

상장주선인 추천에 의한 기술성장기업 성장성 보고서

한국거래소 귀중

이 보고서는 귀 거래소의 올리패스 주식회사에 대한 상장심사와 관련하여 성장성을 평가하여 상장을 추천하기 위해 제공하는 것으로, 본 주관사는 코스닥시장에 상장을 신청하고자 하는 올리패스 주식회사의 성장가능성에 대해 충분히 조사를 하였습니다. 해당 조사 결과 주관사는 올리패스 주식회사가 높은 성장가능성을 가지고 있다고 판단하고 있기에 올리패스 주식회사의 귀 거래소 상장을 추천합니다. 만약, 기재내용이 사실과 다르거나 허위의 자료를 제출한 것으로 판명될 경우, 이로 인하여 발생하는 민·형사상의 모든 책임을 감수하겠으며, 한국거래소의 어떠한 조치에도 이의를 제기하지 않을 것을 약속합니다.

(첨 부) 1. 성장성 보고서

2. 성장성 특례기업 추천을 위한 상장주선인 자격요건 확인서

2019년 04월 22일

미래에셋대우 주식회사

대표이사 조 웅 기 (인)



키움증권 주식회사

대표이사 이 현 (인)



<목 차>

[첨부 1] 성장성 보고서	5
1. 개요	5
(1) 회사개요	5
1) 기본사항	5
2) 주요 연혁	5
3) 조직 및 인원 현황	6
4) 재무현황	9
5) 주식 관련 현황	13
6) 사업 개요	14
(2) 조사(평가) 개요 및 방법	17
1) 성장성 평가를 위해 당해 증권회사가 수행한 조사의 범위	17
2) 조사기간 및 조사참여자	18
3) 관련규정, 평가방법 및 주요가정	18
2. 대내외 경영 환경	19
(1) 사업환경	19
1) 바이오 의약품 개요	19
2) 바이오 의약품 산업의 특성	20
3) 바이오 의약품 산업의 성장성	23
4) 목표시장	24
(2) 시장규모 및 성장전망	27
1) RNA 치료제 시장규모 및 성장전망	27
2) 주요 파이프라인별 시장규모 및 전망	30
3) RNA 치료제 경쟁현황	48
(3) 경영진 등 내부역량	51
1) 연구개발 조직 담당 경영진	52
2) 사업개발 조직 담당 경영진	53
3) 경영 관리 조직 담당 경영진	55
4) 경영 감시 담당 경영진	55
(4) 정부정책 및 법규 등 규제환경	56
1) 정부정책	56
2) 규제환경	58
3. 기술성 및 사업성	60
(1) 기술의 완성도	60

1) 기술개발 진척도	60
2) 기술개발 완성가능성	69
3) 기술개발 로드맵	76
4) 연구개발과제	78
(2) 기술적 경쟁우위 요소	79
1) 기술의 차별성	79
2) 기술의 성공가능성	85
3) 경쟁기술 대비 장점	86
(3) 인적·물적 자원 현황	93
1) 지적재산권	93
2) 생산 및 연구시설	95
3) 핵심인력 관리능력	98
(4) 기술제품의 상용화 경쟁력	99
1) 외부기관 투자유치 실적	99
2) 기술이전계약 체결 실적	99
4. 성장 가능성.....	100
(1) 공모자금 활용계획	100
1) 상장 목적	100
2) 상장 후 사업전략	100
3) 공모자금의 구체적인 사용계획	102
(2) 매출 등 추정 손익에 대한 전망	103
1) 추정 손익계산서	103
2) 매출 추정에 대한 근거	103
3) 비용 추정에 대한 근거	107
(3) 추정손익의 실현 가능성	108
1) 글로벌 의약품 시장 규모	108
2) RNA 치료제 시장 규모 및 전망	111
3) 파이프라인별 시장규모 및 전망	113
(4) 성장성에 대한 외부 의견	125
1) 외부평가기관 A	125
2) 외부평가기관 B	127
[첨부 2] 성장성 특례기업 추천을 위한 상장주선인 자격요건 확인서.....	128
1. 성장성 특례기업 추천 자격제한 요건 해당 여부.....	128
(1) 미래에셋대우	128
(2) 키움증권	128

2. 최근 1 년 이내 코스닥시장 상장법인의 상장주선 실적.....	129
(1) 미래에셋대우	129
(2) 키움증권	130
3. 최근 3 년간 상장주선한 해당 상장법인의 현황	131
(1) 미래에셋대우	131
(2) 키움증권	134

[첨부 1] 성장성 보고서

1. 개요

(1) 회사개요

1) 기본사항

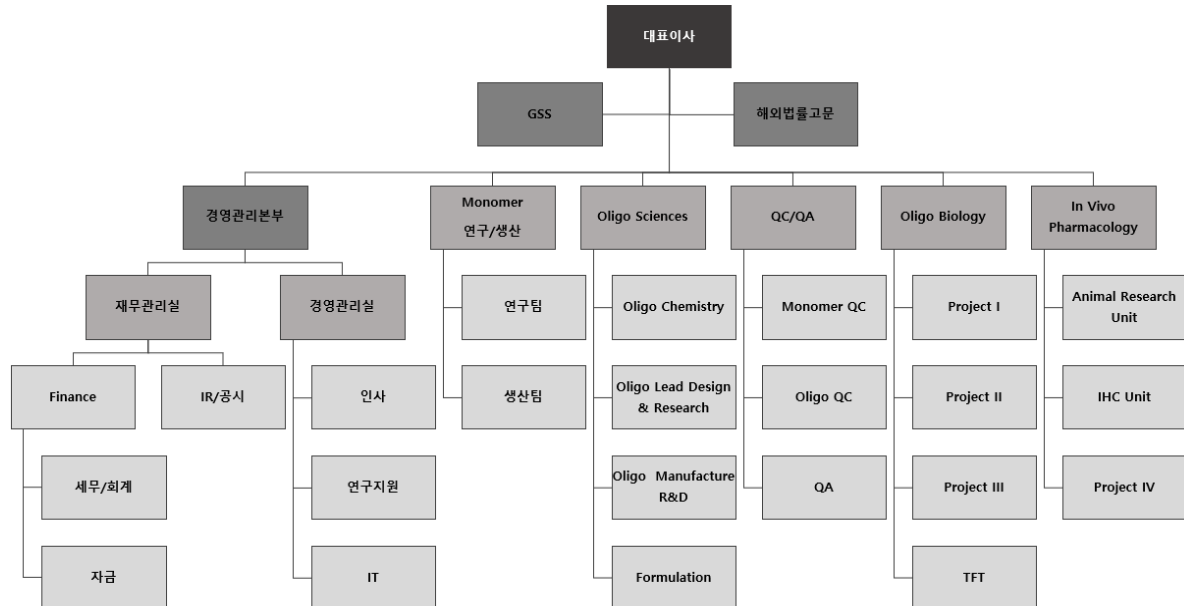
회사명	올리패스 주식회사	대표이사	정신
설립일자	2006년 11월 16일	임직원수	83명
법인등록번호	110111-3562570	사업자등록번호	113-86-09261
본사 및 주사업장	경기도 용인시 기흥구 동백중앙로 16 번길 16-4, 20 층(중동, 에이스동백타워)		
업종	기초 의약품 및 생물학적 제제 제조업	주요 제품	RNA 치료제 신약개발

2) 주요 연혁

구 분	내 용
2006.11	(주)씨티아이바이오 설립(자본금 50 백만원, 대표이사 정신)
2007.08	벤처기업 인증(기술보증기금)
2007.09	기업부설연구소 개소
2008.05	중소기업 기술혁신 개발사업 투자연계과제 선정
2009.03	중소기업 기술혁신 개발사업 선도과제 선정
2009.03	올리패스 플랫폼 국제 특허 출원 PCT/KR2009 /001256(Peptide Nucleic Acid Derivatives with Good Cell Penetration and Strong Affinity for Nucleic Acid)
2009.06	비마약성 진통제 유전자치료제 공동연구개발 협약(에스텍파마)
2010.09	올리패스 인공유전자 PCT 국제특허 개별국가 진입
2012.11	회사명 변경(주)씨티아이바이오 → 올리패스(주)
2014.10	BMS 공동개발 계약 체결(1 세대 비마약성 진통제)
2015.09	자회사 (주)올리패스코스메슈티컬즈 설립(자본금 100 백만원, 100% 출자)
2016.09	2 세대 비마약성 진통제 OLP-1002 정부과제 선정(정부지원금 14.5 억원)
2017.07	PCSK9 OliPass PNA 고지혈증 치료제 정부과제 선정(정부지원금 4.8 억원)
2017.12	핵산치료제 설계와 관련한 2 차 플랫폼 특허 출원 PCT/IB2017 /001725 (EXON SKIPPING BY PEPTIDE NUCLEIC ACID DERIVATIVES)
2018.05	BIO KOREA 보건산업 유공자포상 한국보건산업진흥원 표창 수상
2018.1	제 2 회 4IR 어워즈(4 th Industrial Revolution Awards) 바이오신약 부문 대상(머니투데이 주최)
2018.11	2 세대 비마약성 진통제 OLP-1002 영국 임상 1 상 IND 승인
2018.12	희귀질환 신약개발 공동연구 및 기술이전 계약 체결(Nasdaq 상장기업)
2019.04	코스닥시장 상장을 위한 예비심사 청구

3) 조직 및 인원 현황

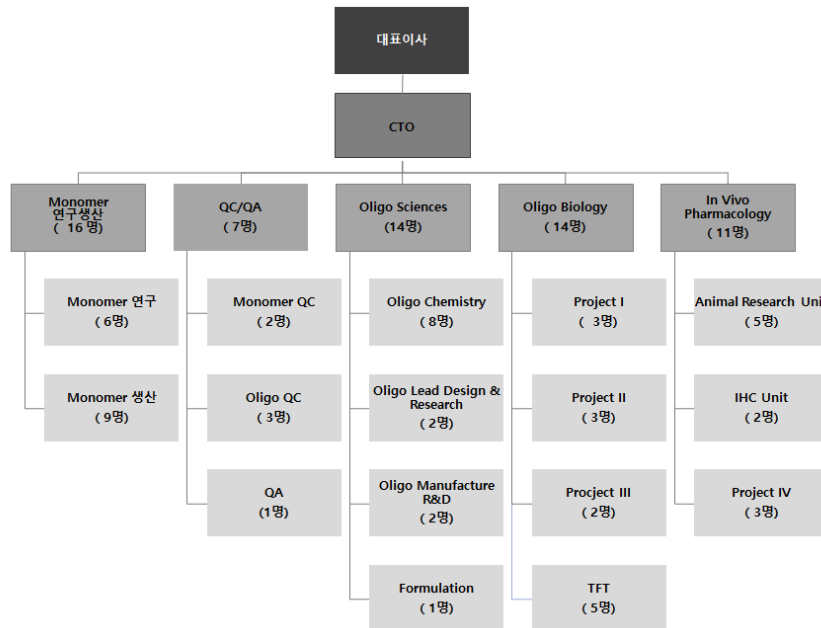
(가) 전체 조직 현황(총 임직원 83인)



본부	팀명	업무내용
정신 대표이사(1 인)		- 경영 총괄
윤홍식 부사장(1 인)		- 연구 개발 총괄
김니콜라스영래 부사장(1 인)		- 임상 개발 총괄
경영관리본부 (14 인)	재무관리실	- Finance(세무/회계): 월결산, 정기 세무신고, 감사 대응 - Finance(자금): 자금집행, 자금운용관리 - IR/공시: 정기 공시, 투자자 관리, 투자유치
	경영관리실	- 인사: 조직관리, 채용, 성과평가 - 연구지원: 연구 관련 구매, 지식재산권 관리 - IT: 사내 보안 관리, IT자산 관리
GSS(3 인)		- 사업개발, 전임상/임상 진행
해외법률고문(1 인)		- 법률 계약 관리
Monomer 연구/생산 (16 인)	연구팀	- 신규 Monomer 연구 개발 / 기존 Monomer 공정 개발 - Monomer 유연물질 합성
	생산팀	- Monomer 공정 개발 및 Monomer Scale up
Oligo Sciences (14 인)	Oligo Chemistry	- Oligo Lead Design & R&D Team에서 디자인 된 oligonucleotide 합성 - 다양한 분석장비를 이용하여 합성 된 물질을 규명 - 물질 각각에 최적화 된 세밀한 정제법으로 고순도의 물질을 확보
	Oligo Lead Design & R&D	- 특정 질환과 연관된 유전자를 타겟으로 하는 oligonucleotide 디자인 - 유전체 정보 검색을 바탕으로 효과적인 타겟 사이트 탐색 - In vitro와 In vivo에서 효능 평가된 물질을 추가로 수정하고

본부	팀명	업무내용
		업그레이드하여 최종 후보물질 도출
	Oligo Manufacture R&D	- 최종 후보물질의 대용량 생산법(합성/정제) 개발 - 후보물질에 최적화된 정제법 개발하여 대용량, 고순도의 Drug Substance 확보 - 후보물질의 물성 확인 및 impurity 규명 - 전임상용 Drug Substance 자체 생산
	Formulation	- 효능을 극대화 할 수 있는 Drug Product 제형의 탐색 및 개발 - 물질의 물성을 확인하여 DS/DP 생산과정에 필요한 기초 데이터 확보 - 각 물질에 대한 안정한 제형을 고안 및 적용하고 안정성 확인
QC/QA (7 인)	Monomer QC	- Oligo 핵심 중간체 물질 Monomer에 대한 품질 관리
	Oligo QC	- PNA 신약 물질에 대한 품질 관리 및 평가
	QA	- 품질 관리 시스템에 대한 보증 업무
Oligo Biology (14 인)	Project I, II, III	- 표적 유전자에 대한 OliPass PNA 처리 세포주 및 설치류 조직 시료에서의 분자 생물학적 효능 분석(qPCR, WB)
In Vivo Pharmacology (11 인)	Animal Research Unit	- 식약처 및 검역처 실험 동물 연구소의 시설기준과 실험방법에 따른 전문화된 실험 동물 관리 / 실험동물 반입 및 실험에 적합한 동물 모델 제작 - 국내외 실험별 특징에 맞는 동물 수급
	IHC Unit	- 자사 내부 약물 효능에 대한 이미지적 확인을 위한 플랫폼 개발 (약물 타겟 특성에 맞춘 면역염색방법개발) - 동물 실험을 통한 자사 개발 약물 조직학적 독성 확인
	Project IV	- 약물에 대한 In vitro, vivo 효능 평가

(나) 연구개발 조직 현황



[연구개발 인력 구성(대표이사 및 연구소장 포함)]

학력	박사	석사	학사(전문학사 포함)	합계
인원수	11인	44인	9인	64인

[연구개발 조직별 수행 업무 및 인력 현황]

팀구분	팀업무	인력 현황
모노머 생산팀	- 각 monomer의 물질 특성에 맞춰 최적화된 맞춤형 정제법이 확립되어 있어 높은 순도의 monomer 제조	- 실장 1인(상무, 생산총괄) - 연구팀 6인(팀장 1인, 연구원 5인) - 생산팀 9인(팀장 2인, 연구원 7인) - 총 16인 (석사 13인, 학사 3인)
올리고 합성팀	- OPNA 디자인에서부터 전임상에 필요한 물질의 생산은 모두 올리패스에서 자체적으로 진행 - 정해진 타겟에 대한 후보물질들을 디자인 한 후 연구용 용량인 수 mg의 OPNA를 합성	- 실장 1인(이사) - 올리고 화학팀 8인(팀장 1인, 연구원 7인) - 올리고 디자인 및 연구팀 2인(팀장 1인, 연구원 1인) - 올리고 생산 연구개발팀 2인(연구원 2인) - 제형연구팀 1인(연구원 1인) - 총 14인 (석사 14인)
QC/QA 팀	- 최종 PNA 기반 신약물질의 분석법의 개발 및 품질 관리를 진행 - 신규 신약물질에 대한 함량 및 순도시험 분석법 개발 및 Validation, PNA 합성원료인 Monomer 외 기타 합성원료에 대한 품질관리, 신규 신약물질에 대한	- 실장 1인(Quality Unit 총괄) - Monomer QC 2인(팀장 1인, 연구원 1인) - Oligo QC 3인(팀장 1인, 연구원 2인) - QA 1인(연구원 1인) - 총 7인 (박사 1인, 석사 3인, 학사 3인)

팀구분	팀업무	인력 현황
	물리적/화학적 성질 및 안정성에 관한 연구, 합성 시 발생하는 불순물의 구조분석을 진행	
세포실험팀 (In Vitro)	- OPNA에 대한 세포내 약물 MOA(Mode of Action) 확인 및 세포수준 질환 영향 확인 - 세포 기반 OPNA에 대한 분자세포 수준의 약물 작용 기전(MOA) 및 기본 세포 효능 평가를 통한 동물실험 진입여부를 결정	- 실장 1인(이사) - Project 1팀 3인(팀장 1인, 연구원 2인) - Project 2팀 3인(팀장 1인, 연구원 2인), - Project 3팀 2인(연구원 2인) - TFT 5인(팀장 1인, 연구원 4인) - 총 14인(박사 5인, 석사 9인)
동물 실험팀 (In vivo)	- OliPass의 주요 기술 플랫폼을 바탕으로 만들어진 OPNA에 대한 효능 및 기본 독성 평가업무 - 식품의약품안전처에 등록된 연구시설에서 동물 실험 윤리위원회(IACUC)를 통한 정확한 실험 과정과 윤리적/합법적 실험에 대한 연구 준비 평가 후 동물에서 OPNA 약리 기전과 안정성을 확인	- 실장 1인(이사) - Animal Research팀 5인(팀장 1인, 연구원 4인) - IHC팀 2인(팀장 1인, 연구원 1인) - Project 4팀 3인(연구원 3인) - 총 11인(박사 3인, 석사 5인, 학사 3인)

4) 재무현황

(가) 재무상태표

(단위 : 백만원)

구분	2016 년 (제11기)	2017 년 (제12기)	2018 년 (제13기)
회계처리 기준	K-IFRS	K-IFRS	K-IFRS
감사인 (감사의견)	삼덕회계법인 (적정)	삼덕회계법인 (적정)	삼정회계법인 (적정)
유동자산	8,166	36,225	19,498
매출채권	-	-	-
재고자산	-	-	-
비유동자산	15,276	15,312	12,092
투자자산	295	415	460
유형자산	10,678	9,708	10,277
무형자산	1,822	1,302	1,082
기타비유동자산	-	4	-
자산총계	23,443	51,537	31,590
유동부채	85,548	68,505	34,289
매입채무	-	-	-
단기차입금	5,300	14,720	6,371
비유동부채	3,090	28,341	31,860

구분	2016 년 (제11기)	2017 년 (제12기)	2018 년 (제13기)
장기차입금	2,700	27,871	30,721
부채총계	88,638	96,846	66,149
자본금	5,749	5,752	6,293
자본잉여금	23,708	23,737	56,653
자본조정	53	69	62
이익잉여금	-94,705	-74,867	-97,567
자본총계	-65,195	-45,309	-34,559

주1. 2016년 및 2017년 재무제표는 2018년 지정감사인 삼정회계법인의 조정사항으로 개발비 자산화 및 전환사채 전환권 대가에 대한 회계처리 오류사항 조정이 반영된 재무제표 입니다.

주2. 단기차입금 및 장기차입금은 전환사채를 포함하고 있습니다.

(나) 포괄손익계산서

(단위 : 백만원)

구분	2016 년 (제11기)	2017 년 (제12기)	2018 년 (제13기)
매출액	16	1,015	38
연구매출	-	1,000	9
매출원가	-	-	-
매출총이익	16	1,015	38
판매비와관리비	10,604	11,556	14,638
경상연구개발비	3,849	7,377	9,165
지급수수료	668	768	1,544
급여	1,118	1,209	1,380
영업이익	(10,588)	(10,541)	(14,600)
영업외수익	201	30,628	1,133
금융수익	199	30,615	1,126
기타수익	2	13	7
영업외비용	38,674	1,859	5,689
금융비용	38,217	1,840	5,593
기타비용	457	9	97
법인세비용차감전계속사업이익	(49,061)	18,228	(19,156)
계속사업이익법인세수익	657	1,493	(3,391)
계속사업이익	(48,404)	19,721	(22,547)
중단사업손익	-	-	-
당기순이익	(48,404)	19,721	(22,547)
기타포괄손익	28	117	(153)
총포괄손익	(48,376)	19,838	(22,700)

주1. 금융비용 및 금융수익의 급증은 발행된 전환사채의 전환권에 대한 파생상품평가에 기인합니다.

(다) 연결재무현황

(단위 : 백만원)

구분	2016 년 (제11기)	2017 년 (제12기)	2018 년 (제13기)
회계처리기준	K-IFRS	K-IFRS	K-IFRS
감사인 (감사의견)	삼덕회계법인 (적정)	삼덕회계법인 (적정)	삼정회계법인 (적정)
유동자산	15,425	39,936	20,761
당좌자산	14,973	38,869	18,796
재고자산	-	469	591
비유동자산	16,603	17,738	13,758
투자자산	195	315	408
유형자산	10,928	10,384	11,024
무형자산	2,524	2,095	1,656
기타비유동자산	874	4	1
자산총계	32,028	57,674	34,519
유동부채	87,545	70,790	37,073
비유동부채	3,174	28,539	32,098
부채총계	90,719	99,329	69,171
외부주주지분	858	621	152
자본금	5,749	5,752	6,293
연결자본잉여금	29,804	29,832	63,945
연결자본조정	53	75	73
연결기타포괄손익누계액	-	-	-
연결이익잉여금	(95,156)	(77,936)	(105,115)
자본총계	(58,692)	(41,655)	(34,652)
매출액	2	112	488
매출원가	-	15	117
매출총이익	2	97	371
판매비와관리비	11,302	14,007	18,913
영업이익	(11,299)	(13,910)	(18,542)
법인세비용차감전계속사업이익	(49,626)	14,826	(23,697)
중단사업손익	-	-	-
연결당기순이익	(48,797)	16,869	(27,825)

주1. 2016년 및 2017년 재무제표는 2018년 지정감사인 삼정회계법인의 조정사항으로 개발비 자산화 및 전환사채 전환권 대가에 대한 회계처리 오류사항 조정이 반영된 재무제표 입니다.

주2. 최근3사업연도 연결재무제표 작성대상에 포함된 종속기업 현황은 다음과 같습니다.

사업연도	중속회사명	지분보유 현황
2016년(제11기)	(주)올리패스코스메슈티컬즈	올리패스(주) 87.72%
2017년(제12기)	(주)올리패스코스메슈티컬즈	올리패스(주) 87.72%
2018년(제13기)	(주)올리패스코스메슈티컬즈	올리패스(주) 85.84%
	OLIPASS COSMECEUTICALS ASIA PTE. LTD.	(주)올리패스코스메슈티컬즈 100%

5) 주식 관련 현황

(가) 주식 발행 현황

동사가 정관상 발행할 주식의 총수는 100,000,000주이며, 이중 종류주식의 발행한도는 20,000,000주입니다. 동사는 설립 이후 총 26회 유상증자(전환사채 전환 11회, 주식매수선택권 행사 7회 포함), 2회 무상증자를 실시하여 2019년 04월 22일 기준 발행주식총수는 보통주 13,154,738주입니다.

(단위 : 주, 원)

일자	주식의 종류	발행주식수 ^{주1}	주당 발행가액 ^{주1}	비고
2006.11.16	보통주	100,000	500	설립
2007.06.12	보통주	100,000	500	유상증자
2007.09.21	보통주	540,000	500	유상증자
2007.12.11	보통주	20,000	5,000	유상증자
2008.06.02	보통주	36,400	5,500	유상증자
	상환전환우선주 ^{주2}	18,200		
2012.04.20	보통주	75,000	42,933	유상증자
2012.12.27	보통주	1,779,200	-	무상증자
2013.07.05	보통주	120,012	3,333	전환사채 전환
2013.07.17	보통주	66,668	15,000	유상증자
2014.12.29	보통주	7,852,557	-	무상증자
2015.04.22	보통주	150,000	4,000	전환사채 전환
2015.08.24	보통주	14,999	6,667	전환사채 전환
2015.10.30	보통주	175,000	40,000	유상증자
2015.10.31	보통주	249,633	40,000	유상증자
2015.11.19	보통주	72,995	6,667	전환사채 전환
2016.06.10	보통주	49,296	4,000	전환사채 전환
2016.07.08	보통주	77,267	4,000	전환사채 전환
2017.02.09	보통주	3,750	4,000	주식매수선택권 행사
2017.04.04	보통주	3,750	4,000	주식매수선택권 행사
2018.02.07	보통주	7,500	4,000	주식매수선택권 행사
2018.04.03	보통주	3,750	4,000	주식매수선택권 행사
2018.04.03	보통주	73,793	4,000	전환사채 전환

일자	주식의 종류	발행주식수 ^{주1}	주당 발행가액 ^{주1}	비고
2018.07.03	보통주	500	10,000	주식매수선택권 행사
2018.07.10	보통주	962,723	4,000	전환사채 전환
2018.09.17	보통주	1,000	10,000	주식매수선택권 행사
2018.12.17	보통주	31,625	4,000	전환사채 전환
2019.03.05	보통주	500	10,000	주식매수선택권 행사
2019.03.21	보통주	296,444	4,000	전환사채 전환
2019.03.27	보통주	272,176	4,000	전환사채 전환

주1. 2012년 04월 10일 액면가를 5,000원에서 500원으로 분할하였으며, 상기 표는 액면가 500원 기준으로 작성하였습니다.

주2. 상환전환우선주 18,200주는 2014년 11월 19일 전량 보통주로 전환되었습니다.

상기 주식발행 이외에 당사는 설립 이후 8회에 걸쳐 총 456억원의 전환사채를 발행하였으며 이중 1회~5회차 전환사채(86억원)까지는 전액 보통주로 전환되었으며, 현재 6회~8회차에 발행된 전환사채 370억원이 미전환 상태로 남아 있습니다.

(나) 지분비율 현황

2019년 04월 22일 기준 보통주 13,154,738주를 발행하였고 이중 최대주주 및 특수관계인이 5,939,965주를 보유하고 있어 45.15%을 지분율을 차지하고 있습니다.

주주 구분	주식의 종류	주식수	지분율
최대주주 및 특수관계인	보통주	5,939,965주	45.15%
벤처금융 및 전문투자자	보통주	3,708,245주	28.19%
기타 주주	보통주	3,506,528주	26.66%
합계	보통주	13,154,738주	100.00%

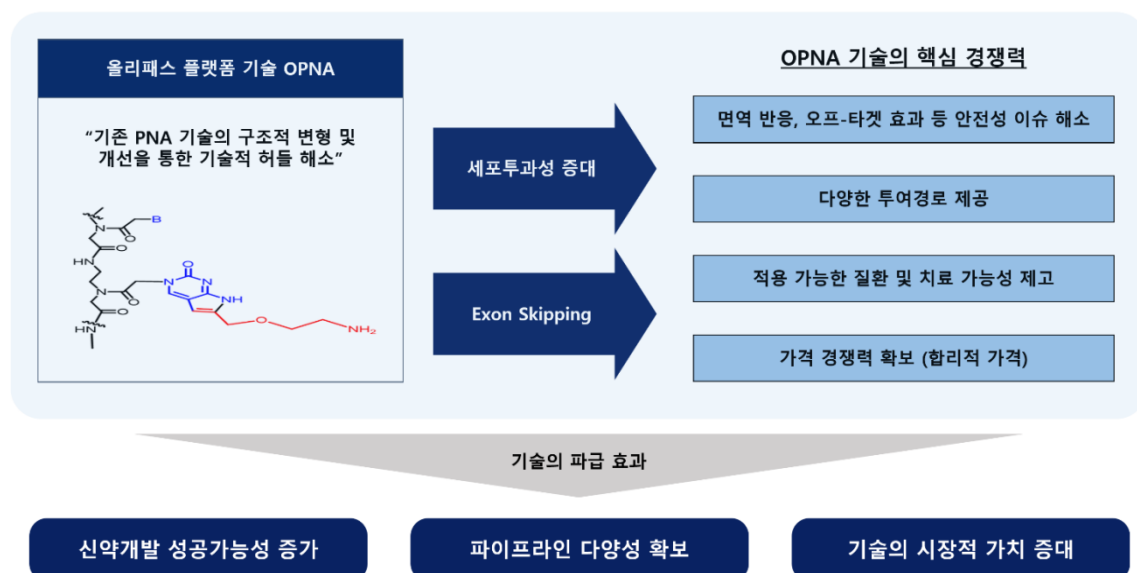
6) 사업 개요

당사는 세포투과성이 우수한 올리고뉴클레오타이드를 만드는 고유의 플랫폼 기술을 기반기술로 확보하고 RNA 치료제 신약개발을 주력사업으로 영위하고 있습니다.

RNA 치료제는 바이오 의약품 중 한 분야로, 완벽한 표적인자 차단 및 조절을 통한 질환의 근본적 치료가 가능하고 낮은 농도 수준에서 치료효과가 가능하여 부작용을 최소화 할 수 있으며 다양한 적응증에 가능한 장점을 확보하고 있습니다. 반면에 RNA가 보유한 체내에서의 불안정성 및 낮은 세포막 통과효율로 인한 고용량 투여 문제 등으로 RNA 치료제의 상업화가 지연되어 왔으나 당사를 포함하여 RNA 치료제 개발업체들의 지속적인 연구개발 결과 새로운 RNA 치료제들이 글로벌 시장에 출시되면서 기술력 및 상업화 가능성을 인정받고 향후 성장 가능성을

높이고 있습니다.

동사의 플랫폼 기술은 우수한 세포 투과성과 높은 핵산 친화성을 갖도록 화학적으로 변형된 펩타이드(Peptide Nucleic Acid, PNA) 핵산 유도체를 세포내에서 pre-mRNA에 결합하여 정상 mRNA의 생성을 억제하는 기전(Exon Skipping)을 보유하고 있습니다. 이는 기존 RNA 치료제의 기술적 허들인 면역반응 유발, 오프-타겟 효과, 약물의 Delivery 이슈 등을 극복한 기술로서, 이론상 모든 유전자의 발현을 제어할 수 있는 혁신적인 기술입니다. 따라서, 현재 치료가 어려운 질병을 포함하여 모든 유전자 특이적인 공략이 가능한 치료제 개발이 가능하다는 장점을 가지고 있습니다. 또한, 동사의 플랫폼 기술은 규명된 인간 게놈정보를 바탕으로 하기에 치료제 후보물질 발굴 속도를 단축하여 선도물질 도출로부터 단기간에 임상에 들어갈 수 있고, 낮은 독성, 다양한 투약경로 및 합리적인 수준의 약가로 공급 가능한 치료제 개발이 가능하여 기술적, 상업적 측면에서 신약개발 가능성이 높은 강점을 확보하고 있습니다.



현재 동사는 플랫폼 기술에 대한 지적재산권을 확보하고, 5개의 파이프라인 개발을 진행 중입니다. 선도 파이프라인인 OLP-1002은 현재 영국에서 글로벌 임상 1상을 진행하고 있고 나머지 파이프라인은 선도물질을 확보하여 전임상 진행을 계획하고 있습니다. 또한 2018년말 나스닥 상장사와 플랫폼 기술을 이용한 희귀질환 치료제를 공동 개발하는 전략적 파트너십을 체결하였고 다수의 글로벌 제약사들과 공동 연구 및 기술 이전 협의를 진행하고 있어 기술 제품의 사업화 가능성을 제고시키고 있습니다. 동사의 주요 파이프라인의 세부 현황은 다음과 같습니다.

[주요 파이프라인의 적응증 및 개발단계]

파이프라인	작용기전	적응증	개발단계
OLP-1002	Nav1.7 억제제	당뇨병성 신경통증(PDN)	영국 임상1상 진행
PCSK9 OPNA	PCSK9 억제제	이상지질혈증	선도물질 확보
VEGF OPNA	VEGF 억제제	노인성 황반변성 / 당뇨병성 황반부종	선도물질 확보
Dystrophin OPNA	Dystrophin의 일부 Exon 제거	뒤센형 근위축증	선도물질 확보
HIF-1a OPNA	HIF-1a 억제제	비소세포폐암 / 흑색종	선도물질 확보

[주요 파이프라인의 기전 및 세부현황]

파이프라인	내 용
OLP-1002	• OLP-1002는 SCN9A 유전자의 전사(Transcription)를 차단하여 Sodium ion channel subtype Nav1.7의 발현을 선택적으로 억제하는 안티센스 올리고핵산 (Antisense Oligonucleotide) 진통제 • 작용기전상 신경손상성 통증, 관절염 통증, 암 통증 등 편두통을 제외한 대부분의 통증에 우수한 치료 효능이 있을 것으로 기대되며, 신경손상성 통증 중 가장 시장규모가 큰 질환은 당뇨병성 신경통증(Painful Diabetic Neuropathy; PDN)임. • Platform 기술의 우수한 세포투과성에 따른 낮은 임상 Dose로 장기간 저렴한 약가의 투여가 가능 • 미국의 글로벌 CRO인 Covance laboratory에서 임상시험 진입을 위한 독성시험 및 약동학(PK)시험을 완료하였으며, 영국 Global 임상 1상 진행 중
PCSK9 OPNA	• PCSK9 단백질 합성을 억제해 LDL 콜레스테롤을 조절하는 기전 • PCSK9 OPNA가 Target하는 질병 유형은 1차성 이상지질혈증(유전적 요인, 성별, 연령, 식사 습관, 비만 등이 주요 원인)에 해당되며, 그 중에서도 특히 특정 콜레스테롤 수치가 과도하게 높게 나오는 High LDL-C Hypercholesterolemia (1차성 고지혈증)과 FH (가족성 고지혈증) 질환영역이 주요 Addressable 환자군
VEGF OPNA	• VEGF OPNA는 VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor; 혈관내피성장인자)의 발현을 선택적으로 억제하는 안티센스 올리고핵산 (Antisense Oligonucleotide) • 노인성 황반변성(Age-related Macular Degeneration; AMD)과 당뇨병성 황반부종 (Diabetic Macular Edema) 적응 병증을 목표로 개발
Dystrophin OPNA	• Dystrophin OPNA는 핵심 기술인 Exon-skipping을 활용하여 DMD의 발병 원인에 해당하는 Dystrophin의 일부 Exon을 제거, 기능적으로 복원된 Dystrophin 단백질을 생성하여 치료 • 근위축증(Muscular Dystrophy)은 유전적 변이에 따라 근력이 위축되어 도보 및 이동 등에 장애가 일어나는 근육 질환으로 변이 관련 유전자에 따라 9개의 근위축증이 알려져 있음 • 뒤센형 근위축증 (Duchenne Muscular Dystrophy; DMD)은 근세포막 구성 성분인 Dystrophin 유전자가 변이되어 기능이 상실된 Dystrophin이 발현되어 발생하며, 전체 근위축증 환자의 80~85%를 차지
HIF-1a OPNA	• HIF-1α OPNA는 조직에 산소공급이 원활하지 않을 경우에 활동하는 HIF-1α 전사인자의 억제를 통해 VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor; 혈관내피 성장인자) 등의 유전자 발현을 억제하고, 암세포의 성장을 차단하여 항암 효과를

파이프라인	내 용
	나타내는 안티센스 올리고핵산 (Antisense Oligonucleotide) 기반 치료제 • 비소세포폐암 (Non-Small Cell Lung Carcinoma; NSCLC)과 흑색종 (Melanoma) 적용 병증을 목표로 개발

동사는 연구개발 전문 바이오 벤처기업으로 기 확보한 플랫폼 기술을 기반으로 자체 신약 개발 프로젝트 운영과 더불어 동사의 기술을 파트너사의 신약 개발 역량과 접목하는 형태인 Target X 프로젝트를 동시에 운영하고 있습니다.

자체 신약 개발 프로젝트는 현재 동사가 연구개발 진행 중인 파이프라인을 일정 단계까지는 자체적으로 진행하여 검증 데이터가 충분히 확보되면 기술이전 계약을 진행하는 사업구조입니다. 각 파이프라인별로 계획된 기술이전 시점은 차이가 있으나 대규모 자금이 투입되는 임상 단계 이전에 가급적 기술 이전 계약 체결을 통해 신약 개발에 대한 리스크를 최소화 하고 기술료 수취를 통해 영업현금흐름을 창출하고 새로운 파이프라인에 재투자하고자 하는 전략입니다.

Target X 프로젝트는 동사의 플랫폼 기술의 장점을 극대화한 프로젝트로, 동사의 플랫폼 기술이 모든 유전자 타겟에 대하여 적용이 가능하기 때문에 고객사가 원하는 유전자 타겟(Target X)를 대상으로 공동 연구개발하는 프로젝트입니다. 동사의 기술을 적용시 타 기술에 비해 후보물질 도출까지 개발하는 시간이 짧고 기존 기술로는 타겟 할 수 없었던 질병에 적용할 수 있어 새로운 적응증 분야로 신속한 진출이 가능하여 다수의 제약사들이 적극적인 관심을 표명하고 있습니다. 2018년말 나스닥 상장사와 체결한 희귀질환 치료제 2종 공동연구개발 계약이 Target X 프로젝트 전략에 기반하여 체결된 계약이며 향후 다수의 글로벌 기업들과 계약 확대를 진행할 계획입니다.

(2) 조사(평가) 개요 및 방법

1) 성장성 평가를 위해 당해 증권회사가 수행한 조사의 범위

동사는 핵심기술을 보유한 기술기반기업으로서, 주관사인 미래에셋대우와 키움증권은 다음과 같이 기술성과 시장성에 대해 조사하였습니다

구분	항목	내용
기술성	기술의 완성도	기술의 자립도 및 확장성, 모방난이도 등
	기술의 경쟁우위도	주력 기술의 차별성, 주력 기술 제품의 수명, 기술 개발 및 수상(인증) 실적, 지적재산권 보유 현황, 연구개발 활성화 수준, 연구개발 투자 규모 및 비중 등
	기술 인력의 수준	주요 경영진 및 기술 인력의 경험, 지식 수준, 전문성 등
	기술 제품의 상용화 경쟁력	기술 제품의 생산역량, 제품의 상용화를 위한 자본조달 능력, 판매처의 다양성 및 안정성, 부가가치 창출 능력 등
시장성	기술 제품의 시장 규모 및 성장	주력 기술 제품의 시장 규모, 시자의 성장성, 시장 구조

구분	항목	내용
	잠재력	및 특성 등
	기술 제품의 경쟁력	기술 제품의 시장 지위, 경쟁 제품 대비 비교 우위성 등

2) 조사기간 및 조사참여자

주관사인 미래에셋대우와 키움증권은 2015년 11월 30일 대표주관계약을 체결 후 성장성보고서 제출일까지의 약 3.4년의 기간 동안 IPO를 위한 지속적인 실사 및 조사 등을 수행하였으며, 동사의 IPO업무 참여자는 다음과 같습니다.

구분	부서	직책	성명	분석경력	역할
미래에셋 대우	IB1부문 IPO본부 IPO1팀	상무	성주완	IPO 및 기업금융업무 22년	총괄
		차장	이단일	IPO 및 기업금융업무 10년	조사 및 서류 작성
		차장	김지곤	IPO 및 기업금융업무 9년	
	리서치 센터	수석연 구위원	김태희	증권사 Analyst 경력 15년	산업 분석 및 기술 검토
키움증권	기업금융본부 기업금융1팀	이사	장지영	IPO 및 기업금융업무 18년	총괄
		차장	전진희	IPO 및 기업금융업무 15년	조사 및 서류 작성
		과장	이재환	IPO 및 기업금융업무 8년	
	리서치 센터	연구원	허혜민	증권사 Analyst 경력 5년	산업 분석 및 기술 검토

3) 관련규정, 평가방법 및 주요가정

주관사는 본 성장성 평가를 위해 코스닥시장 상장규정 제2조 31항 및 코스닥시장 상장규정 시행세칙 제2조 7항을 고려하였습니다. 또한, 동사가 영위하고 있는 바이오 산업의 영향을 받고 있는 제약산업 육성에 관한 법, 의료보건법, 의료급여법 등을 참고하였습니다.

동 평가를 위해 주관사는 산업분석과 올리패스의 주요 기술 인력과의 인터뷰 및 질문 등을 수행하였습니다. 한편, 미래 매출 추정 시 일부 가정을 사용하였으며, 자세한 사항은 "4. 성장가능성_(2) 매출 등 추정손익에 대한 전망"을 참고하시기 바랍니다.

2. 대내외 경영 환경

(1) 사업환경

1) 바이오 의약품 개요

바이오 의약품이란 사람이나 다른 생물체에서 유래된 세포, 조직, 유전물질 등을 원료로 하여 제조한 의약품으로서 보건위생상 특별한 주의가 필요한 의약품을 말합니다. 바이오 의약품은 국가별로 그 정의가 상이한 측면이 있지만 우리나라의 경우 약사법령 중 「식품약품안전고시 생물학적제제 등의 품목허가 심사 규정」제2조에 따라 '생물의약품'으로 정의되어 있습니다. 대표적인 바이오의약품으로는 항체의약품, 백신, 세포치료제, 유전자치료제 등이 있습니다.

바이오 의약품은 일반적으로 합성의약품에 비해 크기가 크고, 복잡한 고분자 구조를 가지고 있습니다. 또한 생물체를 이용하여 복잡한 제조공정을 거쳐야 하므로 외부의 변화에 민감하게 반응하는 특성을 가지고 있습니다. 투여방식에 있어서도 합성의약품은 대부분 경구투여 방식인 반면 바이오의약품은 정맥이나 근육에 주사하는 방식으로 투여됩니다. 바이오 의약품의 약가는 합성 의약품에 비해 높지만 그만큼 부작용이 적고 희귀성 난치성 만성 질환의 치료 가능성 또한 높습니다.

바이오 의약품에는 생물학적제제, 유전자조합의약품, 세포배양의약품, 세포치료제, 유전자치료제 등이 포함됩니다. 1세대 바이오의약품(단백질의약품)의 경우 박테리아, 효모 등에서 유래한 인슐린, 성장호르몬, 백신 등을 이용하여 제조하기 때문에 비교적 생산비용이 낮고 공정이 쉽습니다. 반면 2세대 바이오 의약품(항체의약품)의 경우 동물세포를 이용한 항체, 단백질을 원료로 제조하기 때문에 생산비용이 높고 공정이 복잡합니다. 하지만 질병 원인 물질에만 반응하기 때문에 효과가 우수한 장점을 지니고 있습니다.

[바이오 의약품 분류별 정의]

분류	정의
생물학적제제	생물체에서 유래된 물질이나 생물체를 이용하여 생성시킨 물질을 함유한 의약품. 물리적 화학적 시험만으로 그 역가와 안전성을 평가할 수 없는 제제로 백신, 혈장분획제제, 독소 항독소 등을 포함
유전자 재조합 의약품	유전자조작기술을 이용하여 제조되는 펩타이드 또는 단백질 등을 유효성분으로 하는 의약품을 뜻함. 항체의약품, 단백질의약품, 세포배양의약품 등을 포함함
세포치료제	살아있는 자가, 동종, 이종 세포를 체외에서 배양 증식하거나 선별하는 등 물리적, 화학적, 생물학적 방법으로 조작하여 제조하는 의약품
유전자치료제	'유전물질 발현에 영향을 주기 위하여 투여하는 유전물질' 또는 '유전물질이 변형되거나 도입된 세포' 중 어느 하나를 함유한 의약품
동등생물의약품 (바이오시밀러)	이미 제조판매 또는 수입품목 허가를 받은 품목과 품질 및 비임상, 임상적 비교동등성이 입증된 의약품

분류	정의
개량생물의약품 (바이오벤테르)	이미 허가된 생물의약품에 비해 안전성·유효성 또는 유용성(복약순응도·편리성 등)을 개선하였거나 의약기술에 있어 진보성이 있다고 식품의약품안전처장이 인정한 의약품

(자료 : 식약처 생물학적제제 등의 품목허가 심사 규정)

2) 바이오 의약품 산업의 특성

전세계 의약품 시장의 주요 트렌드로는 다음과 같습니다.

- ① 인간유전체지도의 완성 이후 신약개발 표적의 증가, 신약개발 기술 발전 및 개발 기간 단축, 유전공학의 발달로 파생되는 바이오의약품 증가 및 제약사 간 신약개발 관련 전략적 제휴증가
- ② 노령화 인구 증가, 경제력 향상 등으로 인하여 의약품 소비 증가 추세
- ③ 블록버스터급 품목의 특허 만료가 임박하고, 따라서 특허보호가 되지 않는 제너릭의약품 시장의 급속 성장 추세 예상
- ④ 기존 합성의약품 위주의 시장에서 바이오 의약품 위주 시장으로의 구조적 변동 등

특히, 기존 저분자 합성 의약품 산업이 심각한 위기에 직면한 가운데, 바이오 의약품 분야가 전체 의약바이오 산업의 성장을 견인하는 동력으로 작용하고 있습니다. 다국적 제약사들의 바이오 신약은 이미 전 세계 의약품 매출의 성장을 견인하고 있고, 최근에는 국내에서도 기존 제약사들은 물론 대기업까지 바이오의약품 산업에 진출하고 있습니다.

의약품 산업에 대한 환경 변화는 다양한 요인에 의하여 변하고 있습니다. 의료비용의 급증, 시장의 확대 및 다변화, 삶의 질 향상을 위한 요구 증대, 고령화사회 도래 및 생산인구 감소 등의 경제, 사회적 요인은 바이오의약품 산업에 우호적인 환경 조성에 큰 축을 담당하고 있습니다. 기술적 환경에 있어서도 유전자 분석기술의 비약적 발전, 만성 및 난치성 질환 발병률 증가에 따른 바이오신약 개발 요구 확대 등으로 인하여 바이오 의약품에 대한 기대가 커지고 있습니다.

바이오의약품 산업의 특징은 다음과 같습니다.

① 정부당국의 엄격한 규제

바이오 의약품 산업은 최종 제품이 국민의 건강 및 보건과 직결되는 산업이므로 정부의 인·허가 기준에 따라 의약품의 효능, 안전성, 안정성을 입증해야하는 규제산업입니다. 새로운 치료제를 개발하고 판매하기 위해서는 여러 단계의 임상과정을 거쳐야 하며 임상시험을 진행 중인 경우에도 심각한 부작용 등이 보고되면 진행 중인 임상이 중단 혹은 철회될 수 있습니다. 또한 임상시험을 다 마치고 신약을 판매하는 과정에서도 규제당국이 제시하는 엄격한 규정을 따라야 합니다.

[신약 개발 단계]



(자료 : 식품의약품안전처)

② 연구집약도가 높은 고부가가치 산업

의약품산업은 기초과학 연구결과가 곧바로 산업적 성과로 이어지는 과학기반 산업입니다. 신약개발을 위해서는 약학, 화학, 생물학 등 여러 분야의 지식과 기술을 토대로 하며 10여 년의 개발과정을 거쳐야 하므로 그 어떤 산업보다 연구개발 비중이 높은 산업입니다. 대형 글로벌 제약기업들은 매출액 대비 연구개발 투자가 15~20%에 이르는 수준으로 연구개발 투자를 활성화하고 있습니다. 국내 제약사들 역시 R&D투자비용을 지속적으로 늘리고 있으며 2017년 상위 10개 제약사의 연구개발비가 사상 처음으로 1조원을 돌파하기도 했습니다.

신약개발비용은 지속적으로 늘어나고 있는 추세입니다. 미국 터프츠 대학의 약품개발연구센터에 의하면 신약 하나를 개발해 시판에 이르기까지 약 26억달러의 비용이 투입됩니다. 이는 2003년 산정했던 10억달러에 비해 약 2.5배 이상 증가한 수치입니다. 이처럼 신약개발비용이 지속적으로 증가하고 있는 이유는 임상 시험 규모가 커지고 복잡해졌으며 개발 과정에서 실패하는 약품이 늘어난 것이 원인으로 지목되고 있습니다.

한편 장기간의 연구기간과 수조원의 개발비용을 감수하고 신약개발에 성공할 경우 개발 기업은 특허권 보장을 통해 개발된 제품에 대한 독점적 지위가 보장됩니다. 제약산업이 불확실성이 큰 고위험의 산업임에도 불구하고 성장세를 유지할 수 있는 이유는 단 한 제품의 성공만으로도 큰 부가가치를 창출해낼 수 있기 때문입니다.

[글로벌 10대 의약품 매출액]

순위	제품명	성분명	기업명	'17년 매출액 (억 달러)
1	Humira	adalimumab	AbbVie	184
2	Revlimid	lenalidomide	Celgene	82
3	Rituxan	rituximab	Roche	75
4	Herceptin	trastuzumab	Roche	71
5	Avastin	bevacizumab	Roche	68
6	Remicade	infliximab	Johnson & Johnson	58
7	Prevna 13	pneumococcal vaccine	Pfizer	56
8	Enbrel	etanercept	Amgen	54
9	Lantus	insulin glargine	Sanofi	52
10	Lyrica	pregabalin	Pfizer	51

(출처: Nature Reviews Drug Discovery vol.17. 232 (2018), 음영표시: 바이오 의약품)

③ 높은 진입장벽

앞서 언급한 바와 같이 신약후보물질이 초기 연구 및 임상시험을 거쳐 시판승인에 이르기까지는 수년에서 길게는 15년 이상의 기간이 소요되며, 그 과정에서 수 조원에 이르는 천문학적 비용이 수반됩니다. 이는 의약품 산업의 높은 진입장벽을 형성시키는 요인들입니다.

④ 지적재산권 확보가 경쟁력의 핵심

제약산업은 물질특허의 확보가 사업의 핵심 성공요인으로, 이 물질특허를 얻지 못하면 원천적으로 사업이 불가능하거나 물질특허 소유자로부터 기술이전을 받아야 합니다. 그러한 배경에서, 특허가 가장 중요한 경쟁요소이기 때문에 대부분의 국가에서는 특허기간을 최대한 보호하기 위한 다양한 전략 및 정책을 도입하고 있습니다. 가령, 미국은 특허등록 후 17년, 그 외의 국가는 특허출원 후 20년까지 특허를 보호하는 정책을 취하고 있습니다.

의약품 특허발명은 유효성 · 안전성의 확보 등을 위하여 규제기관의 법에 따른 허가를 받거나 등록을 하는데 상당한 기간이 소요됩니다. 따라서 특허권 설정등록일 이후에 특허발명을 실시할 의사 · 능력이 있음에도 불구하고 그 발명을 불가피하게 실시할 수 없어서 다른 기술분야 발명에 비해 실질적 특허권 향유 기간이 단축되는 특성을 가지고 있습니다. 이를 보완하기 위해 미국에서는 1984년 Waxman-Hatch법을 통해 임상시험 기간의 1/2과 승인심사 기간 모두에 대해서 특허권을 연장할 수 있도록 하는 제도를 운영하고 있습니다. 국내의 경우도 허가 등에 따른 특허권 존속기간연장제도를 통해 의약품 개발에 따른 막대한 시간과 비용을 보상함으로써 개발비용의 회수와 새로운 연구를 위한 투자라는 선순환을 유도하고 있습니다.

