 바이오텍 ETF

엘나일람 Alnylam Pharmaceuticals (ALNY US)

기본에 충실한 기업

Bloomberg
최고목표주가

USD 350.00
상승여력: 114.2%

서미화 mihwa.seo@miraeasset.com

회사개요

Alnylam Pharmaceuticals: RNAi 치료제 선구자

- 2002년 설립된 기업으로 RNAi 플랫폼 기술을 보유하고 있으며, 2018년 아밀로이드증 치료제 Onpattro를 시작으로 4개의 siRNA 치료제를 출시하였음
- 자체 플랫폼 기술을 보유하며 매출까지 발생하는 대표적인 바이오텍 기업 중 하나임
- 희귀질환치료제에 이어 만성질환 등 일반적인 질환까지 파이프라인을 확대하고 있음. 올해 초 FDA 허가까지 획득한 콜레스테롤혈증 Leqvio는 만성질환치료제로 27년 2,395m\$(21년 매출액 12m\$) 매출이 기대되는 치료제

투자포인트

신약개발 확장을 위한 새로운 플랫폼 기술 개발

- GEMINO™과 IKARIA™이라는 새로운 기술 개발 중. GEMINO™은 2개의 Transcript를 RNAi화하기 위한 기술이며, IKARIA™는 보다 강력한 Knockdown을 할 수 있는 기술. 다양한 조직을 타겟팅하기 위해 novel한 conjugates도 개발 중
- C16 conjugate는 CNS에서 강력한 Knockdown 효과를 보일 수 있음. ALN-APP는 CNS로의 첫번째 전달이며, APP mRNA를 직접적으로 타겟팅하는 첫번째 치료제라는데 의미가 있음

2022년 카탈리스트

희귀질환에서 만성질환까지 커버 가능한 플랫폼 기술

- 2022년 가이던스는 제품 매출 900-1,000m\$(YoY +44%), 로열티 및 공동연구 관련 매출 175-225m\$(YoY +10%)
- 22년 JP모건 헬스케어 컨퍼런스에서 3년 이내 4개의 의약품 승인 계획을 발표
- 2022년 Vitrisiran 허가(PDUFA date 7/14) 및 Patisiran APOLLO-B 3상 결과, 하반기 KARADIA-1 임상 2상 탑라인 결과가 기대됨

Key data



현재주가 (22/04/08, USD)

163.42

시가총액 (USD)

19.7

거래소

NASDAQ

시가총액 (조원)

24.31

EPS 성장률 (22F,x)

-7.1

P/E (22F,x)

-

MKT P/E (22F,x)

19.8

배당수익률 (%)

-

Bloomberg Rating

매수	보유	매도
78%	22%	0%

Share performance

주가상승률(%)	1개월	6개월	12개월
절대주가	5.5	-20.1	18.2
상대주가	-1.2	-22.4	8.8

Earnings and valuation metrics

결산기 (12월)	12/19	12/20	12/21	12/22F	12/23F	12/24F
매출액 (십억USD)	0.2	0.5	0.8	1.2	1.7	2.5
영업이익 (십억USD)	-0.9	-0.8	-0.7	-0.7	-0.2	0.3
영업이익률 (%)	-427.5	-168.1	-83.9	-57.1	-13.9	11.8
순이익 (십억USD)	-0.89	-0.86	-0.85	-0.80	-0.42	0.10
EPS (USD)	-8.11	-7.46	-7.20	-6.69	-3.48	0.70
ROE (%)	-64.7	-69.9	-106.3	-183.3	100.9	301.5
P/E (배)	-	314.5	-	-	-	95.0
P/B (배)	9.0	14.9	34.6	53.5	84.7	15.9

주: GAAP

자료: 엘나일람, Bloomberg, 미래에셋증권 리서치센터

I. Alnylam의 경쟁력

1. ATTR Amyloidosis 치료제: 깊이있는 연구개발

아밀로이드증은 misfold TTR 단백질이 원인이 되어 심장, 신경, 소화기관 등 기관에 아밀로이드가 축적되어 생기는 질환이다. 유전성 ATTR 아밀로이드증 환자는 전세계 약 5만명, 비유전성 ATTR 아밀로이드증 환자는 약 20만-30만명으로 알려져있다. Alnylam은 2018년 다발성신경증(PN)을 나타내는 유전성 아밀로이드증에 의한 신경병증 환자에 대한 치료제로 onpattro(patisiran)을 출시하였다. 이후에도 아밀로이드증 환자를 다양하게 커버하기 위해 많은 임상을 진행 중이다. 기존 onpattro를 이용하여 심근병증 환자를 대상으로 한 임상을 진행(APOLLO-B)하면서, 개선된 신약 후보물질 vutrisiran을 이용하여 유전성 아밀로이드증에 의한 다발성신경증(HELIOS-A), 심근병증(HELIOS-A/B) 모두에 대한 임상을 진행 중이다.

2. Leqvio(Inclisiran): 희귀질환에서 만성질환까지

Leqvio(Inclisiran)은 2021년 12월 FDA 승인을 획득하였다. LDL-C를 낮추는 치료제로 1년에 2회(최초 투여 후 3개월 이후) 투여하는 siRNA 치료제이다. 스타틴을 복용하고 있음에도 LDL-C를 더 낮출 필요가 있는 동맥경화성 심혈관질환(ASCVD) 환자에 대한 치료제로 승인되었다. 미국 내 스타틴 복용환자는 2,000만명으로 약 80%가 이에 해당될 것으로 예상된다. Leqvio는 PCSK9 mRNA에 붙어 발현을 저해하며 그 결과, 혈액내 PCSK9가 낮아지고, LDL-C의 uptake율이 높아져 혈액내 LDL-C 농도를 낮출 수 있다.

기존의 siRNA 치료제의 적응증은 대부분 희귀질환이었으나, Leqvio는 siRNA 치료제가 만성질환, 환자 수가 많은 질환치료제로도 사용될 수 있음을 확인시켜준 치료제로써 큰 의미가 있다.

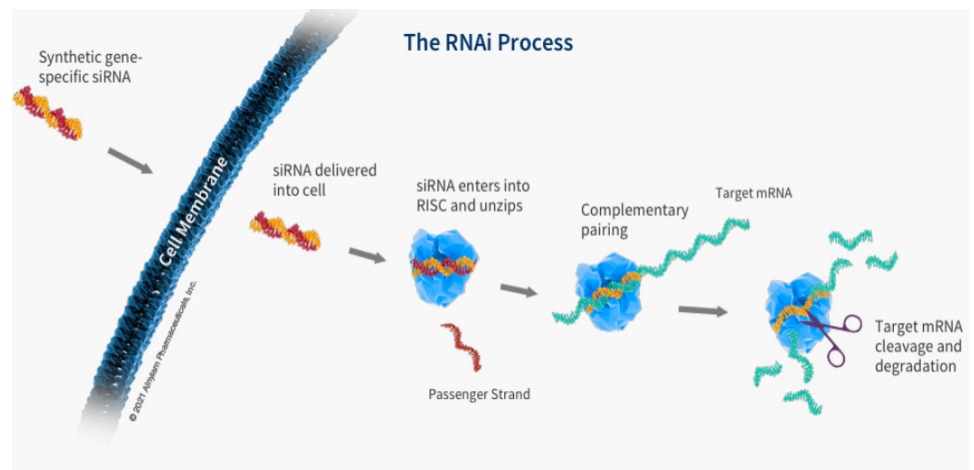
3. 새로운 시도: 개선된 siRNA 치료제와 CNS 적응증

Alnylam은 GEMINO™과 IKARIA™이라는 새로운 기술 개발 중이다. GEMINO™은 1번의 약물 투여로 2개의 Transcript를 RNAi화하기 위한 기술로 심혈관계질환이나 CNS 질환 등 복수의 유전자가 야기하는 질병 치료에 적합하다. ANGPTL3(일반적으로 atherogenic 지질을 줄이는 것으로 알려져있음)와 angiotensinogen(혈압을 낮추는 것으로 알려짐)을 타겟하는 후보물질을 찾고있으며 2023년 후보물질 도출이 예상된다.

C16 conjugate는 CNS에서 강력한 Knockdown 효과를 보일 수 있을 것으로 예상되어 개발 중이다. APP유전자 돌연변이와 복제는 알츠하이머(Alzheimer's disease)나 뇌아밀로이드혈관병증(cerebral amyloid angiopathy)을 유발한다. 2022년말 임상 1상 탐라인 데이터 확인이 가능할 것으로 예상된다. ALN-APP는 CNS로의 첫번째 전달이며, APP mRNA를 직접적으로 타겟팅하는 첫 번째 치료제라는데 의미가 있다. Regeneron과 공동 개발 중이다.

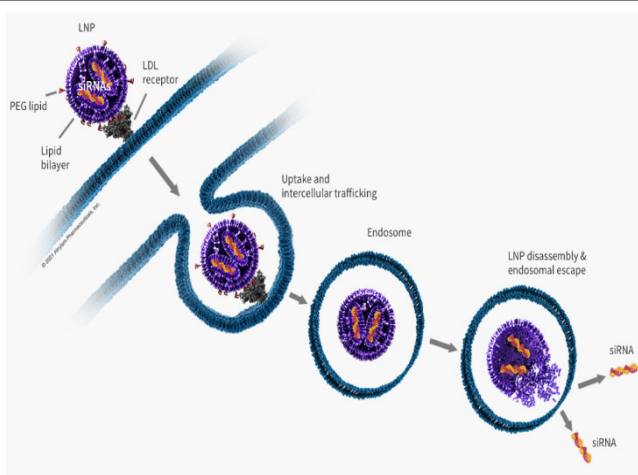
이외에도 강력하게 RNA를 Knockdown을 할 수 있는 IKARIA™기술, 다양한 조직을 타겟팅하기 위해 novel한 conjugates도 개발 중이다.

