

2021. 7. 15

헬스케어팀

서근희, Ph.D.
Analyst
keunhee.seo@samsung.com

▶ AT A GLANCE

에스티팜 (237690 KS, 104,300원)

투자의견 **BUY**

목표주가: **130,000원** **24.6%**

아이진 (185490 KS, 43,350원)

투자의견 **Not Rated**

목표주가: **n/a**

이연제약 (102460 KS, 69,500원)

투자의견 **Not Rated**

목표주가: **n/a**

헬스케어 (OVERWEIGHT)

mRNA 시대가 왔다

- 코로나19 mRNA 백신 개발 성공 이후 mRNA 기반의 치료제 개발 확대될 것으로 전망. 바이러스 백신뿐만 아니라 항암 백신, 항체 치료제로도 개발 가능.
- mRNA 신약 개발을 위해 5' Capping 기술, 세포 전달체 (지질나노입자/LNP, 리포솜) 필요. 에스티팜, 아이진 자체 기술 또는 기술 도입을 통해 mRNA 신약 개발 진행.

WHAT'S THE STORY?

mRNA 관련 국내 투자 확대: Pfizer의 코로나19 mRNA 백신 2021년 매출 28.9조원, Moderna 2021년 매출 20.2조원으로 전망되면서, mRNA 백신/치료제 시장 개화에 따른 새로운 밸류체인 형성. mRNA 원료 개발부터 생산까지 밸류체인 분석을 통한 미래 성장 동력 확인. Pfizer/BioNTech, Moderna의 코로나19 mRNA 백신 개발 성공 이후 새로운 판데믹 질병에 빠른 대응 및 mRNA 적용 범위 확대 전망, 국내 바이오텍 mRNA 플랫폼 기술 확보하여 독자적 mRNA 백신/치료제 개발 필요. Pfizer, Moderna의 코로나19 백신 가격 1 dose 당 20달러에서 150-170달러로 인상 가능성 제시되면서, 백신 국산화 필요성 확대. 국내 mRNA 플랫폼 보유 기업 1) 에스티팜, 2) 아이진, 3) 엠큐렉스 등이 있으며, 에스티팜, 아이진의 코로나19 mRNA 백신 연내 임상 1상 개시 기대.

mRNA 활용 영역 코로나19 백신을 기점으로 적용 분야 확대 전망: 1) 백신 개발: mRNA 기술은 코로나19 백신 개발외에 인플루엔자 바이러스, 에이즈를 유발하는 인간면역결핍 바이러스 (HIV), 호흡기세포융합바이러스 (RSV), 거대세포바이러스 (CMV) 등에 적용 가능. 2) 항체 치료제 대체: 항체는 중쇄 (heavy chain)와 경쇄 (light chain) 두 종류의 단백질로 구성. 해당 단백질을 만들 수 있는 두 종류의 mRNA를 투약 시에 체내에서 항체 생성 가능. 2017년부터 기존의 항체 치료제를 mRNA로 대체한 연구가 활발히 진행 중.

mRNA 신약 개발을 위한 기술 확보 필요: 1) Cap analog: mRNA의 시작 부분을 5' (Five prime), 하류 부분을 3' (Three prime)으로 구분. 불안정한 mRNA를 안정화하기 위해 말단 부분이 노출되지 않도록 5'에 Capping (모자 씌우기) 및 3'에 Poly-A 연결. 5' Capping에 다양한 Cap analog (Cap0, Cap1, Cap2 등) 사용, 코로나19 mRNA 백신에는 TriLink사의 CleanCap 사용하여 mRNA 생산 효율 개선. 2) 세포 전달체: 많이 사용하는 지질나노입자 (LNP)는 4-5종류의 지질 (Lipid)을 일정 비율로 섞어 RNA를 감싸 세포 내로 RNA의 전달 효율 개선. 사용되는 지질 종류는 투과율을 높이는 목적의 양이온화 지질, 구조를 잡아주는 콜레스테롤, 이중 레이어를 통해 RNA를 코팅할 수 있도록 도와주는 PEG 등이 있음. 지질 종류와 배율 등은 특허로 보호받기 때문에 mRNA 신약 개발을 위해 이미 입증된 LNP 사용 권리 확보 또는 새로운 지질 조합 개발 필요.

mRNA, 작은 규모로 대량 생산 가능: mRNA는 뉴클레오타이드 G, C, A, U (또는 ψ ; Pseudouridine)를 원재료로 사용하여 RNA 중합효소 (T7 polymerase) 반응을 통해 생산. 이런 생산 과정을 IVT (in vitro transcription)라고 부름. IVT mRNA 생산을 위해 효소 반응을 진행할 리액터 필요. mRNA 평균 생산 수율 5g/L로 Pfizer/BioNTech의 코로나19 백신 1 dose 당 30ug 감안 시 소규모의 효소 반응만으로 대량 생산 가능. 생산 설비 CAPEX는 낮은 편이나, 고도의 생산 기술이 필요하기 때문에 기술 보유한 업체로부터 Tech transfer 필요. Pfizer, Moderna 모두 자체 생산 시설에서 mRNA 백신 생산 중으로 국내 업체 mRNA 원액 CMO 가능성은 낮음. 따라서 국내 업체는 mRNA 플랫폼 기술 확보를 통해 독립적인 성장 스토리 개발 필요.

mRNA 시대가 왔다

mRNA, 시대를 바꾼 혁명이 되다

mRNA CMO보다는 자체 기술력 확보가 중요

mRNA 기술의 나비효과

Pfizer/BioNTech, Moderna의 코로나19 mRNA 백신 개발 성공은 글로벌 R&D 트렌드 변화와 함께 국내 헬스케어 업종의 R&D 방향성에도 큰 영향을 미쳤다. 코로나19 백신 개발 이전에는 mRNA 기술이 적용된 의약품은 FDA, EMA에 허가 받은 사례가 없었다. 하지만 코로나19 백신 개발로 mRNA의 안전성 뿐만 아니라 효능까지 입증되면서, 코로나19외에 다른 바이러스에 대한 백신 개발뿐만 아니라 항암제, 면역항암제 등 다양한 분야로의 적용도 확대될 것으로 전망된다.

mRNA 원료 생산, CMO (위탁생산)보다 in-house 선호

국내 헬스케어 기업들은 코로나19 mRNA 백신 개발 이후 초기에는 mRNA 백신 위탁 생산에 초점을 두었다. 하지만 mRNA 원료 생산 (Drug substance, DS)은 적은 CAPEX로 Capa를 늘리기 쉬우며, mRNA 생산에 필요한 5' Capping 기술, LNP (지질나노입자) 코팅 기술 등을 기술 이전 하는 것에 대해 원 개발사의 보수적인 입장이 유지될 것으로 전망되면서, 국내 업체들이 mRNA 원료 생산 CMO (위탁 생산) 가능성은 낮을 것으로 예상된다.

지난 6월 열린 BioUSA에서 Pfizer/BioNTech은 코로나19 백신 BNT162b의 생산량을 2021년 20억도즈에서 2022년 30억도즈까지 증대할 것이며, 위탁 생산이 아닌 자체 생산 시설에서 생산할 예정이라고 밝혔다. 또한 Moderna는 자체 생산 가능한 시설을 보유하고 있으며, Lonza는 10년 장기 계약을 맺어 Moderna로부터 생산 기술을 이전 받아 위탁 생산을 하고 있다.

Pfizer의 코로나19 mRNA 백신 원료 Capa.

기업명	지역	생산 Capa
Pfizer	미국 (St. Louis, Andover)	20억도즈
BioNTech	독일 (Marburg)	5-10억도즈*
Total	2021년	25억도즈
	2022년	30억도즈 이상

참고: *, 2021년 4월부터 Novartis 공장 인수로 연간 Capa 10억도즈로 증가
자료: Pfizer, BioNTech, 삼성증권

Moderna의 코로나19 mRNA 백신 원료 Capa.

기업명	지역	생산 Capa
Moderna	미국 (Norwood)	1.5억도즈
Lonza	스위스 (Visp)	5억도즈
	미국 (Portsmouth)	1억도즈
Total	2021년	8-10억도즈
	2022년 계획	30억도즈

참고: 2022년 부스터샷 (50ug), 소아용량 (25ug) mix 합산 기준
자료: Moderna, 삼성증권

부스터샷 결과에 따라 CMO 업체들 주가 조정

또한 WHO와 CDC에서 최근 코로나19 백신 접종 주기에 대해 고위험군인 경우 1년마다, 건강한 사람인 경우 2년 주기로 백신 접종을 권고했다. 7월 내로 Pfizer의 BNT162b 부스터샷 임상 2상 결과 및 3Q21 내로는 Moderna의 mRNA-1273 부스터샷 임상 2상 결과가 발표될 예정이다. 부스터샷 임상 결과에 따라 각각의 코로나19 백신 접종 주기가 결정될 것이다. WHO, CDC에서 권고한 접종 주기와 크게 다르지 않을 것으로 예상되나, 영리를 추구하는 기업이기에 때문에 개발사가 권고하는 주기는 보다 줄어들 수 있다. 하지만 1년 이상 주기로 백신 접종이 가능해지면, 코로나19 백신 위탁생산 업체들의 수요가 줄어들 것으로 전망되며, 이는 국내 기업들에게도 부정적인 영향을 미칠 것이다.

코로나19 백신 부스터샷: 고위험군 1년에 한번, 그 외 2년에 한번

Healthcare & Pharmaceuticals

EXCLUSIVE WHO estimates COVID-19 boosters needed yearly for most vulnerable

The document shows that the WHO considers annual boosters for high-risk individuals as its "indicative" baseline scenario, and boosters every two years for the general population.

자료: Reuter, 삼성증권

국내 코로나19 백신 CMO 현황

기업	품목	비고
SK바이오사이언스	AZD1222 (AstraZeneca)	원료 및 완제 생산
	NVX-CoV2373 (Novavax)	원료 및 완제 생산
녹십자	CEPI	완제 생산
삼성바이오로직스	mRNA-1273 (Moderna)	완제 생산
이수애플리스, 한국코러스 등	Sputnik V (Gamaleya)	원료 및 완제 생산
프레스티지바이오파마 등	Sputnik V (Gamaleya)	원료 및 완제 생산

자료: 삼성증권

자체 mRNA 기술 확보 필요

국내 헬스케어 기업들은 mRNA 백신의 원료 CMO 가능성을 배제하더라도 완제 (Drug product, DP) 위탁 생산은 가능하다. 최근 삼성바이오로직스와 Moderna는 mRNA-1273에 대해 완제 생산 계약을 체결했다. 하지만 완제 위탁 생산은 타 기업과 차별성이 없기 때문에 높은 수익 구조의 사업은 아니다. 따라서 새로운 성장을 위해서는 mRNA 관련 기술을 확보하여 자체적으로 신약 개발을 추진해야 한다.

mRNA 차제 개발 가능한 기술을 확보한 국내 회사는 에스티팜, 아이진 등이 있으며, 두 회사 모두 연내 코로나19 mRNA 백신에 대해 임상 1상에 진입할 예정이다. 물론 하반기 국내에 공급될 예정인 코로나19 백신 [BNT162b (Pfizer/BioNTech), mRNA-1273 (Moderna), NVX-CoV2373 (Novavax)]의 규모는 1.7억도즈로 인구수 대비 공급량은 넉넉하다. 그렇기 때문에 국내에서 개발 예정인 에스티팜, 아이진의 코로나19 mRNA 백신의 미래 성장성에 대한 우려가 생길 수 밖에 없다. 이미 충분히 검증된 코로나19 백신이 공급되고 있는데, 굳이 임상 단계에 있는 코로나19 백신을 맞기 위해 임상에 참여할 사람을 모집하는 것도 어려울 것이다. 또한 2022년도에는 더 많은 코로나19 백신이 공급될 예정이기 때문에 국내 및 해외에 판매할 기회조차 잡기 어려울 수 있다.

하지만 mRNA의 활용 영역이 확대될 것으로 전망되고 있기 때문에, 코로나19 바이러스 이후에 새로운 팬데믹 바이러스에 대해 빠르게 대응할 수 있는 기술력을 자체적으로 확보하는 것은 매우 중요하다. 이런 시스템을 국산화, 내재화하는 것이 한국 정부의 목표이며, 그에 따라 코로나19 백신 개발 업체뿐만 아니라 mRNA 플랫폼 기술 보유 업체에 대한 정부의 지속적인 지원이 있을 것으로 예상된다.

국내 mRNA 백신/치료제 밸류체인 (개발 및 생산 기술 보유 현황)

기업명	1. plasmid DNA 미생물 배양 시설	2. In vitro transcription 1-10L 규모의 리액터 필요	3. 5' capping Cap analog	4. LNP coating LNP 원료 확보	5. DP (Fill&Finish) 완제 (총전)
기술 난이도	저	중	고	고	저
삼성바이오로직스	?	○ (리액터 설치 중)	×	×	○ (연 2.6억바이알)
에스티팜	△ (위탁생산 진행)	○ (1g/L, 연 500만도즈)	○ (SmartCap)	○ (이화여대, Genevant LNP; 양이온 지질, PEG 생산)	△ (위탁생산 진행)
녹십자	○	×	×	×	○ (연 5억도즈)
SK바이오사이언스	○	×	×	×	○
한미약품	○	×	○ (Hanmi Cap)	○ (양이온 지질, PEG 생산)	○
아이진	△ (위탁생산 진행)	△ (위탁생산 진행)	△ (Trilink의 CleanCap)	○ (양이온 Liposome)	△ (위탁생산 진행)
이연제약	○	△ (확보 중)	×	×	○ (연 4,800만 바이알)

자료: 각 사 자료, 언론보도, 삼성증권 정리

mRNA 백신 및 치료제 개발의 필요성

mRNA 백신, 치료제 시장은 2021년 94억 달러에서 연평균 10.5%씩 성장하여 2026년 154억 달러 규모로 성장할 것으로 전망된다. mRNA 백신, 치료제 시장의 성장 이유는 다음과 같다.

- 1) 약물 개발 속도를 단축 시킬 수 있다. 합성약품, 항체 의약품 후보 물질 도출까지 걸리는 시간은 수개월인 반면, mRNA 기반의 후보 물질 도출까지 소요되는 시간은 한달 내외이다. 코로나19 mRNA 백신 개발 때에도 후보물질 도출까지 한달 내외의 시간이 소요되었다.
- 2) 체내에서 mRNA는 8-24시간 내에 분해되기 때문에 유전자 변형 가능성은 거의 없다. 유전자 변형은 세포 내 핵 안에 존재하는 DNA 정보를 바꿔야 하는데, mRNA가 DNA로 역전사되는 경우는 Reverse transcriptase와 같은 역전사 효소를 필요로 한다. 하지만 건강한 사람은 체내에 역전사 효소가 존재하지 않는다.
- 3) 코로나19 백신에 적용된 mRNA를 체내로 전달하는 전달 시스템인 LNP (지질나노입자)의 안전성이 입증되었다. 이미 LNP는 올리고 뉴클레오타이드 기반의 치료제 (Alnylam의 partisans 등)에 적용되었으나, 소수의 환자를 대상으로 했던 올리고 뉴클레오타이드 치료제보다 코로나19 mRNA 백신으로 많은 사람들에게 투약됨으로써 안전성은 재확인됐다.

mRNA 플랫폼 기술의 효과 및 안전성이 코로나19 mRNA 백신을 통해 입증되었으며, 향후 코로나19 백신 외에 다른 바이러스에 대한 백신 개발, 항암제, 면역 항암제 등 다양한 분야에 mRNA 기술이 사용될 것으로 기대된다.

코로나19 바이러스 특징

코로나19 바이러스는 인체 세포에 침입할 때 돌기 모양의 Spike (스파이크) 단백질을 이용한다. Spike 단백질이 인체 세포의 ACE2 (안지오텐신변환효소-2) 수용체와 결합하여 바이러스가 세포 내로 침투한다. Spike 단백질에 존재하는 ACE2 수용체와 결합하는 부위를 RBD (Receptor-binding domain)이라 부른다.

백신은 코로나19와 똑같은 가짜 Spike 단백질을 인체에 넣어 사람의 면역 체계가 가짜 Spike 단백질과 싸울 수 있도록 항체를 스스로 만들어 내거나, T세포와 같은 면역 세포의 활성을 유도한다. 실제 코로나19 바이러스가 침입했을 시에 사람의 면역체계가 코로나19 바이러스를 빠르게 인지, 제거함으로써 코로나19 바이러스가 증식하지 못하게 된다.

가짜 Spike 단백질을 넣어주는 방법에 따라 1) 약독화 백신, 2) 단백질 기반의 합성 항원 백신, 3) DNA 백신, 4) mRNA 백신, 5) 바이러스 벡터 백신 등 5가지로 나뉜다.

코로나19 mRNA 백신 작용 기전

mRNA는 messenger RNA의 준말로 단백질을 만들어낼 수 있는 정보를 담고 있다. mRNA 백신은 mRNA와 이를 둘러싼 지질나노입자로 구성되어 있다. 지질나노입자는 mRNA가 분해되지 않도록 보호하고, 세포 내로 잘 침투할 수 있도록 도와준다. 코로나19 mRNA 백신의 mRNA에는 코로나19 바이러스의 Spike 단백질을 만들 수 있는 유전 정보를 담고 있다. mRNA 백신을 접종하면, mRNA 정보를 읽어 만들어진 Spike 단백질은 체내에 면역 반응을 유도하는 항원 역할을 하게 된다.

코로나19 mRNA 백신 장점

DNA 백신, mRNA 백신 모두 한달 내외로 신속 개발이 가능하며, 대량 생산도 쉽다. 하지만 mRNA 백신이 경쟁력이 있는 이유는 다음과 같다.

- 1) 소량 접종만으로 효과 극대화: DNA 백신은 체내에 투여되면 세포핵으로 들어가 mRNA를 만드는 전사 과정을 거쳐 mRNA를 만든 후 다시 핵에서 세포질로 이동해 단백질을 만든다. 반면, mRNA 백신

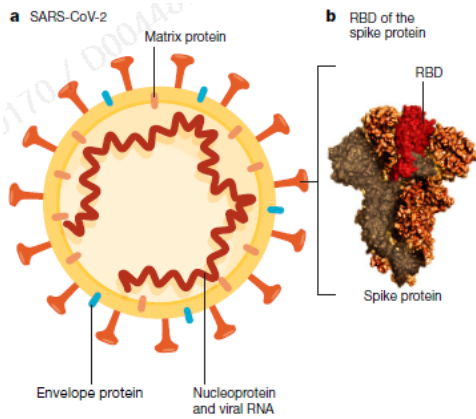
은 DNA 백신처럼 세포핵 안으로 들어가지 않고, 세포질 내에서 Ribosome (리보솜)을 통해 단백질 (코로나19 mRNA 백신의 경우 Spike 단백질을 만들어냄)로 번역이 가능하다.

DNA 백신은 mRNA로 만들어질 때 unmodified 뉴클레오타이드로 이루어지기 때문에 단백질로 전환되는 비율이 낮아 생백신 대비 낮은 면역 반응을 유도한다. 하지만 mRNA 백신은 modified 뉴클레오타이드를 사용하여 단백질 전환 효율을 개선할 수 있다.

따라서 mRNA 백신은 아주 소량인 ug (마이크로 그램) 단위로 투여하는 반면 (Pfizer 1 dose 당 25ug, Moderna 1 dose 당 100ug), DNA 백신은 더 많은 양인 mg (밀리 그램) 단위로 투여를 해야 유사한 양의 단백질이 만들어 진다.

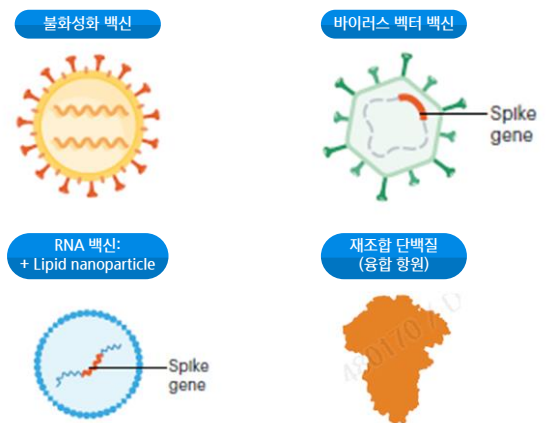
- 2) 접종 편의성에서 우위: RNA 백신은 지질나노입자 (Lipid nanoparticle)로 코팅되어 있으며, 근육주사가 가능하다. 하지만 DNA 백신은 일반적으로 Electroporation과 같은 DNA 백신 전용 접종 장비를 사용해야 하는 불편함이 있다.