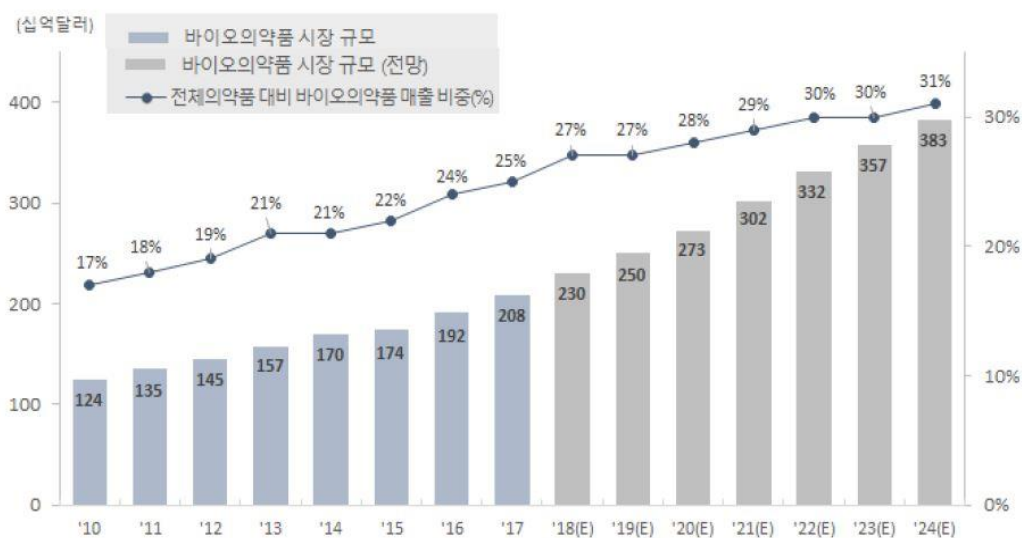
한편, 제약사들도 상품화 이후 특허 보호기간을 늘리기 위한 전략으로 특허출원을 늦추거나, 공정특허, 제법특허 등을 통해 유사제품 출시를 방지하는 방법 등을 활용하고 있습니다.

3) 바이오 의약품 산업의 성장성

2018년 EvaluatePharma에 따르면 2017년 기준 전체 의약품 시장은 8,030억 달러이며, 바이오의약품 시장은 2,020억 달러로 전체의약품 대비 25%를 차지하고 있는 것으로 추정하고 있습니다. 바이오의약품 시장은 최근 7년('10~'17년)간 연평균 7.7%로 성장하였으며, 성장속도는 더욱 빨라져 향후 6년(2018~2024년)간 연평균 9.1% 성장하여 2024년 3,830억 달러에 달할 것으로 전망됩니다.

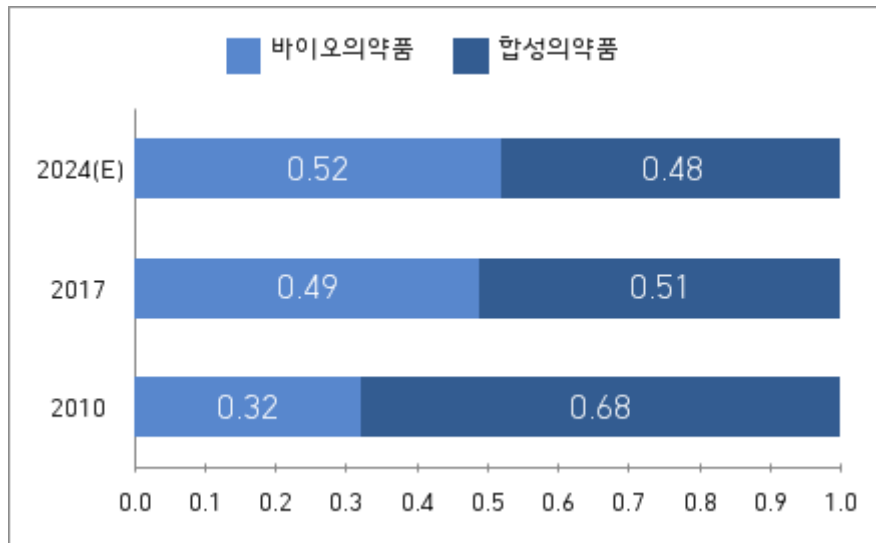
전체 의약품 시장에서 바이오의약품의 비중 또한 지속적으로 증가하고 있습니다. 바이오의약품 매출 비중은 2010년 17%에서 2017년 25%로 증가했으며 2024년에는 31%로 증가할 것으로 전망되며 전 세계 매출 상위 100대 의약품 중 바이오의약품의 비중은 2024년 52%에 달할 것으로 예상됩니다. 특히 블록버스터급 바이오 의약품이 잇따라 출시되면서 향후 의약품 시장은 바이오 의약품이 주도할 것으로 예상됩니다.

[글로벌 바이오 의약품 시장규모 및 전망]



(자료 : Evaluate Pharma World preview 2018, Outlook to 2024(2018.6), 한국바이오의약품협회 자료 재인용)

[글로벌 100대 의약품 중 바이오 의약품 매출 비중]



(출처: EvaluatePharma World Preview 2018, Outlook to 2024 (2018.6))

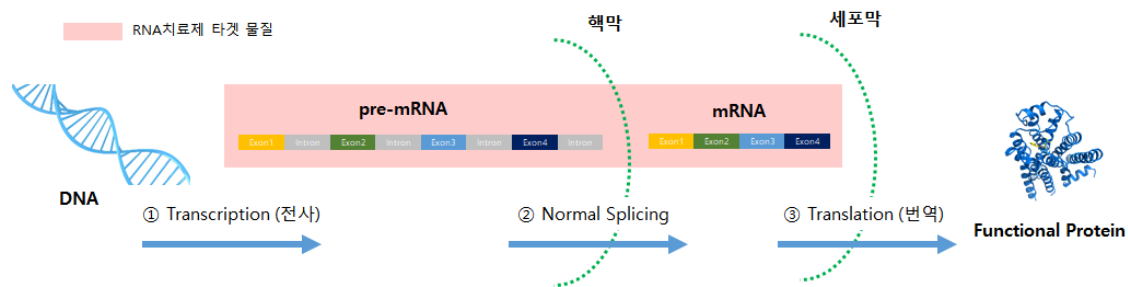
바이오 의약품 시장은 주요 선진국 위주의 시장입니다. 2017년 매출액 기준 미국이 61% 시장을 차지하며 타 국가에 비해 월등히 높은 점유율을 차지하고 있습니다. 다음으로는 유럽 주요 5개국(독일, 프랑스, 이탈리아, 영국, 스페인)이 17%를 차지하며 아시아 국가 중 일본과 중국이 5위권 내 시장 점유율을 보이고 있습니다.

한국은 2017년 기준 전체 글로벌 시장의 0.7%의 점유율을 보이고 있습니다. 국내 전체 의약품 대비 바이오 의약품 시장 비중 또한 8.4%(2016년)로 같은 해 글로벌 바이오 의약품 비중과 비교하면 미미한 수준입니다. 하지만 바이오 의약품 절대 시장규모는 2016년 1조 8,308억원에서 2017년 2조 2,327억원으로 22% 증가하며 빠른 성장세를 보이고 있습니다.

4) 목표시장

동사가 목표로 하는 시장은 바이오 의약품 시장 중에서도 RNA 치료제 시장입니다. 약물의 약리적 행동(Mode of Action)에 기반하여 약물이 작용하는 목표 물질에 대한 기준으로 분류시 기본적인 물질인 단백질이 생성되는 과정에서 어느 단계를 타겟으로 하는가에 따라 단백질, DNA 그리고 RNA를 기준으로 분류합니다. 이러한 분류는 생물학의 가장 기본 개념이 되는 Central Dogma를 중심으로 볼 수가 있는데 유전 물질인 DNA로부터 pre-mRNA(Exon과 Intron 포함)가 생성되고 Splicing이라는 과정을 거쳐 Intron이 제거된 mRNA(Exon만 포함)을 만들어 단백질이 생성 되는 일련의 과정의 각 단계를 타겟한다고 볼 수 있습니다.

[DNA에서 단백질 생성 과정의 타겟 물질]



세포내 핵에서 DNA의 일부분을 ① Transcription(전사)하여 만들어진 pre-mRNA(precursor mRNA)가 핵막을 통과하여 세포질 내로 나오며, pre-mRNA는 ② Normal Splicing이라 불리는 유전자 변형과정을 거쳐 불필요한 Exon과 Intron을 제거하여 mRNA가 생성됩니다. 이후 mRNA가 Ribosome에 도달하여, ③ Translation(번역) 과정을 거쳐 필요한 단백질이 합성됩니다. 만약, 유전적인 요인으로 인해서 질병유발 단백질이 생성 될 경우, 질병이 발생하게 됩니다.

[타겟 물질별 치료제]

타겟물질	DNA	RNA		단백질
		pre-mRNA	mRNA	
유형	CRISPR-CAS9 등 유전자가위, Gene Therapy	OPNA, PMO 등 일부 ASO	siRNA 및 일부 ASO	저분자의약품, 항체의약품
기전	비정상 유전자를 정상 유전자로 대체시켜 유전적 결함을 치료하거나 새로운 기능을 추가	단백질이 발현되기 전에 해당 단백질의 발현을 조절하도록 mRNA 단계 혹은 pre-mRNA 단계에서 작용		특정 단백질에 작용하여 단백질의 기능을 조절
단점	- 유전자 자체를 변형시켜 발생될 윤리적, 기능적 문제에서 자유롭지 못하며 한번 잘못된 치료는 다시 되돌리기가 힘들 - 화학 합성 약물 대비 생물학적 방식으로만 생산이 가능하여 생산 단가가 높고 인허가 절차가 까다로움	- 초기 기술로 기술적 개발 어려움이 존재함 - 시장에서 FDA 승인을 받은 약물 기준의 경우, 높은 생산원가 및 임상 Dose로 인하여 희귀질환에 제한적으로 적용되고 있음		- 인체의 조절 작용은 매우 복잡하여 하나의 단백질, 효소가 여러 가지 기능을 함께 하는 경우도 있어 약에 따라서는 부작용이 많이 보고되고 있음 - 선택성이 부족하고 off-target effect로 인한 부작용 초래

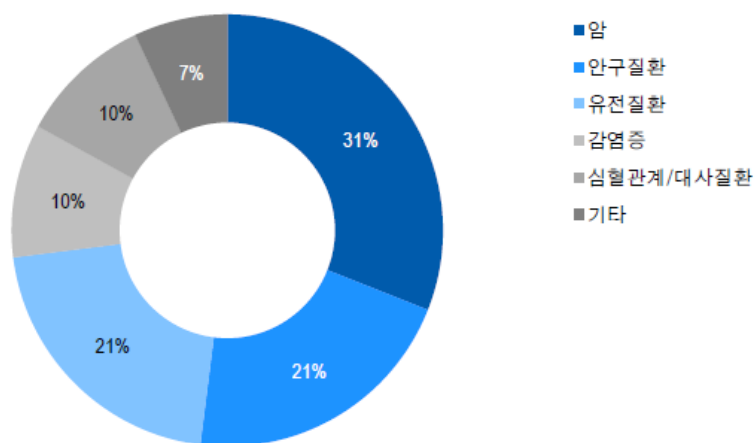
RNA 치료제는 문제가 되는 타겟 단백질이 복잡한 구조를 가진 단백질로 발현되기 전에 해당 단백질을 조절하도록 mRNA 단계 혹은 pre-mRNA 단계에서 저해하는 것이 목표입니다. RNA를

타겟으로 하는 경우 DNA에 직접적으로 관여하지 않으므로 윤리적 문제와 기능적 문제에서 한층 안전한 영역으로 분류 할 수 있습니다. 또한, RNA 치료제는 부족한 단백질을 보충하거나 반대로 과발현된 단백질의 생성을 억제하기 위해 항체 등을 이용하여 단백질을 직접 타겟하여 조절하는 일반적인 단백질 의약품 대비 낮은 생산비용 및 주사제 외 경구제, 점안액 등의 투여경로의 다양성을 보유하고 있습니다.

구분	특징 및 장점
탁월한 선택성	• 표적 유전자의 대표적 활성 위치의 염기서열 정보만으로 단백질 발현 및 활성을 차단하기 때문에 완벽한 표적인자 차단 및 조절을 통한 질환의 근본적 치료가 가능
안전성 개선	• 낮은 농도에서 효과를 보여 다른 치료제에서 보이는 간기능 손상 등의 부작용을 최소한으로 줄일 수 있으며 체내로 들어간 후 단시간 내에 효과를 보이고 분해되기 때문에 체내 잔류로 인한 부작용이 적음
다양한 질환 분야의 적용	• 단백질을 타겟하는 치료제 대비 유전적 변형으로 나타나는 신경질환 및 암 등 다양한 적응증에 적용 가능함
윤리적 이슈의 해소	• DNA에 직접적으로 관여하지 않으므로 윤리적 문제와 기능적 문제에서 안전한 영역으로 분류 할 수 있음

상기와 같은 기술적 차별점에도 불구하고 RNA가 보유한 체내에서의 불안정성 및 낮은 세포막 통과효율로 인한 고용량 투여 문제 등으로 그동안 RNA치료제의 상업화가 지연되어 왔습니다. 그러나 동사를 포함한 RNA 치료제 개발 업체들의 지속적인 연구개발 결과 새로운 RNA 치료제들이 글로벌 시장에 속속 출시되고 있는 등 RNA치료제의 기술력 및 상업화 가능성을 인정받고 있습니다. 또한, 최근 글로벌 RNA 치료제 개발업체(Alnylam, Ionis 등)들을 중심으로 RNA 신약 파이프라인 개수가 큰 폭으로 증가하고 있고 암, 유전병, 감염, 심혈관계 질환 등 적용 분야도 확대됨에 따라 향후 RNA치료제 시장의 성장 가능성을 높이고 있습니다.

[RNA 치료제 적용 범위]



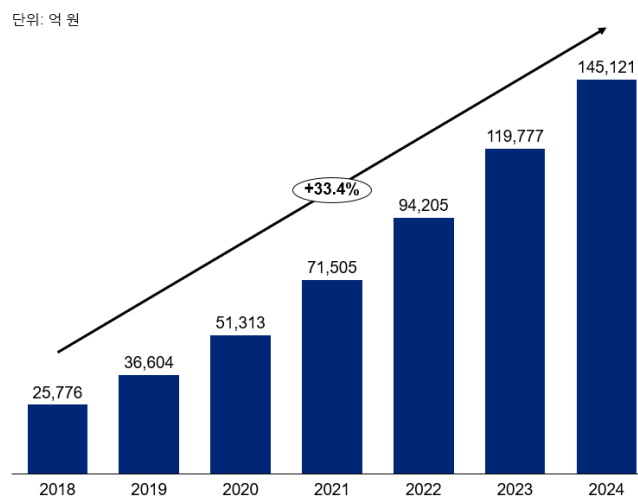
(자료 : 유안타증권, 2018년 04월)

(2) 시장규모 및 성장전망

1) RNA 치료제 시장규모 및 성장전망

RNA 치료제는 시장은 현재 시장성장 초기 단계에 있습니다. 글로벌 시장조사기관인 Globaldata에 따르면 글로벌 RNA 치료제 시장은 Ionis의 Spinraza를 시작으로 다수의 치료제가 활발히 상업화 진행 중이며, 시장규모는 2018년 약 2.6조원 수준을 기록할 것으로 예상됩니다. 기 출시된 RNA 치료제의 대상 적응증별 시장 내 지위 확대 및 신규 Pipeline의 지속적 출시로 글로벌 RNA치료제 시장은 2024년까지 연평균 33% 이상의 급격한 성장세를 보여 2024년에는 약 14.5조원 규모의 시장을 형성할 것으로 전망됩니다.

[글로벌 RNA 치료제 시장규모 전망]



(출처: Globaldata)

RNA 치료제별 시장 전망에서도 전체 시장규모에 대한 일부 차이는 있으나 각 적응증별로도 지속적인 시장 성장이 예상되고 있습니다.

[RNA 치료제 주요 적응증별 시장 전망]

(단위 : 백만 USD)

적응증 분야	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Oncology	236.8	260.6	287.0	316.1	323.1	342.7
Cardiovascular	227.0	249.2	273.6	300.5	306.3	324.0
Respiratory Disorders	198.4	217.0	237.3	259.6	263.6	277.7
Neurodegenerative Disorders	114.1	124.7	136.3	149.1	151.3	159.4
Genetic Disorders	107.0	118.0	130.1	143.5	146.9	156.1
Infectious Diseases	52.6	58.0	64.0	70.6	72.3	76.9

(자료 : SK증권, 2019년 03월)

RNA 치료제 개발을 위한 글로벌 제약 사들의 연구개발은 지속되고 있으며, RNA 관련 기술을 이용하여 개발중인 파이프라인은 약 700여개 이상으로 매년 증가하고 있는 것으로 파악됩니다.

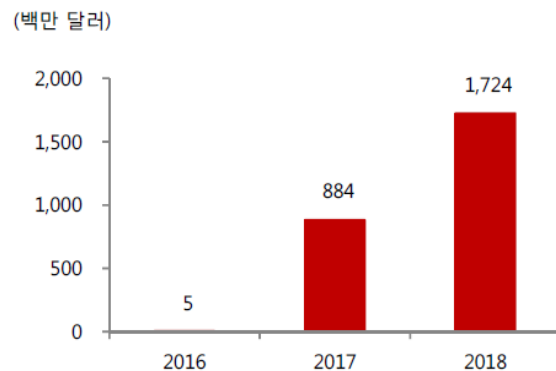
RNA 치료제 신약승인 현황			
제품명	출시연도	적응증	개발사
Kynamro (Mipomersen)	2013년	동형 가족성 고콜레스테롤혈증	Ionis
Spinraza (Nusinersen)	2016년	척수성 근위축증	Ionis
Eteplirsen (Exondys 51)	2016년	뒤센형 근위축증	Sarepta
Tegsedi (Inotersen)	2018년	hATTR 아밀로이드증	Ionis
Onpattro (Patisiran)	2018년	다발성신경병증을 동반한 hATTR 아밀로이드증	Amylam

2016년 신경/근육계통 희귀병에서 2건의 RNA 치료제가 FDA 승인을 받았습니다. Ionis사의 Spinraza는 2016년 12월 기존에 치료제가 없는 희귀병인 척수성 근위축증(SMA; Spinal Muscular Atrophy) 적응증으로 FDA 승인을 받으며 주목 받았습니다. Spinraza의 경우 출시 다음해인 2017년 884백만 달러의 매출을 달성하며, 기존 시장의 매출 추정치를 9배 수준으로 크게 상회하는 매출 호조세를 기록하는 등 RNA 치료제로서의 시장성을 입증한 바 있습니다. 이러한 가능성을 바탕으로 RNA 치료제는 초기단계에서도 활발한 기술수출이 이루어지고 있으며, 특히 기존 신약개발 기술로는 개발이 쉽지 않았던 희귀난치성 질환에 대해 First-in-class 신약으로 개발될 수 있는 가능성이 높다고 할 수 있습니다.

[Ionis 시총 추이]



[Spinraza 출시 이후 매출 추이]



(자료 : SK증권, 2019년 03월)

또한 RNA 치료제 기술은 플랫폼화하기 용이하며 새로운 파이프라인 개발이 가능하여 경기변동에 큰 영향 없이 기술수출 및 공동연구가 활발히 진행되고 있으며 그 규모가 매년 증가하는 추세입니다. GlobalData에 의하면 지난 10년간 RNA 치료제 분야 내 3,000억원 이상의 기술거래 건수는 총 25건이었으며, 1조원 규모 이상의 기술수출 혹은 공동연구 Deal은 총 8건 발생하였습니다.

[최근 5년간 RNA 치료제 주요 기술이전 현황]

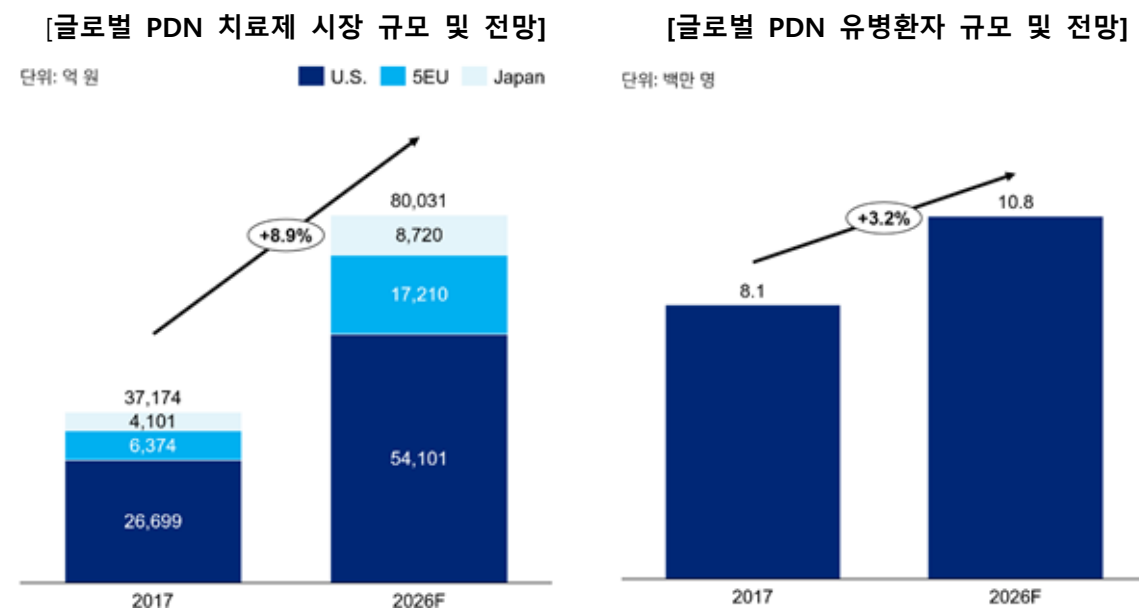
개발사	협력 제약사	연도	계약규모 (US\$)	적응증, 연구영역	현재 진행상태
Ionis	Biogen	2018	\$1,000mn	뇌신경 질환	전임상
	Novartis	2017	\$1,130mn	심혈관 질환	임상 2상
	Janssen Biotech	2017	\$805mn	위장질환	임상 1상
	Dynacure	2017	\$210mn	중심핵근병증	임상 1상
	GlaxoSmithKline	2017	\$60mn	HBV	임상 2상
	F. Hoffmann-La Roche	2017	\$45mn	헌팅틴	임상 2상
Alnylam	Vir Biotechnology	2017	1,000mn	HBV	공동연구개발 진행 예정
	Genzyme/Sanofi	2014	>\$1bn	Amyloidosis/혈우병	전임상/임상 2&3상
Sirna	Alnylam	2014	\$175mn에 Alnylam이 인수	-	-
BioMarin Pharmaceutical	Sarepta Therapeutics	2017	\$60mn	듀켄씨근이영양증	임상 2상
Nitto Denko Avesia	BMS	2016	N/A (\$100mn upfront)	NASH	임상 1b상
Idera Pharmaceuticals	Vivelix Pharmaceuticals	2016	\$207.5mn	비약성 위장병	임상 1상
Exicure	Purdue Pharma	2016	\$790mn	건선	임상 2상
Mologen	Oncologie	2018	\$128.9mn	면역질환 치료제	임상 2상
	iPharma	2017	\$123.9mn	전이성대장암	임상 3상
WAVE Life Sciences	Takeda Pharmaceutical	2018	\$2,230mn	신경정신약	임상 1/2상

2) 주요 파이프라인별 시장규모 및 전망

(가) OLP-1002(적응증: 당뇨병성 신경통증(PDN))

■ 시장규모 및 전망

글로벌 PDN 치료제 시장은 7MM (미국, 프랑스, 독일, 이탈리아, 영국, 스페인, 일본) 기준 2017년 3.7조원 규모에 달하였으며, 2026년까지 연평균 8.9%의 성장률로 2026년 약 8조원 규모의 시장으로 성장할 것으로 전망됩니다. PDN의 유병 환자규모는 7MM 기준 2017년 800만명을 상회하였으며, 2026년까지 연간 3.2%의 성장률을 보이며 1,100만명에 달할 것으로 예상됩니다.



(자료 : Globaldata)

신규 블록버스터 Pipeline의 등장과 PDN의 발병 원인인 제2형 당뇨병 환자 수 증가가 시장의 성장을 견인할 것으로 예견됩니다. VM202 (Viromed 사)와 같이 출시 시 시장 내 파급력이 상당할 것으로 예상되는 새로운 Pipeline의 등장은 PDN 치료제 시장의 성장으로 이어질 전망입니다. 또한, 제2형 당뇨병 환자군은 진단 환자 수 기준 2017년 5,800만명에서 2026년 7,800만명으로 연평균 3.0%의 성장세가 예상됩니다. PDN이 제2형 당뇨병 후기 단계의 합병증임을 감안하면, 제2형 당뇨병 유병 환자군의 증가는 PDN 유병 환자군의 증가로 이어질 것으로 판단됩니다.

■ 경쟁 구도

PDN 치료제 시장은 크게 4가지 유형으로 구분됩니다. Anticonvulsants (항경련제), Antidepressants (항우울제), SNRIs (SNRI 기반 항우울제), Opioids (아편 기반 마약성 진통제)로 나뉘며, 이 중 PDN의 통증 억제를 위해 허가 받은 약물은 Lyrica, Cymbalta 및 Nucynta 3개에 불과합니다.

[PDN 치료제 시장 구분]

구분	내용
Anticonvulsants (항경련제)	- 경련이 시작될 때 생기는 신경세포의 급격하고 지나친 활동을 억제하기 위해 사용 - Pfizer사의 Lyrica와 Neurotonin 및 상기 두 제품의 Generic으로 구성 - Anticonvulsants는 2017년 금액 기준 약 70.1%의 점유율을 차지 2018년 Lyrica의 특허 만료로 다수의 바이오시밀러 제품들의 시장 진입 예상
Antidepressant (항우울제)	- PDN 치료를 위해 허가를 받지는 않았으나, 2017년 금액 기준 5.2%의 점유율을 차지하고 있는 치료제 유형 - 신경계 내 Serotonin과 Norepinephrine의 재흡수를 억제하는 효과를 보이나 정확한 작용 기전은 파악되지 않음 - 환자 수용률이 낮고 부작용이 존재하지만 KOL (Key Opinion Leader)들은 다른 질병군에서 진통제로 적용되는 항우울제를 PDN 환자군에게 Off-label로 처방하고 있음
SNRI (Serotonin- Norepinephrine Reuptake Inhibitor) 기반 항우울제	- 일반 항우울제와는 다르게 PDN 치료에 허가를 받은 치료제로, 대표 제품이 Eli Lilly사의 Cymbalta - Cymbalta는 2014년 특허 만료 전까지 PDN시장에서 가장 많이 처방된 항우울제로, Serotonin과 Norepinephrine의 재흡수의 방지를 통해 고통의 전달을 막는 원리 - 일반 항우울제와 원리상 비슷하나 부작용이 훨씬 덜 하기에 2017년도 금액 기준 12.2%의 점유율을 기록(Cymbalta의 Generic 포함)
Opioid (아편 기반 마약성 진통제)	- 신경전달물질의 배출을 차단하여 고통 신호의 전달을 막는 방식의 마약성 진통제 - 대표적으로 Collegium사의 Nucynta ER이 허가 받은 제품 - 아편 기반의 마약성 진통제임에도 불구하고 값싼 약가와 검증된 효능 때문에 2017년도 금액 기준 8.4%의 점유율을 기록 - 오/남용의 위험성과 부작용 때문에 정부의 규제를 받기 쉬운 치료제이며, 미국 정부의 규제에 미국 시장에서의 점유율은 점차 하락할 것으로 예상

■ 의학적 미충족 수요

투여 시 부작용과 진통 효능의 한계가 현 PDN 치료제의 대표적 미충족 수요로 지목됩니다. 가장 많이 사용되는 항경련제는 어지럼증과 노곤함이 10%이상의 환자군에게 나타나는 것으로 보고되고 있으며, 항우울제는 시력 저하, 식욕 저하, 구강 건조증 등 감각과 관련된 부작용들이 빈번하게 발생합니다. 이러한 부작용으로 장기간 투약에 어려움이 있으며, 안전성이 향상된 새로운 진통제의 필요성이 대두됩니다.

또한, 진통 효과가 강화되거나 더 오래 지속되는 치료제의 개발이 필요합니다. 현재 시중에 판매되는 치료제들은 6~70%의 환자군에게는 효과적이거나, 나머지 3~40%의 환자군에게는 내성 및 불응이 존재하는 상황입니다. 효능이 강화된 치료제의 출시 시 PDN 치료제 시장 내 First-line Therapy로 활용할 것이라는게 미국, 유럽 등 다수의 KOL(Key Opinion Leaders) 의견으로 보고됩니다.

■ 개발 Pipeline 동향

현재 개발 중인 Pipeline은 크게 4가지 종류로 구분됩니다. Anticonvulsant와 Opioid계 Pipeline은 현존하는 치료제 유형에 해당되나, Gene therapy로 개발되고 있는 ViroMed사의 VM202와 Topical 방식의 AmiKet은 시장 내 새로운 치료제 유형을 개척할 것으로 예상됩니다.

[주요 PDN 치료제 개발 Pipeline]

제품명	개발사	적응증/ 개발단계	특징
Mirogabalin Besylate	Daiichi-Sankyo	A2δ ligand에 작용하는 항경련제 (시판 단계)	- A2δ ligand에 작용하여 신경세포의 활동을 억제하는 항경련제로 2019년 1월 일본에서 시판허가 획득 - 시중에 출시된 항경련제 대비 가장 강력한 약효로, 높은 안전성을 바탕으로 항경련제 시장의 차세대 주자로 평가 - 모든 PDN 통증 완화에 효과를 보이는 것은 아니므로 현재 항경련제의 점유율 이상 시장 점유 확대는 어려울 것으로 예상
VM202	ViroMed	Gene therapy (임상 3상 진행중)	- 치료제를 몸 안에 주입하여 HGF (Human Growth Factor; 인간 성장 인자) 단백질의 동형 단백질을 생성하고, 교감신경세포의 성장을 촉진하여 통증을 완화시키는 방식의 치료제 1일 1~3회 경구투여 방식의 다른 진통제들과 다르게 9개월에 한번 투여하는 주사제 - 상대적으로 매우 높은 연간 약가 (US: \$150,000, 5EU: \$75,000)로 시장 확대 제한적 전망
Cebranopadol	Grunenthal	Small molecule opioid analgesic (임상 2상 완료)	- 기존 Opioid제와 차별화된 치료방법을 보유하고 있는 아편 기반 마약성 진통제 - 기존 아편 기반 진통제들은 4개 중 하나의 아편 수용체에 작용했다면, Cebranopadol은 4개의 아편 수용체 모두에게 작용하여 더욱 강력한 효능이 예상 - 치료제의 안전성에 의문이 제기되며 미국 내 강화되고 있는 아편 기반 진통제 대상 규제로 전망 부정적
AmiKet	Immune Pharmaceuticals	Topical cream; (임상 2상 완료)	- 피부에 바르는 크림 형식의 진통제 - 쉬운 복용 방법으로 높은 환자 편의성 확보 - 다른 경로의 진통제와의 병용투여 가능 - 치료제에 내 케타민 성분 때문에 안전성에 대한 우려 - 개발사의 자금 부족으로 지속적인 3차 임상 개시 연기

■ 시장 진입 시의 예상 Positioning

OLP-1002 출시 예상 시점인 2025년 이후의 PDN 치료제 시장은 항경련제의 지속적 강세가 예견되는 가운데, ViroMed사의 VM202의 시장 내 입지 확대가 전망됩니다. 항경련제는 Lyrica의

특히 만료 이후 진입이 예상되는 다수의 복제약들로 시장 내 입지를 유지해 나갈 것으로 예상됩니다. VM202는 기존 치료제로 효능을 보이지 않은 환자군을 대상으로 2nd 또는 3rd-line 치료제로서의 시장 진입 후 효능 입증을 통해 점차 환자 점유를 늘려 나갈 것으로 예상됩니다.

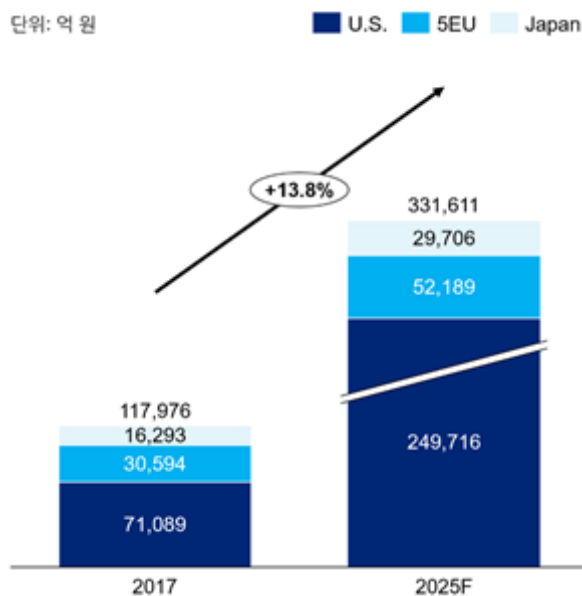
동사 파이프라인 OLP-1002의 핵심 Value Proposition은 우수한 세포 투과성에 따른 강화된 효능과 낮은 Dose로 장기간 저렴한 약가의 투여가 가능하다는 점입니다. 현재 시판된 치료제로 약효가 발휘되지 않은 3~40%의 환자군을 우선적으로 Target 할 수 있을 것으로 기대되며, SCN9A 유전자의 비활성화를 통해 Nav1.7 단백질의 발현을 억제하고 고통의 근본 원리를 차단하는 신 개념의 진통제로서 저렴한 약가를 앞세워 시장 내 입지를 점진적으로 확대해 나갈 수 있을 것으로 예상됩니다.

(나) PCSK9 OPNA(적응증: 이상지질혈증)

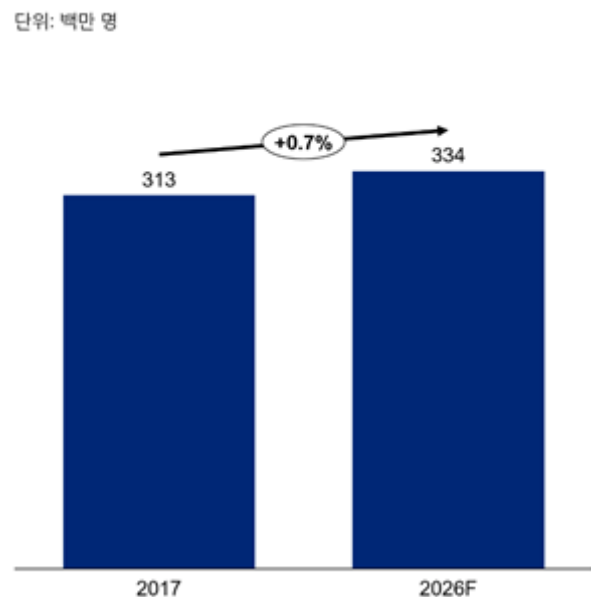
■ 시장규모 및 전망

글로벌 이상지질혈증 치료제 시장은 7MM (미국, 프랑스, 독일, 이탈리아, 영국, 스페인, 일본) 기준 2017년 11.7조원 규모를 형성하였으며, 2025년까지 연평균 13.8%의 성장률을 보이며 2025년 약 33.2조원 규모로 성장할 것으로 전망됩니다. 글로벌 이상지질혈증 유병 환자 수는 7MM 기준 2017년 약 3.1억명이었으며, 2025년까지 연평균 0.7%의 성장률을 보이며 2025년 약 3.3억명의 환자 규모가 전망됩니다.

[글로벌 이상지질혈증 치료제 시장 규모 전망]



[글로벌 이상지질혈증 환자규모 전망]



(자료 : Globaldata)

글로벌 유병 환자 수 증가 및 약물치료 가능 환자군 확대가 이상지질혈증 치료제 시장의 핵심 성장요인으로 판단됩니다. 서구화 된 식습관의 전파 및 이에 따른 비만인구 증가, 흡연/음주인구의 증가 등으로 이상지질혈증 유병 환자군은 향후 꾸준한 성장세를 보일 것으로 예상됩니다. 또한 Statin을 포함한 기존 치료제에 부작용을 보이거나 약효가 듣지 않는 환자군을 Target으로 한 신규 유형의 치료제 개발이 확산되고 있으며, PCSK9 억제제와 같은 신규 유형의 치료제의 개발은 유병 환자군 대비 약물치료 환자율 (Drug-treated rate)의 상승으로 이어질 것으로 전망됩니다. 이와 같이 유병 환자 수의 증가 및 약물치료 가능 환자군의 증가는 전체 치료제 시장 규모의 상승을 견인할 것으로 예상됩니다.

■ 경쟁 구도

글로벌 이상지질혈증 치료제 시장 내 점유율은 2017년도 금액 기준 Statin 치료제가 24.9%, Statin과 콜레스테롤 흡수 방해제의 병용투여가 2.2%로 Statin 계열 치료제가 시장 내 공고한 지위를 확보하고 있습니다. 대표적 Statin계 약물인 Crestor의 특허는 2016년 만료되었으며, 향후 Statin 계열 치료제의 성장은 Crestor의 복제약 (Biosimilar) 군이 견인할 것으로 전망됩니다.

PCSK9 OPNA와 동일한 PCSK9 억제제 중 시장에 기 출시된 약물은 Praluent와 Repatha가 있으며, 상기 두 치료제의 환자 점유율은 2017년 기준 약 0.04%에 불과하나, Statin 계열 치료제 대비 10배 이상의 높은 약가 (연간 약 \$5,300~\$14,560 수준)로 인해 금액 기준 점유율은 4.0%에 달합니다. PCSK9 억제제는 이상지질혈증 치료제 시장 내 가장 개발이 활발히 진행되고 있는 분야이며, 개발 중인 Pipeline의 출시 가정 하 2025년까지 가장 높은 성장률을 보일 치료제 유형으로 예상됩니다.

FH (가족성 고지혈증) Therapy는 FH 환자군 만을 Target하여 개발된 치료제를 의미하며, siRNA 기반 주사제인 Juxtapid와 Kynamro가 상용화 되어 있습니다. 두 치료제 모두 상당히 높은 약가 (연간 약 \$327,000~\$1,252,000)로 2017년 기준 FH 환자군 대상 점유율은 0.08% 수준에 불과하며, 향후에도 낮은 접근성으로 인해 점유율의 상승폭은 제한적일 전망입니다.

■ 의학적 미충족 수요

시장 내 가장 높은 점유율을 차지하는 Statin 치료제는 경구제로서 낮은 약가 및 높은 접근성이 주요 강점이며, 당분간 1차성 고지혈증군 환자군 및 FH 환자군 대상 1st-line 치료제로서의 시장 지위를 유지할 것으로 예상됩니다. 하지만, Statin 약물의 지속 투여 시 간독성, 근육병증, 심장마비 등의 부작용이 지속적으로 보고되고 있으며 투여 환자군의 약 8~10%는 약효가 듣지 않는 불응 환자군으로, Statin 대비 안전하고 보다 범용적인 신 개념의 치료제 개발이 요구되는 상황입니다.

신 개념의 고지혈증 치료제로서 Praluent와 Repatha를 포함한 PCSK9 억제제가 시판되고 있으나,

고가의 약가로 범용적으로 사용되기엔 어려움이 있습니다. U.S. FDA는 PCSK9 억제제의 우수한 효능을 인정하고 있으며, 약물의 범용성을 높이기 위해 가격을 획기적으로 낮춘 PCSK9 억제제의 개발을 적극 권장하고 있습니다.

■ 개발 Pipeline 동향

Statin의 부작용 및 약효 불응 환자군, PCSK9 억제제를 포함한 신규 치료제의 높은 약가수준 등 이상지질혈증 치료제 시장 내 의학적 미충족 수요에 대응하기 위한 여러 치료제들이 전 세계적으로 개발 중에 있으며, 주요 주목할 만한 Pipeline은 다음과 같습니다.

[주요 이상지질혈증 치료제 개발 Pipeline]

제품명	개발사	적응증/ 개발단계	특징
ETC-1002	Esperion Therapeutics	ACL/AMPK 억제제 (임상3상 완료)	- ACL 억제제를 통해 지방/콜레스테롤 합성을 방해하고, AMPK 활성화를 통해 지방산 산화작용을 촉진시키는 기전을 통해 혈중 콜레스테롤 수치를 낮추는 치료제 - 임상 3상을 완료하였으며, 콜레스테롤 흡수 방해제와의 병용투여 임상을 진행 1일 1회 경구투여 알약이라는 간편한 복용방식과 저렴한 가격이 주요 경쟁력
ALN-PCSSc	Alnylam Pharmaceuticals	PCSK9 억제제 (임상3상 진행 중)	- PCSK9을 억제하는 단일 클론 항체 치료제로, RNA 기술을 이용한 치료 기전을 보유 - 임상 3상 진행 중이며, 기 출시된 또는 개발 중인 PCSK9 억제제 중 가장 적은 투약횟수 (연 2~3회) - 적은 투여 횟수로 시판 승인시 가격경쟁력 확보 가능
LY3015014	Eli Lilly	PCSK9 억제제 (임상2상 완료)	- PCSK9을 억제하는 단일 클론 항체 치료제로 임상 2상 완료 - 기 출시된 PCSK9 억제제와 비교해서 훨씬 더 오랜 약효지속성을 지니기에 8주에 한번 투여가 가능 - 약효 지속성 외에는 기존 PCSK9 억제제인 Praluent나 Repatha에 비해 차이점이 없음

■ 시장 진입 시의 예상 Positioning

동사의 PCSK9 OPNA의 Addressable 시장인 High LDL-C Hypercholesterolemia (1차성 고지혈증)과 FH (가족성 고지혈증) 시장 모두 출시 예상 시점인 2028년에도 Statin계 치료제가 시장의 과반 수 이상을 차지할 것으로 전망됩니다. 시장 내 기 출시된 PCSK9 억제제 외, 현재 개발 중인 PCSK9 억제제 및 ACL/AMPK 억제제들이 주요 잠재 경쟁대상으로 파악됩니다.

현재 출시된 PCSK9 억제제인 Praluent와 Repatha는 연간 1인당 치료비용이 약 \$5,300~\$14,560이며, 개발 중인 LY301501와 ALN-PCSSc 또한 각각 약 \$5,606~\$14,805, 약 \$2,803~\$7,280의 연간 1인당 치료비용이 예상됩니다. 반면, 동사의 PCSK9 OPNA는 자체 효능 평가를 통해 미량 투약으로 우수한 효능을 보이고 있으며, 생산 단가 절감으로 약 \$1,000 수준의 연간 1인당 치료비용이 예상됩니다. 예상 단가대로 공급 가능 시, PCSK OPNA는 출시 시 가격경쟁력을 바탕으로 시장 내 경쟁우위를 확보할 수 있을 것으로 기대됩니다.

또한, 시판 및 개발 중인 잠재 경쟁대상 약물 모두 피하주사제 방식으로 사용 편의성 개선이 필요하나 동사의 PCSK9 OPNA는 경구 투여제로 개발되고 있습니다. PCSK9 OPNA의 경구 투여 방식 개발 성공은 환자의 약물 사용 편의성 향상을 의미하며, 출시 후 환자 점유 확보에 긍정적 요소로 작용할 것으로 기대됩니다.

(다) VEGF OPNA(적응증: 노인성 황반변성, 당뇨병성 황반부종)

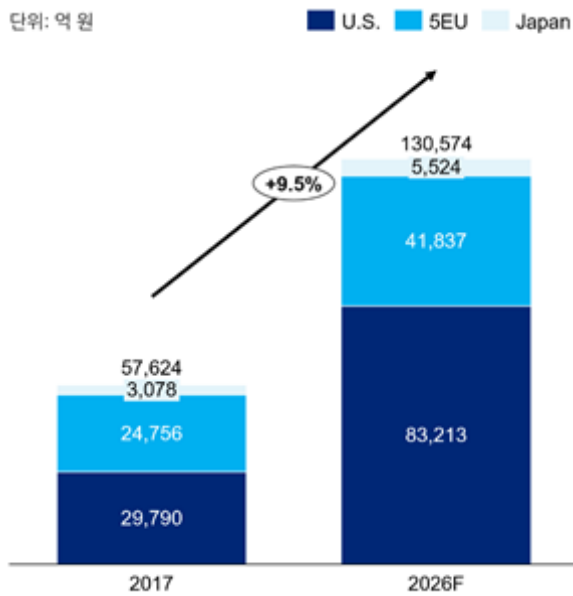
■ 시장규모 및 전망

글로벌 노인성 황반변성 치료제 시장 규모는 7MM (미국, 프랑스, 독일, 이탈리아, 영국, 스페인, 일본) 기준 2017년 5.7조원에 달했으며, 2026년까지 연평균 9.5%의 성장률을 보이며 13조원 규모의 시장으로 성장할 것으로 전망됩니다. 고령화로 인한 유병 환자 수 증가 및 신규 유형 치료제 개발로 인한 약물치료 가능 환자 수 증가가 노인성 황반변성 치료제 시장의 성장을 견인할 것으로 예상됩니다. 노인성 황반변성은 50세 이상이 주요 발병 대상이며, 발병 대상 인구 중 24%의 유병률을 보이는 질환입니다. 글로벌 7MM 기준 50세 이상 인구 규모는 2017년 약 3억명이었으며, 인구의 고령화 가속화로 2026년에는 약 3.4억명의 규모가 전망됩니다. 또한, 노인성 황반변성의 세부 유형이자 현재 치료제가 없는 GA (Geographic Atrophy; 지도모양위축) 대상 신규 치료제 개발은 약물치료 가능 환자군의 확대에 이어질 것으로 예측됩니다.

글로벌 당뇨병성 황반부종 치료제 시장 규모는 7MM 기준 2017년 3.5조원이었으며, 2026년까지 연평균 6.9%의 성장률을 보이며 2026년 6.4조원을 상회할 것으로 전망됩니다. 당뇨병성 황반부종의 치료율 (Drug-treatment rate) 개선과 가장 큰 발병원인인 제2형 당뇨병 (Type 2 Diabetes)의 유병률 증가가 시장의 핵심 성장요인으로 판단됩니다. 안구 질환의 치료 기술 진보 및 신규 Pipeline의 출시에 힘입어 당뇨병성 황반부종의 치료율은 2017년 87%에서 2026년 90.4%로 상승할 것으로 예상됩니다. 또한, 제2형 당뇨병 진단 환자수는 7MM 기준 2017년 약 5,800만명이었으며, 2026년 약 7,800만명의 환자 규모가 전망됩니다. 약물치료 환자군 및 발병 원인 환자군의 증가는 당뇨병성 황반부종 치료제 시장의 성장으로 이어질 것으로 기대됩니다.

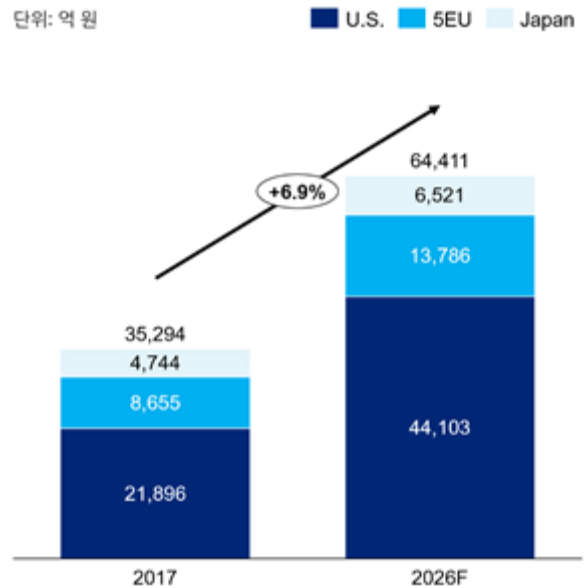
[글로벌 노인성 황반변성 치료제 시장 전망]

단위: 억 원



[글로벌 당뇨병성 황반부종 치료제 시장 전망]

단위: 억 원



(자료 : Globaldata)

■ 경쟁 구도

글로벌 습성 황반변성 치료제 시장은 Roche/Genentech사의 Lucentis와 Regeneron사의 Eylea가 양분하고 있으며, 두 치료제의 시장 점유율은 2017년도 금액 기준 약 97%에 달합니다. Lucentis는 Eylea보다 4년 먼저 출시되어 시장 선점 효과를 누렸으나, 후발 주자인 Eylea가 Lucentis와 동등한 약효 대비 더 적은 투약횟수의 강점을 앞세워 Lucentis의 점유율을 점차 가져오는 양상을 보였습니다. 두 치료제 모두 투여 시 안구손상을 동반할 위험성이 높은 IVT (Intravitreal Injections; 안구내주사) 방식임에 따라, 연간 투약횟수는 시장 내 판도 변화에 중요 영향변수로 작용했을 것으로 짐작됩니다. 2017년도 금액 기준 Eylea는 습성 황반변성 치료제 시장의 60%를 점유하여 시장 내 선두주자로 위치하고 있으며, 신규 Pipeline 출시 전까지 해당 지위를 유지할 것으로 예상됩니다.

글로벌 당뇨병성 황반부종 치료제 시장 또한 Lucentis와 Eylea가 2017년도 금액 기준 91%로 대부분의 점유율을 차지하고 있으며, 습성 황반변성 치료제 시장과 마찬가지로 Lucentis의 시장 선점 효과를 후발 주자인 Eylea가 상쇄해 나가는 모습을 보이고 있습니다. 대표 치료제의 작용 원리, 투여방법 및 상대적 강/약점 모두 습성 황반변성 시장과 매우 유사합니다.

Eylea의 습성 황반변성 및 당뇨병성 황반부종 치료제 시장 진입 사례는, 기존 치료제 대비 우수한 약품이 출시될 경우 시장 내 판도 변화가 기존 치료제의 시장 선점 유무와 무관하게 매우 급격히 일어날 수 있다는 점을 시사합니다.

■ 의학적 미충족 수요

현재 시장의 대부분을 차지하고 있는 Lucentis와 Eylea 모두 IVT 방식임에 따라 투여 시마다 SAE (Serious Adverse Event; 심각 이상반응)의 위험성에 항시 노출되어 있습니다. 또한, 약품의 전달력이 낮아 투여 횟수가 늘어날 경우 그 위험성이 증폭되어 환자와 의사 모두에게 큰 부담을 주고 있습니다. 환자 입장에서조차 자가 투여가 불가능함에 따라 매번 의료기관에 가야 한다는 불편함이 존재합니다. 투여 방식의 위험성 및 낮은 약효는 IVT 방식의 단점으로 꾸준히 지적되고 있으며, IVT 방식 대비 위험성이 낮고 전달력이 뛰어난 신규 유형의 치료제 개발이 절실한 상황입니다.

■ 개발 Pipeline 동향

IVT 방식의 높은 위험성 및 미흡한 전달력으로 인한 낮은 약효 등의 의학적 미충족 수요에 대응하기 위한 여러 치료제들이 활발히 개발 중에 있으며, 주요 주목할 만한 Pipeline은 다음과 같습니다.