그림 48. RNAi 과정



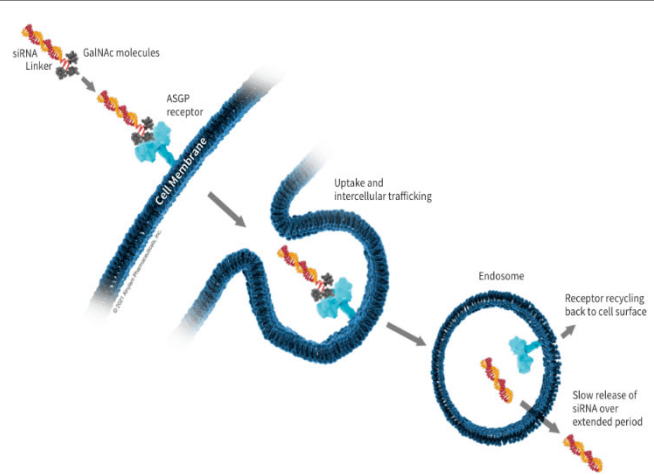
자료: Alnylam Pharmaceuticals, 미래에셋증권 리서치센터

그림 49. LNP 전달 플랫폼



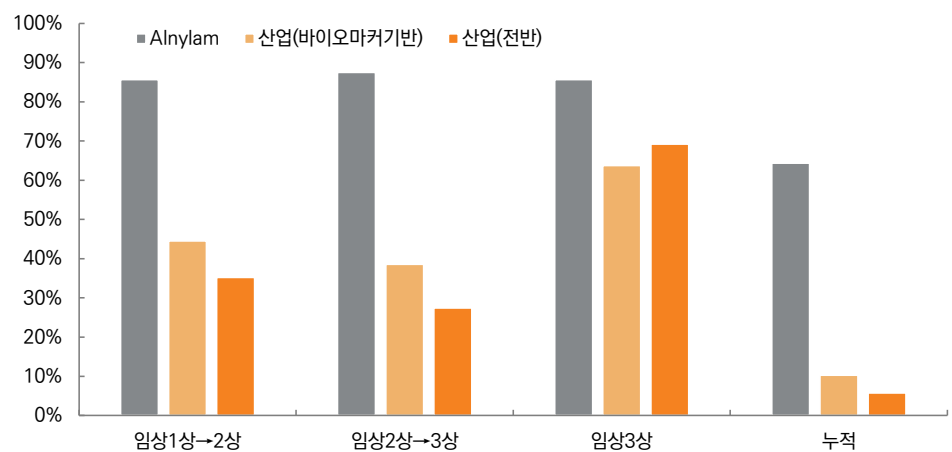
자료: Alnylam Pharmaceuticals, 미래에셋증권 리서치센터

그림 50. GalNAc 전달 플랫폼



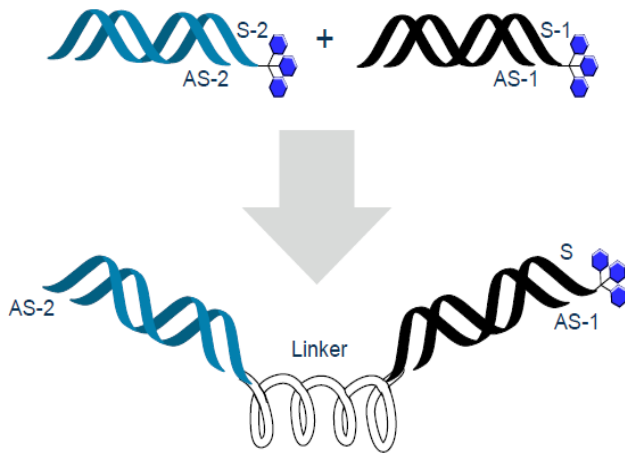
자료: Alnylam Pharmaceuticals, 미래에셋증권 리서치센터

그림 51. Alnylam의 높은 임상 성공확률



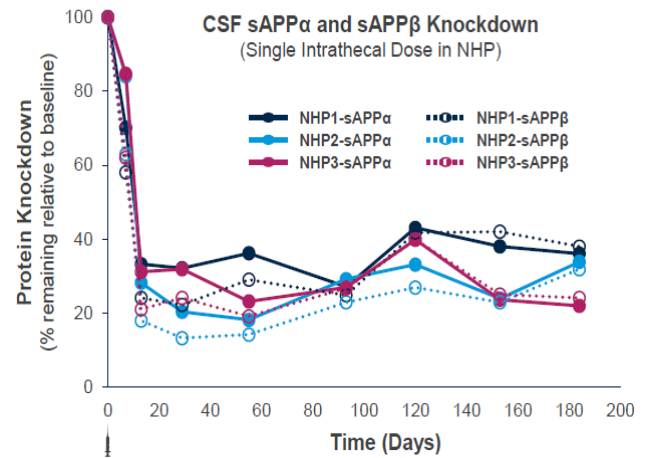
자료: Alnylam Pharmaceuticals, 미래에셋증권 리서치센터

그림 52. GEMINI™: 플랫폼 기술의 확장



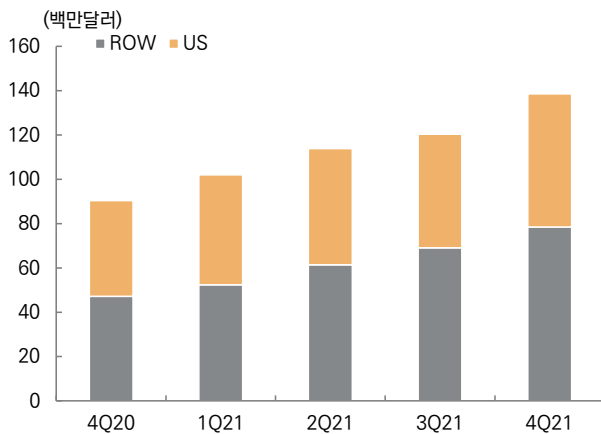
자료: Alnylam Pharmaceuticals, 미래에셋증권 리서치센터

그림 53. ALN-APP: 단백질 K/D 효과 입증



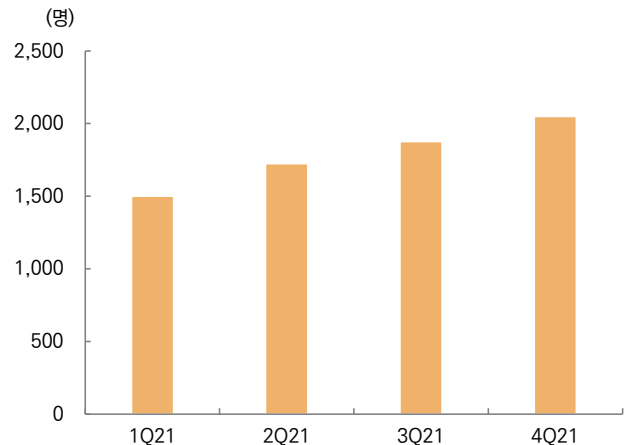
자료: Alnylam Pharmaceuticals, 미래에셋증권 리서치센터

그림 54. Onpattro 매출 추이



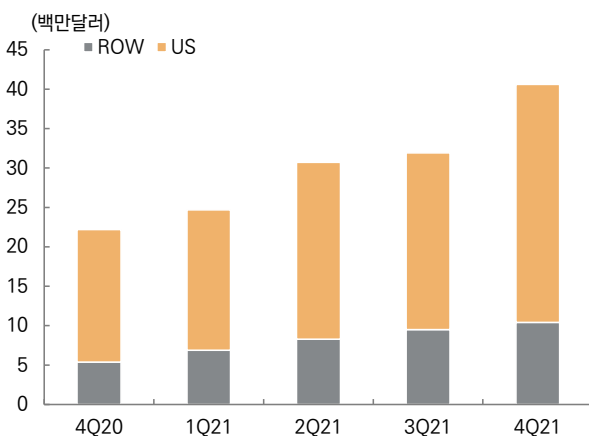
자료: Alnylam Pharmaceuticals, 미래에셋증권 리서치센터

그림 55. Onpattro 치료 환자 수 추이(누적 2,050명 이상)



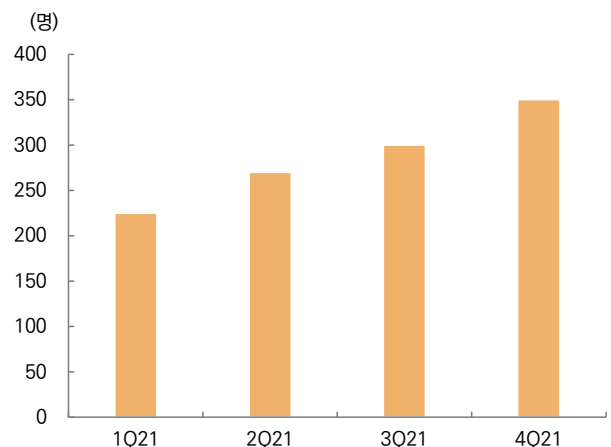
자료: Alnylam Pharmaceuticals, 2021년말 기준, 미래에셋증권 리서치센터

그림 56. Givlaari 매출 추이



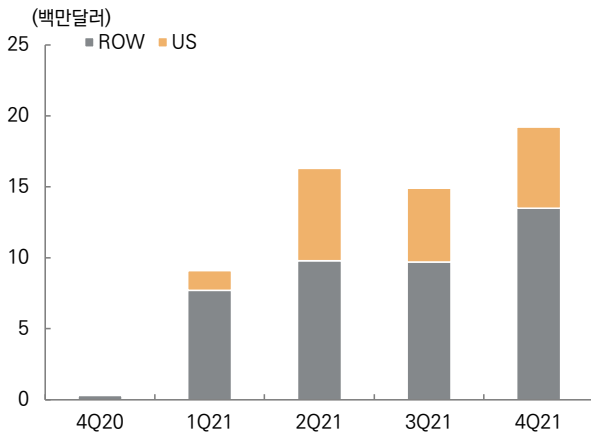
자료: Alnylam Pharmaceuticals, 미래에셋증권 리서치센터

그림 57. Givlaari 치료 환자 수 추이(누적 350명 이상)



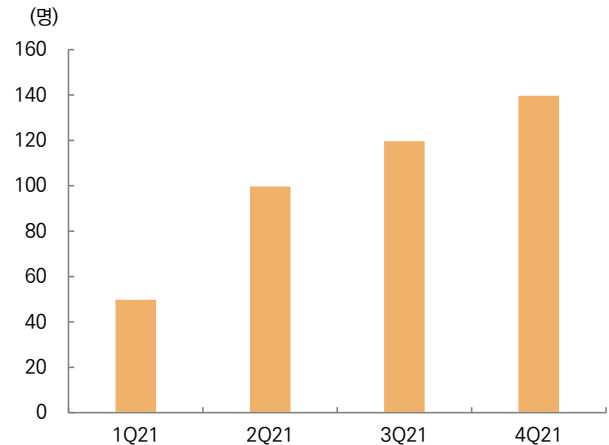
자료: Alnylam Pharmaceuticals, 2021년말 기준, 미래에셋증권 리서치센터

그림 58. Oxlumio 매출 추이



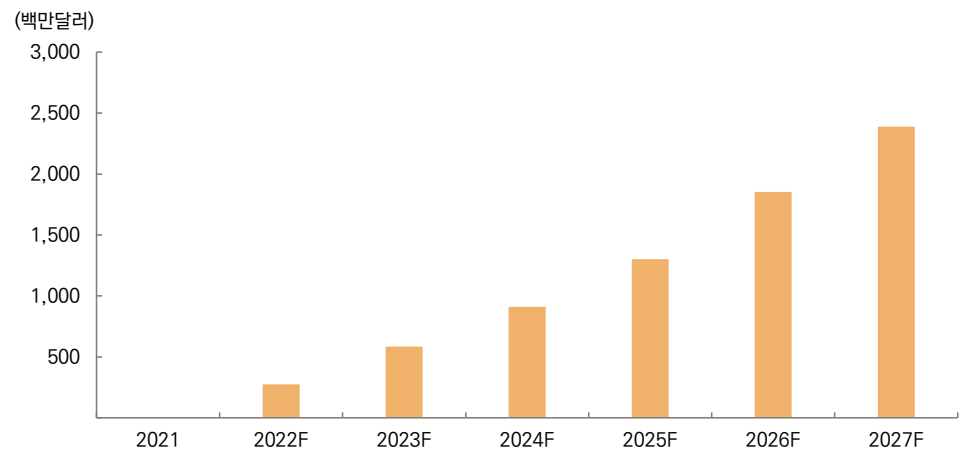
자료: Anylam Pharmaceuticals, 미래에셋증권 리서치센터

