



이태영's 투자처방전

2. 암(Cancer) 편

ASCO를 통해 본 항암 치료의 미래

Intro. 항암제 개발, 아는 만큼 보인다

Part I 비정상이 정상화 되지 않으면?

Part II 지피지기면 백전백승 - 항암면역순환의 이해

Part III 2018 ASCO 주요 발표 내용

Part IV 항암 치료의 미래 및 투자 전략



제약/바이오 Analyst 이태영
02. 6098-6658
taeyoung.lee@meritz.co.kr

이태영's 투자처방전



국내 제약산업에 대한 투자 열기가 뜨겁습니다.

내수 시장을 넘어 1,200조원에 달하는 세계 시장에 진출하고 있기 때문입니다.

글로벌 제약/바이오 산업은 규제기관, 보험회사, 병원, 환자라는 서로 다른 이해 관계자들에 의해 복잡하게 얹혀있어 국내 업체들의 성공 가능성을 예측하기가 매우 어렵습니다.

「이태영's 투자처방전」은 이러한 복합적 환경을 구분 짓는 주요 질환군을 중심으로 그 해법을 찾아 나가고자 합니다. 이 글을 통해 미래 글로벌 제약시장의 핵심 주인공이 될 회사를 발굴하여 투자하고, 함께 성장할 수 있는 기회를 찾을 수 있기를 기원합니다.

제약/바이오 Analyst **이태영**

02. 6098-6658

taeyoung.lee@meritz.co.kr

Contents

Summary	4
Key Chart	5
Intro. 항암제 개발, 아는 만큼 보인다	10
Part 1. 비정상이 정상화 되지 않으면?	11
Part 2. 지피지기면 백전백승 – 항암면역순환의 이해	20
Part 3. 2018 ASCO 주요 발표 내용	30
Part 4. 항암 치료의 미래 및 투자 전략	50
 기업분석	
1) 제넥신(128940): 글로벌 하게, 트랜디 하게	58
2) 신라젠(215600): 항암바이러스 개발 선두 기업	61
3) 메드팩토(비상장): Best in combo 에 도전	64

Summary

글로벌 항암제 시장

2024년까지 CAGR 12.2%

항암화학요법에서 면역을 활용하기에 이르기 까지 암을 정복하기 위한 인간의 노력은 끊임없이 지속돼 왔다. 그에 따라 전세계 항암제 시장은 2024년까지 연평균 12.2% 성장할 전망이다. 이러한 성장을 이끌 핵심 드라이버는 항암면역순환을 개선시킬 수 있는 필수 요소, 면역관문억제제 키트루다(Merck), 옵디보(BMS), 티센트릭(Roche)이다.

면역항암제가 만능 아님

'짝꿍' 필요

지난 2010년 첫 면역관문억제제가 허가된 이후 면역요법이 만능은 아니라는 사실이 드러났다. 면역항암제가 잘 작용할 것이라 알려진 암에서도 40~60%의 환자는 치료에 반응하지 않았다. 그럼에도 일부 환자에서 유의미한 가능성을 확신한 2014년부터는 낮은 반응률을 끌어올릴 '짝꿍' 찾기 레이스가 시작됐다. 이번 2018 ASCO에서는 그 초기 결과가 발표되었다.

2018 ASCO

폐암치료 패러다임 변화

가장 뜨거웠던 테마는 폐암이다. PD-(L)1 저해제를 개발하고 있는 머크, BMS, 로슈 3사가 모두 폐암 치료에 관한 대규모 병용임상 결과를 발표했다. 모든 회사가 대조군 대비 유의미한 결과를 도출했으나, 머크를 제외한 나머지 회사들은 각자의 단점이 노출되었다. 그에 따라 키트루다의 가치가 가장 크게 부각되었다.

IL-2의 가능성 여전히 유효

제넥신의 Peer로 평가되었던 넥타의 NKTR-214와 옵디보 병용 임상 중간 결과도 발표되었다. 주식시장에서는 이에 대해 폐암만큼이나 뜨거운 반응을 보였다. 넥타의 주가는 결과 발표 이후 -42% 폭락했다. 결과가 이전 대비 나빠진 탓이다. 그러나 이는 아직 효과를 확인하기 이른 시점에 결과를 해석했기 때문에 발생한 문제다. 뿐만 아니라 넥타는 IL-2를 활성화시키는 과정에서 기대되었던 종양세포의 PD-L1 발현비율 증가를 입증했다. 시너지 효과에 대한 기대감은 유효하다.

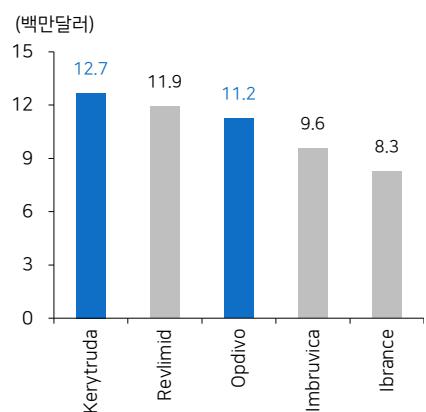
국내 제약사들도 이와 같은 개발 환경에 맞추어 다양한 PD-(L)1 저해제들과 병용임상을 진행 중이거나 진행을 계획하고 있다. 현재 대부분 임상 진행 단계로 향후 결과가 도출됨에 따라 그 가치에 급격한 변화를 겪게 될 예정이다.

제넥신(Top Pick), 신라젠, 테라젠이텍스(메드팩토)에 주목

제넥신의 Hyleukin은 현재 가장 긍정적인 결과를 도출하고 있는 IL-2와 유사한 기능을 갖는 IL-7을 활용한 치료제다. 면역관문억제제에 잘 반응하지 않는 암(cold tumor)을 반응 할 수 있는 암(hot tumor)으로 바꿔놓을 수 있는 가장 유력한 후보이기도 하다. 신라젠의 Pexa-vec은 항암바이러스 치료제로 종양미세환경을 면역치료에 친화적으로 바꿔놓을 수 있는 장점을 두루 갖추고 있다. 테라젠이텍스의 자회사인 메드팩토가 개발중인 vactosertib 역시 면역세포의 침투를 촉진하고 종양미세환경을 개선하여 면역관문억제제의 반응률을 개선시킬 것이라 예상되며, 현재 이에 반응할 수 있는 암을 선별할 수 있는 동반진단체계역시 갖추어 나가고 있다. 글로벌 시장에서 한국 제약기업이 '풍성한 잔치'를 만들 날이 머지 않았다. 장기적인 안목을 가지고 투자해야 할 시점이다.

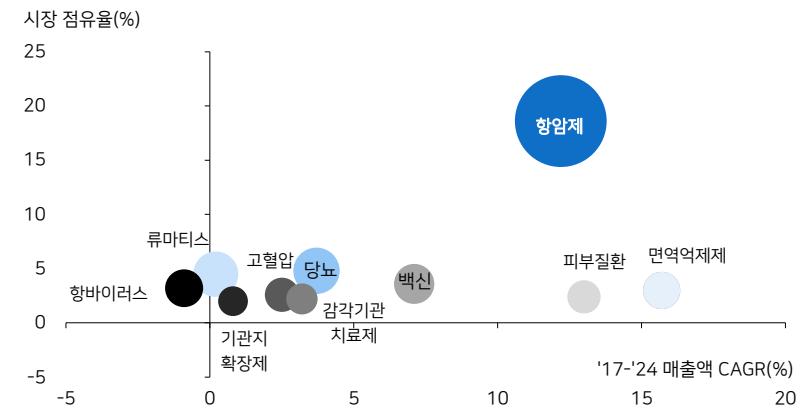
Key Chart

그림1 2024년 Top 5 항암제



자료: Evaluate Pharma, 메리츠종금증권 리서치센터

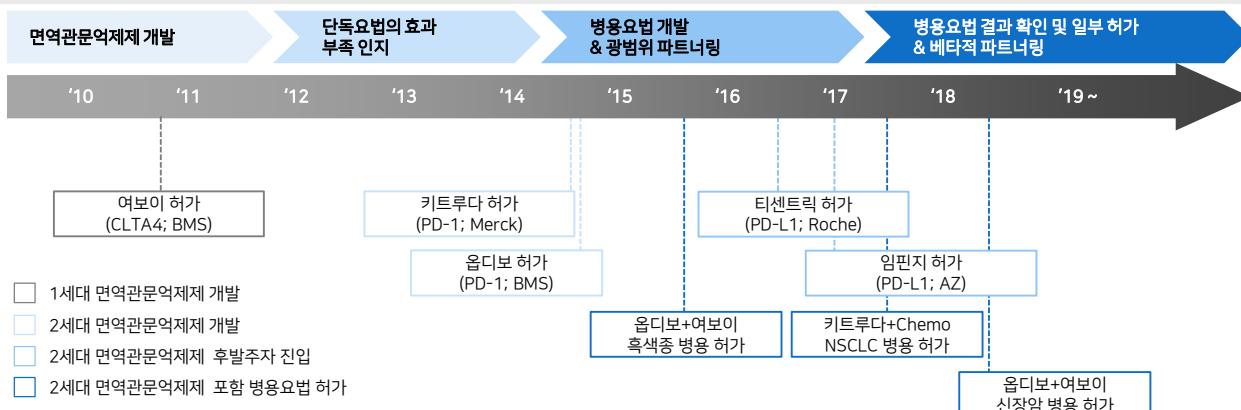
그림2 '17-'24 치료 분야별 성장률, 시장 점유율



주: Bubble의 크기는 매출액

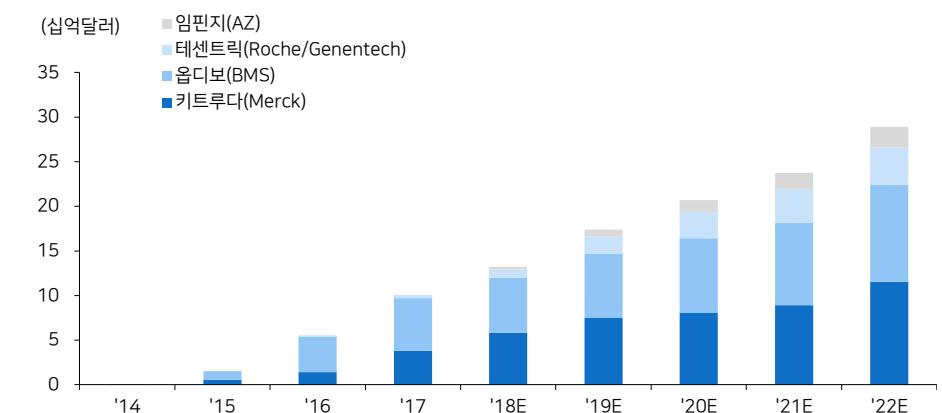
자료: Evaluate Pharma, 메리츠종금증권 리서치센터

그림3 면역관문억제제 개발의 역사



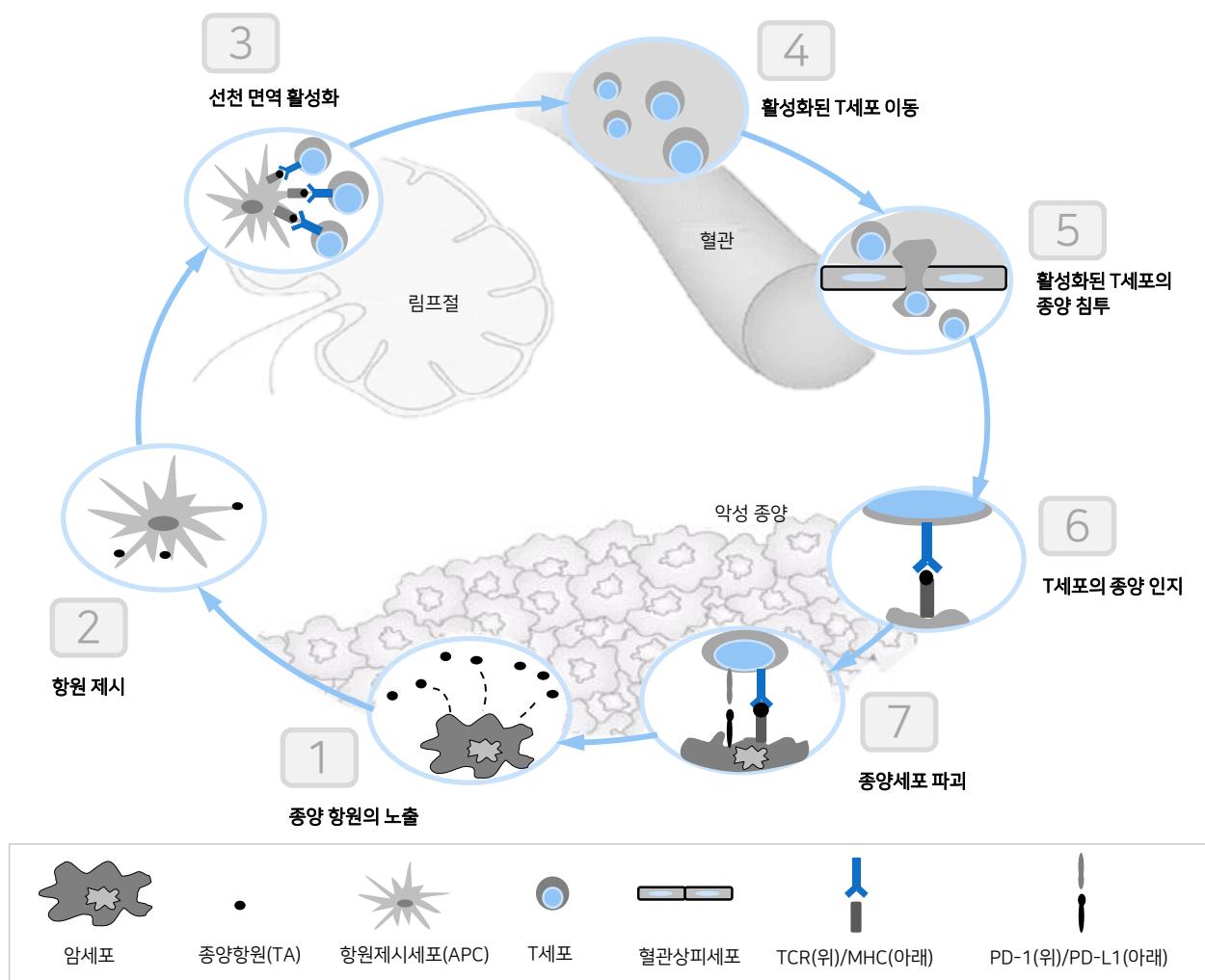
자료: 메리츠종금증권 리서치센터

그림4 PD-1/PD-L1 저해제의 매출 추이 및 전망



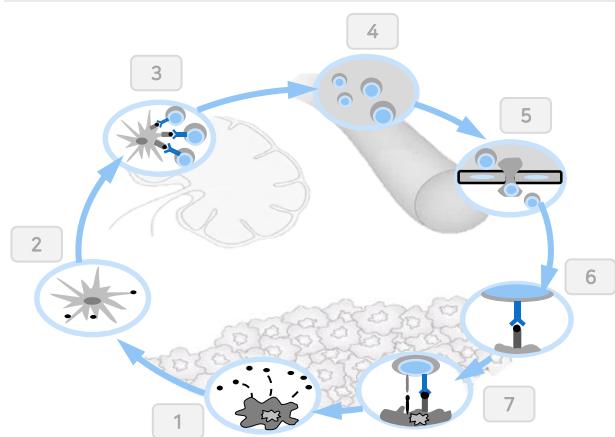
자료:Cortellis, 메리츠종금증권 리서치센터

그림5 항암면역순환(Cancer-Immunity Cycle)



자료: Chen et al, Genentech, 메리츠종금증권 리서치센터

그림6 항암면역순환



자료: 메리츠종금증권 리서치센터

표1 2018 ASCO를 통해 확인된 병용임상 결과

결과	타겟	작용 기전
Positive	IL-2	②, ③, ⑦
	IL-10	②, ③, ⑦
	anti TGF-β	⑤, ⑦
	anti VEGF	①, ⑤, ⑦
	CTLA	③
Neutral	항암바이러스	①~⑦
	anti OX-40	③, ⑦
Negative	ICOS	③, ⑦
	anti CSF-1	③, ⑦
	anti PI3K	③, ⑦
	anti LAG3	③, ⑦
	CD27	③, ⑦
	CD47	③, ⑦