[주요 VEGF 억제제 치료제 개발 Pipeline]

제품명	개발사	적응증/ 개발단계	특징
Brolucizumab	Novartis	VEGF 억제제 (2019년 출시 예정)	- 현재 임상 3상을 종료하고, 허가 단계 진행 - Eylea 대비 강한 약효로 연간 투약횟수를 기존 상용 치료제의 4~8주당 1회에서 12주당 1회로 단축
Abicipar Pegol	Allergan	VEGF 억제제 (2020년 출시 예정)	- 임상 3상 진행 중이며, mAb (Monoclonal Antibody; 단일클론항체)를 매개체로 이용하지 않기 때문에 mAb의 부작용으로부터 자유롭다는 점이 가장 큰 차별점 - 임상 실험에서 Lucentis 보다는 나은 효능을 입증하였으나 2019년 출시 예정인 Brolucizumab 대비 우수한 효능을 기대하기는 어렵다는 의견이 지배적임 - Lucentis, Eylea 또는 Brolucizumab 불응 환자군 대상 Second-line 치료제로서의 Positioning 가능성은 유효
OPT-302	Opthea	VEGF 억제제 (2025년 출시 예정)	- 시판 또는 개발 중인 VEGF 억제제들이 VEGF-A를 Target하는 것과는 달리 VEGF-C와 VEGF-D를 Target하는 치료제 - Eylea와 Lucentis와의 병용투여로 임상 2상을 진행 중
PF-655	Pfizer	VEGF 억제제 (임상2상 완료)	- siRNA 기반 VEGF 억제제이며, 현재 임상 2상을 완료 - 습성 황반변성과 당뇨성 황반부종에 대한 효능 입증에 성공하였으나, 3상 개시 여부는 명확하게 파악되지 않음 - 작용 기전은 동사의 VEGF OPNA와 가장 유사하나, 투여 경로 (IVT)는 다른 것으로 확인
Luminate	Allegro	Integrin Peptide	Integrin Peptide Therapy라는 새로운 기술에 기반, 신규 혈관 생성을 명령/관리하는 인테그린 수용체를 Target

제품명	개발사	적응증/ 개발단계	특징
		Therapy (임상2-b 완료)	하는 당뇨병 황반 부종 치료제 • VEGF를 Target하는 다른 치료제들과 다르게 인테그린을 Target하는 점에서 VEGF억제제와의 병용투여도 가능 • 임상 진행 중 투여 경로(IVT)의 부작용을 제외한 이상반응 없었음

■ 시장 진입 시의 예상 Positioning

동사 VEGF OPNA의 출시 예상 시점인 2026년경 습성 황반변성 시장의 경쟁 환경은 현재와는 상당히 상이할 것으로 예상됩니다. 현 시장은 Lucentis와 Eylea가 주도하고 있으나, 다수의 VEGF 억제제의 개발 완료 및 출시는 유사 치료제 간 경쟁강도 심화로 이어질 전망입니다. 가장 강력한 Pipeline으로 평가되는 Brolucizumab이 시장의 주도권을 차지할 것으로 보이며, Globaldata 전망에 따르면 2026년 Brolucizumab의 습성 황반변성 시장 점유율은 금액 기준 48%가 예상됩니다.

당뇨성 황반부종 또한 2026년경 시장 내 경쟁 환경은 현재와 유사하나, 개발 중인 파이프라인들의 임상 결과에 따라 일부 변동이 있을 것으로 예상됩니다. Eylea의 강세는 계속 이어질 것으로 전망되나 다만, Eylea의 특허권은 2026년 만료 예정이며, 이후 Biosimilar의 등장으로 점차 하락세에 접어들 것으로 전망됩니다. 가장 유망한 Pipeline으로 평가되는 Luminate는 2022년 출시 후 연 평균 16%의 성장률을 보이며 2026년 금액 기준 11%의 점유율이 예상됩니다.

점안액 투여 경로는 VEGF OPNA의 핵심 차별화 요소가 될 것으로 판단됩니다. 앞서 서술했듯이 IVT 방식은 위험성과 낮은 환자 편의성으로 의사 및 환자의 심리적 부담감이 큰 투여 경로입니다. VEGF OPNA는 타 VEGF 억제제들과는 다르게 점안액으로서 우수한 안전성 및 환자 편의성이 예상되며, 점안액은 망막세포에 직접적으로 전달되기 때문에 탁월한 효능이 기대됩니다. 단, RNA 치료제의 작용기전 상 단백질 발현을 억제하여 약효를 내는데 시간이 필요하므로 IVT 방식의 치료제처럼 급성 환자군 대상 사용은 제한적일 것으로 보입니다. 주로 예방 또는 지속적인 관리 차원에서 투여될 것으로 예상되며, 기존 Lucentis, Eylea 등 IVT 방식의 VEGF 억제제와의 병용투여제로 개발될 가능성이 큰 것으로 판단됩니다.

또한, VEGF OPNA는 투약량 자체가 ~fM 수준의 극소량이기 때문에 타 VEGF 억제제 대비 우수한 경제성이 예상됩니다. Eylea가 투약당 2mg (0.05mL)인 반면, VEGF OPNA는 Eylea 대비 1/10,000 수준의 양으로 투약이 가능할 것으로 전망되며, 기존 치료제 대비 저렴한 약가는 병용투여제에 대한 환자의 추가 약가 부담 최소화로 이어질 것으로 기대됩니다.

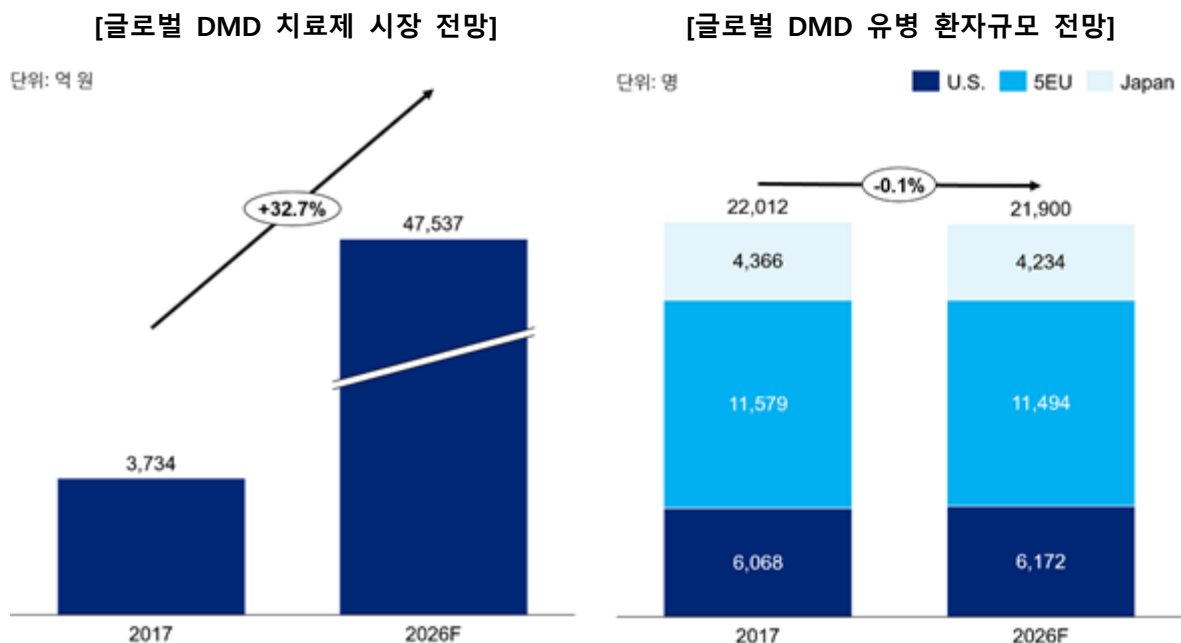
VEGF OPNA의 출시 예상 시점인 2026년 습성 황반변성 및 당뇨병 황반부종 시장 모두 VEGF

억제제의 강세가 이어질 것으로 전망됩니다. VEGF 억제제의 시장 주도 하, VEGF OPNA는 핵심 차별화 요소인 투여경로 및 가격을 앞세워 기존 VEGF 억제제와의 병용투여제로의 시장 진입이 예상되며, 시장 내 후발 주자이지만 기존 치료제 대비 독창적 차별성을 바탕으로 시장 내 점유율을 점진적으로 확보해 나갈 수 있을 것으로 기대됩니다.

(라) Dystrophin OPNA(적응증: 뒤센형근위축증)

■ 시장규모 및 전망

글로벌 DMD 치료제 시장은 7MM (미국, 프랑스, 독일, 이탈리아, 영국, 스페인, 일본) 기준 2017년 약 3,700억원 규모를 형성하였으며, 2026년까지 연평균 32.7%의 급격한 성장세를 보이며 2026년 약 4.8조원 규모로 성장할 것으로 전망됩니다. 글로벌 DMD 유병 환자 수는 7MM 기준 2017년 약 22,000명으로 집계되었으며, 2026년까지 약 22,000명 수준의 환자 규모가 유지될 것으로 전망됩니다.



(자료 : Globaldata)

신규 치료제의 개발 및 출시가 DMD 치료제의 핵심 성장 원인으로 판단됩니다. 현재 전 세계적으로 상용화 된 DMD 치료제는 4개에 불과하며, 이 중 Dystrophin 유전자의 변이를 Target 하는 치료제는 Sarepta사의 Exondys 51이 유일합니다. 정상 Dystrophin에 발현 증가를 통해 근육의 구조와 기능의 회복을 유도하는 근본적 치료제의 개발이 확산되고 있으며, 현재 후기단계 임상에 있는 다수의 Pipeline의 출시 시 DMD 치료제 시장은 향후 큰 성장폭을 보일 것으로 예견됩니다.

■ 경쟁 구도

DMD 치료제 시장은 유병 환자군의 구분 방식과 마찬가지로 Exon-skipping 치료제와 그 외 치료제로 구분됩니다. Exon-skipping 치료제는 전 세계적으로 Sarepta사의 Exondys 51이 유일하며, 2017년 금액 기준 전체 DMD 치료제 시장의 약 47%를 점유하고 있습니다. Non Exon-skipping 치료제로서는 PTC Therapeutics의 Translarna와 Emflaza가 있으며 상기 두 약물이 약 53%의 점유율을 보이고 있는 것으로 추산됩니다.

Sarepta사의 Exondys 51은 Exon 51번을 Target하는 치료제로서 2016년 9월 미 FDA로부터 미국 시장 대상 조건부 시판 허가를 취득하였으며, 2018년 말 유럽 시장을 대상으로 인허가 심사가 예정되어 있습니다. 2016년 약 50억원의 매출을 시작으로 2017년 약 1,700억원의 매출을 기록하였으며, Exon 중 가장 변형이 빈번하게 일어나는 51번 Exon을 Target한다는 점에서 2026년까지 꾸준한 매출 상승이 예상됩니다. 단, 연간 3억원 이상에 육박하는 비싼 약가로 낮은 환자 접근성이 약점으로 꼽히며, 추가 임상을 통해 치료 효능을 통계적으로 입증해야 시판 허가를 유지할 수 있다는 점은 잠재적 불안요소로 판단됩니다.

PTC Therapeutics사의 Translarna는 유럽 시장에서 판매되고 있는 벤조산 치료제이며, 2018년 기준 유럽 시장 대상 시판 허가를 취득한 유일한 DMD 치료제입니다. 2017년 약 1,600억원의 매출을 기록하였으며, Exondys 51의 유럽 시장 대상 인허가 전까지 시장 내 독점 지위를 유지할 것으로 예상됩니다. Translarna는 Premature stop signal (사전 정지 신호)의 발동을 제어하여 불완전한 단백질의 생성을 억제하는 작용기전을 보유하고 있으며, Exon-skipping 치료제가 적용 불가능한 65%의 환자군이 주요 Target입니다.

PTC Therapeutics사의 또다른 치료제인 Emflaza는 미국 시장에 한정하여 시판 중이며, 질병의 근원적 치료보다 증상 완화에 초점을 둔 Corticosteroid (코르티코스테로이드) 계열 스테로이드제입니다. Exondys 51 또는 Translarna와 같이 정상적인 단백질 생성을 통한 치료는 어렵지만, 병용투여를 통한 증상 악화 목적의 보조치료제로서 시장 내 Positioning 유지가 전망됩니다.

■ 의학적 미충족 수요

고가의 약가로 인한 낮은 환자 접근성은 DMD 치료제의 대표적 미충족 수요입니다. Exon-skipping 치료제인 Exondys 51의 연간 약가는 약 3.4억원, Non Exon-skipping 치료제인 Translarna의 연간 약가는 약 3.2억원으로 치료가 절실한 환자들의 접근성이 매우 제한적인 실정입니다. 완치가 어려운 질병의 특성 감안 시, 환자의 접근성을 개선시킬 수 있는 저렴한 약가의 획기적 치료제 개발이 절실한 상황입니다.

Exon-skipping 치료제의 경우, 현재 시판된 유일한 치료제인 Exondys 51은 특정 Exon 번호 (51번)만을 Target할 수 있으며, 다른 번호의 Exon을 Target 할 수 있는 치료제의 개발이

시급합니다. 현재 개발 중인 Pipeline 또한 Exon 51번, 45번, 53번 등 가장 변형이 빈번하게 일어나는 번호들에 집중되어 있으며, Exon 44번, 52번, 50번 등 상대적으로 덜 빈번하게 나타나는 번호에 대한 치료제 개발은 전무한 실정입니다. 단기적으로는 미 개발 Exon 번호 Target으로의 확장이 요구되며, 장기적으로는 다수의 Exon을 동시에 Target 할 수 있는 치료제의 개발이 필요할 것으로 판단됩니다.

■ 개발 Pipeline 동향

고가의 약가, 제한된 Exon 번호 Target 등 DMD 치료제 시장 내 미충족 수요에 대응하기 위해 다수의 Pipeline이 개발 진행 중에 있습니다. 주요 Pipeline들은 대부분 ASO (Antisense Oligonucleotide)를 이용한 Exon-skipping 기술에 근간을 두고 있으며, 각기 다른 Exon 번호를 Target 하고 있어 개발 중인 Pipeline 간 직접적인 경쟁은 제한적일 전망입니다.

[Exon 번호 별 Pipeline 개발 동향]

Phase	Title	Enrollment	ID
Phase 1	Dose-Ranging Study of AVI-4658 to Induce Dystrophin Expression in Selected Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) Patients	19	NCT00844597
Phase 1	Safety and Efficacy Study of Antisense Oligonucleotides in Duchenne Muscular Dystrophy	7	NCT00159250
Phase 2	Safety Study of Eteplirsen to Treat Early Stage Duchenne Muscular Dystrophy	40	NCT02420379
Phase 2	Efficacy, Safety, and Tolerability Rollover Study of Eteplirsen in Subjects With Duchenne Muscular Dystrophy	12	NCT01540409
Phase 2	Efficacy Study of AVI-4658 to Induce Dystrophin Expression in Selected Duchenne Muscular Dystrophy Patients	12	NCT01396239
Phase 2	Safety Study of Eteplirsen to Treat Advanced Stage Duchenne Muscular Dystrophy	20	NCT02286947
Phase 2	Study of Eteplirsen in Young Patients With DMD Amenable to Exon 51 Skipping	12	NCT03218995
Phase 3	Study of Eteplirsen in DMD Patients	110	NCT02255552

Source: Clinicaltrials.gov, FDA

[주요 뒤센형근위축증 치료제 개발 Pipeline]

제품명	개발사	적응증/ 개발단계	특징
Golodirsen	Sarepta Therapeutics	ASO방식 Exon-skipper (임상3상)	- Golodirsen은 Exon 53번을 Target하는 ASO 방식의 Exon-skipping 치료제 - 임상 3상 진행을 위한 환자군 모집 단계에 있으며, 2024년 임상 3상 완료 예정

제품명	개발사	적응증/ 개발단계	특징
		진행중)	2018년 3월 Accelerated Approval을 신청하였고 허가 취득시 2019년 출시 가능 전망
Casimersen	Sarepta Therapeutics	ASO 방식 Exon-skipper (임상3상 진행중)	- Casimersen은 Exon 45번을 Target하는 ASO 방식의 Exon-skipping 치료제 - Golodirsen과 비교 투여하는 임상 3상의 환자군 모집 중이며, 2024년 임상 3상 완료 예정
NS-065	NS Pharmaceuticals	ASO 방식 Exon-skipper (임상2-b상 진행중)	- NS065는 Exon 53번을 Target하는 ASO 방식의 Exon-skipping 치료제로 현재 임상 2-b상 진행 2019년 임상 2-b 완료 예정이며, 환자 모집이 어려운 DMD의 임상 특성 감안시, 출시 시점은 2026년 이후 예상
ATL1102	Antisense Therapeutics	ASO 이용한 D49d 억제제 (임상2상 진행중)	- ASO를 이용하여 CD49d 단백질을 억제하고, 이를 통해 백혈구가 염증에 진입하는 것을 방지하여 DMD의 진행을 늦추는 작용기전 - 특정 Exon에만 국한되는 타 Pipeline과 달리 염증은 모든 DMD 환자군에게 나타나기 때문에 모든 DMD 환자군을 Target할 수 있을 것으로 예상 2019년 2차 임상 완료 예정이며, 시장 출시는 2026년 이후 예상

■ 시장 진입 시의 예상 Positioning

동사 Dystrophin OPNA의 가장 큰 장점은 모든 Exon에 대한 Skipping을 유도할 수 있다는 것입니다. 가장 변형이 빈번하게 일어나는 Exon 51번, 45번 외에도 다른 Exon을 Skipping 할 수 있으며, 경우에 따라 두개의 Exon을 한번에 Skipping 할 수 있어 시판 및 개발 중인 Pipeline 대비 뛰어난 범용성이 예상됩니다.

또한, 현재 개발 중인 ASO 기반의 Exon-skipping 치료제들은 고농도의 투여와 그로 인한 간 독성의 문제가 예상되나, Dystrophin OPNA는 우수한 세포 투과성으로 낮은 Dose로 치료가 가능함에 따라 세포 독성을 획기적으로 낮출 수 있을 것으로 기대됩니다. 또한 낮은 Dose는 원가의 절감으로 이어지며, 시판 또는 개발 중인 Pipeline 대비 가격경쟁력을 통해 시장 내 경쟁우위를 확보해 나갈 수 있을 것으로 예상됩니다.

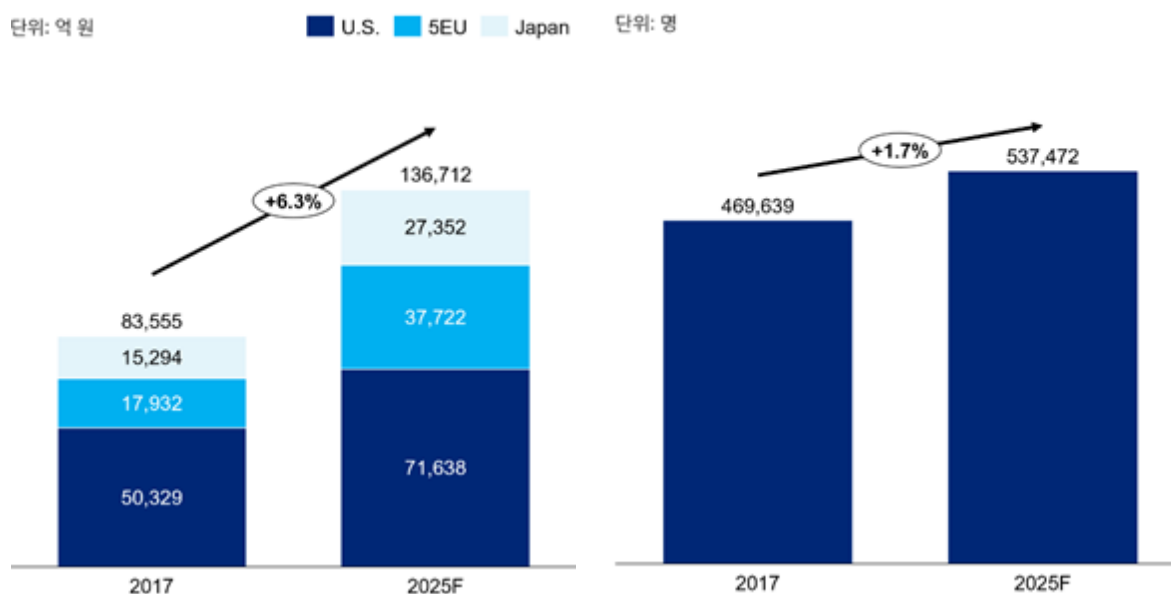
(마) HIF1- α OPNA (적응증: 비소세포폐암 및 흑색종)

■ 시장규모 및 전망

글로벌 비소세포폐암 치료제 시장 규모는 7MM (미국, 프랑스, 독일, 이탈리아, 영국, 스페인, 일본) 기준 2017년 8.3조원에 달했으며, 2025년까지 연평균 6.3%의 성장률을 보이며 13.7조원 규모의 시장으로 성장할 것으로 전망됩니다. 글로벌 비소세포암 유병 환자 수는 7MM 기준 2017년 약 470,000명으로 집계되었으며, 2025년까지 연간 1.7%의 성장률을 보이며 537,000명의 환자군이 예상됩니다.

[글로벌 비소세포폐암 치료제 시장 전망]

[글로벌 비소세포폐암 유병 환자규모 전망]



(자료 : Globaldata)

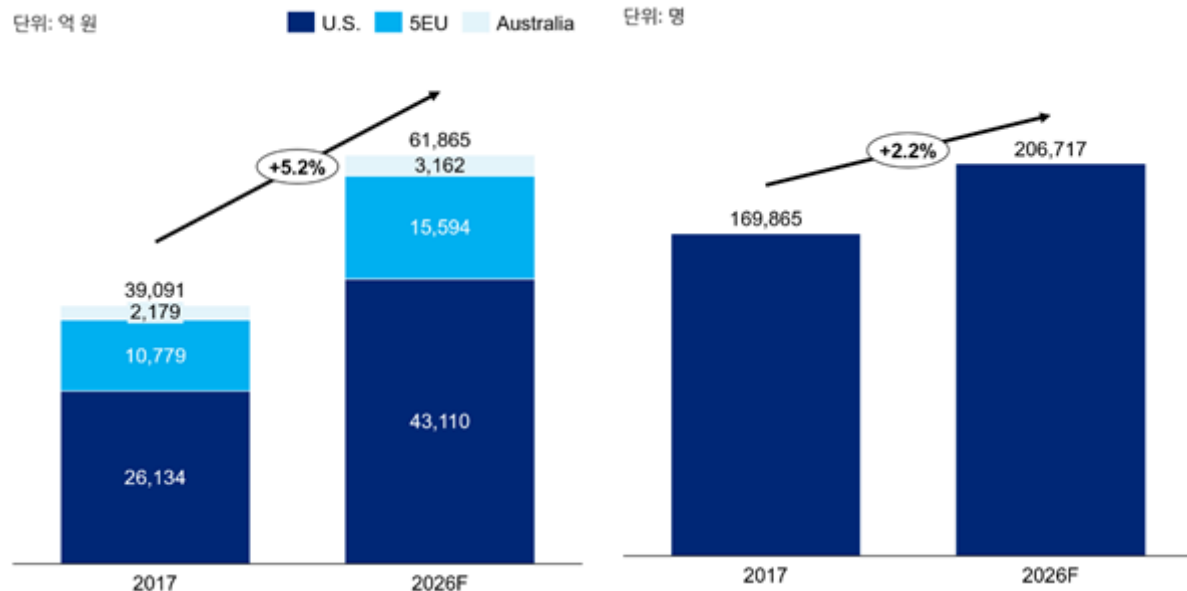
표적항암제 (Targeted Therapies)와 면역항암제 (Immune Checkpoint Inhibitor) 시장의 성장이 비소세포폐암 치료제 시장의 성장을 견인할 것으로 예상됩니다. 표적항암제는 항암화학요법 (Chemotherapy)를 이은 2세대 항암제이며, 특정 변이가 있는 환자를 대상으로 그 변이를 표적으로 공격하여 암세포를 제거하는 원리를 지닙니다. 기술의 발달로 치료 가능한 변이 종류가 확장되면서 환자군 또한 확장될 것으로 예상되며, 2025년 7MM 기준 약 6.1조원의 매출 규모로 비소세포폐암 치료제 시장에서 금액기준 약 45%의 점유율을 차지할 것으로 보입니다. 면역항암제는 환자 개인의 면역체계를 이용하여 암세포를 공격하는 개념의 3세대 항암제로써, 뛰어난 약효와 개선된 환자 접근성을 바탕으로 점차 점유율을 확대해 나가 2025년 7MM 비소세포폐암 치료제 시장의 51%에 달하는 6.9조원의 시장을 형성할 것으로 보입니다.

글로벌 흑색종 치료제 시장 규모는 7MM (미국, 프랑스, 독일, 이탈리아, 영국, 스페인, 호주) 기준 2017년 3.9조원이었으며, 2026년까지 연평균 5.2%의 성장률을 보이며 2026년 6.2조원에 달할

것으로 전망됩니다. 비소세포페암과 마찬가지로 표적항암제와 면역항암제 시장이 성장을 견인할 것으로 예상되며, 유병 환자의 증가 또한 시장 규모 확대에 기여할 것으로 전망됩니다. 흑색종 유병 환자군은 2017년 약 17만명에서 2026년 약 21만명으로 연 평균 2.2%의 성장률이 예상됩니다.

[글로벌 흑색종 치료제 시장 전망]

[글로벌 흑색종 유병 환자규모 전망]



(자료 : Globaldata)

■ 경쟁 구도

글로벌 암 치료제 시장은 일반 치료제 시장과 다르게 1선 치료제 (First-line Therapy) 시장과 보조치료제 (Adjuvant Therapy) 시장이 구분되어 있습니다. 동사의 HIF-1α OPNA는 비소세포페암의 단독 치료제로서 시장에 진입하는 것이 아닌, 면역항암제와의 병용투여 치료제로서의 시장 내 Positioning이 예상됩니다. 비소세포페암 초기 환자군 대상 1선 치료로는 절제술 (Resection)과 항암화학요법 (Chemotherapy)이 대부분 통용되며, 면역항암제는 1선 치료제가 아닌 보조치료제로서 2019년부터 점진적 시장 진입이 예상됩니다. 따라서, 비소세포페암 시장 내 경쟁구도 파악은 초기 환자군 대상 보조치료제 시장 내 경쟁구도를 의미합니다.

비소세포페암 초기 환자군 대상 보조치료제 시장은 현 시점 기준 항암화학요법이 약 50~70%, 절제술 (Resection)이 5~15%로 대부분의 환자 점유율 차지하고 있습니다. 면역항암제와 표적항암제는 2019년부터 시장 진입이 예상되나 고가의 약가 등으로 인한 낮은 환자 접근성으로 최대 예상 환자 점유율은 0.5~1.5% 내외에 그칠 전망입니다. HIF-1α와 유사하게 면역항암제 간 병용투여로 시장 진입이 예상되는 Opdivo + Yervoy도 출시 후 최대 1.5% 수준의 환자 점유가 예상됩니다.

흑색종 내 BRAF V600 Mutation 보유 환자군 대상 치료제 시장은 1선, 2선 그리고 3선 치료제 시장으로 구성되어 있습니다. 앞서 서술한 비소세포폐암의 초기 환자군 대상 치료제 시장과는 다르게, 면역항암제는 BRAF V600 Mutation 치료제 시장 내 1선부터 3선 치료제로서 보다 범용적으로 활용됩니다. HIF-1 α OPNA는 흑색종 시장 또한 면역항암제와의 병용투여로 시장 진입이 예상되는 바, 1선부터 3선 치료제 시장 모두 잠재적 진입 대상 시장으로 분류됩니다.

BRAF V600 Mutation 보유 환자군 대상 1선 치료제 시장은 표적항암제가 가장 많은 환자 점유를 차지하고 있으나, 2선 및 3선 치료제 시장에서는 면역항암제의 점유율이 가장 높은 것으로 분석됩니다. 이는 BRAF V600 변이를 직접적으로 Target하는 표적항암제가 1선 치료제로서는 가장 빈번하게 쓰이나, 그 효과가 없을 경우 대체 요법으로 면역항암제가 가장 많이 활용되기 때문인 것으로 사료됩니다. 면역항암제의 2선, 3선 치료제 시장 내 환자 점유율은 5~60%에 달하며, 이는 면역항암제와의 병용투여로 개발 진행 중인 약물에게는 긍정적 신호로 해석됩니다. 현재 다수의 약물이 면역항암제와의 병용투여로 개발 진행 중이며, 대표적으로 Zelboraf, Cotellic, Imlygic 등이 면역항암제인 Keytruda, Tecentriq과의 병용투여로 시장 진입을 앞두고 있습니다.

■ 의학적 미충족 수요

현재 비소세포폐암 치료제 시장의 환자수 기준 과반 점유율을 차지하는 항암화학요법은 암세포를 제거하는 효능은 검증되었으나, 이 과정에서 정상 세포도 제거되는 부작용에 노출되어 있습니다. 이에 특정 변이 세포를 표적으로 인식하여 항암화학요법의 단점을 극복한 표적항암제들이 출시 또는 출시를 앞두고 있으나, 특정 변이 세포를 지니지 않은 환자군에게는 효능이 없는 범용성의 한계를 지니고 있습니다. 가장 최신의 항암 치료제로서 각광받는 면역항암제는 환자 개개인의 면역체계를 이용하여 암세포를 치료하는 원리에 기반하지만, 상당히 고가인 약가와 2년에 달하는 복용기간으로 인한 낮은 환자 접근성은 대표적 단점으로 지적됩니다. 비소세포폐암 치료제 시장은 우수한 효능과 안전성을 지님과 동시에 환자 접근성을 최대화할 수 있는 치료제 개발에 대한 미충족 수요가 꾸준히 이어지고 있습니다.

흑색종 치료제 시장은 수술 요법이라는 확실한 치료법이 존재하며, 시판되고 있는 치료제들은 수술 요법이 불가능한 환자군들을 Target으로 합니다. 수술이 불가능한 환자군은 BRAF V600, c-Kit, NRAS등의 변이를 보유하고 있는 환자군이며, 현 치료제 시장은 변이가 일어나는 특정 단백질을 Target하는 표적항암제가 주도하고 있습니다. 단, 특정 변이가 검출되지 않은 환자군이나 변이 검출을 위한 바이오마커 적용이 어려운 환자군 대상 치료 Option이 제한적이라는 미충족 수요가 존재하는 실정입니다.

■ 개발 Pipeline 동향

현 시점 HIF-1 α 를 Target으로 개발 진행 중인 항암제는 없는 것으로 파악됩니다. 과거 Enzon사가 개발 진행하였던 EZN-2968은 동사의 HIF-1 α 와 같은 ASO기반 항암제였으나, 2017년 7월 개발 중단된 것으로 확인됩니다. 비소세포폐암 치료제 시장 내 HIF-1 α OPNA와 동일 표적 또는 유사 기전의 Pipeline은 없으며, 동사 치료제와의 연관성 때문에 참고가 필요한 Pipeline은 아래와 같습니다.

① Opdivo + Yervoy (면역항암제 + 면역항암제 병용투여제; 2019년 FDA 승인신청서 자진철회)

항 PD-1 면역항암제인 Opdivo와 T-세포 생성 억제제인 CTLA-4를 Target하는 Yervoy의 병용투여 치료제로 흑색종, 신장 상피 세포암, 직장암 등의 고형암에 이어 비소세포폐암으로의 Indication 확장을 앞두고 있습니다. 임상 3상을 마치고 2018년 10월 해당 기관에 임상결과를 보고하였으나 불충분한 임상데이터로 인해 2019년 1월 승인신청서를 자진 철회하였습니다. 다만, Opdivo와 Yervoy 모두 HIF-1 α OPNA의 잠재적 병용투여 대상이라는 점, 타켓 시장 내 유일하게 진입이 예상되는 병용투여 약제라는 점에서 향후 행보를 주목해야 할 것으로 사료됩니다.

흑색종 치료제 시장 내 의학적 미충족 수요로는 특정 변이가 없을 경우 표적항암제 처방이 불가능한 한계 및 병용투여 약물의 부족이 있으며, 이에 대응하기 위해 다수의 치료제들이 면역항암제와의 병용투여를 목표로 개발 중에 있습니다. 동사가 주목해야 할 만한 Pipeline들은 아래와 같습니다.

② Tecentriq + Zelboraf + Cotellic (면역항암제 + 표적항암제 병용투여제; 2020년 출시 예정)

Tecentriq은 비소세포폐암을 포함한 여러 암종에 기 출시되어 있는 항 PD-L1 면역항암제입니다. 현재 흑색종으로의 적응증 확장을 노리고 있으며, MEK라 불리는 단백질 인산화효소의 활성을 차단하는 기전의 MEK 저해제인 Zelboraf와 Cotellic과의 병용투여 조합으로 임상 3상을 진행 중에 있습니다. Tecentriq + Zelboraf + Cotellic 조합은 BRAF V600 변이가 나타난 후기 흑색종 환자군을 Target 할 것으로 예상되기에 동사의 HIF-1 α OPNA와 직접적인 경쟁이 예견됩니다.

③ Keytruda + Imlygic

2015년에 최초의 유전자 치료 항암제로 시장에 출시되었지만 종양 직접 주입 (IntraTumoral; IT) 방식의 한계와 면역항암제들의 출시로 점유율 확장에 실패한 Imlygic과 항PD-1 면역항암제인 Keytruda와의 병용 투여제로 현재 임상 3상 진행중에 있습니다. 임상 1,2상의 성공을 이어갈 경우 흑색종 치료제 시장 내 유의미한 성과 확보가 가능할 것으로 기대됩니다.

■ 시장 진입 시의 예상 Positioning

동사의 HIF-1 α OPNA 출시 예상 시점인 2028년경 비소세포폐암 초기 환자군 대상 보조치료제 시장의 경쟁 환경은 현재와 큰 차이는 없을 것으로 예상됩니다. 항암화학요법은 약 65%의 환자 점유율로 강세를 이어 나갈 것으로 보이며, Opdivo + Yervoy, Tecentriq 등의 면역항암제가 시장 내 진입할 것으로 예상되나 항암화학요법 대비 탁월한 효능 및 안전성 입증 전까지는 일정 수준 이상의 점유율 확보는 제한적일 것으로 전망됩니다. HIF-1 α 는 현재까지의 실험 및 연구 결과 면역항암제와의 병용 투여 시 효과가 매우 뛰어날 것으로 기대되며, HIF-1 α 인자를 타겟으로 한 최초 항암제의 개발이 예상됩니다. 임상 단계에서의 효능 및 안전성 입증 시, HIF-1 α OPNA는 타 항암제 대비 적은 투여량 및 낮은 생산단가로 Addressable 시장 내 주요 잠재 경쟁대상인 면역항암제 대비 경쟁적 우위를 확보할 수 있을 것으로 전망됩니다.

2028년 흑색종의 BRAF V600 Mutation 보유 환자군 대상 1~3선 치료제 시장은 현재와 약간 다른 양상을 보일 것으로 예상됩니다. 현재 1선 치료제 시장은 BRAF V600 변이를 직접적으로 Target하는 표적항암제의 점유율이 가장 높으나, 향후 표적항암제의 점유율은 지속 감소 전망인 반면 면역항암제가 시장의 선두주자로 자리매김할 전망입니다. 2선 및 3선 치료제 시장은 현재와 마찬가지로 면역항암제의 강세가 이어질 예상입니다. HIF-1 α OPNA는 BRAF V600 Mutation 환자군 대상 1~3선 치료제 시장 모두 면역항암제와의 병용투여제로 진입이 예견되며, 뛰어난 병용 효과 및 개선된 환자 접근성으로 대상 시장 내 경쟁우위를 확보할 수 있을 것으로 기대됩니다.

3) RNA 치료제 경쟁현황

(가) Ionis Pharmaceuticals

Ionis Pharmaceuticals는 RNA 기술 기반 신약개발 전문회사로 특히 Antisense 개발에 강점을 가지고 있습니다. Ionis사는 희귀 질병 및 신경계 질환을 대상으로 한 RNA 치료제 개발의 선두주자로 현재 3개의 적응증에서 치료제를 출시한 경험을 보유하고 있습니다. Antisense 치료제 개발 및 출시 경험을 바탕으로 RNA 기술 영역에서 굳건한 지위를 유지하고 있으며, RNA 치료제의 핵심 강점인 다양한 적응증 내 치료제 개발을 가장 적극적으로 추진하고 있습니다.

Ionis사의 RNA 기반 치료제들은 모두 각 대상 적응증 내 의학적 미충족 수요를 만족시킴으로써 Novel therapy로 인정받고 있습니다. 비록 Kynamro는 심각한 부작용으로 극히 제한된 경우에만 처방이 가능하지만, 치료제가 전무하던 동형 가족성 고콜레스테롤혈증 시장 내 출시되었다는 점에서 의의가 있습니다.

2016년 12월 치료제가 없는 희귀병인 척수성 근위축증(SMA, spinal muscular atrophy)의 치료제인 Spinraza를 최초로 FDA(미국 식품의약국) 승인을 받았습니다. 매우 우수한 효능을 보이는 반면

연간 치료비용이 상당히 고가로 책정되어 있어 환자 접근성에 제한이 있기는 하나, 2017년 총 \$883 million 매출을 달성하는 등 RNA 치료제의 상업적 성공 가능성을 처음으로 보여줬습니다.

Ionis사는 보유 플랫폼 기술을 바탕으로 향후에도 희귀질환 및 치료제가 전무한 적응증 내 치료제 개발 및 Target 시장 내 독점적 시장지위 확보를 지향할 것으로 전망됩니다. 2018년 10월 FDA의 승인을 받은 Tegsedi(inotersen, 유전성 트랜스티레틴 아밀로이드증)와 출시 예정인 Waylivra 모두 희귀질환으로 분류된 적응증을 대상으로 합니다. Tegsedi(inotersen) 승인에 따른 실적 상승 기대감이 높아지고 있으며, 신규 출시 예정인 Waylivra에 대한 승인 기대감 또한 아직까지 유효한 상황입니다. Waylivra은 가족성 킬로미크론혈증 증후군이라는 채장염 유발 희귀병의 유일한 치료제로 출시가 기대되었으나 미 FDA의 인허가 절차에서의 실패로 현재 재심사 준비 중에 있습니다. 비록 최종 허가를 획득하지 못하였으나 임상 과정에서의 효능 및 안전성 입증에 성공한 점, 영국에서는 이미 제한적으로 처방이 되고 있는 점은 재심사를 통한 최종 허가 획득에 긍정 요소로 작용할 전망입니다.

동사는 이외에도 헌팅턴병, 루게릭병 등의 희귀병 대상 치료제가 임상2상 진행 중에 있는 등 Ionis사는 다양한 희귀질환 영역 내 입지 확대를 목표로 하고 있습니다. Ionis사의 주요 제품 및 파이프라인은 다음과 같습니다.

제품명	개발 단계(출시 연도)	적응증
Mipomersen(Kynamro)	출시(2013년)	동형 가족성 고콜레스테롤혈증
Nusinersen(Spinraza)	출시(2016년)	척수성 근위축증
Inotersen(Tegsedi)	출시(2018년)	hATTR 아밀로이드증
Volanesorsen(Waylivra)	인허가	가족성 킬로미크론혈증 증후군, 과중성지방혈증, 지질영양이상증

(나) Alnylam

Alnylam사는 2003년 8월에 설립된 siRNA 신약개발 전문회사입니다. Alnylam사는 RNA 치료제 시장의 선구자로서 희귀병, 혈액병 및 대사성 질환영역 내 강점을 보유하고 있습니다. siRNA 기술 기반이며, 유전분종, 가족성 고콜레스테롤혈증, 옥살산뇨증, 혈우병 등 내 치료제를 출시 및 개발 진행 중에 있습니다.

Alnylam사도 Ionis사와 같이, 보유 플랫폼 기술을 바탕으로 다양한 적응증에서의 독점적 지위 확보에 주력하고 있습니다. 기존 제약회사들의 기피 분야인 희귀병 시장에 진입하여 Breakthrough designation을 받아 타 일반 약물 대비 더 긴 특허권 유지 및 단축된 출시과정을 지향합니다. Alnylam사는 주력 적응증 내 경쟁약물이 없을 경우 현재와 같은 독점적 시장지위의 유지가 예상됩니다.

Alnylam사의 hATTR 아밀로이드증에 대한 RNAi 치료제 'Patisiran(제품명: Onpattro)'은 2018년

8월 FDA 허가를 획득하면서 최초의 RNAi 치료제로서 시장에 진입하게 되었습니다. Onpattro는 2017년 9월 발표한 임상 3상 APOLLO 연구에서 진행성 유전성 아밀로이드증을 유발하는 유전자를 억제하며 다수의 증상을 개선시켰으며 효능에 대한 입증을 완료하였습니다. Alnylam사의 주요 제품 및 파이프라인은 다음과 같습니다.

제품명	개발 단계(출시 연도)	적응증
Patisiran(Onpattro)	출시(2018년)	가족성 아밀로이드 신경병증
Givosiran	임상 3상	간성포르피린증
Fitusiran	임상 3상 (2017년 9월 임상 중단 후, 12월에 재개)	혈우병
Inclisiran	임상 3상	가족성 고콜레스테롤 혈증, 죽상동맥경화증

(다) Sarepta Therapeutics

Sarepta Therapeutics사는 RNA 타겟 신약개발 회사로 희귀 신경근육 질환에 집중하고 있습니다. 2016년 9월 RNA 신약 파이프라인이었던 Exondys 51가 FDA 허가를 받고 기업가치가 크게 상승하였습니다.

Sarepta사는 RNA를 이용한 Exon-skipping 방식 기술을 채용한 치료제를 개발하고 있으며, 뒤센형 근위축증을 적응증 대상 압도적인 선두주자로 나서고 있습니다. Exon-skipping은 DNA가 mRNA로 전사되는 과정에서 변형이 일어난 특정 Exon의 전사를 건너뛰어 정상적인 단백질의 생성을 유도하는 치료 방식입니다. 뒤센형 근위축증 환자 중 변형이 가장 빈번히 일어나는 51번 Exon을 Target하는 치료제 Exondys 51 출시를 바탕으로 53, 45번 등의 Exon을 Target하는 추가적인 치료제 개발 또한 이루어지고 있습니다. 시장의 선점주자라는 점 및 동사의 근위축증 치료제인 'Dystrophin OPNA'의 출시 시점 전까지 축적된 판매량 면에서 우위가 전망됩니다.

근위축증 치료제 시장 내에서 Sarepta사의 지위는 확고합니다. 변형이 가장 빈번하게 일어나는 상위 10개의 Exon들에 대한 임상 및 전임상이 진행 중에 있으며 기 출시된 Exondys 51의 판매를 통해 축적된 경험 및 데이터를 바탕으로 근위축증 시장 내에서의 독점적 지위를 유지할 것으로 전망됩니다.

근위축증 시장 내 선두입지 유지와 함께, Gene Therapy로의 치료 기전 확장을 위해 Myonexus Therapeutics사와 협력하고 있습니다. 현재 개발 약물들이 임상 2상 진행 중이며, 개발 중인 약물의 성공이 근위축증 시장 외 다른 적응증으로의 확장 성공을 판가름 지을 것으로 예상됩니다.

제품명	개발 단계(출시 연도)	적응증
Exondys 51	출시(2016년)	뒤센형 근위축증(Exon 51)
Casimersen	임상 3상	뒤센형 근위축증(Exon 45)
Golodirsen	임상 3상	뒤센형 근위축증(Exon 53)

(라) 올릭스

올릭스 주식회사는 2010년 2월에 설립된 국내 제약사로, 비대칭형 자가전달 RNA 기술을 통해 기존 치료제가 접근하기 어려운 다양한 질병에 대한 신약을 개발하는 기업입니다. 아시아 최초의 자체개발 RNA치료제로 2018년 7월 코스닥시장 상장을 통해 기술력을 인정받았습니다.

RNA 간섭기술 중 siRNA에 대한 원천기술인 “자가전달 비대칭 siRNA” 기술을 자체 확보하여 난치성 질환에 대한 신약을 개발하는데 역량을 집중하고 있으며, 타사의 핵산 치료제 및 RNA간섭 기술에 비해 신약 후보 물질 도출기간이 짧습니다. 올릭스는 siRNA 자가전달 기술을 개발, 특정 전달체 없이 siRNA에 화학적 변형을 통해 세포 투과성을 높여서 siRNA 자체로 자가전달이 가능한 구조를 확보하였습니다. 즉, 기존 siRNA 기술의 구조적 단점으로 인한 부작용(독성 등) 및 세포 내 전달 이슈를 극복할 수 있는 원천기술을 확보하였습니다.

이론적으로 올릭스의 “자가전달 비대칭 siRNA” 기술은 모든 단백질에 대해서 발현억제가 가능하여 적응증 확대가 용이하며, 기존 RNA 간섭 기술의 부작용인 면역반응 유발, 비 표적 유전자 억제 등의 Off-target effect 해소 등을 강점으로 내세우고 있습니다. 특히 2018년 8월 siRNA 치료제로는 최초로 Alnylam사의 hATTR 아밀로이드증 치료제인 Patisiran(Onpattro)이 FDA 허가를 취득함에 따라, siRNA 기술을 활용한 RNA치료제에 대한 시장의 관심이 증대되고 있는 상황입니다.

올릭스는 현재 비대칭터치치료제 후보물질(OLX101)에 대해 국내 임상1상 종료 후 임상2상 진입을 준비중에 있는 동시에 영국 임상1상을 진행중에 있습니다. 이외에도 특발성 폐섬유증(OLX201), 건성 노인성 황반변성 및 습성 노인성 황반변성 치료제(OLX301) 등의 영역에서의 전임상이 진행 중입니다.

(3) 경영진 등 내부역량

동사의 정신 대표이사는 동사의 핵심 기술인 [세포투과성이 뛰어난 OliPass Peptide Nucleic Acid(OPNA)을 활용한 Antisense Oligonucleotides(ASO) 기반의 플랫폼 기술]의 개발자로서 전문성을 확보하고 오랜 기간 축적된 신약 개발 관련 경력을 기반으로 기술을 업그레이드 하고 사업화를 진행하고 있어 기술 경영 전문성 및 관리 능력을 충분히 확보하고 있는 것으로 판단됩니다.

성명	정신		직책	대표이사
학력	기간	학교명	전공분야	
	1979.03~1983.02	서울대학교	화학과 학사	
	1983.03~1985.02	서울대학교 대학원	화학과 석사	
	1987.09~1991.05	Columbia University	화학과 박사	
경력	근무기간	근무처	업종	최종직위

	1987.04~1987.07	한국과학기술연구원	연구기관	위촉연구원
	1991.05~1993.01	Schering-plough Research Institute	바이오	Senior Scientist
	1993.01~1998.01	한일그룹 부설 한효과학기술원	연구기관	정밀화학 3실장
	1999.05~2006.01	태평양 기술연구원	바이오	신약팀장
	2006.11~현재	올리패스 주식회사	바이오	대표이사
보유 자격증 및 수상경력 등		보건산업진흥원 유공 표창(한국보건산업진흥원, 2018.05.10) 4IR Awards 바이오/신약 부문 대상(㈜머니투데이, 2018.10.31)		

동사는 대표이사 산하에 기술 개발 및 사업화를 위하여 연구개발(R&D)본부, 경영관리본부, 글로벌 BD본부 등 해당 업무별로 균형적인 조직을 갖추고 각 분야에서 관련 경력 및 전문성을 확보한 인력을 담당 임원으로 선임하여 조직을 운영하고 있습니다. 동사의 주요 조직을 담당하는 경영진의 핵심 경력은 다음과 같습니다.

1) 연구개발 조직 담당 경영진

연구개발 조직 담당은 연구개발을 총괄하는 윤흥식 연구소장과 개발중인 파이프라인의 임상을 총괄하는 김영래 부사장이 총괄하고 있습니다. 특히, 동사는 기술 개발 뿐만 아니라 임상 진행 분야를 강화하고자 임상 전문가인 김영래 박사를 영입하였습니다. 김영래 박사는 20년 이상 통증/류마티스 전문의로 활동한 전문가로서 16년 동안 LAC+USC Medical Center의 Rheumatology Division에서 임상 조교수를 역임하였으며 미국 Anaheim 소재의 Clinic을 20년 이상 운영한 경력을 확보하고 있습니다. 더불어서 임원급인 4인의 연구실장 역시 관련 전공을 확보한 경력자로 역량을 충분히 확보한 것으로 판단됩니다.

직책명	성명	담당업무	주요 경력
부사장/ CTO (상근/등기)	윤흥식	연구소장	(79.03~83.02) 서울대학교 화학과 학사 (83.02~85.02) 서울대학교 대학원 화학과 석사 (86.09~90.05) Stony Brook Univ 화학과 박사 (95.02~00.05) LG 화학 기술연구원 책임연구원 (00.05~01.04) 제일제당 종합기술원 수석연구원 (01.04~09.11) 리드젠 부사장/연구소장 (09.12~12.07) 아미노로직스 전무/연구소장 (12.08~현재) 올리패스(주) 수석부사장/연구소장
부사장 (상근/ 비등기)	김영래	임상개발 총괄	(82.03~88.02) 중앙대학교 의예과 (88.02~91.04) Public Health Doctor at Korean Government (92.07~95.06) Postgraduate Medical Resident (95.07~97.06) Clinical Rheumatology Fellow (97.07~97.10) Chief of Rheumatology division (97.11~99.02) Medical Doctor (01.07~18.06) Clinical Associate Professor

직책명	성명	담당업무	주요 경력
			(99.04~18.09) President, Medical Doctor (18.10~18.12) Medical Sciences Advisor (19.01~현재) 올리패스(주) 부사장
상무 (상근/ 비등기)	김준서	연구실장	(90.03~94.02) 수원대학교 화학과 (95.03~99.07) 숭실대학교 화학과 석사 (99.07~00.01) (주)로도 연구원 (00.01~00.11) (주)마이크로싸이언스테크 연구원 (00.11~01.11) 버씨칼라 연구원 (01.12~09.11) (주)리드젠 연구원 (09.12~12.04) 아미노로직스 연구실장 (12.06~현재) 올리패스(주) 상무
이사 (상근/ 비등기)	조봉준	연구실장	(97.03~04.02) 명지대학교 생명과학 학사 (06.03~11.02) 연세대학교 노화과학과 박사 (11.03~13.06) 분당 서울대병원 (13.07~14.07) 아산병원 항암선도 기술개발지원센터 (14.11~현재) 올리패스(주) 이사
이사 (상근/ 비등기)	정다람	연구실장	(06.03~10.02) 경상대학교 화학과 학사 (10.03~12.02) 경상대학교 화학과 석사 (12.02~현재) 올리패스(주) 이사
이사보 (상근/ 비등기)	장강원	연구실장	(01.03~05.02) 연세대학교 생화학 학사 (05.03~10.02) 연세대학교 노화과학과 석/박사 (08.06~09.12) 삼성생명과학연구소 위촉연구원 (09.12~11.03) 충남대학교 위촉연구원 및 박사 후 연구원 (11.03~12.03) Georgia Regents University, Postdoc Fellow (12.03~13.04) 충남대학교 암연구소/전임연구교수 (13.04~15.07) 제육 암 연구소/주임연구원(팀장) (15.07~현재) 올리패스(주) 이사보/실장

2) 사업개발 조직 담당 경영진

동사는 사업개발 업무의 역량을 극대화하여 기술수출 및 상업화를 실현하기 위하여 글로벌 제약사인 Merck 임원 출신인 Brian McKittrick 박사를 Business Development 및 Global Alliance 총괄 임원(부사장)으로 영입하였습니다.

