

바이오

비중확대(유지)

종목	투자 의견	목표주가
에이프릴바이오	매수	44,000원

언제까지 걸들 것인가? 직접적인 면역질환 치료제를 보자!

자가면역질환: 나를 공격하는 T 세포와 B 세포가 문제

자가면역질환은 내 몸의 면역세포가 나를 공격하는 질환이다. 발병 원인은 불분명하지만 질병 메커니즘 중심에는 비정상적인 T 세포가 있다. 건강한 면역 반응은 내 몸을 구성하는 것이 아닌 비정상적인 단백질을 인식하고 구별하는 것에서부터 시작된다. T 세포는 구별에 특화된 세포이며 동시에 면역 반응을 종결하는 가장 강력한 면역 세포다. 따라서 면역질환을 치료하기 위해서는 T 세포 조절제가 필요하다. 그동안 전무했던 T 세포 조절제 시장은 22년 11월 프로벤션 바이오의 티질드(Tzield)가 1형 당뇨병 치료제로 FDA 승인을 받으며 시작했다. 티질드를 성공적으로 개발한 프로벤션은 29억달러 규모로 올해 3월 사노피에 인수됐다.

걸들기만 하던 자가면역질환 신약개발 현황에 변화가 감지된다

T 세포를 조절하는 신약 후보물질의 임상 결과가 고무적이다. 그동안 염증성 사이토카인 저해제가 장악하던 자가면역질환 치료제 시장에 T 세포 조절제라는 새로운 시장이 열릴 전망이다. 유망한 T 세포 조절제는 CD40L 저해제, PD-1 작용제, IL-2 수용체 작용제가 있다. 이 중 CD40L 저해제의 임상 개발이 가장 앞서 있으며 T 및 B 세포를 모두 조절할 수 있는 작용기전으로 전신홍반성루푸스, 류머티즘성관절염, 쇼그렌증후군, 다발성경화증 등에서 효능을 입증하고 있다. PD-1 작용제의 경우 지난 5월, 일라이 릴리의 프레솔리맵이 류머티즘성관절염에서 효능을 나타내 최상위 의학잡지 NEJM에 논문을 발표했다. 한편 지난 8월 7일, 넥타의 IL-2 수용체 작용제의 레즈베프그알데스류킨의 임상 성공 가능성이 재조명되며 넥타의 주가가 91.5% 상승하기도 했다.

에이프릴바이오 – 국내 하나뿐인 T 세포 조절제 개발 기업

T세포 조절제로 전환 중인 자가면역질환 신약 개발 현황에 편입된 국내 기업은 에이프릴바이오다. 룬드벡에 기술 수출한 APB-A1(LuAG22151)은 CD40L 저해제다. 현재 룬드벡이 글로벌 임상 1상 중이며 임상정보사이트에 따르면 8월 3일 임상시험 종료(예정)라고 기재됐다. 덴마크 현지 시간 8월 16일에 있을 룬드벡의 2분기 실적발표에서 개발 현황과 전략에 대한 업데이트를 전망한다. 임상 1상 성공 가능성은 매우 높다. APB-A1은 임상 성공 가능성이 매우 높은 바이오메터다. 임상 3상 중인 UCB/바이오젠의 CD40L 항체 서열을 차용해 만들어졌기 때문이다. 면역원성 리스크는 UCB/바이오젠 대비 낮다. 자가면역질환 치료제 트렌드 전환 속 APB-A1 임상 성공 가능성에 주목한다. [\[참고: 2023/4/24 바이오텍-저평가 그 자체\]](#)