자료: 메리츠종금증권 리서치센터

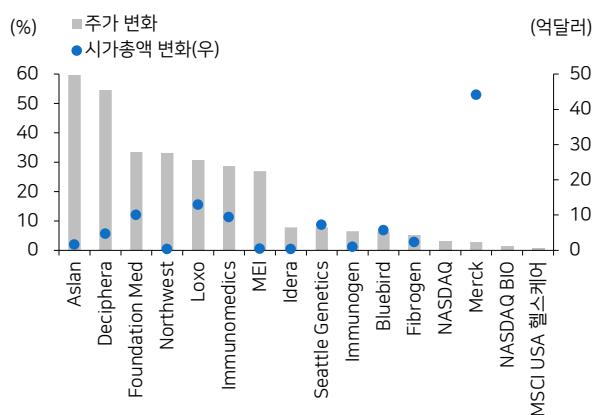
표2 국내 주요 기업 항암제 파이프라인 현황

원 개발사	파트너사	적용증	치료제	상태	단계	임상 시작	임상 종료
제넥신	-	자궁상피내종양	GX-188E	Active, not recruiting	2	'15.8	'18.8
	-	자궁상피내종양 3단계	GX-188E + Hyleukin	Recruiting	N/A	'17.5	'18.10
	-	자궁상피내종양 3단계	GX-188E	Active, not recruiting	N/A	'15.3	'18.12
	Merck	난소암	GX-188E + 키트루다	Not yet recruiting	1/2	'18.3	'23.6
	Symyoo	갑상선암	GX-30	Active, not recruiting	1/2	'17.9	'17.12
	-	고형암	GX-i7	Recruiting	1	'18.1	'19.11
	-	뇌암	GX-i7	Recruiting	1	-	-
	Roche	피부암	GX-i7 + 티센트릭	Not yet recruiting	1	-	-
	비공개	삼중음성 유방암	GX-i7 + ICI	Not yet recruiting	N/A	-	-
신라젠	-	간암	JX-594 + Sorafenib	Recruiting	3	'15.10	'18.10
	Transgene	고형암	JX-594 + Cyclophosphamide	Recruiting	1/2	'15.9	'20.9
	Transgene	간암	JX-594 + 옵디보	Recruiting	1/2	'17.7	'19.10
	Transgene	고형암	JX-594 + 여보이	Recruiting	1	'16.11	'18.11
	NCI	대장암	JX-594 + 임핀지 + Tremelimumab	Recruiting	1/2	'17.12	'20.12
	Regeneron	신장암	JX-594 + REGN2810	Recruiting	1	'18.4	'20.9
한미약품	Genentech	고형암	HM95573 + Cobimetinib	Recruiting	1	-	'20.12
	Genentech	고형암	HM95573	Recruiting	1	-	'20.8
	Genentech	고형암	HM95573	Active, not recruiting	1	-	'17.9
	Spectrum	비소세포폐암	Pozotinib	Recruiting	2	'17.5	'21.5
오스코텍	유한양행	비소세포폐암	Lazertinib	Recruiting	1/2		
메드팩토	National OncoVenture	고형암	Vactosertib	Recruiting	1	'14.7	'18.9

자료: 각 사, 메리츠종금증권 리서치센터

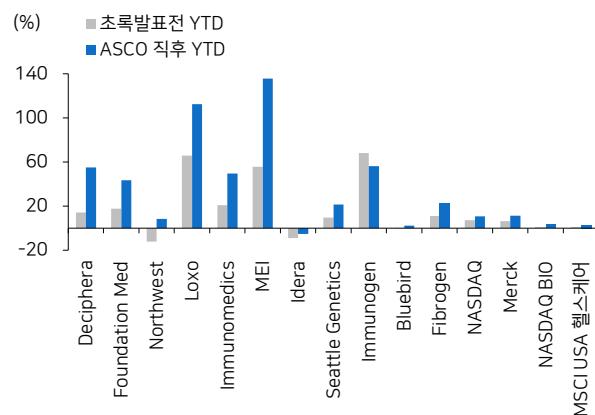
ASCO관련 기업의 초록 발표 전(5/16)과 행사 마지막날(6/5) 종가 추이

그림7 2018 ASCO 전/후 주가 상승률



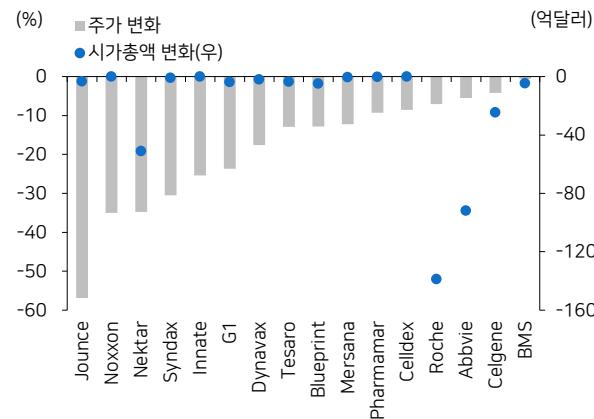
자료: Bloomberg, 메리츠종금증권 리서치센터

그림8 2018 ASCO 전/후 YTD 수익률(주가 상승 기업)



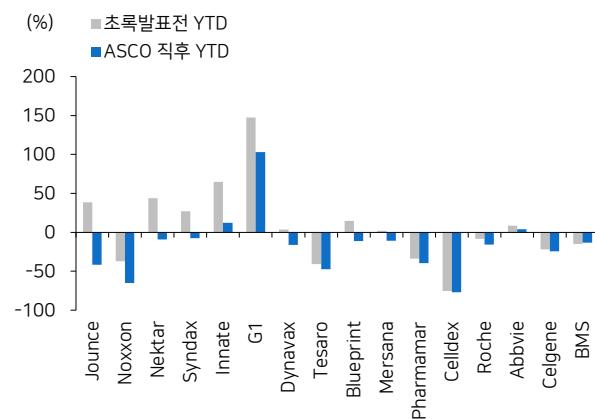
자료: Bloomberg, 메리츠종금증권 리서치센터

그림9 2018 ASCO 전/후 주가 하락률



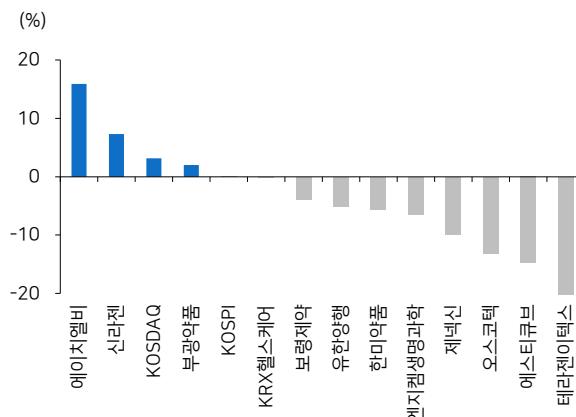
자료: Bloomberg, 메리츠종금증권 리서치센터

그림10 2018 ASCO 전/후 YTD 수익률(주가 하락 기업)



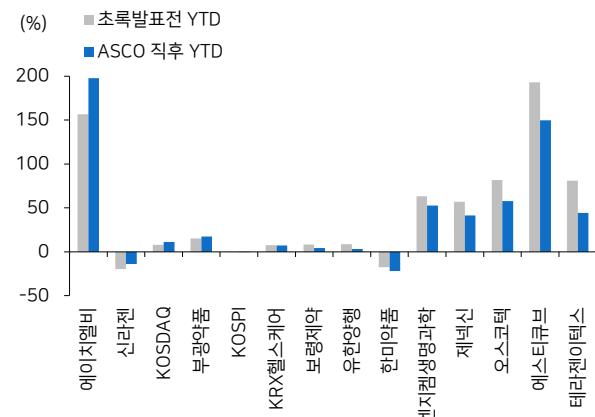
자료: Bloomberg, 메리츠종금증권 리서치센터

그림11 2018 ASCO 전/후 주가 수익률(국내 기업)



자료: QuantiWise, 메리츠종금증권 리서치센터

그림12 2018 ASCO 전/후 YTD 수익률(국내 기업)



자료: QuantiWise, 메리츠종금증권 리서치센터

표3 2018 ASCO Gainer & Loser

국가	기업명	ASCO 중 주가변화(%)	시가총액(백만달러)	초록발표전 YTD(%)	ASCO 후 YTD(%)
해외	Aslan	59.7	317.1	N/A	N/A
	Deciphera	54.6	1,302.8	14.1	55.0
	Foundation Med	33.4	3,968.6	17.7	43.3
	Northwest	33.1	115.4	-12.2	8.4
	Loxo	30.7	5,485.1	65.7	112.6
	Immunomedics	28.7	4,202.1	20.7	49.5
	MEI	26.9	154.9	55.7	135.7
	Idera	7.8	449.8	-9.0	-5.2
	Seattle Genetics	7.8	9,976.1	9.3	21.5
	Immunogen	6.5	1,525.9	68.0	56.1
	Bluebird	6.3	9,505.1	0.2	2.3
	Fibrogen	5.1	4,618.8	11.0	22.2
	NASDAQ	3.2		7.2	10.8
	Merck	2.7	165,157.8	6.2	11.2
	NASDAQ BIO	1.5		0.7	3.2
	MSCI USA 헬스케어	0.7		0.4	2.9
	BMS	-0.6	84,865.2	-14.8	-13.3
	Celgene	-4.2	56,514.8	-22.0	-24.2
	Abbvie	-5.5	157,481.9	8.6	3.8
	Roche	-7.1	181,886.7	-8.2	-15.7
	Celldex	-8.5	91.4	-75.4	-77.2
	Pharmamar	-9.3	331.3	-33.9	-39.5
	Mersana	-12.2	336.4	1.9	-10.7
	Blueprint	-12.8	3,301.0	14.5	-11.3
	Tesaro	-12.9	2,333.3	-41.0	-47.3
	Dynavax	-17.6	993.3	3.5	-16.0
	G1	-23.7	1,225.7	147.6	102.9
	Innate	-25.4	12.6	64.6	12.0
	Syndax	-30.5	191.0	26.9	-7.4
	Nektar	-34.8	9,591.7	43.7	-9.3
	Noxxon	-35.0	7.4	-37.0	-65.0
	Jounce	-56.9	247.5	38.6	-41.7
한국	에이치엘비	15.9	4,201.4	156.66	197.54
	신라젠	7.3	5,585.6	-19.79	-13.9
	KOSDAQ	3.1		7.88	11.26
	부광약품	2.0	1,353.7	15.04	17.37
	KOSPI	0.0		-0.48	-0.51
	KRX헬스케어	-0.1		7.41	7.28
	보령제약	-3.8	442.0	8.33	4.17
	유한양행	-5.0	2,759.3	8.68	3.2
	한미약품	-5.6	5,180.5	-17.47	-22.09
	엔지켐생명과학	-6.6	623.9	63.23	52.53
	제넥신	-9.9	2,106.7	57.12	41.51
	오스코텍	-13.2	707.2	81.76	57.75
	에스티큐브	-14.8	384.6	192.89	149.57
	테라젠아이텍스	-20.2	485.8	80.82	44.29

자료: Bloomberg, QuantWise, 메리츠종금증권 리서치센터

Intro. 항암제 개발, 아는 만큼 보인다

여전히 높은 사망자 수

수술기법의 발달과 표적 치료제 개발에 힘입어 암으로 인한 사망 환자수는 지속적으로 감소하고 있다. 미국에서 암으로 인해 사망한 사람은 1991년 100,000명당 215.1명에서 2015년 158.6명으로 감소했다. 그러나 아직 갈 길이 멀다. 암은 여전히 인간의 사망원인 2위를 차지하는 질환이며, 미국에서 2018년 한 해에만 609,640명이 암으로 인해 사망할 것이 예상된다.

암 정복을 위한 끊임없는 노력의 결과 또 한 단계 '퀀텀 점프'

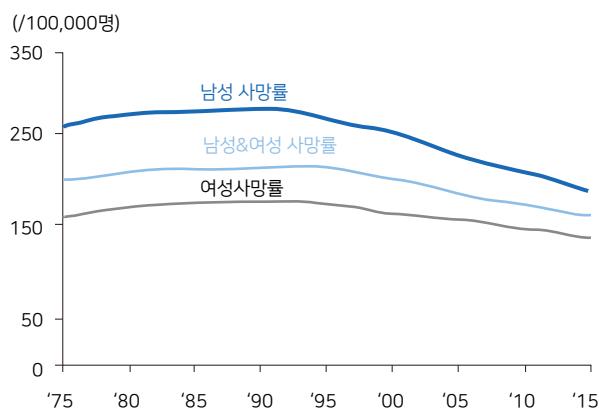
인류는 암을 정복하기 위한 새로운 방법을 찾기 시작했고, 최근 우리 몸의 면역을 이용해 암을 치료하는 '면역항암치료'가 새로운 역사를 만들고 있다. 그에 따라 전 세계 항암제 시장은 2024년까지 연평균 12.2%씩 '퀀텀 점프'할 예정이다. 이러한 성장을 이끌 핵심 드라이버는 항암면역순환을 개선시킬 수 있는 필수 요소인 PD-(L)1 저해제 키트루다(Merck), 옵디보(BMS) 그리고 티센트릭(Roche)이다. 기존의 방식인 항암화학요법, 표적치료제에 면역항암요법이 더해져 암 환자들의 생존율과 삶의 질은 지속적으로 개선될 것이다.

'짝꿍'선정 결과 도출

지난 '10년 첫 면역관문억제제가 허가된 이후 밝혀진 사실은 면역 요법이 만능은 아니라는 점이었다. 면역항암제에 잘 반응하는 것으로 알려진 암에서도 40~60%의 환자는 치료에 반응하지 않았다. 그럼에도 일부 환자에서 유의미한 가능성을 확신한 '14년 부터는 '짝꿍' 찾기 레이스가 시작됐고, 최근 그 결과가 도출되었다.

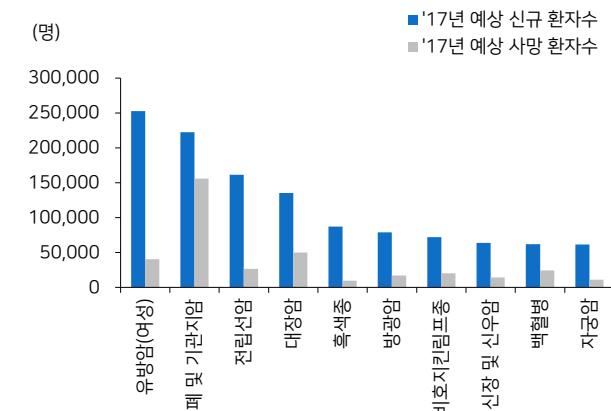
본 보고서에서는 면역항암요법의 이해를 돋기 위해 기존 항암치료와 면역치료에 대해서 간단히 알아보고, 이를 2018 ASCO에서 발표된 내용과 연계해 항암 치료의 미래를 살펴보고자 한다.

그림13 미국의 암 사망률



자료: ACS, 메리츠종금증권 리서치센터

그림14 2017년 미국의 암 발병 및 암별 사망에 관한 전망



자료: NCI, 메리츠종금증권 리서치센터

Part 1. 비정상이 정상화 되지 않으면?

암세포는 원래 정상세포였다

정상세포는 스스로
생성↔사멸의 균형 유지

사람의 모든 부위는 무수히 많은 세포로 구성되어 있다. 이 세포들은 끊임 없이 새롭게 분열하며 성장하고, 기능을 다한 세포는 죽어 없어지기도 하며 균형을 유지한다. 이 과정에서 외부적 요인이나 내부적 요인으로 인해 세포가 손상을 받는다 하더라도 대부분의 경우 이를 스스로 회복한다. 만일 회복이 되지 않을 경우 스스로를 파괴되는 세포자멸(apoptosis)을 통해 문제를 초기에 제거한다.

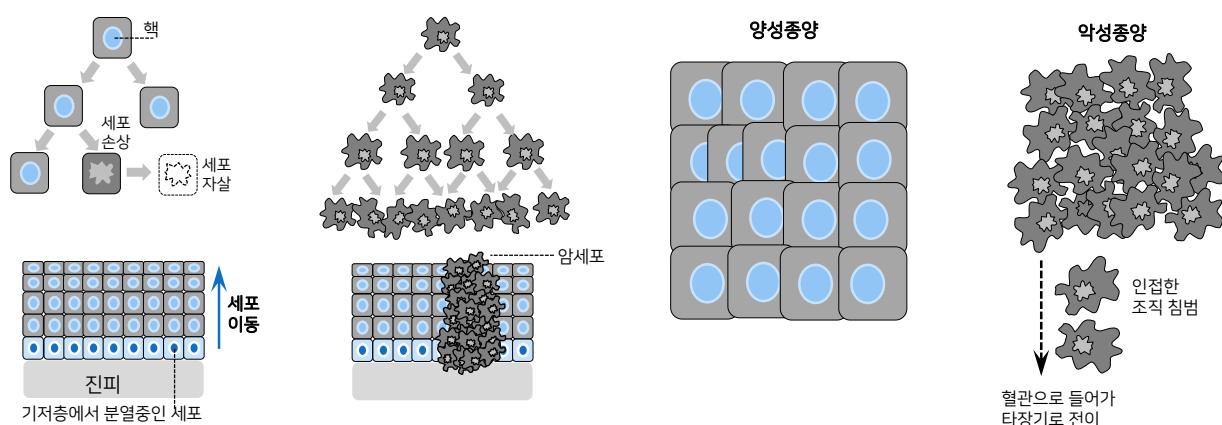
균형이 깨져 '생성 > 사멸'
불필요한 세포 과다 형성=종양

이 과정을 통제하는 유전자에 변이가 일어나면 세포가 비정상적으로 변하여 불완전하게 성숙하고, 과다하게 증식하게 된다. 필요한 양 보다 많은 세포가 만들어지게 되는 것이다. 이렇게 생겨난 불필요한 세포는 정상적으로 장기 내에 위치하지 못하고 볼록한 혹을 만들어 낸다. 우리는 이것을 '종양(tumor)'이라고 부른다.