그림 59. Oxlumio 치료 환자 수 추이(누적 140명 이상)



자료: Anylam Pharmaceuticals, 2021년말 기준, 미래에셋증권 리서치센터

그림 60. Leqvio 매출 전망



자료: Globaldata, 미래에셋증권 리서치센터

표 8. 2022년 주요 임상 이벤트

약물명	적응증	2H22
Vutrisiran	아밀로이드증	PDUFA date 7/14, 일년에 2회 투여 관련 데이터
Patisiran	아밀로이드증	APOLLO-B 3상 결과
ALN-HSD	비알콜성지방간염	1상 파트B 탈라인(NASH)
ALN-APP	알츠하이머병	1상 탈라인
ZILEBESIRAN	고혈압	2상 탈라인
ALN-XDH	통풍	1상 탈라인

자료: Anylam Pharmaceuticals, 미래에셋증권 리서치센터

표 9. Anylam 주요 임상 파이프라인

제품명/파이프라인명	적응증	임상단계	파트너사
Patisiran	아밀로이드증(label expansion)	임상 3상	
Vutrisiran	유전성아밀로이드증(심근혈증), 스타가르트질병	임상 3상	
Fitusiran	혈우병	임상 3상	사노피
Lumasiran	원발성 고옥소산노증 1형 재발성 신장 결석	임상 2상	
Cemdisiran(+/-Pozelimab)	보체매개성 질환	임상 2상	로슈

자료: Anylam Pharmaceuticals, 미래에셋증권 리서치센터

아이오니스 Ionis Pharmaceuticals (IONS US)

ASO치료제의 선구자

Bloomberg
최고목표주가USD 92.00
상승여력: 129.3%

서미화 mihwa.seo@miraeeasset.com

회사개요

Ionis Pharmaceuticals: 안티센스(Antisense) 기술을 보유한 기업

- 1989년 설립된 기업으로 화학적으로 변형된 Antisense oligonucleotide(ASO) 플랫폼 기술을 보유하고 있으며, 2016년 척수성근위축증치료제 Spinraza(nusinersen)를 시작으로 3개의 ASO 치료제를 출시하였음
- Spinraza는 Biogen을 통해 판매하고 있으며, 2021년 매출액 1,905m\$ 달성하였음
- Ionis가 전액 출자한 자회사 Akcea Therapeutics를 통해 Tegsedi, Waylivra를 상업화하고 있음

투자포인트

약물의 지속력과 효능을 높이기 위한 지속적인 투자

- Bicycle Therapeutics와의 독점 라이선스 계약을 통해 Bicycles이라고 불리는 펩타이드를 LICA conjugate로 활용하여 심장 근육을 포함한 근육조직에 대한 타깃 및 혈액뇌장벽 (BBB)을 통과하는 후보물질 탐색 중
- 새로운 backbone mesyl phosphoramidate (MsPA)을 이용하여 지속력 개선

2022년 카탈리스트

중단된 임상 재개 및 Eplontersen 결과 기대

- 2022년 가이던스는 제품 매출 575 m\$이상, 순손실 275 m\$이하, 현금 1.7 b\$ 보유 계획
- 21년 3월 헌팅턴병치료제 Tominersen(로슈), 21년 10월 근위축성측삭경화증치료제 Tofersen(바이오젠), 22년 1월 고중성지방혈증치료제 Vupanorsen(화이자), 22년 3월 근위축성측삭경화증치료제 BIIB078(바이오젠) 임상 중단으로 주가 부진. 2H22 유전성아밀로이드 다발신경병증치료제 Eplontersen 3상 결과 및 새로운 플랫폼 기술에 대한 기대

Key data



현재주가 (22/04/08, USD)

40.12

시가총액 (USD)

5.7

거래소

NASDAQ

시가총액 (조원)

7.01

EPS 성장률 (22F, %)

1255.5

P/E (22F, x)

-

Bloomberg Rating

MKT P/E (22F, x)

19.8

매수

보유

매도

배당수익률 (%)

-

55%

23%

23%

Share performance

주가상승률(%)	1개월	6개월	12개월
절대주가	24.6	16.6	-5.3
상대주가	16.7	13.3	-12.9

Earnings and valuation metrics

계산기 (12월)	12/19	12/20	12/21	12/22F	12/23F	12/24F
매출액 (십억USD)	1.1	0.7	0.8	0.6	0.6	0.7
영업이익 (십억USD)	0.4	-0.2	0.0	-0.4	-0.4	-0.3
영업이익률 (%)	32.6	-23.6	-3.7	-58.9	-58.6	-42.0
순이익 (십억USD)	0.29	-0.44	-0.03	-0.36	-0.40	-0.39
EPS (USD)	2.12	-3.18	-0.20	-2.71	-2.61	-2.76
ROE (%)	23.4	-40.1	-3.8	-50.2	-75.2	-176.3
P/E (배)	27.4	-	-	-	-	-
P/B (배)	5.8	10.7	5.6	12.1	15.6	4.0

주: GAAP

자료: 아이오니스, Bloomberg, 미래에셋증권 리서치센터

글로벌 투자 파트너

MIRAE ASSET
미래에셋증권

I. IONIS의 경쟁력

1. SMA(Spinal muscular atrophy) 치료제의 글로벌리더

Ionis는 2016년 척수성근위축증 치료제 Spinraza에 대해 FDA허가를 받았다. 척수성근위축증의 원인의 약 96%는 SMN1의 돌연변이로 인해 나타난다. SMN 단백질은 운동 뉴런의 생존에 필수적이기 때문에 SMN이 제대로 발현되지 못할 경우 운동뉴런이 죽어 근육이 약화된다. 사람에게에는 SMN2라는 백업 유전자 또한 존재하는데 SMN2의 유전자 서열이 SMN1과 거의 유사하여 SMN 단백질을 생산할 수 있으나, exon skipping이 자주 일어나서 불충분한 양의 단백질이 생산된다. Spinraza는 SMN2 단백질의 exon skipping을 저해하여 SMN 단백질 생산을 늘리는데 초점을 맞춘 치료제이다. 첫째는 6회, 두번째해부터는 연간 4회의 척수주사로 투여된다.

Ionis의 Spinraza는 FDA 허가를 받은 첫번째 척수성근위축증치료제로, 출시 4년만인 2019년 최고 매출인 2,097m\$를 기록하였다. 하지만 2019년 5월 Zolgensma(Novartis 출시), 2020년 8월 Evrysdi(Roche 출시)가 출시되며, 매출이 감소 중이다.

2. 플랫폼 기술에 대한 지속적인 투자

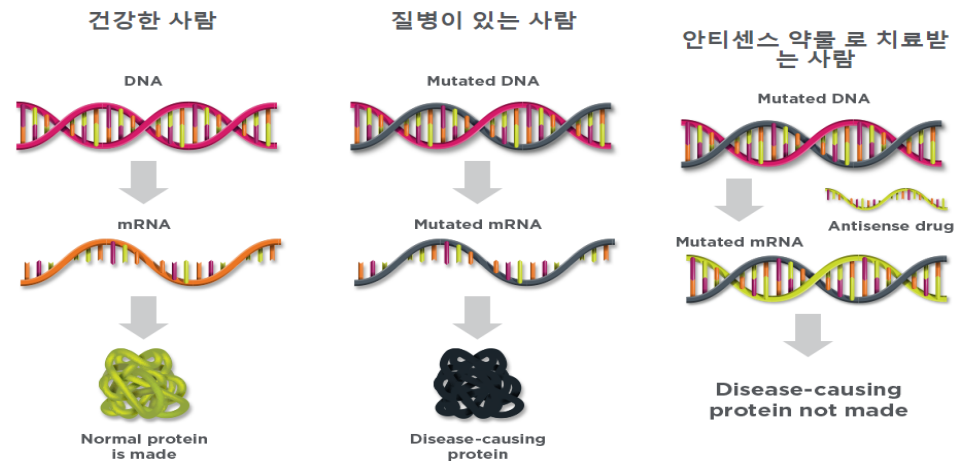
Ionis는 LICA(Ligand Conjugated Antisense) 기술을 보유하고 있다. 이는 세포 표면에 있는 수용체에 특이적으로 결합하는 ligand를 부착하여 약물의 선택성을 높이는 기술이다. 척수성근위축증치료제 Spinraza(nusinersen), 아밀로이드증치료제 Tegsedi(inotersen), 가족성 킬로미크론혈증 증후군치료제 Waylivra(volanvesorsen)를 출시하였다.

Ionis Pharmaceuticals는 2021년 7월 Bicycle Therapeutics와의 독점 라이선스 계약을 통해 Bicycles이라고 불리는 펩타이드를 LICA conjugate로 활용하여 심장 근육을 포함한 근육조직에 대한 타깃 및 혈액뇌장벽(BBB)을 통과하는 후보물질을 찾고 있다. Bicycles는 소분자 스캐폴드로 구성된 짧은 합성 펩타이드이다. 항체 전달 기술 대비 필요한 용량을 10-20배 감소할 수 있으며, 제조가 쉬운 장점을 보유하고 있다. IONIS-MAPTRx는 12주에 1회 투여하면서 Tau단백질의 양을 유의미하게 낮추는 후보물질으로 개발 중이다.

이외에도 2019년 12월 Aro Biotherapeutics와 CENTYRIN™ ASO-Centyrin기술에 대한 라이선스 및 공동협력 계약을 체결하였다. Aro Biotherapeutics Centytin 라이브러리를 갖추고 있는데 크기가 작아(mAbs 1/15) 조직에 잘 침투하며, 피하투여가 용이하다.

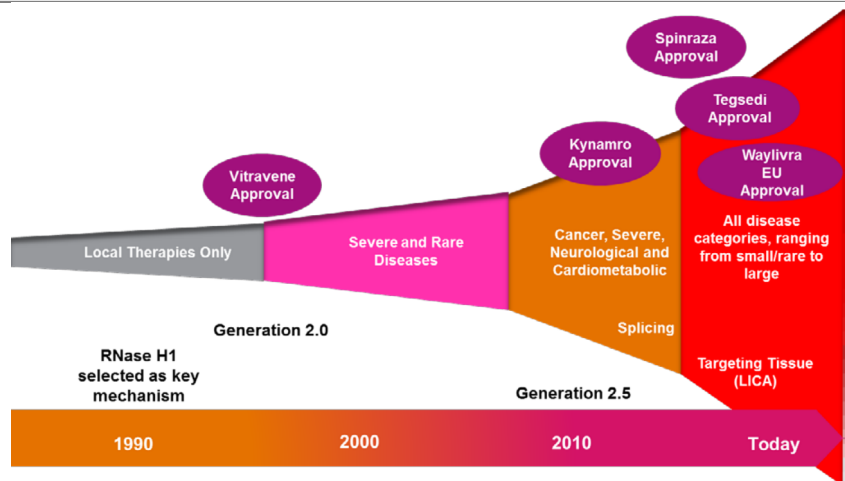
새로운 mesyl phosphoramidate(MsPA) backbone도 연구개발 중이다. 기존의 Phosphorothioate (PS)의 약점 중 하나는 지속력이 짧다는 것인데 이를 개선시켜줄 수 있을 것으로 기대된다.