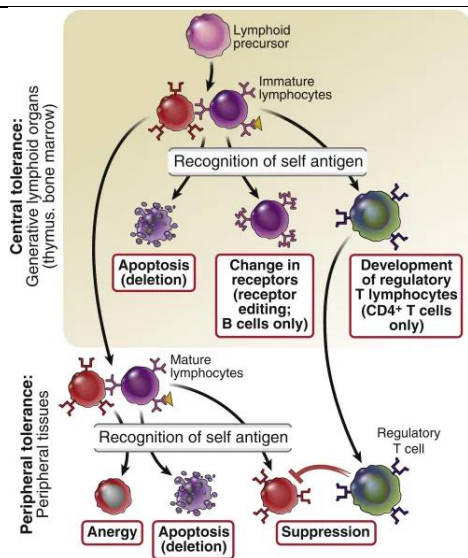
위해주, Ph.D.

hjwi@koreainvestment.com

강은지

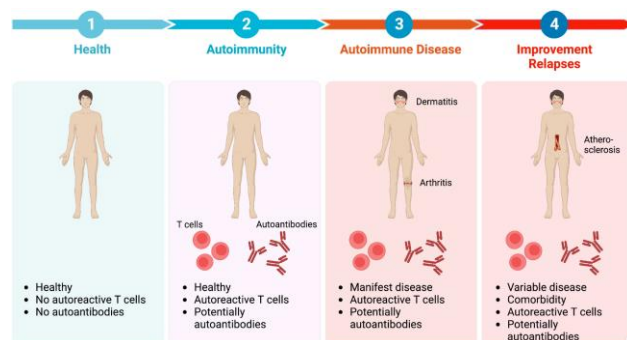
eunji.kang@koreainvestment.com

[그림 1] T 세포 면역 관용이 무너지면 자가면역질환이 발생



주: 면역 반응은 비정상 단백질을 구별하는 것부터 시작. 구별 기능이 있는 면역세포는 T 세포. T 세포는 두 가지 기전을 통해 나와 내가 아닌 단백질을 식별하고 면역반응을 조절함. 중앙 관용(Central tolerance)은 T 세포 생성 후 내가 아닌 단백질을 사전에 걸러내는 과정. 흉선에서 진행됨. 말초 관용(Peripheral tolerance)은 혈중 T 세포가 내 단백질을 인식했을 때 나타나는 반응. 내 단백질을 강하게 인식한 T 세포는 사멸하거나 무기력 해짐. 또는 조절 T 세포에 의해 내 단백질에 대한 면역 반응이 억제됨. 중앙 관용이 무너지게 되면 선천성 자가면역질환에 취약해지고 말초 관용이 무너지면 후천성 자가면역질환에 취약해짐. 결국 자가면역질환을 치료하기 위해서는 T 세포 조절이 필수
자료: Abbas immunology, 한국투자증권

[그림 2] 자가면역질환 병기도 자가 T 세포 및 항체 유무로 구분



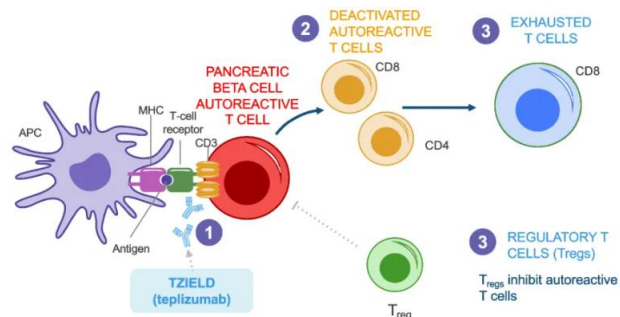
주: 자가면역질환 병기. 자가 T 및 항체 유무와 임상 증상에 따라 구분. 1) 자가항체가 없을 건강인 2) 명확한 임상 증상은 없는데 자가 T세포 및 항체가 검출되는 경우(약 10%) 3) 임상 증상과 자가 T 세포 및 항체를 동시에 발현하는 자가면역질환자 4) 재발 및 동반 질환까지 발생하는 중증 자가면역질환자
자료: Frontiers in immunology, 한국투자증권