흔히 이야기 하는 '암'='악성 종양'

종양은 다시 크게 두 가지로 구분 할 수 있다. '양성 종양(Benign tumor)'과 '악성 종양(Malignant tumor)'이다. 양성 종양은 마치 피부에 생기는 사마귀처럼 어느 정도 까지 크면 세포의 증식이 멈춰서 더는 커지지 않는다. 그런데 드물게 세포의 증식 활동이 멈추지 않아 계속 커지는 종양이 있다. 이렇게 자라서 결국에는 생명까지 위협하는 종양을 '악성 종양'이라고 한다. 우리가 흔히 이야기하는 암이다.

그림15 정상세포와 암세포의 분화



자료: 국립암센터, 메리츠종금증권 리서치센터

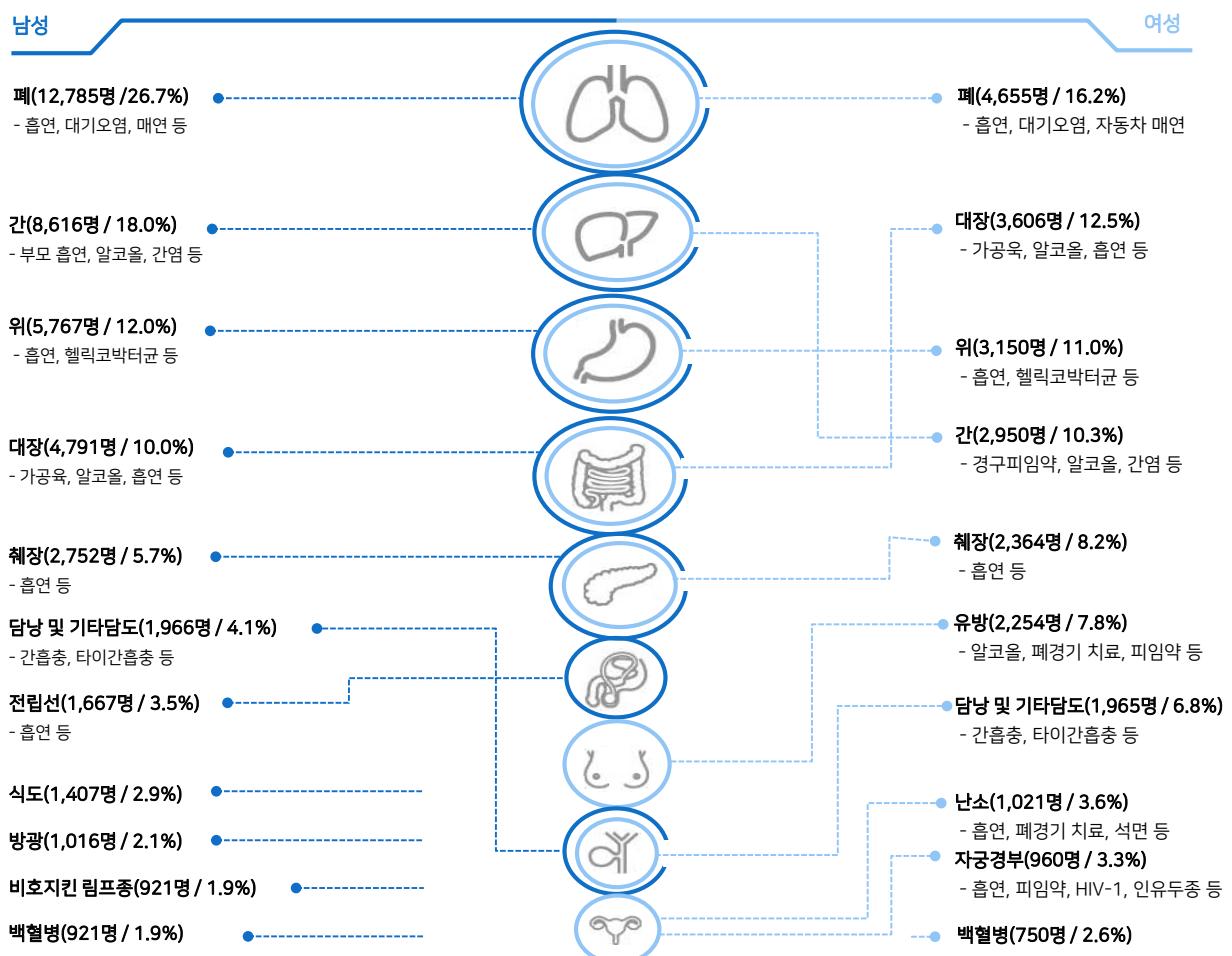
왜 비정상이 될까? - 암이 발생하는 원인

종양이 처음 발생한 장기마다
원인이 다름

암을 유발하는 원인은 매우 다양하다. 사실상 특정하기 어려운 수준이다. 그러나 일반적으로 동일한 장기(Organ)에 발생 가능한 암의 원인이 비슷한 경우가 많기 때문에 장기별로 치료방식을 구분한다. 그에 따라 다른 장기나 조직으로 전이된 종양 역시 원 발암 장기에 대한 치료방식을 동일하게 적용한다. 폐암환자에게서 뇌 전이가 발생한 경우 뇌암을 치료하는 방식이 아닌 폐암을 치료하는 약물로 뇌의 악성 종양을 치료하는 식이다.

최근에는 암의 발생 원인을 분자 수준에서 규명하는 연구가 활발하게 이루어 지면서 이러한 상황은 크게 변하고 있는 중이지만, 여전히 '어떤 장기에서 발생한 암인가?'는 중요한 진단 기준이다.

그림16 국내 환자의 암별 사망환자수 및 발생원인



자료: 국가암정보센터, 메리츠종금증권 리서치센터

어떻게 정상화 시킬까? - 암의 치료

항암 치료의 기본적 목적은
'수명 연장'

암이 발생한 장기는 구조적·기능적 손상이 발생하게 된다. 종양이 빠르게 분열하여 크기를 키워 나가면서 자리를 차지하게 되고, 필요한 양분을 급속도로 빼앗기 때문이다. 장기가 제대로 기능을 하지 못하게 되면 증상이 발생하며, 이것이 심할 경우 사망에 이르게 된다. 따라서 암을 치료하는 가장 기본적인 목적은 이를 최대한 늦추는 '수명 연장'이다. 만일 수명을 연장시키는 것이 어려울 정도로 암이 자라난 경우 삶의 질 개선에 초점을 맞춘 치료가 주요 목표가 되기도 한다.

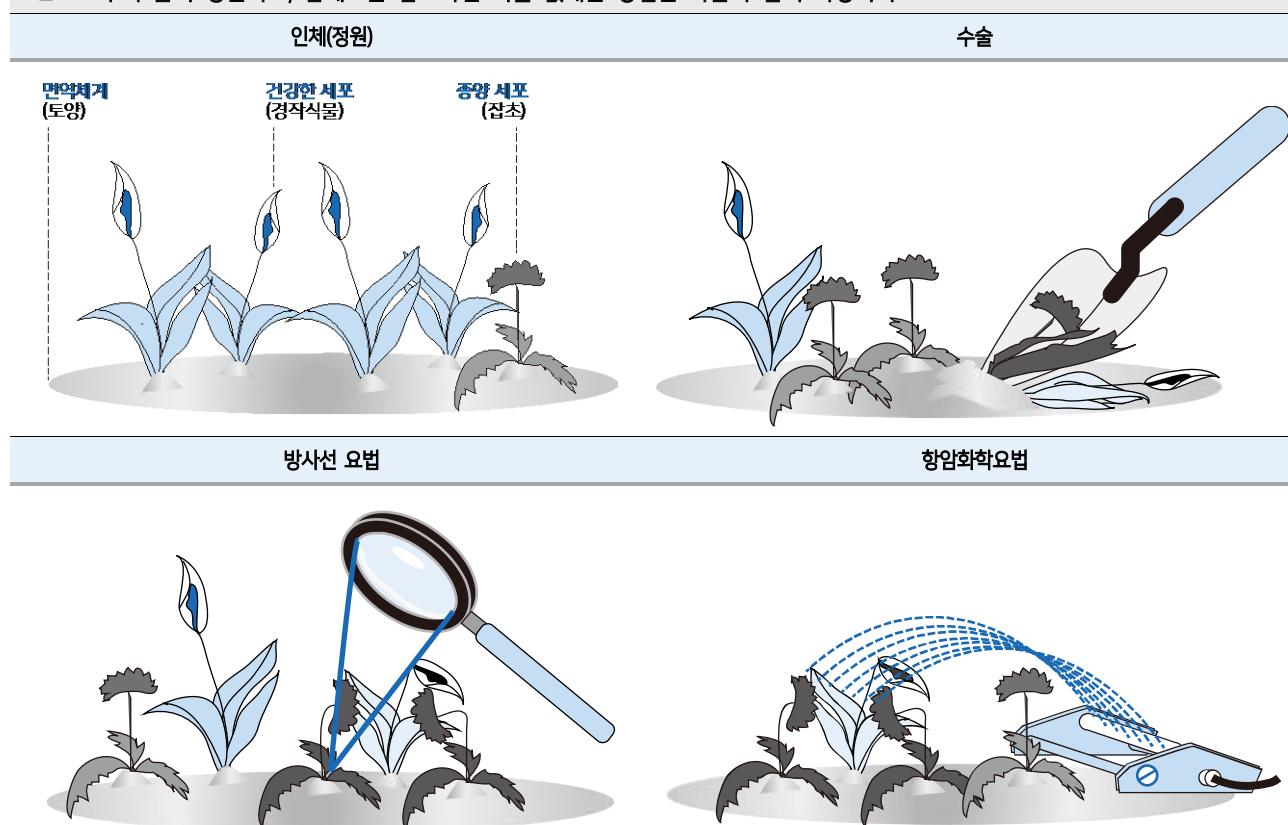
치료 방법:
비정상적으로 성장한 종양을 제거

치료하는 방법은 크게 수술치료, 항암약물치료, 방사선치료 세 가지로 구분할 수 있다. 모두 비정상적으로 성장한 종양을 제거하는데 그 목적이 있다. 초기단계의 암의 경우 종양을 둘러싼 부위를 광범위하게 제거하는 수술을 하게 된다. 제거가 어려운 진행성 암이라 하더라도 종양의 성장을 자연시키고 증상을 완화하고자 수술을 시행하는 경우도 있다. 방사선 치료 역시 정상세포를 최대한 보호하면서 암세포에만 집중적으로 방사선을 조사하여 암세포의 사멸을 유도한다. 항암약물치료는 약물을 이용하여 암세포의 성장을 방해하거나 제거를 촉진한다.

각각의 치료 방법에 대한 정답은
없음. 상호 보완적으로 활용

이 세가지 치료방식은 상호 독립적이지 않다. 환자의 상태나 종양의 전이 여부에 맞추어 최적의 결과를 도출할 수 있도록 조합하여 사용한다.

그림17 우리 몸이 정원이고, 암세포는 잡초라면 이를 없애는 방법은 다음과 같이 다양하다



자료: BMS, 메리츠종금증권 리서치센터

**약물치료는
화학항암요법과 표적치료로 구분**

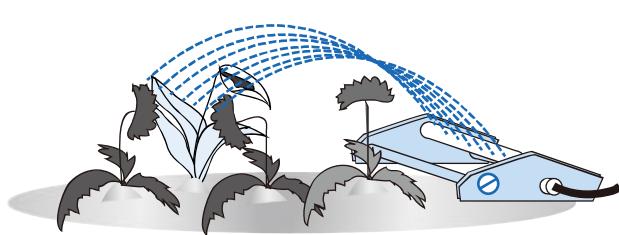
기존의 항암약물치료

암의 성장을 방해하기 위한 약물치료는 항암화학요법과 표적치료로 구분할 수 있다. 항암화학요법(Chemotherapy, Chemo)은 빠르게 분열하는 암세포의 특성을 이용한다. 세포의 분열 과정을 통제해 증식을 억제하는 방식이다. 그러나 이 방식은 암세포뿐만 아니라 정상세포 중 분열과 증식이 활발한 부분인 위장관의 점막, 머리카락, 골수, 생식계 세포들에도 영향을 미친다.

표적치료제도 단점 존재

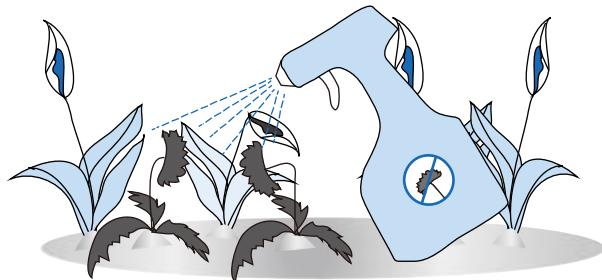
이러한 단점을 보완하고자 표적치료제가 개발되기 시작했다. 이들은 암의 생성 및 성장에 관여하는 특정 '고장난단백질'만을 표적으로 작용한다. 정상 세포의 손상을 최소화하면서 암세포만 선택적으로 공격하기 때문에 부작용 역시 더 적게 발생한다. 일부 표적 치료제들은 기존의 항암화학요법과 함께 병용시 더 좋은 효과를 도출하기도 한다. 그러나 표적 치료제 역시 일부 정상세포를 공격하거나 내성이 발생하는 등의 단점이 여전히 존재한다.

그림18 항암화학요법



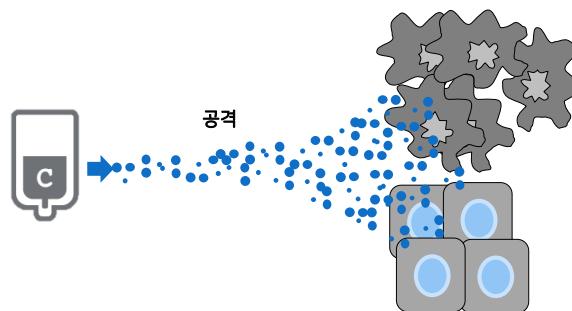
자료: BMS, 메리츠종금증권 리서치센터

그림19 표적치료제



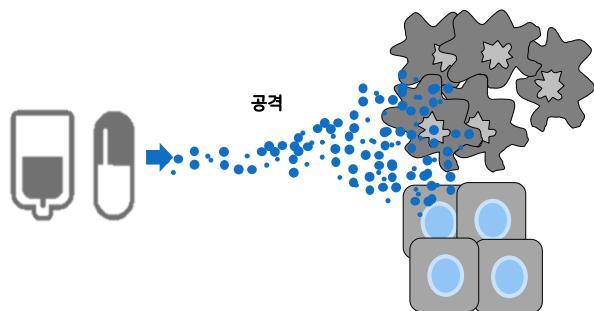
자료: BMS, 메리츠종금증권 리서치센터

그림20 항암화학요법, 기존세포도 함께 공격한다



자료: BMS, 메리츠종금증권 리서치센터

그림21 표적치료제, 일부 기존세포도 영향을 받을 수 있다



자료: BMS, 메리츠종금증권 리서치센터

아직 갈 길이 멀다 → 면역을 활용하겠다는 생각

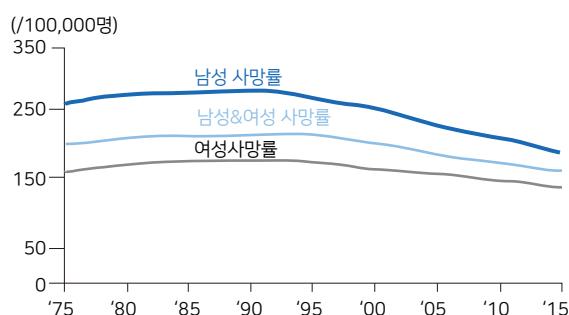
여전히 높은 사망자 수

수술기법의 발달과 표적치료제의 개발에 힘입어 암으로 인한 사망 환자수는 지속적으로 감소하고 있다. 미국에서 암으로 인해 사망한 사람은 1991년 100,000명당 215.1명에서 2015년 158.6명으로 감소했다. 그러나 아직 갈 길이 멀다. 여전히 암은 인간의 사망원인 2위를 차지하는 질환이며, 미국에서 2018년 한 해에만 609,640명이 암으로 인해 사망할 것이 예상된다.

원래 가지고 있던 기능도 활용

이에 새로운 영역의 항암제를 개발하고자 하는 인류의 노력은 사람의 면역체계를 활용해서 암을 치료하는 방향으로 이어지고 있다. 단순히 암세포를 직접 공격하는 데 그치지 않고 우리 몸에 있는 면역세포가 가진 본연의 기능을 잘 활성화 시켜 암에 대항할 힘을 키워주는 방식이다. 사실 이러한 노력은 최근의 일이 아니다. 19세기 중반 독일의 병리학자인 Rudolf Virchow가 인간의 종양 조직에 면역세포가 침투하는 것을 발견한 이후로 면역체계를 활용한 항암제 개발은 꾸준히 지속되어 왔다.