코로나19 바이러스 구조



자료: Florian Kramer, Nature, 2020, 삼성증권

코로나19 백신 주요 플랫폼



자료: Florian Kramer, Nature, 2020, 삼성증권

mRNA 기반의 코로나19 백신

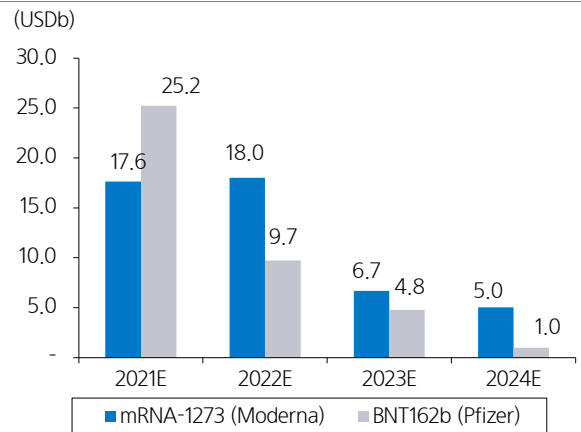
개발사	Pfizer/BioNTech	Moderna	CureVac
제품명	BNT162.2	mRNA-1273	CVnCoV
보관 온도	-70°C	-20°C	2°C-8°C
1dose 당 가격 (달러)	14.8-19.5	15-18 (32-37)*	12.3
접종 dose	2	2	2
플랫폼	RNA	mRNA	mRNA
용량 (1 도즈당)	30ug	100ug	12ug
생산단가	1mg 당 200달러 내외 추정		
2021년 목표 생산량	20억도즈	10억도즈	5억도즈
연간 생산 규모**	12,000 L	20,000L	1,200L

참조: * 기업측 예상 발매가, 계약 물량에 따라 가격 조정

** mRNA 수율 5mg/mL로 가정 시 생산 규모

자료: 각 사 자료, 삼성증권 추정

코로나19 mRNA 백신 매출 전망



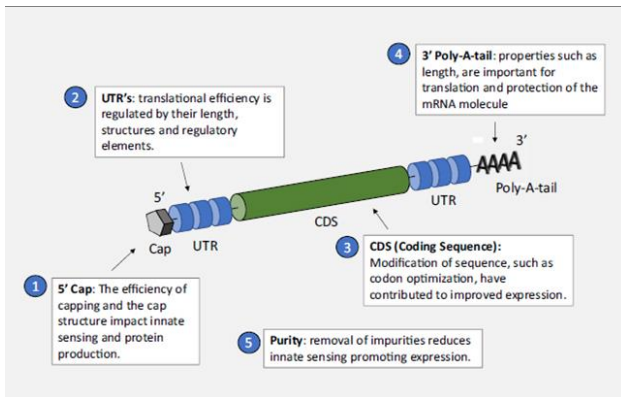
자료: Bloomberg, 삼성증권

mRNA 백신 생산 과정

mRNA 기본 구조는 5' cap-UTR-CDS-UTR-poly-A-3'로 5' (5 프라임) 앞에서부터 3' (3 프라임) 뒤까지 정보가 순차적으로 배열되어 있다. 코로나19 백신의 경우 CDS (Coding sequence) 부문에 Spike 단백질 항원 정보 (Spike 유전자)가 저장되어 있으며, Signal 부문은 만들어진 Spike 단백질 항원이 세포 밖으로 분비될 수 있도록 도와준다. Cap, UTR, poly-A와 같은 부문은 RNA가 단백질로 잘 번역될 수 있도록 도와주는 요소이다.

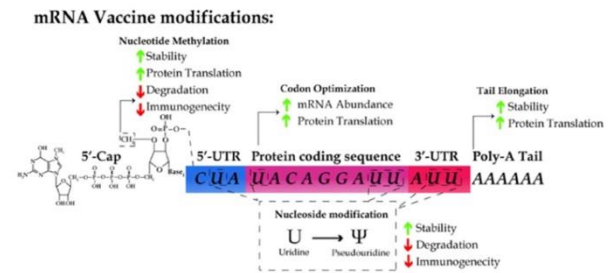
현재 개발 또는 판매 중인 코로나19 mRNA 백신의 mRNA에 적용된 기술은 각 부분에서 차이가 존재한다. 5' Cap 종류부터, Uridine 염기의 변형 유무, Spike 단백질을 만들어내는 정보의 변형 유무, 그리고 정제 방법도 모두 다르다. 다음 mRNA 생산 과정을 살펴보면서 국내 기업이 mRNA 백신, 치료제를 개발하기 위해 보유해야 하는 기술을 확인해보자.

mRNA 구조: 5' cap-UTR-CDS-UTR-poly-A-3'



자료: Jackson et al., npj Vaccines 2020, 삼성증권

mRNA 백신에 필요한 변형



자료: Park et al., Int. J. Biol. Sci 2021, 삼성증권

코로나19 mRNA 백신의 mRNA 구조 비교

개발사	백신	5' Cap 종류	UTP 변형	Codon optimization	Antigen design	Purification
Pfizer/BioNTech	BNT162b2	CleanCap	Pseudouridine	Yes	Full length S protein 2P 치환	Oligo-dT
Moderna	mRNA-1273	Cap 1	Pseudouridine	Yes	Full length S protein 2P 치환	Magnetic purification
CureVac	CVnCoV	Cap 1	Uridine	Yes, GC rich	Full length S protein 2P 치환	LiCl precipitation

자료: Park et al., Int. J. Biol. Sci 2021, 삼성증권

1. Plasmid DNA: Spike 유전자가 삽입된 원형 DNA로 미생물 배양을 통해 대량 생산 가능

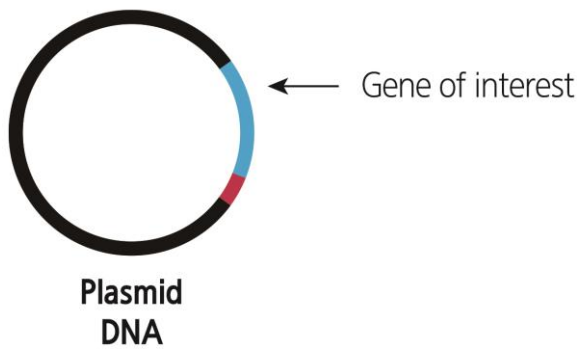
먼저 Spike 단백질을 만들어낼 수 있는 Spike 유전자의 DNA 염기 조각을 원형으로 이루어진 plasmid DNA에 삽입한다. Spike 유전자와 같은 외래 DNA가 삽입된 plasmid DNA는 박테리아 (미생물)의 세포 내에 복제되어 독자적으로 증식될 수 있는 DNA로 미생물 배양을 통해 Spike 유전자가 삽입된 plasmid DNA를 대량으로 얻을 수 있다. 따라서 plasmid DNA를 생산하기 위해서는 미생물 배양시설이 필요하다.

기존의 미생물 배양시설은 순수 plasmid DNA를 얻기 위한 시설보다는 미생물 내에 삽입된 plasmid DNA에서 추출 과정 없이 원하는 단백질까지 발현시켜 정제된 단백질을 얻는 것을 목표로 한다. 예를 들어 성장호르몬, 인슐린 등과 같은 단백질을 생산할 때 이와 같은 과정을 거친다. 하지만 plasmid DNA만을 얻기 위해서는 단백질 추출 목적과는 다른 방법의 배양, 정제 과정을 거친다. 단백질 생산이 아닌 plasmid DNA 생산은 좀더 부드러운 정제 방법이 필요하다.

국내에서 GMP 인증을 받은 미생물 배양 시설을 보유한 업체는 한미약품이 대표적이며, 한미약품은 10,000L 바이옱어터 2기를 보유하고 있다. 최근 시장에서 주목 받고 있는 진원생명과학의 자회사인 VGX는 GMP 인증을 받은 550L 바이옱어터 1기를 보유하고 있으며, 연내 3,000L 규모 생산 시설을 완공할 예정이다 (1,000L와 500L 규모의 바이옱어터 3기).

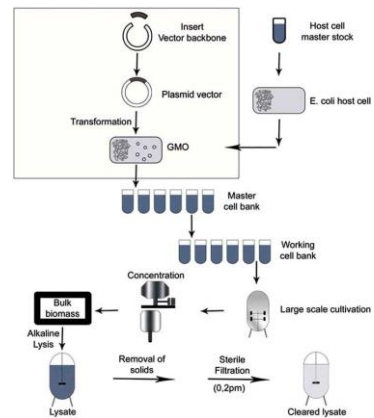
미생물 배양을 통해 얻을 수 있는 plasmid DNA 수율은 50mg~100mg/L 정도이다. 500L 규모의 바이옱어터에서 1배치 생산 시에 350L 배양액을 채운다고 가정하면 17.5g 수준의 plasmid DNA를 얻을 수 있다. 이론상으로 IVT mRNA 100g을 얻기 위해 주형으로 사용되는 plasmid DNA는 10g이 필요하다 (plasmid DNA:mRNA = 1:10). Pfizer의 2021년 목표 mRNA 생산량 50kg을 얻기 위해 plasmid DNA는 5kg이 필요하다고 가정하면, 10만리터 규모의 미생물을 배양하면 된다. 10,000L 바이옱어터에서 7,000L의 배양액을 사용하여 2-3주간 1배치 생산을 한다면, 최소 14배치 생산이 필요하다. 바이옱어터 10,000L짜리 1기만 풀로 가동한다면, 이론상으로는 Pfizer의 코로나19 백신 생산에 필요한 plasmid DNA를 생산할 수 있다는 것이다. 즉 plasmid DNA 생산 자체는 공급 부족이 아닐 수 있다. 하지만 최근 해외 언론에서는 plasmid DNA를 생산하기 위해 필요한 원부자재는 부족하다고 언급한 적 있다.

Plasmid DNA



자료: Promega, 삼성증권

Plasmid DNA 생산을 위한 미생물 배양



자료: Schleef et al., Gurrent Gene Therapy, 2010, 삼성증권

2. IVT (in vitro transcription): plasmid DNA를 주형으로 삼아 mRNA를 생산

Plasmid DNA를 잘라 선형화된 (Linearized) plasmid DNA를 주형 (Template)으로 RNA 중합효소 (일반적으로 T7 RNA Polymerase 사용)를 통해 Spike 유전자의 DNA 염기서열을 읽어서 mRNA로 변환한다. 시험관 내에서 mRNA를 생산하기 때문에 이렇게 만들어진 mRNA를 IVT mRNA (in vitro transcription, 시험관 조건에서 RNA 생산)로 부른다.

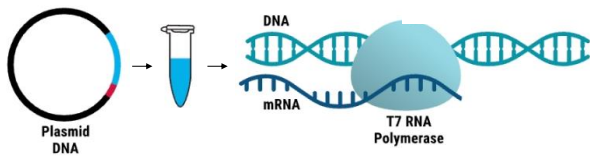
mRNA는 단백질을 만들기 위한 정보가 저장되어 있다. 정보를 저장하는 가장 기본적인 단위는 2진법으로 0과 1 기호만을 사용한다. mRNA의 정보를 저장하는 방법은 4진법으로 뉴클레오타이드 (염기)인 C, G, A, U 기호를 사용한다. 특정 단백질을 만들기 위해서는 C, G, A, U 4종류의 염기가 정해진 순서대로 나열되어야 한다. 즉, 정보가 시작되는 지점과 정보가 끝나는 지점은 구분된다. mRNA에서 정보의 시작 지점은 5' (Five prime)이며, 정보의 끝나는 지점은 하류 부문에서 3' (Three prime)으로 부른다.

IVT mRNA (In vitro transcription mRNA)를 생산을 위해 선형화된 DNA (Plasmid DNA를 제한 효소로 잘라 선형화시키거나 PCR을 통해 일부 단편만 증폭)에서 4개의 염기 C, G, A, U 리보뉴클레오사이드 삼인산 (NTP, Ribonucleoside triphosphate), Cap analog, T7 polymerase (중합효소) 등을 섞어 후 37°C 온도에서 3-6시간 내외로 효소 반응을 유도한다.

Small-scale mRNA의 생산 수율 1g/L 고려하면 1L 일회용 백에서 mRNA 1배치 생산 시 1g의 mRNA를 얻을 수 있으며, 이는 1 dose 당 25ug mRNA 백신 기준 4만 dose 분량에 해당된다.

Large-scale mRNA의 생산 수율 5g/L로 가정하면, 10L 일회용 백에서 mRNA 1배치 생산 시 50g의 mRNA를 얻을 수 있으며, 이는 1 dose 당 25ug mRNA 백신 기준 200만 dose 분량에 해당된다. 10L 일회용 백에서 연속 100배치 생산을 하게 되면, 2억 dose 분량을 만들 수 있으나, 정제 과정에서의 50% 손실을 고려하면 약 1억 dose 분량을 만들 수 있다.

IVT mRNA 만드는 과정



mRNA 생산 규모 별 생산 수율 비교

	Small-scale	Large-scale
Bioreactor 사이즈	1-10L	10-100L
수율	1g/L	5g/L
1배치 당 소요 시간	3시간-24시간	
정제율	50%	

자료: 삼성증권 추정

자료: Promega, 삼성증권

3. Codon 치환 전략

RNA는 염기 3개를 하나로 묶은 Codon (코돈) 단위로 구분할 수 있는데, 각 Codon은 특정 아미노산으로 치환될 수 있다. RNA에서 G, C 염기 비중이 높은 쪽이 단백질로 효과적으로 번역된다고 밝혀져 있기 때문에 RNA 백신 개발에 있어서 G, C 염기를 많이 사용한다.

Spike 단백질은 1,273개의 아미노산으로 이루어져 있으며, 체내에서는 단백질 분해 효소 Protease에 의해 S1 subunit과 S2 subunit으로 나뉜다. 코로나19 백신을 만들 때, 코로나19 바이러스 표면에 붙어있는 Spike 단백질을 독립적으로 떠다니는 형태로 만들어야 하는데 이때 Spike 단백질 구조가 불안정할 경우 백신 효과가 감소할 수 있다. Spike 단백질 구조를 안정화하기 위해 두 가지 전략을 사용한다.

- 1) 3Q 전략: Spike 단백질이 S1, S2로 나뉘는 것을 막으면 Spike 단백질이 원형 그대로 유지되기 때문에 백신 효과를 증대시킬 수 있다. 단백질 분해 효소가 인지하는 위치인 782, 783, 785번째 아미노산 아르기닌 (Arginine, R)을 글루타민 (Glutamine, Q)으로 치환하면 단백질 분해 효소에 의해 잘리지 않게 된다.
- 2) 2P 전략: Spike 단백질의 986, 987번째 아미노산을 프롤린 (Proline, P)으로 치환하면 단백질 모양을 안정화시킬 수 있다.

아미노산-코돈 Codon 테이블

RNA codon - amino acid											
First letter	Second letter										Third letter
	U			C			A		G		
U	UUU	Phenylalanine (F)	UCU	Serine (S)	UAU	Tyrosine (Y)	UGU	Cysteine (C)	U		
	UUC		UCC		UAC		UGC		C		
	UUA	Leucine (L)	UCA		UAA	Stop	UGA		Stop	A	
	UUG		UCG		UAG		UGG			Tryptophan (W)	G
C	CUU	Leucine (L)	CCU	Proline (P)	CAU	Histidine (H)	CGU	Arginine (R)	U		
	CUC		CCC		CAC		CGC		C		
	CUA		CCA		CAA	CGA	Glutamine (Q)		Arginine (R)	A	
	CUG		CCG		CAG	CGG				G	
A	AUU	Isoleucine (I)	ACU	Threonine (T)	AAU	Asparagine (N)	AGU	Serine (S)	U		
	AUC		ACC		AAC		AGC		C		
	AUA	ACA	AAA		AGA	Lysine (K)	Arginine (R)		A		
	AUG	Methionine (M)	ACG		AAG				AGG	G	
G	GUU	Valine (V)	GCU	Alanine (A)	GAU	Asparatic acid (D)	GGU	Glycine (G)	U		
	GUC		GCC		GAC		GGC		C		
	GUA		GCA		GAA	GGA	Glutamic acid (E)		Glycine (G)	A	
	GUG		GCG		GAG	GGG				G	

자료: 삼성증권

Spike 단백질 항원 백신 개발에 사용된 3Q 전략 (BCB15090.1 유전자)

구분	Codon/a.a	779	780	781	782	783	784	785	786	787	788	789
Virus	RNA	AAU	UCU	CCU	CGG	CGG	GCA	CGU	AGU	GUA	GCU	AGU
	아미노산	N	S	P	R	R	A	R	S	V	A	S
mRNA 백신	RNA	AAU	UCU	CCU	CAG	CAG	GCA	CAG	AGU	GUA	GCU	AGU
	아미노산	N	S	P	Q	Q	A	Q	S	V	A	S

자료: NCBI, 삼성증권

Spike 단백질 항원 백신 개발에 사용된 2P 전략 (BCB15090.1 유전자)

구분	Codon/a.a	984	985	986	987	988	989	990	991	992	993	994
Virus	RNA	CUU	GAC	AAA	GUU	GAG	GCU	GAA	GUG	CAA	AUU	GAU
	아미노산	L	D	K	V	E	A	E	V	Q	I	D
mRNA 백신	RNA	CUG	GAC	CCU	CCU	GAG	GCC	GAG	GUG	CAG	AUC	GAC
	아미노산	L	D	P	P	E	A	E	V	Q	I	D

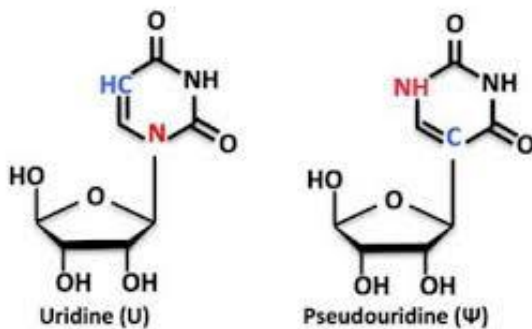
자료: NCBI, 삼성증권

4. Modified mRNA

우리 면역 체계는 외부에서 들어온 mRNA에 대해서 이물질로 인지하기 때문에 mRNA가 외부에서 들어오면, 우리 면역 체계가 mRNA를 공격하면서 면역반응에 의한 부작용이 발생할 수 있다. 이를 해결할 수 있는 방법이 mRNA 염기 중 유리딘 (Uridine, U)을 다른 뉴클레오타이드로 치환하면 면역 반응 감소한다 (Desmet and Ishii 2012). 최근 유리딘을 수도유리딘 (Pseudouridine, ψ)으로 치환 시에 단백질 번역 효율이 높아지는 것을 확인했다.

- 1) Pfizer/BioNTech, Moderna는 N-1methyl-pseudouridine(m1-ψ) 사용했다. N-1methyl-pseudouridine (m1-ψ) 구입 단가는 g당 4,700달러 내외로 비싸기 때문에 pseudouridine이 포함된 mRNA 백신의 생산 원가도 높을 것이다.
- 2) CureVac은 변형되지 않은 Uridine 을 사용했으며, 같은 mRNA 백신임에도 CureVac의 CVnCoV 임상 3상에서 예방 효과는 48% (2021년 6월 30일 발표 기준)로 Pfizer, Moderna 대비 부족했다. 임상 실패 원인으로 uridine 변형 여부가 mRNA 백신의 면역 효과에 영향을 미쳤던 것으로 분석된다.