<표 1> 자가면역질환은 발병 부위별로 질환명이 상이함. 하지만 공통적으로 자가 특이적 T 세포 또는 B 세포에 의해 병증이 야기됨

질병	인식 항원	질병 매커니즘	결과
건선 (Psoriasis)	피부	T 세포의 자가반응	피부 염증(비늘 모양 혹은 플라그 형성)
류마티스 관절염 (Rheumatoid arthritis)	관절 윤활막	T 세포의 자가반응	관절 손상 및 염증 발생
그레이브스병 (Grave's disease)	갑상선 자극 호르몬 수용체	자가 항체 반응	갑상선 기능 항진증(과잉 생산)
하시모토 갑상선염 (Hashimoto's thyroiditis)	갑상선	T 세포 및 항체 자가반응	갑상선 기능 저하증(생산 저하)
전신 홍반 루푸스 (Systemic lupus erythematosus)	DNA, 크로마틴 단백질, 유비쿼터스 리보핵 단백질 등	T 세포 및 항체 자가반응	사구체신염, 혈관염, 발진
쇼그렌 증후군 (Sjogren's syndrome)	리보핵 단백질	T 세포 및 항체 자가반응	안구 및 구강 건조(전신 질병 진단 가능)
크론병 (Crohn's disease)	장 내 박테리아	T 세포의 자가반응	장염, 흉터
다발성 경화증 (Multiple sclerosis)	뇌	T 세포의 자가반응	근육 약화, 운동 실조증, 및 기타 증상 (뇌 경화성 플라크 형성)
1형 당뇨병 (Type 1 diabetes)	췌장 인슐린 세포	T 세포의 자가반응	인슐린이 형성되지 않음

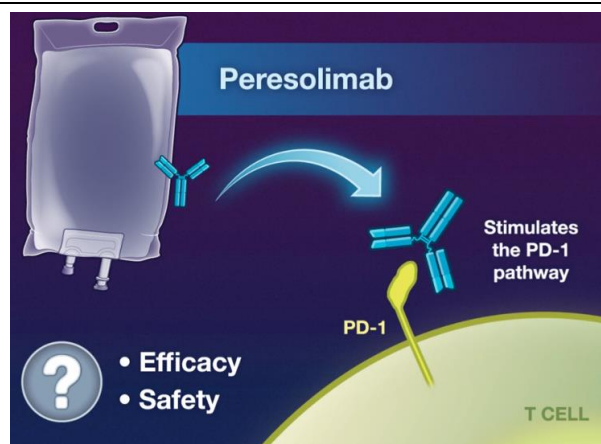
주: 자가 항원이 유래된 조직을 T 세포가 공격하기 때문에 항원에 따라 발병 부위 및 질환명이 달라짐. 비정상적인 면역 반응을 보통 스스로를 공격하는 T 세포의 활성화 또는 자가 항체에 의한 병증을 야기함
자료: Abbas Immunology, 산업자료, 한국투자증권

[그림 3] 프로벤션바이오의 티질드는 T 세포 조절제



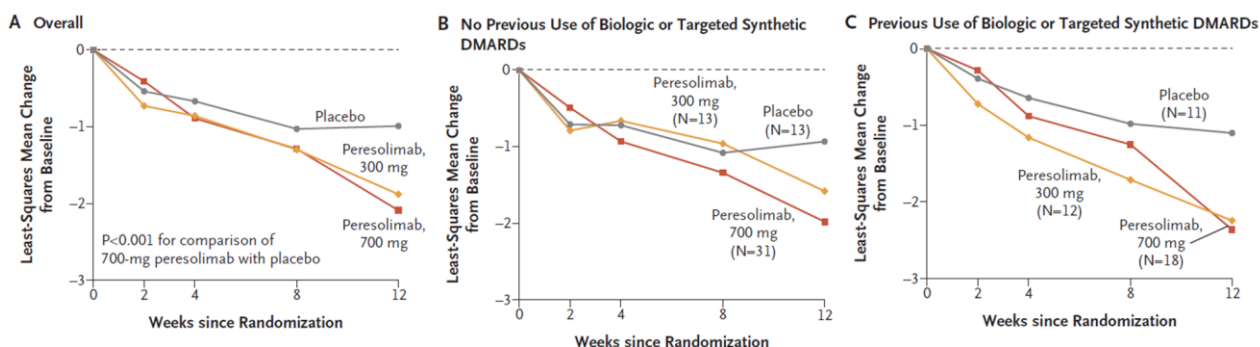
주: 티질드는 췌장 베타세포(인슐린 분비세포)를 공격하는 자가반응 T 세포의 CD3에 결합해 불활성화시킴. 이들이 불활성화되자 기존의 면역억제제를 억제하는 조절 T 세포의 비중이 높아지며 전반적인 T 세포 면역반응은 면역억제 쪽으로 기울게 됨
자료: 프로벤션바이오, 한국투자증권