그림22 미국의 암에의한 사망률



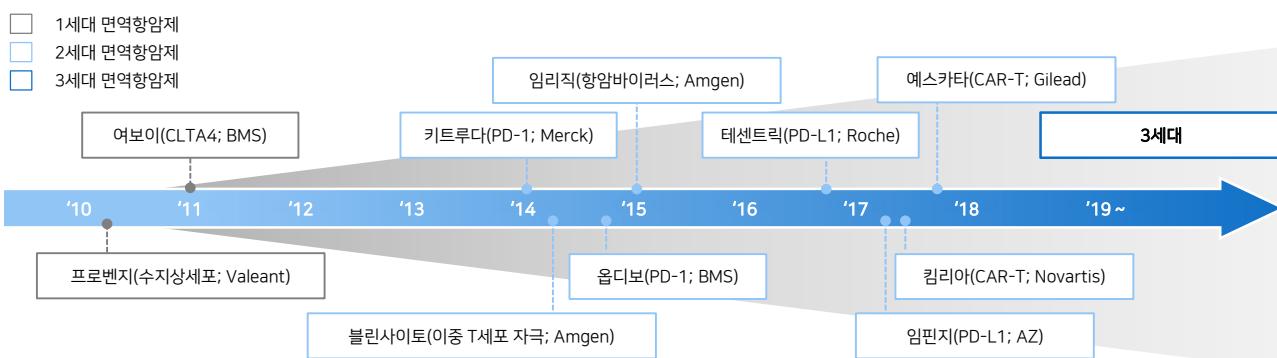
자료: ACS, 메리츠종금증권 리서치센터

그림23 면역항암요법



자료: BMS, 메리츠종금증권 리서치센터

그림24 면역항암제 개발의 역사



자료: Nautre, 메리츠종금증권 리서치센터

**암세포를 공격하는
T 세포를 활성화**

**면역관문억제제 투여 환자 중
일부가 장기간 생존**

**어떻게 반응률을
끌어올릴 것인가?**

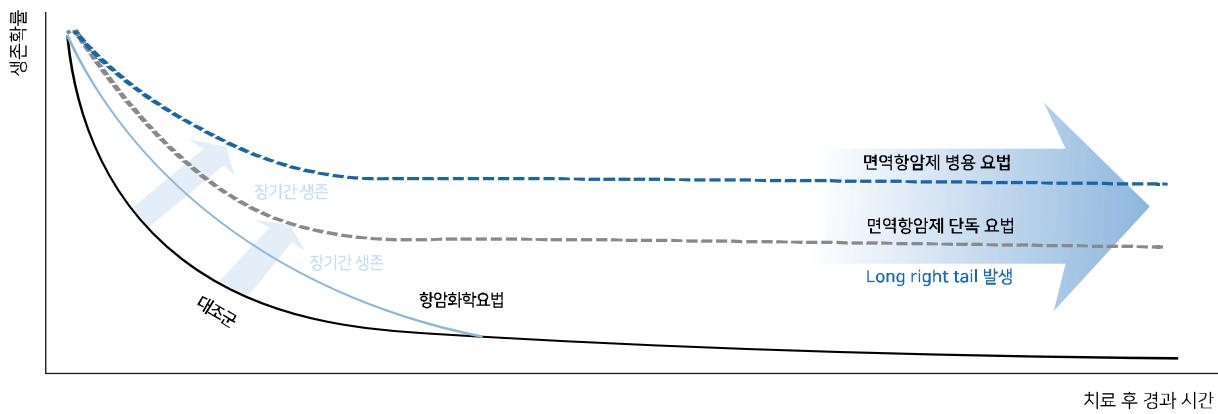
새로운 길이 보이기 시작했다

특히 암세포에 대한 직접적인 공격을 담당하는 'T세포'의 활성화 과정이 '면역 관문(immune checkpoints; IC)'이라는 일종의 스위치에 의해 조절된다는 사실이 밝혀지게 되면서 면역항암제 개발 분야는 큰 전환점을 맞이하게 된다. 암세포가 면역세포로부터 회피하기 위해 이 스위치를 악용하고 있었던 것이다. 처음으로 공략이 시도된 T세포 활성 조절 스위치는 CTLA4로, 이를 저해하는 약물인 BMS의 여보이(Yeovoy, Ipilimumab)가 '11년 최초로 FDA로부터 허가를 획득했다.

이후 스위치들이 추가로 발견되기 시작했다. 그 중 암세포가 발현하여 T세포를 비활성화 시키는 스위치인 PD-L1(암세포측)과 PD-1(T세포측)의 작동을 방해하는 면역관문억제제(immune checkpoints; ICI)들이 활발히 개발되어 현재 각각 3종, 2종의 치료제가 허가되었다. 특히 PD-1 기반 면역관문억제제의 임상 결과 놀라운 데이터들이 발표되었다. 기존의 치료 방식은 생명을 짧은 기간 연장시키는데 그친 반면, 이 치료제를 투여 받은 환자는 장기간 생존했기 때문이다.

그런데 일부 환자에게서만 반응이 나타났다. 다양한 암에서 대부분 긍정적인 효과를 보였지만, 모든 환자에서 동일한 반응이 나타나지 않았다. 때문에 현재 글로벌 연구 개발 트랜드의 초점은 1) 어떤 사람이 면역관문억제제에 반응하는가, 2) 반응 하는 환자 수를 어떻게 끌어 올릴 수 있는가에 집중되어 있다. 특히 반응 환자 수를 끌어올리기 위해서 기존의 치료 방법인 항암화학요법을 활용하는 방식에서부터 다른 ICI, 그 외 다양한 치료제와의 병용을 통한 치료 방법이 활발히 연구 중이다.

그림25 치료방식에 따른 암환자의 생존곡선



자료: 메리츠증권 리서치센터

그림26 정상적인 면역세포의 항암 활성



자료: 메리츠증권 리서치센터

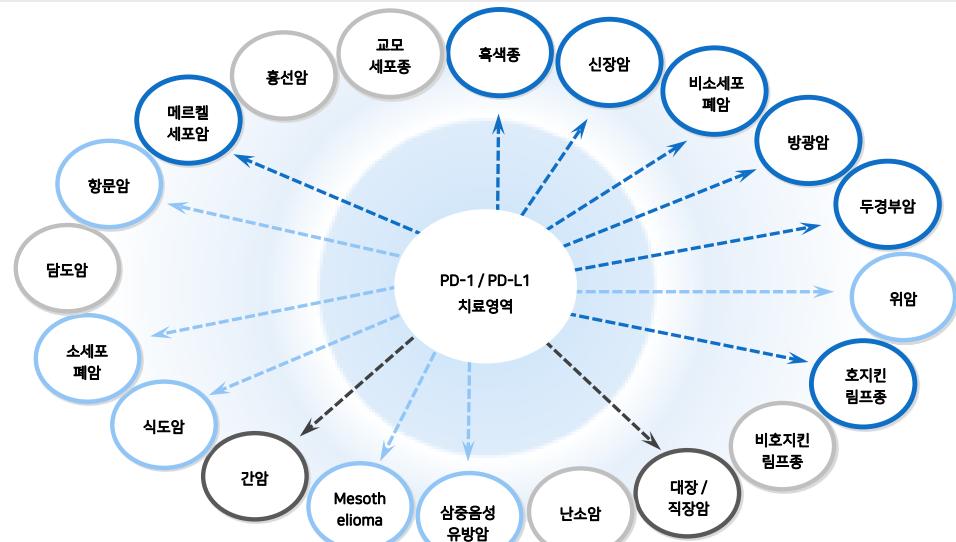
그림27 면역관문억제제의 작용 기전 및 개발중인 약물 현황

CTLA4에 의해 억제된 T세포 활성화, 이를 이용한 치료제	PD-1/PD-L1에 의해 억제된 암세포 사멸, 이를 이용한 치료제
<CTLA4 저해제> *Yervoy (BMS) Tremelimumab (Medimmune/AstraZeneca)	<PD-1 저해제> *Keytruda (Merck) *Opdivo (BMS) Cemiplimab (Regeneron/Sanofi) PDR-001 (Novartis) BGB-A317 (Celgene)
	<PD-L1 저해제> *Tecentriq (Genentech/Roche) *Bavencio (Pfizer/Merck KGaA) *Imfinzi (Medimmune/AstraZeneca)

*주: FDA 허가 의약품

자료: 메리츠증권 리서치센터

그림28 PD-1/PD-L1 저해제의 허가 현황



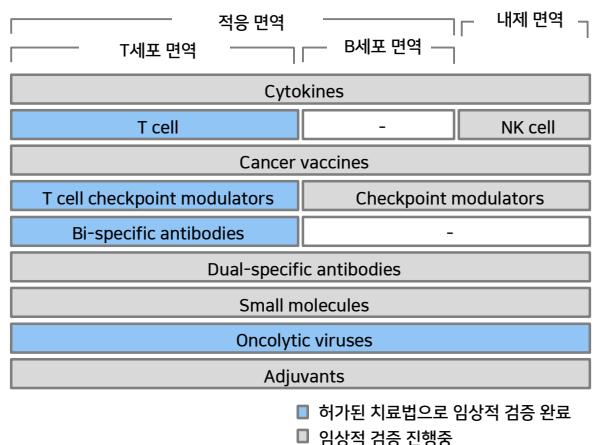
자료: ASCO, 메리츠증권 리서치센터

표4 인간의 면역을 활용한 치료방식의 분류

치료 방식	작용 기전에 관한 사항	Pre-clinical/Clinical Data			개발 현황
		전임상 결과	유효성	안전성	
Cytokines	다양한 효과, MoA가 복잡	Mild	낮음	특정되지 않은 높은 독성 확인	IL-2, IFNα등이 허가 되었으나 높은 독성과 낮은 효과로 인해 잘 사용되지 않음
세포 치료 (CAR-T 등)	타겟에 대한 작용방식 명확	Mild-High	높은 반응율	사이토카인 방출 증후군 등	CAR-T 허가 되었음. 생산, 공급과정이 복잡함. 타겟이 매우 중요하나 임상적으로 유효한 타겟이 얼마 되지 않음
백신	면역 반응을 통해 측정 가능	동물실험에서 유효 하였음	단독요법에서 효과 미미, 병용 요법 연구해야함	낮은 부작용 발생율	다양한 항암 백신이 임상 진행 중
체크포인트 저해제	여러 작용기전이 있어 다양한 암종에 적용	Mild	일부 환자 장기 생존	조절 가능	허가된 치료제 많음. 이후에도 다양한 치료제가 임상 진행 중
접합된 이중 항체 (connectig bi-specific)	T cell과 타겟 암세포를 연결하는 비교적 명확한 기전	High	높은 반응율	중등도-강력한 부작용	블린사이토가 허가 받았음
다중 표적 항체 (dual-specific)	타겟에 따라 다름	N/A	N/A	N/A	다양한 후보물질이 개발 중
Small molecules	명확하게 밝혀져 있음	High (타겟에 따라 다름)	낮음, 병용 치료 연구 중	Off-target 부작용 발생	IDO를 포함한 여러 물질이 개발 중
항암 바이러스	중앙내 주사를 통한 전신 작용에 관한 기전이 명확하게 연구되지 않음	Mild-High	단독 요법에서 중등도 반응율 보임	중등도 부작용	임리직이 허가 받은 바 있음. 대부분 중앙내(IT) 주사로 개발 중이며 일부 전신 작용제로 개발되고 있음

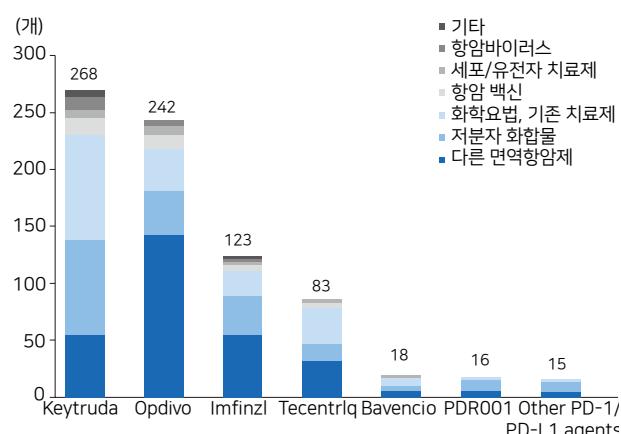
자료: NRDD, 메리츠종금증권 리서치센터

그림29 면역을 활용한 다양한 치료방식



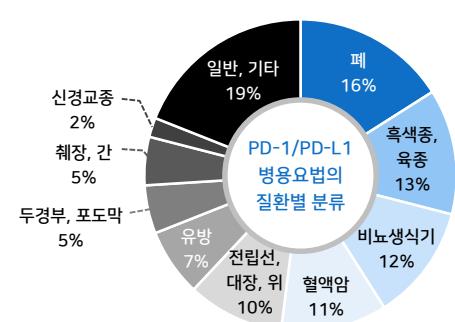
자료: NRDD, 메리츠종금증권 리서치센터

그림30 PD-(L)1 저해제와 면역항암요법의 병용



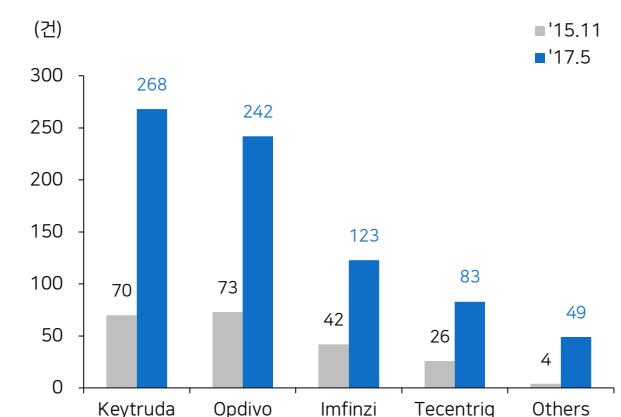
자료: EvaluatePharma, 메리츠종금증권 리서치센터

그림31 PD-(L)1 저해제와의 병용 대상 적응증



자료: EvaluatePharma, 메리츠종금증권 리서치센터

그림32 병용요법의 급격한 증가



자료: EvaluatePharma, 메리츠종금증권 리서치센터

표5 면역관문억제제의 FDA 허가 현황

단독요법

타겟	이름(개발사)	암의 종류	세부 적용증
CTLA4	Yervoy(BMS)	흑색종	12세 이상 환자의 수술 불가능하거나 전이성인 흑색종의 치료
		흑색종	림프절에 침범한 피부흑색종(cutaneous melanoma)을 완전히 제거한 환자에 대한 수술후 요법(adjuvant therapy)
PD-1	Opdivo(BMS)	흑색종	수술 불가능하거나 전이성인 흑색종의 치료
		흑색종	림프절에 침범한 피부흑색종(cutaneous melanoma)을 완전히 제거한 환자에 대한 수술후 요법(adjuvant therapy)
		폐암	전이성 비소세포폐암 환자에 대한 2차 치료
		신장암	진행성 신장암 환자에 대한 2차 치료
		호지킨림프종	재발성 혹은 진행성 호지킨림프종환자에 대한 2차, 3차 치료
		두경부암	재발성 혹은 전이성 편평상피세포 두경부암에 대한 2차 치료
		방광암	국소 진행성 혹은 전이성 요로상피세포암에 대한 2차 치료
		대장암	MSI-H이거나 dMMR 인 전이성 대장암 환자에 대한 2차 치료
		간암	이전에 네사바(sorafenib) 치료 경험이 있는 간세포암 환자에 대한 치료
Keytruda(Merck)	Keytruda(Merck)	흑색종	수술 불가능하거나 전이성인 흑색종의 치료
		폐암	PD-L1 발현율이 50%이상이며, EGFR 혹은 ALK 변이 음성인 전이성 비소세포폐암 환자에 대한 1차 치료
		폐암	PD-L1 발현율이 1%이상인 전이성 비소세포폐암 환자에 대한 2차 치료
		두경부암	재발성 혹은 전이성 편평상피세포 두경부암에 대한 2차 치료
		호지킨림프종	재발성 호지킨림프종환자에 대한 4차 치료
		방광암	cisplatin을 이용한 치료가 불가능한 국소 진행성 혹은 전이성 요로상피세포암에 대한 치료 혹은 2차 치료
		모든암	MSI-H이거나 dMMR인 모든 고형암환자에 대한 치료
		위암	PD-L1을 발현하고 있는 전이성 위암 환자에 대한 치료
PD-L1	Imfinzi(AstraZeneca)	방광암	국소 진행성 혹은 전이성 요로상피세포암에 대한 2차 치료
		폐암	이전의 platinun기반 치료와 방사선요법에 반응한 수술 불가능한 3기 비소세포폐암환자
	Bavencio(Pfizer/Merck KGaA)	메켈세포암	전이성 메켈세포암
		방광암	국소 진행성 혹은 전이성 요로상피세포암에 대한 2차 치료
	Tecentriq(Roche/Genentech)	방광암	국소 진행성 혹은 전이성 요로상피세포암에 대한 2차 치료
		폐암	전이성 비소세포폐암 환자에 대한 2차 치료

병용요법

타겟	약물 조합	암의 종류	세부 적용증
CTLA4 + PD-1	Yervoy + Opdivo	흑색종	수술 불가능하거나 전이성인 흑색종에 대한 Yervoy와 Opdivo의 병용요법
CTLA4 + PD-1	Yervoy + Opdivo	신장암	중등-고위험 진행성 신장암 환자에 대한 1차 치료
PD-1 + chemo	Keytruda + chemo	폐암	전이성 비편평상피세포 비소세포폐암 환자에 대한 Keytruda, pemetrexed, carboplatin의 1차 치료