Uridine을 Pseudouridine으로 치환



mRNA 백신: Uridine 치환 여부 비교

개발사	백신	Pseudouridine 사용 여부
Pfizer/BioNTech	BNT162b	○
Moderna	mRNA-1273	○
CureVac	CVnCoV	×

자료: 삼성증권 정리

자료: Penzo & Montanaro, Biomolecules, 2018, 삼성증권

5. UTR (Untranslated Region, 비번역 영역)

RNA 단일 나선은 방향성이 있다. 앞부분을 5' (5 프라임), 뒷부분을 3' (3 프라임)으로 구분한다. mRNA의 5' UTR 또는 3' UTR 부분은 단백질로 번역되지 않는 대신, 단백질 번역이 잘 될 수 있도록 도와준다.

Ribosome (리보솜)이라 불리는 효소는 mRNA의 5'에 로딩되어 3'까지 앞에서 뒤로 mRNA 정보를 읽어 (Scanning), 3개의 뉴클레오타이드에 해당하는 하나의 아미노산으로 치환해 단백질을 만들어 낸다. UTR은 리보솜이 물리적으로 5'에 잘 로딩될 수 있도록 도와준다.

6. 5' Capping (Five Prime Capping)

현재 5' Capping 기술로 상용화된 제품은 미국 TriLink (트라이 링크)의 CleanCap (클린캡) 뿐이다. Pfizer/BioNTech, Moderna, CureVac의 코로나19 mRNA 백신에는 TriLink의 CleanCap이 사용된다. 지난 2016년 TriLink를 인수한 MARAVAI LifeScience 홀딩스 (시가총액 98.37억 달러)는 CleanCap 관련 1Q21 매출액 9,100만 달러를 기록했으며, 2021년 연간 매출액 가이드선으로 4.4-4.7억 달러를 제시한다.

mRNA는 DNA와는 달리 단일 나선으로 이루어져있기 때문에 RNA를 분해하는 효소에 노출되었을 때 분해가 잘 되는 굉장히 불안정한 상태이다. 이를 극복하기 위해 5'과 3' 말단에 특이한 장치를 필요로 한다. 5' 부분에는 모자 씌우기 과정으로 불리는 Capping 과정을 수행하게 되면 mRNA의 안정성을 개선시킬 수 있다.

Capping 과정은 우리 몸에서 자연적으로 만들어지는 RNA나 우리 몸에 감염된 RNA 바이러스에서도 필수적으로 나타난다. 5' Cap은 RNA의 안전성을 개선시키는 것뿐만 아니라, RNA 정보를 읽어 단백질로 변환시켜주는 기능을 하는 Ribosome을 mRNA의 시작 지점으로 유도하는 역할도 한다.

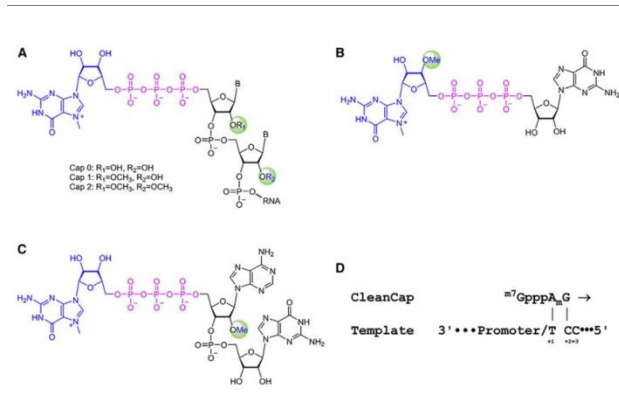
Capping에 필요한 Cap은 mRNA 치료제, 백신 개발 과정에서 많은 진보가 있었다. 특히 2018년 개발된 TriLink의 CleanCap 개발로 지금의 코로나19 mRNA 백신이 만들어질 수 있었다. Capping을 효율적으로 개선해야 '단백질로 변환 가능한' mRNA를 대량 얻을 수 있기 때문에 대량 생산 과정에서 Capping 효율화는 필수적이다.

Capping의 개발 역사는 다음과 같다. RNA는 G, C, A, U 4 종류의 염기로 이루어지는데, G 염기의 링 구조에서 7번째 질소가 메틸화된 ^{m7}G를 5'-to-5' triphosphate (ppp)를 통해 RNA의 첫 염기 G에 연결한 것을 일반적인 Cap analog라고 하며, ^{m7}G-ppp-G로 표현한다. 1세대 Capping 방식은 ^{m7}G-ppp-G 형태가 뒤집힌 G-PPP-^{m7}G로 Capping이 시작될 수 있기 때문에 Capping 효율이 떨어져 전체 mRNA 중에 1/3이 Capping이 되지 않는다.

2세대 Capping 방식인 ARCA (anti-reverse cap analogs)는 ^{m7, 3' OMe}G-ppp-G 형태의 Cap analog로 Capping 효율이 개선되었으나, 단독 G 염기와의 경쟁적 반응으로 60-80% 수준의 Capping 효율이 나타난다. 2018년 개발된 CleanCap은 RNA의 첫 염기에 메틸화된 A, 두 번째 염기에 G를 사용한 ^{m7, 3' OMe}G-ppp-A_{2'OMe}-G와 같은 Timer 형태로 ARCA의 단점을 극복하여 95% 이상의 Capping 효율을 보인다.

- 1) Pfizer/BioNTech: TriLink의 CleanCap (^{m7, 3' OMe}G-ppp-A_{2'OMe}-G/U)을 사용한다. TriLink는 Pfizer/BioNTech의 백신에 사용되는 CleanCap을 공급하고 있다. TriLink 홈페이지에 따르면 CleanCap 0.0012g를 197달러에 공급되고 있다. CleanCap은 IVT mRNA 과정에서 넣어주면 한번에 5' Capping된 mRNA를 만들 수 있다는 장점이 있다 (Co-transcriptional capping).
- 2) Moderna & CureVac: 자연 상태의 Cap 1 (^{m7, 3' OMe}G-ppp-N_{2'OMe}-N, Fechter and Brownlee 2005; Kozak 1991) 기술을 사용한다. Enzymatic capping 방법으로 IVT mRNA 생산 후 별도로 Capping enzyme을 사용하여 Cap analog를 5' mRNA 말단에 붙이는 과정을 거친다. 따라서 Cap enzyme 비용이 들어가는 단점이 있다. 따라서 생산 원가를 낮추기 위해 Enzymatic capping이 아닌 Co-transcription capping이 필요하다.

5' Cap analog 종류



자료: TriLink, 삼성증권

TriLink의 5' Cap 비교

	Legacy Cap Analogs	CleanCap (TriLink)
체내 존재하는 Cap	No	Yes
면역원성	면역원성 있음	면역원성 감소
Capping 효율	70%	95%
수율	1.5mg/mL	4mg/mL
비용	3x	1x
라이선스	No	Yes

자료: TriLink, 삼성증권

코로나19 mRNA 백신 개발 전략 비교

개발사	IVT 효소	제품명	5'-Cap	Codon	항원 디자인	뉴클레오타이드 변형
Moderna	T7	mRNA-1273	m7GpppNmN	Yes	Full length S protein	Pseudouridine
Pfizer/BioNTech	T7	BNT162b	m7GpppNmN	Yes	K986P/V987P S protein RBD subunit	Pseudouridine
CureVac	T7	CVnCoV	m7GpppNmN	Yes, GC rich	K986P/V987P Full length protein	No

자료: Park et al., Int. J. Biol. Sci 2021, 삼성증권

7. Encapsulation: LNP (Lipid Nanoparticle, 지질나노입자)

mRNA는 전하를 띄며, 분자량이 크기 때문에 세포막을 통과할 수 없다. 또한 mRNA는 RNA 분해효소에 의해 분해도 잘 된다. 이런 mRNA를 안전하게 세포로 전달하는 기술 중 현재 가장 많이 사용되는 기술은 LNP (Lipid nanoparticle, 지질나노입자)이다.

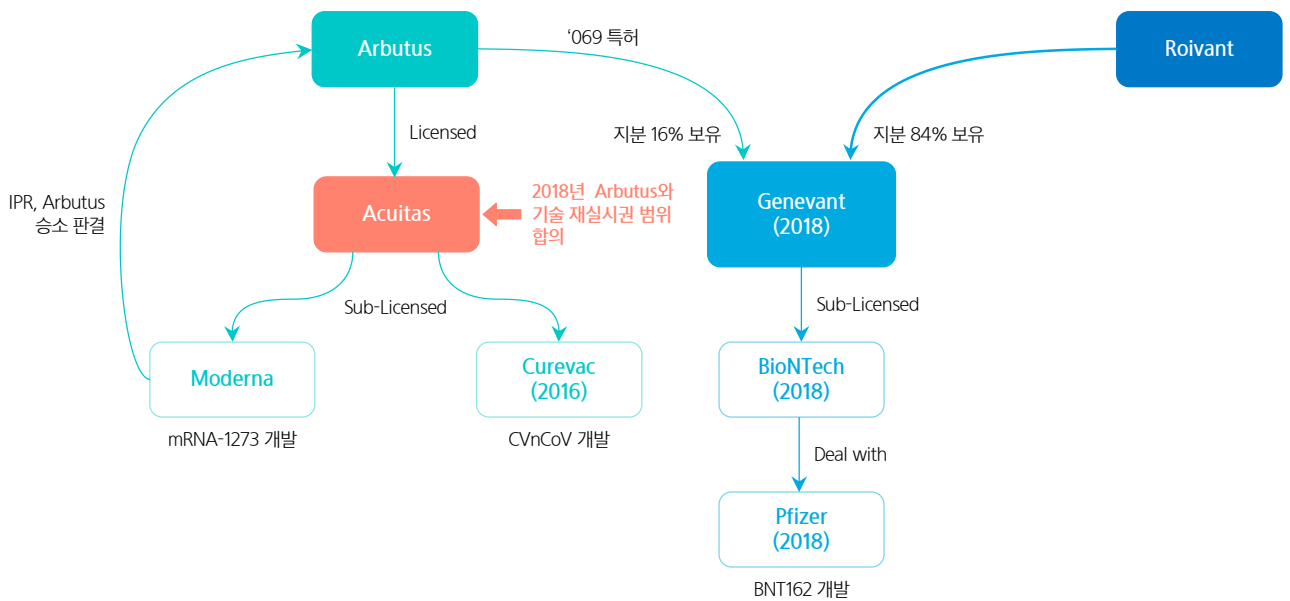
LNP는 여러 종류의 지질을 혼합하여 만든다. 1) 이온화지질 (ionizable lipid): 세포막과 융합할 수 있다. 2) 콜레스테롤 (Cholesterol): 입자의 모양을 유지하고, 세포질로 RNA가 이동하는 것을 돕는다. 3) 폴리에틸렌글라이콜 (Polyethylene glycol, PEG): 입자의 친수성을 높여, 체내에 오래 머무를 수 있도록 돕는다. 각각 다른 기능을 하는 지질 4종류를 mRNA에 코팅 하면, 만들어지는 입자 크기는 100nm로 바이러스 크기와 유사하다. LNP에 사용된 지질의 종류, 지질의 배합 비율에 따라 조성물 특허로 보장되며, 생산 특허도 별도로 있다.

현재 FDA 승인 받은 LNP는 Arbutus, Alnylam, Genevant, CordenPharma 등 4종류 뿐이다. Pfizer/BioNTech은 현재 LNP 기술을 Genevant Sciences (Arbutus Biopharma와 Roivant가 설립한 조인트 벤처로 HBV 백신외의 LNP 실시권을 보유)로부터 로열티를 내고 공급받고 있으며, CureVac과 Moderna는 Arbutus가 기술 실시권을 허가한 Acuitas Therapeutics와 LNP 기술 특허를 실시할 수 있는 계약을 맺고 있다. Pfizer/BioNTech, Moderna 모두 LNP 기술을 사용하지만 LNP 구성 (LNP formulation)은 상이하다. 아래 표를 보면 각 백신에 적용된 LNP의 구성 내용과 비율이 다르다.

국내 에스티팜도 Genevant로부터 코로나19 mRNA 백신 개발 및 상업화를 위한 글로벌 LNP 기술 도입 계약 체결함으로써 자체 개발 코로나19 mRNA 백신에 LNP 기술을 적용할 예정이다.

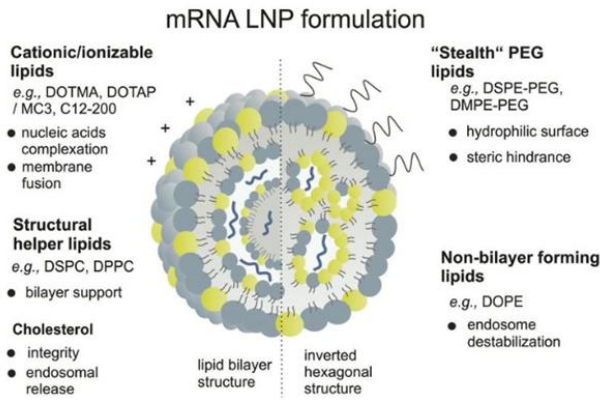
아이진은 코로나19 mRNA 백신에 자체 개발한 Liposome을 LNP 대신 사용할 예정이다. 아이진의 Liposome은 LNP와 동일하게 지질로 이루어져 있으나, PEG 지질을 포함하지 않아 면역원성이 낮을 것으로 기대한다.

LNP 특허권 구조



자료: Evaluatepharma, 삼성증권

mRNA LNP formulation



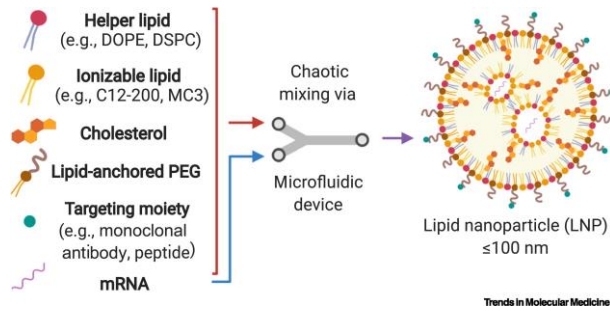
자료: Verbeke et al., 삼성증권

코로나19 mRNA 백신 LNP 성분 비교

구분	Pfizer/BioNTech	Moderna
입자 간 응집을 막고 구조적 안정성 확보	2[(Polyethylene glycol)-2000 -N, N-ditetradecylacetamid	PEG2000-DMG: 1, 2-dimyristoyl-rac-glycerol, methoxypolyethylene glycol
지질 이중막 구조 유지	1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine	1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine
입자를 단단하고 안정적으로 구성	Cholesterol	Cholesterol
음이온인 mRNA와 결합	(4-hydroxybutyl)azanediy)bis(hexane-6,1-diy)bis(2-hexydecanoate)	SM-102: heptadecane-9-yl(8-(2 hydroxyethyl(6-oxo-6-(undecyloxy) hexyl)amino) octanoate

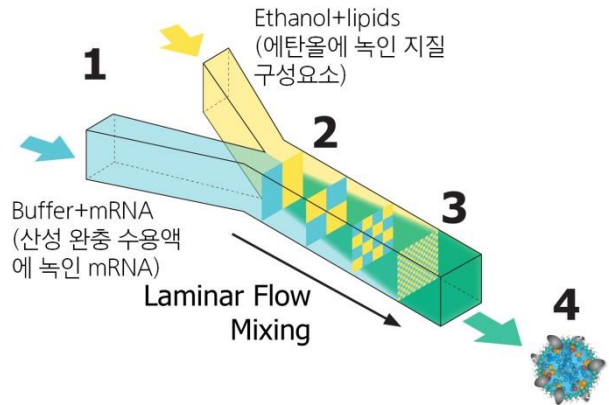
자료: FDA, 삼성증권

LNP-mRNA 생산 과정 (1)



자료: Swingle et al., Trends in Molecular Medicine, 삼성증권

LNP-mRNA 생산 과정 (2)



참고: 산성액에 녹인 mRNA와 에탄올에 녹인 지질 구성요소를 T자 형태의 미세 유체 채널에 넣어주면 균일한 LNP가 만들어짐

자료: Precision, 삼성증권

mRNA 치료제 개발의 이점

적은 Capa로 대량 생산 가능

IVT mRNA (In vitro transcription mRNA)를 생산을 위해 선형화된 DNA (Plasmid DNA를 제한 효소로 잘라 선형화시키거나 PCR을 통해 일부 단편만 증폭)에서 4개의 염기 C, G, A, U 리보뉴클레오사이드 삼인산 (NTP, Ribonucleoside triphosphate), Cap analog, T7 polymerase (중합효소) 등을 섞어 후 37°C 온도에서 3-6시간 내외로 효소 반응을 유도한다. Small-scale 생산일 때는 1L 규모의 일회용 백 (Disposable bag)에서 mRNA 생산 반응을 유도하며, large-scale 생산일 경우 2-10L 규모의 일회용 백을 사용한다.

Small-scale mRNA의 생산 수율 1g/L 고려하면 1L 일회용 백에서 mRNA 1배치 생산 시 1g의 mRNA를 얻을 수 있으며, 이는 1 dose 당 25ug mRNA 백신 기준 4만 dose 분량에 해당된다.

Large-scale mRNA의 생산 수율 5g/L로 가정하면, 10L 일회용 백에서 mRNA 1배치 생산 시 50g의 mRNA를 얻을 수 있으며, 이는 1 dose 당 25ug mRNA 백신 기준 200만 dose 분량에 해당된다. 10L 일회용 백에서 연속 100배치 생산을 하게 되면, 2억 dose 분량을 만들 수 있다.

Pfizer/BioNTech는 2021년 코로나19 백신 BNT162b (1 dose 당 30ug mRNA)에 대해 20억 dose 생산을 목표로 하며, 그에 따라 50kg의 mRNA를 연간 만들어야 한다. 50kg mRNA를 만들기 위해 연간 총 12,000L의 효소 합성을 진행해야 하는데, 10L 규모의 일회용 백 사이즈, 연간 연속 배치 횟수 등을 고려하면 적은 부지에서 소규모의 리액터만으로 생산 Capa를 쉽게 늘릴 수 있다.

사실상 RNA 합성에 있어서 가장 큰 장애물은 DNA나 RNA를 생산할 때 필요로 하는 원재료의 부족이다. 많은 종류의 부재료를 필요로 하기 때문에 mRNA 생산량을 늘리기 위해서는 각각의 재료도 넉넉히 공급되어야 한다.

지난 6월에 열린 BioUSA에서 Pfizer는 코로나19 백신 생산은 자체 생산 시설에서 생산한다고 언급했으며, 위탁생산 가능성은 배제했다. Moderna도 Lonza에 mRNA 생산 기술 이전하여 10년간 장기 위탁 생산을 맺었으며, 자체 생산 시설도 확보했다. mRNA 생산 Capa 증설이 어렵지 않기 때문에 굳이 Pfizer나 Moderna가 다른 업체에 IVT mRNA 생산에 대해 위탁 생산을 맡길 가능성은 낮을 것으로 전망된다. 하지만 완제 (DP, drug product: fill&finish (병입)) 생산은 부지 확보도 필요하며, Capa 증설이 다소 어렵기 때문에 Moderna는 완제 CMO를 여러 업체에 맡기고 있다.