그림 61. Antisense drug의 원리



자료: Ionis Pharmaceuticals, 미래에셋증권 리서치센터

그림 62. Ionis Pharmaceuticals의 신약개발 히스토리



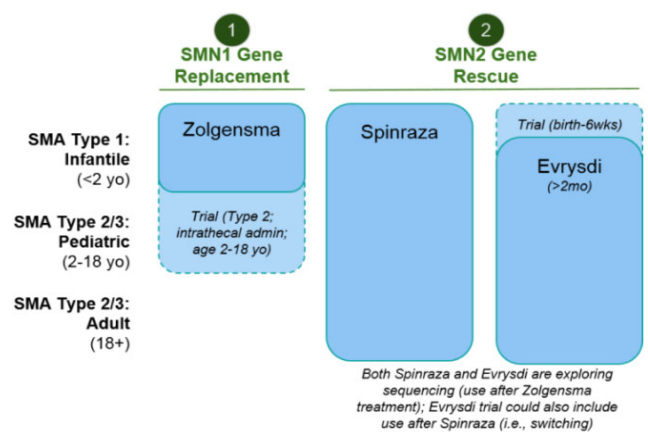
자료: Nature portfolio, 미래에셋증권 리서치센터

그림 63. 척수성근위축증 환자 분포

Type 1	Type 2	Type 3	Type 4
Werdnig-Hoffmann Disease	Dubowitz Syndrome	Kugelberg-Welander Disease	< 5% of all SMA cases
60% of all SMA cases	Approximately 20-30% of all SMA cases	Approximately 10-20% of all SMA cases	Number of SMN2 Copies ~Four to Eight
Number of SMN2 Copies ~Two	Number of SMN2 Copies ~Three or Four	Number of SMN2 Copies ~Three or Four	
Onset: < 6 months	Onset: 6-18 months	Onset: > 18 months	Onset: Adulthood
Unable to sit without support. Experiences trouble breathing, coughing, and swallowing	Unable to stand or walk without support. May gradually experience trouble breathing, coughing, and swallowing	Able to stand alone and walk, but may lose the ability to walk. May experience slight tremors and muscle weakness	Able to stand alone and walk, but may lose mobility over time. May experience slight tremors and muscle weakness
Most infants with SMA type 1 do not survive past age 2	With early diagnosis and care, people with SMA type 2 can survive well into adulthood	People with SMA type 3 typically have a normal life expectancy	People with SMA type 4 typically have a normal life expectancy

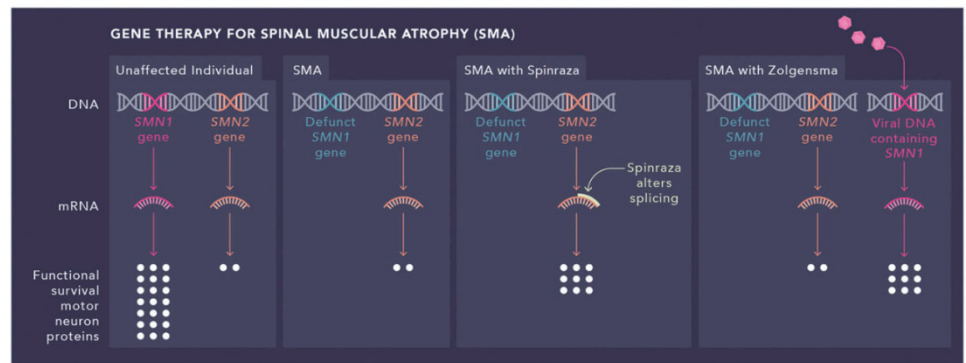
자료: gilletechildrens.org, 미래에셋증권 리서치센터

그림 64. 척수성근위축증치료제 적용환자군



자료: bluematterconsulting, 미래에셋증권 리서치센터

그림 65. 척수성근위축증 치료제별 치료방법

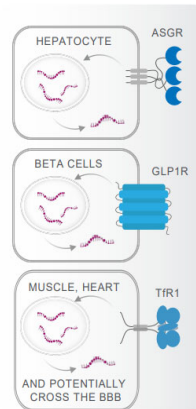


자료: PNAS(2019), 미래에셋증권 리서치센터

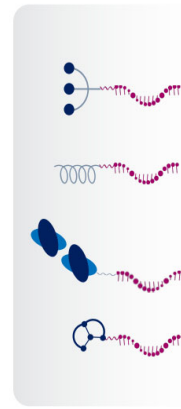
그림 66. LICA 플랫폼의 지속적 확장

Multiple Tissues

- Liver
- Pancreas
- Muscle
- Many others in research stage

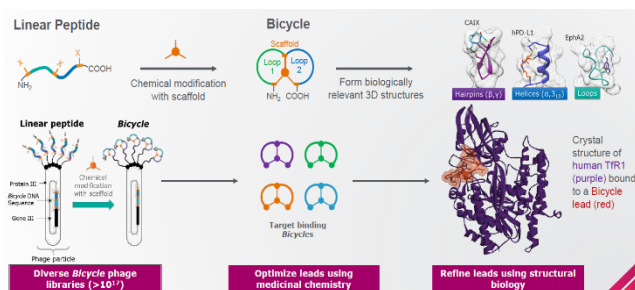
**Multiple Ligands**

- Carbohydrates
- Traditional peptides
- Antibodies and FAB fragments
- Constrained peptides & small protein mimics



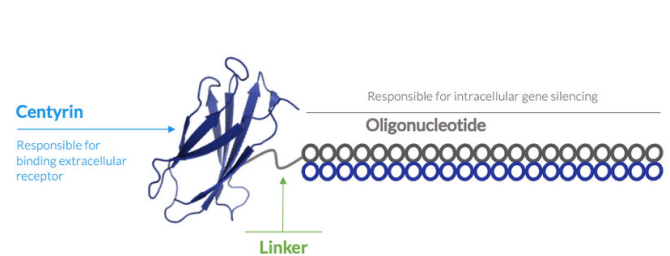
자료: Ionis Pharmaceuticals, 미래에셋증권 리서치센터

그림 67. Bicycle therapeutics의 플랫폼 기술



자료: Bicycle therapeutics, 미래에셋증권 리서치센터

그림 68. Aro Biotherapeutics의 플랫폼 기술



자료: Aro Biotherapeutics, 미래에셋증권 리서치센터

표 10. Conjugate 변화를 통해 투여량 조절

화합물	Mol wt	Conjugate Dose(mg/kg)	Theoretical Clinical Dose(mg)
ASO	~5,400		210
ASO-Fab	~55,000	~33	2,140
siRNA-Fab	~65,000		910
ASO-mAb	~155,000	~93	6,030
siRNA-mAb	~165,000		2,310
ASO-centyrin	~15,000	~9	580
ASO-Bicycle	~7,400	~4	290
siRNA-Bicycle	~17,000		240

자료: Ionis Pharmaceuticals, 미래에셋증권 리서치센터

그림 69. Ionis가 출시한 치료제 매출 추이

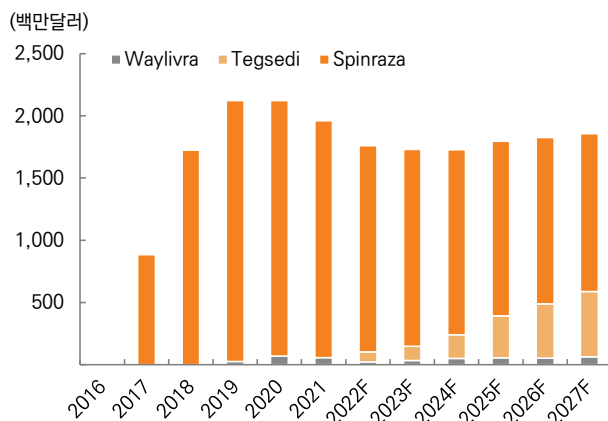


그림 70. 척수성근위축증치료제 매출 추이 및 전망

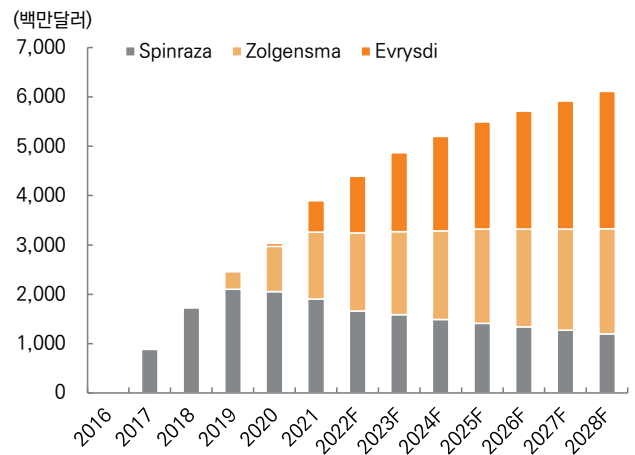


표 11. 2022년 주요 임상 이벤트

제품명/파이프라인명	적응증	1H22	2H22
Eplontersen	유전성아밀로이드 다발신경병증		임상 3상 결과 및 서류제출
ION449 (PCSK9)	심혈관계질환	임상 2b상 결과	
Fesomersen (FXI)	혈전증		임상 2b상 결과
IONIS-AGT-LRx	저항성고혈압		임상 2b상 결과
Donidalorsen	유전성혈관부종	임상 2상 결과	
IONIS-C9Rx (BII078)	C9-근위축성 측삭경화증	임상 2상 결과	
Cimdelirsen (GHR)	말단비대증		임상 2상 결과

자료: Ionis Pharmaceuticals, 미래에셋증권 리서치센터

표 12. Ionis 주요 임상 파이프라인

제품명/파이프라인명	적응증	임상단계	파트너사
Eplontersen	유전성 아밀로이드증 신경병증	임상 3상	아스트라제네카
	비유전성 아밀로이드성 신경병증	임상 3상	아스트라제네카
Olezarsen	가족성 유미소혈증 증후군	임상 3상	
	중증 고중성지방혈증	임상 3상	
Pelacarsen	심혈관계질환	임상 3상	노바티스
Donidalorsen	유전성 혈관부종	임상 3상	
ION363	근위축성측삭경화증	임상 3상	

자료: Ionis Pharmaceuticals, 미래에셋증권 리서치센터

레귤러스 Regulus Therapeutics (RGLS US)

miRNA 치료제, RNA 조절의 허브

Bloomberg
최고목표주가

USD 2.00

상승여력: 639.9%

서미화 mihwa.seo@miraeasset.com

회사개요

Regulus Therapeutics: miRNA MOA를 이용한 치료제 개발

- 2007년 9월 Alnylam Pharmaceuticals와 Ionis Pharmaceuticals에 의해 설립
- 질병에서 특이적으로 발현이 늘어나거나 줄어든 miRNA를 대상으로 anti-miRNA, mimic-miRNA 치료제를 만들 수 있음
- 알포트증후군치료제 Lademirsen(RG-012), 상염색체 우성 다낭성 신장질환치료제 RGLS8429가 주요 파이프라인

투자포인트

miRNA 치료제를 만들기 위한 다양한 정보 보유

- 사람과 쥐 조직에서의 miRNA의 발현, 조직으로 전달 시 기능적 전달체와의 조합 등에 관련된 정보를 보유
- 체내 안정성을 위해 phosphorothioate backbone을 사용하고 간세포로 전달을 위해 GalNAc conjugate를 사용