McKittrick 박사는 Merck의 신약개발 임원(Director of Exploratory Chemistry) 출신으로 30년 동안 Merck에 재직하면서 다수의 신약개발 경험을 보유한 신약개발 전문가입니다. McKittrick 박사는 Merck 재직 중, 2002년에 USFDA 승인을 받은 고콜레스테롤혈증(Hypercholesterolemia) 치료제인 Zetia를 개발하였습니다. Zetia 개발의 공로를 인정받아 American Chemical Council에서 수여한 2004 Heroes of Chemistry Award, Research and Development Council of New Jersey에서 수여한 Thomas Alva Edison Paten Award, Intellectual Property Owners Education Foundation에서 수여한

Inventor of the Year를 수상하였습니다. 또한, HCV protease의 선도물질 개발에 참여함으로써 최초 HCV protease 저해제인 Victrelis 개발에 기여하였고, 그 외 CCR5 Antagonist (AIDS 치료), Verubecastat(알츠하이머 치료) 등 다양한 신약개발 과정에 참여하였습니다. 이러한 신약개발 및 Global 제약사에서의 경험을 보유하고 있는 McKittrick 박사가 사업개발을 총괄함에 따라 신약 개발 Process 전반에 대한 포괄적 전략 수립이 가능해 졌으며 글로벌 제약사의 신약 개발 Global Standard를 이해하고 이를 동시에 적용할 수 있게 되었습니다. 더불어서, 해외 법률 담당 전문가를 임원으로 운영하여 기술 이전 계약 체결을 비롯하여 공동 연구 등 관련 계약 검토 및 체결을 인하우스에서 진행할 수 있는 능력을 확보하고 있습니다.

직책명	성 명	담당업무	주요 경력
부사장 (상근/ 비등기)	Brian McKittrick	사업개발 총괄	(75.09~79.05) Southampton College of Long Island University 해양학 학부 (79.09~84.01) Brandeis University 유기화학 전공 (85.09~86.05) Ayerst Pharmaceutical Company Sr. Scientist (86.05~90.05) Schering-Plough Research Institute Senior Scientist (90.05~93.05) Schering-Plough Research Institute Principal Scientist (93.05~98.05) Schering-Plough Research Institute Senior Principal Scientist (98.05~05.05) Schering-Plough Research Institute Associate Director of High-Throughput Synthesis (05.05~09. 10) Schering-Plough Research Institute Director, Chemical Research (09.11~16.11) Merck Research Laboratories Director of Exploratory Chemistry (17.04~19.03) 올리패스㈜ 자문위원 (19.04~현재) 올리패스㈜ 부사장
이사보 (상근/ 비등기)	이한용	사업개발 담당	(01~05.05) University of Virginia 경제학 학사 (05.05~05.12) Bank of America Associate Manager (06.04~07.04) 삼정 KPMG 연구위원 (10.08~11.07) KEB Asia Finance 차장 (11.08~15.03) 루터어소시에잇-코리아 과장 (15.03~현재) 올리패스㈜ 이사보/실장
이사보 (상근/ 비등기)	이미영	해외법률 담당	(01.09~05.06) University of Chicago 경제학 (06.09~07.08) London School of Economics and Political Science 법인류학 (07.00~10.06) Harvard University 법학 (05.07~06.08) JP Morgan Investment Banking Analyst (11.01~14.01) Ropes & Gray LLP Associate (14.02~15.01) Kirkland & Ellis LLP Associate (15.04~16.01) (주)망고플레이트 Chief Operating Officer (16.03~현재) 올리패스㈜ 이사보

3) 경영 관리 조직 담당 경영진

경영 관리 조직은 회계법인 출신 최재환 상무를 비롯하여 박영엽 이사, 박상헌 이사가 총괄 업무를 진행하고 있고 상기 임원은 모두 경영 관리 전반에 대한 지식 및 경력을 확보한 전문가입니다. 설립 이후 현재까지 충분한 자금조달로 연구개발을 지원하고 있으며 회계, 자금, 인사, IR 및 공시 등 관련 업무를 적절하게 분장하여 수행할 수 있는 충분한 역량을 확보하고 있는 것으로 판단됩니다.

직책명	성 명	담당업무	주요 경력
상무/CFO (상근/ 등기)	최재환	경영관리 본부장	(95.03~05.03) 연세대학교 경영학과 학사 (04.10~07.11) 안진회계법인 (07.12~14.08) 현대증권(주) 투자금융/리스크/IB 본부 (14.09~15.01) 우덕회계법인 공인회계사/이사 (15.02~현재) 올리패스(주) 본부장
이사 (상근/ 등기)	박영엽	재무관리 실장	(98.03~05.02) 연세대학교 경영학과 학사 (04.10~07.10) 안진회계법인 (07.10~16.02) 신한금융투자 AI 부 (16.02~16.11) 올리패스(주) (16.11~17.12) 안다자산운용 (17.12~18.06) KB 증권 (18.06~현재) 올리패스(주) 이사
이사보 (상근/ 비등기)	박상헌	경영관리 실장	(99.03~06.08) 연세대학교 경영학 학사 (06.08~15.04) 삼성중공업(주) 인사기획팀 과장 (15.05~18.06) (주)아모레퍼시픽그룹 HR 팀 차장 (18.07~19.03) (주)아모레퍼시픽 인재선발팀 차장 (19.03~현재) 올리패스(주) 경영관리실 이사보/실장

4) 경영 감시 담당 경영진

동사는 상근 경영진 이외에 경영 투명성 제고 목적으로 독립적인 사외이사 및 감사를 선임하여 이사회를 운영하고 있습니다. 기타비상무이사 1인은 동사의 지분을 보유한 기관투자자에서 선임한 이사로서 사업 전반에 대한 조언 및 지원을 실시하고 있으며, 사외이사 2인 및 감사는 법률, 회계, 경영 관리 전반에 대한 전문성을 확보한 전문가로서 선임 이후 이사회 참석을 통해 동사의 주요한 의사결정에 참여하고 있습니다.

직책명	성 명	담당업무	주요 경력
사외이사 (비상근/ 등기)	박인석	사외이사	(73.02~75.02) 성균관대학교 경제학과 졸업 (88.09~90.08) University of Oregon 대학원 경제학 정공 (02.03~02.08) 서울대학교경영대학 최고경영자과정 (97.09~08.03) 한국거래소 부장/부이사장보/공시위원회 위원 (06.03~07.03) MK 전자(주)경영고문

직책명	성명	담당업무	주요 경력
			(06.03~19.03) ㈜코스콤 사외이사(공익대표) (14.03~16.03) NH투자증권㈜ 사외이사 (18.12~현재) 올리패스㈜ 사외이사
사외이사 (비상근/ 등기)	오세빈	경영감시	(68.03~72.02) 서울대 법대 법학과 학사 (73.03~75.02) 서울대학교 대학원 석사 수료 (87.08~88.07) 독일 괴팅겐대 연구과정 (12.08~16.02) 한양대 대학원상법 법학 박사 (73.09~75.08) 대법원 사법연수원 제 5기 수료 (75.10~86.02) 광주, 수원, 서울지방법원 판사 (86.03~90.02) 서울고등, 대법원 판사, 연구관 (90.02~97.02) 울산, 서울지방, 연수원 부장판사, 교수 (97.02~05.02) 대전, 서울고등법원 부장판사 (05.02~09.02) 대전지방, 고등, 서울고등법원장 (09.03~현재) 법무법인(유한)동인 구성원변호사 (11.03~17.03) 현대자동차㈜ 사외이사/감사위원 겸직 (18.12~현재) 올리패스㈜ 사외이사
기타 비상무이사 (비상근/ 등기)	정영고	경영감시	(96.03~02.02) 서울대학교 화학생물공학부 학사 (02.01~05.08) 기술보증기금 팀원 (05.08~12.03) 한국외환은행 대리 (12.07~현재) SV인베스트먼트㈜ VC본부 본부장 겸 상무 (15.03~현재) 올리패스㈜ 기타비상무이사
감사 (비상근/ 등기)	이병준	경영감시	(93.03~01.02) 연세대학교 상경대학 응용통계학과 학사 (00.11~07.03) 삼일회계법인 (07.04~09.08) SB 컨설팅 공동대표 (09.09~현재) 정명회계법인 상무이사 (15.03~현재) 올리패스㈜ 감사

(4) 정부정책 및 법규 등 규제환경

1) 정부정책

주요 선진국들을 중심으로 바이오 의약품을 미래 성장 동력으로 확보하고 기술 선점을 위하여 바이오 의약품 규제 개선 및 연구개발 확대 등 다양한 정책적 지원 체계를 통해 바이오 의약품 산업 경쟁력 강화를 추진하고 있습니다. 주요 국가별 최근 정책 지원 현황은 다음과 같습니다.

구분	주요 지원 내용
미국	- 바이오시밀러·유전자치료제의 신속허가 및 교체처방 등을 포함한 정책을 발표 ('18.07)하여 바이오 의약품의 경쟁과 혁신촉진을 위한 규제 완화 정책 시도
중국	- '건강중국 2030' 발표('16.10) 및 바이오산업 육성의 후속으로 정부 주도의 규제완화 정책 실행 - 글로벌 혁신신약 개발 및 심사기간 단축('18.10)을 위해 의약품 평가·승인체계 개선(기존

구분	주요 지원 내용
	3~5년→1년으로 단축) - 2030년까지 암 5년 생존율 15%를 목표로 국가의료보장국에서 14개 항암제에 대해 약가인하를 발표('18.07)
영국	- 대학의 연구 촉진, 융합연구 활성화를 위해 9개의 연구관리 지원기관을 통합한 「영국연구혁신기구」 출범('18.04) - 전략적 우선펀드(Strategic Priorities Fund)를 추진하여 연구개발분야에 적극적인 투자를 유도

(자료 : 보건복지부, 2019.04)

국내 정부도 대통령 직속의 4차 산업혁명위원회에 제약, 의료기기, 바이오 분과 설치를 추진하였고, 보건복지부에서는 2017년 12월에 '제2차 제약산업 육성·지원 5개년 종합계획'을 발표하였고 동 계획에 따라 2018년에는 4,324억원을 지원한데 이어 2년차인 2019년에는 4,779억을 투입하여 제약산업을 육성/지원할 계획임을 밝혔습니다. 특히, 2019년에는 ① 신약 개발 역량 제고를 위한 R&D지원 강화, ② 제약산업 성장동력 확보를 위한 전문인력 양성 강화, ③ 현장수요 중심 수출 역량 강화 지원, ④ 선진 제약 강국 도약을 위한 제약산업 육성기반 조성을 핵심 추진 4대 과제로 선정하고 각 핵심과제별 세부 전략을 수립하여 지속적인 정책적 지원을 실시할 것을 발표하였습니다.

[2019년 제약산업 육성지원 시행 방안]

구분	주요 지원 내용
R&D지원	- 후보물질 발굴, 신약재창출, 약물감시 등 신약개발 전 단계에 활용 가능한 단계별 인공지능 플랫폼을 개발하여 민간기업 활용 지원 - 스마트 임상시험 플랫폼 구축 지원 사업 추진('19년, 28억 원) - 바이오의료기술개발사업 신규과제 지원 및 감염병·희귀난치질환 치료 등 공익 목적의 제약 R&D 투자 추진
인력양성	- IT+BT 융합형 신약개발 전문인력 양성을 통해 인공지능 신약개발 활성화 기여 - 바이오의약품 생산전문인력 양성방안 마련 : 오송바이오생산시설에 실습용 GMP구축, 연간 200명(최대) 교육 실시('19년 20억 7000만원) - 제약 산업의 혁신 성장, 고용 확대 및 일자리 창출을 위한 "제2회 제약바이오산업 채용박람회" 개최 예정
수출지원	- 국내 제약기업 기술이전 등 수출지원을 위한 '민·관 공동 시장개척 추진 협의체' 운영 등 전략국 현지 제약시장 진입 활성화 지원 강화 - 글로벌 제약사와 국내 중소기업 및 바이오 벤처 간 파트너링 지원을 통해 수출유망 기술 개발 촉진
제도개선	- 혁신형 신약 및 바이오 신약 해외 수행임상 3상 세액공제 혜택 확대 - 신속·효율적인 임상시험 수행 위한 'IRB 심사 상호인증' 시범운영 - 혁신형 제약기업 심사기준의 객관화, 지원방안 확대 등 혁신형 제약기업 인증 제도 개편

(자료 : 보건복지부, 2019.04)

정부는 바이오산업이 기술혁신 및 융합에 의한 사업화 선점이 가능한 분야로 판단하여 차세대

핵심산업으로 국가에서 전략적으로 육성하고 있으며 이를 통해서 중장기적 연구개발에 따른 국가경쟁력을 강화할 수 있을 것으로 기대하고 있습니다.

2) 규제환경

의약품은 별도의 산업표준은 없으나 제품 개발 및 승인을 비롯하여 제조에 이르는 제반 절차에 대해 관련 부처의 규제를 받고 있습니다.

신약후보물질의 발굴에서부터 동물을 대상으로 하는 전임상 시험, 인체를 대상으로 하는 임상시험, 시판승인이라는 각 단계를 모두 거쳐야 하며, 모든 단계에서 각 국가의 규제당국이 제시하는 규정을 모두 준수해야 합니다. 특히, 인체를 그 시험대상으로 하는 임상시험을 진행하고자 할 때에는 효능과 안전성에 대한 각 국가의 정부규제가 엄격하여, 인체에 대한 임상시험 이전단계부터 엄격한 규제에 의해 축적된 다양한 데이터를 각 국가의 규제 당국에 제출하여야 합니다. 또한, 임상개시를 허용받고 임상시험을 진행 중인 경우에도 심각한 부작용 등이 보고되는 경우에는 진행 중인 임상이 규제 당국에 의해 중단되거나 철회될 수 있습니다. 또한, 임상시험을 성공적으로 마치고 시판승인을 받은 신약을 생산 및 판매하는 과정에서도 규제당국이 제시하는 엄격한 규정을 따라야 합니다.

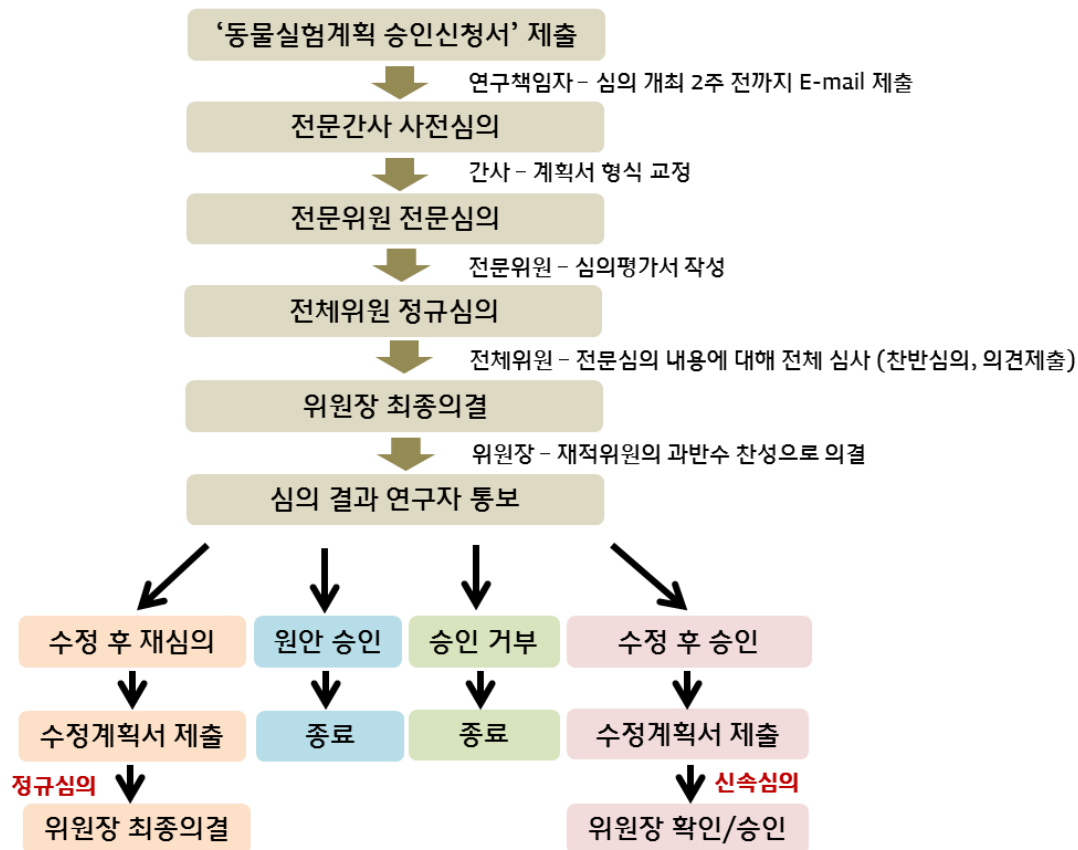
동사는 선도 파이프라인인 OLP-1002를 Global CRO(Contract Research Organization)인 Convance Laboratory와 공동연구를 진행하여 규제환경에 적합하게 OLP-1002의 미국 전임상을 성공적으로 완료하였으며 영국에서 임상 1상을 진행 중입니다.

- 영장류 등 대동물에서의 약동학 및 독성 시험, 임상시험의 경우에는 허가기관의 규제를 받으므로 전문적인 CRO(Contract Research Organization)를 통해 진행되어야 합니다. 동사는 다년간에 임상 연구 경험이 많은 해외 임상 CRO인 Covance Laboratory와 전임상에 대한 공동연구를 진행하여 유효성 평가와 안전성 평가를 확인하였습니다.
- OLP-1002 GLP(Good Laboratory Practice) 안전성 평가 결과, 환자 당 20 μ g(70kg기준; 300ng/kg) 기준 최소 150배 이상의 용량 안전 영역을 확보하였습니다. 또한 추가 문헌 조사를 통해 인체 Nav1.7 발현은 설치류에 비하여 약 4배 이상 발현이 높다고 알려진 바, 약물 동등 효능 용량은 환자대상 용량 기준 1/4로 줄어들 것으로 예상됩니다. 따라서 최소 용량 안전 영역은 600배 이상이 될 것으로 예상됩니다.
- OLP-1002 Drug Substance 및 Drug Product의 제품 품질규격은 임상1상 진행 시 약물의 1일 최대 투여량 및 ICH Guideline(*)에서 권장하는 불순물 잔류 허용치를 고려하여 설정되었으며 임상시험 주관기관인 Covance Laboratory의 검토에 의해 적합함이 확인되었습니다.
- 임상에 사용되는 의약품은 GMP (Good Manufacturing Organization)을 통해서 생산이

되어야하며 국내에 유일하게 시설 인증을 받은 생산시설을 보유한 업체인 애니젠(주)에서 생산하였습니다. 해당 생산 시설은 시설 자체 검열 뿐 아니라 해외 GMP시설 검열단 검열을 통해 시설 약물 기준을 엄격히 준수하였습니다.

또한 동사는 동물실험실을 직접 운영하고 있으며 동물실험윤리위원회/실험동물운영위원회를 구성하여 동물실험계획 심의절차, 평가기준 등에 관하여 필요한 사항을 규정에 따라 합법적/윤리적으로 운영하고 있습니다.

<동물실험계획 심의 절차>



상기와 같이 동사는 정신 대표이사를 포함하여 신약 개발 전주기 단계별 규제 현황을 이해하고 경험한 임직원으로 인력이 구성되어 있으며 글로벌 기업과 전임상 및 임상을 진행하고 있어 규제에 대한 이해도 및 대응 능력은 충분히 확보된 것으로 판단됩니다.

3. 기술성 및 사업성

(1) 기술의 완성도

1) 기술개발 진척도

(가) 핵심기술

□ RNA치료제의 특징

인류가 현재까지 개발한 대부분의 의약품은 이미 생산된 단백질을 표적으로 하는 치료제입니다. 예를 들어, 유방암의 한 종류로서 HER2(Human Epidermal growth factor Receptor 2) 단백질이 과잉 생산되면 유방세포가 비정상적으로 증가하는데 이 HER2를 과잉 생산하는 암세포에 대하여 로슈(Roche)의 허셉틴(Herceptin)이라는 단일클론 항체의약품은 HER2에 붙어 더 이상 HER2가 Human Epidermal growth factor에 반응하지 못하게 함으로써 암세포 증식을 억제합니다.

이에 반해 RNA치료제는 질병을 일으킬만한 단백질이 만들어지지 않도록 질병 발현 유전자를 원천 차단하는 치료제로서 저분자화합물, 항체 등을 활용해 이미 형성된 단백질에 작용하는 기존 치료제보다 한 단계 더 발전된 형태의 치료제입니다. 저분자화합물이나 항체를 활용한 치료제는 이와 결합할 수 있는 단백질이나 세포 밖의 단백질만 표적이 가능하지만 RNA치료제는 세포 안의 더 작은 단위인 RNA에 작용하기 때문에 표적 범위가 넓습니다. RNA치료제가 전통적인 저분자화합물 또는 항체치료제와 다른 새로운 치료 패러다임을 제시할 수 있는 이유는 크게 다음 3가지입니다.

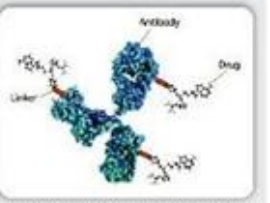
① 특성 세포 유형 또는 조직에 전달(예를 들어, 간세포에 대한 ASO/siRNA 전달, CNS에 대한 ASO 전달)이 개발되면 상기 세포 유형의 모든 질병 촉진 유전자를 표적화할 수 있는 가능성이 높습니다. RNA치료제는 기존 약물 적용이 되지 않는 인간 및 바이러스 유전자의 발현 억제, mRNA의 splicing 조절, 후성유전 조절에 관여하는 비암호화 RNAs(ncRNA) 표적, 표적 유전자의 증가, 유전자의 발현 및 유전체 교정 등 작업을 선택적으로 가능하게 해주는데 이는 저분자화합물이나 항체를 통해 실현될 수 없었던 형태의 치료적 작용입니다. RNA치료제는 현재 약물을 통해 조절할 수 없는 많은 유전자 및 유전자 산물들을 타겟할 수 있고 암, 심혈관계, 알츠하이머, 안과적 질환, 유행성 인플루엔자 등 광범위한 질환에 새로운 치료 패러다임을 창출할 수 있는 중대한 잠재력이 있습니다. 기존 치료제로 표적 가능한 단백질은 전체의 15%에 불과하지만 RNA치료제는 모든 단백질을 타겟으로 할 수 있으며, 아직 치료법이 없는 희귀질환 치료제 개발은 물론 치료제가 있는 질환도 RNA치료제와의 병용 투여를 통해 치료 효과를 높일 수 있습니다.

② RNA치료제는 단일 유전자를 선택적으로 표적화할 수 있으며 off-target 유전자를 멀리 하도록 하기 위해 쉽게 조작할 수 있지만 소분자 억제제는 종종 비특이적으로 여러 표적을 공격하고 알려지지 않은 표적을 가지고 있습니다.

③ 표적이 고정된 저분자 또는 항체와는 달리 RNA치료제는 암 돌연변이 및 전염병 바이러스 감염과 속도를 맞출 수 있는 발전능력을 가진 유일한 방법입니다.

[약물개발 변천사]

약물개발 변천사

구분	저분자화학의약품	1세대 바이오의약품	2세대 바이오의약품	3세대 바이오의약품
제조방법	화학적 합성	생물학적 제조 또는 화학적 합성	생물학적 제조	생물학적 제조 또는 화학적 합성
주요 투여경로	경구투여	주사제	주사제	주사제
주요 치료제	아스피린	인슐린, 인터페론	항체 의약품	RNA 기반 치료제
분자량(달톤)	180	6000, 1만8500	15만	15만
				
연간 치료비(달러)	8~16	2만4000	2만~10만	2만~10만

이 같은 특성 때문에 RNA 기반 치료제는 전달방법만 해결된다면 치료가 불가능한 인간의 질병을 치료할 수 있는 상당한 가능성을 제공합니다.

□ RNA치료제 개발의 기술장벽

RNA치료제는 혁신적 치료제로서의 무궁무진한 가능성에도 불구하고 그 기술적 난이도가 매우 높으며, RNA치료제 기술이 합성의약, 단백질의약 및 항체의약처럼 다양한 치료제가 출시된 보편적인 기술이 아닌 이유로 개발 상 다음과 같은 기술적 Hurdle이 아직 존재합니다.

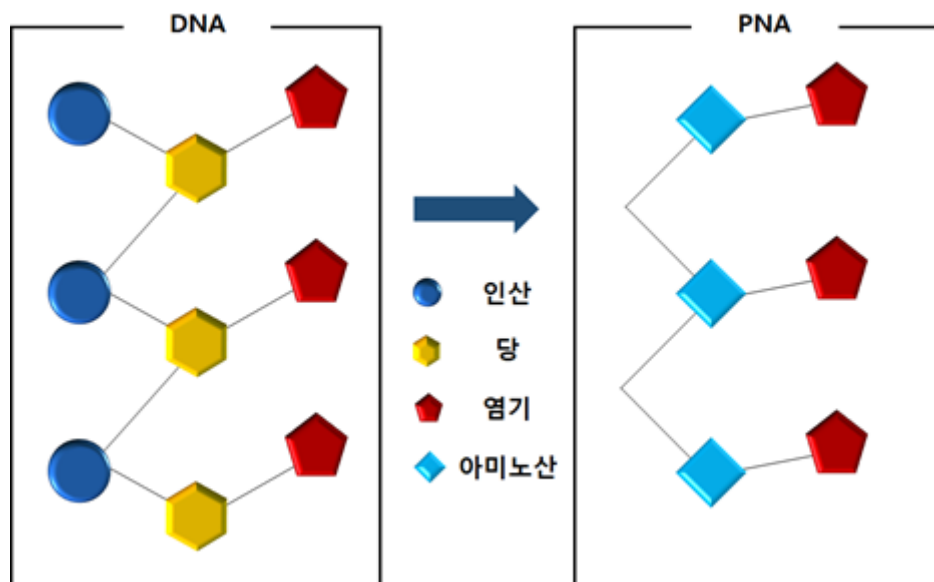
문제점	비고
면역반응	• 표적유전자를 억제하기 위해 세포 내에 도입된 ASO 물질이 면역반응을 유발
오프-타겟 효과 (off-target effect)	• ASO 물질이 비표적유전자를 억제하는 등의 부작용을 나타낼 수 있다는 오프-타겟 효과
세포투과성	• ASO 물질은 세포벽을 통과하기에 크기가 큰 데다 세포벽과 반발력을 갖는 음전하를 띄고 있어 RNA의 구조적 특징 때문에, RNA를 세포내부로 전달하기 어려움
핵산분해효소 (Nuclease)	• 혈액 내에 존재하는 핵산분해효소 때문에 표적에 도달하기 전에 분해 쉬움
합성난이도	• 합성난이도가 높음에 따라 생산 단가가 높음
타겟 질병 다양성	• ASO 물질의 종류에 따라 물질이 간에 분포가 집중되는 한계가 존재함

세포질 또는 핵 내로 반드시 들어가야 작용을 하는 RNA의 특성상 타겟으로 하는 세포 안까지 정확하게 전달해야 하는 점이 치료제 개발의 가장 큰 어려움으로 작용하고 있습니다. 세포의 지질 이중층은 1,000 Daltons(Da)보다 작은 중성, 약간의 소수성 분자의 수동적 확산은 허용하는 반면에 RNA와 같이 큰 분자의 이동은 제한합니다. 예를 들어, RNA치료제 중 siRNA 기전 약물들의 delivery 관련 문제는 siRNA를 생체 표적 세포로 이동시킬 이상적인 전달체(약물 전달 시스템)가 아직 없다는 것입니다. siRNA는 혈액을 타고 흐르는데, 혈액 속에 siRNA를 인식해 파괴하는 효소가 있어 그대로는 약물로 쓸 수 없습니다. 따라서 목적지인 조직에 도착할 때까지 안전하게 운반하는 전달체가 필요합니다. 현재까지 개발된 약물 전달체들은 전달 효율이 떨어지거나 독성을 가져 활용에 부적합한 상황입니다. 또한, mRNA는 사람의 체액(눈물, 땀, 혈액) 내에 풍부한 RNA 분해효소인 리보뉴클레아제(ribonucleases)에 의해 쉽게 분해되는 불안정한 형태이기 때문에 약물의 적용방법(application)과 적용부위가 한정되는 어려움이 존재합니다.

□ PNA(Peptides Nucleic Acids)

PNA는 1991년 Peter Nielsen박사에 의해 발명된 펩타이드의 골격의 인공 핵산으로 DNA의 당-인산 연결 부위를 펩타이드로 치환하여 전하적으로 중성을 띠는 특징을 가지고 있습니다.

[DNA와 PNA의 약식 구조 비교]



PNA의 구조적 특성은 아래와 같은 장점을 가지고 있습니다.

구분	장점
강한 결합력	표적 유전자의 대표적 활성 위치의 염기서열 정보만으로 단백질 발현 및 활성을 차단하기 때문에 완벽한 표적인자 차단 및 조절을 통한 질환의 근본적 치료가 가능
인공 유전자로서의 높은 안전성	nano-molar에서 pico-molar의 낮은 농도 수준에서 효과를 보여 다른 치료제에서 보이는 간기능 손상 등의 부작용을 최소한으로 줄일 수 있으며 체내로 들어간 후 단시간 내에 효과를 보이고 분해되기 때문에 체내 잔류로 인한 부작용이 적음
화학구조 변경의 편리성	단백질을 타겟하는 치료제 대비 유전적 변형으로 나타나는 신경질환 및 암 등 다양한 적응증에 적용 가능함

① 강한 결합력

PNA는 DNA와 RNA와 달리 음전하를 띠지 않고 중성 전하를 나타내기 때문에 DNA+DNA 또는 RNA+RNA 결합에서 나타나는 음전하간 반발력이 없고 PNA+DNA 그리고 PNA+RNA 결합력이 DNA와 RNA 자체 결합력보다 강합니다.

② 인공 유전자로서의 높은 안정성

PNA는 핵산 구조를 치환한 단백질의 구조를 가지고 있기 때문에 체내의 핵산 분해효소가 인식할 수 없으며 이로 인해 분해효소에 대한 강력한 저항성을 가져 체내에서의 기능을 오랜 기간 유지됩니다.

③ 화학 구조 변경의 편리성

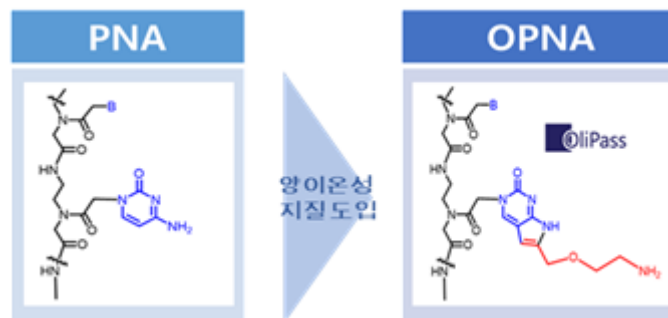
PNA는 화학적으로 변형된 핵산/단백질 형태로 다양한 작용기를 용도에 맞게 인위적으로 결합시킬 수 있어 여러 분야에 적용할 수 있으며 (PNA-FISH, PNA-qPCR, Solid-Phase Hybridization Technique; Franck Pellestor et al, Eur J. Human Genetics 2004) 합성이 난이도가 상대적으로 낮습니다.

위와 같은 PNA의 장점에도 불구하고 PNA가 치료제로 개발되지 못한 주된 이유는 낮은 세포 투과성의 한계 때문입니다. PNA는 DNA 및 RNA와 달리 음전하를 띠지 않고 중성 전하를 나타내면서 강한 결합력을 지닌 반면에 세포막을 통과하지 못하는 특성을 가지고 있습니다. 세포막을 통과하지 못하는 이유는 세포막은 인지질 이중층으로 구성되어 있어 친수성인 인지질 머리와 수소성인 인지질 꼬리가 세포의 안과 밖을 구분해주는 역할을 하고 있습니다. 이러한 기능 때문에 소수성이 부족한 PNA는 세포투과성이 매우 낮습니다. 이를 개선하기 위하여 PNA에 전달체(Cell Penetrating Peptide, Liposome Nano Particle, Virus등)를 결합하는 노력들이 시도되고 있으나 아직까지 연구단계에 있습니다. 또한, 이러한 물성으로 인해 PNA는 용액에 잘 녹지 않아 PNA 자체를 의약품으로 개발하는데 한계가 있어 주로 진단용 시약으로 사용되고 있습니다.

□ OliPass PNA(OPNA)의 발명

동사는 기존 PNA의 한계인 세포 투과성을 증가시키기 위하여 과거 연구자들이 고안했던 아이디어에서 벗어나 기존 PNA 구조의 핵산 염기에 "양이온성 지질"을 결합시킴으로써 중성의 PNA를 양이온성 및 소수성으로 변화시켜 세포 투과성을 향상시킨 OliPass PNA (OPNA)를 개발하였습니다.

[PNA에 아미노기를 도입한 OPNA]



[PNA의 한계를 극복한 OliPass OPNA]

구분	특성	PNA	OliPass PNA
화학적 우수성	기본구조	DNA의 당-인산 치환체	PNA의 양이온성 지질 결합
	전기 전하	중성	양이온성
	용해도	매우나쁨	우 수
	DNA & RNA 결합력	우 수	OPNA > PNA: 10배 (1 monomer 당)
세포투과 우수성	세포 투과성	매우나쁨	우 수(전달체 필요없음)
	효능농도	> 100mg	< 1μg
	투여경로	-	피하, 정맥, 경구 등
약물 기전	Target RNA	mRNA	Pre-mRNA
	비선택적 표적억제 (Off-Target Effect)	-	없음

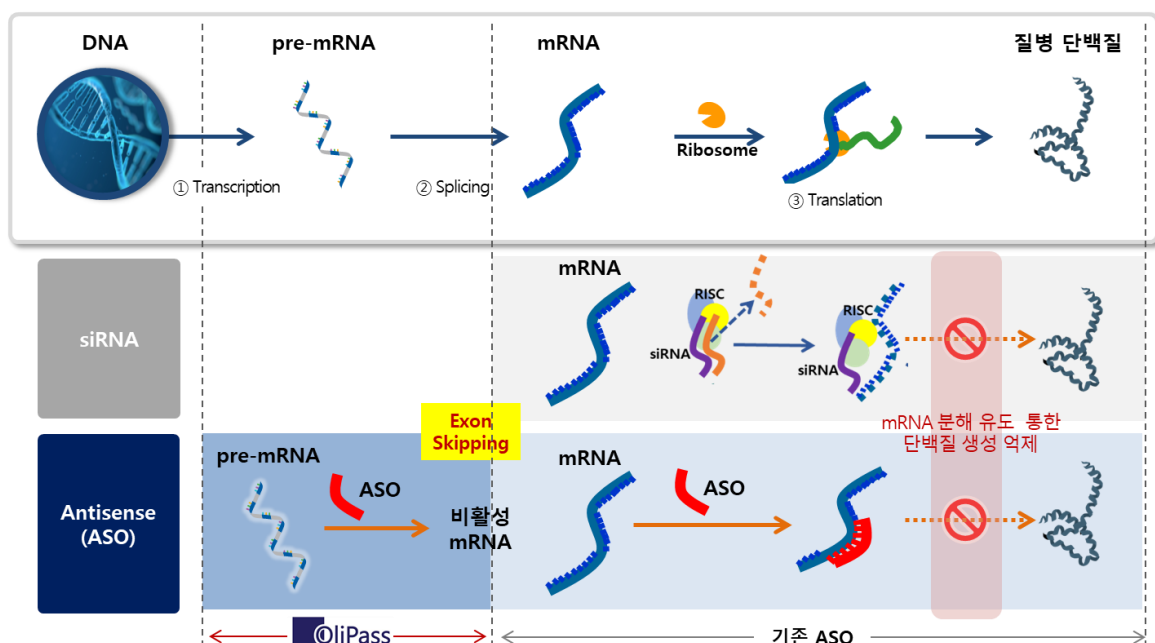
□ OliPass PNA(OPNA)의 작용기전

기존 RNA치료제의 기본 원리는 siRNA와 ASO 모두 RNA분해 효소인 RNase H에 의해서 최종적으로 mRNA를 세포내에서 분해하는 것으로 알려져 있습니다. siRNA는 세포질 내에 단일가닥 mRNA에 결합하여 RISC단백질 결합체가 인지할 수 있는 표지체로 역할을 하여 결국에 RNase H가 RNA를 분해하는 과정을 거쳐 표적 단백질 감소를 유도하며, ASO는 동일하게 mRNA단일 가닥에 결합하여 단백질 번역(Translation)과정을 막아 단백질 형성을 억제하고 결국에 mRNA는 RNase H에 의해 분해되게 됩니다.

siRNA와 ASO는 RNA 유도체이기에 인체 내에서 RNA 분해 효소에 의해 분해될 수 있어 세포 내 활성 약물 양이 한정되어 있으며 결국 세포내 투여량이 증가될 수 밖에 없는 한계가 있으며, 기전적으로 세포질 내에서의 siRNA는 RISC 단백질 결합체가 이동하는 시간동안 mRNA에 결합되어 있어야 하기에 반응 시간과 결합해야 하는 siRNA 양이 많이 필요하기에 투여량이 많아질 수 밖에 없습니다. 또한 ASO기반 약물은 mRNA와 결합하여 단백질 번역 과정을 진행하는 리보솜(Ribosome)의 mRNA와 결합하는 시간까지 결합을 유지해야 하며, 리보솜과 경쟁하여 리보솜 이동을 막아야 하기에 반응시간과 투여량이 동시에 증가될 수 밖에 없는 한계가 있습니다.

게다가 두 물질 모두 RNase H의 핵산 분해 기능의 표지 인자로 기능을 하기에 두 물질이 mRNA의 유사한 서열의 mRNA와 결합하여도 RNase H가 작동할 수 있기 때문에 Off-Target Effect에 대한 부작용에 대해 자유롭지 못합니다.

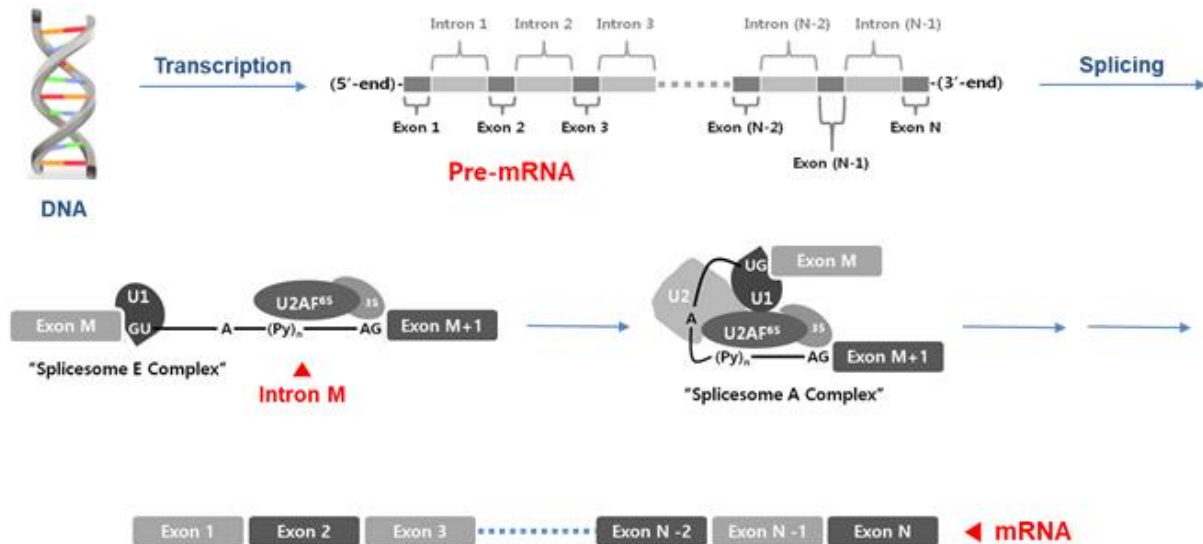
[ASO vs siRNA 작용 기전]



그러나 세포 투과성이 우수한 OliPass PNA 는 핵으로의 이동이 자유롭기 때문에 mRNA 가 아닌 DNA 정보 전사 (transcription)후 생성된 산물인 pre-mRNA(intron-exon 을 포함한 RNA)에 쉽게 결합 할 수 있는 장점이 있습니다. DNA 정보 전사 후 생성된 pre-mRNA 에 splicesome 단백질 결합체가 intron 과 exon 사이에 결합하여 intron 을 제거하는 “Alternative Splicing”의 과정을 거쳐 단백질의 정보를 가진 mRNA 로 완성되게 됩니다. 세포의 핵속에서 이루어지는 “Alternative Splicing”은 특별한 표지 인자 없이 자연적으로 intron 과 exon 사이 말단에 보존되어 있는 GU/AG 서열을 인식하여 Splicesome 단백질이 결합하고 빠른시간에 intron 또는 exon 부위를 선택적으로 제거하여 인체내 필요한 활성 단백질 서열 정보를 보존하는 mRNA 를 만드는 과정으로서

“Alternative Splicing”을 의도적으로 조절하기 위해서는 핵속 투과의 용이함과 pre-mRNA 의 intron/exon 부위의 강한 결합이 필요합니다.

[Alternative Splicing 작용 기전]



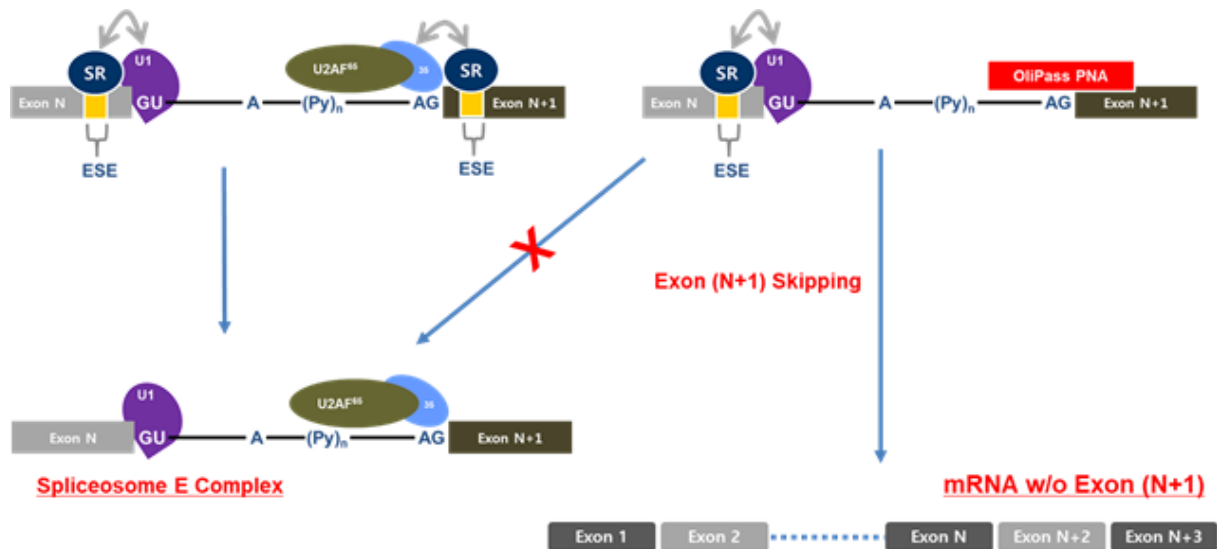
앞서 언급한 바와 같이 OliPass PNA는 타사 RNA치료제와 차별적으로 핵속 투과의 우수성과 강한 RNA 결합력을 가지는 장점이 있어 쉽게 핵속을 투과하여 intron/exon에 강하게 결합하여 표적 위치의 “Alternative Splicing”을 막음으로써 표적 위치 다음 부위의 “Alternative Splicing”을 유도함으로써 결국 표적 위치의 Exon을 결손시킨 mRNA를 만들어 단백질 생성을 조절할 수 있으며, 이와 같이 OliPass PNA는 “Alternative Splicing”을 의도적으로 조절하여 특정 Exon을 자유자재로 결손시킬수 있는 “Exon Skipping” 기술을 가지고 있습니다.

□ Exon Skipping에 특화된 OPNA

상기와 같이 pre-mRNA는 핵산 내에 존재하는 유전물질로서 pre-mRNA를 타겟하기 위해서는 세포투과성이 뛰어나야 합니다. OPNA는 세포투과성이 뛰어나 세포내 핵 까지 투과되어 pre-mRNA와 결합이 가능하여 동사 플랫폼 기술 기전(Mode of Action)인 Exon Skipping에 특화된 물질입니다. 세포 핵 안의 DNA 유전정보는 Exon과 Intron이 번갈아 섞여있습니다. 특정 단백질을 만들어야하는 상황에서 해당 서열을 암호화하는 특정 DNA 유전정보가 복사되고 RNA 유전정보로 ① Transcription (전사)되어 Exon과 Intron으로 구성된 pre-mRNA가 생성됩니다. 다음 단계로 pre-mRNA에서 Intron이 잘려나가며 Exon만 남는 ② Splicing 과정이 일어납니다. Splicing 이후에 mRNA가 생성이 되며 핵막 밖으로 나옵니다. mRNA는 ③ Translation (번역) 과정을 거쳐

단백질이 생성 됩니다. 이 과정에서 특정 유전자 변이가 발생하면 pre-mRNA 수준에서 Splicing 과정에 문제가 생기고 질병을 유발하는 단백질 생성 혹은 정상 단백질 생성이 억제됩니다. 이때 Exon Skipping은 OPNA를 이용하여 문제가 되는 Exon을 건너 뛰어 유별을 유도하는 단백질 생성을 억제 혹은 정상 단백질 생성을 유도합니다.

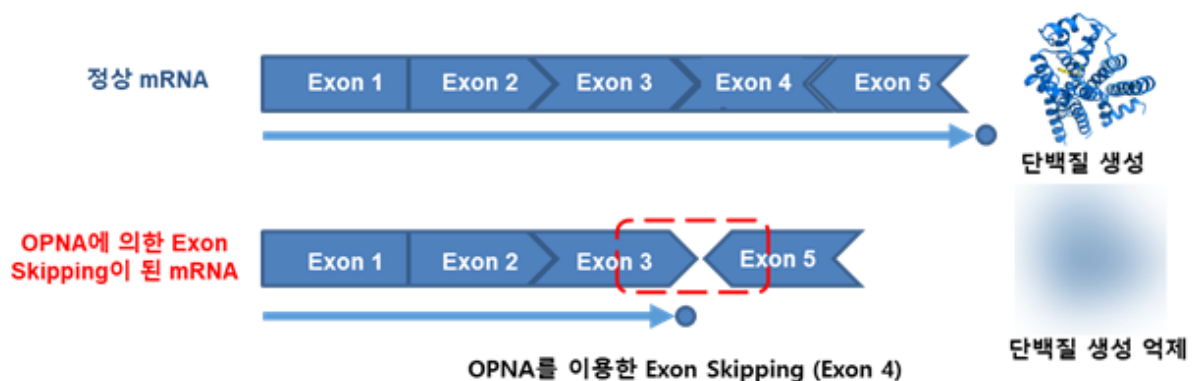
[Exon Skipping 작용 기전]



① Exon Skipping을 통한 질병 유도 단백질 억제 과정

mRNA에서 아미노산으로 번역되는 과정에서 아래의 퍼즐과 같이 각 Exon이 맞아야 정상적인 단백질을 만들 수 있습니다. 우리 몸의 질병 유도 단백질이 몸속에 과도하게 발현되어 있는 경우, 발현율을 감소시켜야 합니다. OliPass PNA의 Exon Skipping을 통해 특정 위치의 Exon을 잘라냄으로써 과발현되어 있는 단백질의 발현율을 감소시킬 수 있습니다.

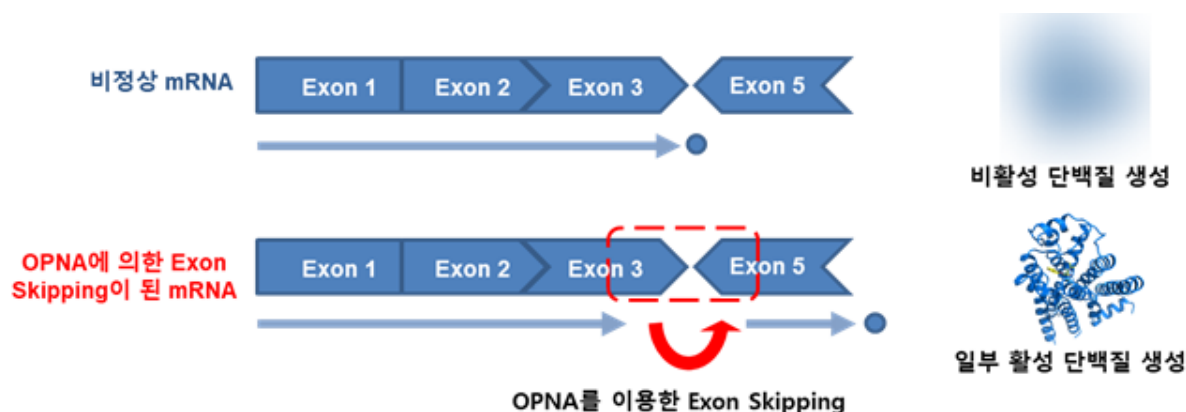
[Exon Skipping을 통한 단백질 생성 억제 과정]



② Exon Skipping을 통한 질병 유도 단백질의 회복 유도 과정

반대로 Exon Skipping을 통해 부족한 정상 단백질의 생성을 유도할 수 있습니다. 사람(또는 동물)의 질병중 유전적 변이에 의해 특정 유전자 내에 Exon이 손실되어 정상 단백질이 충분히 생성되지 않아 발생하는 질환도 존재하며, 뒤센근이영양증(Duchenne Muscular Dystrophy, DMD)이 대표적인 질환이라고 할 수 있습니다. 손실된 Exon을 대체하고 정상 단백질보다 상대적으로 기능은 낮으나 인체 내에 발현을 유지하여 단백질 기능을 유지하고자 하는 약물 개발들이 이루어지고 있습니다. OliPass PNA는 단백질 발현 억제뿐 아니라 유전자적 변이 pre-mRNA의 Exon을 잘라내어 단백질 손실을 회복하는 기능에도 탁월한 약물입니다.

[Exon Skipping을 통한 단백질 생성 유도 과정]



(나) 기술개발 진척도

동사의 사명인 OliPass는 "Oligonucleotide"와 "Pass"를 합친 '세포막을 통과하는 올리고 뉴클레오티드'라는 뜻으로 정신 대표이사는 RNA의 불안정성을 극복함과 동시에 세포막 투과성이 백만 배 이상 우수한 물질 가능성을 보고 창업하였습니다. 창업 이후 다국적 제약사 대비 의약품 개발 경험 및 자원이 부족한 바이오벤처임에도 불구하고 OliPass PNA 발명 및 새로운 작용기전을 규명하였습니다. OliPass PNA는 새롭고 진보한 기술로 인정받아 2009년 3월에 국제특허 "Peptide Nucleic Acid Derivatives with Good Cell Penetration and Strong Affinity for Nucleic Acid" (PCT/KR2009 /001256) 출원에 성공하였습니다. 또한, 동사의 현재 선도프로그램인 OLP-1002의 시초인 1세대 비마약성 진통제의 진통 효능을 관절염 통증 모델 및 SNL/신경 손상성 통증 모델에서 확인하였습니다.

동사는 1세대 비마약성 진통제의 효능을 바탕으로 초기 개발단계임에도 불구하고 국내 바이오펀처로서는 이례적으로 다국적 제약사인 BMS사와 공동 연구개발 계약을 체결하였습니다. 다만, 상호 간 작용기전 규명 실패 및 BMS사의 면역항암제에 집중하기로 한 전략적인 사업결정으로 인해 1년 만에 종료되었습니다. BMS사와의 공동 연구개발 계약 종료 이후, 계약

당시 20명 내외였던 R&D 인력을 60명 이상까지 충원하고 효율적인 후보물질 평가를 위한 글로벌 수준의 동물실험실을 확장하였으며 인공유전자 합성생산을 위한 시설도 갖추었습니다. 이외에도 QC/QA, 임상개발 인프라를 확보해 후보물질 발굴 뿐만 아니라 임상개발까지 염두하여 확장을 하였습니다. 이러한 활발한 투자로 2세대 비마약성 진통제 도출에 성공하였으며 PCSK9, VEGF, HIF1-a 및 DMD 등 현재 올리패스를 대표하는 파이프라인의 R&D가 시작되었습니다.