선형화된 DNA를 얻기 위한 재료 (PCR 반응 시)

원료	비고
Nuclease-free water	DNA나 RNA를 분해할 수 있는 효소가 제거된 물
Plasmid DNA	제한 효소로 선형화된 DNA
dNTP	4종류의 디옥시-리보뉴클레오사이드
Primers	DNA 증폭
10X PCR Buffer	DNA 효소가 활성화될 수 있는 용액
DNA Polymerase	DNA 중합 효소 (DNA를 증폭)

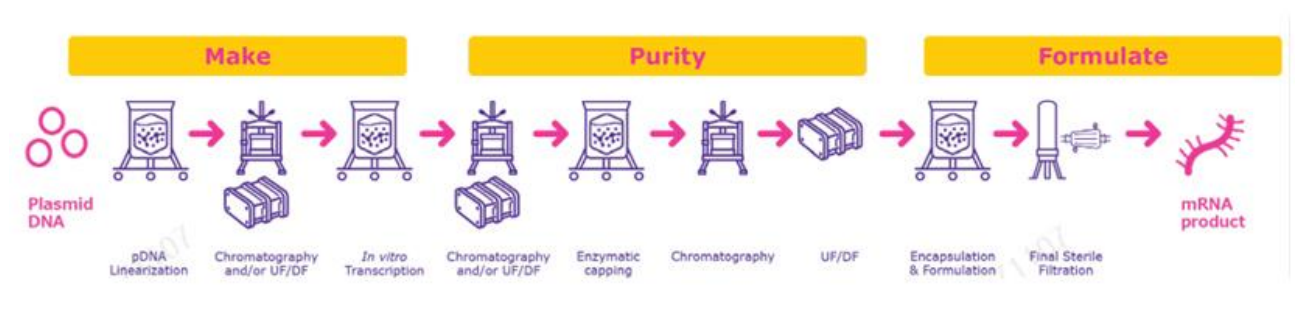
자료: 삼성증권 정리

IVT mRNA 생산에 필요한 원재료

원료	비고
Nuclease-free water	DNA나 RNA를 분해할 수 있는 효소가 제거된 물
RNase Inhibitor	RNA 분해 효소를 억제
PCR product	선형화된 DNA 조각 (Template)
NTP/Cap analog mixture	4종류의 리보뉴클레오사이드와 Cap 유사체
10X reaction buffer	T7 RNA 중합 효소가 활성화될 수 있는 용액
10X T7 RNA polymerase	T7 RNA 중합 효소 (DNA를 읽어 RNA로 번역)

자료: 삼성증권 정리

mRNA 치료제 대량 생산 과정 (mRNA manufacturing)



자료: Merck KGaA, 삼성증권

mRNA 치료제 vs 항체 치료제 생산 Capacity 비교

구분	제품	매출액	환자수 추정 (K)	환자 당 필요한 용량 (mg)	연간 필요한 생산량 (Kg)	연간 필요한 Capa (K liter)
항체의약품	Humira	2020년 204억 달러	650	1,040	676	520
mRNA 백신	BNT162b	2021년 예상 446억 달러	1,000,000	50 (2회 접종)	50	100

참조: 항체의약품 수율 2.6g/L, mRNA 수율 5g/L로 가정

자료: 삼성증권 추정

mRNA Small-scale 생산 (1L 일회용 백 사용, 수율 1g/L)



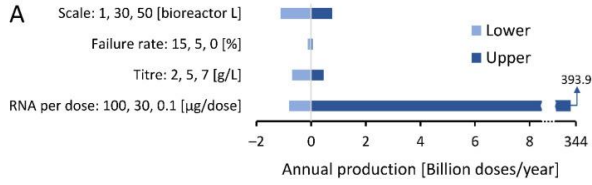
자료: BioNTech, 삼성증권 인용

mRNA Large-scale 생산 (5-10L 일회용 백 사용, 수율 4-5g/L)



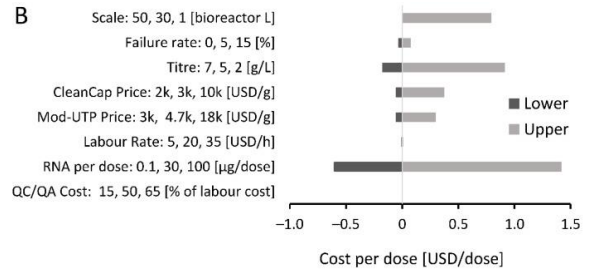
자료: BioNTech, 삼성증권 인용

mRNA 백신 생산 Capa에 미치는 요인: 1dose 당 용량 가장 중요



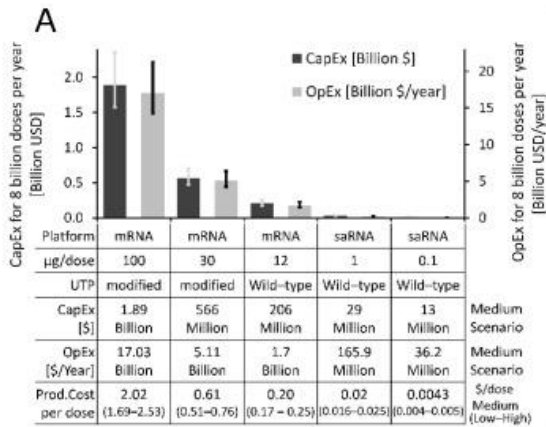
참조: 30L 바이옱어랙터 생산 기준 5g/L 수율, 정제율 56%로 가정; 1dose 당 용량이 적을수록 생산 Capa 증가
자료: Kis et al., Vaccine, 2020, 삼성증권 인용

mRNA 백신 생산 Cost에 미치는 요인: 1dose 당 용량 가장 중요



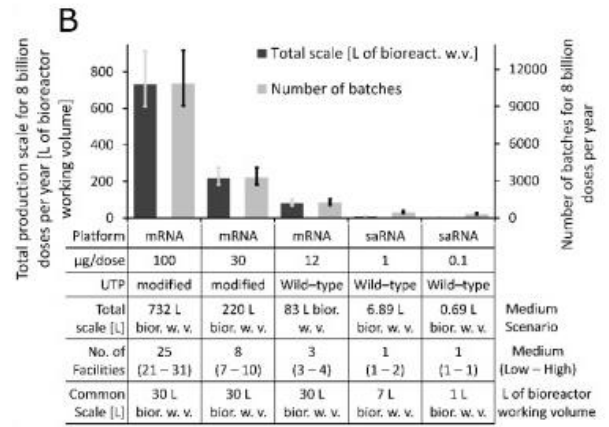
참조: 30L 바이옱어랙터 생산 기준 5g/L 수율, 정제율 56%로 가정; 1dose 당 용량이 적을수록 생산 Cost 부담 감소
자료: Kis et al., Vaccine, 2020, 삼성증권 인용

mRNA 백신 생산에 필요한 Capex 및 운전비용 추정



참조: 80억도즈 기준, m1-ψ 구입 단가 4,700달러/g, 5' Cap 구입 단가 3,000달러/g으로 가정; 1dose 당 용량, pseudouridine을 사용 여부에 따른 CAPEX 및 운전비용 차이
자료: Kis et al., Vaccine, 2020, 삼성증권 인용

mRNA 백신 생산에 필요한 연간 생산량 및 배치 수



참조: 80억도즈 기준, m1-ψ 구입 단가 4,700달러/g, 5' Cap 구입 단가 3,000달러/g으로 가정; 1dose 당 용량, pseudouridine을 사용 여부에 따른 연간 생산량 및 배치수 차이
자료: Kis et al., Vaccine, 2020, 삼성증권 인용

mRNA 플랫폼 활용

1. 바이러스 백신

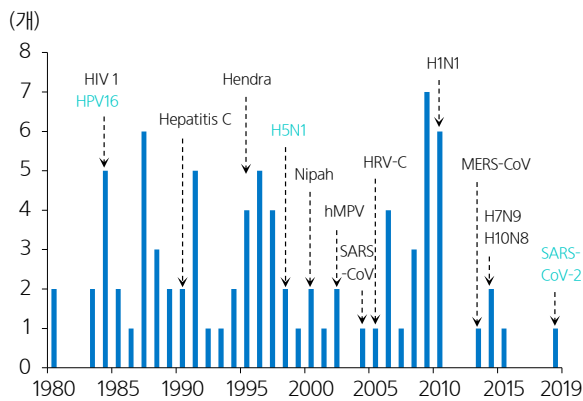
인류 역사에서 사람을 숙주로 질병을 야기하는 바이러스는 많이 발견되었으나, 현재까지 개발된 백신은 B형 간염 바이러스 백신, 인플루엔자 백신, 자궁경부암 유발 인유두종바이러스 백신 세 종류밖에 없다. 바이러스 종류 별로 사람의 인체 안에서 살아남는 기전이 다르기 때문에 바이러스 단백질 항원 종류에 따라 백신 효과 차이가 날 수 있으며, RNA 바이러스는 변이가 쉽게 이뤄지기 때문에 백신 개발 자체가 어렵다. 또한 백신 개발에 소요되는 비용은 크나, 백신 개발 성공률이 낮기 때문에 일부 개발 업체들만 바이러스 백신 개발을 시도했다.

하지만 코로나19 바이러스에 대해 mRNA 백신 효과가 입증되면서 다른 종류의 바이러스에 대해서도 mRNA 백신 개발을 시도해 볼만 하다. Moderna는 거대세포바이러스 (CMV), 호흡기세포융합바이러스 (RSV), 인플루엔자 바이러스, 에이즈 유발 인간면역결핍바이러스 (HIV) 등에 대한 백신을 개발하고 있다.

인플루엔자 바이러스 백신은 2009년부터 2019년까지 예방 효과가 감소세에 있다. 현재 인플루엔자 바이러스 백신은 인플루엔자 바이러스를 유정란이나 세포 배양을 통해 대량 증식 후, HA 및 NA 항원만을 추출하여 정제해서 만든다. 이와 같은 생산 방법은 당 해에 유행하는 인플루엔자 바이러스 변이에 적절하게 대응하기 어렵기 때문에 해가 거듭될수록 백신 효과가 감소한 것이다.

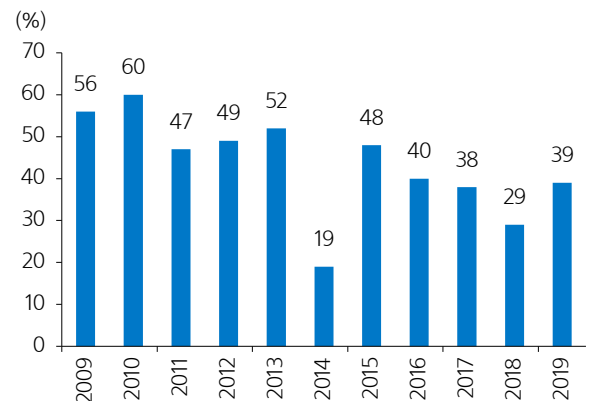
mRNA 백신 기술을 적용하면 인플루엔자 바이러스에 대해서도 전통적인 생산 방법인 항원 추출 방법보다 백신 효과가 개선될 것으로 예상된다. Moderna는 2021년 4분기에 mRNA 기반의 인플루엔자 백신 MRAN-10X0에 대해 임상 1상 결과를 발표할 예정이다. 향후에는 코로나19 백신과 인플루엔자 백신이 결합된 다가 백신도 개발할 예정이다.

바이러스 발생과 개발된 백신 종류



자료: Moderna, 삼성증권

인플루엔자 백신 효과



자료: Moderna, 삼성증권

2. 암 백신 (Cancer Vaccine)

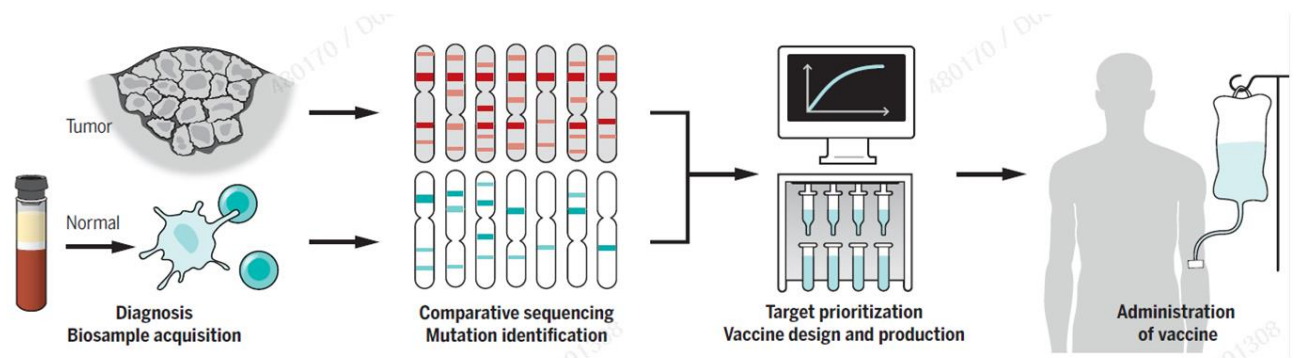
mRNA 백신을 암에 적용하면, 개별 환자의 DNA 정보를 이용해 환자 맞춤형 백신 개발이 가능하다. 같은 이름의 암이라도 환자 별로 암 세포가 생긴 원인이 다를 것이다. 각각의 암 별로 특이한 변이를 갖고 있기 때문에 변이 유전자 정보를 이용하면 환자 한 사람만을 위한 암 백신 개발이 가능하다.

mRNA 기반의 암 백신을 만드는 순서는 다음과 같다. 먼저 환자의 암세포 유전자를 분석한 뒤 특이적 변이를 찾아낸다. 암세포에서 발현하는 항원은 종양 연관 항원 (Tumor-associated antigen, TAA)라 불린다. 종양 연관 항원의 유전자의 mRNA 염기 배열을 알게 되면, mRNA를 컴퓨터로 설계하여 mRNA 백신을 만들 수 있다. mRNA 암 백신을 환자에게 주입하면, 환자의 면역 시스템은 mRNA 정보에서 만들어진 종양 연관 항원에 대해 면역 반응이 유도될 것이다.

지난 6월 BioNTech은 BNT111 mRNA 암 백신과 Lytbayo (리브타요, cemiplimab) 병용으로 흑색종 암 환자 대상 임상 2상을 개시했다. BNT111 mRNA 암 백신은 NY-ESO-1, MAGE-A3, tyrosinase, TPTE 등 4 종류의 종양 연관 항원을 만들 수 있는 mRNA 분자가 포함되어 있다.

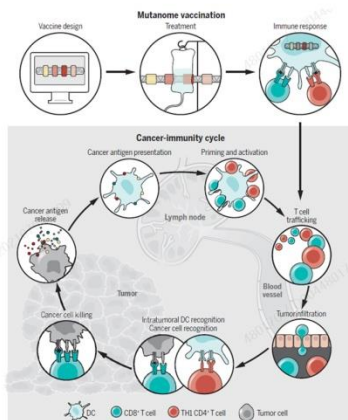
Moderna는 mRNA-4157 mRNA 암 백신에 대해 단독 또는 KEYTRUDA (키트루다, pembrolizumab)와 병용으로 고형암 환자 대상 임상 1,2상을 진행하고 있다 (KEYNOTE-603).

개인 맞춤형 항암 백신 개발 과정



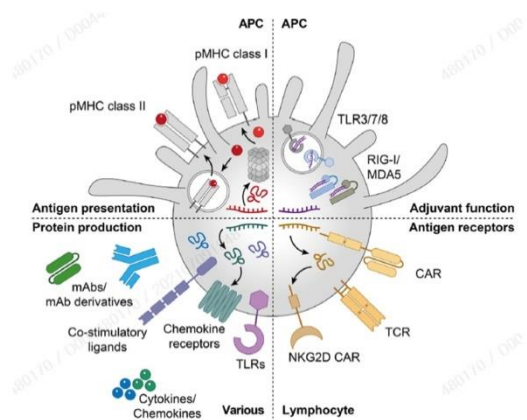
자료: Sahin & Türeci, Science, 2018, 삼성증권

다중 항원 기반의 개인 맞춤형 항암 백신 작용 기전



자료: Sahin & Türeci, Science, 2018, 삼성증권

mRNA 기술을 활용한 면역항암제



자료: Beck et al., Molecular Cancer, 2021, 삼성증권

mRNA 암 백신 개발 현황

개발사	항원	적응증	임상	병용	임상 년도	비고
Moderna/ Merck	neoAg	Solid tumors	NCT03313778	Pembrolizumab	2017	Recruiting
		Melanoma	NCT03897881 (II)	Pembrolizumab	2019	Recruiting
CureVac	PSA, PSMA, PSCA, STEAP1, PAP, MUC1	Prostate cancer	NCT01817738 (I/II)	Radical prostatectomy	2012	Terminated
			NCT02140138 (II)		2014	Terminated
BioNTech	NY-ESO-1, MAGE-A3, tyrosinase, TPTE	Melanoma	NCT04526899 (II)	Cemiplimab	2020	Recruiting
	CLDN6	Solid tumors	NCT04503278 (I/II)	CLDN6-specific CAR-T cells	2020	Recruiting
	HPV16	HPV16+ and PD-L1+ HNSCC	NCT04534205 (II)	Pembrolizumab	2020	Recruiting
	Ovarian TAAs	Ovarian Cancer	NCT04163094 (I)	Carboplatin and paclitaxel	2019	Recruiting
	Prostate TAAs	Prostate cancer	NCT04382898 (I/II)	Cemiplimab	2019	Recruiting

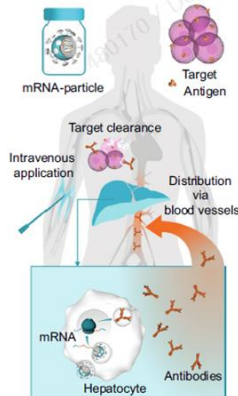
참고: TAA, Tumor-associated antigen; I, 임상 1상; II, 임상 2상
 자료: Beck et al., Molecular Cancer, 2021, 삼성증권

3. 항체, 싸이토카인과 같은 면역 항암제로 개발

항체는 크기가 큰 2개의 중쇄 (Heavy chain) 단백질과 크기가 작은 2개의 경쇄 사슬 (Light chain)로 만들어진 Y자 모양이다. 중쇄, 경쇄 두 종류의 단백질을 만들 수 있는 두 종류의 mRNA를 체내에 넣어 주면, 체내에서 항체가 만들어질 수 있다.

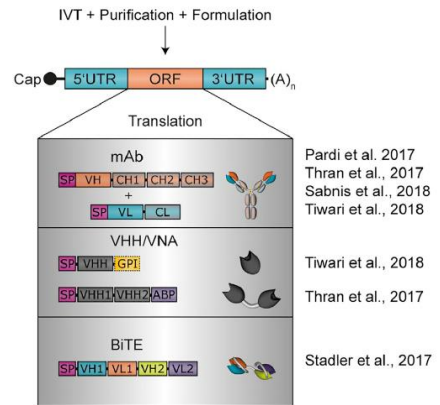
항체 의약품이 환자에게 투약 되는 용량은 일반적으로 1 dose 기준 10-1,000mg 단위로 투약된다. 동일한 효과를 내기 위한 mRNA 용량은 항체 의약품 대비 1/10-1/100 내외로 기대된다. 소량의 mRNA 투약으로 항체 의약품과 동일한 효과가 나타난다면, 생산에 필요한 비용 (생산 부지, 생산 시설 등)을 현저히 줄일 수 있기 때문에 기존의 항체 의약품이 mRNA 플랫폼으로 대체될 가능성도 높다.

mRNA 기반의 항체 치료제 작용 기전



자료: Schlake et al., Molecular Therapy 2019, 삼성증권

mRNA 기반의 항체 치료제 디자인



자료: Schlake et al., Molecular Therapy 2019, 삼성증권

mRNA 기반의 항체 의약품 전임상에 사용된 mRNA 구조 비교

논문	Pardi et al., 2017	Stadelr et al., 2017	Thran et al., 2017	Sabnis et al., 2018
Capping	Enzymatic (Cap1)	Enzymatic (Cap1)	Co-transcriptional (Cap 0); Enzymatic (Cap 1)	Not disclosed (Cap 1)
5-UTR	Tobacco etch virus		Hydroxysteroid (17-β) dehydrogenase 4	Unknown origin
3-UTR	Not disclosed	F-I	Human albumin	Human alpha globin
Poly-A	A100	A30-linker-A70	A64-linker PolyA	Not disclosed
Base modification	Pseudouridine	Pseudouridine	Unmodified	Pseudouridine
Codon usage	Not disclosed	Sequence provided	GC enrichment	Not disclosed
mRNA purification	HPLC	HPLC	HPLC	Not disclosed
Formulation	LNP/IV	TransIT/IV	LNP/IV	LNP/IV
Dose	1-1.4mg/kg	0.25mg/kg	0.06-2mg/kg	0.3mg/kg
Species	<i>M. musculus</i>	<i>M. musculus</i>	<i>M. musculus</i>	<i>M. fascicularis</i>
Titer (range)	70-200ug/ml	7ug/ml	20-400ug/ml	4ug/ml

자료: Schlake et al., Molecular Therapy 2019, 삼성증권

mRNA의 면역 항암제 (항체 의약품, 싸이토카인 등) 개발 현황

분류	개발사	항원	적응증	임상	병용	임상 년도	비고
항체	Duke university	GITRL/anti CTLA-4 mAb	Melanoma	NCT012164356 (I)	TAA mRNA	2010	Terminated
싸이토카인	Moderna/Medimmune	IL-12	Solid tumor	NCT03946800 (I)	Durvalumab	2019	Recruiting
	Moderna/AstraZeneca	OX40L, IL-23, IL-36γ	Solid tumor	NCT03739931 (I)	Durvalumab	2018	Recruiting
	BioNTech/Sanofi	sclL-12, IL-15sushi, IFNα, GM-CSF	Solid tumor	NCT03871348 (II)	Cemiplimab	2019	Recruiting
리간드/수용체	eTheRNA	CD70, CD40L, caTLR4, TAA	Melanoma	NCT03394937 (I)	None	2018	Recruiting
	Moderna	OX40L	Solid tumor	NCT03323398 (I/II)	Durvalumab	2017	Recruiting

자료: Beck et al., Mulecular Cancer, 2021, 삼성증권

국내 mRNA 백신 개발 현황

국내에서는 여러 제약/바이오 기업들이 mRNA 기반의 백신을 개발 중에 있다. 그중 에스티팜과 아이진의 코로나19 백신 개발에 적용된 mRNA 기술은 다음과 같다.