자료: FDA, 메리츠종금증권 리서치센터

Part 2. 지피지기면 백전백승 - 항암면역순환의 이해

항암면역순환(The Cancer-Immunity Cycle)의 이해

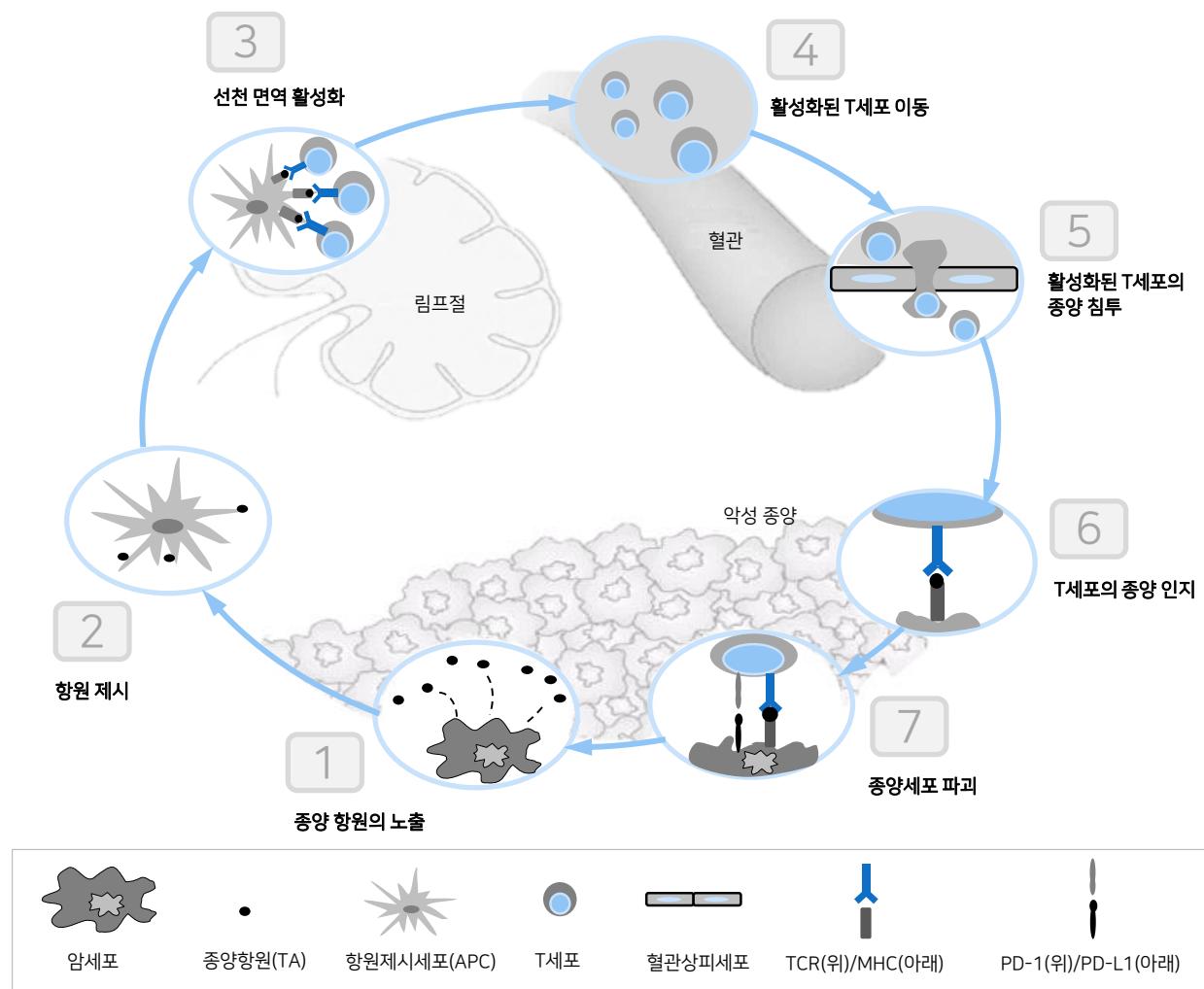
왜 면역관문억제제에 반응하지 않을까?

암세포에 대한 공격을 담당하는 'T세포'의 비활성화 스위치를 제거했음에도 일부 환자에서는 장기적인 효과가, 대부분의 환자에서는 효과가 나타나지 않는 극단적인 차이가 발생했다. 암세포가 또 다른 기전을 활용해 면역세포의 공격으로부터 회피하고 있기 때문이다. 그 정확한 이유를 알고 이를 해결하는 치료제를 개발하기 위해서는 우리 몸의 면역세포가 어떤 과정을 거쳐 암세포를 공격하는지에 대한 간단한 이해가 필요하다.

항암면역순환의 이해가 필요

면역세포가 암세포를 인지하여 활성화 되고, 종양으로 이동해 암세포를 공격하고, 이를 통해 다시 면역세포가 활성화 되는 과정을 '항암면역순환'이라 한다. 이를 하나의 그림으로 요약하면 다음과 같다.

그림33 항암면역순환(The Cancer-Immunity Cycle)



자료: Chen et al, Genentech, 메리츠종금증권 리서치센터

표6 항암면역순환의 촉진/억제 요소와 이를 이용한 치료제 개발 전략

항암면역순환의 촉진/억제 요소

	(+) 촉진 요소	(-) 억제 요소	비고
① 종양 항원의 노출	면역 촉진성, 고사성 세포 사멸	면역 관용성, 자가 세포사멸(apoptosis)	
② 항원 제시	염증전 싸이토카인(TNF-α, IL-1, IFN-α) 면역세포 관련 인자(CD40L:CD40) 내인성 보조인자(CDN, ATP, HMGB1) 장내 미생물의 생성물(TLR 리간드)	IL-10, IL-4, IL-13	
③ T세포 활성화	CD28:B7.1, CD137:CD137L, OX40:OX40L, CD27:CD70, HVEM, GITR, IL-2, IL-12	CTLA4:B7.1, PD-L1:PD-1, PD-L1:B7.1, prostaglandins	
④ 활성화된 T세포의 이동	CX3CL1, CXCL9, CXCL10, CCL5		
⑤ 활성화된 T세포의 종양 침투	LFA1:ICAM1, selectins	VEFG, endothelin B 수용체	
⑥ T세포의 종양 인지	T세포 수용체	암세포의 종양항원-MHC복합체 표지 감소	
⑦ 종양세포 파괴	IFN-γ, T세포의 과립 조성물	PD-L1:PD-1, PD-L1:B7.1, TIM-3:phospholipids, BTLA, VISTA, LAG-3, IDO, Arginase, MICΑ:MICB, B7-H4, TGF-β	

항암면역순환의 촉진/억제 관련 개발중인 치료법

	촉진	억제 방해	비고
① 종양 항원의 노출	항암화학요법, 방사선요법, 타겟치료제		
② 항원 제시	항암백신, IFN-α, GM-CSF, TLR 작용제	항CD40 항체	
③ T세포 활성화	CD137작용 항체, OX40작용 항체, CD27작용 항체, IL-2, IL-12	항CTLA4 항체	
④ 활성화된 T세포의 이동		항VEFG 항체	
⑤ 활성화된 T세포의 종양 침투			
⑥ T세포의 종양 인지	CAR-T세포 치료제		
⑦ 종양세포 파괴		항PD-(L)1항체, IDO 저해제	

면역항암제의 종류별 항암면역순환 단계 활성화 정도

	항암바이러스	세포독성 항암제	표적 항암제	싸이토카인	면역관문억제제	T세포 치료제	방사선 요법
① 종양 항원 노출	높음	높음	선택적	없음	없음	없음	중등도
② 항원 제시	높음	N/A	N/A	선택적	N/A	N/A	복합적
③ T세포 활성화	높음	중등도	중등도	높음	높음	없음	중등도
④ 활성화된 T세포의 이동	높음	제한적	중등도	높음	높음	중등도	중등도
⑤ 활성화된 T세포의 종양 침투	높음	제한적	중등도	높음	높음	높음	중등도
⑥ T세포의 종양 인지	중등도	낮음	낮음	중등도	중등도	높음	제한적
⑦ 종양세포 파괴	높음	중등도	높음	낮음- 중등도(간접적)	낮음- 중등도(간접적)	높음	중등-높음

자료: Chen et al, Nature, 메리츠종금증권 리서치센터

①-②: 종양 항원의 노출 및 항원 제시

선천면역 활성화 과정

우리 몸의 면역세포는 기본적으로 외래 항원의 침입이나 초기 암세포들에 맞서 빠르게 대응하기 위한 일종의 '순찰조'가 있다. 면역학에서는 이 세포들을 '선천면역 세포'라고 부른다. 이 선천면역세포들은 우리 몸의 곳곳을 순찰하다가 일부 파괴된 종양세포가 품고 있던 종양항원(Tumor antigen; TA)을 발견하게 되면 이를 먹어 세포 표면에 제시(presenting)한다. 순찰 중 문제를 발견한 면역세포가 체내 면역 시스템 전체에 자신이 탐지한 내용을 알리는 것이다. 이러한 기능을 하기 때문에 이 세포들은 항원제시세포(Antigen presenting cell; APC)라고 불리기도 한다. 이후 APC는 특히 면역세포가 많이 모여있는 림프절로 이동한다. 이 기능을 담당하는 면역세포로는 대식세포(Macrophage), 수지상세포(Dendritic cell) 등이 있다.

이 과정은 면역반응을 유발하기 위한 첫 번째 단계로 1) 종양항원이 충분히 종양 환경 내에 노출되어 있지 않거나, 2) 이를 인지한 APC가 종양항원 조각을 세포 표면에 제시 하는 과정에 문제가 발생할 경우 항암면역활성이 미약하게 나타나거나 아예 그 활성을 잃게 된다.

기존의 항암치료가 도움

종양항원의 노출을 증가시키는 대표적인 방식은 기존의 항암치료다. 항암화학요법이나 방사선 요법은 기존의 암세포를 파괴시키기 때문이다. 파괴된 암세포(necrosis)는 스스로 세포가 자폭하는 세포자멸(apoptosis)과정과는 달리 세포 내에 있는 다양한 부산물들을 종양 미세환경 속에 노출시킨다.

항암백신 이용하기도

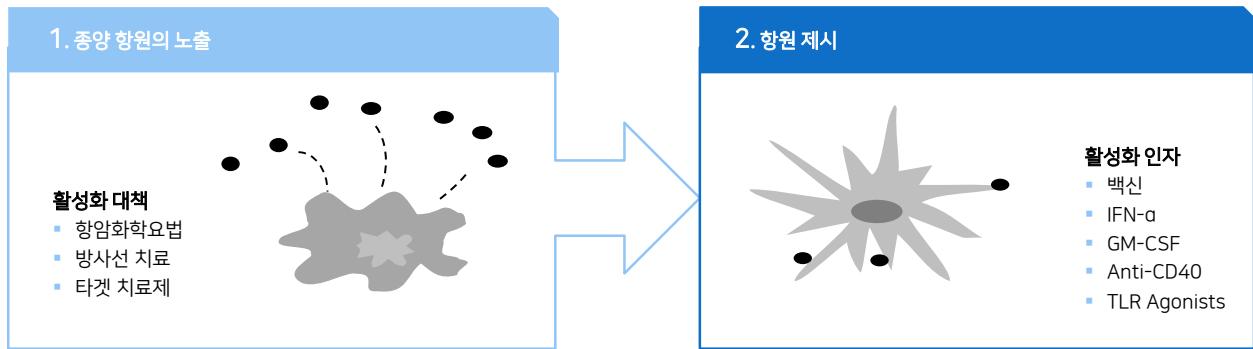
종양항원을 면역세포에 인위적으로 제시하는 방법도 있다. 죽은 병원균이나 활성을 잃은 병원균을 주사해 독감과 같은 감염에 미리 대비하는 백신(vaccine)과 유사한 방식이다. 때문에 항암백신이라 불린다. 현재 원인 및 그에 대한 종양항원이 명확하게 정립된 암에 대해서는 이 항암백신을 이용한 치료법이 개발 중이다. 제넥신이 개발하고 있는 GX-188E가 그 대표적 예다.

표7 제넥신이 개발중인 항암백신 GX-188E 임상 현황

원 개발사	파트너사	적용증	치료제	상태	단계	임상 시작	임상 종료
제넥신		자궁상피내종양	GX-188E	Active, not recruiting	2	'15.8	'18.8
제넥신		자궁상피내종양 3단계	GX-188E + Hyleukin	Recruiting	N/A	'17.5	'18.10
제넥신		자궁상피내종양 3단계	GX-188E	Active, not recruiting	N/A	'15.3	'18.12
제넥신	默克	난소암	GX-188E + 키트루다	Not yet recruiting	1/2	'18.3	'23.6

자료: clinicaltrials.gov, 메리츠증권 리서치센터

그림34 ①-②: 종양 항원의 노출 및 항원 제시



자료: 메리츠종금증권 리서치센터

표8 ①-②: 종양 항원의 노출 및 항원 제시 단계 활성화 면역항암제 개발 전략

항암면역순환의 촉진/억제 요소

	(+) 촉진 요소	(-) 억제 요소	비고
① 종양 항원의 노출	면역 죽진성, 고사성 세포 사멸(necrosis)	면역 관용성, 자가 세포사멸(apoptosis)	
② 항원 제시	염증전 싸이토카인(TNF- α , IL-1, IFN- α) 면역세포 관련 인자(CD40L:CD40) 내인성 보조인자(CDN, ATP, HMGB1) 장내 미생물의 생성물(TLR 리간드)	IL-10, IL-4, IL-13	

항암면역순환의 촉진/억제 관련 개발중인 치료법

	촉진	억제 방해	비고
① 종양 항원의 노출	항암화학요법, 방사선요법, 타겟치료제		
② 항원 제시	항암백신, IFN- α , GM-CSF, TLR Agonist	항CD40 항체	GX-188E(제넥신)

면역항암제의 종류별 항암면역순환 단계 활성화 정도

	항암바이러스	세포독성 항암제	표적 항암제	싸이토카인	면역관문억제제	T세포 치료제	방사선 요법
① 종양 항원 노출	높음	높음	선택적	없음	없음	없음	중등도
② 항원 제시	높음	N/A	N/A	선택적	N/A	N/A	복합적

자료: Chen et al, Nature, 메리츠종금증권 리서치센터

②-③: 항원 제시 및 T 세포 활성화

선천 면역→적응 면역

'순찰조'인 APC가 중앙항원을 인지하고 이를 세포표면에 제시하면 면역세포의 '지역본부'라고 할 수 있는 림프절로 이동한다. 그리고 비활성화 T세포들에 이를 알린다. 비활성화 되어있는 T세포중 해당 중앙항원에 반응하는 T세포와 APC가 만나면 공격기능이 활성화 된다.

면역관문 CTLA4

이 과정에서 첫 번째 면역관문(Immune check point)인 CTLA4가 작동한다. T세포 표면의 CTLA4는 T세포의 활성화 과정을 적절하게 조절하는 억제자 역할을 담당한다. 따라서 이 CTLA4의 작용을 방해하는 약물을 사용할 경우 T세포의 활성화가 더욱 촉진된다. 적당히 조절되고 있었던 면역체계를 더욱 활성화함으로써 면역을 부스팅(boosting) 하는 방식이다. 현재 BMS가 이러한 기전을 가진 치료제 여보이(Yervoy)를 허가 받아 판매 중이다.

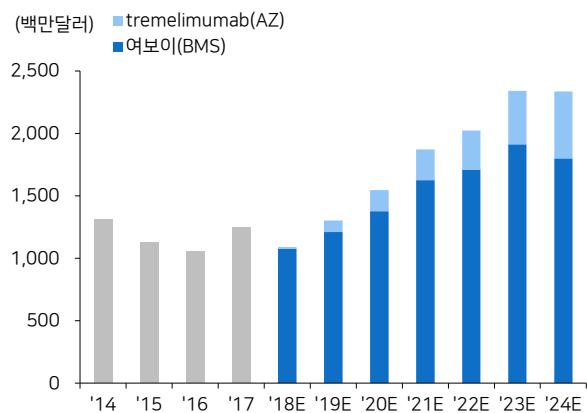
여보이(Yervoy)가 보여준 가능성

이 과정은 특정 암세포만을 특이적으로 억제하는 과정이 아니다. 따라서 이 비특이적 면역 활성화에 의해 여보이는 다양한 면역관련 부작용을 야기한다. 그러나 여보이는 이 분야 치료제 개발에 대한 충분한 가능성을 보여줬다. 특히 BMS는 자신의 PD-1 저해제인 옵디보와의 다양한 병용요법을 시도하고 있으며, 그 결과 신장암, 흑색종에 대한 병용투여 방식을 허가 받았다. 한편, 아스트라제네카(AstraZeneca)가 후발주자로서 CTLA4 저해제인 tremelimumab을 개발하는 중이다. 신라젠의 항암바이러스 펙사백은 여보이, tremelimumab 두 치료제와 모두 병용임상을 진행하고 있다.

T 세포 활성화 과정에 관여하는
싸이토카인 역시 개발 대상

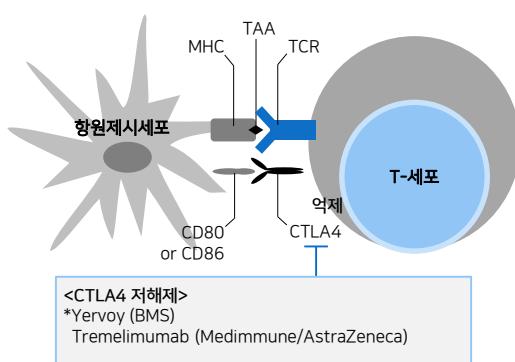
T세포 활성화 과정은 세포간 신호 전달을 담당하는 싸이토카인(cytokine)에 의해 서도 조절된다. 활성화 역할을 하는 싸이토카인이 많을수록 CTLA4를 억제하는 것과 마찬가지로 활성화가 부스팅된다. 이 과정에 관여하는 싸이토카인으로는 Interleukin-2(IL-2), Interleukin-7(IL-7), Interleukin-12(IL-12) 등이 알려져 있다. 관련된 치료제로는 넥타(Nektar)의 NKTR-214(IL-2), 제넥신의 Hyleukin(IL-7) 등이 있다.