[그림 4] 일라이 릴리의 프레솔리맵도 T 세포 작용제



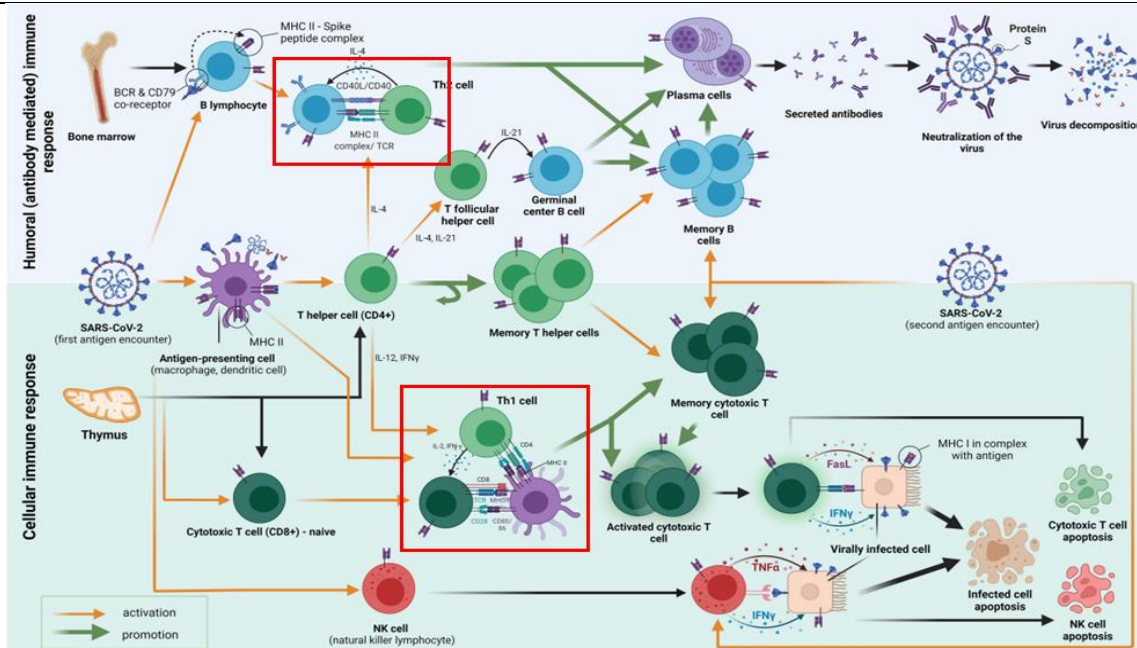
주: 프레솔리맵은 T 세포 면역 반응을 억제하는 PD-1 신호를 강화시키는 PD-1 작용제
자료: NEJM, 한국투자증권