1. 에스티팜

1) 5' Cap: 에스티팜은 자체 개발한 Cap analog인 SmartCap을 사용하여 Co-transcriptional Capping으로 IVT mRNA를 생산한다. Co-transcriptional capping은 Plasmid DNA, Cap analog, Nucleotide, T7 Polymerase 등을 한꺼번에 넣어 IVT mRNA를 만들어 별도의 Enzymatic Capping이 필요 없어 Cap Enzyme 비용을 아낄 수 있다. TriLink의 CleanCap도 Enzymatic capping이 아닌 Co-transcriptional capping 방법이다.

2) IVT mRNA 원료 생산 및 완제 생산: Plasmid DNA는 한미약품의 한미 바이오플랜트에서 공급, Cap analog, Nucleotide 등 원료는 에스티팜 자체 생산, 완제 생산은 GC녹십자가 담당하는 K-mRNA 컨소시엄을 구성했다.

LNP (지질나노입자)를 구성하는 4가지 지질 중 핵심 성분인 이온화 지질과 PEG 지질은 에스티팜이 자체적으로 생산하여 진행할 예정이다. 에스티팜은 임상 3상/상업용 GMP 수준의 지질 생산 공정을 보유하고 있다.

3) 항원: Pfizer, Moderna의 오리지널 코로나19 백신과 동일한 Spike 항원 (2P 치환)을 사용하였다.

4) RNA modification: 에스티팜의 코로나19 mRNA 백신은 Pseudouridine을 사용하지 않은 비변형 mRNA로 이루어져 있다. 최근 CureVac의 임상 1상에서 낮은 중화항체 생성률 및 임상 3상에서의 실패에 대해 Nature 저널에서 세가지 문제점을 지적했다. 이 중 비변형 RNA 사용이 실패의 원인으로 지적된 만큼, 에스티팜의 비변형 mRNA 백신에 대한 우려도 있다.

- 변이주 (Variant): CureVac은 임상 시험이 실시된 유럽과 남아메리카의 10개국에서 람다 변이와 같은 신규 코로나19 바이러스 유행으로 인해 오리지널 항원 백신 효과가 감소했다고 한다. 하지만 Pfizer 백신은 2회 접종 시 알파 변이에 대해 92%, 델타 변이에 대해 83%의 예방율을 나타냈다. 따라서 변이보다는 백신의 문제일 가능성이 높다.
- 낮은 용량: Pfizer의 1 dose 당 mRNA 용량은 25ug, Moderna는 100ug인데 반해 CureVac은 12ug이다. 하지만 임상 1상에서 12ug 투약 시 중화항체 수준은 Pfizer, Moderna 대비 낮은 편이었다.
- 비변형 RNA: Pfizer, Moderna는 변형 RNA를 사용했으나, CureVac은 비변형 RNA를 사용했다. 대신 RNA 시퀀스를 변경 (GC 비율 높이기)했다. 와이즈만에 따르면 변형 RNA를 사용해야 항체 반응을 향상시킬 수 있다고 한다.

하지만, 비변형 RNA의 낮은 항체 형성률의 원인은 과도한 면역반응 (인터페론 생성에 따른 B세포의 항체 생성에 악영향)으로 판단되고 있는데, Pseudouridine을 사용하지 않아서 과도한 면역반응이 나타나기 보다는 비변형 RNA의 정제 시에 단일 나선 형태의 RNA 외에 잘못된 이중 나선 형태의 RNA가 원인일 수 있다. 에스티팜은 비변형 RNA를 사용하되, 정제 과정에서 이중 나선 형태의 RNA를 제거하여 과도한 면역반응을 유발할 가능성을 낮췄다.

또한 Pseudouridine을 사용하면 RNA의 분해를 늦춰, 세포 내에 오래 머물면서 항원을 지속적으로 만들어 낼 수 있다. 에스티팜의 비변형 RNA는 상대적으로 짧은 시간 세포 내에 존재하지만, 과발현 시스템 (Codon 최적화, Signal peptide sequence)을 이용하여 초기에 항원을 과발현 시켜, 보다 빠르게 면역 반응을 유도할 것으로 기대한다.

따라서 비변형 RNA 기반의 코로나19 백신 개발에 대한 우려가 있지만, 에스티팜은 이에 대한 해결책을 보유하고 있다.

- 5) LNP: 지난 3월, 에스티팜은 이화여대 산학협력단과 신규 유전자 약물 전달체 플랫폼 기술 LNP의 공동 개발을 위한 협약을 체결했다. 3세대 LNP 기술로 상온 보관이 가능할 것으로 기대된다. 이와는 별개로 Genevant로부터 LNP 기술을 1,500억원에 도입했다. 아시아 12개국에서 해당 기술을 사용하여 코로나19 mRNA 백신을 상업화할 수 있는 권리를 확보했다. 향후 임상에 적용될 기술은 Genevant의 LNP 기술일 것으로 추정된다.

2. 아이진: EG-COVID (코로나19 mRNA 백신)

EG-COVID에 대한 비임상 효능 평가에서 중화항체 역가를 확인했으며, 지난 6월말 식약처에 임상 1/2a 상 IND를 신청했다. 임상 1/2상에서 1 dose 당 mRNA 용량은 50, 100, 200ug에서 테스트할 예정이며, 임상 2b상에서 두 가지 용량을 결정하여 진행할 예정이다. 임상 1/2상은 7월말 식약처로부터 임상 승인 받아, 8월 투약을 시작할 예정이다. 10월 임상 1상 중간 결과에서 안전성 및 면역원성 확인 후 11월-12월 내에 임상 2b/3상 개시를 목표로 한다. 임상 2b/3상은 국내에서 진행될 수 있으나, 하반기에는 국내 코로나19 백신 보급량이 증가하여 임상 참여자 모집이 어려울 수 있다. 따라서 국내뿐만 아니라 해외에서의 임상을 진행하기 위한 전략도 세울 예정이다.

아이진의 코로나19 mRNA 백신 EG-COVID의 차별성은 다음과 같다.

- 1) 5' Cap: TriLink의 CleanCap을 구입하여 사용한다.
- 2) IVT mRNA 원료 생산 및 완제 생산: 임상 1/2상용 시약은 TriLink에 위탁생산, 임상 3상용 시약은 한 국비엠아이를 통해 생산할 예정이다. mRNA 원료뿐만 아니라 Liposome 코팅부터 완제까지 모두 한 국비엠아이에서 생산 예정이다. mRNA 생산 시 주형 (Template)이 되는 Plasmid DNA는 향후 국내 업체와 협업을 통해 생산할 예정이다.
- 3) 항원: 다른 코로나19 mRNA 백신은 오리지널 코로나19 바이러스의 Spike 단백질을 항원으로 사용하나, EG-COVID mRNA 백신은 유럽 변이 바이러스의 Spike 단백질 (D614G)을 항원으로 사용한다.
- 4) RNA modification: 다른 코로나19 mRNA 백신과 동일하게 uridine 대신 pseudouridine을 사용하여 면역원성을 낮췄다.
- 5) LNP 대신 Liposome 사용: 양이온화 Liposome을 사용하며, 세포막을 통과할 수 있는 양이온화 지질, Liposome 구조를 유지하는 지질 등을 사용한다. 음이온의 mRNA 분자는 양이온 Liposome과 결합하여 세포 내에서 안정적으로 mRNA 구조가 유지될 수 있다.
LNP와는 다르게 PEG 성분이 포함되어 있지 않기 때문에 PEG로 인해 유발될 수 있는 과도한 면역 반응과 같은 부작용이 발생될 가능성이 낮으며, 원가 경쟁력도 가질 수 있다. 또한 양이온화 Liposome은 동결 건조가 가능하며 (이미 대상포진 백신 임상 1상 시료에서 양이온화 Liposome의 동결 건조 가능성 확인) 2-8°C 상온 보관이 가능하기 때문에 유통, 보관 편의성이 높다.
Liposome을 구성하는 지질 원재료는 직접 구매하여 임상용 시료를 생산할 예정이며, 임상 3상 완료 후 상업화 단계에서 많은 양의 Liposome 생산을 위한 추가적인 원재료 확보가 필요하다.
- 6) 면역증강제 불필요: 개발 초기에는 면역 증강제 CIA05를 포함하여 후보물질을 만들었으나, 사람 대상 임상에서는 CIA05가 포함되지 않은 백신을 투약할 예정이다. 면역증강제가 포함되어 있지 않기 때문에 생산 방법이 보다 간단해져 원가 경쟁력을 가질 수 있다.

국내 mRNA 백신/치료제 밸류체인 (개발 및 생산 기술 보유 현황)

기업명	1. plasmid DNA 미생물 배양 시설	2. In vitro transcription 1-10L 규모의 리액터 필요	3. 5' capping Cap analog	4. LNP coating LNP 원료 확보	5. DP (Fill&Finish) 완제 (총진)
기술 난이도	저	중	고	고	저
삼성바이오로직스	?	○ (리액터 설치 중)	×	×	○ (연 2.6억바이알)
에스티팜	△ (위탁생산 진행)	○ (1g/L, 연 500만도즈)	○ (SmartCap)	○ (이화여대, Genovant LNP; 양이온 지질, PEG 생산)	△ (위탁생산 진행)
녹십자	○	×	×	×	○ (연 5억도즈)
SK바이오사이언스	○	×	×	×	○
한미약품	○	×	○ (Hanmi Cap)	○ (양이온 지질, PEG 생산)	○
아이진	△ (위탁생산 진행)	△ (위탁생산 진행)	△ (TriLink의 CleanCap)	○ (양이온 Liposome)	△ (위탁생산 진행)
이연제약	○	△ (확보 중)	×	×	○ (연 4,800만 바이알)

자료: 각 사 자료, 언론보도, 삼성증권 정리

국내 코로나19 mRNA 백신 개발 현황

분류	기업명	비고	개발 현황
자체 개발	한미약품	원료 (pDNA) 생산	
	K-mRNA 컨소시움	에스티팜	코로나19 mRNA 생산 및 개발
	에스티팜	원료 (pDNA) 생산	4Q21, 임상 1상 개시
	녹십자	완제 의약품 (DP, drug product) 생산	
CMO	아이진	코로나19 mRNA 개발	'21.06, 임상 1상 IND 신청
	엠큐렉스 (비상장, 올릭스 자회사)	코로나19 mRNA 개발	'21.07, 후보 물질 도출, 삼양홀딩스와 mRNA 백신 개발
	삼성바이오로직스	완제 의약품 (DP, drug product) 생산	Moderna의 코로나19 백신 mRNA-1273 DP 생산
	이연제약	원료 (pDNA) 생산 가능	계약 미정
	VGXI (비상장, 진원생명과학 자회사)	원료 (pDNA) 생산 가능	계약 미정

자료: 언론보도, 삼성증권 정리

코로나19 mRNA 백신 개발 전략 비교

개발사	제품명	농도 (1dose)	IVT 효소	5'-Cap analog	Codon	항원 디자인	뉴클레오타이드 변형
Moderna	mRNA-1273	100ug	T7	m7GpppNmN (Cap1)	Yes	2P Full length S protein	Pseudouridine
Pfizer/BioNTech	BNT162b	25ug	T7	m7GpppNmN (CleanCap)	Yes	2P S protein RBD subunit	Pseudouridine
CureVac	CVnCoV	12ug	T7	m7GpppNmN (Cap1)	Yes, GC rich	2P Full length S protein	No
에스티팜	ST-2104	저, 중, 고	T7	m7GpppNmN (SmartCap)	Yes	2P Full length S Protein	No
아이진	EG-COVID	50, 100, 150ug	T7	m7GpppNmN (CleanCap)	Yes	2P-3Q Full length S protein (D614G)	Pseudouridine

참조: 2P, K986P/V987P; 3Q, R782Q/R783Q/R785Q

자료: Park et al., Int. J. Biol. Sci 2021, 삼성증권

2021. 7. 15

헬스케어팀

서근희, Ph.D.
Analyst
keunhee.seo@samsung.com

에스티팜 (237690)

차근 차근 코로나19 mRNA 백신 개발 중

- 코로나19 백신 국산화 필요성 증대. 기존 코로나19 백신 가격 인상 가능성으로 안정적인 백신 확보를 위해 국산화 코로나19 백신 필요.
- 투자이견 Buy, 목표주가 13만원으로 상향: 1) 올리고 사업부 수주 증가, 2) mRNA 백신 국내 예상 매출 반영하여 목표주가 산출.

▶ AT A GLANCE

투자의견	BUY	
목표주가	130,000원	24.6%
현재주가	104,300원	
시가총액	1.9조원	
Shares (float)	18,656,000주 (51.7%)	
52주 최저/최고	48,800원/143,500원	
60일-평균거래대금	571.3억원	

▶ ONE-YEAR PERFORMANCE

	1M	6M	12M
에스티팜 (%)	-2.2	17.2	113.7
Kosdaq 지수 대비 (%pts)	-6.6	9.9	59.2

▶ KEY CHANGES

(원)	New	Old	Diff
투자의견	BUY	BUY	
목표주가	130,000	100,000	30.0%
2021E EPS	699	173	304.0%
2022E EPS	1,709	1,104	54.8%

▶ SAMSUNG vs THE STREET

No of estimates	n/a
Target price	n/a
Recommendation	n/a
BUY★★★: 5 / BUY: 4 / HOLD: 3 / SELL: 2 / SELL★★★: 1	

WHAT'S THE STORY?

코로나19 백신 국산화 필요: Pfizer, Moderna의 코로나19 백신 in-house 생산 강화로 에스티팜의 mRNA CMO 가능성 낮아져 주가 약세. 또한 7월, Pfizer, Moderna의 코로나19 백신 국내 공급 재개 (하반기 예상 공급 물량 1.7억도즈)로 국내 백신 개발 업체에 대한 투자자 관심 감소. 하지만 Pfizer의 1 dose 당 판매 가격 20달러에서 향후 150-175달러로 가격 인상 가능성 제시되고 있는 만큼, 코로나19 백신 국산화 필요 증가.

자체 개발 코로나19 mRNA 백신 경쟁력: K-mRNA 컨소시움 (한미약품/plasmid DNA 생산, 에스티팜/mRNA 백신 개발 및 생산, 녹십자/원제, KIMCo) 구축하여 코로나19 mRNA 백신 STP-2104 개발 중. 1) 자체 개발 Cap analog (SmartCap) 사용, 추가적인 Enzyme capping 과정을 거치지 않고 IVT mRNA 생산, 2) Pseudouridine을 사용하지 않은 비변형 mRNA로 디자인, 3) LNP (나노지질입자)의 주요 원료인 이온화 지질, PEG 지질 직접 생산하여 경쟁사 대비 원가 경쟁력 확보. 최근 CureVac 임상 실패 원인으로 Pseudouridine을 사용하지 않은 비변형 mRNA가 제시되면서, 에스티팜의 코로나19 mRNA 백신에 대해서도 우려 있음. 하지만 1) 과발현 mRNA 디자인으로 항원 발현율 개선 (빠른 면역반응 유도), 2) 정제 과정에서 이중 나선 mRNA 제거 (면역원성 감소)와 같은 기술을 통해 극복할 것으로 기대. 2022년 1분기 임상 1상 결과를 통해 중화항체 역가 수치 확인 필요 (CureVac 임상 1상에서 Pfizer, Moderna 대비 낮은 중화항체 역가 수치 나타남)

투자의견 Buy, 목표주가 13만원으로 상향: 다음 이유로 매출 추정치 상향 조정 및 mRNA 사업부에 대한 성장 기대감으로 영구성장률 기존 1.9%에서 3%로 변경하여 목표주가 13만원 제시. 1) 2021년 올리고 사업부 매출액 기존 730억원에서 1,072억원으로 상향 조정 (Novartis의 인클리스란 등). 2) 자체 개발 코로나19 mRNA 백신, 2Q22 국내 출시 예정. 2022년 국내 코로나19 mRNA 백신 매출액 보수적으로 600억원 반영. 글로벌 코로나19 백신 공급 원활하여, 국내 개발 제품에 대한 민간 시장에서의 선호도는 낮을 것으로 판단. 다만 코로나19 백신 국산화를 위한 정부 정책의 일환으로 일부 물량에 대해 선구매 계약 체결 가정.