동사는 적극적인 투자의 결실로 올리패스 플랫폼 기술의 작용 메커니즘을 입증하였으며 2017년 12월 국제특허 "Exon Skipping by Peptide Nucleic Acid Derivatives" 출원에 성공하였습니다. 동사 고유의 Exon Skipping 설계 기술에 대한 특허를 출원함으로써 물질 자체만이 아니라 고안(design) 기술을 포함하는 OPNA에 대한 특허 장벽을 더욱 공고히 하였습니다. 또한, 2018년 1월에 "2세대 비마약성 진통제"(OLP-1002) 대한 전세계 독점성을 확보하는 국제특허 "SCN9A Antisense Painkiller"를 출원하며 기술 수출(License-out)에 필수적인 상업적 독점성을 확보하였습니다. 동사의 선도프로그램인 2세대 비마약성 진통제는 PNA 물질 기반 치료제 최초로 임상에 돌입하였습니다. 더불어 나스닥 상장사와 OliPass 플랫폼 기술을 이용한 희귀질환 치료제를 공동 개발하는 전략적 파트너십을 맺으며 올리패스 기술의 현실성을 시장에 알렸습니다. 임상 파이프라인을 보유한 바이오텍으로 포지셔닝하며 연구단계에서 임상 중심의 회사로 변화 중입니다.

2) 기술개발 완성가능성

(가) 비마약성 진통제 (OLP-1002)

□ 특징 및 적응증

영국 Cambridge Institute for Medical Research의 C. Geoffrey Woods 연구팀에 따르면 역학조사 결과 SCN9A 유전자가 불활성화된 사람들은 통증을 전혀 느끼지 못하나 다른 인지기능 및 감각기능은 정상입니다. SCN9A 유전자는 Voltage-gated sodium channel subtype Nav1.7 단백질을 발현하기 때문에 SCN9A 유전자의 발현을 억제하거나 Nav 1.7의 기능을 억제하여 SCN9A channelopathy를 약물학적으로 재현할 경우 지금까지의 진통제의 한계를 뛰어넘는 새로운 개념의 통증 치료제를 탄생시킬 수 있습니다. 상기의 연구결과를 통해 사람에서 안전성과 효능이 이미 유전적으로 확인된 만큼 Nav1.7 선택적 저해제를 확보할 경우 임상 개발 확률이 매우 높은 임상적으로 확실히 Validation 된 타겟입니다.

Sodium ion channel subtype들의 active site는 3차원 구조적으로 구분이 어려우나 각 subtype별 mRNA 염기서열은 매우 상이합니다. 따라서 각 subtype 단백질을 타겟으로 물질을 개발하는 것보다 Nav1.7의 발현을 유도하는 SCN9A만을 선택적으로 제어하는 것이 매우 용이합니다. OLP-1002의 경우 세포투과성이 매우 우수하고 SCN9A의 pre-mRNA에 선택적으로 작용하기 때문에 우수한 진통효능과 안전성이 담보되어 있습니다.

OLP-1002는 SCN9A 유전자의 전사를 차단하여 sodium ion channel subtype Nav1.7의 발현을 선택적으로 억제하는 안티센스 올리고핵산 (Antisense Oligonucleotide) 진통제로서 기전 상 편두통을 제외한 대부분의 통증에 우수한 치료 효능이 있을 것으로 기대되며, 동사 Platform 기술의 우수한 세포투과성에 따른 낮은 임상 Dose로 장기간 저렴한 약가의 투여가 가능합니다.

□ 완성가능성

동사는 OLP-1002의 임상 승인을 위한 미국 전임상을 2018년 7월에 성공적으로 완료하였습니다. OLP-1002 GLP(Good Laboratory Practice) 안전성 평가 결과, 환자 당 20µg(70kg기준; 300ng/kg) 기준 최소 150배 이상의 용량 안전 영역을 확보하였습니다. 또한 추가 문헌 조사를 통해 인체 Nav1.7 발현은 설치류에 비하여 약 4배 이상 발현이 높다고 알려진 바, 약물 동등 효능 용량은 환자대상 용량 기준 1/4로 줄어 들것으로 예상됩니다. 따라서 최소 용량 안전 영역은 600배 이상이 될 것으로 예상됩니다. OLP-1002 Drug Substance 및 Drug Product의 제품 품질규격은 임상1상 진행 시 약물의 1일 최대 투여량 및 ICH Guideline에서 권장하는 불순물 잔류 허용치를 고려하여 설정되었으며 임상시험 주관기관인 Covance Laboratory의 검토에 의해 적합함이 확인되었습니다.

임상에 사용되는 의약품은 GMP (Good Manufacturing Organization)을 통해서 생산이 되어야 하며 국내에 유일하게 시설 인증을 받은 생산시설을 보유한 업체인 애니젠(주) 및 미국의 Integrity Bio, Inc.에서 생산하였습니다. 해당 생산 시설은 시설 자체 검열 뿐 아니라 해외 GMP시설 검열단 검열을 통해 시설 약물 기준을 엄격히 준수하였습니다.

2018년 11월 16일 영국 MHRA(Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency)로부터 임상허가 (Clinical Trial Approval) 승인을 받고 현재 임상 1상을 비임상과 동일한 Covance Laboratory와 함께 영국에서 진행 중입니다.

OLP-1002의 최초 임상에는 건강한 남/여 피험자 대상으로 double-blind, placebo-controlled, single/multiple subcutaneous dose(SC) 방식으로 투여하였습니다. 본 임상1상을 통해 OLP-1002의 safety, tolerability, pharmacokinetic(PK) 및 pharmacodynamics(PD) 등을 평가 예정입니다.

동사는 임상을 위해 임상 전문가인 김영래 박사를 영입하였습니다. 김영래 박사는 20년 이상을 통증/류마티스 전문의로 활동한 전문가입니다. 16년 동안 LAC+USC Medical Center의 Rheumatology Division에서 임상 조교수를 역임하였으며 미국 Anaheim 소재의 Clinic을 20년 이상 운영하였습니다. 현재 진행되고 있는 OLP-1002의 임상 단계에서 Pain 분야에 전문성이 있는 김영래 박사는 영국의 MHRA (Government authority) 및 Covance (CRO)와의 전문적 communication을 진행하고 있습니다. 또한, Field에서의 경험을 바탕으로 실제 시장에서의 Pain 관련 unmet needs를 충분히 이해하는 전문가입니다. 이러한 경험을 활용하여 시장의 trend를 반영한 가치가 높은 신약개발의 임상 Design을 담당하고 있습니다.

(나) 고지혈증 치료제 (PCSK9)

□ 특징 및 적응증

혈중 LDL 콜레스테롤이 정상적으로 유지되기 위해서는 혈중 LDL 콜레스테롤이 간세포 표면에 존재하는 LDL수용체에 결합하여 간 내로 흡수 분해되어야 합니다. 인체 내 간에서 과발현 되어 있는 PCSK9은 LDL수용체에 결합하여 간세포 표면 LDL수용체를 세포 안으로 이동시켜 세포내 리소좀에 의해 분해시키며, 감소된 LDL수용체로 인하여 수용체에 결합하지 못한 LDL콜레스테롤은 간으로 흡수 및 분해 되지 못하고 혈중 내 존재하여 혈중 LDL콜레스테롤이 증가하여 고지혈증이 발생하게 됩니다.

PCSK9 OPNA는 LDL 수용체 분해에 관계된 PCSK9을 타겟으로 하여 혈중 LDL 콜레스테롤을 제거하는 LDL 수용체 분해를 억제 시킵니다. PCSK9 pre-mRNA를 절단하고 비활성 mRNA생성을 유도하며 최종적으로 PCSK9 단백질이 합성되지 못하게 하여 LDL 콜레스테롤을 조절할 수 있습니다. PCSK9의 발현을 선택적으로 억제하는 안티센스 올리고핵산(Antisense Oligonucleotide) 경구 투여 고지혈증 치료제로서 PCSK9 돌연변이 환자를 포함한 모든 고지혈증 환자에 대해 치료 효능이 우수할 것으로 기대하고 있습니다. OliPass PCSK9 OPNA를 이용하여 낮은 용량인 10 ng/kg 이하에서 경구 투여가 가능한 PCSK9 저해제로 개발되고 있습니다.

□ 완성가능성

동사는 세포 효능 평가에서 선정된 PCSK9를 이용한 동물 효능 평가를 진행하기 위하여 rat에 고지방식 사료를 5주동안 섭취 시켜 고지혈증을 유도하였습니다. 고지혈증 유도 rat에 PCSK9 OPNA를 피하주사 (Subcutaneous, S.C)와 경구 (Oral) 투여한 후, 혈장 (plasma)내 활성 PCSK9 단백질 발현을 효소 결합 면역 침강 분석법 (Enzyme Linked Immunosorbent Assay, ELISA)으로 측정하였습니다. 고지방식 (High Fat Diet) rat의 혈장내 PCSK9 단백질이 일반 사료식 (Chow Diet)을 섭취한 rat에 비해 4배이상 증가하는 것을 확인하였습니다. 또한, PCSK9 OPNA의 피하주사와 경구 투여한 Rat의 혈장 PCSK9 단백질이 감소하였으며 특히, 경구 투여시 혈장 PCSK9 단백질 감소 효과가 피하주사 방식보다 우수함을 확인 할 수 있었습니다.

PCSK9 과발현은 저밀도 콜레스테롤 결합체 (LDL-Receptor) 단백질을 분해 시킴으로서 혈중 내 저밀도 콜레스테롤을 증가시키는 기능을 합니다. 위의 실험결과를 바탕으로 PCSK9 OPNA에 의한 혈장 내 활성 PCSK9 단백질 발현 억제가 혈청내 저밀도 콜레스테롤 수치를 감소 시키는지 확인하기 위하여, 고지방식 유도 (High Fat Diet) rat에 피하주사와 경구 투여로 PCSK9 OPNA를 처리하여 혈청내 저밀도 콜레스테롤 수치를 확인하였습니다. 피하주사시 저밀도 콜레스테롤 수치가 25% 감소하는 반면, 경구투여시 피하주사시 보다 낮은 농도에서 혈청내 저밀도 콜레스테롤 수치가 동일한 수준으로 감소됨을 확인할 수 있었습니다. 이러한 결과는 경쟁 약물 대비 경구 투여가 가능하므로 사용 편의성에 대한 우위를 점할 수 있습니다. 낮은 임상 Dose를 통해 안정성이 확보될 수 있고 경쟁 약물 대비 환자에게 저렴(연간 약가 1,000불)하게 약물을

공급가능 할 것으로 기대하고 있습니다. PCSK9의 경우 일반적으로 GLP 비임상 안전성 시험에서 요구되는 독성 시험이 진행될 예정이며, 약 13~18개월이 소요될 예정입니다.

(다) 안구 신생혈관 억제제 (VEGF OPNA)

□ 특징 및 적응증

VEGF OPNA의 특징은 VEGF의 발현을 선택적으로 억제하는 안티센스 올리고핵산(Antisense Oligonucleotide)으로 점안액 형태로 치료가 가능하여 안구에 직접 주사 투여하는 치료제 대비 높은 편의성과 안전성 및 우수한 치료 효능이 기대됩니다. 이러한 장점으로 VEGF OPNA는 다음과 같은 적응 병증을 목표로 개발하고 있습니다.

① 노인성 황반변성(AMD)

노인성 황반병성은 황반(망막의 중심부위, macula)의 망막색소상피(retinal pigment epithelium)와 부르크막(Bruch's membrane) 및 맥락막(choroid) 모세혈관의 변성(degeneration)을 특징으로 하는 만성질환입니다. AMD는 아직 정확히 원인이 밝혀지지는 않았지만 위험인자로 알려져 있는 것은 나이로 75세 이후 가파른 증가를 보이고 있습니다. 또한 흡연 외에도 고혈압, 비만, 유전적 소인, 과도한 자외선 노출, 낮은 혈중 항산화제 농도 등이 있습니다. AMD는 망막 밑으로 맥락막신생혈관이 자라나는 질환으로 이들 혈관으로부터 혈액과 혈장이 새어나와 궁극적으로는 황반을 파괴합니다. 이는 망막색소상피박리(retinal pigment epithelial detachment), 감각망막 박리, 망막색소상피 파열 등의 증상이 나타나며 결국은 혈관성섬유반흔을 거쳐 원반반흔이 초래됩니다. 이러한 신생혈관은 우리 눈의 망막 중에서 특히 중요한 황반부에 삼출물, 출혈 등을 일으켜 중심시력에 영향을 주며 실명을 초래하게 됩니다. 노인성 황반변성은 병의 진행 상태에 따라 초기 단계 (early), 중간 단계(intermediate), 말기 단계(advanced)로 구분되며 초기 황반변성은 모두 건성 타입으로 발생하지만 후기 단계에서는 진행성 건성(advanced dry AMD)과 습성 황반변성(wet AMD)으로 구분되어 발전됩니다. 후기 황반변성 환자의 약 34% 이상은 중심 황반부에 발생하는 거대한 진행성 지도모양 위축증 (geographic Atrophy; GA)을 특징으로 하는 건성 황반변성으로 발전해 실명에 이르게 되고, 약 66%는 중심 황반부에 신생 혈관을 동반한 혈관 누출 현상이 나타나는 습성 황반변성으로 실명에 이르게 됩니다.

② 당뇨병성 망막병증

당뇨망막병증은 당뇨병의 3대 미세혈관 합병증(microvascular complication) 중 하나로 지속적인 고혈당과 이에 따른 대사 이상으로 망막의 미세혈관이 점진적으로 변형, 폐쇄되어 망막으로의 원활한 혈액 공급이 되지 못하고 혈관투과성이 증가하여 망막에서 초자체로 신생혈관이 형성되는 것을 특징으로 하는 질환입니다. 혈관 투과성의 증가로 황반부 망막이 붓게 되면 황반부종이라고

하여 심각한 시력저하를 야기할 수 있습니다. 상당히 진행된 당뇨망막병증에서도 황반부에 장애가 없다면 좋은 시력을 유지할 수 있으나, 경도의 당뇨망막병증에서도 황반부종 발생시 시력 저하가 발생할 수 있습니다. 따라서 시력은 당뇨망막병증의 정도를 파악하는 지표로 삼을 수는 없습니다. 당뇨병을 진단 받았다면 증상 유무에 상관없이 정기검진과 추적관찰이 중요합니다.

□ 완성가능성

세포 효능 평가에서 후보 물질로 선정된 VEGF OPNA의 설치류 안구 실험에 적용하기 위해, 두가지 설치류 안구 모델을 확립하였습니다. 당뇨병이 발생했을시 VEGF 과발현에 의해 안구 망막에 과도한 혈관이 생성 되고 결국엔 혈관이 터져 실명을 하게 되는 당뇨병성 망막변성증 (Diabetic Retinopathy, DR) mouse를 구축하기 위해 대표적인 모델인 db/db mouse를 이용하였으며, 황반변성 환자들에서 나타나는 맥락막 혈관생성 (Choroidal Neovascularization, CNV)모델을 구축하기 위해 lazer를 이용하여 망막을 손상 시킨 후 혈관 신생 유도를 하였습니다.

db/db mouse는 당뇨병 유발 유전 조작 mouse로 단기간 내에 당뇨병이 유발됩니다. 비 당뇨 (정상) mouse혈관 발생 대비 db/db mouse의 혈관이 현저히 많이 분포하고 있음을 확인할 수 있으며, 과도한 혈관 신생으로 인한 혈관이 터지는 현상을 보였습니다. 해당 mouse에 VEGF OPNA를 점안액과 섞은 용액 (100fM과 10pM)을 mouse에 직접 떨어뜨려 혈관 신생 억제를 형광 현미경으로 관찰한 결과, db/db control mouse대비 VEGF OPNA처리 mouse의 혈관 신생 억제가 뚜렷하게 나타났으며 혈관 손상 또한 회복되는 것을 확인할 수 있었습니다.

고령 인구에서 나타나고 있는 황반변성증은 혈관 신생이 과도하게 일어나고 결국 망막내 혈관이 터짐으로서 실명에 이르게 됩니다. 동사는 VEGF OPNA가 당뇨병성 망막 변성증을 넘어서 황반변성 환자에게도 적용 가능한지 설치류 모델에서 검증하였으며, lazer로 mouse에 망막에 손상을 주어 맥락막 혈관 신생 모델을 확립한 후, VEGF OPNA투여시 혈관 신생 및 손상이 억제되는지 확인하였습니다. VEGF OPNA를 처리하였을 시, 손상된 맥락막의 혈관 신생이 억제됨을 확인 할 수 있었으며, 이를 통해 현재 황반변성 치료의 방법으로 VEGF 항체 주사를 직접 망막에 주입하는 방식의 위험성을 줄이고, 병원에 내원하여 치료를 받기보다는 환자가 가정에서 직접 안약을 눈에 떨어뜨림으로서 편의성을 높일 수 있고, 극미량으로 효능을 보이기에 항체 약물 비용 대비 현저하게 낮은 약가로 환자에게 공급할 수 있을 것으로 기대합니다.

(라) 뒤센형 근위축증 치료제 (Dystrophin OPNA)

□ 특징 및 적응증

근위축증은 유전적 변이에 따라 근력이 위축되어 도보 및 이동 등에 장애가 일어나는 근육 질환으로 변이 관련 유전자에 따라 9개 근위축증이 알려져 있습니다. 뒤센형 근위축증(DMD) 환자는 전체 근위축증 환자의 80-85%를 차지하며 근세포막 구성 성분인 Dystrophin 유전자가

변이되어 Dystrophin의 기능이 상실된 Dystrophin이 발현되어 발생합니다. 뒤센형 근위축증은 이전의 가족력 없이도 새로운 돌연변이율이 아주 높아 임상에서 많이 볼 수 있으며, 이 병과 관련된 유전자는 골격의 구조를 코드 하는 단백질 dystrophin으로 환자에서는 이 단백질이 없거나 낮은 양을 가지고 있습니다. DMD는 X-염색체 유전병으로 남자 아이에 한정되어 나타나며, Dystrophin DNA 상 Point Mutation, Exon Deletion 혹은 Exon Insertion 등의 DNA Duplication 등의 원인으로 발병합니다. DMD 환자는 나이에 따라 근력이 급격히 약화되어 25~30세 이전에 사망을 초래합니다. DMD가 진행될수록 근육 조직 내에 지방이 축적되게 되고 섬유화(Fibrosis)가 급속도로 진행됩니다. DMD에 대한 근원적 치료법은 Dystrophin 정상화이나, 현재까지 Dystrophin을 정상화시켜 만족할 만한 효능을 보이는 약물은 개발되지 못하고 있습니다. DMD 환자를 위한 주요 치료제는 Dystrophin 발현 증가를 통한 근육의 구조와 기능의 회복을 유도하는 치료보다는 DMD 증상을 완화 시켜주는 한계적인 치료로서 전세계 많은 환자들이 DMD의 근본적 치료에 대한 요구가 커지고 있습니다. OliPass Dystrophin OPNA는 동사 기술인 Exon Skipping을 활용하여 DMD 근위축증 병변의 원인이 되는 Dystrophin의 일부 Exon을 제거함으로써 기능적으로 복원된 Dystrophin 단백질을 생성하여 치료합니다.

□ 완성가능성

Dystrophin 유전자상에 엑손 23번에 stop codon이 있는 Mdx Mice는 dystrophin 단백질을 생성할 수 없어 근육기능이 현저히 떨어져 있습니다. Mdx Mice에서 Dystrophin OPNA에 의한 근육 기능 강화와 dystrophin 단백질 생성 회복 효능을 평가하기 위해 dystrophin 엑손 23번 표적 OPNA를 합성하여 MDX Mice에 장기 반복 투약하여 Grip strength meter를 이용한 근육 능력 평가 결과를 통해 대조군 Mdx Mouse대비 Dystrophin OPNA처리 Mdx Mice에서 통계적으로 유의한 근력 향상이 확인되었습니다.

Mdx mice의 Dystrophin OPNA 투여에 의한 근력 향상이 근육 내에 dystrophin 단백질 발현 증가에 의한 것인지 확인하기 위하여 Dystrophin OPNA를 MDX Mice에 장기 반복 투약하여, 각 근육의 Immunohistochemistry(IHC) 평가 결과 Dystrophin 단백질 발현이 정상 쥐 (C57BL/6 Wild Type Mouse)의 70-80% 수준으로 향상 되는 것을 확인할 수 있었습니다. 이와 같은 결과는 Dystrophin OPNA 투여에 의한 Mdx Mice의 근력향상이 “기능 손상 부위 엑손 부분을 결손” 시킴으로서 dystrophin 단백질을 발현을 증가시켜 나타나는 결과입니다.

Mdx Mice는 dystrophin 단백질 발현이 억제되어 근육 기능 손실과 근육 손상이 지속적으로 발생하게 됩니다. Dystrophin OPNA 처리시 회복된 근육 내에 dystrophin 발현을 증가에 따른 근육 조직의 손상이 회복되는지 평가하기 위하여 MDX Mice에 장기 반복 투약하여, 조직 병리적 형태를 확인할 수 있는 H&E 염색을 통해 조직 내 근육 손상정도와(근섬유의 퇴화, 근섬유사이의 염증세포 침윤 및 근섬유 사이의 지질 침착등) 근육 퇴화가 현저히 감소됨을 확인하였습니다. 조직의 뭉그러진 잔조각이 많을수록 근육 퇴화가 심화된 상태이며, OPNA를 투여한 Mdx mice의 30 weeks의 상태는 일반 Mdx mice의 대비 조직의 뭉그러진 잔조각 발생 현상이 현저히 적어

근육의 퇴화가 감소되었음을 확인하였습니다.

위의 결과와 같이 OPNA를 장기간 투여하였을시 발생될 수 있는 부작용을 확인하기 위해, Dystrophin OPNA 장기 투여 Mdx Mice에서 각 근육 조직, 장기 또는 림프절 내에 암 (lymphoma)발생을 관찰한 결과 모든 Mdx mice에서 확인 되지 않았습니다. 이 결과는 Dystrophin OPNA에 근육 손상 회복은 염증을 동반한 결과로 이를 회복 함으로써, 염증에 의해 발생될 수 있는 암 발생 또한 줄일 수 있음을 시사합니다.

(마) HIF-1 α OPNA 면역항암제

□ 특징 및 적응증

HIF-1 α OPNA는 HIF-1 α 표적에 대해 단독적인 1차 항암제로 사용 가능할 것으로 보여지며, 면역 관문 억제제(Immune Checkpoint Inhibitor)와의 병용 투여를 통한 병합투여 효과가 뛰어날 것으로 기대됩니다.

① HIF-1 α 표적 항암제: 현재까지 임상단계의 HIF-1 α 약물은 직접적 효과가 아닌 HIF-1 α 활성화 전 중 일부 단계를 억제하는 약물만이 존재하여, HIF-1 α OPNA는 HIF-1 α 특이적 최초 항암제로 개발될 것으로 예상됩니다.

② 극미량 사용으로도 높은 효과: 다른 항암제와 비교하였을 시에 106배 이상 낮은 농도로도 우수한 효능을 보이므로 기존 1차 항암제의 정상 세포 사멸의 한계를 극복할 수 있으며, 생산 단가가 낮아 범용적으로 사용이 가능할것으로 예상됩니다.

③ 면역 항암제 병용요법: HIF-1 α 는 종양 미세 환경을 조절하는 사이토카인에 중요한 요소로 면역 항암제와 병용 투여 시 시너지 효과가 있을 것으로 예상됩니다.

□ 완성가능성

2017년 HIF-1 α 의 단독 항암 효과를 설치류 항암모델에서 검증하였으며, 2019년에 HIF-1 α 와 기존 면역 항암 타겟 약물과의 병용 투여를 통한 설치류 항암 모델 효능평가를 완료할 계획입니다. 현재 임상 승인을 받아 시판되어 환자에게 적용되고 있는 면역 항암제인 Merck사의 Keytruda (PD-1 Inhibitor)와 BMS사의 Yervoy (CTLA4 Inhibitor)는 초기에 효능이 우수함이 검증되었으나, 지속적인 투여로 인한 면역 적응 내성 (Adaptive Immune Resistance)을 보이는 환자들이 증가되고 있으며 두 회사는 병용요법을 통한 각 면역 항암제의 치료 효과를 극대화 시키기 위해 노력하고 있습니다. 이와 같이 항암제의 내성 문제는 끊임없이 제기되고 있으며 이에 대한 병용 요법으로 HIF-1 α OPNA를 투여한다면, 암 조직내에 HIF-1 α 단백질 감소를 통해 저산소 환경을 억제함과 동시에 암 조직내 세포간 결합을 약하게 만들어 면역 항암제가 침투할 수 있는 길을 만들어 효과가 극대화 할 수 있는 전략으로 HIF-1 α OPNA 병용 요법이 사용될 수 있다고 판단됩니다.

3) 기술개발 로드맵

신약 개발에 있어 우수한 기술을 보유하고 있는 것이 가장 중요한 요소라 할 수 있습니다. 올리패스의 경우 우수한 “올리패스 PNA 플랫폼” 기술을 바탕으로 다양한 질병에 대한 신약 개발이 가능합니다. 다만, 질병에 대한 많은 지식과 경험이 바탕이 되는 경우 훨씬 수월하고 시장의 미충족 수요에 부합할 수 있는 신약 개발이 가능합니다. 올리패스는 이러한 사장 상황을 충분히 인지하고 있어, 수십년간 특정 질병에 대하여 시장에서 연구 등이 충분히 진행되어 있는 질병에 대해서는 시장의 기 축적 연구자료 및 내부에서 기 축적된 노하우 등에 기초하여 올리패스 자체 신약 개발 프로그램으로 운용하고 있습니다. 또한 특정 질병군에 대한 오랜 연구를 진행한 기업 또는 특정 질병에 대한 신약 개발 노하우를 보유하고 있는 기업과의 공동 연구 개발을 통해 (Target X 프로그램) 일반적으로 잘 알려진 질병 이외 질병에 특화된 노하우 등을 요구하는 시장의 미충족 수요에도 부합할 수 있는 비즈니스 모델을 수립하고 있습니다. 이러한 자체 신약 개발 프로그램 및 Target X 프로그램을 통해 글로벌 제약사 및 국내 제약사들과 공동 신약 개발연구 및 L/O를 목표로 하고 있습니다.

(가) 자체 신약개발 프로그램 운용

올리패스의 플랫폼 기술의 특성 상 거의 모든 질병에 대한 신약 개발이 가능합니다. 하지만 회사의 한정된 인적/물적 자원을 효과적으로 활용하기 위해서는 선택과 집중을 통한 신약 개발이 매우 중요합니다. 올리패스의 자체 신약개발 프로그램의 경우 시장에서 이미 검증된 질병 타겟에 대한 연구 및 개발이 진행되기 때문에 이미 시장에서 효능 및 미충족 수요가 어느정도 예상 가능한 프로그램입니다. 다만 올리패스가 집중하고 있는 질병 타겟의 경우 수십년간 시장에서 연구가 많이 진행되기는 했지만 현존하는 기술적 한계에 의해 이렇다 할 신약이 개발되지 못한 질병 타겟에 대하여 자체 신약개발을 하고 있습니다. 그렇기 때문에 자체 신약개발 프로그램의 경우 기 축적된 노하우 및 연구데이터가 많아 연구개발의 속도가 매우 빠릅니다. 또한 올리패스 자체 신약개발 프로그램의 특성 중 하나는, 올리패스 플랫폼 기술의 뛰어난 특성 중 하나인 모든 투여방법이 가능하다는 점을 이용하여 플랫폼 기술로서의 시장 진출을 위한 프로그램이라 할 수 있습니다. 예컨대 자체신약 프로그램 중 하나인 VEGF OPNA 의 경우 안구에 직접 Eye drop 형태로 투여하는 Topical 투여가 가능하고 PCSK9 OPNA 의 경우 경구 투여를 통한 효능을 기대하고 있습니다. 이러한 다양한 투여 방식에 대한 자체 신약 개발을 통하여 올리패스 플랫폼 기술의 우수성을 입증할 수 있을 것으로 예상됩니다.

[올리패스㈜ 주요 Pipeline 현황]

개발제품	주요기능	적증증	개발단계
SCN9A OPNA (OLP-1002)	Sodium ion channel subtype Nav1.7 발현을 선택적으로 억제	- 신경손상성 통증, 관절염 통증 - 편두통 제외한 대부분 통증에 우수한 치료 효능 기대	임상1상 (영국)
PCSK9 OPNA	PCSK9 단백질 합성을 억제해 LDL 콜레스테롤을 조절	1차성 고지혈증 - 이형 접합 가족성 고지혈증 - 심혈관질환 초고위험군	연구 (R&D)
VEGF OPNA	VEGF의 발현을 선택적으로 저해하여 신생혈관의 생성 억제	- 노인성 황반변성 - 당뇨병성 망막증 - 기타 신생혈관 증식에 의한 안구질환	연구 (R&D)
Dystrophin OPNA	Dystrophin의 일부 Exon을 제거, 기능적으로 복원된 Dystrophin 단백질을 생성하여 치료	뒤센형 근위축증	연구 (R&D)
HIF-1 α OPNA	HIF-1α 전사인자의 억제를 통해 VEGF 등의 유전자 발현을 억제하고 암세포의 성장을 차단	- 비소세포폐암 - 흑생증	연구 (R&D)

(나) Target X 공동연구개발 프로그램 운용

플랫폼 기술의 특성 상, 대부분의 질병 타겟에 대한 약물 개발이 가능하기 때문에 잠재 고객사의 전략적/unmet needs가 있는 질병 타겟이 있는 경우, 초기 research 단계에서부터 collaboration을 통해 약물 개발을 진행하고 있습니다. 이는 올리패스의 플랫폼 기술이 타 기술에 비해 drug candidate 약물까지 개발하는 시간이 짧고, 기존의 기술로 target 할 수 없었던 질병 target에 적용할 수 있는 기술이기 때문에 가능한 올리패스만의 독특하고 특화된 사업전략이라고 할 수 있습니다. 이 경우 잠재 고객사는 기존에 보유하고 있는 기술로 불가능 했던 질병을 타겟 할 수 있게 되며 진출할 수 없었던 질병 분야에 신속한 진출이 가능하게 됩니다. 이러한 전략적 collaboration을 통해 다양한 질병에 대한 기술 수출이 가능합니다. 사업개발 담당부서는 이미 상기 협력을 위한 글로벌 잠재 고객 리스트를 보유/관리 하고 있으며 이를 활용하여 기술수출의 가능성을 극대화하고 있습니다. 작년 12월 NASDAQ 상장사와의 "희귀질환 치료제 2종 공동연구개발 계약"이 이러한 비즈니스 전략을 추진한 이후 최초로 체결한 계약으로서, 향후 더욱 많은 기업들과의 "Target X 공동연구개발 계약"을 적극 추진할 계획입니다.

4) 연구개발과제

(가) KDDF 글로벌 신약개발 프로젝트

연구과제명	신개념 진통제 SCN9A 안티센스 올리고핵산 "OLP-1002"에 대한 비임상 안전성 평가
연구기관	범부처신약개발사업단(KDDF)
연구기간	2016.10.01 ~ 2018.12.31
출연금	14.5억원
관련제품	비마약성 진통제
연구결과 및 기대효과	<연구결과> ① 전임상 독성 평가를 통한 약물 안전성 확보 ② 유럽 임상 진행 허가를 위한 전임상 독성 연구 및 MOA확인 <기대효과> 영국 CTA(Clinical Trial Approval) 승인: 본 연구과제의 연구결과로 확인한 안전성 평가를 기반으로 2018년 11월 영국 CTA을 허가 받았습니다. 올리고핵산 신약개발의 새로운 가이드라인 제시: 약물의 potency 가 너무 강하여 현존 가장 강력한 기술인 AMS를 이용 Pharmacokinetic profile을 확보하였고 이에 따라 미량 올리패스 올리고핵산 치료제 개발에 있어서 regulatory guideline 선례를 제시하합니다. 이는 한계 상황에 봉착한 small molecule 분야를 뛰어넘는 제2, 제3의 올리고핵산 치료제 개발을 보편화와 향후 올리패스 내 약물 개발에 관한 guideline으로 이용할 수 있게 되었습니다.

(나) 중소기업청 글로벌 스타벤처 육성 R&D 과제 프로젝트

연구과제명	고지혈증 치료를 위한 PCSK9 ASO 경구투여제 기술 개발
연구기관	중소기업기술정보진흥원
연구기간	2017.06.20 ~ 2019.06.19
출연금	4.84억원
관련제품	경구용 고지혈증 치료제
연구결과 및 기대효과	1차년도 과제 (2018.06.19 완료)를 통해 세포수준에서 PCSK9 억제 효과를 보이는 우수한 물질을 선정하였으며, 2차년도 과제 (2019.06.19)인 고지혈증 동물모델 효능평가를 위한 선도물질 확보가 되어 원활한 최종과제 수행을 진행중입니다. <연구 결과> ① PCSK9 OPNA 합성 ② PCSK9 OPNA In Vitro 효능평가 ③ 향후 계획(2차년도 과제) In Vivo 효능 평가: 1차년도에서 평가된 선도 물질 3종 In Vivo 효능평가 신약 후보물질 유효성 평가: In Vivo 효능평가 완료된 물질 유효성 평가 DRF (Dose Response Finding) 및 4주 반복 투약 안전성 평가 <기대효과> 약물의 효능 평가를 기반으로 비임상 안정성 실험 및 IND 승인 근거자료로 활용

(다) VEGF 연구과제

연구과제명	AMD 질환 ASO 점안 치료제 개발
연구기관	과제총괄기관: 오송첨단의료산업진흥재단 / 세부연구기관: 서울대학교병원
연구기간	2018.04.02 ~ 2018.08.31
출연금	4,000만원
관련제품	VEGF OPNA (노인성황반병성 치료제)
연구결과 및 기대효과	<연구결과> ① HUVEC migration assay : 혈관신생 억제제에 의한 혈관내피세포의 이동 억제에 대한 효과 확인 ② HUVEC tube formation assay : 혈관신생 억제제에 의한 vascular network 형성억제에 대한 효과 확인 ③ HUVEC proliferation assay : 혈관신생 억제제에 의한 혈관내피세포 증식억제에 대한 효과 확인 <기대효과> 약물의 효능 평가를 기반으로 비임상 안정성 실험 및 IND 승인 근거자료로 활용

(2) 기술적 경쟁우위 요소

1) 기술의 차별성

동사는 PNA 핵산 염기에 “양이온성 지질”을 결합시킨 우수한 세포 투과성을 보이는 OliPass PNA(OPNA™)를 자체 개발함으로써 타사의 siRNA 및 ASO 기반 기술들의 문제점을 극복하고,

기존 신약개발 기술로는 접근하기 어려운 영역의 질환까지 치료가능한 다양한 기술적 강점을 가진 'OliPass PNA Platform' 기술을 보유하고 있습니다. OliPass PNA Platform의 주요 기술적 특징은 다음과 같습니다.

① OliPass PNA(OPNA)의 화학적 우수성 및 세포투과성 우수성

□ OPNA의 화학적 우수성

i) 용해도 향상

PNA는 중성 전하를 띠는 특징을 가지고 있어 물에 잘 녹지 않는 성질을 가지고 있습니다. 이와 같은 PNA의 낮은 용해도는 많은 장점을 지녔음에도 불구하고 약물 개발의 제한점을 지니고 있습니다. 동사는 PNA 핵산 염기에 "양이온성 지질"을 결합 시킴으로서 양이온을 띠는 PNA를 개발하여 PNA간의 결합에 따른 뭉침 현상 (aggregation) 해결을 통해 용해도가 크게 향상 되었으며 OliPass의 "양이온성 지질" 결합 PNA는 2028년까지 물질 특허로 보호를 받고 있으며, 기존 상용화 되어 있는 PNA와 다르게 OliPass PNA를 제작하기 위한 동사의 특별한 노하우가 담겨 있어 타 기관에서 동일하게 제작하기 불가능함으로 물질 제작면에서 독점적 기술력을 확보하고 있습니다.

ii) RNA와의 결합력 향상

OPNA 의 화학적 변형은 PNA-RNA 결합력보다 결합력이 강해졌으며, 이에 대한 결과로 DNA 의 상보적 서열의 PNA 와 OPNA 의 결합 온도 비교시 1 개의 monomer 변형에 따른 결합온도가 4-5°C 증가됨을 실험 결과를 통해 확인하였습니다.

[상보적 결합력에 따른 온도 변화(Tm) 측정]

DNA		Tm (°C)	Tm Changes (°C)
PNA		65.22	
OPNA1 (1 M*)		69.25	+4.03
OPNA1 (2 M*)		73.30	+8.08
OPNA1 (5 M*)		81.70	+16.48

 : DNA base ----- : Hydrogen bonding
 : PNA base  : M*, modified base

이와 같은 “양이온성 지질” 도입에 따른 RNA와의 결합력 향상은 표적 유전자와의 결합시 비특이적 결합(Off-Target Effect)이 나타나지 않습니다.

□ OPNA의 세포투과 우수성

i) 우수한 세포 투과성

siRNA 및 ASO기반 신약개발은 2016년 아이오니스(Ionis)사의 스피란자 신약승인을 시작으로 지속적인 성장세가 이루어지고 있으며 이후에 키나트로(Ionis), 파티시란(Alnylam)이 신약 승인을 받으면서 국내외 제약사들의 RNA관심이 커지고 있습니다. 그러나 siRNA 및 ASO기반 신약개발의 문제로 지적되고 있는 세포 투과성이 지적되어 국내외 제약사들은 끊임없이 세포 투과 향상을 위한 전달체 연구에 많은 연구 비용을 투자하고 있습니다. 하지만 지속적인 연구 진행에도 불구하고 우수한 세포 투과 전달체를 선별하는데 어려움을 가지고 있으며 이에 따라 RNA치료제의 투여 경로에 제한점과 과량의 약물을 투여해야 하기에 면역 독성과 유전독성의 고질적인 문제점이 대두되고 있으며, 과량 투약의 결과로 환자가 부담해야될 약가는 기하급수적으로 증가하는 추세입니다. 이와 같은 이유로 현재 siRNA 및 ASO 기반 치료제는 희귀 난치성 질환 또는 유전성 질환에만 제한적으로 약물이 개발되고 있어 우수한 세포 투과성을 지닌 RNA치료제 개발을 통한 범용적 약물 연구 개발 요구가 이루어지고 있는 실정입니다.

이러한 시대적 약물 개발 요구에 발맞추어 동사는 세포 투과성을 향상 시키기 위한 끊임없는 연구 결과로 PNA에 “양이온성 지질” 도입을 통해 우수한 세포 투과성을 보이는 OliPass PNA를 개발하였습니다. 앞서 언급한것과 같이 PNA는 인체내 외부 분해 효소가 있지 않기 때문에 외부 환경에 안정적인 장점을 가지고 있으며, RNA와의 강한 결합력을 지니고 있어 세포 투과 향상시 투여된 전체 PNA양이 RNA에 모두 결합할 수 있기 때문에 세포 투과 향상을 이루어 낸다면 미량의 투여 약물로도 우수한 효능을 보일 수 있다고 생각합니다. 이에 OliPass는 lipofection을 통한 세포내로의 외부 유전자 유입의 원리를 착안하여 PNA내 핵산 염기에 “양이온성 지질”을 결합 시켰으며, 이는 Lipofection시 liposome을 통한 외부 유전자를 감싸고 liposome외부의 양이온이 자연스럽게 세포벽 외부의 음이온과 잘 결합하여 미끄러지듯이 세포내로의 외부 유전자 유입이 원활하게 이루어지는 일련의 과정으로 OliPass PNA는 이와 유사한 과정을 통해 세포내 핵속까지 특별한 전달체 없이 유입될 수 있으며, 세포외부의 분해효소가 없는 PNA의 “양이온성 지질” 결합은 동사의 연구 결과를 바탕으로 미량의 투여량으로도 우수한 효능을 보이고 있습니다.

ii) 미량 농도의 우수한 효능

PNA는 기본적으로 세포내 이동을 위한 전달체가 필요하고 또한 수십 mg를 통해서만이 동물 실험에서 약물의 효과를 보인다고 보고되어져 있습니다 (Nielsen PE et al, Q Rev Biophys. 2005). 그러나 세포 투과성이 우수한 OliPass PNA는 미량의 농도로 우수한 효능을 보이는 것을 동사의 연구를 통해 입증되었습니다.

iii) 투여경로의 다양성

OliPass PNA의 우수한 세포 투과성은 PNA 또는 다른 핵산 치료제와 비교했을 때, 다양한 약물 투여 경로를 선택할 수 있다는 장점이 있습니다. 이는 개발이 어렵거나 주사제로 개발이 어려운 약물들에 비해 생산이 용이하며, 경구 약물로 개발할 수 있으며 생산 원가 자체도 낮출 수 있는 획기적인 기술입니다.

② 신속한 선도물질 발굴 가능

현재 저분자 화합물 또는 항체 기반 신약 개발은 단백질의 3차 구조를 예측하여 표적 단백질의 활성 부위에 결합을 통한 활성 저해를 목표로 개발이 진행되고 있으나 표적 단백질의 3차 구조를 예측하는데 오랜 시간을 투자해야 하며, 구조 예측이 완성되었다 하여도 수십억개의 스크리닝 약물을 제조하여 효능 평가를 진행함으로써 많은 비용과 시간이 소요되게 됩니다. 그러나 동사에서 현재 개발하고 있는 OPNA는 단백질 구조 예측 필요 없이 유전자 Data base상에서 밝혀진 서열을 중심으로 Target Gene의 RNA가 단백질로 Translation 되었을시에 기능을 갖는 domain 부위의 Exon들을 중심으로 Database상에서 예상되어 list된 Exon과 Intron/Exon부위를 Target으로 OPNA합성 Design을 설정합니다.

설계된 위치의 Sequence를 약 15-20mer의 길이로 합성 Sequence를 설정한 후, Database 상에서 human sequence를 포함한 다른 종(mouse, rat 또는 monkey: 관련 실험 동물에 따른 설정 종의 차이는 있음)과의 Conserved Sequence를 우선적으로 합성을 위한 Design을 하며 만약 human과 각 종간의 차이가 있을 경우 연구 수행 세포 및 동물 모델에 맞는 Sequence를 우선적으로 제작하여 In Vitro와 In Vivo효능 평가를 수행합니다. 또한 합성 계획 Sequence에 대한 Off-Target Effect를 고려하여 Database상 (Genbank, Ensemble, 또는 NCBI BLAST) 타겟 Sequence가 타겟 유전자의 Subtype과 어느정도 Matching 되는지 또는 다른 유전자들과의 Matching Sequence가 있는지를 확인하여 합성 시 제외시키며 설정된 위치를 중심으로 30개 이상의 OPNA를 합성하여 In Vitro 실험을 진행하여 In Vivo 효능 평가 후보 물질을 선정하고 이를 통해 최종 GLP 비임상 후보 물질을 선정하게 됩니다. 이와 같은 선도물질 발굴은 저분자 화합물이나 항체 기반 약물에 비해 많은 수의 약물을 스크리닝할 필요가 없이 특정 활성 부위만을 집중적으로 진행하기에 스크리닝에 필요한 비용을 절감할 수 있으며, 최종 선도 물질을 빠른 시간에 선정할 수 있는 장점이 있습니다. (질병 타겟에 따라 일부 차이가 있으나 학계에서 잘 알려진 질병 타겟의 경우 약 6~12개월 내에 In Vitro 효능을 확인하여 1차 선도물질 발굴이 가능합니다.)

③ 모든 표적 단백질을 대상으로 적용 가능

신약 개발의 대표적 한계로 적용 가능 범위의 제한점은 지속적으로 대두되고 있습니다. 저분자 화합물 및 항체 기반 신약 개발은 단백질에 결합하여 활성을 억제할 수 있을뿐 활성을 촉진시키지 못하는 제한점이 있으며, siRNA 및 ASO 기반 약물은 기존 신약 개발에 비해 염기서열 기반이어서 전통적 신약 개발에 비해 대상 범위가 광범위 합니다. 그러나 siRNA 및 ASO기반 약물은 세포질의 mRNA와 결합하여 RNase H에 의해 mRNA를 분해하기에 인체 내 과발현 되어 있는 표적 단백질의 발현을 억제할 수는 있으나, 단백질 발현이 억제되어 발생하는 질환에 대해서는 적용할 수 없는 한계가 있습니다. 희귀질환을 포함한 유전적 변이에 의해서 나타나는 질환들은 mRNA상의 exon결손으로 인한 단백질 생성 억제 그리고 mRNA상에서의 단백질 번역과정 정지 서열 (Stop Codon) exon의 존재에 따른 단백질 번역과정 정지 등의 이유로 인체내 필요한 활성 단백질을 발현하지 않거나 발현율이 낮아 발생하게 됩니다. 이를 위해서는 mRNA상에서 정상적인 단백질 번역 과정을 이루어지게 하기 위해 Exon 결손 부위 근접 위치의 exon을 제거하여 정상 단백질 발현을 유도하거나 mRNA상의 정지서열 exon만을 제거하여 mRNA에서 단백질 번역 과정을 정상적으로 유도해야 합니다. 앞서 언급한 바와 같이 OliPass PNA는 "Alternative Splicing"에 관여해 특정 exon을 제거 할 수 있는 "Exon Skipping" 기술을 가지고 있어 최종적으로 단백질 발현 증가 및 감소를 자유자재로 조절할 수 있어 타사 RNA치료제 기반 약물이 표적하고 있는 질환을 넘어서 접근 제한성이 있는 유전변이에 따른 희귀질환 등의 다양한 질병 유발 단백질까지도 적용이 가능합니다.

④ 기존 RNA 치료제의 부작용 해소

전통적으로 RNA 치료제는 낮은 세포 투과성으로 인해 기본적으로 세포내 투여 농도가 높다는 단점이 있습니다. RNA치료제는 주로 간과 신장에 축적되기 때문에 RNA치료제 전문 회사는 대부분 간과 신장관련 또는 특정 인체 기관에 국소 투여 하는 방식을 선택하여 약물 개발을 진행하고 있습니다. 낮은 세포 투과성을 보이는 RNA치료제는 약물 투여량이 많기 때문에 간과 신장에 과량 축적되어 간 및 신장 독성을 피할 수 없어 유효 효능 농도 범위가 좁다라는 문제점을 가지고 있습니다. 또한 RNA치료제는 앞서 언급한 바와 같이, mRNA 분해 과정의 표지 인자로서의 역할을 하기에 mRNA상의 상보적 결합 위치상에 핵산 염기 서열이 1~2개가 다르더라도 mRNA에 결합할 수 있는 가능성이 높고 mRNA상 유사 핵산 염기 서열에 결합 할 수 있는 가능성이 있어 Off-Target Effect의 문제를 피할 수 없습니다.

그러나 세포 투과성이 뛰어난 OliPass PNA는 미량의 투여량으로 우수한 효능을 보이고 있어, 간 및 신장에 축적이 된다 하여도 독성을 나타낼 수 있는 투여량이 아니기 때문에 간 및 신장 독성에 부담이 없으며 실제로 현재 임상 I상 진행중인 OLP-1002에 대한 전임상 GLP 비임상 시험

시 효능 농도의 1000배 이상 투여시에도 간, 신장 독성을 비롯한 전체 기관의 독성이 발견되지 않았습니다.

GLP 비임상 13주 Monkey Study 완료 보고서 (OLP-1002에 대한 유전 독성, CV 독성 등 다양한 안전성 평가 보고서 발췌)	
 Final Report Study Title OLP-1002: 13-Week Subcutaneous Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys with a 4-Week Recovery Phase Study Director Richard D. Burke, PhD Test Facility Covance Laboratories Inc. 3301 Kinnaman Boulevard Madison, Wisconsin 53704-2523 UNITED STATES OF AMERICA Covance Study Number 8355565 Sponsor OliPass Corporation Ace Dongbaek Tower / 20th Floor 16 Beon-gil, 16-4 Dongbaek Jungang-ro Gilsong-gu Yongsu, Gyeonggi 17015 SOUTH KOREA Report Issue Date 28 June 2018 Page Number 1 of 963	4.4 Complement Split Products and CH50 Analyses Data are presented in the Complement Analysis Report and findings are discussed in the Clinical Pathology Report. OLP-1002 had no effect on complement test results for C3, Bb, and CH50. All differences between controls and animals administered the test article or between predose and dosing phase test results for individual animals were consistent with normal variation and considered incidental. Differences were characterized by most or all of the following: small magnitude; no relationship to dose; inconsistency over time and/or between sexes; absence of cumulative findings; and/or similarity to differences present before initiation of dosing. 4.5.6 Electrocardiogram Evaluations Data are presented and findings are discussed in the Electrocardiography Report. No OLP-1002-related changes in PR interval, QRS duration, QT interval, corrected QT (QTc) interval, or heart rate were observed on Day 85 of the dosing phase in animals administered 1, 10, or 100 mmol/kg/dose. No abnormal ECG waveforms or arrhythmias attributed to OLP-1002 were observed during the qualitative assessment of ECGs. An incidental but statistically significant finding not attributed to OLP-1002 was limited to a change in QTc interval in females. The mean QTc interval on Day 85 of the dosing phase was shorter in females administered 1 mmol/kg/dose (335 msec), compared with control females (362 msec). This change was considered not test article related because no apparent change or dose-response relationship was noted in females administered 10 or 100 mmol/kg/dose, and males administered 1 mmol/kg/dose did not demonstrate this change. 4.7.3 Microscopic Observations OLP-1002-related microscopic findings were present in the subcutaneous injection sites of animals administered ≥ 10 mmol/kg/dose. Minimal to moderate mononuclear cell infiltrates were present at the terminal sacrifice in the subcutis of the injection sites of all groups, including occasional controls, with a dose-related increase in incidence and severity in animals administered ≥ 10 mmol/kg/dose (Text Table 4.3). Minimal or slight mononuclear cell infiltrates were present in the subcutis of the injection sites of recovery animals, including occasional controls, with an increased incidence and severity in animals administered 100 mmol/kg/dose. This indicated limited recovery from this finding during the 4-week recovery phase (Text Table 4.4). These microscopic findings in the subcutaneous injection sites were minimal and were considered tolerated. The fibrosis or hemorrhage present in occasional animals, including one recovery control animal (data not shown in Text Table 4.3), was likely related to the injection procedure and not an effect of the test article. 5. CONCLUSION Male and female cynomolgus monkeys were administered vehicle control article or 1, 10, or 100 mmol/kg/dose OLP-1002 twice weekly via subcutaneous injections for 13 weeks. OLP-1002-related microscopic findings included mononuclear cell infiltrates in the subcutaneous injection sites of animals administered ≥ 10 mmol/kg/dose. This finding was not resolved at the completion of the recovery phase. The effects of 100 mmol/kg/dose were considered non-adverse due to the mild severity of findings and the lack of impact on animal health and wellbeing at this dose. Thus, the no observed adverse effect level (NOAEL) is 100 mmol/kg/dose. This dose level corresponded to maximum observed concentration (C_{max}) and area under the curve (AUC_{0-24}) values of 121 $\mu\text{g/mL}$ and 2840 $\text{ng} \times \text{hr/mL}$, respectively, in males and 216 $\mu\text{g/mL}$ and 4840 $\text{ng} \times \text{hr/mL}$, respectively, in females on Day 88 of the dosing phase.