향후 카탈리스트

알포트증후군치료제 Lademirsen 결과가 중요

- 알포트증후군치료제 Lademirsen(RG-012)은 22년 2월 임상 2상 환자모집이 완료. 23년 상반기 최종 결과 예상. 긍정적인 결과 확인 시 플랫폼 가치 부각
- 2H22 상염색체 우성 다낭성 신장질환치료제 RGLS8429 임상 1a상 탑라인 결과 및 1b상 개시 예정

Key data



현재주가 (22/04/08, USD)

0.27

시가총액 (USD)

0.0

거래소

NASDAQ CM

시가총액 (조원)

0.05

EPS 성장률 (22F, %)

-29.7

P/E (22F, x)

-

MKT P/E (22F, x)

19.8

배당수익률 (%)

-

Bloomberg Rating

매수	보유	매도
67%	33%	0%

Share performance

주가상승률(%)	1개월	6개월	12개월
절대주가	-5.2	-64.4	-80.4
상대주가	-11.2	-65.4	-82.0

Earnings and valuation metrics

결산기 (12월)	12/19	12/20	12/21	12/22F	12/23F	12/24F
매출액 (십억USD)	0.0	0.0	0.0	-	0.0	-
영업이익 (십억USD)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-
영업이익률 (%)	-246.4	-141.5	-	-	496.0	-
순이익 (십억USD)	-0.02	-0.02	-0.03	-0.03	-0.03	-
EPS (USD)	-1.08	-0.45	-0.32	-0.23	-0.21	-0.23
ROE (%)	-	-68.3	-68.7	-	-	-
P/E (배)	0.0	0.0	0.0	-	-	-
P/B (배)	0.9	3.5	0.8	-	-	-

주: GAAP

자료: 레귤러스, Bloomberg, 미래에셋증권 리서치센터

I. Regulus의 경쟁력

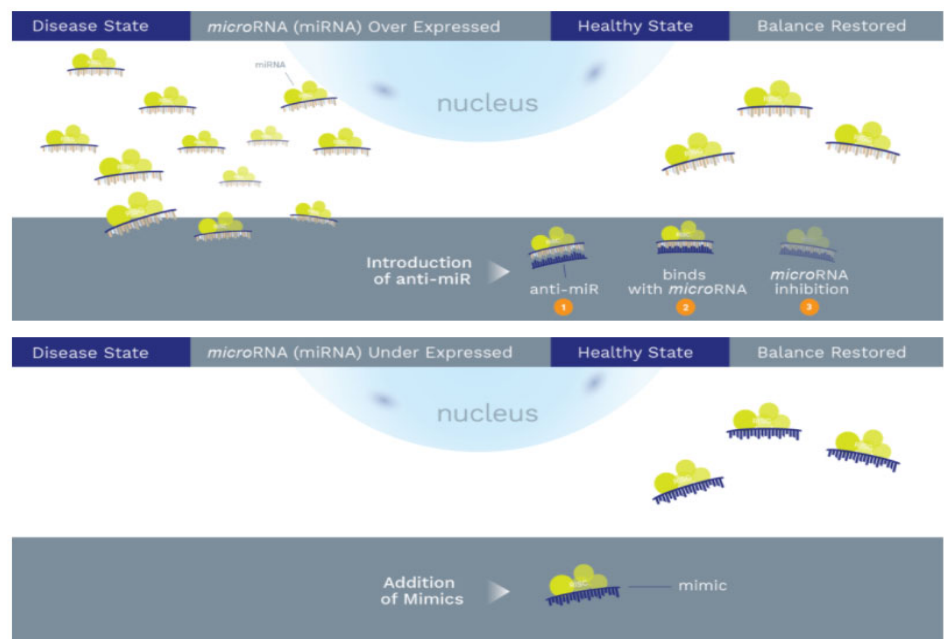
1. 1H23 Lademirsen 2상 결과가 중요

miRNA는 1993년 *C. elegans*(예쁜꼬마선충)에서 처음 발견되어 인간을 포함한 거의 모든 종에서 확인되었다. 또한, 여러 종에 걸쳐 보존되어 있어 진화적 중요성을 가지고 있다. 20~25개의 nucleotides로 구성되어있으며, RNA의 기능을 억제하는 역할을 할 수 있다. 질병이 발생되었을 때 발현이 크게 달라지는 miRNA가 존재하는데 이러한 miRNA는 치료제로 잠재력을 가지고 있다. 약 2,600개의 miRNA가 예측되었으며 그 중 600개 정도가 검증되어 있어 치료제 개발 기회가 많이 남아있다고 할 수 있다. 정상인 대비 환자에서 발현이 줄어든 miRNA가 있다면 mimic-miRNA를 넣어주어 miRNA가 기능을 할 수 있게 도와주고, 발현이 증가된 miRNA가 있다면 anti-miRNA로 발현을 낮춰주어 하위에 존재하는 유전자들의 기능을 활성화 시켜줄 수 있다.

Regulus는 약물의 체내 안정성을 위해 phosphorothioate backbone을 사용하고 간세포로의 전달을 위해 GalNAc conjugate를 사용하였다. 사람과 쥐 조직에서의 miRNA의 발현, 조직으로 전달 시 기능적 전달체와의 조합 등에 관련된 정보를 보유하고 있다.

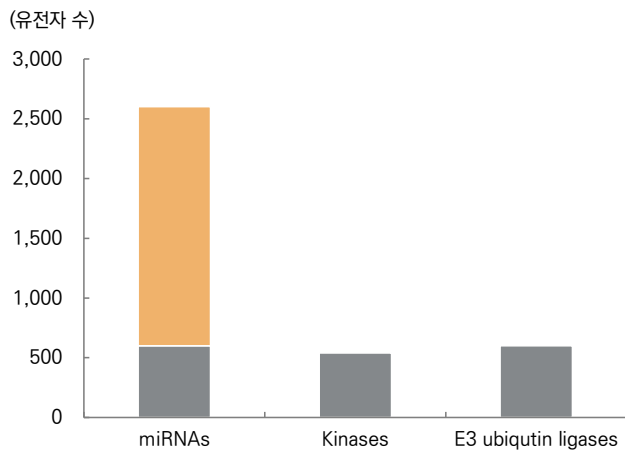
Regulus가 현재 빠르게 개발 중인 치료제는 알파트증후군치료제 Lademirsen(RG-012)이다. 22년 2월 임상 2상 환자모집이 완료되었으며, 23년 상반기 최종 데이터를 확인할 수 있을 것으로 보인다. 젠자임이 파트너사로 임상 2상 결과가 좋거나 임상 3상 진입 시 25m\$ 마일스톤을 추가로 수취할 수 있다. 23년 2분기 결과가 중요한 이유는 Regulus가 가지고 있는 miRNA 플랫폼의 효능을 입증할 수 있기 때문이다.

그림 71. miRNA를 이용한 치료제 기전



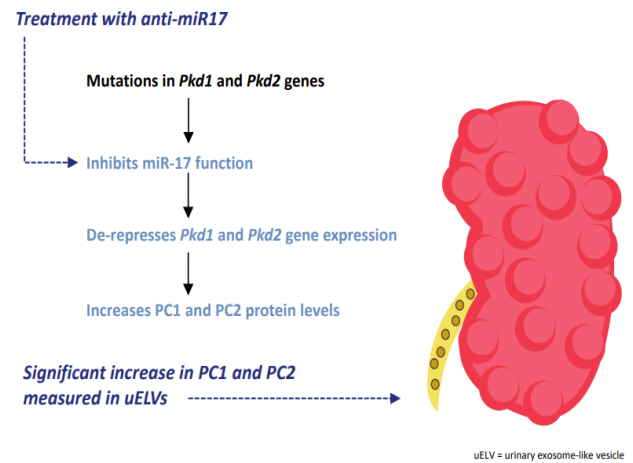
자료: Regulus Therapeutics, 미래에셋증권 리서치센터

그림 72. miRNA 유전자 수



자료: Regulus Therapeutics, 미래에셋증권 리서치센터

그림 73. 상염색체 우성 다낭성 신장질환에서 RGLS8429 역할



자료: Regulus Therapeutics, 미래에셋증권 리서치센터

표 13. 주요 임상 파이프라인

화합물	적응증	임상단계	파트너사	계획
Lademirsen(RG-012)	알포트증후군	임상 2상	사노피 제자임	1H23 final data
RGLS8429	상염색체 우성 다낭성 신장질환	임상 1상		2H22 탑라인 결과 및 1b상 개시

자료: Regulus Therapeutics, 미래에셋증권 리서치센터

준비된 RNA 치료제 전문 CDMO

Not Rated

서미화 mihwa.seo@miraesaset.com

회사개요

에스티팜: Oligo CDMO에 대한 준비가 되어 있는 기업

- 1983년 삼천리제약으로 설립되어 2010년 동아쏘시오그룹의 자회사로 편입됨
- 뉴클레오시드(nucleoside) 계열 API공급을 시작으로, 최근 Oligonucleotide, mRNA CDMO 인프라 구축으로 늘어나는 시장 수요에 선대응하고 있음
- 자회사 LEVATIO는 mRNA 및 CAR-NKT 세포를 이용한 임상을 진행 중이며 나스닥 상장을 목표로 하고 있음

투자포인트

대부분의 RNA 관련 치료제 CDMO 수주 가능

- RNA 치료제 시장규모가 급격히 커지며 CDMO에 대한 수요도 급증
- Oligonucleotide는 실제 수주가 증가하였고, 매출도 20년 452억원에서 21년 865억원으로 증가
- mRNA 의약품 CDMO 준비로 capping, LNP 기술에 대한 권리 확보

2022년 카탈리스트

수요가 높아지는 RNA CDMO

- RNA 치료제 시장이 커지는 것 대비 CDMO 생산 CAPA 부족으로 수주 확대 예상
- mRNA 치료제 핵심기술 중 capping, LNP 기술을 확보하여 추후 특허분쟁 리스크가 낮아 초기 임상 단계 파이프라인을 가진 기업의 선호도 높을 것으로 판단
- 글로벌 oligonucleotide 합성 시장은 2021년 6.3b\$에서 연평균 17.6% 성장하여 2026년 14.1b\$로 성장할 것으로 예측되고 있음

Key data



현재주가(22/4/11, 원)	92,600	시가총액(억원)	17,417
영업이익(22F, 억원)	121	발행주식수(백만주)	19
Consensus 영업이익(22F, 억원)	193	유동주식비율(%)	52.1
EPS 성장률(22F, %)	198.5	외국인 보유비중(%)	0.0
P/E(22F, x)	174.8	베타(12M) 일간수익률	1.25
MKT P/E(22F, x)	10.5	52주 최저가(원)	83,400
KOSDAQ	921.83	52주 최고가(원)	144,500