SUMMARY OF FINANCIAL DATA

	2019	2020	2021E	2022E
매출액 (십억원)	93	124	189	275
영업이익 (십억원)	-26.7	-18.8	10.5	25.4
순이익 (십억원)	(19)	(13)	13	32
EPS (adj) (원)	(993)	(651)	699	1,709
EPS (adj) growth (%)	적지	적지	흑전	144.6
EBITDA margin (%)	(16.6)	(3.8)	13.0	14.3
ROE (%)	(5.9)	(4.1)	4.3	9.8
P/E (adj) (배)	n/a	n/a	149.3	61.0
P/B (배)	1.8	6.6	6.3	5.7
EV/EBITDA (배)	(33.7)	(409.0)	79.7	48.9
Dividend yield (%)	0.0	0.0	0.0	0.0

자료: 에스티팜, 삼성증권 추정

에스티팜 목표주가

(십억원, 원)	2021E			분류	주요 가정 (올리고 산업 성장성 반영)
	Base	Bull	Bear		
에스티팜 (A = B + C + D)	2,424	2,609	1,545	Base	<ul style="list-style-type: none"> • 올리고: 풀가동 시화 2025E, 반월 2026E • 공장 효율: 시화/반월 70% • mRNA: 코로나19 백신 임상 2/3상 성공
현재가치 (B)	386	413	249		
영구현금흐름 현재가치 (C)	2,044	2,202	1,302		
순현금 (D)	-6	-6	-6	Bull	<ul style="list-style-type: none"> • 올리고: 풀가동 시화 2024E, 반월 2025E • 공장 효율: 시화/반월 70% • mRNA: 코로나19 백신 임상 2/3상 성공
보통주 주식수 (E, 천주)	18,656	18,656	18,656		
적정주가 (A/E)	129,917	139,823	82,802		
목표주가	130,000	140,000	80,000	Bear	<ul style="list-style-type: none"> • 올리고: 풀가동 시화/반월 2028E • 공장 효율: 시화/반월 70% • mRNA: 코로나19 백신 임상 실패
현재주가	104,300	104,300	104,300		
Upside	24.6	34.2	-23.3		

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

자료: 삼성증권 추정

에스티팜 DCF 밸류에이션

(십억원)	2021E	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E
신약 API	123	144	253	320	379	428	467	505
YoY		17.3	75.1	26.7	18.3	13.2	9.1	8.0
케미컬 API	16	17	18	20	22	25	29	36
YoY		4.5	6.7	10.1	12.2	14.6	17.5	21.0
올리고 API	107	128	235	301	357	403	438	469
YoY		19.1	84.0	28.0	18.6	13.1	8.5	7.1
제네릭 API	57	60	64	67	71	75	79	84
YoY		5.5	5.5	5.5	5.6	5.7	5.8	6.0
정밀화학 API	10	10	11	12	13	13	14	15
YoY		7.9	7.5	7.2	6.8	6.5	6.2	5.9
mRNA		60	20	20	20	20	20	20
매출액	190	275	347	419	482	537	581	624
YoY		44.9	26.4	20.7	15.0	11.3	8.2	7.4
EBIT	10	25	101	147	140	169	192	215
TAX	2	6	22	32	31	37	42	47
NOPAT	8	20	79	114	109	132	150	167
감가상각	14	14	13	12	11	10	10	9
CAPEX	23	0	0	0	7	7	7	7
운전자본증감	13	11	46	67	6	7	7	7
FCF	4	-5	20	36	99	122	140	158
가중평균자본비용 (%)	7.7							
영구성장률 (%)	3.0							
영구현금흐름 가치								3,442
할인율	0.0	7.2	13.8	20.0	25.8	31.1	36.0	40.6
현재가치 (A)	4	-5	17	29	73	84	90	94
영구현금흐름 현재가치 (B)								2,044
합산가치 (A + B)	2,430							

참고: COE = 8.5%, 무위험수익률 (1.2%, 국고채 3년물) + 시장위험수익률 9.1(%) * Beta 0.8, COD = 6.1%, OECD 2020년 한국 GDP 장기 경제성장률 전망 단순 평균 (3.0%) 적용

자료: 삼성증권 추정

포괄손익계산서

12월 31일 기준 (십억원)	2018	2019	2020	2021E	2022E
매출액	98	93	124	189	275
매출원가	95	95	104	134	206
매출총이익	3	-2	20	55	69
(매출총이익률, %)	2.8	-1.7	16.1	29.2	25.2
판매 및 일반관리비	18	25	39	45	44
영업이익	-16	-27	-19	10	25
(영업이익률, %)	-16.0	-28.6	-15.2	5.5	9.2
영업외손익	2	2	2	7	17
금융수익	3	3	6	9	17
금융비용	0	1	4	2	0
지분법손익	0	0	0	0	0
기타	-1	-0	0	-0	0
세전이익	-13	-25	-17	17	42
법인세	-4	-6	-4	4	10
(법인세율, %)	30.8	25.8	21.8	23.7	23.7
계속사업이익	-9	-19	-13	13	32
중단사업이익	0	0	0	0	0
순이익	-9	-19	-13	13	32
(순이익률, %)	-9.5	-19.9	-10.6	6.9	11.7
지배주주순이익	-9	-19	-12	13	32
비지배주주순이익	0	0	-1	0	0
EBITDA	-6	-16	-5	25	39
(EBITDA 이익률, %)	-6.6	-16.6	-3.8	13.0	14.3
EPS (지배주주)	-497	-993	-651	699	1,709
EPS (연결기준)	-497	-993	-705	703	1,720
수정 EPS (원)*	-497	-993	-651	699	1,709

현금흐름표

12월 31일 기준 (십억원)	2018	2019	2020	2021E	2022E
영업활동에서의 현금흐름	11	-31	-21	17	23
당기순이익	-9	-19	-13	13	32
현금유출입이없는 비용 및 수익	4	8	13	17	12
유형자산 감가상각비	9	11	14	14	14
무형자산 상각비	0	0	0	0	0
기타	-5	-3	-1	3	-2
영업활동 자산부채 변동	24	-20	-21	-7	-11
투자활동에서의 현금흐름	-27	-10	-69	-41	-3
유형자산 증감	-27	-6	-17	-23	0
장단기금융자산의 증감	0	22	-47	-32	-15
기타	-0	-26	-5	13	12
재무활동에서의 현금흐름	-9	5	116	0	1
차입금의 증가(감소)	-0	16	111	10	1
자본금의 증가(감소)	0	-3	6	0	0
배당금	-9	-9	0	0	0
기타	0	1	-1	-10	0
현금증감	-25	-35	26	-24	21
기초현금	72	48	13	39	15
기말현금	48	13	39	15	36
Gross cash flow	-5	-11	-0	30	44
Free cash flow	-16	-37	-38	-6	23

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

자료: 에스티팜, 삼성증권 추정

재무상태표

12월 31일 기준 (십억원)	2018	2019	2020	2021E	2022E
유동자산	167	144	236	246	295
현금 및 현금등가물	48	13	39	15	36
매출채권	15	35	45	0	0
재고자산	41	41	45	62	70
기타	64	55	106	169	189
비유동자산	178	196	210	221	207
투자자산	2	4	10	11	11
유형자산	169	170	174	183	169
무형자산	1	9	10	9	9
기타	6	14	16	18	18
자산총계	346	341	446	467	502
유동부채	10	16	19	25	29
매입채무	3	7	5	0	0
단기차입금	0	0	0	0	0
기타 유동부채	7	9	14	25	29
비유동부채	4	21	130	132	132
사채 및 장기차입금	0	15	126	126	126
기타 비유동부채	4	6	5	6	6
부채총계	14	37	149	157	160
지배주주지분	332	301	295	308	340
자본금	9	9	9	9	9
자본잉여금	171	169	175	175	175
이익잉여금	152	124	112	125	156
기타	-1	-1	-1	-1	-1
비지배주주지분	0	2	1	2	2
자본총계	332	303	297	310	342
순부채	-108	-35	4	6	-29

재무비율 및 주당지표

12월 31일 기준	2018	2019	2020	2021E	2022E
증감률 (%)					
매출액	-51.8	-4.6	33.1	52.3	45.4
영업이익	적전	적지	적지	흑전	142.6
순이익	적전	적지	적지	흑전	144.6
수정 EPS**	적전	적지	적지	흑전	144.6
주당지표					
EPS (지배주주)	-497	-993	-651	699	1,709
EPS (연결기준)	-497	-993	-705	703	1,720
수정 EPS**	-497	-993	-651	699	1,709
BPS	17,773	16,125	15,830	16,512	18,221
DPS (보통주)	500	0	0	0	0
Valuations (배)					
P/E***	n/a	n/a	n/a	149.3	61.0
P/B***	1.1	1.8	6.6	6.3	5.7
EV/EBITDA	n/a	n/a	n/a	79.7	48.9
비율					
ROE (%)	-2.7	-5.9	-4.1	4.3	9.8
ROA (%)	-2.5	-5.4	-3.3	2.9	6.6
ROIC (%)	-4.9	-8.5	-5.8	2.9	6.9
배당성향 (%)	-100.6	0.0	0.0	0.0	0.0
배당수익률 (보통주, %)	2.5	0.0	0.0	0.0	0.0
순부채비율 (%)	-32.4	-11.5	1.4	2.0	-8.4
이자보상배율 (배)	n/a	-338.6	-29.2	n/a	n/a

2021. 7. 15

헬스케어팀

서근희, Ph.D.

Analyst

keunhee.seo@samsung.com

▶ AT A GLANCE

투자 의견	Not Rated
목표주가	n/a
현재주가	43,350원
시가총액	7,140.6억원
Shares (float)	19,766,325주 (88.9%)
52주 최저/최고	7,585원/44,900원
60일-평균거래대금	643.7억원

▶ ONE-YEAR PERFORMANCE

	1M	6M	12M
아이진 (%)	46.5	392.7	460.3
Kosdaq 지수 대비 (%pts)	39.8	362.2	317.4

▶ SAMSUNG vs THE STREET

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

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

아이진 (185490)

mRNA 백신으로 첫 성과 입증

- 코로나19 mRNA 백신 임상 1상 개시로 시장 선점 효과 기대.
- 연내 허혈성 질환 치료제 파이프라인, 최소 3개 임상 결과 발표 예정.

WHAT'S THE STORY

코로나19 mRNA 백신, 임상 1상 개시 예정: 2020년 4월 코로나19 mRNA 백신 개발 착수. mRNA 코로나19 국내 첫 임상 1상 착수로 주가 호조. 7-8월 내로 임상 1/2상 개시 및 연내 임상 2/3상 개시 목표 (한국 및 해외에서 임상 추진 고려). 아이진은 mRNA 전달체로 사용할 수 있는 양이온성 Liposome (리포솜) 기술 보유 하고 있으며, 국내 임상 1/2상용 mRNA 원료는 TriLink에서 위탁생산 (160명 투약 분량), 임상 3상용 mRNA 원료 및 리포솜 코팅은 한국비엠아이 (비상장)에서 생산 예정. 주요 원재료인 TriLink의 CleanCap (5' Capping) 및 리포솜에 사용되는 지질 등은 구입해서 사용. mRNA 생산 효소는 셀루메드 (049180)에서 생산, Plasmid DNA 생산은 향후 협력사 찾을 예정.

mRNA, 코로나19 유럽 변이 바이러스 항원으로 디자인: 코로나19 mRNA 백신 (EG-COVID) 성분은 크게 1) mRNA 분자와 2) 양이온 전달체 리포솜으로 구성. mRNA는 1) 오리지널 바이러스가 아닌 유럽 변이 바이러스 (D614G)의 Spike 단백질 항원 사용, 2) Uridine 대신 Pseudouridine 사용으로 면역원성을 낮춤. 최근 전파력이 큰 인도 변이 (델타변이, D614G 외 E484Q/L452R 변이 포함) 유행으로 유럽 변이 항원인 EG-COVID 백신 예방 효과 기대.

리포솜, 안전성 입증에 이어 보관 및 유통 편의성 개선: mRNA 전달체로 LNP (지질나노입자) 대신 양이온 리포솜 사용. 양이온 리포솜은 mRNA와 결합하는 이온화 지질과 구조 유지 지질 등을 사용. 리포솜은 LNP에는 포함된 PEG 미포함되어 면역원성 낮춤. 해당 리포솜은 동결 건조 및 2-8°C 상온 보관 가능하여 유통 및 보관 편의성 개선. 이미 임상 1상을 마친 대상 포진 백신에 면역 보강제로 CIA05+양이온 리포솜 사용되면서, 리포솜의 안전성 및 면역 증강 효과 확인됨. 코로나19 mRNA 백신에는 CIA05 없이 양이온 리포솜만을 mRNA 전달체로 사용.

기존 파이프라인: EG-Mirotin, 당뇨병약증 치료제 미국에서 임상 3상 진행 예정. 지난 2020년 발표된 유럽 임상 2상 결과 보완 및 후속 임상 전략 수립을 위해 2020년 3월부터 진행한 한국 연구자 임상 결과 2021년 7월 15일 환자 10명 대상 유효성 및 안전성 데이터 확인. EG-Decorin, 창상 치료 목적으로 임상 2상 진행, 4Q21 임상 결과 발표 예정. EG-Myocin, 지난 7월 급성심근경색 임상 2상 환자 60명 투약 완료, 12월 임상 결과 발표 예정.

SUMMARY FINANCIAL DATA

	2017	2018	2019	2020
매출액 (십억원)	n/a	n/a	4	3
영업이익 (십억원)	n/a	n/a	(9)	(14)
순이익 (십억원)	n/a	n/a	(9)	(15)
EPS (adj) (원)	n/a	n/a	(582)	(976)
EPS (adj) growth (%)	n/a	n/a	n/a	적지
EBITDA margin (%)	n/a	n/a	(203.8)	(381.2)
ROE (%)	n/a	n/a	(45.9)	(93.1)
P/E (adj) (배)	n/a	n/a	n/a	n/a
P/B (배)	n/a	n/a	7.0	11.5
EV/EBITDA (배)	n/a	n/a	n/a	n/a
Dividend yield (%)	0.0	0.0	0.0	0.0

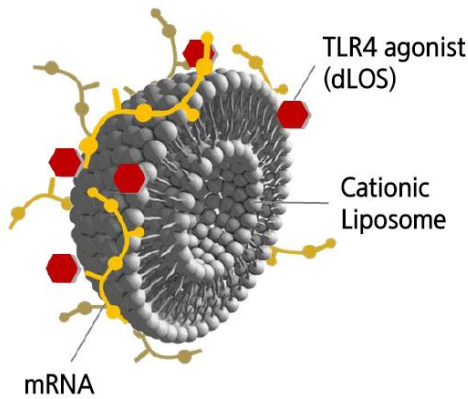
자료: 아이진, 삼성증권

아이진 파이프라인

분류	후보물질	적응증	개발단계	임상 지역	비고
허혈성질환 치료제 (RGD-motif 포함 폴리펩타이드)	EG-Mirotin	당뇨망막증	P2 완료	유럽 (프랑스)	2020년 결과 발표
			P3 준비	미국	코로나19로 지연
	EG-Decorin	육창 창상	연구자 임상	한국	유효성 및 안전성 확인
			P1/2 완료	한국	2020년 결과 발표
EG-Myocin	심근허혈/재관류손상	P2 진행	한국	4Q21 임상 결과 발표 (재생피화 여부 및 소요 시간)	
면역 보조제 기반 백신 개발 기술	EG-HZ	대상포진백신	P1 완료	영국	양이온 리포솜 안전성 및 효과 확인
	EG-COVID	코로나19 백신	P1/2 신청	한국	연내 임상 1/2상 및 2/3상 개시 예정
	결핵백신	결핵	비임상		
	EG-HPV	자궁경부암백신	P1 완료	한국	

자료: 아이진, 삼성증권

EG-COVID



참조: 후보물질 단계에서는 TLR4 agonist가 포함되었으나, 임상에서는 TLR4 agonist 없이 원료 물질 생산
자료: 아이진, 삼성증권

EG-COVID 주요 특징

항목	주요 특징
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 신규 감염증 확산에 신속한 대응 백신 플랫폼 향원의 서열정보만으로 변이주에 신속한 대응 개발 가능 세포배양 없이 소규모 시설 (in vitro GMP)에서 대량생산 가능
mRNA	<ul style="list-style-type: none"> 유럽형 변이바이러스 D614 Strain ▶ DNA백신 대비 안전성 우수 비감염성 백신으로 재감염 및 돌연변이 유발 위험성이 낮음 세포 대사 과정에서 분해되어 반복투여 가능
전달 방식	<ul style="list-style-type: none"> ▶ RNase 활성 방어 효과 양이온성 리포솜을 mRNA 전달체로 개량 ▶ 면역원성 향상 TLR4 agonist (EG-IM)를 adjuvant로 추가로 adjuvant 이중효과 유도

자료: 아이진, 삼성증권

EG-COVID와 주요 경쟁 백신 비교

분류	항원				전달방법		보관 온도	투여 방식	
	타깃	세포주	변이	편집	시스템	특허이슈		Route	Amount
EG-COVID (아이진)	Spike 단백질 (full) (AI선별)	D614G	2P-3Q 대체	코돈 최적화 유리딘 수정	양이온성 리포솜 (cationic lipid+helper lipid)	국내 특허출원완료 없음	2~8℃	IM	TBD
mRNA-1273 (Moderna)	Spike 단백질 (full)	614D	2P 대체	코돈 최적화 유리딘 수정	지질나노입자(LNP) (ionizable lipid+chol+DSPC+PEG-lipid)	LNP에 대해 Arbutus 라이선싱 필요	-20℃ (7~8일)	IM	100 ug
BNT162b2 (BioNTech/Pfizer)	Spike 단백질 (full)	614D	2P 대체	코돈 최적화 유리딘 수정	지질나노입자(LNP) (ionizable lipid+chol+DSPC+PEG-lipid)	라이선싱 통해 Arbutus 기술 사용 중	-70℃	IM	30 ug
CVnCoV (CureVac)	Spike 단백질 (full)	614D	2P 대체	코돈 최적화 화학적 수정 x	지질나노입자(LNP) (ionizable lipid+chol+DSPC+PEG-lipid)	LNP에 대해 Arbutus 라이선싱 필요	2~8℃	IM	12 ug

참조: Chol, 콜레스테롤; DSPC, 포스파티딜콜린; PEG, 폴리에틸렌글리콜
자료: 아이진, 삼성증권

포괄손익계산서

12월 31일 기준 (십억원)	2016	2017	2018	2019	2020
매출액	n/a	n/a	n/a	4	3
매출원가	n/a	n/a	n/a	2	2
매출총이익	n/a	n/a	n/a	2	2
(매출총이익률, %)	n/a	n/a	n/a	45.6	46.2
판매 및 일반관리비	n/a	n/a	n/a	11	15
영업이익	n/a	n/a	n/a	(9)	(14)
(영업이익률, %)	n/a	n/a	n/a	(220.4)	(406.6)
영업외손익	n/a	n/a	n/a	1	(2)
금융수익	n/a	n/a	n/a	4	2
금융비용	n/a	n/a	n/a	3	4
지분법손익	n/a	n/a	n/a	0	0
기타	n/a	n/a	n/a	(0)	1
세전이익	n/a	n/a	n/a	(9)	(15)
법인세	n/a	n/a	n/a	0	(0)
(법인세율, %)	n/a	n/a	n/a	0.0	2.9
계속사업이익	n/a	n/a	n/a	(9)	(15)
중단사업이익	n/a	n/a	n/a	0	0
순이익	n/a	n/a	n/a	(9)	(15)
(순이익률, %)	n/a	n/a	n/a	(205.9)	(441.9)
지배주주순이익	n/a	n/a	n/a	(9)	(15)
비지배주주순이익	n/a	n/a	n/a	0	0
EBITDA	n/a	n/a	n/a	(9)	(13)
(EBITDA 이익률, %)	n/a	n/a	n/a	(203.8)	(381.2)
EPS (지배주주)	n/a	n/a	n/a	(582)	(976)
EPS (연결기준)	n/a	n/a	n/a	(582)	(976)
수정 EPS (원)*	n/a	n/a	n/a	(582)	(976)

현금흐름표

12월 31일 기준 (십억원)	2016	2017	2018	2019	2020
영업활동에서의 현금흐름	n/a	n/a	n/a	(8)	(10)
당기순이익	n/a	n/a	n/a	(9)	(15)
현금유출입이없는 비용 및 수익	n/a	n/a	n/a	1	4
유형자산 감가상각비	n/a	n/a	n/a	1	1
무형자산 상각비	n/a	n/a	n/a	0	0
기타	n/a	n/a	n/a	(0)	3
영업활동 자산부채 변동	n/a	n/a	n/a	(1)	1
투자활동에서의 현금흐름	n/a	n/a	n/a	11	4
유형자산 증감	n/a	n/a	n/a	(1)	(2)
장단기금융자산의 증감	n/a	n/a	n/a	(37)	3
기타	n/a	n/a	n/a	49	4
재무활동에서의 현금흐름	n/a	n/a	n/a	0	4
차입금의 증가(감소)	n/a	n/a	n/a	24	1
자본금의 증가(감소)	n/a	n/a	n/a	68	8
배당금	n/a	n/a	n/a	0	0
기타	n/a	n/a	n/a	(92)	(5)
현금증감	n/a	n/a	n/a	3	(1)
기초현금	n/a	n/a	n/a	1	4
기말현금	n/a	n/a	n/a	4	3
Gross cash flow	n/a	n/a	n/a	(8)	(11)
Free cash flow	n/a	n/a	n/a	(9)	(12)

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

자료: 아이진, 삼성증권

재무상태표

12월 31일 기준 (십억원)	2016	2017	2018	2019	2020
유동자산	n/a	n/a	n/a	43	36
현금 및 현금등가물	n/a	n/a	n/a	4	3
매출채권	n/a	n/a	n/a	1	1
재고자산	n/a	n/a	n/a	0	1
기타	n/a	n/a	n/a	38	32
비유동자산	n/a	n/a	n/a	4	8
투자자산	n/a	n/a	n/a	1	4
유형자산	n/a	n/a	n/a	2	3
무형자산	n/a	n/a	n/a	0	0
기타	n/a	n/a	n/a	1	0
자산총계	n/a	n/a	n/a	47	44
유동부채	n/a	n/a	n/a	17	8
매입채무	n/a	n/a	n/a	1	2
단기차입금	n/a	n/a	n/a	0	0
기타 유동부채	n/a	n/a	n/a	17	7
비유동부채	n/a	n/a	n/a	11	23
사채 및 장기차입금	n/a	n/a	n/a	0	10
기타 비유동부채	n/a	n/a	n/a	11	13
부채총계	n/a	n/a	n/a	28	32
지배주주지분	n/a	n/a	n/a	19	13
자본금	n/a	n/a	n/a	6	6
자본잉여금	n/a	n/a	n/a	62	71
이익잉여금	n/a	n/a	n/a	(53)	(68)
기타	n/a	n/a	n/a	4	4
비지배주주지분	n/a	n/a	n/a	0	0
자본총계	n/a	n/a	n/a	19	13
순부채	n/a	n/a	n/a	(16)	(9)