[그림 5] 일라이 릴리의 프레솔리맵, 류머티즘성관절염 환자 대상 임상 2a 상에서 효능 확인. 최고 권위 의학 잡지 NEJM 논문 게재



주: 프레솔리맵 4주 1회 정맥주사 후 12주차 질환중증도평가 및 염증성단백질(CRP) 정량 결과, 700mg 투약군에서 위약 대비 우수한 질환 완화 효능 확인. A) 전체 환자 대상, B) 이전에 바이오의약품 등을 처방받지 않은 환자군 별도 분석, C) 이전에 바이오의약품 등을 처방받았던 환자군 대상에서도 위약 대비 효능 완화 확인
자료: NEJM, 한국투자증권

[그림 6] CD40L은 T 및 B 세포 면역 반응에 필수적인 단백질. CD40L-CD40 신호전달 차단 시 과도한 면역반응에 의한 질병 치료 가능



주: CD40L-CD40 신호전달은 B세포에 의한 항체 생성과 T 세포에 의한 세포사멸 반응을 활성화 함. 자가면역질환자 대상 CD40L 차단 항체를 투여할 경우 자가 항체 및 자가반응 T 세포가 불활성화되며 자가면역질환이 완화됨
 자료: Frontiers in immunology, 한국투자증권

<표 2> CD40L 차단 항체/단백질 경쟁 현황

개발단계	회사	일반명	형태	적응증	파이프라인 업데이트
3상	UCB/Biogen	Dapirolizumab pegol	Anti-CD40L-Fab-PEG	전신홍반루푸스(SLE)	임상 3상 진행 중. SLE 임상 2상에서 자가항체(anti-dsDNA antibody) 및 질병 활성 감소 확인. 하지만 용량 의존성 없어 계획된 임상 2상 달성목표를 충족하지는 못함. 투여군 단순화해 위약군과 비교하면 성공 가능할 것으로 판단
2상	Horizon Thera./Amgen	Dazodalibep	bi-Tn3-human serum albumin	류머티즘성관절염(RA), 쇼그렌증후군	- 쇼그렌증후군 임상 2상 두 번째 그룹도 1차 평가변수 달성(두 그룹으로 나누어 진행, 첫 번째 그룹도 1차 평가변수 달성했음). ESSPRI 점수 1.8점 감소했으며 위약군은 0.53점 감소(p=0.002) ⇒ 2023년 중 RA 및 쇼그렌 증후군 임상 3상 진행 예정
2상	Novartis AG	Iscalizumab	Anti-CD40L-IgG1-No Eff	1형 당뇨, 쇼그렌증후군	미국, 네덜란드, 이탈리아, 아르헨티나에서 간이식 거부반응(병용 요법)에 대한 임상 2상 2023년 7월 28일 중단
2상	Kiniksa Pharma.	KPL-404	Anti-CD40-IgG4-No Eff	RA, 화농성관절염	- RA 대상 임상 1상 결과 안전성 관련 이슈 없었음. PK/PD 데이터는 RA를 포함한 자가면역 질환 내에서 유효성을 보임 - 현재 RA 대상 임상 2상 환자 등록 중. 2024년 상반기 2상 데이터 예상
2상	Sanofi, Immunext	Frexalimab (SAR-441344)	Anti-CD40L-IgG1-No Eff	다발성경화증(MS), 쇼그렌증후군, SLE	MS 임상 2상 고용량 및 저용량 치료군에서 새로운 가톨리늄 강화(GdE) T1 병변의 수가 각각 89%, 79% 감소하여 임상 일차 목표 달성
2상	Eledon Pharma.	Tegoprubart	Anti-CD40L-IgG1-No Eff	루게릭병(ALS)	ALS 임상 2상 결과 안전성 관련 이슈 없음. CD40L 및 CXCL13의 유의미한 감소 확인. 환자 중 33%가 CD40L 수준 최소 10% 감소함. CSCL13의 경우 1.0mg/kg 투여 환자의 56%, 8.0mg/kg 투여 환자의 경우 94%가 감소함
1/2상	BMS	Letolizumab	Anti-CD40L-IgG1-No Eff	이식편대숙주병(GVHD)	임상 1/2상 2024년 종료 예정
1상	April Bio/Lundbeck	APB-A1/Lu AG22515	Anti-CD40L-scFv-SAFA	뇌염증(Neuroinflammation)	- 임상 1상 8월 3일 종료. 3분기 임상시험결과보고서 예정 - 임상 2상 2024년 하반기 시작 예정