Share performance

주가상승률(%)	1개월	6개월	12개월
절대주가	-7.0	8.2	-1.4
상대주가	-10.1	11.8	5.8

Earnings and valuation metrics

결산기 (12월)	2019	2020	2021	2022F	2023F	2024F
매출액 (억원)	933	1,241	1,656	2,186	2,603	3,010
영업이익 (억원)	-267	-188	56	121	161	181
영업이익률 (%)	-28.6	-15.1	3.4	5.5	6.2	6.0
순이익 (억원)	-185	-121	33	100	130	146
EPS (원)	-993	-651	177	530	692	776
ROE (%)	-5.9	-4.1	1.1	3.1	4.0	4.4
P/E (배)	-	-	784.2	174.8	133.7	119.3
P/B (배)	1.8	6.6	8.1	5.4	5.3	5.3
배당수익률 (%)	0.0	0.0	0.4	0.5	0.5	0.5

주: K-IFRS 연결 기준, 순이익은 지배주주 귀속 순이익

자료: 에스티팜, 미래에셋증권 리서치센터

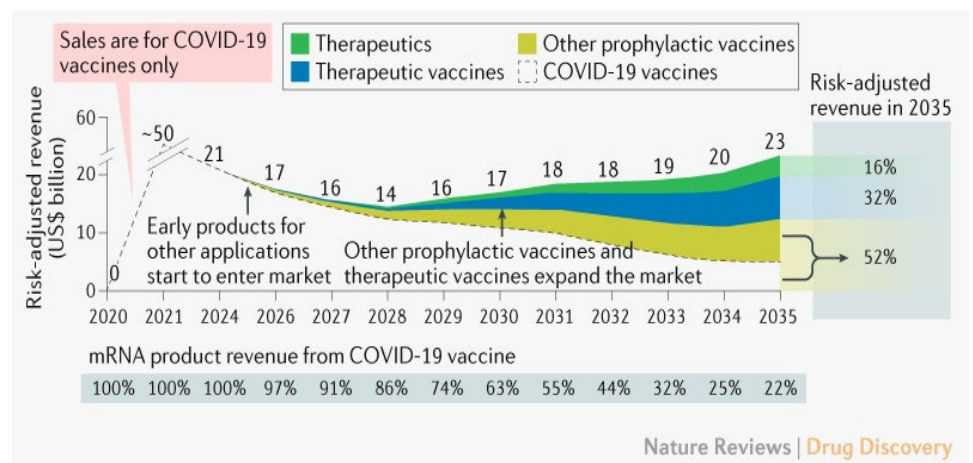
I. 에스티팜의 경쟁력

1. RNA 치료제 시장의 급격한 변화

2020년 코로나 팬더믹으로 mRNA 백신이 개발되면서 RNA 치료제에 대한 관심이 높아졌다. RNA 치료제 임상 또한 더 활발히 개시되고 있다. 2020년 80건에서 2021년 135건이 개시되며 연간 68.8% 증가하였다. 현재 개발 중으로 예상되는 RNA 치료제 후보물질은 1,303개이다. RNA 치료제는 2016년 ASO를 이용한 뒤센근이영양증치료제 Exondys51, 척수성근위축증치료제 Spinraza, 2018년 siRNA를 이용한 아밀로이드증치료제 Onpattro 등이 FDA 승인을 받아, 승인된 RNA 치료제는 12개이다. ASO 치료제 승인 후 6년, siRNA 치료제 승인 후 4년이 지난 시점으로 RNA 치료제 시장이 막 열리기 시작한 단계로 볼 수 있다. 2020년까지만 하더라도 임상 2상을 시작하는 RNA 치료제 파이프라인 비율이 높지 않았고, 희귀질환치료제가 대부분이었기 때문에 CDMO에 대한 수요가 높지 않았다. 하지만 코로나 mRNA 백신 허가과 고지혈증치료제(만성질환으로 환자 수가 많음. 미국의 경우 1,600만명 예상) Leqvio의 허가는 RNA 치료제 CDMO시장의 밝은 전망을 제시하였다. 이후 Janssen의 만성 B형간염치료제(전세계 환자 3억명) JNJ-3989(24년말 허가 예상; 원개발사 Arrowhead pharmaceuticals), Vir Biotechnology의 VIR-2218(25년 허가 예상; 원개발사 Alnylam)등 환자 수가 많은 치료제도 등장할 예정이다. 급격히 바뀐 RNA 치료제 시장은 오랜시간동안 nucleotide API를 공급했던 에스티팜에게 기회가 되었다.

단기적으로 과도하게 커진 mRNA 의약품 시장은 코로나19 백신 수요의 감소와 신제품 출시의 공백으로 감소할 수 있으나 다른 예방백신, 치료백신 등의 등장으로 2028년부터 다시 성장하여 2035년에는 230억달러까지 성장할 것으로 예상된다.

그림 74. mRNA 기술 시장의 진화에 대한 예측



자료: Nature Review Drug Discovery(2021), 미래에셋증권 리서치센터

2. 올리고뉴클레오타이드: 늘어나는 수요

에스티팜은 급증하는 Oligonucleotide 수요 대응을 위해 20년과 21년 3번의 공장 증설을 진행하였다. 현재 CAPA는 2 mole(약 600 kg)으로 22년 4분기 6.4 mole(약 2톤), 24년 3분기 10.2 mole(약 3톤), 26년 1분기 14 mole(약 4톤)으로 순차적으로 증가할 예정이다. 경쟁사인 니또덴 코아벤시아는 1.4톤으로 23년 3톤으로 증설될 것으로 예상되며, 에질런트는 2톤으로 증설이 예상된다.

에스티팜은 monomer, oligomer를 동시에 생산할 수 있으며, 글로벌제약사와의 실무경험으로 트랙레코드를 쌓아 수주가 꾸준히 증가하고 있다. 상업화된 파이프라인 1개를 포함해 다수의 임상 파이프라인에 대한 시료를 공급 중이다.

표 14. 올리고 CAPA

Oligo 생산	현재	4Q22	3Q24	1Q26
mole	2	6.4	10.2	14
kg(mole당 300 kg 가정시)	600	1,920	3,060	4,200
총 CAPA(배수, X)		3.2	5.1	7

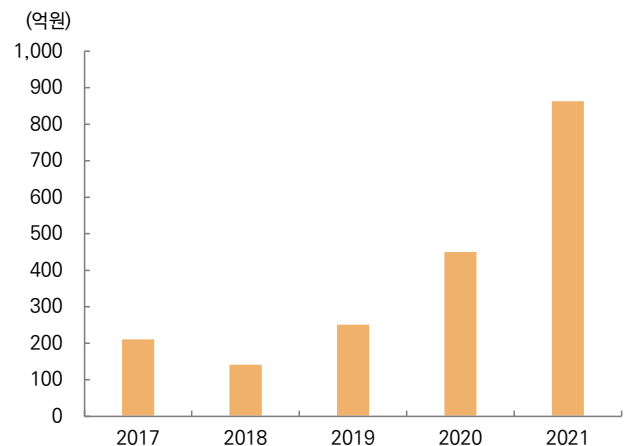
자료: 에스티팜, 미래에셋증권 리서치센터

그림 75. 에스티팜 올리고 수주 파이프라인(일부)

파트너사	적응증	임상단계
글로벌제약사A	고지혈증	상업화
글로벌제약사A	동맥경화증	임상 3상
글로벌바이오텍	MDS/MF	임상 3상
글로벌제약사B	심혈관 질환	임상 3상
글로벌제약사C	B형 간염	임상 3상
글로벌제약사D	혈우병	임상 3상
글로벌제약사E	심혈관 질환	임상 2상
글로벌제약사F	혈전증	임상 2상

자료: 에스티팜, 미래에셋증권 리서치센터

그림 76. 에스티팜 올리고 CDMO 매출 추이



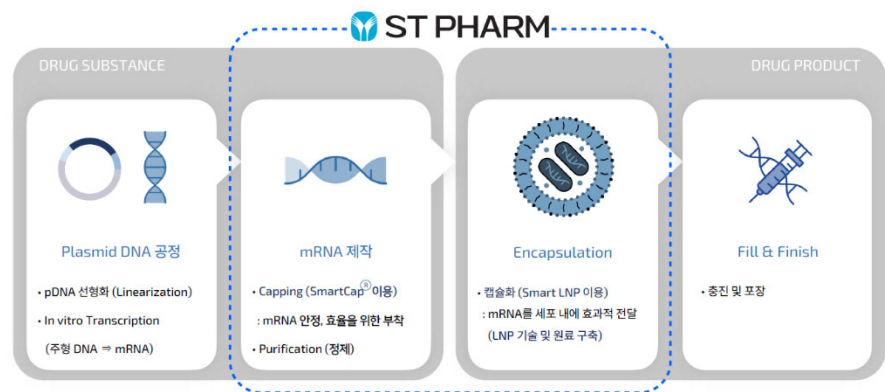
자료: 에스티팜, 미래에셋증권 리서치센터

3. mRNA: CDMO를 위한 특허 확보

에스티팜은 mRNA 치료제 CDMO를 위한 준비로 1) capping 기술, 2) LNP 기술에 대한 특허를 확보하였다.

에스티팜이 확보한 capping 기술과 LNP기술은 임상적 검증이 되어야 수주에 유리하다. 따라서 1) STP2104 임상을 통해 안정성 및 기존 기술 대비 비열등성 또는 그 이상의 효과를 보여주거나, 2) 임상 중인 고객사의 mRNA 치료제에 적용하여 효과를 입증하는 것이 필요할 것으로 보인다. STP2104 임상은 3월 24일 식약처로부터 1상 IND 승인을 받은 상황으로, STP2104는 제네반트의 LNP 기술과 SMARTCAP이라는 capping 기술이 적용되어 임상이 진행될 예정이다.

그림 77. mRNA 백신/치료제 제조 공정 프로세스



자료: 에스티팜, 미래셋증권 리서치센터

표 15. mRNA 생산설비

위치	반월 mRNA 공장(1층)	반월 mRNA 공장 시설 확충(1층)	반월 mRNA 공장 시설 확충(3,5층)
완료시기	2020. 08	2021. 05	논의 중
용도	비임상 연구용	Mid-scale(GMP)	Large-scale(GMP)
생산량		밀리그램-밀리그램/월	100-120g/월

자료: 에스티팜, 미래셋증권 리서치센터

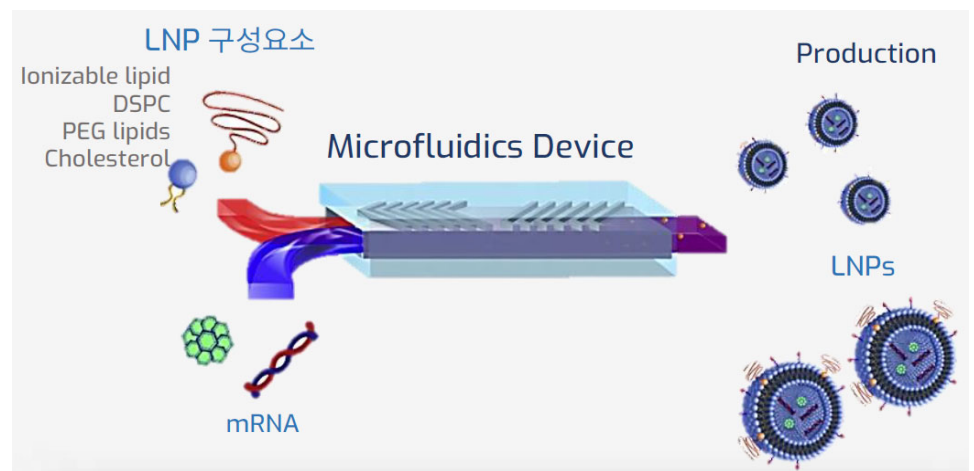
1) SMARTCAP®: Capping 기술

모더나와 화이자의 mRNA 코로나 백신은 TriLink Biotechnologies의 CleanCap 기술을 이용하고 있다. CleanCap 기술은 95% 효율로, mRNA를 capping하는 시간과 장비, 단계 수를 축소시킨 기술이다. 에스티팜은 이화여대 이혁진 교수와 공동연구 협약을 통해 SmartCap 기술을 확보하였는데 TriLink의 cap analog가 3개인데 비해 SmartCap 기술의 cap analog는 30개로 다양성을 높여 후보물질에 따라 다양한 cap 적용이 가능하다. 초기 데이터에서 경쟁사와 유사한 mRNA 발현을 확인하였다. 2020년 10월 국내 특허 등록 완료 후 국제 특허 진행중이다.