재무비율 및 주당지표

12월 31일 기준	2016	2017	2018	2019	2020
증감률 (%)					
매출액	n/a	n/a	n/a	n/a	(20.8)
영업이익	n/a	n/a	n/a	적전	적지
순이익	n/a	n/a	n/a	적전	적지
수정 EPS**	n/a	n/a	n/a	적전	적지
주당지표					
EPS (지배주주)	n/a	n/a	n/a	(582)	(976)
EPS (연결기준)	n/a	n/a	n/a	(582)	(976)
수정 EPS**	n/a	n/a	n/a	(582)	(976)
BPS	n/a	n/a	n/a	1,252	840
DPS (보통주)	0	0	0	0	0
Valuations (배)					
P/E***	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
P/B***	n/a	n/a	n/a	7.0	11.5
EV/EBITDA	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
비율					
ROE (%)	n/a	n/a	n/a	(45.9)	(93.1)
ROA (%)	n/a	n/a	n/a	(18.5)	(32.4)
ROIC (%)	n/a	n/a	n/a	(294.7)	(416.8)
배당성향 (%)	n/a	n/a	n/a	0.0	0.0
배당수익률 (보통주, %)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
순부채비율 (%)	n/a	n/a	n/a	(84.9)	(69.4)
이자보상배율 (배)	n/a	n/a	n/a	(4.3)	(5.4)

2021. 7. 15

헬스케어팀

서근희, Ph.D.
Analyst
keunhee.seo@samsung.com

▶ AT A GLANCE

투자 의견	Not rated
목표주가	n/a
현재주가	69,500원
시가총액	1,3조원
Shares (float)	17,998,577주 (39.5%)
52주 최저/최고	14,810원/72,100원
60일-평균거래대금	1,568.1억원

▶ ONE-YEAR PERFORMANCE

	1M	6M	12M
이연제약 (%)	66.7	234.9	355.7
Kospi 지수 대비 (%pts)	66.0	223.2	204.8

▶ SAMSUNG vs THE STREET

No of estimates	n/a
Target price	n/a
Recommendation	n/a
BUY★★★★ / BUY: 4 / HOLD: 3 / SELL: 2 / SELL★★★★: 1	

이연제약 (102460)

유전자치료제 개발과 생산을 잇는 가교로 도약

- 이연제약은 충주 공장 신설을 통해 대장균 발효 공정과 11억 정 규모의 합성의약품 설비 및 4,800만 바이알 규모 완제 공정 확보 예정
- 대장균 발효 공정 기반을 통해 pDNA, AAV, mRNA 등의 세포/유전자치료제 및 박테리오파지 치료제 공동개발-생산을 병행하는 사업모델 확보

WHAT'S THE STORY?

기업 개요: 1964년 설립, 2010년 코스피에 상장된 전문의약품 및 원료의약품 제조 및 판매 사업을 주로 영위. 매출은 크게 제네릭 의약품(항생제/순환기/액상제제), 오리지널 의약품(CT용 조제제), 원료의약품으로 구분되며, 2020년 1,300억원 규모의 매출 기록.

생산 설비 소개: 1) 진천공장: 합성, 발효 API 설비 외에 주사제, 내용고형제 등 완제의약품 생산 라인 보유. 2) 충주공장: 총 2,900억원 규모의 투자 집행을 통해 바이오공장 및 케미칼 공장 신설 중. 지난 6월 준공된 바이오 공장은 미생물 배양을 위한 Multi-use fermenter (50L-1기, 100L-1기, 500L-1기)와 single-use fermenter (30L-1기, 50L-1기, 500L-1기) 확보. 추가로 IVT mRNA 생산 리액터 및 AAV 생산을 위한 동물세포 배양 바이오리액터 또한 확보 예정.

사업 모델 및 카탈리스트: 단순 위탁 방식의 전통적 CMO/CDMO 방식에서 벗어나 생산 설비 활용을 극대화할 수 있는 공동개발 사업 전략 선호. 초기 임상 단계의 파이프라인을 보유한 바이오텍 발굴, 공동개발 계약을 통한 수익/비용 부담 및 개발권 확보. 소량 생산 CDMO가 필요한 업체의 수요를 선제적으로 확보, 향후 상업화 성공 시 대량 생산까지 수주 확대 가능. pDNA 기반의 유전자 치료제, pDNA를 원료로 하는 mRNA 치료제, 바이럴 벡터 기반 치료제 등 다양한 파이프라인 확보 및 확보 논의 중.

밸류에이션 및 투자전략: mRNA 백신 및 유전자치료제의 원료로서 pDNA 역할 부각. 지난 6월 17일 글로벌 pDNA 생산업체인 Aldevron이 Danaher에 96억 달러에 매각된다는 소식이 전해지면서 관련 기업 주가 동반 상승. 현재 연초 대비 220% 이상 상승한 상황으로 12m trailing PER 300배 이상으로 단기 밸류에이션 부담 있으며, 시장에서 기대하는 유전자세포 치료제 CDMO 사업이 본격적인 궤도에 오르기까지 중장기 관점에서의 접근 필요.

SUMMARY OF FINANCIAL DATA

	2017	2018	2019	2020
매출액 (십억원)	126	123	132	130
영업이익 (십억원)	16	2	7	2
순이익 (십억원)	13	1	5	4
EPS (adj) (원)	754	79	289	223
EPS (adj) growth (%)	n/a	(89.6)	268.3	(23.0)
EBITDA margin (%)	14.3	3.5	8.1	4.8
ROE (%)	5.9	0.6	2.2	1.7
P/E (adj) (배)	28.0	173.6	54.3	99.3
P/B (배)	1.6	1.0	1.2	1.7
EV/EBITDA (배)	17.3	27.6	22.9	65.1
Dividend yield (%)	1.6	3.6	2.2	0.9

자료: 이연제약, 삼성증권

생산능력에 기반한 R&D 모멘텀

총주 공장 신설을 통해 기업 가치 re-rating

지난 6월 30일 준공된 총주 바이오공장에서 대장균 발효 공정을 기반으로 한 파이프라인 확보, 공동개발 사업모델을 통한 '생산 기반의 R&D 기업'으로 발돋움할 예정

기업개요

동사는 1964년 설립되었으며, 2010년 코스피에 상장된 전문의약품 및 원료의약품 제조 및 판매 사업을 주로 영위한다. 매출은 크게 제네릭 의약품(항생제/순환기/액상제제), 오리지널 의약품(CT용 조영제), 원료의약품으로 구분되며, 매년 1,300억원 규모의 안정적인 매출 기록 중이다.

주요 설비로는 진천공장과 신설 중인 총주 공장이 있다. 진천공장은 합성 및 발효 API 설비를 보유하고 있으며, 발효 생산 라인은 11만 리터 규모로 국내 두번째 수준이다. 총주에는 총 2,900억원 규모의 투자 집행을 통해 바이오공장 및 케미칼 공장을 신설 중이다. 지난 6월 준공된 바이오 공장은 Multi-use fermenter (50L-1기, 100L-1기, 500L-1기)와 single-use fermenter (30L-1기, 50L-1기, 500L-1기)를 확보한 상황이며, 바이오의약품 원료를 포장할 수 있는 4,800만 바이알 규모의 완제 설비를 갖췄다. 동물세포 배양을 위한 바이오리액터 또한 추가로 확보할 예정이며, 2022년 3월 준공 예정인 케미칼 공장은 정제 7.6억 정, 캡슐제 3.8억 캡슐의 capa를 보유할 예정이다.

주가추이

지난 6월 17일 글로벌 pDNA 생산업체인 Aldevron이 Danaher에 96억 달러에 매각된다는 소식이 전해지면서 mRNA 백신 및 유전자치료제의 원료로서 pDNA 역할이 부각되었고 관련 기업 주가가 동반 상승하였다. 현재 이연제약 주가는 연초 대비 220% 이상 상승한 상황으로 12m trailing PER 300배 이상으로 부담이 크기 때문에 시장에서 기대하는 세포/유전자 치료제 CDMO 사업이 본격적인 궤도에 오르기까지 중장기 관점에서의 접근이 필요하다.

투자포인트

이연제약이 생산할 수 있는 pDNA는 그 자체로도, 또는 AAV, mRNA 등의 세포/유전자치료제의 전달체로 이용될 수 있다. 졸겐스마, 룩스터나 등 단회 투약으로 반영구적 효과를 지니는 초고가의 유전자치료제가 FDA 허가를 받았다. 다수의 바이오기업들이 유전자 치료제 개발에 적극적으로 참여하기 시작하면서, 유전자치료제 시장 규모는 2020년 25억 달러 규모에서 2025년 120억 달러 규모로 성장이 전망된다.

이연제약은 단순 위탁 방식의 전통적 CDMO 개념에서 벗어나 생산 설비 활용도를 극대화할 수 있는 공동개발 사업 모델을 확보하고 있다. 초기 임상 단계의 파이프라인을 보유한 바이오텍들을 발굴, 선제적인 공동개발 제의를 통한 수익/비용 부담 및 IP 확보함으로써 임상시료 위탁 생산 매출 외에 신약 개발 성공에 따른 로열티 및 마일스톤 등의 R&D 수입을 기대할 수 있다. 또한 대량 생산 위주의 CDMO에 우수탁을 맡기기 어려운 업체들의 수요를 먼저 확보함으로써 향후 상업화 성공 시 대량 생산까지 확장 가능하다. 현재 대장균 발효 공정을 기반으로 한 pDNA 치료제 및 박테리오파지 치료제와 pDNA를 원료로 하는 mRNA, 바이럴 벡터 기반 치료제 파이프라인을 확보 중이다.

투자포인트

대장균 발효 공정을 통한 파이프라인 확장

유전자치료제 개발 증가에 따라, 전달체로 쓰이는 바이러스벡터 및 비바이러스성벡터에 대한 수요 또한 증가 중이다. 현재 임상 중인 바이러스성 벡터 중 가장 널리 쓰이는 것은 아데노바이러스 (573건)으로, 면역원성 및 아스트라제네카, 안센이 개발한 코로나19 백신의 전달체로도 쓰이며 다시 한번 주목 받고 있다. 그다음으로 레트로바이러스 (536건), 렌티바이러스 (331건), 아데노부속바이러스 (263건) 순으로 뒤를 잇고 있다. 비바이러스성벡터로는 pDNA (482건)과 리포좀(125건) 등이 주로 사용되는데, 바이러스성 벡터의 제조에도 pDNA가 쓰일 뿐만 아니라, 그 자체로도 벡터 역할을 수행할 수 있는 만큼 유전자치료제 수요의 증가는 즉 pDNA 수요 증가로 직결된다고 볼 수 있다.

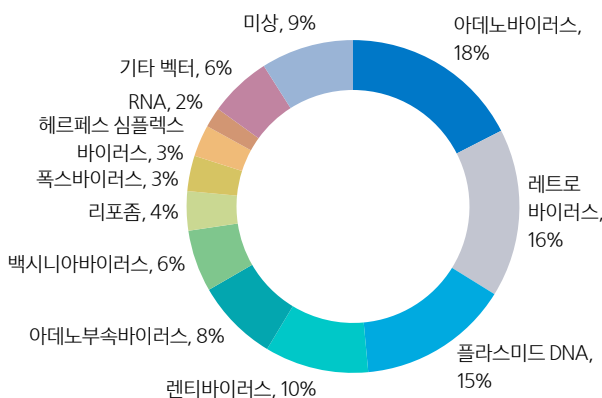
유전자치료제로의 활용도가 증가함에 따라 글로벌 pDNA 시장은 2021년 6.4억 달러 규모에서 2028년 27억 달러 규모까지 매년 23.2% 성장할 것으로 추산되고 있으며, 주요 기업들인 Aldevron (2021년 6월 Danaher에 96억 달러에 인수), Cobra Biologics (비상장), 진원생명과학 (시가총액 2.3조원), VGXI (비상장), Kaneka (시가총액 27억 달러), Genscript Biotech (시가총액 93억 달러), Ajinomoto (시가총액 136억 달러) 등은 최소 3조원 규모에서 10조원 수준의 기업가치를 인정받고 있다.

pDNA: pDNA 생산을 위해서는 먼저 타겟 단백질을 만들어낼 수 있는 유전자의 DNA 염기 조각을 원형으로 이루어진 plasmid DNA에 삽입해야 한다. 원래 DNA가 삽입된 plasmid DNA는 박테리아 (미생물)의 세포 내에 복제되어 독자적으로 증식되기 때문에 DNA 대량 생산을 위해서는 미생물 배양시설이 필요하다.

이연제약은 진천공장에 원료의약품 생산을 위한 총 11만 리터 규모의 발효기를 보유하고 있으며, 지난 6월 준공된 바이오 공장에 Multi-use fermenter (50L-1기, 100L-1기, 500L-1기)와 single-use fermenter (30L-1기, 50L-1기는 설비 확보, 500L-1기 예정)를 설치한 상황이다. 향후 AAV 배양 및 동물세포 배양을 위한 바이오리액터 및 mRNA 합성 시설을 추가 확보하여 생산 역량을 확장할 예정이다.

미생물 배양을 통해 얻을 수 있는 plasmid DNA 수율은 50mg~100mg/L 정도이다. 500L 규모의 fermenter에서 1배치 생산 시에 350L 배양액을 채운다고 가정하면 배치당 17.5g 수준의 plasmid DNA를 얻을 수 있다.

현재 임상 중인 세포/유전자 치료제 전달체 현황



자료: Wiley database on Gene Therapy Trials Worldwide, 삼성증권

주요 pDNA 공급 파트너십

일자	기업	pDNA 생산	비고
2019.01	Sarepta	Aldevron	Sarepta 유전자 치료제 개발을 위한 Aldevron pDNA 생산 슬랏 확보
2020.05	Takara Bio	AGC Biologics	코로나19 백신 개발을 위한 pDNA 생산
2020.06	Genprex	Aldevron	항암제/당뇨치료제 개발을 위한 GMP 수준의 pDNA 생산 협력
2021.02	Agilis	Waisman	FA(Friedreich's ataxia) 치료제 위한 pDNA 독점 공급 계약 체결

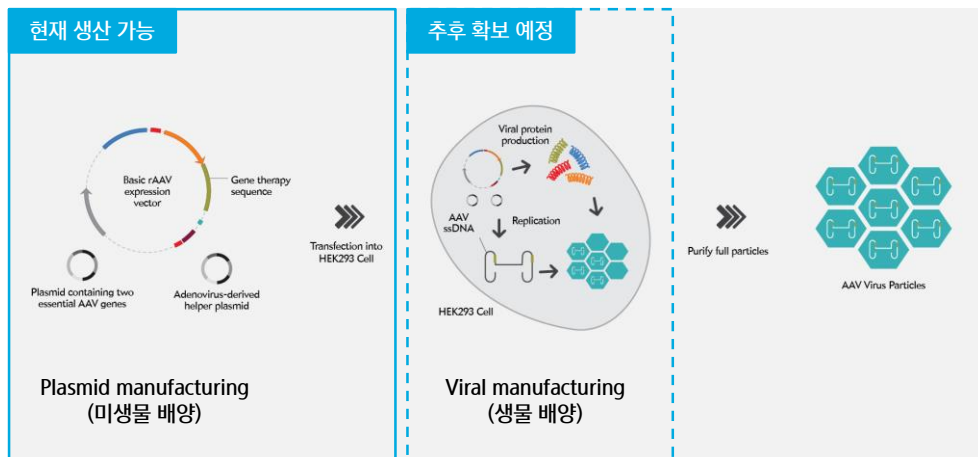
자료: Drug Discovery Today (2020.11), 삼성증권

AAV(Adeno-associated virus): ‘아데노부속바이러스(이하 ‘AAV’), 혹은 ‘아데노관련바이러스’라고 불리는 AAV는 처음 발견 과정에서 아데노바이러스의 산물인 것으로 알려져 해당 명칭을 가지게 되었으나 사실 parvovirus 과의 바이러스로 아데노바이러스와는 다르다. 아데노바이러스가 장점으로 비교적 큰 유전자 탑재 용량 (~8.5kb), 빠른 발현 시간 (감염 후 16~24시간 내), 단점으로 높은 면역원성 가지는데 반해 AAV는 4.7kb내의 상대적으로 작은 유전자치료제 탑재량, 약 3~21일의 발현 시간을 가지나 오랫동안 유전자 발현이 지속되고, 아데노바이러스 대비 낮은 면역원성을 가져 전달 효율이 높은 특징을 가진다. AAV를 이용한 최초의 치료제인 글리베라(Glybera, 치료당 가격 110만 달러)가 2012년 최초로 유럽에서 승인, 2017년 미국에서 승인 받았으며 이후 동일하게 AAV를 전달체로 이용한 노바티스의 척수성근위축증 치료제 졸겐스마(Zolgensma, 1회 투약 210만 달러), 스파크 테라퓨틱스의 희귀성 유전성 망막질환 치료제 룩스투나 (Luxturna, 1회 투약 85만 달러) 등이 차례로 허가되며 유전자치료제로서 활용도를 입증한 바 있다.

AAV가 생산되는 방법은 동물세포인 HEK293 세포주를 이용한 표준 삼중형질 감염(triple transfection)으로, 목적 유전자를 코딩 하는 rAAV 발현 벡터와 AAV rep-cap 유전자 발현벡터 trans plasmid와 및 감염성 입자 형성에 필요한 아데노바이러스 기원 유전자의 발현벡터를 모두 포괄하는 Ad helper plasmid를 HEK293 세포주와 같이, 아데노바이러스의 E1 유전자로 형질 전환된 포장용 세포주(packaging cell line)에 형질 도입시켜 배양하는 방법이다.

AAV의 원료로 이용되는 plasmid 생산에는 미생물 배양을 위한 발효기(fermenter)가 필요하지만, 이를 원료로 AAV를 생산하기 위해서는 동물세포배양을 위한 바이오리액터가 필요하다. 이연제약은 현재 인천공장에 11만 리터 규모의 발효 생산 라인, 충주 바이오공장에는 Multi-use fermenter가 50L, 200L, 500L 각각 1대, Single-use fermenter가 30L, 50L 각각 1대 있다. 일반적으로 유전자치료제가 타겟하는 질환이 유병인구 2만명 미만의 희귀질환 대상인 점, 대량생산보다는 초기 R&D 단계에서의 임상시료 생산에 초점을 맞추고 있는 점을 고려해봤을 때 이연제약의 바이오 공장 capa로도 파트너사의 치료제 개발을 위한 시료 생산에 문제가 없을 것으로 예상된다. 또한 향후 AAV 배양 및 동물세포 배양을 위한 바이오리액터 또한 추가 확보하여 생산 역량을 확장할 예정이다.

pDNA를 이용한 AAV 생산 공정



자료: Nature, 삼성증권

mRNA: mRNA는 pDNA를 원료로 시험관 내 합성(IVT)을 통해 생산 가능하다. 최소 수개월이 소요되는 항체의약품 대비 한달 내외의 신속한 약물 개발 속도와 낮은 유전자 변형 가능성, 200L 내외의 소규모 설비로도 생산 가능한 이점을 보유한 mRNA 백신 치료제 시장은 2021년 94억 달러에서 연평균 10.5%씩 성장하여 2026년 154억 달러 규모로 성장할 것으로 전망된다.