자료: Global Data, 각 사, Clinicaltrials.gov, 한국투자증권

[그림 7] 룬드벡 1Q23 Financial report 내 AG22515(APB-A1) 개발 현황 기재 내용(23.03.31)

Neuroinflammation / neuroimmunology:

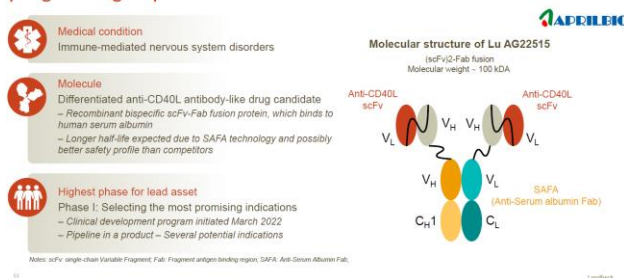
Lu AG22515 ('515)– phase I

In October 2021, Lundbeck acquired an exclusive license to *515 (formerly APB-A1) from AprilBio Co. Ltd in South Korea. '515 is a CD40L/serum-albumin bispecific antibody-fragment that blocks the CD40L/CD40 pathway through direct neutralization of CD40L, thereby affecting adaptive and innate immune responses. '515 holds strong promise in the treatment of a wide range of autoimmune-related CNS disorders and neurological diseases with autoreactive T-cells, B-cells and marked presence of autoantibodies and inflammation. A First-in-Human study (NCT05136053) testing single ascending doses of '515 in healthy volunteers was initiated in the U.S. in March 2022.

자료: 룬드벡, 한국투자증권

[그림 8] 룬드벡 1Q23 Presentation 자료 내 AG22515(APB-A1) 개발 현황 기재(23.03.31)

Anti CD40L ('515) – first neuroimmunology program progressing in phase I



자료: 룬드벡, 한국투자증권

〈표 3〉 커버리지 valuation

투자 의견 및 목표주가				실적 및 Valuation									
종목				매출액 (십억원)	영업이익 (십억원)	순이익 (십억원)	EPS (원)	BPS (원)	PER (배)	PBR (배)	ROE (%)	EV/EBITDA (배)	DY (%)
에이프릴바이오 (397030)	투자 의견	매수	2021A	23	4	(53)	(6,322)	6,227	NM	0.00	(92.2)	(11.0)	NM
	목표주가(원)	44,000	2022A	0	(11)	(9)	(916)	6,549	NM	2.68	(14.2)	(10.7)	0.0
	현재가 (8/8,원)	23,400	2023F	33	14	15	1,430	7,948	16.4	2.94	19.8	11.2	0.0
	시가총액(십억원)	250	2024F	14	(7)	(4)	(392)	7,556	(59.7)	3.10	(5.1)	NM	0.0
			2025F	29	7	8	757	8,313	30.9	2.81	9.5	23.4	0.0

자료: 각 사, 한국투자증권

용어해설

- CD40L: Cluster of Differentiation 40–Ligand, CD40의 리간드. 활성화된 T 세포에서 발현되어 B 세포의 활성화, 증식, 항체 생성(Isotype switching, germinal center formation 등)에 중요한 역할을 함. 또한 선천면역세포인 수지상세포, 대식세포의 활성화 신호를 전달하는 역할을 하며 선천면역과 T 세포간의 활성화 신호 전달에 중추 역할을 함
- PD-1: Programmed cell Death protein 1, 활성화된 T 세포 표면에 발현되는 단백질, PD-L1과 결합해 면역 반응을 유도함
- IL-2: Interleukin-2, 면역세포를 증식 및 활성화시키는 사이토카인
- 쇼그렌증후군: 외부비샘(체외로 액체를 분비하는 곳)에 림프구가 침범하여 구강 및 안구 건조 증상이 발생하는 만성 자가면역질환
- 다발성경화증: 중추신경계의 탈수초성 질환 중 가장 흔한 유형으로, 임상적으로 재발과 완화를 반복하는 질환. 주로 20~40세 여성에서 많이 발생하며, 신경계의 기능과 관련된 감각, 인지, 행동 등에 있어 신체능력이 저하됨
- 바이오메터: 오리지널 바이오의약품을 기반으로 효능, 안정성, 편의성 등을 개량한 의약품