2) LNP 기술

에스티팜은 3개의 LNP 기술을 확보하였다. 1) 라이선스인을 통해 제네란트의 LNP 기술을 확보하였고, 2) 에스티팜 자체 개발 STLNP™은 2020년 국내 특허 출원 완료하였다. 3) SMARTLNP™은 이화여대 이혁진 교수와의 공동연구를 통해 개발 중이다. LNP 대량 생산을 위한 시스템도 구축 중인데 인벤티지랩(MF 설비 제조사)과 포항공대 김동표 교수와 공동 연구를 통해 현재 140 채널 양산 검증을 완료하였다.

그림 78. mRNA 대량생산을 위한 설비(microfluidics device)



자료: 에스티팜, 미래에셋증권 리서치센터

표 16. 에스티팜 실적추정

	1Q21	2Q21	3Q21	4Q21	1Q22F	2Q22F	3Q22F	4Q22F	2021	2022F	2023F
매출액	273	404	463	517	469	548	555	614	1,656	2,186	2,603
YoY	35.2%	19.5%	106.8%	8.3%	72.1%	35.9%	19.8%	18.7%	33.5%	32.0%	19.1%
저분자화합물	29	46	6	98	43	47	45	99	179	234	258
올리고	85	207	308	265	256	331	339	344	865	1,270	1,609
제네릭	90	80	69	95	99	96	90	104	334	389	428
정밀화학	2	6	3	1	3	3	3	4	12	13	14
기타 용역 매출	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0
CRO 등	67	64	77	57	68	70	78	63	265	280	294
영업이익	(65)	49	78	(6)	14	44	39	25	56	121	161
YoY	적지	흑전	흑전	적전	흑전	-10.0%	-50.1%	흑전	흑전	117.5%	32.7%
당기순이익	(51)	57	77	(50)	14	39	35	22	34	109	143
YoY	적지	124.1%	흑전	적지	흑전	-31.2%	-55.3%	흑전	흑전	223.6%	30.7%

자료: 에스티팜, 미래에셋증권 리서치센터

에스티팜 (237690)

예상 포괄손익계산서 (요약)

(억원)	2021	2022F	2023F	2024F
매출액	1,656	2,186	2,603	3,010
매출원가	1,079	1,471	1,751	2,017
매출총이익	577	715	852	993
판매비와관리비	522	594	691	813
조정영업이익	56	121	161	181
영업이익	56	121	161	181
비영업손익	-43	6	5	5
금융손익	-42	6	5	6
관계기업등 투자손익	0	0	0	0
세전계속사업손익	13	127	166	186
계속사업법인세비용	-21	18	23	26
계속사업이익	34	109	143	160
중단사업이익	0	0	0	0
당기순이익	34	109	143	160
지배주주	33	100	130	146
비지배주주	1	10	13	14
총포괄이익	51	109	143	160
지배주주	48	102	133	149
비지배주주	3	8	10	11
EBITDA	200	269	309	328
FCF	-445	-293	74	200
EBITDA 마진율 (%)	12.1	12.3	11.9	10.9
영업이익률 (%)	3.4	5.5	6.2	6.0
지배주주귀속 순이익률 (%)	2.0	4.6	5.0	4.9

예상 재무상태표 (요약)

(억원)	2021	2022F	2023F	2024F
유동자산	2,441	2,324	2,569	2,839
현금 및 현금성자산	392	505	489	601
매출채권 및 기타채권	641	762	877	947
재고자산	808	958	1,102	1,191
기타유동자산	600	99	101	100
비유동자산	2,544	2,377	2,230	2,082
관계기업투자등	0	0	0	0
유형자산	2,091	1,949	1,807	1,665
무형자산	126	121	115	110
자산총계	4,986	4,702	4,798	4,921
유동부채	754	255	293	339
매입채무 및 기타채무	214	255	293	339
단기금융부채	156	0	0	0
기타유동부채	384	0	0	0
비유동부채	972	1,181	1,191	1,202
장기금융부채	919	1,119	1,119	1,119
기타비유동부채	53	62	72	83
부채총계	1,725	1,436	1,484	1,541
지배주주지분	3,229	3,225	3,261	3,313
자본금	94	94	94	94
자본잉여금	1,957	1,957	1,957	1,957
이익잉여금	1,156	1,162	1,198	1,250
비지배주주지분	31	40	53	67
자본총계	3,260	3,265	3,314	3,380

예상 현금흐름표 (요약)

(억원)	2021	2022F	2023F	2024F
영업활동으로 인한 현금흐름	73	-293	74	200
당기순이익	34	109	143	160
비현금수익비용가감	245	160	166	168
유형자산감가상각비	142	142	142	142
무형자산상각비	2	6	6	6
기타	101	12	18	20
영업활동으로인한자산및부채의변동	-214	-544	-212	-102
매출채권 및 기타채권의 감소(증가)	-65	-118	-113	-69
재고자산 감소(증가)	-373	-150	-145	-89
매입채무 및 기타채무의 증가(감소)	82	24	23	27
법인세납부	0	-18	-23	-26
투자활동으로 인한 현금흐름	-80	465	5	6
유형자산처분(취득)	-512	0	0	0
무형자산감소(증가)	-1	0	0	0
장단기금융자산의 감소(증가)	399	459	0	0
기타투자활동	34	6	5	6
재무활동으로 인한 현금흐름	-1	-50	-94	-94
장단기금융부채의 증가(감소)	-194	44	0	0
자본의 증가(감소)	209	0	0	0
배당금의 지급	0	-94	-94	-94
기타재무활동	-16	0	0	0
현금의 증가	6	113	-15	111
기초현금	386	392	505	489
기말현금	392	505	489	601

자료: 에스티팜, 미래에셋증권 리서치센터

예상 주당가치 및 valuation (요약)

	2021	2022F	2023F	2024F
P/E (x)	784.2	174.8	133.7	119.3
P/CF (x)	93.1	64.8	56.4	53.1
P/B (x)	8.1	5.4	5.3	5.3
EV/EBITDA (x)	131.3	66.8	58.3	54.6
EPS (원)	177	530	692	776
CFPS (원)	1,495	1,430	1,641	1,745
BPS (원)	17,171	17,148	17,340	17,616
DPS (원)	500	500	500	500
배당성향 (%)	278.5	86.1	65.9	58.8
배당수익률 (%)	0.4	0.5	0.5	0.5
매출액증가율 (%)	33.4	32.0	19.1	15.6
EBITDA증가율 (%)	-	34.5	14.9	6.1
조정영업이익증가율 (%)	-	116.1	33.1	12.4
EPS증가율 (%)	-	199.4	30.6	12.1
매출채권 회전율 (회)	3.1	3.2	3.2	3.4
재고자산 회전율 (회)	2.6	2.5	2.5	2.6
매입채무 회전율 (회)	12.3	10.5	10.7	10.6
ROA (%)	0.7	2.3	3.0	3.3
ROE (%)	1.1	3.1	4.0	4.4
ROIC (%)	5.2	3.1	3.9	4.3
부채비율 (%)	52.9	44.0	44.8	45.6
유동비율 (%)	323.9	912.7	876.4	837.8
순차입금/자기자본 (%)	7.5	15.8	16.0	12.4
조정영업이익/금융비용 (x)	1.1	0.0	0.0	0.0

Global X Genomics & Biotechnology ETF (GNOM US)

유전자 특화 바이오텍 ETF

서미화 mihwa.seo@miraeasset.com

유전자 관련 기술에 대한 분산투자

유전자 관련 혁신 기술에 대한 전반적인 투자 가능

- YTD 주가 상승률: GNOM(-24%) vs. S&P500(-5.8%), S&P바이오(9.0%), S&P제약(4.8%)
- 중소형 바이오텍 투자 ETF인 XBI 대비 유전체 분석부터 유전자 치료제, RNA 치료제까지 전반적으로 유전자 관련 기업에 대한 투자 가능
- 코로나 mRNA 백신 등장 이후 유전자 분석부터 치료제까지 유전자 관련 시장에 대한 관심 및 투자가 많아지며 연구개발도 활기

성장성이 높은 치료제

성장성이 높은 치료제 시장의 개화기 단계

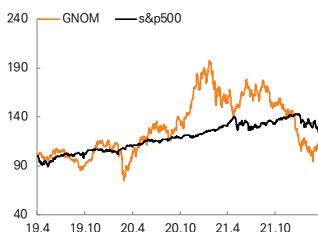
- 유전자 치료제, RNA 치료제 모두 초기 임상 파이프라인이 많아 최종 상업화까지 임상에 실패하는 이벤트 다수 발생 가능
- 하지만 현재까지 해결하지 못했던 난치병, 희귀질환에 대한 치료제 연구개발이 가능하고, 조절불가능한 질병단백질을 새로운 접근법을 통해 해결 가능
- 만성질환이나 아직 치료제가 개발되지 않은 영역에 도전하고 있어 성장지속성이 있음

Risk

임상결과들이 가장 중요한 변수

- 산업의 펀더멘탈 훼손이 아닌 전체 시장의 변동성 확대에 의한 하락으로 판단
- 새로운 모달리티를 적용한 신약개발을 진행하고 있는 기업이 많아 PoC(Proof of Concept)를 확인하는 것이 중요하고 그렇지 못할 경우 기업의 리스크가 될 수 있음

Key data



운용사	글로벌 X	Beta	(22-04-07)
설정일	2019-04-09	S&P 500	1.06
순자산 (백만USD)	157	MSCI EAFE	1.01
Total Expense Ratio (%)	0.5%	MSCI Emg. Mkts	1.03
구성 종목 수	40	표준편차	31.50%