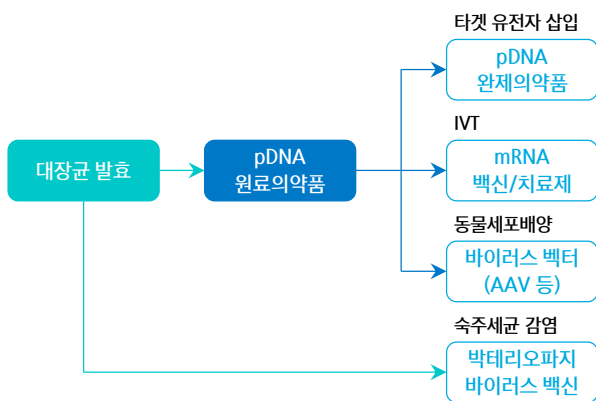
차세대 기술인 mRNA 플랫폼 기술은 코로나19 mRNA 백신의 전면적인 보급을 통해 그 안전성과 효능이 신속하게 확인되고 있으며, 향후 코로나19 백신 외에 다른 바이러스에 대한 백신 개발, 면역 항암제 등 다양한 분야에 적용될 것으로 기대된다.

현재 전세계적으로 150개 이상의 mRNA 백신/치료제 파이프라인 임상 진행 중으로 특수케이스인 코로나19 백신을 제외한 대다수는 초기 임상 단계로 대량 생산보다는 소량의 임상시료 생산만이 필요한 상황이다. 이연제약은 아이진, 엠디뮤과 각각 mRNA 코로나19백신 및 치료제 개발을 위한 논의를 진행 중이다.

Bacteriophage: 박테리오파지는 세균을 숙주세포로 하는 바이러스다. 이미 1920년대 후반에 이를 이용한 세균 감염 치료에 대한 개념이 고안되며 천연 항생제로 사용되기도 했으나, 일부 박테리오파지는 단 한 종의 박테리아만 감염시킬 정도로 특이성이 높아 원하는 세균을 타겟할 수 있는 박테리오파지의 발굴이 어려운 점, 이후 페니실린의 대량 보급 등으로 인해 항생제 시장에서 퇴출된 상황이었다. 그러나 항생제 내성 문제를 극복하기 위한 대안으로 박테리오파지는 다시 1990년대 이후 주목 받기 시작했으며, 치료제뿐만 아니라 세균 내에 유전자를 삽입하는 박테리오파지의 특성을 이용하여 특정 세균의 진단 용으로도 연구가 이루어지고 있다.

이연제약은 박테리오파지 중 *E. Coli* (대장균)를 숙주세포로 삼는 박테리오파지(T4, λ 등)의 대량 증식이 가능한 발효 설비를 기반으로, 2020년 12월 인트론바이오와 인플루엔자, G4바이러스를 타겟으로 한 바이러스 백신 개발을 위한 양해각서를 체결하며 대장균 발효공정의 활용도를 극대화하고자 한다.

대장균 발효 공정을 통한 파이프라인 확장



자료: 이연제약, 삼성증권

주요 공동개발 파트너사

기업	개발 내용	비고
지엔피사이언스	허혈성 심장질환 pDNA 유전자치료제	비임상 진행 중
네오진팜	간 섬유화 pDNA 유전자치료제	유효성 평가
은성	감염질환 등 pDNA 기반 DDS	비임상 진행 중
아이진	코로나19, 항암 등 mRNA 백신	본계약 논의 중
엠디뮤	바이러스/유전질환 mRNA 백신/치료제	본계약 논의 중
뉴라클제네틱스	습성 노인성 황반변성 AAV 기반 유전자치료제	2H22 IND 승인 및 1상 예정
인트론바이오	인플루엔자, G4 박테리오파지기반 백신	본계약 논의 중
	항진균제	기술이전 (21.03.12)

자료: 이연제약, 삼성증권

공동개발 파이프라인

2000년대 초반부터 이어온 유전자치료제 공동 개발 경험을 통해 파이프라인을 확장하고 있다. 기존 CDMO 업체들과의 차별점은, 전임상 및 초기임상 단계에서의 생산 설비 확보에 어려움을 겪고 있는 바이오텍과의 공동개발 계약을 통해 역할 및 비용을 분담하여 판권을 확보 및 이익 공유를 추구한다는 점이다. 단순 위탁 생산에 비해 생산시설에 맞는 파이프라인을 보유한 고객사를 찾는, R&D 단계에서의 선제적인 스크리닝이 강화된 사업모델이라고 볼 수 있다.

NS100(RY103): 퇴행성뇌질환 항체치료제

알츠하이머 등 퇴행성 뇌질환을 타겟하는 물질로, 뉴라클사이언스와 공동개발 중이다. 시냅스 활성을 제어하며, 타우 얽힘, 아밀로이드 플라크, 신경교세포 등의 신경퇴행유발 미세환경을 개선하고 혈관을 정상화 시키는 기전을 통해 퇴행성 뇌질환의 근원적 치료법을 제공하는 것이 목적이다. 알츠하이머 외에 혈관성치매, 루게릭병(ALS), 헌팅턴병, 파킨슨병 등 다양한 퇴행성뇌질환으로 확장 가능한 파이프라인으로, 이연제약은 파트너십을 위해 뉴라클사이언스에 지분 투자 (8.04%, 100억원) 및 국내 판권 계약을 체결하였다. 현재 Covance에서 추가 GLP 독성 시험 진행 중으로, 2021년 하반기에 캐나다 IND 신청 예정이다.

NG101(RY104): AAV 기반 유전자치료제

습성 노인성 황반변성을 타겟하는 물질로 뉴라클제네틱스와 공동개발 중이다. 망막 하 (subretinal) 투여 방식을 통해 비교적 적은 양의 AAV를 사용하고도 높은 치료 효과를 기대할 수 있을 뿐만 아니라, AAV 투여로 인한 염증 및 부작용 등을 최소화할 수 있을 것으로 예상된다. 1~3개월마다 주기적으로 투여하는 경쟁 제품들에 비해 투여 횟수를 줄여 줄 것으로 예상되어, 습성 노인성 황반변성 환자들의 삶의 질을 개선 시키는 것이 목적이다. 전세계(중국, 홍콩, 마카오, 대만 제외) 판권 계약을 체결하였으며 현재 비임상 진행 중이다. FDA Pre-IND package 검토가 완료된 상황으로 2022년 하반기 FDA IND 승인 및 임상 1상 개시 예정이다.

RY105: 간염유화 pDNA 유전자치료제

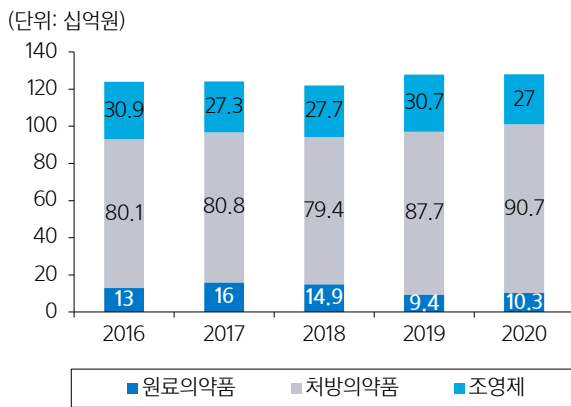
간 섬유화 및 간경변증을 타겟으로 하여 네오진팜과 공동개발 중이다. pDNA 자체를 전달체로 이용한 유전자 치료제로, 유효성 평가 위한 시료 생산 및 공급계약을 체결한 상황이다. 현재 pDNA 클로닝을 완료하여 생산 진행 중이다.

이외에도 아이진, 엠디뮤이 개발 중인 코로나19 mRNA 백신/치료제 공동 개발 및 원료인 pDNA 공급을 위해 논의 중이다.

안정적 현금흐름을 기대하는 기존 사업부 및 천연물 신약/건기식 사업

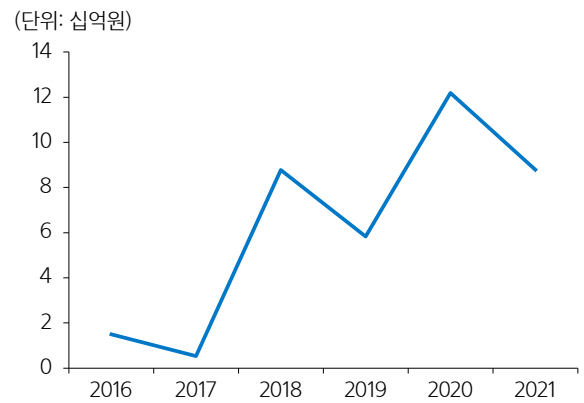
이연제약은 도네페드(알츠하이머형 치매치료제), 두타스카(탈모/전립선비대증 치료제) 등 고령화 및 QoL 분야의 의약품에 비롯하여 총 300품목 이상의 전문의약품 생산을 통해 최근 3년간 연간 800억원 이상의 매출을 기록하고 있으며, ISK로부터 국내 판권을 취득하여 현재 국내 시장점유율 20%를 차지하고 있는 오리지널 CT 조영제 또한 매년 300억원 수준의 매출을 발생시키고 있다. 원료의약품의 경우 인도의 Alkem Laboratories, 중국의 Guangdong Amin Group과 2011년 각각 885만 달러, 7,818만 달러 규모의 수출 계약을 체결하여 매년 100억 원대 이상의 매출을 기록 중이다. 안정적 매출을 기반으로 현금성 자산 수준 또한 매년 상승 중이며, 설비 투자를 위해서는 별도의 대규모 자금조달이 필요한 점을 제외하면 자체 보유 현금 수준 또한 안정적이라고 볼 수 있다.

이연제약 주요 품목 매출 추이



자료: 이연제약, 삼성증권

이연제약 현금 및 현금성자산 추이



참고: 2021년 1분기 분기보고서 기준
자료: 이연제약, 삼성증권

밸류에이션 및 투자전략

mRNA 백신 개발을 위한 원료로서 pDNA의 역할이 부각되며 총주 바이오 공장 준공 시점에 맞춰서 연 초대비 220% 넘는 상승세를 기록했다. 12m trailing PER 는 323.9배로 적자 시현 중인 기업들을 제외한 글로벌 peer인 Ajinomoto (25배), Kaneka (18배) 대비 부담스러운 수준이라고 볼 수 있다. 하지만 향후 유전자/세포 치료제 시장 확대에 의한 pDNA 수요의 증가, 동사의 사업모델이 R&D 단계의 임상치료 생산과 함께 공동개발을 통해 로열티 및 마일스톤 수익을 기대할 수 있는 점, 기존 사업을 통해 수년간 꾸준한 현금흐름을 창출하고 있는 점을 고려하였을 때 본계약 체결을 통한 파트너십 확보와 임상 진입 시기를 확인하며 중장기적 관점으로 접근할 필요가 있다.

총주공장 설비투자 자금 조달을 위해 2017년 7월 400억원 규모, 2021년 5월 700억원 규모의 전환사채 발행이 있었다. 2017년 발행한 전환사채의 경우 2018년 7월 이후부터 전환 가능 기간이 시작되어 현재 15억원 규모의 미상환사채 (89,782주)가 보통주 전환 가능한 상황으로 물량이 크지 않으나 21년에 발행한 전환사채 (306만주)의 경우 2022년 7월 26일부터 전환 청구 가능하여 향후 주가 상승의 제약으로 작용할 수 있다. 그러나 조달한 자금을 통해 mRNA 합성 설비 및 동물세포배양 설비 추가 도입이 순조롭게 진행된다면 공동개발 파이프라인 확장 모멘텀에 따라 밸류에이션 부담이 해소될 수 있을 것으로 보인다.

포괄손익계산서

12월 31일 기준 (십억원)	2016	2017	2018	2019	2020
매출액	n/a	126	123	132	130
매출원가	n/a	54	54	57	57
매출총이익	n/a	73	69	74	73
(매출총이익률, %)	n/a	57.5	55.7	56.4	55.8
판매 및 일반관리비	n/a	57	66	68	71
영업이익	n/a	16	2	7	2
(영업이익률, %)	n/a	12.7	2.0	5.0	1.3
영업외손익	n/a	0	-2	-0	3
금융수익	0	1	2	2	1
금융비용	0	0	1	1	0
지분법손익	0	0	-0	-1	-0
기타	n/a	-0	-2	-0	3
세전이익	n/a	16	1	7	4
법인세	n/a	3	-0	2	1
(법인세율, %)	n/a	21.2	-58.1	24.6	12.0
계속사업이익	0	13	1	5	4
중단사업이익	0	0	0	0	0
순이익	n/a	13	1	5	4
(순이익률, %)	n/a	10.2	1.1	3.8	3.0
지배주주순이익	n/a	13	1	5	4
비지배주주순이익	n/a	0	-0	-0	0
EBITDA	n/a	18	4	11	6
(EBITDA 이익률, %)	n/a	14.3	3.5	8.1	4.8
EPS (지배주주)	n/a	754	79	289	223
EPS (연결기준)	n/a	754	78	289	223
수정 EPS (원)*	n/a	754	79	289	223

현금흐름표

12월 31일 기준 (십억원)	2016	2017	2018	2019	2020
영업활동에서의 현금흐름	0	17	11	-12	5
당기순이익	0	13	1	5	4
현금유출입이없는 비용 및 수익	0	1	3	3	2
유형자산 감가상각비	0	2	2	4	5
무형자산 상각비	0	0	0	0	0
기타	0	-1	1	-1	-2
영업활동 자산부채 변동	0	3	8	3	-1
투자활동에서의 현금흐름	0	-51	8	33	-30
유형자산 증감	0	-5	-39	-51	-52
장단기금융자산의 증감	0	-186	41	89	22
기타	0	140	6	-5	0
재무활동에서의 현금흐름	0	33	-11	-24	31
차입금의 증가(감소)	0	34	1	-2	28
자본금의 증가(감소)	0	24	0	-2	13
배당금	n/a	-5	-6	-8	-6
기타	n/a	-20	-6	-12	-4
현금증감	0	-1	8	-3	6
기초현금	0	2	1	9	6
기말현금	0	1	9	6	12
Gross cash flow	0	14	4	8	6
Free cash flow	0	12	-28	-63	-48

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

자료: 이연제약, 삼성증권

재무상태표

12월 31일 기준 (십억원)	2016	2017	2018	2019	2020
유동자산	n/a	162	224	130	118
현금 및 현금등가물	n/a	1	9	6	12
매출채권	n/a	54	49	44	40
재고자산	n/a	22	21	24	28
기타	n/a	86	146	56	37
비유동자산	n/a	129	79	143	200
투자자산	n/a	103	15	21	21
유형자산	n/a	21	56	107	166
무형자산	n/a	5	5	5	4
기타	n/a	1	3	11	9
자산총계	n/a	291	303	273	318
유동부채	n/a	15	43	33	49
매입채무	n/a	3	4	4	4
단기차입금	n/a	0	0	12	19
기타 유동부채	n/a	12	39	17	26
비유동부채	n/a	56	35	19	39
사채 및 장기차입금	0	34	35	15	34
기타 비유동부채	n/a	22	-0	5	5
부채총계	n/a	71	78	52	88
지배주주지분	n/a	220	224	219	230
자본금	n/a	8	8	8	9
자본잉여금	n/a	16	16	14	26
이익잉여금	n/a	128	206	203	200
기타	n/a	67	-7	-6	-5
비지배주주지분	n/a	0	2	2	0
자본총계	n/a	220	225	221	230
순부채	n/a	-50	-116	-26	17

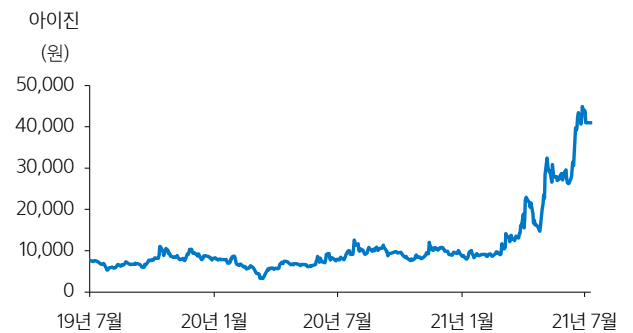
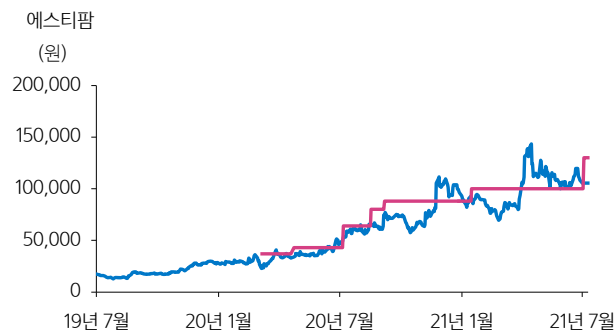
재무비율 및 주당지표

12월 31일 기준	2016	2017	2018	2019	2020
증감률 (%)					
매출액	n/a	n/a	-2.6	7.0	-1.2
영업이익	n/a	n/a	-84.6	169.2	-75.0
순이익	n/a	n/a	-89.6	268.6	-22.2
수정 EPS**	n/a	n/a	-89.6	268.3	-23.0
주당지표					
EPS (지배주주)	n/a	754	79	289	223
EPS (연결기준)	n/a	754	78	289	223
수정 EPS**	n/a	754	79	289	223
BPS	n/a	12,846	13,262	13,006	13,027
DPS (보통주)	264	343	490	343	196
Valuations (배)					
P/E***	n/a	28.0	173.6	54.3	99.3
P/B***	n/a	1.6	1.0	1.2	1.7
EV/EBITDA	n/a	17.3	27.6	22.9	65.1
비율					
ROE (%)	n/a	5.9	0.6	2.2	1.7
ROA (%)	n/a	4.4	0.5	1.7	1.3
ROIC (%)	n/a	14.2	4.3	3.8	0.7
배당성향 (%)	n/a	45.5	615.4	117.0	90.1
배당수익률 (보통주, %)	1.2	1.6	3.6	2.2	0.9
순부채비율 (%)	n/a	-22.6	-51.2	-11.6	7.2
이자보상배율 (배)	n/a	54.1	4.6	56.9	9.3

Compliance notice

- 본 조사분석자료의 애널리스트는 7월 14일 현재 위 조사분석자료에 언급된 종목의 지분을 보유하고 있지 않습니다.
- 당사는 7월 14일 현재 위 조사분석자료에 언급된 종목의 지분을 1% 이상 보유하고 있지 않습니다.
- 본 조사분석자료에는 외부의 부당한 압력이나 간섭 없이 애널리스트의 의견이 정확하게 반영되었음을 확인합니다.
- 본 조사분석자료는 당사의 저작물로서 모든 저작권은 당사에게 있습니다.
- 본 조사분석자료는 당사의 동의 없이 어떠한 경우에도 어떠한 형태로든 복제, 배포, 전송, 변형, 대여할 수 없습니다.
- 본 조사분석자료에 수록된 내용은 당사 리서치센터가 신뢰할 만한 자료 및 정보로부터 얻어진 것이나, 당사는 그 정확성이나 완전성을 보장할 수 없습니다. 따라서 어떠한 경우에도 본 자료는 고객의 주식투자의 결과에 대한 법적 책임소재에 대한 증빙자료로 사용될 수 없습니다.
- 본 조사분석자료는 기관투자가 등 제3자에게 사전 제공된 사실이 없습니다.

2년간 목표주가 변경 추이



최근 2년간 투자의견 및 목표주가 변경 (수정주가 기준)

에스티팜							
일 자	2020/3/17	5/4	7/17	8/28	9/17	2021/1/26	7/15
투자의견	BUY	BUY	BUY	BUY	BUY	BUY	BUY
TP (원)	37,000	43,000	64,000	80,000	88,000	100,000	130,000
과리율 (평균)	-11.60	-7.16	-6.41	-19.79	-7.73	0.33	
과리율 (최대or최소)	10.27	19.53	3.44	-6.75	26.70	43.50	
아이진							
일 자	2021/7/15						
투자의견	Not Rated						
TP (원)	n/a						
과리율 (평균)							
과리율 (최대or최소)							
이연제약							
일 자	2021/7/15						
투자의견	Not Rated						
TP (원)	n/a						
과리율 (평균)							
과리율 (최대or최소)							

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

기업

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

산업

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

최근 1년간 조사분석자료의 투자등급 비율 2021년 6월 30일 기준
매수 (87.9%) | 중립 (12.1%) | 매도 (0%)

신뢰에 가치로 답하다

삼성증권



삼성증권주식회사

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

삼성증권 지점 대표번호: 1588 2323 / 1544 1544

고객 불편사항 접수: 080 911 0900



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