투자의견 및 목표주가 변경내역

종목(코드번호)	제시일자	투자의견	목표주가	과리율		종목(코드번호)	제시일자	투자의견	목표주가	과리율	
				평균주가 대비	최고(최저) 주가 대비					평균주가 대비	최고(최저) 주가 대비
에이프릴바이오 (397030)	2022.10.24	NR	-	-	-		2023.04.21	매수	44,000원	-	-

에이프릴바이오(397030)



■ Compliance notice

- 당사는 2023년 8월 9일 현재 에이프릴바이오 종목의 발행주식을 1%이상 보유하고 있지 않습니다.
- 당사는 동 리포트의 내용 일부를 기관투자자 또는 제3자에게 사전에 제공한 사실이 없습니다.
- 동 리포트의 금융투자분석사와 배우자는 상기 발행주식을 보유하고 있지 않습니다.

■ 기업 투자의견은 향후 12개월간 시장 지수 대비 주가등락 기준임

- 매 수 : 시장 지수 대비 15%p 이상의 주가 상승 예상
- 중 립 : 시장 지수 대비 -15~15%p의 주가 등락 예상
- 비중축소 : 시장 지수 대비 15%p 이상의 주가 하락 예상
- 중립 및 비중축소 의견은 목표가 미제시

■ 투자등급 비율 (2023. 6. 30 기준)

매수	중립	비중축소(매도)
87.6%	12.4%	0%

※ 최근 1년간 공표한 유니버스 종목 기준

■ 업종 투자의견은 향후 12개월간 해당 업종의 유가증권시장(코스닥) 시가총액 비중 대비 포트폴리오 구성 비중에 대한 의견임

- 비중확대 : 해당업종의 포트폴리오 구성비중을 유가증권시장(코스닥)시가총액 비중보다 높이 가져갈 것을 권함
- 중 립 : 해당업종의 포트폴리오 구성비중을 유가증권시장(코스닥)시가총액 비중과 같게 가져갈 것을 권함
- 비중축소 : 해당업종의 포트폴리오 구성비중을 유가증권시장(코스닥)시가총액 비중보다 낮게 가져갈 것을 권함

■ 본 리포트는 고객의 증권투자를 돕기 위하여 작성된 당사의 저작물로서 모든 저작권은 당사에게 있으며, 당사의 동의 없이 어떤 형태로든 복제, 배포, 전송, 변형할 수 없습니다.

■ 본 리포트는 당사 리서치본부에서 수집한 자료 및 정보를 기초로 작성된 것이나 당사가 그 자료 및 정보의 정확성이나 완전성을 보장할 수는 없으므로 당사는 본 리포트로써 고객의 투자 결과에 대한 어떠한 보장도 행하는 것이 아닙니다. 최종적 투자 결정은 고객의 판단에 기초한 것이며 본 리포트는 투자 결과와 관련한 법적 분쟁에서 증거로 사용될 수 없습니다.

■ 본 리포트에 제시된 종목들은 리서치본부에서 수집한 자료 및 정보 또는 계량화된 모델을 기초로 작성된 것이나, 당사의 공식적인 의견과는 다를 수 있습니다.

■ 이 리포트에 게재된 내용들은 작성자의 의견을 정확하게 반영하고 있으며, 외부의 부당한 압력이나 간섭없이 작성되었음을 확인합니다.