OliPass PNA의 기전인 exon skipping 과정은 핵속으로 약물이 투여하여 pre-mRNA내의 Alternative Splicing 위치에 정확히 결합해야 합니다. 기존 RNA치료제 중 siRNA는 기전상 세포질에서 작용을 하며, ASO 치료제는 핵속으로 투과하는 것이 어려워 과량 투약시에만 작용을 하기에 exon skipping 유도가 어렵습니다. 그러나 OliPass PNA는 핵속을 자유자재로 투과하는 것이 입증되었으며, OliPass PNA의 장점인 강한 결합력은 정확히 pre-mRNA 내의 alternative splicing 사이트에 결합과 동시에 splicesome의 결합을 방해하기에 정확히 표적 exon skipping을 유도할 수 있습니다. 또한 앞서 언급 드린바와 같이 OliPass PNA는 RNA와 결합 실험 결과 상보적 핵산 염기서열이 1개만 다르더라도 효능이 100배 이상 감소하기에 (결합력 시험시 온도 변화 4~5°C 감소 1개 염기서열 변경시) 생체내 pre-mRNA 결합시 Off-Target Effect가 나타날 수 있는 확률은 효능 농도의 100배 이상의 투여가 됐을 때 일어날 수 있는 것을 의미하여 현실적으로 OliPass PNA에 대한 Off-Target Effect는 전무하다 할 수 있으며 실제로 전임상 GLP 비임상 시험에서도 1000배 이상의 투여시에도 유전 독성이 나타나지 않았으며, 동사 실험 결과에서도 표적 유전자 이외에 subtype을 표적하지 않는다는 것이 확인 되었습니다.

⑤ 다양한 투여경로로 인한 가격경쟁력 확보

siRNA 및 ASO 약물 기반 RNA치료제는 대부분 인체내 간과 신장에 축적되고 다른 조직에 퍼지지 못하는 제한점이 있습니다. 그래서 대부분 간 및 신장 관련 질환 표적으로 약물 개발을 하거나 세포 투과성의 제한점으로 피하 주사, 국소 주사, 또는 정맥 주사제로 개발되어지고

있으며 이들 약물들은 RNA 유도체이기에 RNA분해 효소에 취약하고 세포 투과성이 떨어져 투약량이 많아져 생산 시작부터 고비용의 생산 단가는 고스란히 환자의 약가 부담을 주게 되고 주사제로서의 환자의 사용 편의성에 제한점을 가지고 있습니다. 이에 FDA와 같은 신약 개발 승인 기관에서는 환자의 편의성 및 생산 단가를 낮추어 환자에 약가 부담을 줄이기를 권고하고 있으며, OliPass는 현재 피하주사를 비롯한 경구 투여, 국소 크림 제제를 개발하고 있습니다. 현재 임상 I상 진행중인 동사의 "비마약성 진통제 OLP-1002"는 GLP-전임상을 통해 피하주사시 전신에 퍼지는 것으로 확인되었으며 이 결과를 바탕으로 OliPass PNA는 경구 투여 까지도 가능하다는 것을 확인할 수 있었습니다. 우수한 세포 투과성을 기반으로 한 OliPass PNA는 피하주사, 경구투여를 비롯한 국소 크림제제로 효능이 이미 검증 되어 동사의 자회사인 코스메슈티컬즈에 원료를 공급하여 항 탈모 제품을 시판중이며 국소 제제 약물까지도 투여 경로를 확대할 수 있는 범용적 신약 플랫폼입니다.

2) 기술의 성공가능성

동사의 사명인 OliPass는 "Oligonucleotide"와 "Pass"를 합친 '세포막을 통과하는 올리고 뉴클레오티드'라는 뜻으로 정신 대표이사는 RNA의 불안정성을 극복함과 동시에 세포막 투과성이 백만 배 이상 우수한 물질 가능성을 보고 창업하였습니다. 창업 이후 다국적 제약사 대비 의약품 개발 경험 및 자원이 부족한 바이오벤처임에도 불구하고 OliPass PNA 발명 및 새로운 작용기전을 규명하였습니다. OliPass PNA는 새롭고 진보한 기술로 인정받아 2009년 3월에 국제특허 "Peptide Nucleic Acid Derivatives with Good Cell Penetration and Strong Affinity for Nucleic Acid" (PCT/KR2009 /001256) 출원에 성공하였습니다. 또한, 동사의 현재 선도프로그램인 OLP-1002의 시초인 1세대 비마약성 진통제의 진통 효능을 관절염 통증 모델 및 SNL/신경 손상성 통증 모델에서 확인하였습니다.

동사는 1세대 비마약성 진통제의 효능을 바탕으로 초기 개발단계임에도 불구하고 국내 바이오펀처로서는 이례적으로 다국적 제약사인 BMS사와 공동 연구개발 계약을 체결하였습니다. 다만, 상호 간 작용기전 규명 실패 및 BMS사의 면역항암제에 집중하기로 한 전략적인 사업결정으로 인해 1년 만에 종료되었습니다. BMS사와의 공동 연구개발 계약 종료 이후, 계약 당시 20명 내외였던 R&D 인력을 60명 이상까지 충원하고 효율적인 후보물질 평가를 위한 글로벌 수준의 동물실험실을 확장하였으며 인공유전자 합성생산을 위한 시설도 갖추었습니다. 이 외에도 QC/QA, 임상개발 인프라를 확보해 후보물질 발굴 뿐만 아니라 임상개발까지 염두하여 확장을 하였습니다. 이러한 활발한 투자로 2세대 비마약성 진통제 도출에 성공하였으며 PCSK9, VEGF, HIF1-a 및 DMD 등 현재 올리패스를 대표하는 파이프라인의 R&D가 시작되었습니다.

동사는 적극적인 투자의 결실로 올리패스 플랫폼 기술의 작용 메커니즘을 입증하였으며 2017년 12월 국제특허 "Exon Skipping by Peptide Nucleic Acid Derivatives" 출원에 성공하였습니다. 동사 고유의 Exon Skipping 설계 기술에 대한 특허를 출원함으로써 물질 자체만이 아니라 고안(design)

기술을 포함하는 OPNA에 대한 특허 장벽을 더욱 공고히 하였습니다. 또한, 2018년 1월에 “2세대 비마약성 진통제”(OLP-1002) 대한 전세계 독점성을 확보하는 국제특허 “SCN9A Antisense Oligonucleotide Painkiller”를 출원하며 기술 수출(License-out)에 필수적인 상업적 독점성을 확보하였습니다. 동사의 선도프로그램인 2세대 비마약성 진통제는 PNA 물질 기반 치료제 최초로 임상에 돌입하였습니다. 더불어 나스닥 상장사와 OliPass 플랫폼 기술을 이용한 희귀질환 치료제를 공동 개발하는 전략적 파트너십을 맺으며 올리패스 기술의 현실성을 시장에 알렸습니다. 임상 파이프라인을 보유한 바이오텍으로 포지셔닝하며 연구단계에서 임상 중심의 회사로 변화 중입니다.

3) 경쟁기술 대비 장점

① OliPass PNA 물질의 경쟁우위

다양한 제약사들은 RNA치료제 개발 성공에 따른 파급효과 및 잠재력을 인지하고 각 제약사마다 자체 물질을 발명하여 신약개발을 진행하고 있습니다. 다만, 각 물질마다 다음의 개발 상 기술적 Hurdle을 당면하고 있습니다.

[각 물질 별 당면하고 있는 개발 상 기술적 Hurdle]

구분	siRNA	ASO				
		PTO	LNA	PMO	PNA	OPNA
면역반응	√	√	√	-	-	-
오프-타겟 효과	√	-	-	-	-	-
세포투과성	√	√	√	√	√	-
핵산분해효소	√	-	√	-	-	-
합성난이도	-	√	√	-	-	-
타겟 질병 다양성	√	√	-	-	-	-

주1) 면역반응: 표적유전자를 억제하기 위해 세포 내에 도입된 물질이 면역반응을 유발

주2) 오프-타겟 효과(off-target effect): 물질이 비표적유전자를 억제하여 부작용을 나타내는 오프타겟 효과

주3) 세포투과성: 물질이 세포벽을 통과하기에 크기가 큰 데다 세포벽과 반발력을 갖는 음전하를 띄고 있어 세포내부로 전달하기 어려움

주4) 핵산분해효소(Nuclease): 혈액 내에 존재하는 핵산분해효소 때문에 표적에 도달하기 전에 분해되기 쉬움

주5) 합성난이도: 합성난이도가 높아 생산 단가가 높음

주6) 타겟 질병 다양성: 물질이 간에 분포가 집중되는 한계가 존재함

한편, 동사의 OPNA는 PNA 모노머의 염기에 아미노기와 지질 구조를 도입하여 기존 RNA치료제 물질들의 개발 상 기술적 Hurdle을 해결하였습니다. PNA는 Ribose ring을 Peptide back-bone으로 치환한 물질입니다. PNA의 RNA치료제 물질로서의 장점은 1) 생산이 용이하고 2) 분해효소에 내성이 있으며 3) PNA와 mRNA간의 결합은 정전기적 반발이 없어서 DNA와 mRNA간의 결합보다 더 강한 경향이 있습니다. 이러한 장점에도 불구하고 세포투과성과 용해도가 떨어져

치료제로서 개발이 불가능하여 현재 진단용 시약으로만 활용되고 있습니다.

OPNA는 PNA의 기존 장점을 유지하고 PNA의 물성으로 인해 저해된 세포투과성과 용해도를 양이온성 지질 도입을 통해 개선하여 후보물질로서 요구되는 물성을 지닌 물질입니다. OPNA의 물질적 장점을 바탕으로 올리패스 치료제는 1) 면역반응, 오프-타겟 효과 등 안전성 이슈를 해소하고, 2) 다양한 투여경로 제공을 통한 다수 질환 치료제로 개발 가능하며, 3) Exon Skipping 기술을 활용하여 적용 가능한 질환 및 치료 가능성이 제고되며, 4) 기타 RNA 치료제 대비 가격 경쟁력을 확보하였습니다.

구분	OliPass PNA(OPNA)	타 RNA치료제
성인 임상 Dose	μg 수준	대부분 100 mg 이상
가능 투약 경로	주사, 경구, 경피 등	주사
안전역(Safety Margin)	10,000 배 이상	1 ~ 10 배
간/신장 독성	없음	있음
면역원성 독성	없음	있음
연 약가	\$1,000 이하 가능	최소 \$10,000 이상
비 고	다양한 질환 치료제 적용 가능	희귀 질환 치료제에 적합

[RNA치료제 물질 간 비교]

물질	장점/특징	단점/한계점
siRNA	RISC는 siRNA의 안티센스 가닥에 상보적인 mRNA에 결합 및 분해하여 특정단백질 발현을 억제함	면역반응 : 포스페이트 음이온에 의한 면역반응 가능성이 있음 오프-타겟 효과 : RISC는 타겟 mRNA 내의 전체 상보성 서열에 항상 결합하는 것이 아니어서 off-target effect의 우려가 있음 세포투과성 : 세포 투과를 촉진하기 위해서 리포펙션 혹은 GalNAc 등의세포 투과성을 높이는 변형이 요구됨 핵산분해효소 : 분해되기 쉬움 타겟 질병 다양성 : 간에 분포가 집중되는 한계가 존재하여 간 관련 치료제 개발에 한정 됨
PTO	Backbone의 phosphate 산소 원자를 황 원자로 치환한 DNA 유사체로 뉴클레아제에 의한 분해에 비교적 내성이 있음	면역반응 : 포스페이트 음이온에 의한 면역반응 가능성이 있음 세포투과성 : 세포 투과를 촉진하기 위해서 리포펙션 혹은 GalNAc 등의 세포 투과성을 높이는 변형이 요구됨 : 불충분한 세포 투과를 극복하기 위해 고용량으로 투여함으로써 용량-제한 독성 야기함 합성난이도 : Diastereoisomer 혼합체로 생산이 되어 난이도가 높음 타겟 질병 다양성 : 간에 분포가 집중되는 한계가 존재하여 간 관련 치료제 개발에 한정 됨
LNA	- Backbone이 구조적으로 속박되어 있어 RNA 또는 DNA에 대한 결합 친화성이 증가됨 - LNA는 고친화성 DNA 또는 RNA 유사체로 간주됨	면역반응 : 포스페이트 음이온에 의한 면역반응 가능성이 있음 세포투과성 : 세포 투과성이 좋지 않음 핵산분해효소 : 분해되기 쉬움 합성난이도 : 합성난이도가 높아 생산 단가가 높음
PMO	- Backbone이 포스포아미데이트 및 모르폴린으로 치환됨 - PMO와 mRNA간의 결합은 정전기적 반발이 없어서 DNA와 mRNA간의 결합보다 더 강한	세포투과성 : 불충분한 세포 투과를 극복하기 위해 고용량으로 투여함 (PMO기반 뒤센근위축증 치료제인 Exondys 51의 Dose는 30mgs/kg/week로 이와 같은 높은 Dose는

물질	장점/특징	단점/한계점
	경향이 있음 • PMO는 DNA와 구조적으로 매우 상이하기 때문에 PMO는 DNA 또는 RNA를 인식하는 간 수송체에 의해 인식되지 않음 • 뉴클레아제에 의한 분해에 내성이 있음	독성 및 높은 단가가 문제됨)
PNA	• Ribose ring을 Peptide backbone으로 치환한 물질임 • 생산이 용이하고 분해효소에 내성이 있음 • PNA와 mRNA간의 결합은 정전기적 반발이 없어서 DNA와 mRNA간의 결합보다 더 강한 경향이 있음	• 세포투과성 : 세포 투과성이 떨어짐 • 기타 : 용해도가 아주 나쁨
OliPass PNA	• 염기성 아민의 양이온성 지질 구조를 PNA에 도입함 • 단일 염기 불일치에 매우 민감하여 off-target effect가 크게 감소함 • 양이온의 영향으로 물에 대한 용해도가 높음 • 변형된 핵염기의 통합에 의해 리포펙션의 상황과 비슷하게 되어 세포투과성이 좋아짐	• 위에서 예상하는 모든 문제점들을 해결한 물질

동사의 특허 포트폴리오는 OPNA 물질 원천 특허, Exon Skipping 설계 기술 특허, 치료제 별 물질 특허의 3단계로 구성되어 있으며, 각각의 특허마다 출원의 목적 및 시점 등을 글로벌 법률 회사 Foley Hoag와 긴밀히 협의하여 제3자로의 침해로부터 동사의 기술을 보호하는 특허 장벽을 공고히 하는 한편 최대한 장기간 수익을 창출할 수 있는 특허 전략을 수립하고 있습니다.

② 보유 파이프라인별 경쟁우위(주력기술과의 차이점)

㉓ OLP-1002 비마약성 진통제

OLP-1002는 Nav1.7 발현만을 선택적으로 억제하는 최초의 올리고핵산 신약후보물질로서 인간의 "SCN9A channelopathy"의 무통(無痛)현상을 가장 확실하고 안전하게 재현하였습니다. 생성된 Nav1.7 단백질을 저해하는 것보다는 Nav1.7 생성 자체를 억제하는 것이 "SCN9A channelopathy"라는 human genetics를 보다 근접하게 모사하는 것이므로 기전적으로 훨씬 유리합니다. 또한, 올리고핵산 신약임에도 불구하고 별도의 제형 없이 투약하여도 강력한

진통효능을 나타내고 있습니다. OLP-1002의 임상 dose는 성인 1인당 수 μg 이하로 매우 potential이 높습니다. 전무후무한 극미량의 임상 dose로 인하여 연간 2,000불 이하의 약가로 공급이 가능합니다.

i) 타겟 질환에 대한 기존 치료제의 문제점 및 새로운 치료제의 수요

Neuropathic pain이나 관절염 통증은 마약성 진통제 혹은 비마약성 진통제 등을 이용하여 치료되고 있으나 아래의 표에 요약한 바와 같이 장기간 사용에 효능과 안전성이 매우 부족합니다. 따라서 장기간 사용이 가능한 안전한 신개념 진통제 개발이 필요합니다.

구분	마약성 진통제	비마약성 진통제	
		소염 진통제	항경련제
대표적 약물	Morphine, Oxycodone, Codeine, Tramadol, Fentanyl 등	Aspirin, Naproxen, Celecoxib, Ketoprofen, Ketorolac, Tylenol 등	Gabapentin, Pregabalin(Lyrica), 등
적응증	Neuropathic pain 말기암 통증 관절염 통증	관절염 통증	Neuropathic pain
진통 효능	강함	보통	약함 ~ 보통
핵심 부작용	식욕 감퇴, 호흡곤란, 변비, 중독성, 심장박동 이상	위/장관 출혈, 궤양, 심장마비, 뇌졸중	어지러움, 졸림, 시력 저하, 활력 저하, 부종
약물 안전역	매우 작음	중간	중간
사용가능 기간	단기	단기 ~ 중/장기	단기 ~ 중/장기

ii) 의사나 환자가 약물 선택 시 결정 요소

의사와 환자가 진통제를 선택 시 강한 진통효능과 장기간 사용이 가능한 우수한 안전성을 보유한 진통제를 선택합니다.

iii) 타겟 질환에 대한 새로운 치료제로서의 가능성

불활성화된 SCN9A 유전자를 보유한 사람들은 통증을 전혀 느끼지 못하지만 다른 감각기관은 정상임이 역학적으로 잘 밝혀져 있습니다.(SCN9A channelopathy) OLP-1002는 SCN9A channelopathy와 동일한 임상적 현상을 유발하기 때문에 진통효능이 매우 강하고 안전성이 매우 우수할 것으로 기대됩니다. 따라서, OLP-1002는 neuropathic pain과 관절염 통증을 강력하고 안전하게 치료할 수 있는 획기적인 약물이라고 할 수 있습니다.

구분	Nav1.7 저해제		
	OLP-1002	Small Molecule	Monoclonal Antibody
임상 Dose	수 μ g 내외	수 백 mg ~ 1g	수 백 mg
투약 주기	1주 1~2회	1일 1~2회	수 주 1회
투약 경로	피하 주사	경구	피하 주사
	Patch 제형 개발 가능		
Nav1.7 Selectivity	1,000 배 이상	10 배 미만	10 배 이상
안전성	매우 우수	미흡	보통 (항체발생 위험)
연간 치료 약가 (Chronic)	\$2,000 내외	\$1,000 내외	\$10,000 이상
독점성	경쟁약물 가능성 전무	경쟁약물 출현 용이	경쟁약물 출현 용이

⑥ 이상지질혈증 치료제(PCSK9 OPNA)

시장 내 가장 높은 점유율을 차지하는 Statin 치료제는 경구제로서 낮은 약가 및 높은 접근성이 주요 강점이며, 당분간 1차성 고지혈증군 환자군 및 FH 환자군 대상 1st-line 치료제로서의 시장 지위를 유지할 것으로 예상됩니다. 하지만, Statin 약물의 지속 투여 시 간독성, 근육병증, 심장마비 등의 부작용이 지속적으로 보고되고 있으며 투여 환자군의 약 8~10%는 약효가 듣지 않은 불응 환자군으로, Statin 대비 안전하고 보다 범용적인 신 개념의 치료제 개발이 요구되는 상황입니다.

신 개념의 고지혈증 치료제로서 Praluent와 Repatha를 포함한 PCSK9 억제제가 시판되고 있으나, 고가의 약가로 범용적으로 사용되기엔 어려움이 있습니다. U.S. FDA는 PCSK9 억제제의 우수한 효능을 인정하고 있으며, 약물의 범용성을 높이기 위해 가격을 획기적으로 낮춘 PCSK9 억제제의 개발을 적극 권장하고 있습니다.

i) 경구 투약 약물로서 사용 편의성: PCSK9 항체치료제 혹은 siRNA 치료제 등은 주사제로 개발되기 때문에, 경구 약물로 개발되는 OliPass PCSK9 OPNA의 사용편의성 월등히 우수합니다.

ii) 극미량 투약: OliPass PCSK9 OPNA는 임상 Dose 가 매우 낮을 것으로 예상되어 안전 및 약가 측면에서 경쟁 약물 대비 매우 우수합니다.

iii) 연간 1,000불 내외의 약가: 경구 투약 약물로서 연간 1,000불 이하의 약가로 공급 가능하여 리피토 등의 스타틴 계열의 약물에 준하는 약가로 공급되기 때문에 리피토에 버금가는 연간 100억\$ 이상 매출의 대형 블록버스터 약물로 성장 가능합니다.

㉔ 노인성 황반변성 및 당뇨성 황반부종 (VEGF OPNA)

현재 시판되고 있는 습성 황반변성 치료제의 경우 Roche/Genentech 사의 Lucentis와 Regeneron 사의 Eylea가 전체 습성 황반변성 치료제 시장 매출의 약 97%를 양분하고 있습니다. 이는 안구 내 VEGF 타겟이 치료에 매우 효능이 좋다는 점을 시사하고 있으나, 반면 VEGF를 타겟하는 보다 나은 치료제가 개발되고 있지 않다는 점을 시사하고 있기도 합니다. 현재 임상시험 단계에서 개발되고 있는 약들의 대부분이 안구내주사(IVT)로 동일하게 개발되고 있으며 치료제 투여주기/투여횟수 만을 늘려주는 방식의 신약이 개발되고 있는 상황입니다.

현재 시장의 대부분을 차지하고 있는 Lucentis와 Eylea 및 임상에서 개발되고 있는 신약들이 IVT 방식임에 따라 투여 시마다 다양한 위험성에 항시 노출되어 있습니다. 환자 입장에서조차 자가 투여가 불가능함에 따라 매번 의료기관에 가야 한다는 불편함이 존재합니다. 투여 방식의 위험성 및 낮은 약효는 IVT 방식의 단점으로 꾸준히 지적되고 있으며, IVT 방식 대비 위험성이 낮고 전달력이 뛰어난 신규 유형의 치료제 개발이 절실한 상황입니다.

점안액으로 (Eye drop) 투여가 가능한 VEGF OPNA는 이와 같이 안구내 직접 투여에 따른 안구 감염 등의 위험으로부터 환자들을 보호할 수 있는 핵심 차별화 요소를 가지고 있습니다. 이와 동시에 환자들의 사용 편의성과 낮은 약가가 기대됩니다. 단, RNA 치료제의 작용기전 상 단백질 발현을 억제하여 약효를 내는데 시간이 필요하므로 IVT 방식의 치료제처럼 급성 환자군 대상 사용은 제한적일 것으로 보입니다. 주로 예방 또는 지속적인 관리 차원에서 투여될 것으로 예상되며, 기존 Lucentis, Eylea 등 IVT 방식의 VEGF 억제제와의 병용투여제로 개발될 가능성이 큰 것으로 판단됩니다.

㉕ 뉘센형 근위축증 (Dystrophin OPNA)

우수한 효능을 보유한 DMD 치료제를 개발하기 위해서는 약물이 전신에 골고루 분포되고 세포 투과성이 뛰어나야 합니다. Exondys 51의 경우 매주 30분에서 1시간 동안 정맥주사를 투여 받아야 하는 불편함이 있어 활동성이 제한되는 DMD 환자들이 매주 병원에 방문하여야 하는 큰 불편함이 예상되며 또한 매주 투여하는 정맥주사로 인해 정맥 약화에 따른 부작용 및 간 독성이 예상됩니다. 동사의 Dystrophin OPNA의 경우 우수한 세포 투과성으로 낮은 Dose로 치료가 가능하며 피하주사 방식으로 개발됨에 따라 자가에서 직접 피하주사를 맞을 수 있어 환자 편의성이 매우 개선될 것으로 예상됩니다. 또한 매우 낮은 농도의 치료제 생산이 가능해 집에 따라 치료제의 원가 절감으로 더욱 많은 환자들이 치료제를 구입할 수 있고 치료할 수 있을 것으로 예상됩니다.

㉔ 비소세포폐암 및 흑색종 (HIF1- α OPNA)

HIF-1 α 표적에 대한 적응증은 첫번째로 단독요법으로 항암제로서 사용 가능할 것으로 보여지며, 면역 관문 억제제 (Immune Checkpoint Inhibitor)와의 병용 투여를 통한 병합투여 효과가 뛰어날 것으로 기대됩니다.

HIF-1 α 는 현재까지의 실험 및 연구 결과 면역항암제와의 병용 투여 시 효과가 매우 뛰어날 것으로 기대되며, HIF-1 α 인자를 타겟으로 한 최초 항암제로의 개발이 예상됩니다. 임상 단계에서의 효능 및 안전성 입증 시, HIF-1 α OPNA는 타 항암제 대비 적은 투여량 및 낮은 생산단가로 고비용이 소요되는 비소세포폐암 및 흑색종 치료 시장에서 시장 내 주요 잠재 경쟁대상인 면역항암제 대비 낮은 가격의 높은 효능을 가진 치료제로서의 경쟁적 우위를 확보할 수 있을 것으로 전망됩니다.

(3) 인적·물적 자원 현황

1) 지적재산권

번호	구분	내용	권리자	출원일	등록일	적용제품	출원국
1	특허권	Peptide Nucleic Acid Derivatives with Good Cell Penetration and Strong Affinity for Nucleic Acid	올리패스 주식회사	주)	주)	올리패스 인공유전자(OPNA)물질 원천 특허	국외 37건 특허등록 ^{주)}
2	특허권	SCN9A Antisense Painkiller	올리패스 주식회사	17.01.24	-	"2세대 비마약성 진통제" 및 이의 조성물(물질 특허)	미국 US PTO Provisional Application (US 특허청 가출원) 62/449,738
3	특허권	SCN9A Antisense Painkiller	올리패스 주식회사	18.01.23	-	"2세대 비마약성 진통제" 및 이의 조성물(물질 특허)	Int'l PCT Application (국제 PCT 출원) PCT/IB2018/00160
4	특허권	SCN9A Antisense Oligonucleotide	올리패스 주식회사	16.09.16	-	"1세대 비마약성 진통제" 및 이의 조성물 (물질 특허)	US PTO Provisional Application (US 특허청 가출원) 62/395,814
5	특허권	SCN9A Antisense Oligonucleotide	올리패스 주식회사	17.05.24	-	"1세대 비마약성 진통제" 및 이의 조성물 (물질 특허)	Int'l PCT Application (국제 PCT 출원) PCT/IB2017/000751
6	특허권	Exon Skipping by Peptide Nucleic Acid Derivatives	올리패스 주식회사	16.12.30	-	Intron-exon junction을 타겟하는 동사 고유의 Exon Skipping 설계 기술	US PTO Provisional Application (US 특허청 가출원) 62/440,929
7	특허권	Exon Skipping by Peptide Nucleic Acid Derivatives	올리패스 주식회사	17.12.29	18.07.05 출판 공고	Intron-exon junction을 타겟하는 동사 고유의 Exon Skipping 설계 기술	Int'l PCT Application (국제 PCT 출원) PCT/IB2017/001725
8	특허권	HIF-1 α Antisense Oligonucleotide	올리패스 주식회사	16.10.11	-	항암 보조 치료제로 광범위한 사용이 기대되는 HIF-1 α	US PTO Provisional Application

번호	구분	내용	권리자	출원일	등록일	적용제품	출원국
						Antisense Oligonucleotide 및 이의 조성물(물질 특허)	(US 특허청 가출원) 62/406,577
9	특허권	HIF-1 α Antisense Oligonucleotide	올리패스 주식회사	17.10.11	18.04.19 출판 공고	항암 보조 치료제로 광범위한 사용이 기대되는 HIF-1 α Antisense Oligonucleotide 및 이의 조성물(물질 특허)	Int'l PCT Application (국제 PCT 출원) PCT/IB2017/001385
10	특허권	SNAP25 Antisense Oligonucleotide	올리패스 주식회사	17.01.06	-	주름치료제로 사용되는 SNAP25 Antisense Oligonucleotide 및 이의 조성물(물질 특허)	US PTO Provisional Application (US 특허청 가출원) 62/443,262
11	특허권	SNAP25 Antisense Oligonucleotide	올리패스 주식회사	17.12.29	18.07.12 출판 공고	주름치료제로 사용되는 SNAP25 Antisense Oligonucleotide 및 이의 조성물(물질 특허)	Int'l PCT Application (국제 PCT 출원) PCT/IB2017/001727
12	특허권	Androgen Receptor Antisense Oligonucleotides	올리패스 주식회사	16.08.08	-	탈모방지제로 사용되는 Androgen Receptor Antisense Oligonucleotide 및 이의 조성물(물질 특허)	US PTO Provisional Application (미국 특허청 가출원) 62/372,035
13	특허권	Androgen Receptor Antisense Oligonucleotides	올리패스 주식회사	17.05.24	18.02.05 출판 공고	탈모방지제로 사용되는 Androgen Receptor Antisense Oligonucleotide 및 이의 조성물(물질 특허)	Int'l PCT Application (국제 PCT 출원) PCT/IB2017/000697
14	특허권	우수한 세포투과성과 강한 핵산 친화성을 갖는 펩타이드 핵산 유도체	올리패스 주식회사	10.08.25	16.02.23	올리패스 인공유전자(OPNA)물질 원천 특허	국내 특허 등록 10-1598423
15	특허권	메트릭스메탈로프로티나제-1 안티센스 올리고뉴클레오티드	올리패스 주식회사	18.05.18	-	MMP-1 억제, 콜라겐 분해 저해	국내 특허 출원 10-2018-0057352
16	특허권	티로시나아제 안티센스 올리고뉴클레오티드	올리패스 주식회사	17.07.24	-	멜라닌 합성 억제	국내 특허 출원 10-2017-0093605
17	특허권	아세틸코에이카복실라제2 안티센스 올리고뉴클레오티드	올리패스 주식회사	18.08.14	-	피부노화현상개선 (지방산 산화)	국내 특허 출원 10-2018-0095124
18	특허권	로바릭산을 유효성분으로 포함하는 피부 미백용 조성물	경희대학교 산악협력단 (전용실시)	12.02.29	13.10.21	-	국내 특허 등록 10-1322495
19	특허권	6-[N'-(3,4-디히드록시-벤질리덴)- 히드라지노]-파리진-3-술폰산 디에틸아미드를 주성분으로 포함하는 피부 과색소성 질환 치료 또는 피부 미백용 조성물	경희대학교 산악협력단 (전용실시)	13.11.07	16.01.04	-	국내 특허 등록 10-1583866
20	특허권	1,2,3,4-테트라히드로-6-메톡시-1- 옥소-베타-카르블린을 포함하는 피부 미백용 화장료 조성물	경희대학교 산악협력단 (전용실시)	14.04.28	15.07.01	-	국내 특허 등록 10-1534523
21	특허권	카우레노산 유도체를 포함하는 피부 과색 소성 질환 치료 또는 피부 미백용 조성물	경희대학교 산악협력단 (전용실시)	16.06.29	17.08.01	-	국내 특허 등록 10-1765577
22	특허권	암페롭신 배당체 및 이를 함유하는 조성물(기술이전)	올리패스 주식회사 (완전양수)	11.01.10	13.12.06	-	국내 특허 등록 10-1341017
23	특허권	카베오린-1 억제제를 유효성분으로 포함하는 콜라겐 I 발현 유도용 조성물	올리패스 주식회사 (완전양수)	11.09.16	12.10.17	-	국내 특허 등록 10-1193953

번호	구분	내용	권리자	출원일	등록일	적용제품	출원국
		(기술이전)					
24	특허권	초피열매 추출물 또는 이로부터 분리된 당단백질을 함유하는 항알레르기성 조성물 (기술이전)	올리패스 주식회사 (완전양수)	10.06.04	12.09.07	-	국내 특허 등록 10-1182824
25	특허권	택사 추출물, 이의 분획물 또는 이로부터 분리된 화합물을 포함하는 골질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물(기술이전)	올리패스 주식회사 (완전양수)	14.10.30	16.09.01	-	국내 특허 등록 10-1655554
26	특허권	인체면역결핍바이러스의 조절 단백질인 렙의 핵 위치 신호영역 유래의 새로운 항체 펩타이드 및 그의 용도(기술이전)	올리패스 주식회사 (완전양수)	07.10.04	10.11.14	-	국내 특허 등록 10-0993697
27	특허권	천연셀룰로오스-젤라틴 혼합물을 유효성분으로 하는 젤라틴 마스크시트 제조용 조성물, 및 이를 이용한 젤라틴 마스크시트 제조방법(기술이전)	올리패스 주식회사 (완전양수)	08.09.23	11.03.14	-	국내 특허 등록 10-1023747
28	특허권	백반증의 예방 또는 치료물질을 스크리닝하는 방법(기술이전)	올리패스 주식회사 (완전양수)	07.01.22	07.12.17	-	국내 특허 등록 10-0788241

2) 생산 및 연구시설

(가) 생산 프로세스



동사는 자체적으로 1) 전임상 목적의 OPNA 생산과 2) 임상시험용 OPNA의 기본물질인 Monomer를 생산하고 있으며, 현재 진행중인 영국 임상1상용 OLP-1002의 경우 GMP 시설을

보유한 애니젠(주)(Drug Substance) 및 미국의 Integrety Bio, Inc.(Drug Product)에서 위탁 생산하고 있습니다. 애니젠(주) 및 Integrety Bio, Inc.는 Covance에서 진행한 GMP audit을 통과하였습니다. 현재 진행중인 OLP-1002의 영국 임상1상용 OPNA 생산과 관련한 각 기관별 상세 역할은 하기와 같습니다.

담당기관	상세역할
올리패스(주)	Monomer 생산 - 동사 합성신약물질 PNA 는 전통적 방법인 고체상 합성으로 Peptide 합성과 유사한 방법으로 제조 - 여러개의 아미노산을 순차적으로 결합시켜 Peptide를 제조하는 것과 같이 PNA는 아미노산에 해당하는 Monomer(단량체)를 순차적으로 결합시켜 제조 - 기본적 A,G,C,T에 해당하는 Monomer(단량체)를 제조할 뿐만 아니라 원천특허 기술을 가진 유도체화된 (특화된) Monomer들을 고순도, 대량생산으로 제조하는 역할을 담당 - 생산된 합성신약물질은 Drug Substance 제조를 위하여 애니젠(주)에 이관됩니다. Drug Substance의 제조 - 생산제조 기술, 제품 품질기준 및 품질시험법의 이전 - 생산/품질관리/안정성 연구 모니터링 및 결과에 대해 임상수행 기관에 보고 Drug Product의 제조 - 생산제조 기술, 제품 품질기준 및 품질시험법의 이전 - 생산/품질관리/안정성 연구 모니터링 및 결과에 대해 임상수행 기관에 보고
애니젠(주)	Drug Substance의 제조 - 올리패스 모노머 부서에서 생산된 Monomer들을 이용하여 GMP 시설 합성신약물질인 PNA의 Drug Substance의 제조 및 안정성 연구 수행 - 시생산을 통한 제조기술의 타당성 평가 - 대량생산을 위한 제조기술의 현장 최적화 작업 수행 - 생산활동 중 Monitoring Audits 및 Regulatory Inspections 수행(일탈(Deviation) 대응 및 시정/예방조치 수행(CAPA(Corrective Action Preventive Action)))
Integrety Bio, Inc	Drug Product의 제조 - 애니젠(주)에서 생산된 Drug Substance를 이용하여 Formulation 과정을 통해 인체에 투여될 주사제(Drug Product)를 생산 - Drug Product의 안정성 연구 수행 Lab Scale의 Drug Product 제조기술의 타당성 및 최적화 - Stress stability study 수행 - 생산활동 중 Monitoring Audits 및 Regulatory Inspections 수행(일탈(Deviation) 대응 및 시정/예방조치 수행 (CAPA(Corrective Action Preventive Action)))
Covance	임상시험 - Integrity Bio에서 생산된 Drug Product로 임상 진행 - 투약량 레벨에 따른 약효 및 부작용 모니터링

(나) 생산설비 현황

공장별	자산별	소재지, 설비명	기말가액(천원)
경기도 용인시 에이스 동백타워	토지	에이스동백타워 19,20층	1,954,793
	건물	에이스동백타워 19층	2,114,629
		에이스동백타워 20층	2,201,946
	건물 소계		4,316,575
	기계장치	Fume Hood외	-
		LCMS-TOF	-
		조직촬영용 현미경	91,999
		UPLC H-class TUV System	74,721
		Tribute ~ Synthesizer	49,049
		YMC K-Prep FC 1500G	87,999
		Automated Peptide Synthesizer	112,500
		Micron	270,667
		Task Force Team 연구실 장비구축	196,653
		UPLC H-Class Bio with TUV 3set	244,815
		M-Class with Xevo TQXS & UPLC I-Class Package	475,575
		기타	1,376,198
	기계장치 소계		2,980,176
	공구와기구(비품)	기타	137,580
	시설장치	사무실공사	160,408
		20층 본사 및 연구소	290,571
		용인 19층 동물실	179,666
		기타	217,725
	시설장치 소계		848,370
합계			10,237,494

3) 핵심인력 관리능력

동사의 연구개발조직은 그 역할에 따라 총 5개의 팀(모노머생산팀, 올리고합성팀, QC/Q팀, 세포실험팀, 동물실험팀)을 운영 중에 있으며 팀별 담당업무 및 운영현황은 다음과 같습니다.

팀구분	업 무	인 력
모노머 생산팀	- 동사는 다수의 monomer에 대한 물질특허를 보유하고 있고, 각 monomer의 생산 공정이 확립되어 있습니다. - 모노머생산팀에서 제조하고 있는 Monomer는 유기 용매에 대한 용해도가 높아서 oligomer 제조 시 사용이 용이합니다. - 각 monomer의 물질 특성에 맞춰 최적화된 맞춤형 정제법이 확립되어 있어, 높은 순도의 monomer 제조가 가능합니다. (현재 20L pilot 반응기를 가동하여, KG 단위의 monomer를 생산하고 있습니다.)	실장 1인(상무, 생산총괄), 생산팀 9인(팀장 2인, 연구원 7인), 연구팀 6인(팀장 1인, 연구원 5인), 총 16인 (석사 13인, 학사 3인)
올리고 합성팀	- OPNA 디자인에서부터 전임상에 필요한 물질의 생산은 모두 올리고합성에서 자체적으로 진행합니다. - 정해진 타겟에 대한 후보물질들을 디자인 한 후 연구용 용량인 수 mg의 OPNA를 OPNA 합성 연구팀에서 합성합니다.	실장 1인(이사), 올리고 화학팀 8인(팀장 1인/연구원 7인), 올리고 디자인 및 연구팀 2인(팀장 1인/ 연구원 1인), 올리고 생산 연구개발팀 2인(연구원 2인), 제형연구팀 1인(연구원 1인), 총 14인 (석사 14인)
QC/QA 팀	- 최종 PNA 기반 신약물질의 분석법의 개발 및 품질 관리를 담당하고 있습니다. - 신규 신약물질에 대한 함량 및 순도시험 분석법 개발 및 Validation, PNA 합성원료인 Monomer 외 기타 합성원료에 대한 품질관리, 신규 신약물질에 대한 물리적/화학적 성질 및 안정성에 관한 연구, 합성 시 발생하는 불순물의 구조분석을 진행합니다.	전문화된 인력의 추가 확보로 품질시스템에 대한 신뢰도 향상(실장 1인(Quality Unit 총괄), Monomer QC 2인(팀장 1인/ 연구원 1인), Oligo QC 3인(팀장 1인, 연구원 2인), QA 1인(연구원 1인), 총 7인 (박사 1인, 석사 3인, 학사 3인)
세포실험팀 (In Vitro)	- OliPass의 주요 기술 플랫폼을 바탕으로 만들어진 OPNA에 대한 세포내 약물 MOA(Mode of Action) 확인 및 세포수준 질환 영향 확인을 담당합니다 - 세포 기반 OPNA에 대한 분자세포 수준의 약물 작용 기전(MOA) 및 기본 세포 효능 평가를 통한 동물실험 진입여부를 결정합니다.	실장 1인(이사), Project 1팀 3인(팀장 1인/연구원 2인), Project 2팀 3인(팀장 1인/연구원 2인), Project 3팀 2인(연구원 2인), TFT 5인(팀장 1인/ 연구원 4인), 총 14인 (박사 5인, 석사 9인)
동물 실험팀 (In vivo)	- OliPass의 주요 기술 플랫폼을 바탕으로 만들어진 OPNA에 대한 효능 및 기본 독성 평가업무를 담당합니다. - 식품의약품안전청에 등록된 연구시설에서 동물 실험 윤리위원회(IACUC)를 통한 정확한 실험 과정과 윤리적/합법적 실험에 대한 연구 준비 평가 후 동물에서 OPNA 약리 기전과 안정성을 확인합니다.	실장 1인(이사), Animall Research팀 5인(팀장 1인/연구원 4인), IHC팀 2인(팀장 1인/ 연구원 1인), Project 4팀 3인(연구원 3인), 총 11인 (박사 3인, 석사 5인, 학사 3인)

동사는 핵심인력의 고용안정 및 애사심 고취를 통한 인력 확보를 위해 스톡옵션 부여를 하였으며 상장 후에도 복리후생 제도를 단계적으로 확대하는 등 핵심인력에 대한 체계적인 보상을 강화해나갈 계획입니다.

(4) 기술제품의 상용화 경쟁력

1) 외부기관 투자유치 실적

동사는 뛰어난 기술성과 상업성을 인정받아 2006년 설립 이래 SV인베스트먼트, 미래에셋벤처, 플래티넘기술투자, KTB네트워크, 위드윈인베스트먼트 등 공신력 있는 벤처캐피탈 및 DS자산운용 및 타임폴리오자산운용 등 유수의 자산운용사로부터 총 700억원에 가까운 투자를 유치하였으며 이는 연구개발, 임상 및 운영 자금으로 보유기술의 경쟁력과 차별성을 더욱 높이는 목적으로 사용되었습니다.

구분	일자	종류	투자금액	주요 인수자
1	2006.11.16	주식	50,000	정신 등
2	2007.06.12	주식	50,000	정신 등
3	2007.09.21	주식	270,000	정신 등
4	2007.12.11	주식	100,000	김명주 등
5	2008.06.02	주식	300,300	CKD 창업투자 등
6	2011.07.06	전환사채	400,000	씨케이디창업투자(주) 등
7	2012.04.20	주식	3,219,975	(주)에스텍파마
8	2013.07.17	주식	1,000,020	(주)에스텍파마 등
9	2013.07.17	전환사채	2,000,000	SV 인베스트먼트
10	2014.09.26	전환사채	1,976,300	SV 인베스트먼트
11	2014.10.16	전환사채	3,523,700	KTB 네트워크 등
12	2015.01.30	전환사채	740,000	SV 인베스트먼트
13	2015.10.30	주식	7,000,000	플래티넘기술투자, 티에스인베스트먼트, IMM 인베스트먼트 등
14	2015.10.31	주식	9,985,320	정신 등
15	2017.08.10	전환사채	2,000,020	케이넷투자파트너스 등
16	2017.11.30	전환사채	19,999,920	SV 인베스트먼트, 미래에셋벤처, DS 자산운용 등
17	2017.12.21	전환사채	15,000,000	위드윈인베스트먼트, 지애펙벤처투자, 타임폴리오자산운용 등
	총합계		67,615,555	

2) 기술이전계약 체결 실적

동사는 세포내에서 OliPass PNA를 유전물질인 pre-mRNA에 결합하여, 정상 mRNA의 생성을 억제하는 플랫폼 기술을 보유하고 있으며, 현재 비마약성 진통제인 OLP-1002를 선도프로그램으로 하여 영국 임상1상을 진행 중에 있습니다. 동사는 이외에도 PCSK9 OPNA(고지혈증 치료제), VEGF OPNA(노인성 황반변성 및 당뇨성 망막증 치료제), Dystrophin OPNA(DMD 근위축증 치료제) 및 HIF-1 α OPNA(비소세포폐암 및 흑색종 치료제) 등을 개발 중에 있습니다. 현재 사업 전략상 모든 개발제품은 신약 승인을 받기 전까지 기술이전을 완료하고자 하며, 동사가 판단하는 최적의 기술이전 시점은 파이프라인별 상이하나 임상 2상 전후를 목표로

하고 있습니다.

동사는 자체 보유 파이프라인의 개발 뿐만 아니라 "Target X" 공동연구개발 프로그램을 통해 OPNA 플랫폼의 상업화를 추구하고 있습니다. 즉, 고객사와의 공동연구개발 계약체결 후 고객사가 원하는 질병 타겟에 대해 초기 research 단계에서부터 collaboration을 통한 약물 개발을 진행하고 있습니다. 실제 동사는 2018년 12월 NASDAQ 상장사인 "A"사와 "희귀질환 치료제 2종 공동연구개발 계약"을 체결하였습니다.

4. 성장 가능성

(1) 공모자금 활용계획

1) 상장 목적

동사는 "세포투과성이 우수한 인공유전자"를 개발하고자 2006년 설립되었습니다. 동사는 당시까지 알려진 인공유전자 중 "PNA (Peptide Nucleic Acid)"가 세포투과력을 높이는 데에 가장 이상적이라 판단하여, PNA에 "양이온성 지질기"를 다수 도입하여 세포투과성이 혁신적으로 향상된 "OliPass PNA" 개발에 성공하게 되었습니다. "OliPass PNA"는 별도의 제형 없이 치료 효능이 얻어지기 때문에 "인공유전자 치료제" 개발에 매우 이상적인 인공유전자 플랫폼으로 사료됩니다. 동사는 혁신적인 "OliPass PNA" 플랫폼을 활용하여 난치성 질병을 안전하게 치료하고 국민건강에 이바지할 수 있는 신약을 개발하는데 최선을 다하고 있습니다. 동사는 금번 기업공개를 통하여 투명한 경영환경을 구축하고, 상장기업에 적합한 시스템을 정비하여 보다 큰 성장을 이룰 수 있도록 노력할 것입니다.

- (1) 코스닥시장 상장을 통한 경영투명성 및 대외 신인도 강화
- (2) 합리적 기업 경영체계 강화
- (3) 시설투자 및 연구개발 추진 재원 확보
- (4) 대외 인지도 상승에 따른 기업의 이미지 및 신뢰도 향상 기대
- (5) 우수한 인력 유치를 통한 기업 경쟁력 강화 및 임직원들에 대한 동기 부여

2) 상장 후 사업전략

동사의 사업전략은 R&D, 전임상 또는 임상 단계에서의 기술이전을 성공시켜 기술이전 관련 수익을 최대화하고 이후 계약상대방인 글로벌제약사가 제품을 판매함에 따른 로열티 수익을 추가 수령하는 전략으로, 현재 다양한 경로를 통하여 기술 이전 대상과 접촉하고 있습니다. 다양한 파트너링 미팅에 참석하여 발표, 파트너링 미팅을 통하여 기술과 제품의 장점과 필요성을 강조한 후, 비밀 유지 계약서 하에서의 실사와 함께 기술이전, 공동 개발, 개발 비용 공유 및 수익배분 등 다양한 협력 모델을 제시함으로써 기술 이전을 성사시키고자 합니다.

(가) 자체 신약개발 파이프라인 기술 수출

기존 시장에서 이미 검증된 타겟의 의약품이더라도, 여전히 효과 및 안전성, 가격, 환자편의성 등 다양한 관점의 의학적 미충족 수요가 존재합니다. 이와 같이 올리패스의 플랫폼 기술을 활용하여 기존 의학적 미충족 수요를 개선할 수 있는 경우, 동사에서 직접 연구개발을 진행하여 일정 수준의 Data를 확보하고 글로벌 잠재 고객사에 기술 수출을 진행합니다. 동사가 자체적으로 모델케이스로 운용하고 있는 신약개발 프로그램들은 일정 임상 단계에서 POC 후 조기 기술 수출을 목적으로 하고 있습니다.

OLP-1002의 경우 Pain에 특화되어있거나 CNS (Central Nerve System) 분야에 신약을 개발하는 글로벌 기업들의 관심이 매우 높습니다. 현재 시장에서 강력한 진통 효능을 가지는 마약성 진통제를 대체할 만큼의 효능을 가지는 비마약성 진통제가 존재하지 않아 OLP-1002에 대한 관심이 높아지고 있는 단계입니다. 현재 임상 1상 안전성 결과에 매우 높은 관심을 보이고 있으며, 2상 진입 후 일부 효능이 검증되는 단계에서 기술수출을 목표로 사업전략이 진행 중입니다.

그 외 자체 신약개발 파이프라인의 경우, OLP-1002의 성공적 임상 1상 완료 결과가 나오는 시점을 전 후로 다양한 글로벌 제약사들과의 기술수출 논의 진행할 것으로 예상됩니다. 현재는 GLP 비임상 진입 등을 통해 기본적인 안전성을 검증하고 이를 바탕으로 임상 1상 진입을 추진할 예정에 있으며 OLP-1002 이외의 파이프라인에 대해서는 전임상 완료 시점 혹은 임상 1상 시점에서 기술수출을 목표로 진행 중입니다. 이를 위해, 기존 잠재 고객사와 주기적으로 Face-to-Face meeting을 통해 연구개발 현황 및 향후 계획을 공유하고 전략적 사업화 방향성을 논의하고 있습니다.

(나) Target X 프로그램 공동연구개발 기술 수출

올리패스 플랫폼 기술의 특성상 거의 모든 질병 타겟에 대한 신약 개발이 가능합니다. 특히 여타 기술과의 가장 큰 차별점인 뛰어난 세포투과력은 이러한 플랫폼 기술이 여타의 기술 대비 낮은 투여 Dose에서 뛰어난 효능을 기대할 수 있습니다. 이러한 세포투과력은 궁극적으로 낮은 약가 (Cost of goods, CoG)로 연결되고 이로 인해 현재 높은 약가로 판매되고 있는 치료제에 대한 대체제로서의 가능성이 매우 높습니다. 또한 환자군이 매우 적은 희귀성 난치병의 경우 제약사들의 수익을 보존하기 위해서 높은 약가가 요구되는 시장환경을 바꿀 수 있는 Game Changer 역할을 할 것으로 기대됩니다. 이러한 올리패스 플랫폼 기술의 장점이 이미 Bio Internaional, Bio Europe 등의 파트너링 Conference를 통해 Major 제약사들에게 전달이 되었으며, 이러한 올리패스 플랫폼 기술을 이용한 Target X 공동연구개발 논의가 활발하게 진행되고 있습니다. 또한 Target X 프로그램의 활발한 공동연구개발 계약을 위해서 플랫폼 기술을 이용한 다양한 연구방향에 대하여 논문 등을 발표하여 시장에 기술의 우수성을 알리고 이를 통한 공동연구개발 계약에 박차를 올릴 예정입니다.

3) 공모자금의 구체적인 사용계획

동사는 금번 코스닥시장 상장공모를 통해 조달된 자금 중 발행제비용을 제외하고 연구개발과 연구시설 매입 등에 사용할 계획입니다. 구체적인 자금사용계획은 다음과 같습니다.