그림35 CTLA4 저해제의 매출액 추이 및 전망



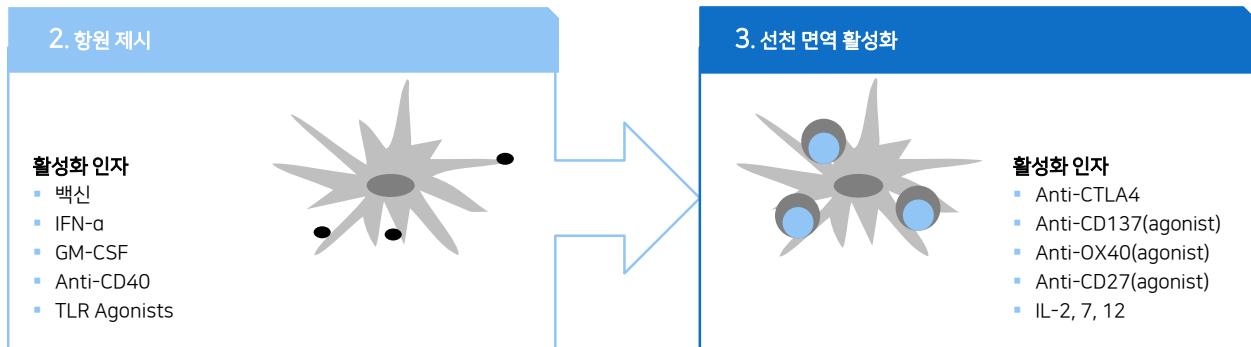
자료: Cortellis, 메리츠종금증권 리서치센터

그림36 CTLA4에 의해 조절되는 T세포 활성화 과정



자료: 메리츠종금증권 리서치센터

그림37 ②-③: 항원 제시 및 T세포 활성화



자료: 메리츠종금증권 리서치센터

표9 ②-③: 항원 제시 및 T세포 활성화 면역항암제 개발 전략

항암면역순환의 촉진/억제 요소

	(+) 촉진 요소	(-) 억제 요소	비고
② 항원 제시	염증전 싸이토카인(TNF- α , IL-1, IFN- α) 면역세포 관련 인자(CD40L:CD40) 내인성 보조인자(CDN, ATP, HMGB1) 장내 미생물의 생성물(TLR 리간드)	IL-10, IL-4, IL-13	
③ T세포 활성화	CD28:B7.1, CD137:CD137L, OX40:OX40L, CD27:CD70, HVEM, GITR, IL-2, IL-7, IL-12	CTLA4:B7.1, PD-L1:PD-1, PD-L1:B7.1, prostaglandins	

항암면역순환의 촉진/억제 관련 개발중인 치료법

	촉진	억제 방해	비고
② 항원 제시	항암백신, IFN- α , GM-CSF, TLR 작용제	항CD40 항체	
③ T세포 활성화	CD137작용 항체, OX40작용 항체, CD27작용 항체, IL-2, IL-12	항CTLA4 항체	여보이(BMS), tremelimumab(AZ) NKTR-214(넥타) Hyleukin(제넥신)

면역항암제의 종류별 항암면역순환 단계 활성화 정도

	항암바이러스	세포독성 항암제	표적 항암제	싸이토카인	면역관문억제제	T세포 치료제	방사선 요법
② 항원 제시	높음	N/A	N/A	선택적	N/A	N/A	복합적
③ T세포 활성화	높음	중등도	중등도	높음	높음	없음	중등도

자료: Chen et al, Nature, 메리츠종금증권 리서치센터

③-⑤: 활성화된 T 세포의 종양 침투

공격 대상을 향해 이동

활성화된 T세포는 혈관을 타고 이동 한다. 이후 종양 주변 혈관 내피세포에 부착, 이를 사이를 뚫고 종양미세환경(Tumor microenvironment; TME)에 진입한다. 암세포는 빠르게 분열하기 위해 주변 환경에 있는 에너지를 급격하게 소모시킨다. 따라서 영양분과 산소를 지속적으로 공급해줄 혈관이 필수적으로 생성되어야 한다. 이를 촉진하는 인자인 VEGF(혈관 상피세포 성장 촉진 인자)는 이 과정에서 종양세포가 분비하는 것으로 알려져 있다. VEGF 또한 T세포의 혈관 상피의 부착을 방해해 TME진입을 억제한다.

기존에 활용되던 개념, 면역관문억제제와 병용 통한 시너지 기대

로슈(Roche)는 VEGF 수용체를 억제하는 약물인 아바스틴(avastin)을 개발하여 대장암, 폐암, 유방암 등의 고형암 치료제로 판매하고 있다. 이외 릴리의 사이람자(cyramza), 에자이의 렌비마(lenvima), 에이치엘비의 자회사인 LSK바이오가 중국의 항서제약과 공동개발하고 있는 apatinib 등이 있다.

최근 키트루다를 개발중인 머크는 에자이와 렌비마를 공동개발 하기로 합의하고 총 57억달러 규모의 라이선스 계약을 체결했다. 로슈는 자사의 PD-L1저해제인 테센트리크(tecentriq)과 아바스틴의 병용요법의 유효성을 다양한 암을 대상으로 검증하고 있다.

표10 PD-1/PD-L1 병용 관련 주요 Deals

시점	계약 주체	파트너	면역관문억제제	파트너 약물	파트너 약물 특징	대상 암종	계약규모 (백만달러)
'15.6	Merck	Viralytics	Keytruda	Cavatak	Oncolytic virus	방광암	N/A
'16.10	Merck	제넥신	Keytruda	GX-188E	Cancer vaccine	자궁경부암	N/A
'17.2	Merck	Boehringer Ingelheim	Keytruda	Gilotrif	Chemical(EGFR 타겟)	폐암	N/A
'17.3	Roche/Genentech	Bavarian Nordic	Tecentriq	CV301	Cancer vaccine	방광암	N/A
'17.5	BMS	Advaxis	Opdivo	ADXS-DUAL	TAA gene deliver Bacteria	자궁경부암	N/A
'17.5	Pfier/Merck KGaA	EpiThany	Bavencio	EP-101	Multi-antigen vaccine	유방암	N/A
'17.6	AstraZeneca	Eleven Biotherapeutics	Imfinzi	Vicinium	Fusion protein	방광암	N/A
'17.6	Roche/Genentech	Inovio Pharmaceuticals	Tecentriq	INO-5401	Cancer vaccine	방광암	N/A
'18.2	BMS	Nektar Therapeutics	Opdivo, Yervoy	NKTR-214	IL-2R complex	여러 암	3,630
'18.2	Merck	Viralytics	Keytruda	Cavatak	Oncolytic virus	여러 암	394
'18.2	Merck	파멥신	Keytruda	Tanibirumab	Chemical(VEGFR-2 타겟)	유방암	N/A
'18.4	Merck	Eisai	Keytruda	Lenvima	Chemical(VEGFR1, 2, 3 타겟)	여러 암	5,755
'18.5	Roche/Genentech	제넥신	Tecentriq	Hyleukin	IL-7	여러 암	N/A

자료: Biopharma Dealmakers, Cortellis, 메리츠종금증권 리서치센터

그림38 ③-⑥: 활성화된 T세포의 종양 침투



자료: 메리츠증권 리서치센터

표11 ③-⑥: 활성화된 T세포의 종양 침투 활성화 면역항암제 개발 전략

항암면역순환의 촉진/억제 요소			비고				
③ T세포 활성화	(+) 촉진 요소 CD28:B7.1, CD137:CD137L, OX40:OX40L, CD27:CD70, HVEM, GITR, IL-2, IL-12	(-) 억제 요소 CTLA4:B7.1, PD-L1:PD-1, PD-L1:B7.1, prostaglandins					
④ 활성화된 T세포의 이동	CX3CL1, CXCL9, CXCL10, CCL5						
⑤ 활성화된 T세포의 종양 침투	LFA1:ICAM1, selectins	VEFG, endothelin B 수용체					
항암면역순환의 촉진/억제 관련 개발중인 치료법							
③ T세포 활성화	촉진 CD137작용 항체, OX40작용 항체, CD27작용 항체, IL-2, IL-12	억제 방해 항CTLA4 항체	비고				
④ 활성화된 T세포의 이동							
⑤ 활성화된 T세포의 종양 침투		항VEFG 항체					
면역항암제의 종류별 항암면역순환 단계 활성화 정도							
	항암바이러스	세포독성 항암제	표적 항암제	싸이토카인	면역관문억제제	T세포 치료제	방사선 요법
③ T세포 활성화	높음	중등도	중등도	높음	높음	없음	중등도
④ 활성화된 T세포의 이동	높음	제한적	중등도	높음	높음	중등도	중등도
⑤ 활성화된 T세포의 종양 침투	높음	제한적	중등도	높음	높음	높음	중등도

자료: Chen et al, Nature, 메리츠증권 리서치센터

⑤-⑦: TME에 침투한 T세포의 종양 인지 및 파괴

종양 파괴를 위한 마지막 단계

TME에 침투한 T세포는 초기 '순찰조'였던 APC가 탐지한 항원을 가진 암세포를 인지하여 파괴한다. 이 과정에서 또 다른 면역관문이 작용한다. 바로 PD-1과 PD-L1이다. 종양세포가 PD-L1을 발현하면 활성화된 T세포 표면에 있는 PD-1과 만난다. 이 과정의 결과 T세포는 암세포를 파괴하지 못하고 그 활성이 떨어져 버린다. 선천면역세포의 도움을 받아 종양조직까지 어렵게 침투한 T세포가 작동을 하지 못하게 되면 암세포는 통제 할 수 없이 빠르게 성장하게 된다.

가장 핵심적인 Backbone:
PD-1, PD-L1

PD-1이나 PD-L1을 저해하는 것이 우리 몸의 항암면역활성에 결정적인 역할을 하고 있는 것이 밝혀지면서 인류의 항암제 개발은 새로운 역사를 맞이하게 되었다. 현재 대부분의 글로벌제약사가 이와 관련된 후보물질이나 허가된 약물을 보유하고 있다. PD-(L)1 저해제의 '24년 예상 매출액은 약 260억달러로 전체 항암제 시장의 10% 이상을 차지할 전망이다.

T세포를 직접 조작

한편 T세포의 활성화 과정에서 발생할 수 있는 여러 변수를 통제하기 보다는 외부에서 T세포를 유전적으로 조작해 강력한 활성을 갖도록 만드는 방법도 활발하게 연구 및 개발되고 있다. 가장 개발 단계가 앞서있는 방식은 T세포의 수용체를 변형하여 제작하는 CAR-T다.

그림39 PD-1/PD-L1 저해제의 매출 추이 및 전망

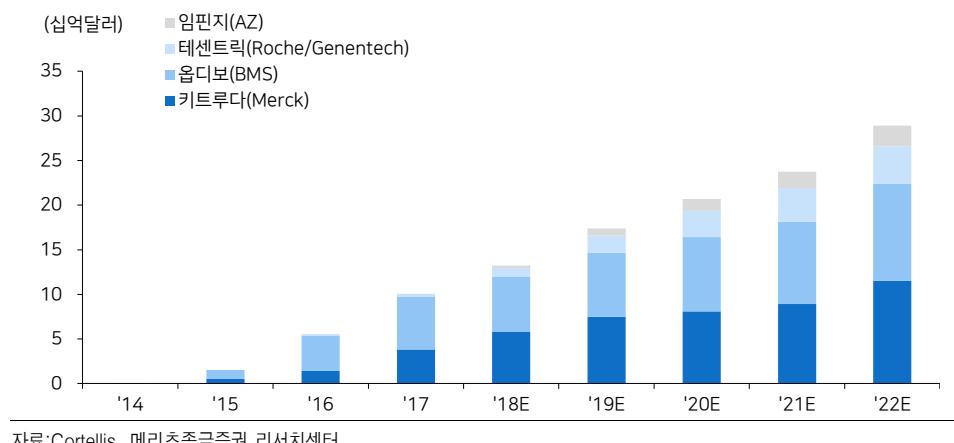


그림40 ⑤-⑦: TME에 침투한 T세포의 종양 인지 및 파괴



자료: 메리츠증권 리서치센터

표12 ⑤-⑦: TME에 침투한 T세포의 종양 인지 및 파괴

항암면역순환의 촉진/억제 요소		비고					
⑤ 활성화된 T세포의 종양 침투	LFA1:ICAM1, selectins	VEFG, endothelin B 수용체					
⑥ T세포의 종양 인지	T세포 수용체	암세포의 종양항원-MHC복합체 표지 감소					
⑦ 종양세포 파괴	IFN-γ, T세포의 과립 조성물	PD-L1:PD-1, PD-L1:B7.1, TIM-3:phospholipids, BTLA, VISTA, LAG-3, IDO, Arginase, MICA:MICB, B7-H4, TGF-β					
항암면역순환의 촉진/억제 관련 개발중인 치료법							
	촉진	억제 방해					
⑤ 활성화된 T세포의 종양 침투		항VEFG 항체					
⑥ T세포의 종양 인지	CAR-T세포 치료제						
⑦ 종양세포 파괴		항PD-(L)1항체, IDO 저해제					
면역항암제의 종류별 항암면역순환 단계 활성화 정도							
	항암바이러스	세포독성 항암제	표적 항암제	싸이토카인	면역관문억제제	T세포 치료제	방사선 요법
⑤ 활성화된 T세포의 종양 침투	높음	제한적	중등도	높음	높음	높음	중등도
⑥ T세포의 종양 인지	중등도	낮음	낮음	중등도	중등도	높음	제한적
⑦ 종양세포 파괴	높음	중등도	높음	낮음- 중등도(간접적)	낮음- 중등도(간접적)	높음	중등-높음

자료: Chen et al, Genentech, 메리츠증권 리서치센터

Part 3. 2018 ASCO 주요 발표 내용

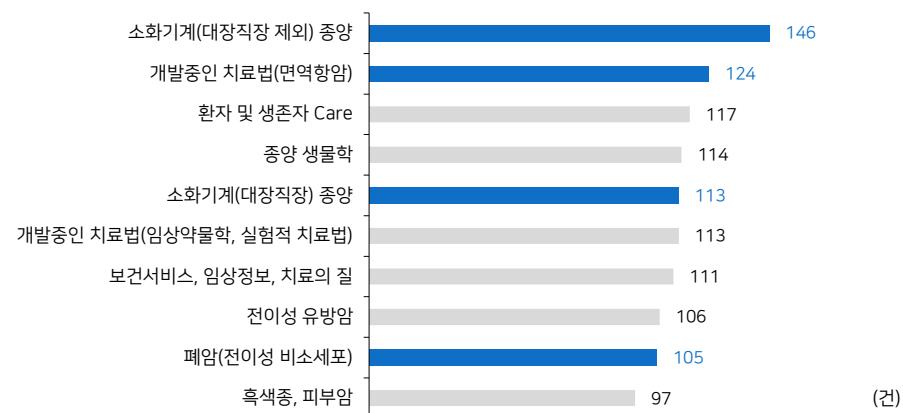
전 세계 최고 권위의 임상 종양학회

전 세계 전문가 3만명 이상 참석

지난 6월 1일부터 5일까지 개최된 미국임상종양학회(American Society of Clinical Oncology; ASCO) 연례 총회는 전 세계에서 약 4만명에 달하는 참가자가 모이는 종양 관련 대표 학회다. 2017년 기준 참석자는 39,400명에 달하며, 이 중 32,100명이 종양 관련 전문가였다.

총회에서는 종양을 발병위치, 치료방식 등에 따라 총 25 분야로 구분하여 각각의 파트 별로 대표적인 연구에 대한 초록(Abstract)을 12분간 발표하는 구두발표(Oral abstract session), 분야당 100건 내외의 연구 결과를 발표하는 포스터 전시(Poster session), 이중 유사하거나 대비되는 연구 결과를 한데 모아 비교 분석해보는 논의 세션(Poster discussion session) 등이 진행됐다.

그림41 전시 포스터 수 Top 10 Track



자료: ASCO, 메리츠종금증권 리서치센터

그림42 2018 ASCO Snapshot



자료: 메리츠종금증권 리서치센터

**국내 업체, 소화기계, 면역항암
요법 등 다양한 임상 결과 발표**

암별로 다시 분류할 경우 올해 가장 많은 임상 결과가 발표된 분야는 소화기계종양(대장직장 제외) 부문이다. 총 146건이 발표됐다. 개발중인 치료법(Developmental therapy) 영역 중 면역치료 분야가 124건으로 그 뒤를 이었다. 국내 업체가 개발 중인 파이프라인의 연구 결과는 총 7개 분야에서 발표되었다. 에이치엘비가 라이선스를 도입한 Apatinib의 경우 중국에서 진행 중인 연구 결과가 여러 분야에 걸쳐서 전시됐다. 이외에도 전이성 비소세포 폐암 분야에서는 한미약품/스펙트럼, 유한양행/오스코텍이, 면역항암요법 관련 분야에서는 신라젠과 메드팩토가 연구결과를 게시했다.