Share performance

주가상승률(%)	1개월	6개월	12개월
절대주가	7.6	-28.3	-31.5
상대주가	0.8	-30.3	-37.0

구성 종목 상위 5개

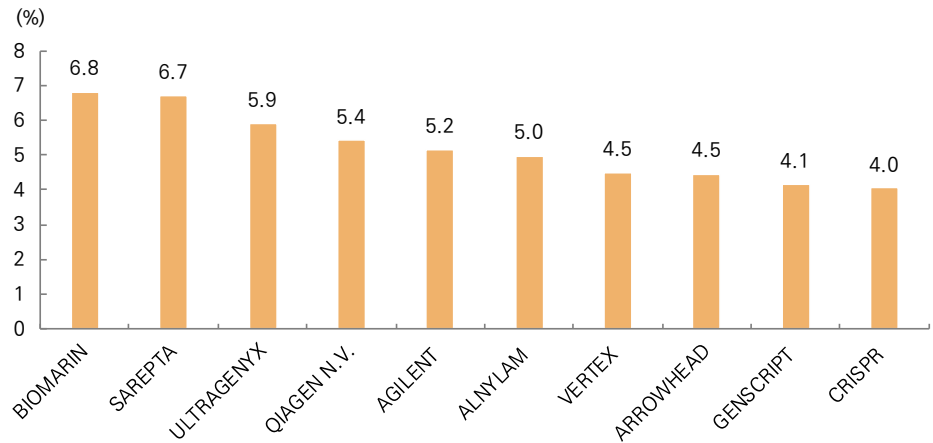
순위	기업명	비중
1	BIOMARIN	6.82%
2	SAREPTA	6.71%
3	ULTRAGENYX	5.90%
4	QIAGEN N.V	5.42%
5	AGILENT	5.15%

국가별 비중

순위	국가명	비중
1	미국	80.4%
2	네덜란드	6.9%
3	중국	4.5%
4	스위스	4.0%
5	독일	1.8%

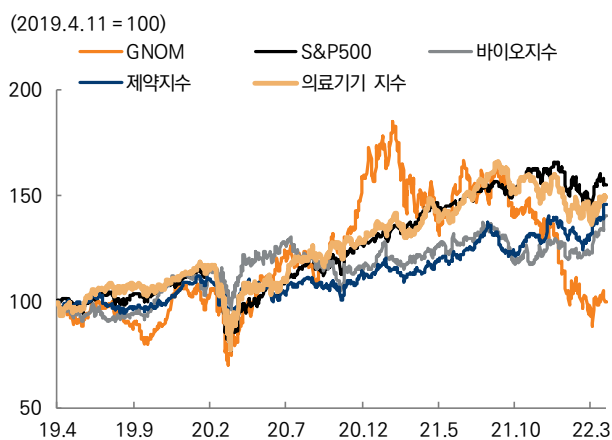
ETF 관련 주요 차트

그림 79. Global X Genomics & Biotechnology ETF 상위 구성종목



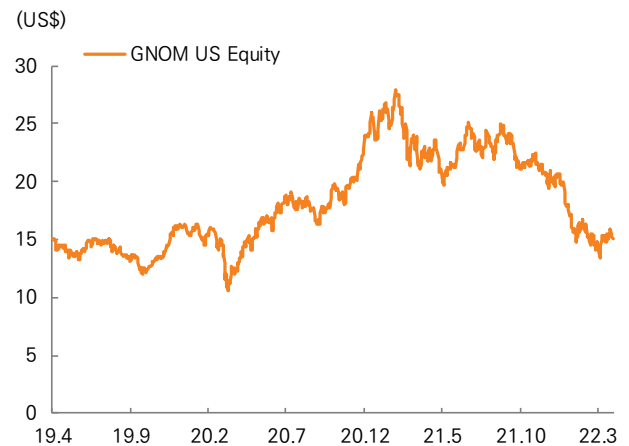
자료: Global X, Bloomberg, 미래에셋증권 리서치센터

그림 80. S&P 500 지수 및 헬스케어 주요지수 대비 상대 주가 추이



자료: Bloomberg, 미래에셋증권 리서치센터

그림 81. GNOM 주가 추이



자료: Bloomberg, 미래에셋증권 리서치센터

표 17. GNOM구성종목

회사명	시가총액 (USD bn)	주가변화				매출액		영업이익률		P/E(X)		P/B(X)	
		1개월	3개월	1년	YTD	22E	23E	22E	23E	22E	23E	22E	23E
바이오머린 파마수티컬	15.8	13.2	-3.4	11.6	-2.7	2103.2	2728.4	4.4	20.5	54.1	21.7	3.5	3.2
사렘타 세라퓨틱스	7.7	13.0	15.2	24.7	-2.3	892.6	1062.7	-45.0	-32.5	-	-	9.1	8.8
울트라제닉스 파마수티컬	5.7	25.2	12.5	-20.9	-2.6	374.5	488.9	-117.9	-66.0	-	-	7.5	8.4
퀴아젠	11.1	11.7	-2.5	-4.3	-11.7	2094.1	2153.8	28.0	28.7	23.9	22.4	3.3	2.9
애질런트 테크놀로지스	40.5	3.5	-8.0	2.2	-15.5	6733.2	7204.5	26.2	26.9	27.6	25.1	6.8	6.3
엘니일렘 파마수티컬스	19.7	5.5	10.4	18.2	-3.6	1166.4	1710.3	-57.1	-13.9	-	-	53.5	84.7
애로우헤드 파마수티컬스	5.1	15.5	-19.9	-22.4	-27.2	263.5	246.3	-45.9	-83.3	-	-	15.5	7.9
젠스크립트 바이오테크	6.0	-9.7	-29.4	41.2	-34.9	777.5	1202.4	-22.4	-5.5	-	-	6.6	4.8
CRISPR 세라퓨틱스	4.7	0.3	-15.3	-46.8	-18.7	19.3	219.9	-3361.9	-260.8	-	-	2.1	2.5
버텍스 파마수티컬스	71.6	18.5	23.9	31.4	27.6	8554.0	9221.7	56.8	56.2	19.3	17.8	4.9	3.8
베라사이트	1.8	8.4	-23.2	-51.0	-37.4	269.5	324.3	-24.3	-14.4	-	-	1.8	1.8
미리아드 제네틱스	1.9	-9.9	-11.3	-16.4	-14.7	683.1	733.3	1.4	4.1	235.4	72.9	1.9	1.9
케이Dx	2.0	19.6	-17.5	-48.7	-19.1	342.2	393.4	-10.6	-3.5	-	100.3	-	-
인텔리아 세라퓨틱스	4.7	2.8	-40.1	-10.8	-46.7	42.1	41.1	-852.1	-988.1	-	-	3.3	2.8
나노스트링 테크놀로지스	1.6	5.0	-9.7	-51.5	-19.3	175.5	246.5	-49.0	-24.2	-	-	14.2	9.7
에디타스 메디신	1.3	21.8	-28.8	-53.5	-30.9	28.4	39.9	-798.8	-636.0	-	-	3.5	3.3
길리아드 사이언스	78.1	7.4	-13.9	-4.3	-14.2	24473.4	24584.0	45.5	43.6	9.6	9.5	3.3	3.3
일루미나	57.0	19.4	-14.4	-10.1	-4.7	5225.7	6002.6	15.9	17.3	87.7	69.1	4.9	4.4
리젠엑스바이오	1.4	12.8	10.6	-9.9	-3.1	179.7	237.4	-95.0	-68.3	-	-	2.2	1.7
퍼시픽 바이오사이언시스 오브	1.9	-14.2	-42.2	-73.6	-58.5	163.8	244.3	-169.7	-110.0	-	-	2.7	3.4
나테라	4.1	10.0	-44.0	-59.2	-54.1	779.5	985.9	-72.5	-50.6	-	-	17.3	190.5
로켓 파마수티컬스	0.9	-9.3	-30.9	-63.9	-34.8	0.3	75.2	-78711.2	-252.7	-	-	3.9	2.8
인바이테	1.6	-2.8	-44.9	-81.4	-53.8	642.2	870.9	-98.5	-63.0	-	-	0.7	0.7
BioNTech SE	42.0	25.5	-21.1	39.4	-34.0	17446.1	16084.4	77.8	74.9	4.2	4.5	3.4	1.6
타카라 바이오	2.2	3.6	-12.6	-21.0	-13.6	60632.9	57696.8	37.8	32.7	17.1	20.9	3.0	2.7
유니큐어	0.9	22.4	-5.2	-45.6	-11.4	103.1	133.8	-111.7	-86.1	-	-	1.3	1.5
모더나	64.8	16.4	-27.3	14.1	-36.7	21952.2	11125.7	61.7	44.4	6.0	18.6	2.5	2.0
상가모 세라퓨틱스	0.8	1.8	-15.8	-48.4	-24.1	110.8	119.0	-187.6	-189.6	-	-	-	-
Allogene Therapeutics Inc	1.3	8.2	-31.5	-73.1	-40.8	0.0	23.7	-	-1840.8	-	-	1.3	1.5
소렌토 세라퓨틱스	0.7	-9.6	-57.9	-73.8	-57.6	137.0	-	-192.7	-	-	-	-	-
Caribou Biosciences Inc	0.5	-10.1	-36.2	-	-45.3	13.9	14.9	-687.1	-791.7	-	-	-	-
2seventy bio Inc	0.6	40.4	-26.0	-	-34.5	98.0	124.9	-246.3	-172.8	-	-	2.3	3.2
블루버드 바이오	0.3	7.8	-50.7	-74.1	-52.8	7.2	29.0	-5791.1	-1245.0	-	-	-	-
셀렉티스	0.2	-0.7	-45.4	-78.1	-46.2	74.7	117.3	-156.8	-134.5	-	-	-	-
애드베럼 바이오테크놀로지스	0.1	-5.4	-25.2	-86.6	-30.7	-	-	-	-	-	-	0.6	1.5
Precision BioSciences Inc	0.2	-26.6	-55.8	-66.6	-61.2	21.6	33.0	-692.4	-546.3	-	-	1.5	2.1
Homology Medicines Inc	0.1	-22.5	-33.4	-66.5	-32.7	3.2	2.9	-4014.1	-4634.0	-	-	-	-
알로노스 세라퓨틱스	0.1	-30.2	-48.8	-84.6	-53.0	-	-	-	-	-	-	-	-
웨이브 라이프 사이언시스	0.1	14.4	-12.2	-61.8	-24.2	17.6	15.8	-793.5	-1041.2	-	-	0.7	12.5
프로QR 세라퓨틱스	0.1	-4.5	-86.9	-85.1	-88.4	3.7	5.2	-1988.4	-1551.4	-	-	-	-

자료: Bloomberg, 미래에셋증권 리서치센터

Compliance Notice

- 당사는 자료 작성일 현재 조사분석 대상법인과 관련하여 특별한 이해관계가 없음을 확인합니다.
- 당사는 본 자료를 제3자에게 사전 제공한 사실이 없습니다.
- 본 자료를 작성한 애널리스트는 자료작성일 현재 조사분석 대상법인의 금융투자상품 및 권리를 보유하고 있지 않습니다.
- 본 자료는 외부의 부당한 압력이나 간섭없이 애널리스트의 의견이 정확하게 반영되었음을 확인합니다.

본 조사분석자료는 당사의 리서치센터가 신뢰할 수 있는 자료 및 정보로부터 얻은 것이나, 당사가 그 정확성이나 완전성을 보장할 수 없으므로 투자자 자신의 판단과 책임하에 종목 선택이나 투자시기에 대한 최종 결정을 하시기 바랍니다. 따라서 본 조사분석자료는 어떠한 경우에도 고객의 증권투자 결과에 대한 법적 책임소재의 증빙자료로 사용될 수 없습니다. 본 조사분석자료의 지적재산권은 당사에 있으므로 당사의 허락 없이 무단 복제 및 배포할 수 없습니다.