(단위: 백만원)

구분	내용	금액
연구개발자금	OLP 1002 등 신약 개발 및 비임상/임상 자금	57,697
시설자금	연구개발장비, 비품, 특허권 취득 자금	3,767
사업자금	미국법인 설립 자본금	2,822
합계		64,286

(가) 연구개발자금 세부내역

(단위: 백만원)

내역	금 액	시 기
OLP-1002 개발 및 비임상/임상 자금	6,591	2020년 ~ 2021년
PCSK9 OPNA 개발 및 비임상/임상 자금	1,573	2020년 ~ 2021년
HIF1-a OPNA 개발 및 비임상/임상 자금	25,998	2020년 ~ 2021년
Dystrophin OPNA 개발 및 비임상/임상 자금	3,452	2020년 ~ 2021년
VEGF OPNA 개발 및 비임상/임상 자금	20,083	2020년 ~ 2021년
합 계	57,697	

(나) 시설자금 세부내역

(단위: 백만원)

내역	금 액	시 기
연구개발장비	2,932	2020년 ~ 2021년
비품	501	2020년 ~ 2021년
특허출원 비용	334	2020년 ~ 2021년
합 계	3,767	

(다) 사업자금 세부내역

(단위: 백만원)

내역	금 액	시 기
미국법인 설립 자본금	2,822	2020년
합 계	2,822	

(2) 매출 등 추정 손익에 대한 전망

1) 추정 손익계산서

(단위 : 백만원)

구분	2019연도 (제14기)	2020연도 (제15기)	2021연도 (제16기)	2022연도 (제17기)
매출액	223	24,113	14,645	161,108
매출원가	-	-	-	-
매출총이익	223	24,113	14,645	161,108
판매비와관리비	14,598	29,526	55,051	32,121
영업이익(손실)	(14,375)	(5,413)	(40,405)	128,987
영업외수익	6,656	986	686	686
영업외비용	2,549	228	228	228
법인세비용	-	-	-	31,325
당기순이익(손실)	(10,268)	(4,655)	(39,947)	98,120

2) 매출 추정에 대한 근거

□ 자체 보유 파이프라인의 기술이전/공동연구개발

① OLP-1002

OLP-1002는 동사가 자체 신약개발 프로젝트로 개발중인 신약 중 Lead-program으로서 현재 영국에서 임상 1상을 진행중에 있습니다. 올리팜스의 플랫폼 기술은 기존에 시장에 없던 새로운 기술이기 때문에 안전성의 확보가 우선되어 왔습니다. 특히 OLP-1002의 경우 이미 시장에서 효능이 매우 잘 알려져 있는 질병 타겟인 SCN9A (Nav1.7 단백질)을 억제하는 약물로, 그 효능에 대한 시장의 의구심은 없습니다. 이러한 시장상황을 고려해보면 인체에서의 안전성을 확보하는 임상1상 완료 시점에서 기술이전이 가능할 것으로 예상됩니다. 또한 `오피오이드(Opioid, 마약성 진통제)` 남용이 심각한 사회문제에 직면해 있는 미국은 2017년 10월 '공중보건 비상사태'를 선포한 바 있으며 미국 정부는 강화된 통증관리를 통한 중독방지를 위해 '새로운 치료법' 뿐만 아니라 '효과적인 치료법'을 찾으려는 움직임을 꾸준히 보여왔습니다. 특히 최근 미국의 최대 마약성 진통제 판매 제약사인 퍼듀파마 (Purdue Pharma)가 거액의 배상 책임에 직면하여 파산 신청을 준비 중에 있으며 미국 정부가 시판중인 마약성 진통제에 대해 안전성을 이유로 시장 회수 명령을 내리는 등 비마약성 진통제에 대한 관심이 높아짐에 따라 OLP-1002의 안전성이 확보되는 임상 1상 종료 시점에는 기술이전이 가능할 것으로 예상됩니다. 이를 위해 현재 글로벌 제약사들과 OLP-1002의 GLP 비임상 안전성 데이터를 공유하고 OLP-1002의 안전성 및 기술이전 시점에 대한 논의를 진행 중에 있습니다.

② PCSK9 OPNA

이미 시장에서 PCSK9을 저해 또는 억제하는 약품이 시판되고 있으며 (Alirocumab, Evolocumab 등) 이러한 의약품들을 통해 혈중 PCSK9 저해 및 억제를 통한 고지혈증 치료 효능이 확보되었습니다. 이에 따라 L/O(기술이전) 시장에서는 PCSK9를 억제하는 신약 기술 또는 약품에 대해서는 임상 2상과 3상에서의 효능 검증까지 기다리지 않고 GLP 비임상 안전성 검증 및 임상 1상에서의 안전성만 검증된 약물이 있다면 이러한 약물에 대해서는 빠른 L/O를 통해 고지혈증 치료제 개발에 나설 것으로 예상됩니다. PCSK9 OPNA의 경우 올리패스의 플랫폼 기술을 바탕으로 개발되었기 때문에, 현재 임상 1상이 진행중인 OLP-1002의 임상 1상에서의 임상 안전성이 검증된다면, PCSK9 OPNA의 임상 1상 안전성이 일부 확인되는 것과 같기 때문에 PCSK9 OPNA가 임상 1상 진입 이전에 GLP 비임상 안전성 단계에서 기술이전이 가능할 것으로 예상됩니다.

③ VEGF OPNA

신생혈관성(습성) 연령 관련 황반변성 (Wet Age-Related Macular Degeneration (AMD)) 및 당뇨병성 황반부종 (Diabetic Macular Edema (DME)) 치료제로 현재 시판되고 있는 Eylea 와 Lucentis 의 경우 올리패스의 VEGF OPNA 와 같은 치료기전을 가지고 있는 약물로서 그 효능을 시장에서 검증받아 2018 년 기준 Eylea 가 약 \$4B 의 매출을 올리는 등 시장에서 VEGF 억제를 통한 안구질환 치료 효능이 검증되었습니다. 다만 현재 시판되고 있는 AMD 및 DME 의 치료제의 경우 병원을 방문하여 의사에 의해 안구에 직접 투여하다 보니, 환자들의 시술 공포감 및 지속적인 시술에 따른 Injection 부분 및 안구 내 감염 등의 위험을 가지고 있습니다. 이에 당사는 올리패스의 플랫폼 기술의 안구 점안액 가능성을 이미 In Vitro 및 In Vivo 효능을 통하여 확보하였고 이를 바탕으로 2020 년 GLP 비임상 안전성 시험에 진입하고자 합니다. 다만 안구 질환이라는 특성을 가지고 있어 여타 개발되고 있는 OPNA 와는 달리, 인간의 안구와 유사한 안구 구조를 가진 동물에서의 효능 및 안전성이 확보되어야 성공적인 개발이 가능합니다. 이에 당사는 2019 년 중동물(토끼 등)을 이용한 효능을 확보할 예정에 있습니다. 또한 여타 개발중인 OPNA 와는 다르게 안구에 점안액으로 투여하는 방법으로 개발되고 있는 점을 감안하면 임상 1 상에서의 안구 및 인체 안전성이 확보되는 시점에서 기술이전이 가능할 것으로 판단됩니다. 또한 지속적인 안구질환에 특화되어 있는 글로벌 기업들과의 접촉을 통하여 올리패스의 VEGF OPNA 의 안구 점안액으로서의 치료 효능에 대한 논의를 진행중에 있으며 글로벌 기업들의 미충족 수요에 대한 의견을 교환함으로써 점안액 개발 및 기술이전 가능성을 높이고 있습니다.

□ Target X 프로젝트

① A 사

A 사의 경우 희귀성 난치병에 특화하여 치료제를 개발하는 미국 소재의 제약회사로, 기존의 현존하는 기술을 이용하여 희귀성 난치병 치료제를 개발해 왔습니다. 하지만 희귀성 난치병 치료제 개발을 위한 기술적 한계가 있어 새로운 기술에 대한 니즈가 내부에서 대두되었고, 올리패스와 미팅을 통해 올리패스의 플랫폼 기술이 타 기술에 비해 drug candidate 약물까지 개발하는 시간이 짧고, 기존의 기술로 target 할 수 없었던 질병 target 에 적용할 수 있는 기술이라는 올리패스 플랫폼 기술만의 특성을 파악하고 계약을 하게 되었습니다. 이러한 Target X 프로그램을 통해 파트너사는 특화 질병분야에서 새로운 기술을 통해 새로운 치료제 개발이 가능해 졌으며, 올리패스의 경우 플랫폼 기술을 통해 올리패스 내부에서는 진행이 어려운 새로운 질병 분야에서의 매출이 가능해 졌습니다. 이러한 올리패스와 파트너사 간 Win-Win 할 수 있는 사업전략 모델에 대한 시장의 관심이 높아지면서 현재 다양한 국내외 제약사들과의 논의가 진행되고 있습니다.

□ 영업수익

[올리패스 주요 파이프라인의 기전 및 적응증]

파이프라인	작용기전	적응증	개발단계
OLP-1002	Nav1.7 억제제	당뇨병성 신경통증(PDN)	비임상 완료(미국), 임상1상 진행중(영국)
PCSK9 OPNA	PCSK9 억제제	이상지질혈증	선도물질 확보
VEGF OPNA	VEGF 억제제	습성 황반변성, 당뇨성 황반부종	선도물질 확보
Dystrophin OPNA	Dystrophin의 일부 Exon 제거	뒤센형 근위축증	선도물질 확보
HIF-1a OPNA	HIF-1a 억제제	비소세포폐암, 흑색종	선도물질 확보

[올리패스 추정 매출액의 주요 가정]

구분	파이프라인	OLP-1002	PCSK9 OPNA		VEGF OPNA		Dystrophin OPNA		HIF1-a OPNA	
	적응증	당뇨병성 신경통증	High LDL-C	FH	wAMD	DME	DMD (Exon44)	DMD (Exon51)	비소세포 폐암	흑색종
시장	환자수 (2017)	840만	3.1억		7,500만	5,800만	2만		47만	17만
	Addressable 환자군	420만	3,800만		180만	90만	8천		10만	2만
사업	제품 출시시기	'25년	'28년		'26년		'26년		'28년	
	M/S (출시연도)	2%	1%	0.3%	3%	3%	20%	10%	3%	3%
	M/S	10%	5%	1.5%	15%	15%	100%	50%	15%	15%

구분	파이프라인	OLP-1002	PCSK9 OPNA		VEGF OPNA		Dystrophin OPNA		HIF1-a OPNA	
	적응증	당뇨병성 신경통증	High LDL-C	FH	wAMD	DME	DMD (Exon44)	DMD (Exon51)	비소세포 폐암	흑색종
	(최대)									
	평균약가	\$1,500	\$1,000	\$1,000	\$2,100	\$2,600	\$199,800	\$199,800	\$24,300	\$61,800
	환자 수용도	82.5%	82.5%	82.5%	83%	82%	85%	85%	80.0%	80%
임상	전임상	'18년	'19~'20년		'20년		'20년		'20년	
	1상	'19년	'21년		'21년		'21년		'21년	
	2상	'20~'21년	'22~'23년		'22년		'22년		'22~'23년	
	3상	'22~'23년	'24~'26년		'23년~'24년		'23년~'24년		'24~'26년	
	NDA/BLA	'24년	'27년		'25년		'25년		'27년	
기술이전	L/O시점	'20년	'20년		'21년		'21년		'22년	
	L/O단계	2상	전임상		1상		1상		2상	
	파이프라인가치(NPV)	\$1,531mn	\$1,893mn		\$1,944mn		\$594mn		\$536mn	
	파이프라인가치(rNPV)	\$206mn	\$252mn		\$294mn		\$149mn		\$23mn	
	Upfront	19mn	\$2mn		\$5mn		\$3mn		\$3mn	
	1상진입	-	\$6mn		-		-		-	
	2상진입	-	\$21mn		\$28mn		\$15mn		-	
	3상진입	80mn	\$85mn		\$112mn		\$57mn		\$13mn	
	허가신청	342mn	\$136mn		\$203mn		\$83mn		\$87mn	
	허가승인	229mn	\$77mn		\$97mn		\$34mn		\$59mn	
	로열티	192mn	\$306mn		\$211mn		\$52mn		\$60mn	

[올리패스 주요 파이프라인별 추정 매출액]

(단위: 백만원)

구 분	2019년(E)	2020년(E)	2021년(E)	2022년(E)
OLP-1002	-	21,325	-	88,627
<i>milestone</i>		<i>upfront</i>		<i>3상진입</i>
PCSK9 OPNA	-	2,565	6,332	23,030
<i>milestone</i>		<i>upfront</i>	<i>1상진입</i>	<i>2상진입</i>
VEGF OPNA	-	-	5,465	28,639
<i>milestone</i>			<i>Upfront</i>	<i>2상진입</i>
Dystrophin OPNA	-	-	2,848	16,652
<i>milestone</i>			<i>upfront</i>	<i>2상진입</i>
HIF1-a OPNA	-	-	-	2,824
<i>milestone</i>				<i>Upfront</i>
A사 기술수출	223	223	-	1,336
<i>milestone</i>	<i>Evaluation Payment</i>	<i>Evaluation Payment</i>	-	<i>Option Exercise</i>
합 계	223	24,113	14,645	161,108

3) 비용 추정에 대한 근거

동사의 영업비용은 크게 ㉠임상비용, ㉢경상연구개발비, ㉡판매관리비(경상연구개발비 제외)로 나눌 수 있습니다.

① 임상비용

동사는 기술이전(License Out) 전까지 임상비용을 부담할 계획이며, 각 파이프라인별 예상 임상단계 및 기술이전 시점은 다음과 같습니다.

[올리패스 주요 파이프라인별 예상 임상단계 및 기술이전 시점]

파이프라인	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028
OLP-1002	1상	2상	-	3상	-	NDA/BLA	출시	-	-	-
PCSK9 OPNA	전임상	전임상	1상	2상	-	3상	-	-	NDA/BLA	출시
VEGF OPNA	-	전임상	1상	2상	3상	-	NDA/BLA	출시	-	-
Dystrophin OPNA	-	전임상	1상	2상	3상	-	NDA/BLA	출시	-	-
HIF1-a OPNA	-	전임상	1상	2상	-	3상	-	-	NDA/BLA	출시

주) 노란색 음영은 예상 기술이전 시점을 의미함

상기 임상단계를 근거로 하여 동사 부담 추정 임상비용은 다음과 같습니다.

구 분	2019년(E)	2020년(E)	2021년(E)	2022년(E)
OLP-1002	2,079	6,591	-	-
PCSK9 OPNA	1,573	1,573	-	-
VEGF OPNA	-	2,895	17,188	13,160
Dystrophin OPNA	-	2,895	557	-
HIF1-a OPNA	-	2,895	23,104	-
합 계	3,652	16,849	40,849	13,160

주) 노란색 음영은 예상 기술이전 시점을 의미함

② 경상연구개발비

동사의 경상연구개발비는 크게 인건비, 재료비, 기타직접비로 나눌 수 있으며, 향후 동사의 인력 채용계획과 물가상승률 등 요소를 고려한 추정 경상연구개발비는 다음과 같습니다.

구 분	2019년(E)	2020년(E)	2021년(E)	2022년(E)
인건비	4,100	5,061	5,909	9,006
재료비	913	1,004	1,105	1,215
감가상각비	845	944	1,073	1,206
기타직접비	148	162	179	197
합 계	6,006	7,171	8,266	11,624

③ 판매관리비(경상연구개발비 제외)

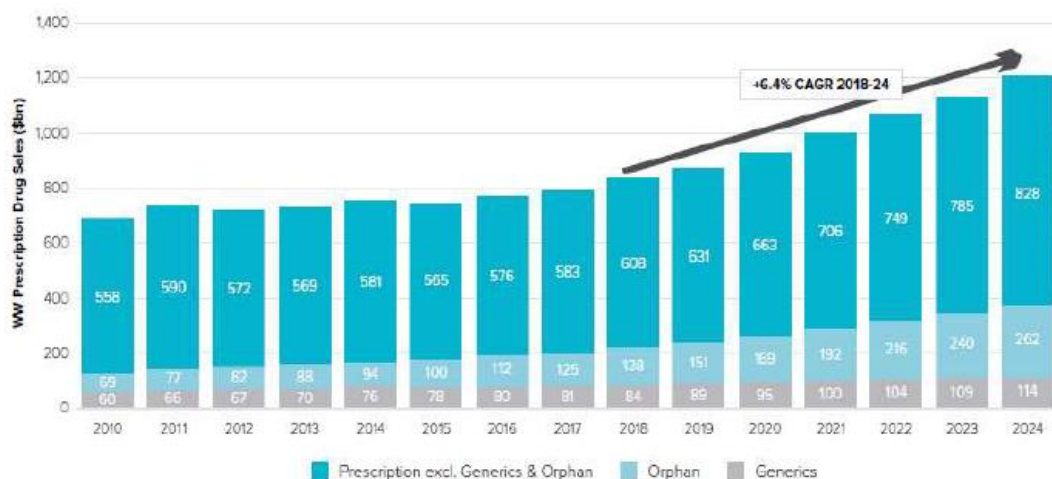
구 분	2019년(E)	2020년(E)	2021년(E)	2022년(E)
인건비	1,450	1,901	2,194	3,438
지급수수료	1,652	1,768	1,891	2,024
복리후생비	302	307	311	316
여비교통비	360	365	371	376
세금과공과	52	53	54	54
지급임차료	77	78	79	80
교육훈련비	33	33	34	34
소모품비	54	55	56	56
건물관리비	75	76	77	78
감가상각비	607	588	583	590
기타판관비	278	282	286	291
합 계	4,940	5,506	5,936	7,337

(3) 추정손익의 실현 가능성

1) 글로벌 의약품 시장 규모

글로벌 제약산업 분석전문회사인 EvaluatePharma는 최근 '2024년 전 세계 제약산업 전망(World Preview 2018, Outlook to 2024)' 보고서를 통해 글로벌 처방의약품 산업이 2018년부터 2024년까지 연평균성장률(CAGR) 6.4%를 기록하여 2024년 1.2조 달러(약 1,355조원)에 이를 것으로 전망했습니다. 전세계 처방의약품(Prescription Drug)의 매출액 연평균 성장률은 2011~2017년 1.2%에 불과했으나, 2018~2024년의 경우 약 5배이상 증가한 6.4%의 성장률을 보이며 큰 폭 성장할 것으로 기대됩니다.

[전세계 처방의약품 매출액 규모 추이 및 전망]

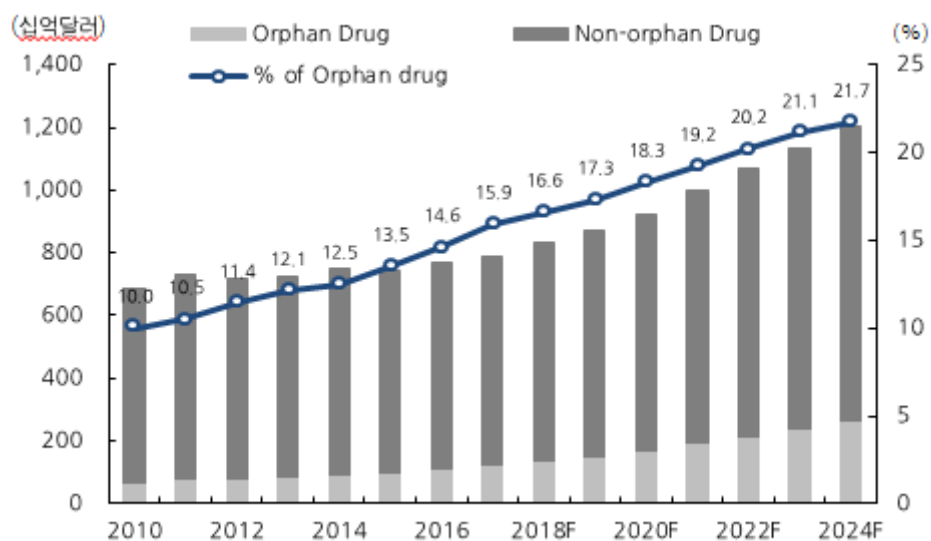


(단위:\$bn)	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
총매출	751	743	769	789	830	872	926	997	1,070	1,134	1,204
YoY(%)	3.3	-1.1	3.4	2.6	5.3	5.0	6.3	7.7	7.2	6.0	6.2

(출처: EvaluatePharma, World Preview 2018, Outlook to 2024, 2018.6.7)

이같은 성장세의 대부분은 새로운 암 면역 요법뿐만 아니라 바이오의약품과 희귀의약품(Orphan Drug)으로부터 발생할 것으로 전망됩니다. 특히, 희귀의약품은 여전히 절실한 치료 욕구 속에 방치돼 온 소규모 희귀질환 환자들에게 희귀의약품 도입 규제가 완화되고 약가 정책 등 각종 인센티브 지원이 활발해지면서 전세계 제약시장에서 가장 빠르게 성장하고 있는 분야로 향후에도 성장세가 가속화 될 것이라는 분석입니다. 따라서 희귀의약품 판매 성장률은 2011~2017년 기간 두배 가량 증가한 반면, 2018년부터 2024년 기간에는 약 6배 가량 증가하여 2024년에는 전체 처방의약품 매출 대비 약 22%에 육박하는 2,620억 달러 규모로 정점을 찍을 것으로 예측되고 있습니다.

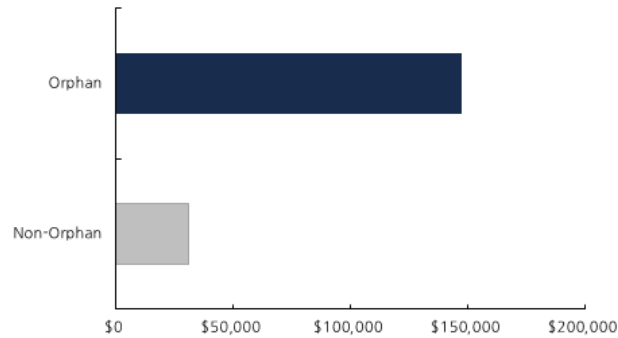
[전문의약품(ETC) 매출액 중 희귀의약품 매출액 비중]



(출처: EvaluatePharma, 미래에셋대우 리서치센터)

또한, 희귀의약품의 경우 대부분 기존 출시된 약물이 없어 신약개발업체 및 글로벌 제약사가 가격 결정권을 가지고 있는 특징이 있습니다. 즉, 희귀의약품 처방 가능한 환자수가 적음에도 불구하고 비희귀의약품의 치료비용 대비 고비용으로 블록버스터 의약품으로 성장할 가능성이 존재합니다. 실제로 희귀의약품의 2017년 기준 1년 평균 치료비용은 \$147,308으로 비희귀의약품 평균 치료비용 \$30,708 대비 약 5배 높습니다.

[전문의약품(ETC) 매출액 중 희귀의약품 매출액 비중]

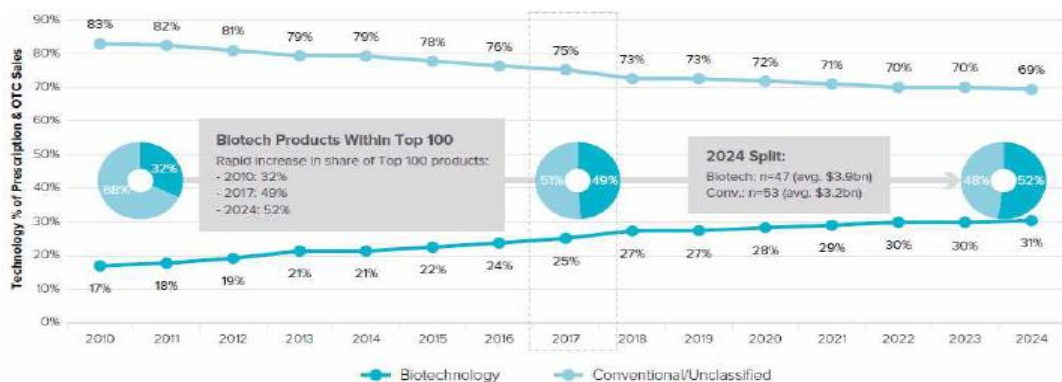


(출처: EvaluatePharma, 미래에셋대우 리서치센터)

이외에도 주요 의약품에 대한 접근성 향상 및 그간 중요하지만 충족되지 않았던 미충족 요구를 해결할 수 있는 새로운 치료법(세포 및 유전자치료제)의 지속적인 도입으로 인해 글로벌 제약산업의 성장이 기대됩니다. 2017년 CAR-T 요법의 승인(2017.8) 및 출시, 2018년 시력손상치료를 위한 유전자치료제로 최초 FDA 승인을 획득한 렉스터나(Luxturna, Spark Therapeutics)의 시장도입 등 새로운 유전자 및 세포 치료법 등의 가세도 시장의 성장에 기여할 것으로 전망됩니다.

한편, 글로벌 의약품 산업에서 바이오의약품의 비중은 증가하는 추세로, 이는 바이오의약품으로만 접근할 있는 새로운 약물표적에 대한 업계의 의존도를 반영하고 있다는 판단입니다. EvaluatePharma에 따르면 2024년 바이오의약품의 의약품산업 내 비중은 약 31% 수준('17년 25% → '24년 31%)으로 성장할 것으로 예측되며, 매출 상위 100대 제품 내 바이오의약품 비중은 약 52%('17년 49% → '24년 52%)를 차지할 것으로 전망됩니다.

[의약품 종류별 시장점유율 전망(2010~2024)]



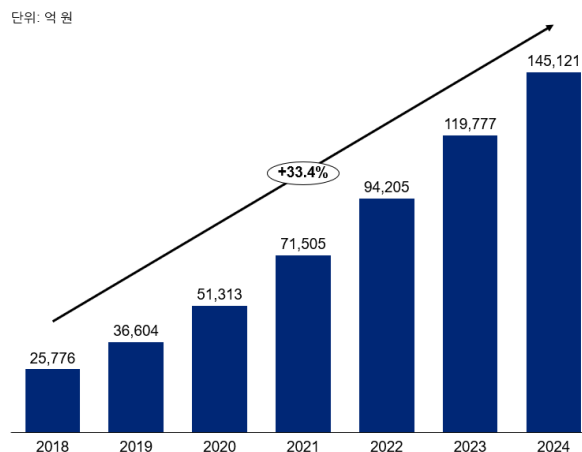
(출처: EvaluatePharma, 미래에셋대우 리서치센터)

바이오 의약품 시장은 주요 선진국 위주의 시장입니다. 2017년 매출액 기준 미국이 61% 시장을 차지하며 타 국가에 비해 월등히 높은 점유율을 차지하고 있습니다. 다음으로는 유럽 주요 5개국(독일, 프랑스, 이탈리아, 영국, 스페인)이 17%를 차지하며 아시아 국가 중 일본과 중국이 5위권 내 시장 점유율을 보이고 있습니다. 한국은 2017년 기준 전체 글로벌 시장의 0.7%의 점유율을 보이고 있습니다. 국내 전체 의약품 대비 바이오 의약품 시장 비중 또한 8.4%(2016년)로 같은 해 글로벌 바이오 의약품 비중과 비교하면 미미한 수준입니다. 하지만 바이오 의약품 절대 시장규모는 2016년 1조 8,308억원에서 2017년 2조 2,327억원으로 22% 증가하며 빠른 성장세를 보이고 있습니다.

2) RNA치료제 시장 규모 및 전망

RNA치료제는 크게 ASO 및 RNAi 치료제로 구성되어 있으며, RNA치료제 시장은 현재 시장성장 초기 단계에 있습니다. 글로벌 시장조사기관인 Globaldata에 따르면 글로벌 RNA치료제 시장은 Ionis의 Spinraza를 시작으로 다수의 치료제가 활발히 상업화 진행 중이며, 시장규모는 2018년 약 2.6조원 수준을 기록할 것으로 예상됩니다. 기 출시된 RNA 치료제의 대상 적응증 별 시장 내 지위 확대 및 신규 Pipeline의 지속적 출시로 글로벌 RNA치료제 시장은 2024년까지 연평균 33% 이상의 급격한 성장세를 보여 2024년에는 약 14.5조원 규모의 시장을 형성할 것으로 전망됩니다.

[글로벌 RNA 치료제 시장규모 전망]



(출처: Globaldata)

RNA 치료제 개발을 위한 글로벌 제약사들의 연구개발은 지속되고 있으며, 2016년 신경/근육계통 희귀병에서 2건의 RNA치료제가 FDA 승인을 받았습니다. Ionis사의 Spinraza는 2016년 12월 기준에 치료제가 없는 희귀병인 척수성 근위축증(SMA; Spinal Muscular Atrophy) 적응증으로 FDA 승인을 받으며 주목 받았습니다. Spinraza의 경우 출시 다음해인 2017년 884백만 달러의 매출을 달성하며, 기존 시장의 매출 추정치를 9배 수준으로 크게 상회하는 매출 호조세를 기록하는 등

RNA치료제로서의 시장성을 입증한 바 있습니다. 이러한 가능성을 바탕으로 RNA 치료제는 초기단계에서도 활발한 기술수출이 이루어지고 있으며, 특히 기존 신약개발 기술로는 개발이 쉽지 않았던 희귀난치성 질환에 대해 First-in-class 신약으로 개발될 수 있는 가능성이 높다고 할 수 있습니다.

또한 RNA 치료제 기술은 플랫폼화하기 용이하며 새로운 파이프라인 개발이 가능하여 경기변동에 큰 영향 없이 기술수출 및 공동연구가 활발히 진행되고 있으며 그 규모가 매년 증가하는 추세입니다. GlobalData에 따르면 지난 10년간 RNA 치료제 분야 내 3,000억원 이상의 기술거래 건 수는 총 25건이었으며, 1조원 규모 이상의 기술수출 혹은 공동연구 Deal은 총 8건 발생하였습니다.

[최근 5년간 RNA 치료제 주요 기술이전 현황]

개발사	협력 제약사	연도	계약규모 (US\$)	적응증, 연구영역	현재 진행상태
Ionis	Biogen	2018	\$1,000mn	뇌신경 질환	전임상
	Novartis	2017	\$1,130mn	심혈관 질환	임상 2상
	Janssen Biotech	2017	\$805mn	위장질환	임상 1상
	Dynacure	2017	\$210mn	중심핵근병증	임상 1상
	GlaxoSmithKline	2017	\$60mn	HBV	임상 2상
	F. Hoffmann-La Roche	2017	\$45mn	헌팅틴	임상 2상
Alnylam	Vir Biotechnology	2017	1,000mn	HBV	공동연구개발 진행 예정
	Genzyme/Sanofi	2014	>\$1bn	Amyloidosis/혈우병	전임상/임상 2&3상
Sirna	Alnylam	2014	\$175mn에 Alnylam이 인수	-	-
BioMarin Pharmaceutical	Sarepta Therapeutics	2017	\$60mn	DMD뒤센형근위축증	임상 2상
Nitto Denko Avesia	BMS	2016	N/A (\$100mn upfront)	NASH	임상 1b상
Idera Pharmaceuticals	Vivelix Pharmaceuticals	2016	\$207.5mn	비약성 위장병	임상 1상
Excure	Purdue Pharma	2016	\$790mn	건선	임상 2상
Mologen	Oncologie	2018	\$128.9mn	면역질환 치료제	임상 2상
	iPharma	2017	\$123.9mn	전이성대장암	임상 3상
WAVE Life Sciences	Takeda Pharmaceutical	2018	\$2,230mn	신경정신약	임상 1/2상

(출처: 산업자료, 각 사 홈페이지)

3) 파이프라인별 시장규모 및 전망

① OLP-1002(적응증: 당뇨병성 신경통증(PDN))

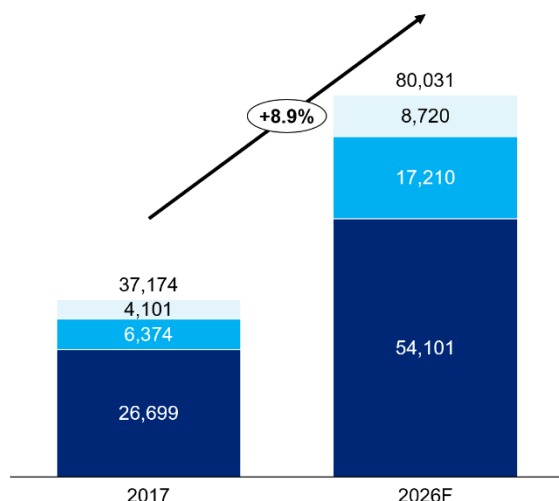
글로벌 PDN 치료제 시장은 7MM (미국, 프랑스, 독일, 이탈리아, 영국, 스페인, 일본) 기준 2017년 3.7조 원 규모에 달하였으며, 2026년까지 연평균 8.9%의 성장률로 2026년 약 8조원 규모의 시장으로 성장할 것으로 전망됩니다. PDN의 유병 환자규모는 7MM 기준 2017년 800만명을 상회하였으며, 2026년까지 연간 3.2%의 성장률을 보이며 1,100만명에 달할 것으로 예상됩니다.

[글로벌 PDN 치료제 시장 및 유병 환자규모 전망]

글로벌 PDN 치료제 시장규모 및 전망

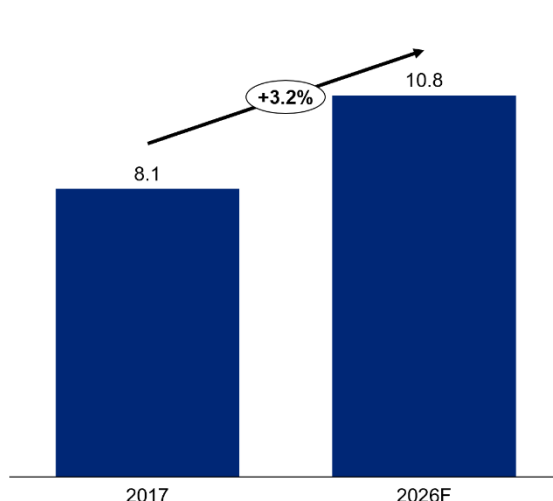
단위: 억 원

■ U.S. ■ 5EU ■ Japan



글로벌 PDN 유병 환자규모 및 전망

단위: 백만 명



Source: 'Painful Diabetic Neuropathy - Global Drug Forecast and Market Analysis to 2026' (Globaldata)

신규 블록버스터 Pipeline의 등장과 PDN의 발병 원인인 제2형 당뇨병 환자 수 증가가 시장의 성장을 견인할 것으로 예견됩니다. VM202 (Viromed 사)와 같이 출시 시 시장 내 파급력이 상당할 것으로 예상되는 새로운 Pipeline의 등장은 PDN 치료제 시장의 성장으로 이어질 전망입니다. 또한, 제2형 당뇨병 환자군은 진단 환자 수 기준 2017년 5,800만명에서 2026년 7,800만명으로 연평균 3.0%의 성장세가 예상됩니다. PDN이 제2형 당뇨병 후기 단계의 합병증임을 감안하면, 제2형 당뇨병 유병 환자군의 증가는 PDN 유병 환자군의 증가로 이어질 것으로 판단됩니다.

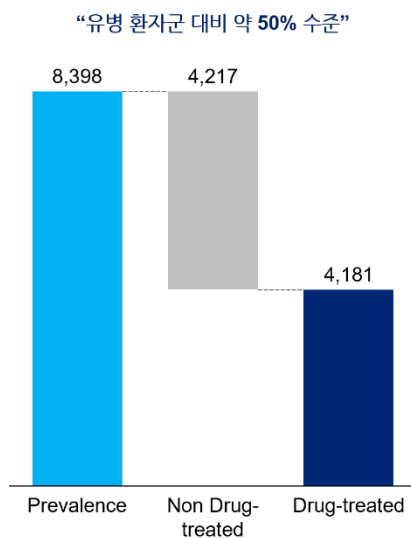
OLP-1002는 Nav1.7 pre-mRNA 억제제를 통해 Nav1.7 단백질의 발현을 억제하고 고통의 감지를 막는 원리의 진통제입니다. SCN9A 유전자는 모든 PDN 환자군에게 존재함에 따라, PDN의 모든 약물치료 (Drug-treated) 환자군이 OLP-1002의 잠재적 Addressable 환자군으로 분류 가능합니다.

PDN의 약물치료 환자 규모는 전체 유병 환자군 대비 약 50% 수준으로 추산됩니다. OLP-1002의 Addressable 환자군 규모는 2018년 7MM 기준 약 420만명이며, 제2형 당뇨병의 유병 환자 수 증가에 따라 2026년까지 약 570만명 규모로 꾸준한 성장세를 보일 것으로 예상됩니다.

[글로벌 PDN Addressable 환자군 정의 및 규모 전망]

Addressable 환자군 정의 (2018년)

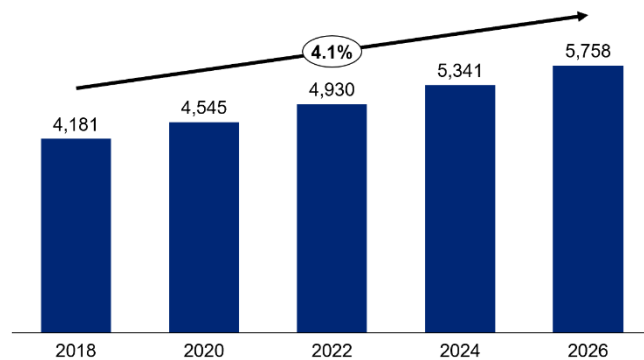
단위: 천 명



Source: 'Painful Diabetic Neuropathy - Global Drug Forecast and Market Analysis to 2026' (Globaldata)

Addressable 환자군 전망

단위: 천 명



② PCSK9 OPNA(적응증: 이상지질혈증)

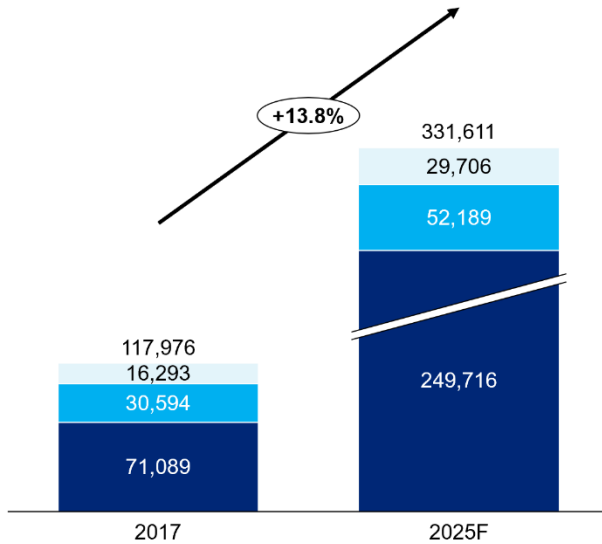
글로벌 이상지질혈증 치료제 시장은 7MM (미국, 프랑스, 독일, 이탈리아, 영국, 스페인, 일본) 기준 2017년 11.7조원 규모를 형성하였으며, 2025년까지 연평균 13.8%의 성장률을 보이며 2025년 약 33.2조원 규모로 성장할 것으로 전망됩니다. 글로벌 이상지질혈증 유병 환자 수는 7MM 기준 2017년 약 3.1억명이었으며, 2025년까지 연평균 0.7%의 성장률을 보이며 2025년 약 3.3억명의 환자 규모가 전망됩니다.

[글로벌 이상지질혈증 치료제 시장 및 유병 환자규모 전망]

글로벌 이상지질혈증 치료제 시장규모 및 전망

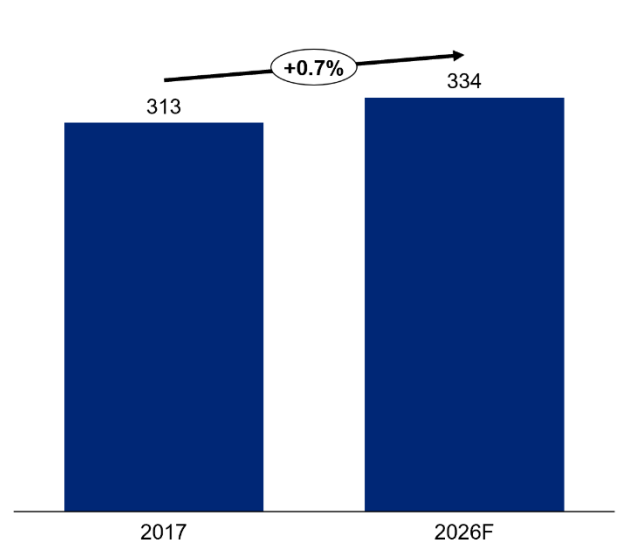
단위: 억 원

■ U.S. ■ 5EU ■ Japan



글로벌 이상지질혈증 유병 환자규모 및 전망

단위: 백만 명



Source: 'Dyslipidemia - Global Drug Forecast and Market Analysis to 2025' (Globaldata)

글로벌 유병 환자 수 증가 및 약물치료 가능 환자군 확대가 이상지질혈증 치료제 시장의 핵심 성장요인으로 판단됩니다. 서구화된 식습관의 전파 및 이에 따른 비만인구 증가, 흡연/음주인구의 증가 등으로 이상지질혈증 유병 환자군은 향후 꾸준한 성장세를 보일 것으로 예상됩니다. 또한 Statin을 포함한 기존 치료제에 부작용을 보이거나 약효가 듣지 않는 환자군을 Target으로 한 신규 유형의 치료제 개발이 확산되고 있으며, PCSK9 억제제와 같은 신규 유형의 치료제의 개발은 유병 환자군 대비 약물치료 환자율 (Drug-treated rate)의 상승으로 이어질 것으로 전망됩니다. 이와 같이 유병 환자 수의 증가 및 약물치료 가능 환자군의 증가는 전체 치료제 시장 규모의 상승을 견인할 것으로 예상됩니다.

이상지질혈증은 혈중 콜레스테롤 수치, 혈중 Triglyceride (중성지방) 수치, 특정 수용체의 변이 유무에 따라 크게 세 가지 유형으로 구분됩니다. 혈중 콜레스테롤 수치는 LDL-C (Low-density Lipoprotein Cholesterol; 저밀도지질단백질 콜레스테롤) 또는 HDL-C (High-density Lipoprotein Cholesterol; 고밀도지질단백질 콜레스테롤)를 기준으로 판단하며, LDL-C가 기준 수치보다 높은 경우 High LDL-C, LDL-C가 기준 수치보다 낮은 경우 Low LDL-C로 분류됩니다. 혈중 Triglyceridemia 수치에 따른 구분은 기준 수치 대비 높음 (High) 또는 매우 높음 (Very High)의 두 세부 유형으로 분류됩니다. 마지막으로, LDL-C를 제거하는 수용체에 선천적 결함이 있는 경우 FH (Familial Hypercholesterolemia; 가족성 고지혈증)으로 구분되며, 이상 유전인자의 수에 따라 HoFH (Homozygous Familial Hypercholesterolemia; 이형 접합 가족성 고지혈증) 또는 HeFH (Heterozygous 동형 접합 가족성 고지혈증)로 분류됩니다.

모든 이상지질혈증의 유형은 발병 원인에 따라서도 1차성과 2차성으로 구분됩니다. 1차성 이상지질혈증의 주요 원인으로는 유전적 요인, 성별, 연령, 식사 습관, 비만 등이 있으며 2차성 이상지질혈증의 원인으로는 약물 복용, 질환, 임신 등이 있습니다.

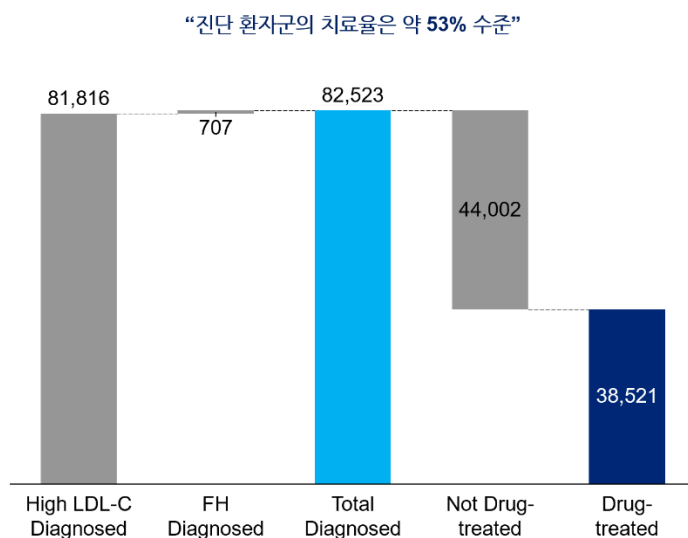
동사의 PCSK9 OPNA가 Target하는 질병 유형은 1차성 이상지질혈증에 해당되며, 그 중에서도 특정 콜레스테롤 수치가 과도하게 높게 나오는 High LDL-C Hypercholesterolemia (1차성 고지혈증)과 FH (가족성 고지혈증) 질환영역 내 모든 약물치료 환자군을 Addressable 환자군으로 정의하였습니다.

PCSK9 OPNA의 Addressable 환자군 규모는 2018년 7MM 기준 약 3,800만명 수준으로 집계되었습니다. 국가별 환자 규모는 미국이 약 1,100만명, 유럽 5개국 약 2,100만명, 일본이 약 600만명 규모로 파악되며, 총 Addressable 환자 규모는 PCSK9 OPNA의 예상 출시 시점인 2028년까지 연평균 4.3%의 성장률을 보이며 5,900만명의 환자 규모를 형성할 것으로 전망됩니다.

[글로벌 이상지질혈증 Addressable 환자규모 및 전망]

Addressable 환자군 정의 (2018년)

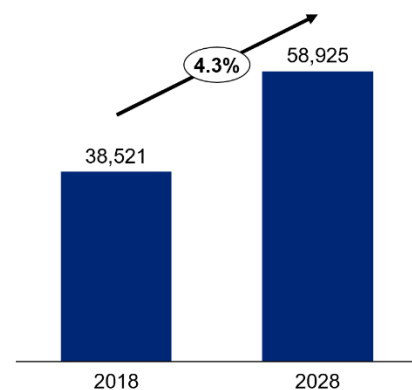
단위: 천 명



Source: 'Dyslipidemia - Global Drug Forecast and Market Analysis to 2025' (Globaldata)

Addressable 환자군 전망

단위: 천 명



③ VEGF OPNA(적응증: 노인성 황반변성, 당뇨병성 황반부종)

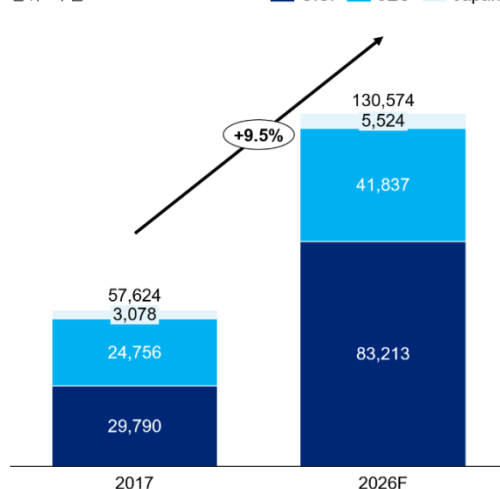
글로벌 노인성 황반변성 치료제 시장 규모는 7MM (미국, 프랑스, 독일, 이탈리아, 영국, 스페인, 일본) 기준 2017년 5.7조원에 달했으며, 2026년까지 연평균 9.5%의 성장률을 보이며 13조원 규모의 시장으로 성장할 것으로 전망됩니다. 고령화로 인한 유병 환자 수 증가 및 신규 유형 치료제 개발로 인한 약물치료 가능 환자 수 증가가 노인성 황반변성 치료제 시장의 성장을 견인할 것으로 예상됩니다. 노인성 황반변성은 50세 이상이 주요 발병 대상이며, 발병 대상 인구 중 24%의 유병률을 보이는 질환입니다. 글로벌 7MM 기준 50세 이상 인구 규모는 2017년 약 3억명이었으며, 인구의 고령화 가속화로 2026년에는 약 3.4억명의 규모가 전망됩니다. 또한, 노인성 황반변성의 세부 유형이자 현재 치료제가 없는 GA (Geographic Atrophy; 지도모양위축) 대상 신규 치료제 개발은 약물치료 가능 환자군의 확대에 이어질 것으로 예측됩니다.

글로벌 당뇨병성 황반부종 치료제 시장 규모는 7MM 기준 2017년 3.5조 원이었으며, 2026년까지 연평균 6.9%의 성장률을 보이며 2026년 6.4조원을 상회할 것으로 전망됩니다. 당뇨병성 황반부종의 치료율 (Drug-treatment rate) 개선과 가장 큰 발병원인인 제2형 당뇨병 (Type 2 Diabetes)의 유병률 증가가 시장의 핵심 성장요인으로 판단됩니다. 안구 질환의 치료 기술 진보 및 신규 Pipeline의 출시에 힘입어 당뇨병성 황반부종의 치료율은 2017년 87%에서 2026년 90.4%로 상승할 것으로 예상됩니다. 또한, 제2형 당뇨병 진단 환자수는 7MM 기준 2017년 약 5,800만명이었으며, 2026년 약 7,800만명의 환자 규모가 전망됩니다. 약물치료 환자군 및 발병 원인 환자군의 증가는 당뇨병성 황반부종 치료제 시장의 성장으로 이어질 것으로 기대됩니다.

[글로벌 노인성 황반변성 및 당뇨병성 황반부종 치료제 시장규모 및 전망]

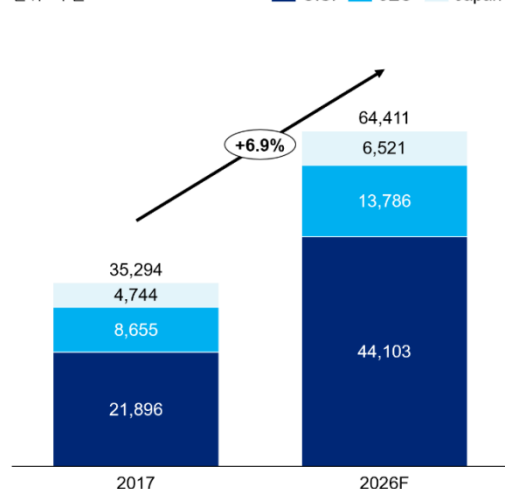
글로벌 노인성 황반변성 치료제 시장규모 및 전망

단위: 억 원



글로벌 당뇨병성 황반부종 치료제 시장규모 및 전망

단위: 억 원



Source: 'AMD - Global Drug Forecast and Market Analysis to 2026' (Globaldata), 'Macular Edema - Global Drug Forecast and Market Analysis to 2026' (Globaldata)

노인성 황반변성은 질병의 원인에 따라 크게 두 가지 유형으로 구분됩니다. 신규 미세 혈관 생성에 따른 혈액, 혈장 누출이 망막세포에 손상을 주게 되어 황반변성이 나타나는 습성 황반변성 (wet Age-related Macular Degeneration; wAMD)과 안구 내 물질들이 Drusen이라는 덩어리로 응집되어 망막의 기능저하 및 황반 변성으로 나타나는 건성 황반변성 (dry Age-related Macular Degeneration; dAMD)이 있습니다. 추가적으로 건성 황반변성의 말기는 GA (Geographic Atrophy; 지도모양위축)라는 명칭으로 통용됩니다. 당뇨병성 황반부종은 제2형 당뇨병에 의해 발생되며, 황반변성과 유사하게 황반 내 혈액 또는 액체의 누출이 발병의 주요 원인입니다.

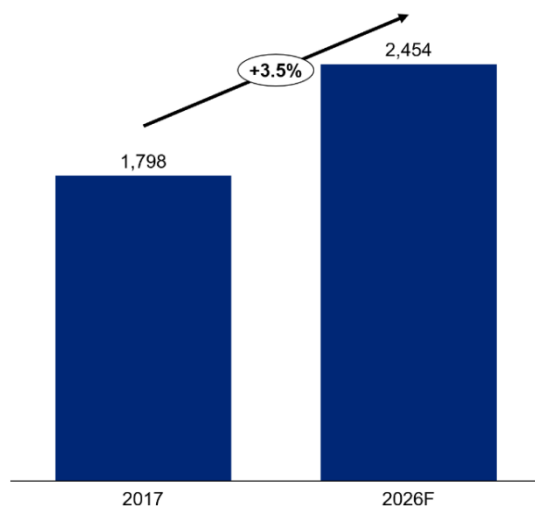
동사의 VEGF OPNA가 Target하는 질병은 습성 황반변성 및 당뇨병성 황반부종에 해당하며, 해당 질환영역 내 모든 약물치료 환자군을 Addressable 환자군으로 정의하였습니다. 한 가지 유의해야 할 점은 안과 질환은 환자의 수가 아닌 안구의 수가 시장 규모의 단위로 통용된다는 점입니다. 이는 한 명의 환자가 양쪽 안구 모두에 질환을 앓고 있을 경우, 치료제 또한 두 배로 필요하기 때문입니다.