표13 2018 ASCO Poster Session 개요

일시	Primary Track	발표 포스터 수	관련 국내기업
6/2 8:00~11:30	전이성 유방암	106	
	소아 종양	59	
	비뇨생식기계(전립선 제외) 종양	96	
	육종	82	HLB(apatinib)
	유방암(국소, 수술 후 치료 등)	91	
6/2 13:15~16:45	중추신경계 종양	63	
	보건서비스, 임상정보, 치료의 질	111	
	두경부암	85	HLB(apatinib)
	비뇨생식기계(전립선) 종양	92	
	암의 예방, 유전, 역학 등	79	
6/3 8:00~11:30	소화기계(대장직장) 종양	113	HLB(apatinib)
	소화기계(대장직장 제외) 종양	146	HLB(apatinib)
	폐암(국소비소세포, 소세포, 기타 가슴쪽)	79	
	폐암(전이성 비소세포)	105	한미약품/스펙트럼(poziotinib), 유한양행/오스코텍(YH25448), HLB(apatinib)
6/4 8:00~11:30	발전중인 치료법(임상약물학, 실험적 치료법)	113	한미약품/아테넥스(oraxol)
	교육 관련 연구	17	
	발전중인 치료법(면역항암)	124	신라젠(pexa-vec), 테라제이텍스/메드팩토(vactosertib)
	혈액암(림프종, 만성림프구성백혈병)	81	
	혈액암(혈장 관련)	51	
	혈액암(백혈병, 골수형성이상 증후군, 동종 이식)	72	
6/4 13:15~16:45	흑색종, 피부암	97	
	환자 및 생존자 치료	117	
	부인과 종양	101	HLB(apatinib)
	종양 생물학	114	

자료: ASCO, 메리츠증권 리서치센터

표14 ASCO 참여 기업 및 발표 내용

발표일시	후보물질	원 개발사	파트너사	Track	제목	비고
6/2 8:00~11:30	apatinib	Advenchen	Hengrui /LSKBio(HLB)	육종	Apatinib for advanced osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: An open label phase 2 clinical trial.	포스터 논의 세션 참여
	apatinib	Advenchen	Hengrui /LSKBio(HLB)	육종	Efficacy and safety of apatinib in advanced soft tissue sarcoma: A multi-center, open-label phase II clinical trial.	
6/2 13:15~16:45	apatinib	Advenchen	Hengrui /LSKBio(HLB)	두경부암	Phase II trial of apatinib in patients with recurrent and/or metastatic adenoid cystic carcinoma of the head and neck: Updated analysis.	
6/3 8:00~11:30	apatinib	Advenchen	Hengrui /LSKBio(HLB)	폐암 (전이성 비소세포)	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of apatinib or placebo plus gefitinib as first-line treatment in patients with EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).	
	poziotinib	Hanmi	Spectrum	폐암 (전이성 비소세포)	A phase 2 study of poziotinib in patients with EGFR or HER2 exon 20 mutation-positive non-small cell lung cancer.	
	YH25448	Zenosco	Yuhan (Oscotec)	폐암 (전이성 비소세포)	YH25448, a 3rd generation EGFR-TKI, in patients with EGFR-TKI-resistant NSCLC: Phase I/II study results.	
	apatinib	Advenchen	Hengrui /LSKBio(HLB)	소화기계(대장직장) 종양	Apatinib as a salvage treatment for refractory metastatic colorectal cancer.	
6/4 8:00~11:30	apatinib	Advenchen	Hengrui /LSKBio(HLB)	소화기계 (대장직장 제외) 종양	Development of non-hematological adverse events in apatinib-treated gastric cancer and their association with clinical outcome: Results from a phase IV study.	
	apatinib	Advenchen	Hengrui /LSKBio(HLB)	소화기계 대장직장 제외) 종양	Anti-programmed death-1 antibody SHR-1210 (S) combined with apatinib (A) for advanced hepatocellular carcinoma (HCC), gastric cancer (GC) or esophagogastric junction (EGJ) cancer refractory to standard therapy: A phase 1 trial.	
6/4 13:15~16:45	oraxol	Hanmi	Athenex	개발중인 치료법 (임상약물학, 실험적 치료법)	An open-label, randomized cross-over bioavailability and extension study of oral paclitaxel and HM30181 compared with weekly intravenous (IV) paclitaxel in patients with advanced solid tumours.	
	pexa-vec	Sillajen	Transgene	개발중인 치료법 (면역항암)	Single intravenous preoperative administration of the oncolytic virus Pexa-Vec to prime anti-tumor immunity.	
	vactosertib	Medpacto		개발중인 치료법 (면역항암)	Association of TGF-β responsive signature with anti-tumor effect of vactosertib, a potent, oral TGF-β receptor type I (TGFBR1) inhibitor in patients with advanced solid tumors.	
6/4 13:15~16:45	apatinib	Advenchen	Hengrui /LSKBio(HLB)	부인과 종양	Apatinib, a novel VEGFR inhibitor, combined with oral etoposide in patients with platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer: A single-arm, open-label, phase 2 study.	포스터 논의 세션 참여

자료: ASCO, 메리츠증권 리서치센터

들어가기에 앞서: 어떻게 임상 결과를 읽을 것인가?

RECIST 기준 ver 1.1과 관련 용어

RECIST 기준은 고형암 치료제의 반응 정도를 측정하는 평가기준이다. '00년에 발표된 이후 '09년에 업데이트를 거쳤다. 종양의 크기 변화를 총 4단계(PD, SD, PR, CR)로 구분한다.

표15 RECIST 기준 ver 1.1과 관련 용어 설명

RECIST 1.1 기준 관련 용어	설명
PD(Progressive Disease)	종양 직경이 20%이상 커지거나, 새로운 병변이 발생했을 경우→치료방식 변경
SD(Stable Disease)	종양 직경이 PR과 PD가 -30%~+20%사이로 변했을 경우
PR(Partial Response)	종양이 30%이상 줄어든 경우. 부분관해라고도 함
CR(Complete Response)	종양이 소멸되거나 10mm미만으로 줄어든 경우. 완전관해라고도 함
관련 용어	설명
ORR(Overall Response Rate)	정의된 기간 동안 종양이 특정 크기 이상으로 줄어든 환자의 비율(PR+CR)
DC(Disease Control)	종양의 크기가 줄어들거나 변하지 않은 수치들의 합(PR+CR+SD)
SR(Survival Rate)	치료 시작 후 일정기간 지나 생존한 사람의 비율
OS(Overall Survival)	특정 시간 이후 생존한 사람의 비율. 해당 질환으로 사망하지않더라도 사망 인정
CSS(CauseSpecific Survival)	OS와 유사하나, 특정 시간이후 해당 질환으로 인한 사망자만 사망으로 인정
DFS(Disease Free Survival)	암 치료 후 특정 시간동안 재발하지 않은 사람의 비율
PFS(Progression Free Survival)	치료받는 환자 중 PD로 바뀌거나 사망직전까지의 기간
HR(Hazard Ratio)	실험군/대조군, 1보다 작으면 임상실험 약물의 효과가 대조군보다 좋다는 뜻

자료: 메리츠증권 리서치센터

임상시험 결과를 그리는(visualize) 방식

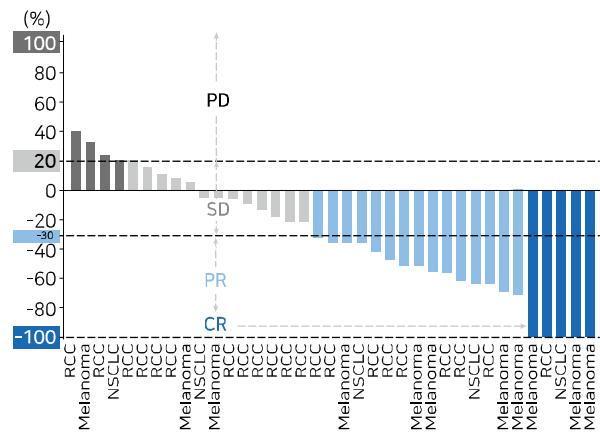
임상시험의 결과는 환자 개개인의 수많은 변화를 포함하고 있다. 그렇기 때문에 이를 눈에 한 눈에 보이도록 그리는(visualize) 방식도 매우 다양하다. 현장에서 자주 사용하고 있는 방식은 다음과 같다.

표16 임상시험 결과를 그리는(visualize) 방식

그리는(visualize) 방식	설명
Waterfall Plot	<ul style="list-style-type: none"> 치료 시작시 종양크기를 기준('0')으로, 환자별 종양 크기 변화를 막대로 기록한 표 각각의 막대가 한명의 환자를 의미 왼쪽부터 종양의 크기가 가장 크게 증가한 환자, 크기 변화가 작아질수록 우측에 표시 0이하의 값과 PR기준보다 아래에 있는 환자(막대)가 많을수록 긍정적 해석 가능
Swimmer Plot	<ul style="list-style-type: none"> 실험 집단이나 환자별로 진행기간과 반응들을 막대그래프로 기록해놓은 표 각각의 막대가 한명의 환자를 의미 X축에는 기간, Y축에는 집단별 혹은 환자별 데이터가 들어가는 것이 일반적 PR,CR 등 실험 약물에 대한 환자들의 반응을 막대에 표시.
Spider Plot	<ul style="list-style-type: none"> 치료 시작시 종양크기를 기준('0'), 각 환자별 종양의 크기 변화를 선 그래프로 표시 시간흐름에 따른 환자의 종양크기 변화를 모두 관찰 가능한 장점 X축에 시간, Y축에 종양의 크기변화를 사용 0이하와 PR기준보다 많이 감소하는 환자(선 그래프)가 많을수록 긍정적 해석 가능
Kaplan-Meier Curve	<ul style="list-style-type: none"> 시간 경과에 따라 그룹별 생존율 혹은 PFS 변화를 기록한 표 X축에 시간, Y축에 생존률 등이 기준점 해당 실험약물을 투여한 환자집단의 생존율이 높을(위쪽)수록 긍정적 해석 가능

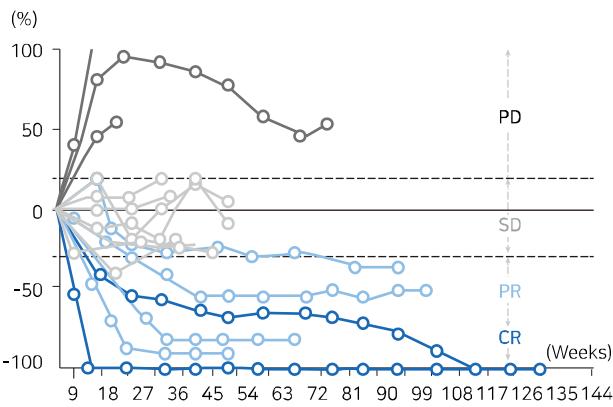
자료: 메리츠증권 리서치센터

그림43 Waterfall Plot 입상데이터 예시



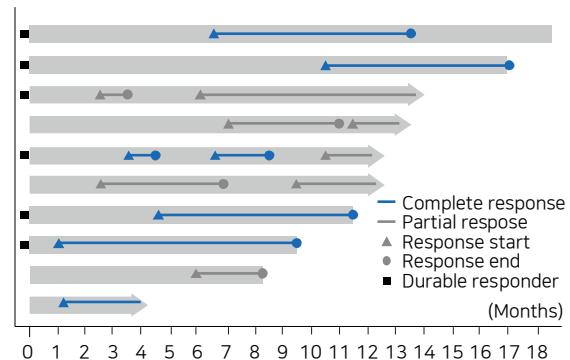
자료: Nektar, 메리츠종금증권 리서치센터

그림45 Spider Plot 임상데이터 예시



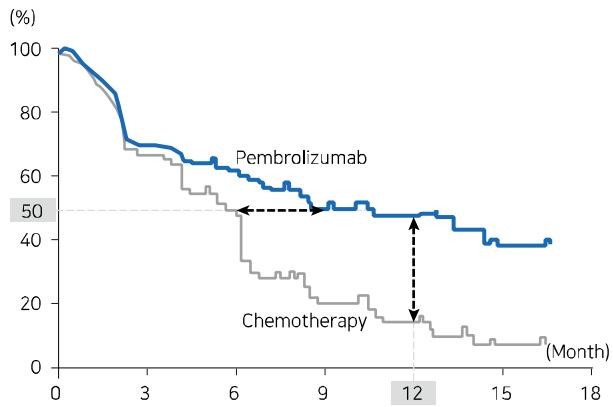
자료: Incyte, 메리츠종금증권 리서치센터

그림44 Swimmer Plot 입상데이터 예시



자료: SAS, 메리츠종금증권 리서치센터

그림46 Kaplan-Meier Curve 임상데이터 예시



자료: Merck, 메리츠종금증권 리서치센터

표17 Hazard Ratio 임상데이터 예시

Subgroup	Nivo + Chemo n	Chemo n	Unstratified HR	Unstratified HR (95% CI)
전체	177	186	0.71	
<65세 이하	91	98	0.59	
≥65세 이상	86	88	0.85	
남성	130	125	0.7	
여성	47	61	0.7	
미국	25	15	0.65	
유럽	90	92	0.59	
아시아	36	43	0.72	
그외지역	26	36	1.12	
ECOG PS 0	59	57	0.88	
ECOG PS 1	117	127	0.64	
Squamous	43	46	0.92	
Non-squamous	134	140	0.68	
TMB high(≥10 mut/Mb)	43	48	0.56	
TMB low(<10 mut/Mb)	54	59	0.87	

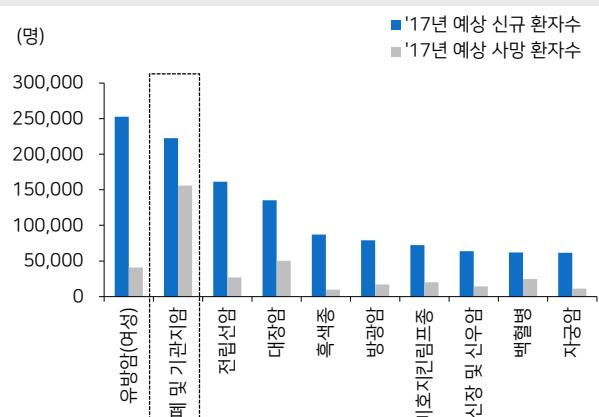
자료: ASCO, 메리츠종금증권 리서치센터

폐암: 항암제 시장에서
매우 중요한 위치

1. 폐암 치료, 패러다임의 변화

이번 ASCO에서 가장 뜨거웠던 테마는 폐암이다. PD-(L)1 저해제를 개발하고 있는 머크, BMS, 로슈 3사가 모두 폐암 치료에 관한 대규모 임상 결과를 발표했다. 폐암은 암으로 인한 사망원인 1위를 차지하고 있는 대표적 난치성 암이다. 환자가 많다는 점, 새로운 치료제가 지속적으로 개발되어 왔다는 점 때문에 폐암치료제는 전체 암 치료제 시장의 약 20% 이상을 차지한다. 전체 발병 환자의 80% 이상이 걸리는 비소세포폐암(Non-small cell lung cancer; NSCLC)은 글로벌 제약사들의 개발 열기가 가장 뜨거운 분야다.

그림47 2017년 미국의 암 발병 및 암별 사망에 관한 전망



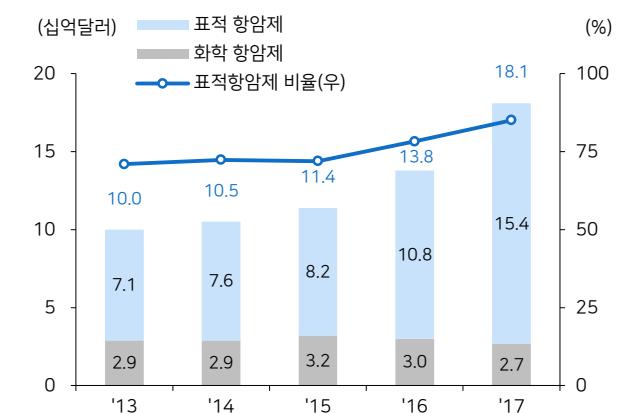
자료: NCI, 메리츠종금증권 리서치센터

그림48 '16년 국내 암별 사망자수



자료: 국가암정보센터, 메리츠종금증권 리서치센터

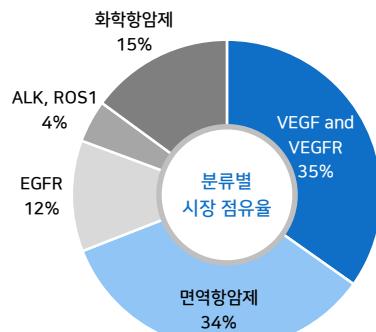
그림49 NSCLC 항암제 시장 추이



주: 전년도 2분기부터 해당년도 1분기까지 1년간 누적 판매량임

자료: NRDD, 메리츠종금증권 리서치센터

그림50 '17년 치료제 분류별 시장 점유율



자료: NRDD, 메리츠종금증권 리서치센터

바이오마커를 활용하는 대표적 암 발병에 대한 위험요인 파악, 예후에 대한 판단, 그리고 치료의 반응을 확인하기 위해 바이오마커를 활용하는 대표적인 암이기도 하다. 특히 최근 들어 글로벌 제약 업계의 전폭적인 투자가 이루어 지면서 시장이 더욱 세분화되기 시작했다. 특정 바이오마커 (EGFR, ALK, PD-L1)의 발현 여부에 따라 추천되는 1차 치료제가 달라졌으며, EGFR 분야의 경우 기존 치료제에 의해 발생하는 특정 변이 (T790M)를 타겟하는 치료제까지 등장한 상태다.