습성 황반변성의 약물치료 안구 수는 2017년 7MM 기준 약 180만개에서 2026년 약 245만개로 연평균 3.5%의 성장률을 보일 것으로 전망됩니다. 당뇨병성 황반부종의 약물치료 안구 수는 2017년 약 89만개에서 2026년 약 124만개 수준으로의 성장이 예상됩니다.

[글로벌 습성 황반변성 및 당뇨병성 황반부종 약물치료 안구 수 및 전망]

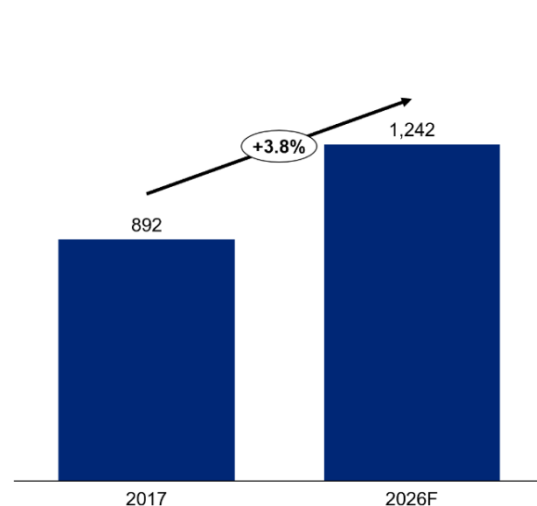
글로벌 습성 황반변성 약물치료 안구 수 및 전망

단위: 천 개



글로벌 당뇨병성 황반부종 약물치료 안구 수 및 전망

단위: 천 개



Source: 'AMD - Global Drug Forecast and Market Analysis to 2026' (Globaldata), 'Macular Edema - Global Drug Forecast and Market Analysis to 2026' (Globaldata)

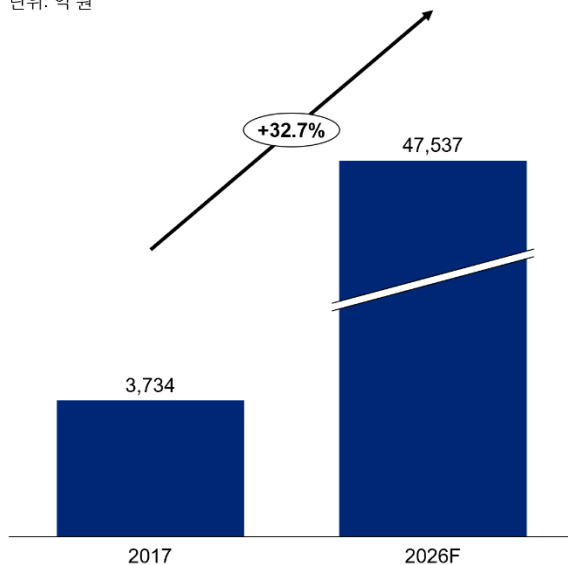
④ Dystrophin OPNA(적응증: 뒤센형근위축증)

글로벌 DMD 치료제 시장은 7MM (미국, 프랑스, 독일, 이탈리아, 영국, 스페인, 일본) 기준 2017년 약 3,700억원 규모를 형성하였으며, 2026년까지 연평균 32.7%의 급격한 성장세를 보이며 2026년 약 4.8조원 규모로 성장할 것으로 전망됩니다. 글로벌 DMD 유병 환자 수는 7MM 기준 2017년 약 22,000명으로 집계되었으며, 2026년까지 약 22,000명 수준의 환자 규모가 유지될 것으로 전망됩니다.

[글로벌 DMD 치료제 시장 및 유병 환자규모 전망]

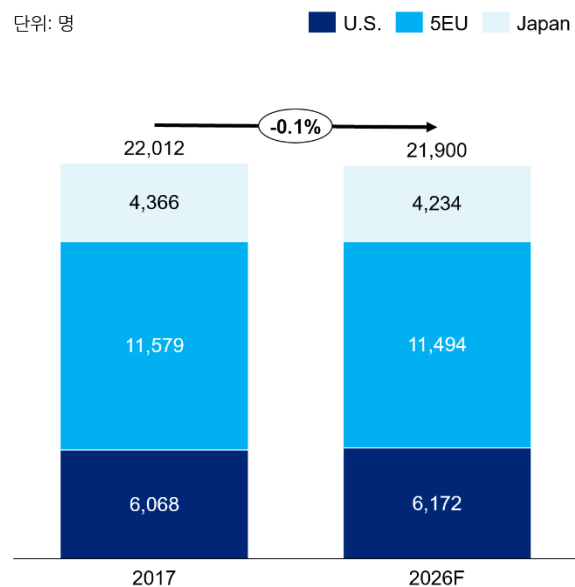
글로벌 DMD 치료제 시장규모 및 전망

단위: 억 원



글로벌 DMD 유병 환자규모 및 전망

단위: 명



Source: 'Duchenne Muscular Dystrophy (DMD): Competitive Landscape to 2026' (Globaldata)

신규 치료제의 개발 및 출시가 DMD 치료제의 핵심 성장 원인으로 판단됩니다. 현재 전 세계적으로 상용화 된 DMD 치료제는 4개에 불과하며, 이 중 Dystrophin 유전자의 변이를 Target 하는 치료제는 Sarepta사의 Exondys 51이 유일합니다. 정상 Dystrophin에 발현 증가를 통해 근육의 구조와 기능의 회복을 유도하는 근본적 치료제의 개발이 확산되고 있으며, 현재 후기단계 임상에 있는 다수의 Pipeline의 출시 시 DMD 치료제 시장은 향후 큰 성장폭을 보일 것으로 예견됩니다.

DMD 환자군은 크게 Exon-skipping therapy (엑손 제거 치료법) 가능 환자군과 불가능 환자군으로 구분됩니다. 현재 시판 또는 개발 중인 치료제는 Exon 중 51, 45, 53, 44번을 대상으로 하기에 이론적으로 전체 유병 환자군 중 35%만이 Exon-skipping 치료제가 적용 가능한 환자군으로 정의됩니다. 차후 Target 가능한 Exon이 확장되고, 다수의 Exon을 Skipping 가능한 치료제 개발

시 Exon-skipping 치료제 적용 가능 환자군은 향후 유병 환자군 대비 83% 수준으로 확대될 전망입니다.

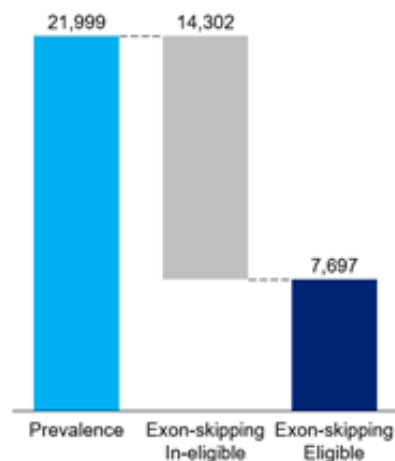
Dystrophin OPNA의 이론적 Addressable 환자군은 7MM 기준 2017년 7,700명 규모로 추산되며, 이는 앞서 서술한 바와 같이 전체 DMD 유병 환자군 중 35%에 해당됩니다. 향후 Exon-skipping therapy 적용가능 환자군의 증가는 Addressable 환자군의 증가로 이어질 것이나, 현재 시점으로 DMD 출시 예상 시점인 2025년의 Addressable 환자 규모 파악 시 7MM 기준 7,700명의 환자 규모가 전망됩니다.

[글로벌 DMD Addressable 환자군 정의 및 규모 전망]

Addressable 환자군 정의

단위: 명

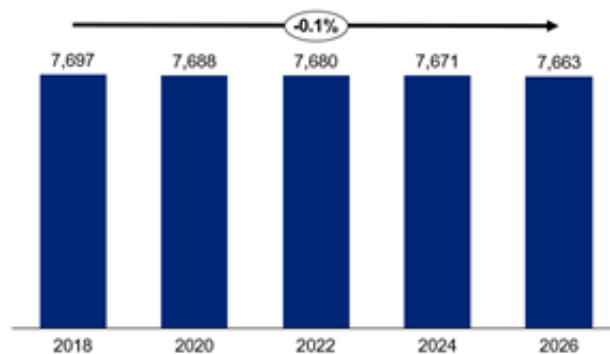
“유병 환자군 대비 약 35% 수준”



Source: Duchenne Muscular Dystrophy (DMD): Competitive Landscape to 2026 (Globaldata)

Addressable 환자군 전망

단위: 명



⑤ HIF1-α OPNA (적응증: 비소세포폐암 및 흑색종)

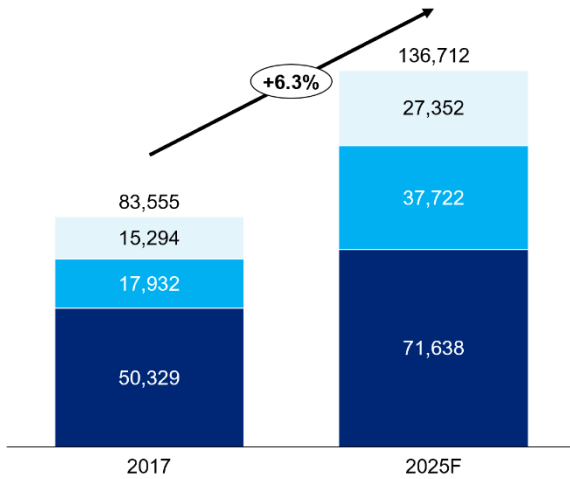
글로벌 비소세포폐암 치료제 시장 규모는 7MM (미국, 프랑스, 독일, 이탈리아, 영국, 스페인, 일본) 기준 2017년 8.3조원에 달했으며, 2025년까지 연평균 6.3%의 성장률을 보이며 13.7조원 규모의 시장으로 성장할 것으로 전망됩니다. 글로벌 비소세포암 유병 환자 수는 7MM 기준 2017년 약 470,000명으로 집계되었으며, 2025년까지 연간 1.7%의 성장률을 보이며 537,000명의 환자군이 예상됩니다.

[글로벌 비소세포폐암 치료제 시장 및 유병 환자규모 전망]

글로벌 비소세포폐암 치료제 시장규모 및 전망

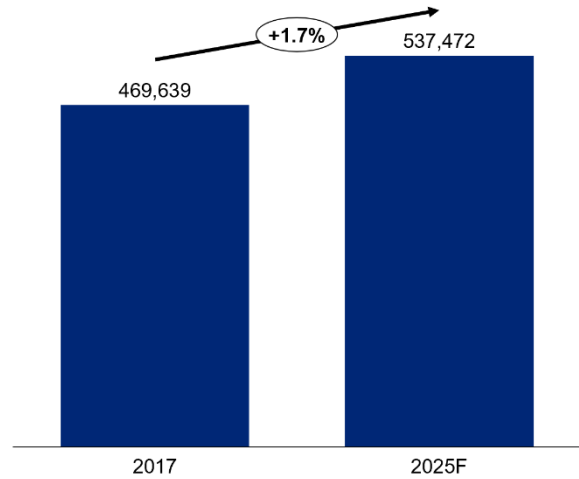
단위: 억 원

■ U.S. ■ 5EU ■ Japan



글로벌 비소세포폐암 유병 환자규모 및 전망

단위: 명



Source: 'Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) - Dynamic Market Forecast to 2025' (Globaldata)

표적항암제 (Targeted Therapies)와 면역항암제 (Immune Checkpoint Inhibitor) 시장의 성장이 비소세포폐암 치료제 시장의 성장을 견인할 것으로 예상됩니다. 표적항암제는 항암화학요법 (Chemotherapy)를 이은 2세대 항암제이며, 특정 변이가 있는 환자를 대상으로 그 변이를 표적으로 공격하여 암세포를 제거하는 원리를 지닙니다. 기술의 발달로 치료 가능한 변이 종류가 확장되면서 환자군 또한 확장될 것으로 예상되며, 2025년 7MM 기준 약 6.1조원의 매출 규모로 비소세포폐암 치료제 시장에서 금액기준 약 45%의 점유율을 차지할 것으로 보입니다. 면역항암제는 환자 개인의 면역체계를 이용하여 암세포를 공격하는 개념의 3세대 항암제로서, 뛰어난 약효와 개선된 환자 접근성을 바탕으로 점차 점유율을 확대해 나가 2025년 7MM 비소세포폐암 치료제 시장의 51%에 달하는 6.9조원의 시장을 형성할 것으로 보입니다.

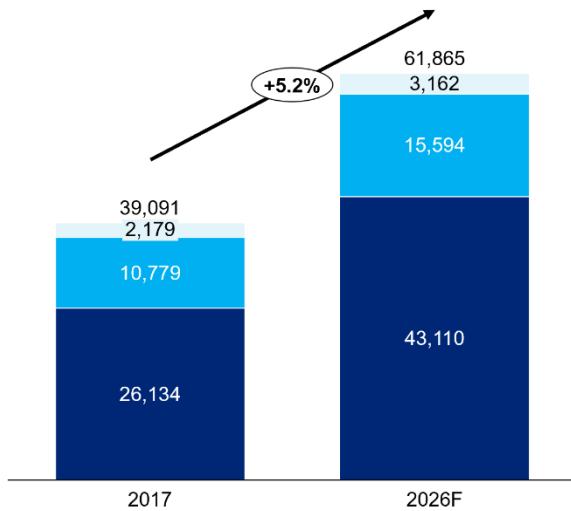
글로벌 흑색종 치료제 시장 규모는 7MM (미국, 프랑스, 독일, 이탈리아, 영국, 스페인, 호주) 기준 2017년 3.9조원이었으며, 2026년까지 연평균 5.2%의 성장률을 보이며 2026년 6.2조원에 달할 것으로 전망됩니다. 비소세포폐암과 마찬가지로 표적항암제와 면역항암제 시장이 성장을 견인할 것으로 예상되며, 유병 환자의 증가 또한 시장 규모 확대에 기여할 것으로 전망됩니다. 흑색종 유병 환자군은 2017년 약 17만명에서 2026년 약 21만명으로 연평균 2.2%의 성장률이 예상됩니다.

[글로벌 흑색종 치료제 시장 및 유병 환자규모 전망]

글로벌 흑색종 치료제 시장규모 및 전망

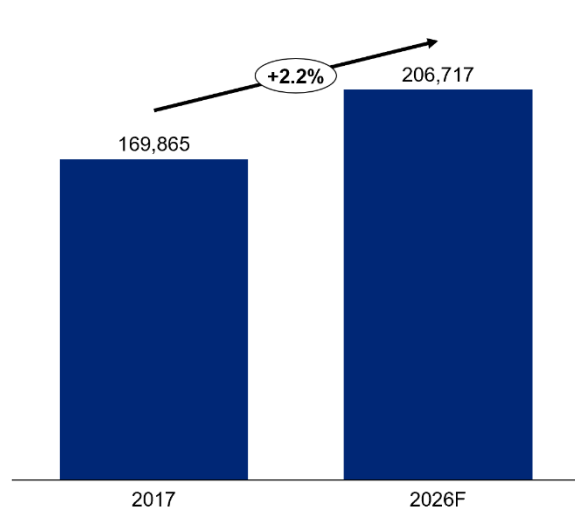
단위: 억 원

■ U.S. ■ 5EU ■ Australia



글로벌 흑색종 유병 환자규모 및 전망

단위: 명



Source: 'Melanoma – Global Drug Forecast and Market Analysis to 2026' (Globaldata)

비소세포폐암은 암세포가 발현되는 위치나 원인에 따라 크게 세 가지 유형으로 구분되며, 각각의 유형들은 암의 경과에 따라 1기에서 4기까지로 추가 분류됩니다. 종양의 크기, 전이의 유무 등의 기준에 따라 1B부터 3A기까지는 초기, 3B부터 4기까지는 말기로 구분됩니다. 동사의 HIF-1α OPNA는 저산소증 (Hypoxia) 이 나타났을 때 발현되는 전사인자인 HIF-1α 인자의 활동을 억제하여 암세포의 증식을 차단합니다. HIF-1α 인자는 VEGF등의 혈관형성 단백질의 전사 (Transcription)을 도와 암세포의 전이와 증식을 유도하는데, 동사 치료제는 위와 같은 혈관형성 단백질의 생산을 차단하고 암세포의 성장을 억제시키는 작용 기전을 지닙니다. Masoud와 Li (2015)의 논문에 의하면 저산소증은 암세포 분열이 활발히 일어날 때 빈번하게 발생하며, 암세포의 분열은 잠복기 이후 나타나기 때문의 HIF-1α 인자의 억제는 어느 정도 암이 진행된 I-B기부터 유효할 것으로 판단됩니다. 또한 Salem et al. (2017)의 논문에 의하면 후기 (3B~4기) 환자군에겐 HIF-1α 억제제가 생존에 유리하게 작용하기 어렵거나, 작용하는 경우에도 높은 빈도로 AE (Adverse Events; 이상반응)이 나타났으며, 이는 암의 전이가 일정수준 이상 진행된 이후에는 HIF-1α의 억제를 통한 암세포의 증식 차단이 무의미함을 시사합니다.

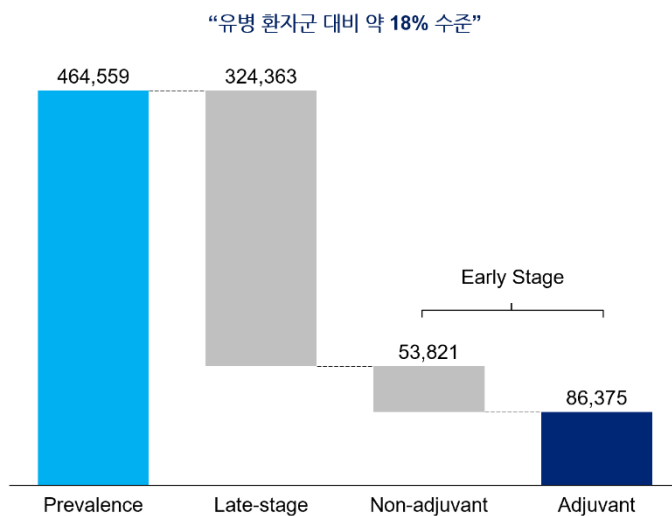
따라서, 동사의 HIF-1α OPNA 치료제는 비소세포폐암의 1B부터 3A기에 해당하는 초기 환자군을 대상으로 적용 가능할 것으로 판단되며, 해당 환자군은 2018년 7MM 기준 154,000명 규모에서 2028년 184,000명 규모로 꾸준한 성장세를 보일 것으로 예상됩니다. 단, 면역항암제는 초기 환자군 대상 보조치료제 (Adjuvant Therapy)로서의 역할이 제한적일 것으로 예견되는 바, 면역항암제와의 병용투여 고려 시 전체 초기 환자군이 아닌 보조치료제 대상 환자군이

Addressable 환자군으로 정의됩니다. 2018년 7MM 기준 Addressable 환자군은 약 86,000명으로 추산되며, 2028년까지 약 103,000명으로 소폭 늘어날 것으로 전망됩니다.

[글로벌 비소세포폐암 Addressable 환자군 정의 및 규모 전망]

Addressable 환자군 정의 (2018년)

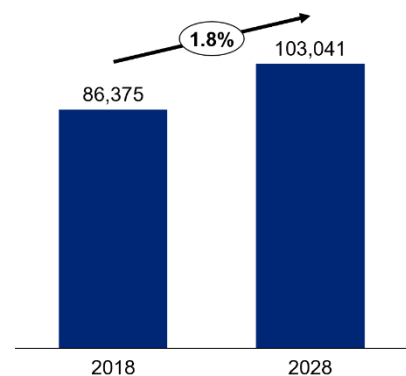
단위: 명



Source: 'Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) - Dynamic Market Forecast to 2025' (Globaldata)

Addressable 환자군 전망

단위: 명



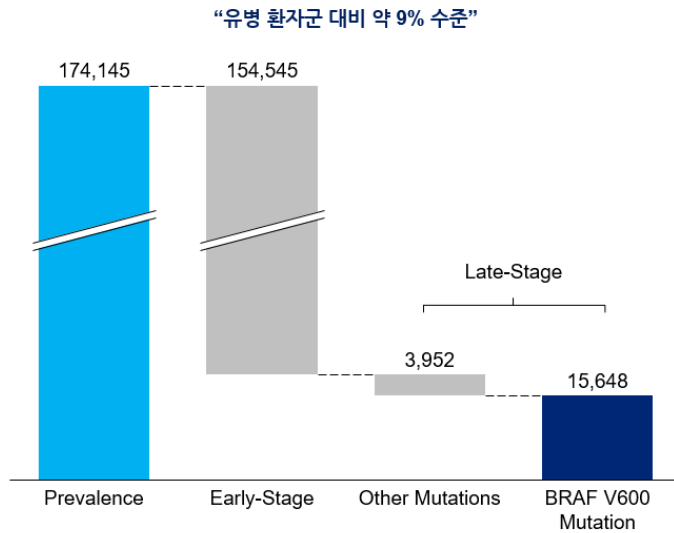
흑색종 또한 암의 진행 단계에 따라 1기에서 4기까지 구분됩니다. 1~2기는 초기, 3~4기 및 2기 중 재발 환자군은 말기로 분류되며, 말기 환자군은 세포 변이의 종류에 따라 더 세부적으로 구분되기도 합니다. 초기 환자군의 경우 약물치료보다 절제를 통한 치료가 우선시되고, 전체 유병 환자군의 약 21%에 해당하는 말기 흑색종 환자군은 원인이 되는 유전자 변이의 종류에 따라 치료 방법 및 치료제가 상이합니다. 대표적 유전자 변이는 BRAF V600, c-Kit 및 NRAS가 있으며, 이 중 BRAF V600 유전자의 변이가 HIF-1 α 인자와 가장 유의미한 상관관계를 지닙니다. Kumar et al.(2007)의 논문에 의하면 BRAF V600E 유전자 변이를 지닌 흑색종 세포들은 HIF-1 α 인자의 발현을 증가시키며, 이를 통해 저산소증 환경에서의 암세포 생존을 향상시킵니다.

따라서, 동사의 HIF-1 α OPNA가 Address 가능한 흑색종 환자군은 BRAF V600 변이 환자군으로 정의할 수 있으며, 2017년 7MM 기준 약 16,000명의 Addressable 환자규모는 2028년 약 19,000명의 환자규모로 지속 늘어날 것으로 전망됩니다.

[글로벌 흑색종 Addressable 환자군 정의 및 규모 전망]

Addressable 환자군 정의

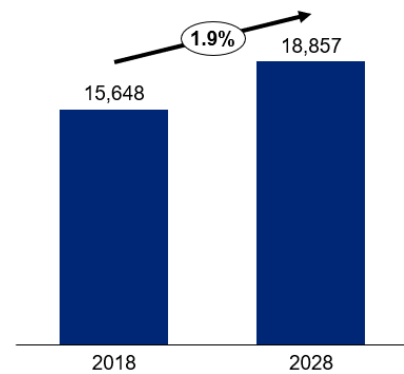
단위: 명



Source: 'Melanoma – Global Drug Forecast and Market Analysis to 2026' (Globaldata)

Addressable 환자군 전망

단위: 명



[FDA 승인을 받은 RNA 치료제 현황]

	Mipomersen	Eteplirsen	Nusinersen	Patisiran	Inotersen
개발사	Ionis	Sarepta	Ionis	Alynlyam	Ionis
FDA Approval	2013	2016	2016	2018	2018
적응증	Hypercholesterolemia	DMD (exon 51) Dystrophin	척추성 근위축증 (SMA)	유전성 트랜스티레틴 아밀로이드증 (hATTR)	유전성 트랜스티레틴 아밀로이드증 (hATTR)
Mode of Action	Antisense	Antisense Exon Skipping	Antisense Exon Skipping	RNA Interference	Antisense
투여경로	SC Injection	IV Injection	IT Injection	IV Injection	SC Injection
치료효능농도	200 mg per week	30 mg/Kg per week	12 mg per quarter	0.3 mg/Kg every 3 weeks	284 mg per week
연간약가	176K	300K	375K ~ 750K	450K	450K
비고	간독성, 면역독성 (ISRs)	치료 효능 미미	좋은 치료 효능	최초 승인 RNAi 치료제	자가치료가능Patisiran 대비 효능 미미

이러한 태동기에 있는 RNA 치료제 시장 내에서도 세포 투과성 및 연간약가와 독성 등이 해결되지 않은 상황에서, 이러한 RNA 치료제 시장의 단점을 보완할 수 있는 올리패스의 플랫폼 기술은 RNA 치료제 시장에서 충분한 경쟁력을 바탕으로 RNA 치료제 시장의 성장을 이끌어 갈 것입니다

(4) 성장성에 대한 외부 의견

공동대표주관회사인 미래에셋대우와 키움증권은 복수의 외부평가기관으로부터 기술기반기업인 올리패스의 기술성 및 사업성에 대한 외부의견을 의뢰하였으며, 각 기관은 다음과 같은 외부의견을 제시하였습니다.

1) 외부평가기관 A

동사는 PNA 구조의 화학적 변형, 신약후보물질 설계 및 합성, 작용기전 분석기술을 기반으로 자체 플랫폼 및 고효능의 RNA 치료제 개발사업을 영위하는 직원 수 69명의 소기업이며, 평가대상기술은 세포투과성이 뛰어난 OliPass Peptide Nucleic Acid(OPNA)을 활용한 Antisense Oligonucleotides(ASO) 기반의 플랫폼 기술이다.

동사의 대표이사 정신은 서울대학교 대학원에서 화학(석사) 전공 후 Columbia University에서 화학 박사학위를 취득하였으며, 1987년부터 2006년까지 한국과학기술연구원(KIST), Schering-plough Research Institute, 한효과학기술원(한일그룹), 태평양 기술연구원에서 다년간 축적한 신약개발 전문지식을 기반으로 업무를 수행하는 등 평가대상기술 전문가로, 기술지식 수준이 높다.

동사는 연구개발(R&D)본부(합성/생산팀, 효능평가팀, 품질관리팀, 임상개발팀)와 경영관리본부, 글로벌 BD본부로 조직을 구성하고 있으며, 경영주를 제외한 주요 경영진은 윤홍식 부사장(연구개발 총괄), 최재환 상무(경영관리 총괄), 박영엽 이사(IR 총괄), 김영래 부사장(임상개발 총괄) 등 총 10명의 전문 인력이 경영에 참여하고 있다. 주요 경영진은 기업 및 부서별 중장기 사업목표를 일관되면서 명확하게 설정하여 각 부서 관리자로서 기술사업화를 적극적으로 추진하고 있으며, 직원의 몰입도와 만족도를 개선하기 위한 제도적 규정을 활성화하고 있다.

동사는 2008년 3월부터 한국산업기술진흥협회에 등록된 기업부설 연구소를 운영하고 있으며, 화학, 의학, 노화과학, 의생명과학, 면역미생물학, 공업화학, 유기화학 등을 전공한 기술개발 및 품질관리 조직을 구성하고 있어, 기술개발 조직 구성 및 기술개발 인력의 전문성은 높은 수준이다. 또한, 평가대상기술 관련 등록특허 50건 및 특허출원 63건을 통해 기술을 보호하고 있다.

RNA 치료제는 탁월한 선택성, 안전성 개선, 다양한 질환 분야로의 적용, 윤리적 이슈의 해소 등의 장점에도 불구하고 면역반응, 오프-타겟 효과, 약물의 이송문제, 합성난이도에 따른 높은 생산단가 등의 기술적 한계점이 존재하고 있다. 이에 동사는 전달체가 없어도 세포투과성

이 우수한 인공유전자를 개발하여 질병 타겟 유전자 발현 억제를 통해 질병 단백질의 생성을 억제하는 고효능의 제품을 개발하고 있다.

특히, 전달 효율성, 용해도 및 결합력을 증대시키고, Exon Skipping 기전을 통한 단백질의 생성 억제 또는 회복, 투약량 최소화 및 다양한 약물 투여 경로(주사제, 경구용 약물 등) 선택을 기반으로 제품의 유효성, 경제성, 편의성을 향상시킨 것으로 확인된다. 이에 따라, 평가대상기술에 포함된 요소기술들은 주요 개량기술로 품질개선 효과가 뚜렷하여 기술의 차별성은 양호한 수준이다. 동사는 현재 동사 플랫폼으로 비마약성 진통제(OLP-1002) 외에 고질혈증 치료제(경구용), 당뇨병 망막증 치료제(안구 점안액), 고혈압 치료제 등 다양한 적응증에 대한 파이프라인을 구축하고 있으며, 2018년 12월 14일에 미국 소재 바이오텍 기업(나스닥 상장)과 체결한 공동연구 및 기술이전 계약이 성사되었다.

바이오산업은 가장 전망이 밝은 미래 성장 동력으로 꼽히며, 최근 유전자 치료제 시장에 이어 RNA 치료제 시장에 관심이 모이고 있다. RNA 기반 치료제는 단순히 단백질을 고치는 것을 넘어 근본적인 원인인 단백질을 생성하는 RNA를 목표로 하고 있어, 지속적인 시장 확대가 전망되고 있다.

RNA 치료제 시장은 ASO와 siRNA 기술로 분류된 모든 의약품 매출의 합으로 시장규모를 산출할 수 있다. Visiongain의 2015년도 보고서에 따르면 세계 RNA 치료제 시장규모는 2018년도 16.61억 달러의 규모에서 연평균 31%로 성장하여 2025년 기준 110억 달러를 형성할 전망이다. 주력 기술제품의 시장규모가 양호한 수준으로 평가된다. 현재 RNA 기술을 이용하여 개발 중인 상위 10개 약물을 활용한 기술제품 시장규모는 연평균 40.3% 성장하여 2022년 기준 76.5억 달러규모를 형성할 것으로 추정된다. 또한, 삶의 질을 개선시키기 위한 미충족 의료 수요를 충족시킬 수 있는 가능성을 고려할 때, 국내외 RNA 치료제 시장의 성장잠재력은 높은 바, 주력 기술제품 시장의 성장성은 우수한 수준으로 평가된다.

동사는 2017년 기준 1,014백만 원의 매출액을 시현하였으며, 현재 세계시장 내 Ionis, Alnylam社가 선두 업체로 기술계약이 가장 활발하며 양사가 시장을 고도로 점유하고 있는 것으로 파악된다. 다만, 그 밖의 다수의 업체들이 치료제 개발에 몰두하고, 다양한 임상단계(1~3상)에 있는 상황으로 향후 시장의 집중도 면에서 판도의 변화가 예상되며, 정부의 지원과 투자가 이루어지면 국내기업들도 시장을 선점할 수 있는 기회가 충분한 시장이라 판단된다.

이에 동사의 주력 기술제품인 OPNA를 활용한 ASO 기반의 플랫폼과 이를 적용한 비마약성 진통제(OLP-1002)는 임상시험 1상을 수행 중이나, 유효성, 편의성 개선 및 원가절감 효과를 고려할 때, 향후 인지도가 향상될 것으로 예상된다. 또한, 우수한 세포투과성에 따른 낮은 임상 Dose로 장기간 저렴한 약가의 투여가 가능하고, 투여경로의 다양성으로 사용편의성을 향

상시키면서 생산 원가 자체도 낮출 수 있을 것으로 기대되어 동사의 기술제품이 본격적으로 시장에 진입한다면 향후 교체의사가 잠재적으로 존재할 것으로 판단된다.

2) 외부평가기관 B

올리패스(주)(이하 '동사')는 2006년 11월 설립되어 사업영위 중인 2017년 12월말 현재 총자산 53,440백만원, 자기자본 7,673백만원 (납입자본금 5,752백만원), 평가기준일 현재 상시종업원 18명 규모의 중소기업(외감기업)으로 주요 사업은 바이오 신약 관련 연구개발 등이며, 주요 관계회사로는 (주)올리패스코스메슈티컬즈(화장품 제조업, 화장품) 등이 있음.

동사가 보유하고 있는 핵심기술은 핵산유사 폴리머에 화학적 변형(양이온성 지질도입)을 적용하여 세포투과성이 뛰어난 Olipass Peptide Nucleic Acid(OPNA)를 이용한 Antisense Oligonucleotides(ASO) 기반의 플랫폼 기술임. 해당 기술은 인공유전자 골격을 통해 신규 antisense 방식의 핵산기반 치료제를 개발하는 기술로 PNA 기반(backbone)에 대한 원천특허를 확보하고 있음. 또한 세포투과성을 높인 동사의 OPNA 기반의약품 중 동사가 개발한 비마약성 치료제의 경우, 실제 작용 농도가 매우 낮은 효능이 동물실험 등을 통해 입증되어 임상시험 허가를 취득하였는 바, 현재 진행 중인 임상시험에서도 안전성과 효능 측면에서 획기적인 신약이 될 가능성이 높아, 동사의 기술력을 높은 수준(A)으로 평가함.

※ 동사는 신약 플랫폼 기술 외에 동사의 플랫폼을 활용한 신약개발을 병행하고 있는 바, 주요 신약 파이프라인은 현재 비마약성진통제, 고지혈증 치료제, 당뇨병 망막증 치료제, 고형암 치료제, 근위축증 치료제 등 주요 난치성 질병 치료제를 포함하고 있으며, 해당 파이프라인 중 비마약성진통제의 경우 국외 전임상을 마치고 IND filing을 영국에서 완료하고 임상시험 허가를 받고 진행 중인 상태임.

[첨부 2] 성장성 특례기업 추천을 위한 상장주선인 자격요건 확인서

1. 성장성 특례기업 추천 자격제한 요건 해당 여부

(1) 미래에셋대우

1	최근 1년 이내 코스닥시장 상장법인 상장주선 실적 보유	O
2	최근 3년간 상장주선한 해당 상장법인의 관리종목 지정, 투자주의환기종목 지정, 상장폐지 사유 발생	X
3	과거 코스닥시장 상장 주선을 위해 취득한 환매청구권(풋백옵션) 이행 여부	O
4	‘증권 인수업무 등에 관한 규정’에 따른 환매청구권(풋백옵션) 이행의무를 포함한 주관계약 체결 여부	주1
5	거래소가 자격을 제한한 상장주선인 해당 여부	X

주1. 기존에 체결된 주관계약에 환매청구권 이행 의무가 포함되어 있지 않아 동 이행 의무를 포함하여 수정계약 체결에 대한 확약서를 제출합니다.

(2) 키움증권

1	최근 1년 이내 코스닥시장 상장법인 상장주선 실적 보유	O
2	최근 3년간 상장주선한 해당 상장법인의 관리종목 지정, 투자주의환기종목 지정, 상장폐지 사유 발생	X
3	과거 코스닥시장 상장 주선을 위해 취득한 환매청구권(풋백옵션) 이행 여부	해당사항 없음
4	‘증권 인수업무 등에 관한 규정’에 따른 환매청구권(풋백옵션) 이행의무를 포함한 주관계약 체결 여부	주1
5	거래소가 자격을 제한한 상장주선인 해당 여부	X

주1. 기존에 체결된 주관계약에 환매청구권 이행 의무가 포함되어 있지 않아 동 이행 의무를 포함하여 수정계약 체결에 대한 확약서를 제출합니다.

2. 최근 1년 이내 코스닥시장 상장법인의 상장주선 실적

(1) 미래에셋대우

회사명	상장일	실적(백만원)(주1)				주가(원)			비고
		구분	상장 직전 결산	상장 직후 결산	최근일 결산	공모가	상장일 +3월 증가	상장일 +6월 증가	
SV 인베스트먼트	18/07/06	매출액	17,961	-	-	7,000	5,400	3,535	3월 결산
		영업이익	7,562	-	-				
		순이익	6,149	-	-				
푸드나무	18/10/04	매출액	34,826	52,961	-	24,000	20,200	26,000	-
		영업이익	4,331	6,542	-				
		순이익	3,924	6,047	-				
로보티즈	18/10/26	매출액	17,914	24,267	-	14,000	14,500	-	
		영업이익	1,419	1,750	-				
		순이익	1,781	2,372	-				
아주아이비 투자	18/11/21	매출액	69,732	72,825	-	1,500	1,085	-	
		영업이익	16,272	14,947	-				
		순이익	13,044	11,754	-				
베스파	18/12/03	매출액	31,115	124,487	-	35,000	27,400	-	
		영업이익	6,762	28,225	-				
		순이익	5,735	(106,471)	-				
뉴트리	18/12/13	매출액	60,383	87,219	-	14,500	17,200	-	
		영업이익	4,616	9,893	-				
		순이익	2,092	2,177	-				
전진바이오팜	18/12/14	매출액	3,136	1,384	-	10,000	10,450	-	
		영업이익	(2,759)	(3,024)	-				
		순이익	(3,041)	(3,399)	-				
머큐리	18/12/14	매출액	138,330	133,892	-	6,100	12,450	-	
		영업이익	7,545	10,154	-				
		순이익	4,443	13,577	-				
이지케어텍	19/03/22	매출액	55,374	-	-	12,300	-	-	3월 결산
		영업이익	4,492	-	-				
		순이익	3,540	-	-				

주1. 별도 재무제표 기준입니다.

주2. 스팩 상장은 제외하였습니다.

(2) 키움증권

회사명	상장일	실적(백만원)(주1)				주가(원)			비고
		구분	상장 직전 결산	상장 직후 결산	최근일 결산	공모가	상장일 +3월 증가	상장일 +6월 증가	
오스테오닉	18/02/22	매출액	8,540	9,085	9,085	7,700	6,210	5,690	
		영업이익	2,221	136	136				
		순이익	(4,245)	(6,637)	(6,637)				
린드먼아시아 인베스트먼트	18/03/14	매출액	6,920	8,115	8,115	6,500	7,490	6,650	
		영업이익	2,948	4,674	4,674				
		순이익	2,319	3,611	3,611				
아이큐어	18/07/12	매출액	35,674	30,315	30,315	65,000	43,900	35,900	
		영업이익	143	(7,504)	(7,504)				
		순이익	240	(9,928)	(9,928)				
엑트로	18/08/28	매출액	50,659	67,135	67,135	20,000	13,650	16,100	
		영업이익	14,061	22,715	22,715				
		순이익	5,654	20,015	20,015				
디케이앤디	18/11/20	매출액	33,757	37,122	37,122	6,000	4,630	-	
		영업이익	1,338	1,227	1,227				
		순이익	(563)	2,742	2,742				
싸이토젠	18/11/22	매출액	206	1,225	1,225	17,000	11,650	-	
		영업이익	(2,278)	(2,610)	(2,610)				
		순이익	(2,620)	(2,599)	(2,599)				
티앤알 바이오팜	18/11/28	매출액	406	974	974	18,000	9,750	-	
		영업이익	(4,159)	(4,934)	(4,934)				
		순이익	(4,058)	(4,693)	(4,693)				
티로보틱스	18/11/29	매출액	70,378	67,519	67,519	16,000	13,800	-	
		영업이익	6,387	5,890	5,890				
		순이익	7,308	5,430	5,430				
지노믹트리	19/03/27	매출액	387	-	387	27,000	-	-	
		영업이익	(2,574)	-	(2,574)				
		순이익	(2,484)	-	(2,484)				

주1. 별도 재무제표 기준입니다.

주2. 스팩 상장은 제외하였습니다.

3. 최근 3년간 상장주선한 해당 상장법인의 현황

(1) 미래에셋대우

회사명	상장일	실적(백만원)(주1)				주가(원)			비고
		구분	상장 직전 결산	상장 직후 결산	최근일 결산	공모가	상장일 +6월 증가	상장일 +12월 증가	
용평리조트	16/5/27	매출액	176,303	210,702	181,389	7,000	8,350	10,600	
		영업이익	26,430	30,374	24,563				
		순이익	11,614	14,320	10,189				
한국자산신탁	16/7/13	매출액	95,401	136,478	221,083	10,300	8,000	9,210	
		영업이익	58,386	96,186	137,872				
		순이익	42,313	72,811	102,357				
우리손F&G	16/7/27	매출액	155,022	186,698	236,789	2,210	2,160	2,540	
		영업이익	26,332	27,154	20,302				
		순이익	14,503	12,979	27,082				
두울	16/7/29	매출액	366,288	295,928	483,134	8,500	4,765	5,090	
		영업이익	26,056	18,376	30,656				
		순이익	20,609	12,339	14,093				
미투온	16/10/10	매출액	16,795	17,043	98,772	3,800	8,900	8,480	
		영업이익	5,625	3,035	29,486				
		순이익	5,090	3,096	10,735				
앤디포스	16/10/12	매출액	57,458	70,583	47,758	14,500	12,100	8,420	
		영업이익	16,344	16,812	7,917				
		순이익	13,758	14,929	(7,858)				
에이치시티	16/10/17	매출액	24,454	28,241	36,430	17,000	12,200	11,800	
		영업이익	5,372	4,918	4,337				
		순이익	4,901	4,184	3,632				
에이치엘 사이언스	16/10/28	매출액	23,705	40,926	64,108	27,000	23,450	21,150	
		영업이익	2,976	6,834	12,249				
		순이익	3,533	6,073	10,865				
유니온 커뮤니티	16/12/7	매출액	42,765	40,564	35,975	5,000	3,930	2,870	
		영업이익	2,031	5,108	3,233				
		순이익	2,239	5,437	3,561				
에스디 생명공학	17/3/2	매출액	104,692	127,402	156,624	12,000	10,850	18,000	
		영업이익	28,081	19,437	10,345				
		순이익	22,460	14,141	8,970				
ING생명	17/5/11	매출액	4,265,749	4,342,272	5,048,038	33,000	50,800	41,450	
		영업이익	321,884	450,341	412,991				
		순이익	240,741	340,236	311,269				
삼양유평틱스	17/6/2	매출액	62,786	66,273	60,460	16,700	18,000	17,650	
		영업이익	19,559	20,131	14,143				

회사명	상장일	실적(백만원)(주1)				주가(원)			비고
		구분	상장 직전 결산	상장 직후 결산	최근일 결산	공모가	상장일 +6월 증가	상장일 +12월 증가	
		순이익	15,966	17,840	12,470				
브이원텍	17/7/13	매출액	24,455	38,721	54,629	17,700	42,200	33,700	
		영업이익	8,949	15,421	15,665				
		순이익	7,942	10,967	15,280				
셀트리온 헬스케어	17/7/28	매출액	757,741	920,922	713,487	41,000	116,800	88,300	
		영업이익	178,576	153,652	(25,200)				
		순이익	122,896	157,439	11,386				
데이타솔루션	17/8/3	매출액	100,820	90,042	98,117	3,300	5,190	3,480	
		영업이익	3,939	557	(3,331)				
		순이익	3,054	886	(3,998)				
모트렉스	17/8/4	매출액	235,229	254,865	212,859	38,300	34,850	27,500	
		영업이익	21,231	26,559	4,561				
		순이익	20,304	19,895	1,360				
RS 오토메이션	17/8/11	매출액	70,698	87,447	98,664	6,000	23,850	15,450	
		영업이익	3,071	3,918	1,082				
		순이익	3,004	2,923	1,026				
상신전자	17/10/16	매출액	72,066	84,969	83,048	13,300	19,750	14,600	
		영업이익	6,648	6,122	2,985				
		순이익	5,212	4,635	1,965				
스튜디오 드래곤	17/11/24	매출액	154,447	286,789	379,606	35,000	99,000	107,600	
		영업이익	16,631	32,978	39,892				
		순이익	8,143	23,847	35,834				
대원	17/12/1	매출액	267,470	270,025	333,044	15,000	13,400	11,700	
		영업이익	17,480	23,084	28,608				
		순이익	37,833	22,761	30,093				
체리부로	17/12/4	매출액	314,407	361,253	293,825	4,700	3,475	2,555	
		영업이익	25,572	24,557	(493)				
		순이익	16,031	20,155	(8,803)				
에스트래픽	17/12/5	매출액	88,846	77,300	40,678	10,000	20,950	12,900	
		영업이익	8,756	5,070	(8,760)				
		순이익	7,322	2,927	(9,009)				
CTK 코스메틱스	17/12/7	매출액	133,888	112,990	110,467	55,000	37,400	21,250	
		영업이익	26,706	24,443	5,225				
		순이익	23,325	15,326	7,978				
진에어	17/12/8	매출액	719,673	888,388	1,010,678	31,800	29,500	20,800	
		영업이익	52,279	96,912	62,981				
		순이익	39,333	74,085	44,469				
카페24	18/2/8	매출액	142,578	165,387	-	57,000	160,000	112,200	
		영업이익	7,398	15,587					

회사명	상장일	실적(백만원)(주1)				주가(원)			비고
		구분	상장 직전 결산	상장 직후 결산	최근일 결산	공모가	상장일 +6월 증가	상장일 +12월 증가	
		순이익	5,091	(28,363)					
SV 인베스트먼트	18/07/06	매출액	17,961	-	-	7,000	3,535	3,535	3월 결산
		영업이익	7,562	-	-				
		순이익	6,149	-	-				
롯데정보통신	18/07/27	매출액	149,115	811,730		29,800	38,800	-	
		영업이익	5,262	38,978					
		순이익	1,872	26,317					
하나제약	18/10/02	매출액	139,331	152,833		26,000	24,600	-	
		영업이익	31,930	33,563					
		순이익	24,305	26,169					
푸드나무	18/10/04	매출액	34,826	52,961	-	24,000	26,000		-
		영업이익	4,331	6,542	-				
		순이익	3,924	6,047	-				
로보티즈	18/10/26	매출액	17,914	24,267	-	14,000		-	
		영업이익	1,419	1,750	-				
		순이익	1,781	2,372	-				
아주아이비 투자	18/11/21	매출액	69,732	72,825	-	1,500		-	
		영업이익	16,272	14,947	-				
		순이익	13,044	11,754	-				
베스파	18/12/03	매출액	31,115	124,487	-	35,000		-	
		영업이익	6,762	28,225	-				
		순이익	5,735	(106,471)	-				
뉴트리	18/12/13	매출액	60,383	87,219	-	14,500		-	
		영업이익	4,616	9,893	-				
		순이익	2,092	2,177	-				
전진바이오팜	18/12/14	매출액	3,136	1,384	-	10,000		-	
		영업이익	(2,759)	(3,024)	-				
		순이익	(3,041)	(3,399)	-				
머큐리	18/12/14	매출액	138,330	133,892	-	6,100		-	
		영업이익	7,545	10,154	-				
		순이익	4,443	13,577	-				
에어부산	18/12/27	매출액	561,657	653,567		3,600			
		영업이익	34,472	20,554					
		순이익	28,464	20,294					
이지케어텍	19/03/22	매출액	55,374	-	-	12,300	-	-	3월 결산
		영업이익	4,492	-	-				
		순이익	3,540	-	-				

(2) 키움증권

회사명	상장일	실적(백만원)(주1)				주가(원)			비고
		구분	상장 직전 결산	상장 직후 결산	최근일 결산	공모가	상장일 +6월 증가	상장일 +12월 증가	
안트로젠	16/02/15	매출액	3,532	4,896	3,607	24,000	30,800	19,650	
		영업이익	(120)	(449)	(2,443)				
		순이익	(58)	(198)	(962)				
바이오리더스	16/07/07	매출액	1,478	2,501	18,568	15,000	7,830	6,480	
		영업이익	(5,042)	(6,002)	(5,969)				
		순이익	(18,639)	(5,896)	(9,134)				
에이치엔티 일렉트로닉스	16/11/28	매출액	90,441	169,036	185,522	10,000	9,770	4,185	
		영업이익	2,497	7,991	(12,610)				
		순이익	1,788	6,268	(14,171)				
뉴파워 프라즈마	16/11/30	매출액	50,265	67,393	73,444	17,500	22,500	29,600	
		영업이익	8,574	12,769	12,511				
		순이익	8,181	11,192	13,626				
애니젠	16/12/07	매출액	3,722	4,177	4,114	18,000	13,850	24,100	
		영업이익	(1,183)	(1,053)	(5,151)				
		순이익	(2,574)	(1,647)	(7,164)				
마이크로 프랜드	16/12/12	매출액	36,555	44,775	40,562	7,300	10,900	9,120	
		영업이익	2,497	5,408	(3,067)				
		순이익	2,265	4,653	(1,866)				
DSC 인베스트먼트	16/12/19	매출액	4,440	4,313	15,142	1,700	5,880	5,920	
		영업이익	1,649	1,389	7,023				
		순이익	1,299	1,035	5,296				
아스타	17/03/20	매출액	240	2,074	1,099	8,000	8,240	17,300	
		영업이익	(3,965)	(2,260)	(1,764)				
		순이익	(3,994)	(4,840)	634				
디앤씨미디어	17/08/01	매출액	18,893	26,537	32,082	6,667	12,000	12,700	무상 증자 반영
		영업이익	3,694	5,433	6,423				
		순이익	3,012	4,536	5,567				
케이피에스	17/09/06	매출액	17,547	24,043	40,628	14,000	12,450	9,530	
		영업이익	2,723	4,265	8,181				
		순이익	2,555	2,193	6,793				
엠펙러스	17/09/20	매출액	28,031	72,110	78,115	20,000	33,050	23,150	
		영업이익	4,235	7,962	1,930				
		순이익	3,542	4,916	1,580				
오스테오닉	18/02/22	매출액	8,540	9,085	9,085	7,700	5,690	4,455	

회사명	상장일	실적(백만원)(주1)				주가(원)			비고
		구분	상장 직전 결산	상장 직후 결산	최근일 결산	공모가	상장일 +6월 증가	상장일 +12월 증가	
		영업이익	2,221	136	136				
		순이익	(4,245)	(6,637)	(6,637)				
린드먼아시아 인베스트먼트	18/03/14	매출액	6,920	8,115	8,115	6,500	6,650	5,780	
		영업이익	2,948	4,674	4,674				
		순이익	2,319	3,611	3,611				
아이큐어	18/07/12	매출액	35,674	30,315	30,315	65,000	35,900	-	
		영업이익	143	(7,504)	(7,504)				
		순이익	240	(9,928)	(9,928)				
엑트로	18/08/28	매출액	50,659	67,135	67,135	20,000	16,100	-	
		영업이익	14,061	22,715	22,715				
		순이익	5,654	20,015	20,015				
디케이앤디	18/11/20	매출액	33,757	37,122	37,122	6,000	-	-	
		영업이익	1,338	1,227	1,227				
		순이익	(563)	2,742	2,742				
싸이토젠	18/11/22	매출액	206	1,225	1,225	17,000	-	-	
		영업이익	(2,278)	(2,610)	(2,610)				
		순이익	(2,620)	(2,599)	(2,599)				
티앤알 바이오팜	18/11/28	매출액	406	974	974	18,000	-	-	
		영업이익	(4,159)	(4,934)	(4,934)				
		순이익	(4,058)	(4,693)	(4,693)				
티로보틱스	18/11/29	매출액	70,378	67,519	67,519	16,000	-	-	
		영업이익	6,387	5,890	5,890				
		순이익	7,308	5,430	5,430				
지노믹트리	19/03/27	매출액	387	-	387	27,000	-	-	
		영업이익	(2,574)	-	(2,574)				
		순이익	(2,484)	-	(2,484)				

주1. 관리종목 지정, 투자주의 환기종목 지정 또는 상장폐지 사유 발생은 해당사항 없습니다.

주2. 스팩 상장은 제외하였습니다.