표18 2006년 기준 비소세포폐암 치료 가이드라인

		First Line		Second Line	
조직검사	편평상피세포암	Chemo		Chemo	
		Gefitinib		Chemo	
비편평상피세포암	EGFR+	EGFR+	Erlotinib Bevacizumab base	Chemo Chemo	
		Others	Chemo		Erlotinib

자료: IQVIA, NCCN, 메리츠종금증권 리서치센터

표19 2016년 기준 비소세포폐암 치료 가이드라인

		First Line		Second Line		Third Line	Fourth Line
조직검사	편평상피세포암	Chemo Portrazza		Afatinib Nivolumab		Chemo Chemo	
				EGFRT790M+ Chemo	Osimertinib Atezolizumab Nivolumab	Chemo Chemo	
비편평상피세포암	EGFR+	Afatinib Gefitinib Erlotinib	EGFRT790M+ Chemo	Afatinib Ceritinib Chemo Crizotinib Chemo Pembrolizumab	Osimertinib Atezolizumab Nivolumab Alectinib Ceritinib Pembrolizumab	Chemo Chemo	
				EGFRT790M- Chemo	Erlotinib Pembrolizumab	Pembrolizumab	Chemo
		ALK+	Crizotinib	Alectinib Ceritinib Chemo Crizotinib Chemo Pembrolizumab	Chemo Atezolizumab Nivolumab Alectinib Ceritinib Pembrolizumab	Chemo Chemo	
	PD-L1+	Pembrolizumab		Nivolumab Atezolizumab		Chemo Chemo	
	EGFR-/ALK-/PD-L1-	Bevacizumab base		Ramucirumab base Erlotinib		Chemo Chemo	
	Others			Chemo			
		nab paclitaxel				Chemo	

자료: IQVIA, NCCN, 메리츠종금증권 리서치센터

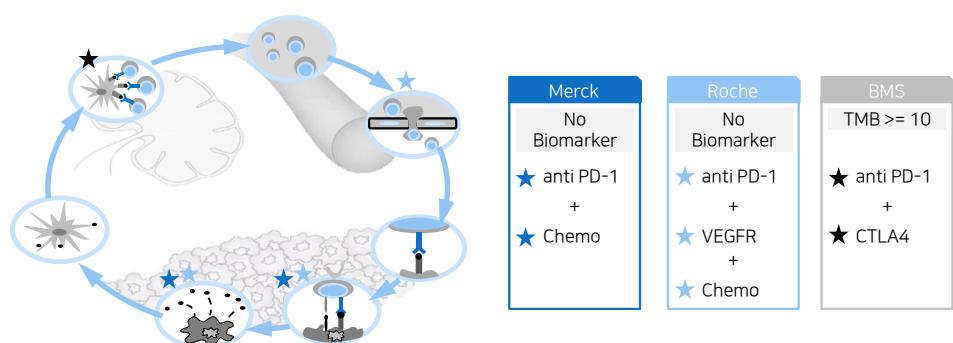
1차 치료제 지위 획득을 위한 전쟁

특히 1차 치료제 자리를 차지하기 위한 전쟁이 치열하다. 이제까지의 면역관문억제제가 종양세포의 PD-L1 발현율이 높은 경우만을 공략했다면 이번엔 달랐다. 로슈(ICI+VEGFR+Chemo)와 머크(ICI+Chemo)가 먼저 PD-L1발현율에 관계 없이 병용 요법을 통해 좋은 결과를 발표했다. 뒤이어 BMS(ICI+ICI)가 종양변이부담(Tumor mutation burden; TMB)이 높은 환자를 대상으로 병용요법을 통해 PD-L1발현율에 관계 없이 긍정적인 결과가 나왔음을 입증했다.

키트루다의 판정승

모든 회사가 대조군 대비 유의미한 결과를 도출했으나, 로슈는 3제 병용이었다는 점, BMS는 애초에 PD-1 저해제에 반응을 잘 하는 환자를 대변하는 것으로 알려진 TMB가 높은 환자군에서만 유의미한 반응이 나왔다는 점에서 한계를 노출했다. 그에 따라 폐암 치료제로서의 키트루다의 가치가 가장 크게 부각되었다.

그림51 머크, 로슈, BMS의 폐암 치료를 위한 항암면역순환 공략 방법



자료: 메리츠종금증권 리서치센터

표20 비소세포폐암 1차 치료제 임상3상 (중간)결과

개발사	임상 디자인	종양 세부 종류	Biomarker	ORR	PFS	OS
머크	Chemo ± 키트루다	비편평상피세포	없음	47.6% vs 18.9%	HR=0.52 (p<0.01)	HR=0.49 (p<0.01)
로슈	Chemo + 아바스틴 ± 티센트릭	비편평상피세포	없음	64% vs 48%	HR=0.62 (p<0.01)	긍정적
BMS	옵디보 + 여보이 vs Chemo	편평상피세포 포함	TMB≥10 m/Mb	45.3% vs 26.9%	HR=0.58 (p<0.01)	측정 중

자료: ASCO, 메리츠종금증권 리서치센터

2. 항암면역치료에서 싸이토카인의 역할 재확인 – Nektar

임상 결과 발표 이후

-41.8% 폭락

넥타가 발표한 NKTR-214와 옵디보의 병용 임상 중간 결과에 대해서는 주식시장에서 폐암만큼이나 뜨거운 반응을 보였다. 넥타는 지난 2월 옵디보, 여보이를 개발중인 BMS와 총 금액 약 4조원에 달하는 공동 연구 계약을 발표한 바 있다.

IL-2의 실패?

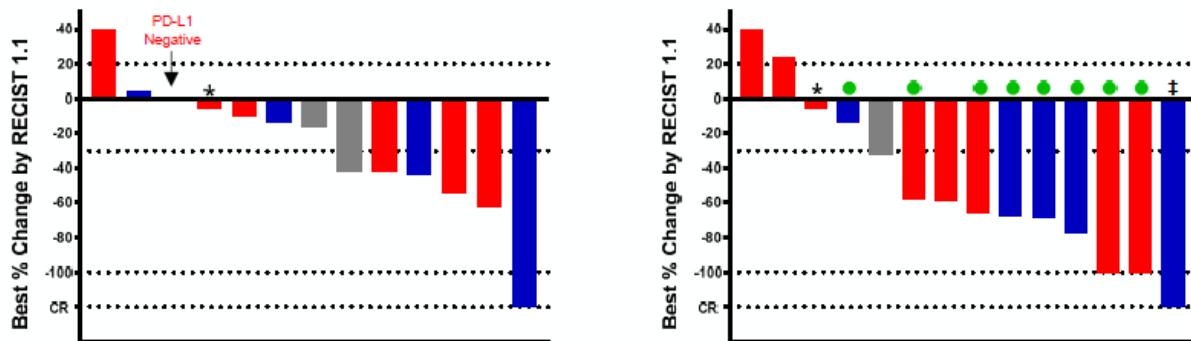
추가 환자 모집 이후 반응률 감소

넥타는 이 계약을 성사시키기 한 흑색종, 신장암, 비소세포폐암 환자 대상 임상의 추가 결과를 발표했다. 표면적인 결과는 실망스러웠다. 지난 2017년 11월 SITC(The Society for Immunotherapy of Cancer)에서 발표한 결과인 흑색종 환자군의 ORR 80%, 신장암 환자군의 ORR 64% 보다 좋지 않은 결과가 도출되었기 때문이다. 추가적인 환자를 모집하여 2018년 5월말 기준으로 측정된 결과상 흑색종 환자군의 ORR은 50%, 신장암 환자군의 ORR은 46%였다.

'투여 기간'이라는 요소가 반영되지 않음

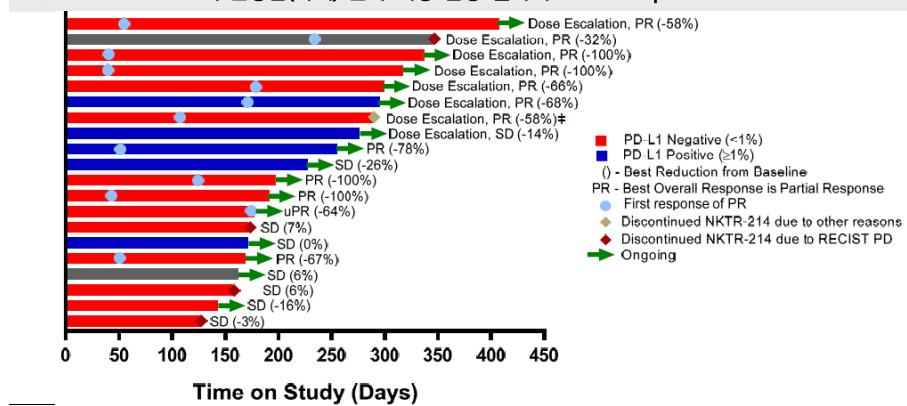
그러나 이는 임상 결과 해석방식의 차이 때문에 발생한 일이다. 이번에 넥타가 임상 결과를 발표하는데 사용한 Waterfall plot은 환자가 처음 방문한 시점의 종양 크기를 '0'으로 설정하고 그 크기의 변화만을 표기한다. 따라서 시간의 경과를 보여주지 못한다는 단점이 있다. 이를 보완하기 위해 최근 연구자들은 Swimmer plot, Spider plot 등을 활용한다. 주가 폭락 이후 넥타는 해당 임상 결과를 Swimmer plot으로 정리하여 발표했다.

그림52 신장암 환자 대상 임상에서 기존 환자군의 종양 크기 감소 확인 (좌측 '17년 11월, 우측 '18년 5월)



자료: Nektar, 메리츠증권 리서치센터

그림53 NKTR-214의 신장암(아래) 환자 대상 임상 결과의 Swimmer plot



자료: Nektar, 메리츠증권 리서치센터

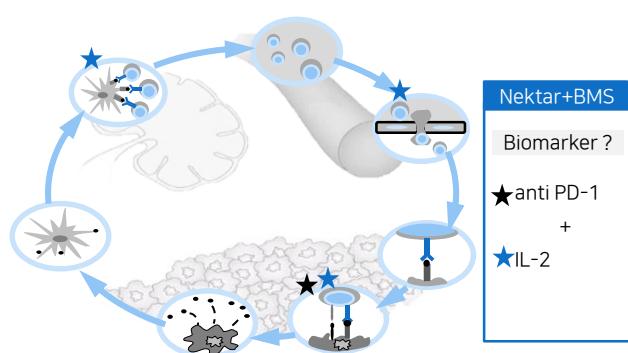
아직 속단하기 이릅

이를 살펴보면 대부분의 환자가 치료를 지속하고 있음을 알 수 있으며, 추가된 환자의 경우 아직 반응이 나타나기 전의 상황에서 측정된 데이터이기 때문에 장기 투여에 따른 효과를 파악할 수 없는 상황이다. 실제로 추가로 등록된 환자들의 임상 참여 기간 중간값은 흑색종과 신장암에서 각각 2.8, 4.1개월에 불과했다. 기존 환자들의 경우 장기 투여에 따라 반응률이 전반적으로 향상됐다. 즉, 아직 효과를 확인하기 다소 이른 시점에서 결과를 해석했기 때문에 발생한 문제 일 수 있다. 뿐만 아니라 넥타는 IL-2를 활성화시키는 과정에서 기대되었던 종양세포의 PD-L1 발현비율 증가를 입증했다. 회사는 이번 결과를 토대로 연내 임상 3상에 진입하겠다는 입장이다.

제넥신의 Hyleukin이 도출해 낼
향후 임상 결과에 주목

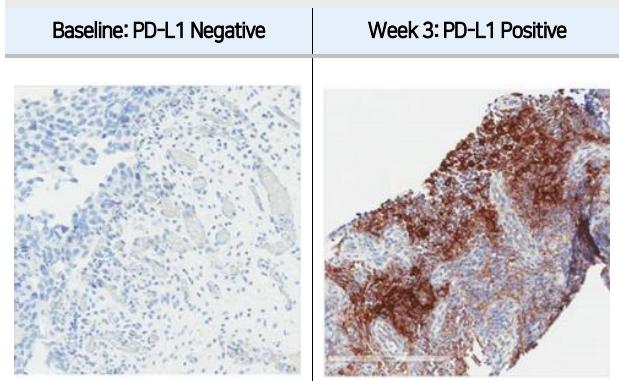
따라서 넥타의 진행상황을 면밀하게 분석하며 임상을 개발해 나가고 있는 제넥신의 가치에 변화가 생겼다고 보기 어렵다. 제넥신이 개발중인 Hyleukin은 IL-2와 마찬가지로 T세포의 활성화를 촉진하고 종양미세환경을 조금 더 면역세포가 활동하기 좋은 방향으로 바꾸어주는 역할을 수행한다. 따라서 NKTR-214가 도출하는 임상결과와 유사한 성과를 도출해 낼 가능성성이 높다. 현재 진행중인 병용임상 결과에 주목해야 하는 이유다.

그림54 넥타와 BMS의 항암면역순환 공략 방법



자료: 메리츠증권 리서치센터

그림55 NKTR-214 투여 이후 변화된 종양미세환경



자료: Nektar, 메리츠증권 리서치센터

3. TGF- β , 이중항체 M7824를 통해 가능성 확인

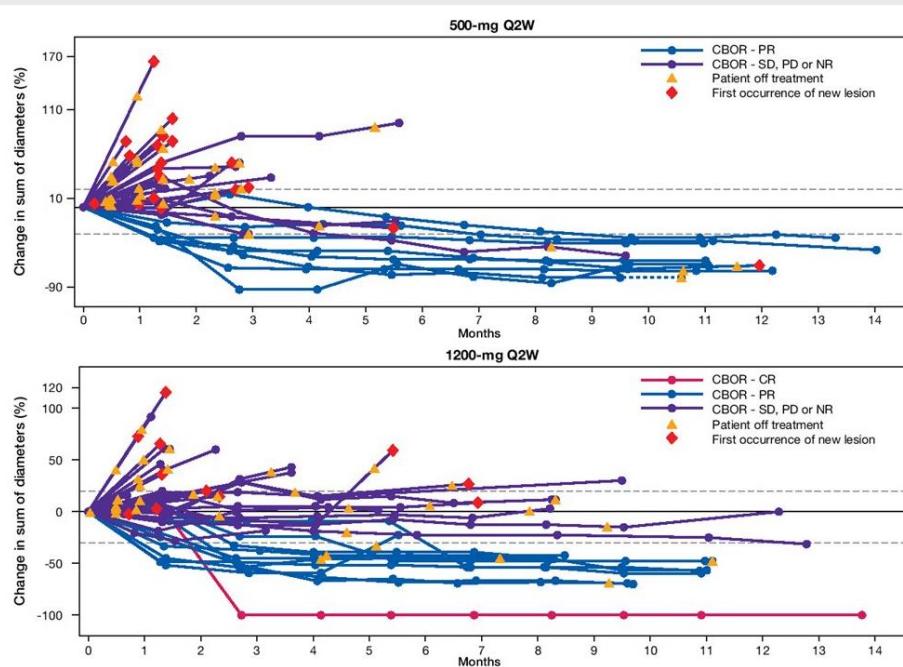
M7824:

PD-L1 + TGF- β 이중항체

Merck KGaA가 개발하고 있는 M7824는 TGF- β 저해제와 PD-L1 저해제를 모두 포함하고 있는 이중항체다. 이번 ASCO에서는 M7824를 이용하여 1차 항암화학요법 및 표적치료제에 실패한 비소세포폐암 환자를 대상으로 진행중인 임상 1상의 중간 결과가 공개됐다. 적정 용량으로 절정된 1,200mg 2주간격 투여군에서 측정된 ORR은 PD-L1 양성 환자에서 40.7%, PD-L1 발현율 80% 이상인 환자에서 71.4% 이었다.

동일한 수준의 환자군이 아니고 임상 디자인도 매우 다르기 때문에 타 결과와 단순 비교는 불가능하지만, 현재 1차 치료 영역에서 키트루다 + Chemo 병용요법과 같은 치료들이 40~65% 수준의 ORR을 보여주고 있는 것을 참고한다면 충분히 지켜볼 만한 데이터라 할 수 있다.

그림56 M7824의 비소세포폐암 환자 대상 임상 1상 중간 결과



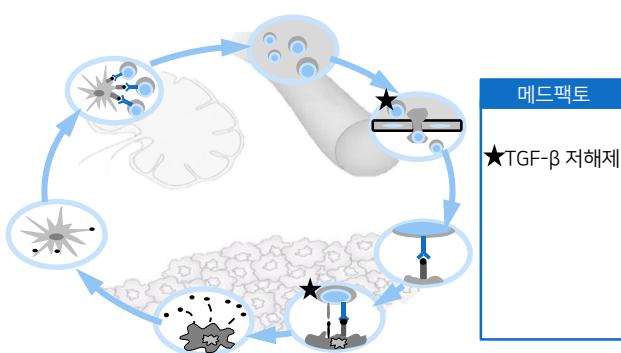
자료: Merck KGaA, 메리츠증권 리서치센터

안전성, 내약성 및 병용가능성 확인

바이오마커 확립 및 병용임상 진입 계획

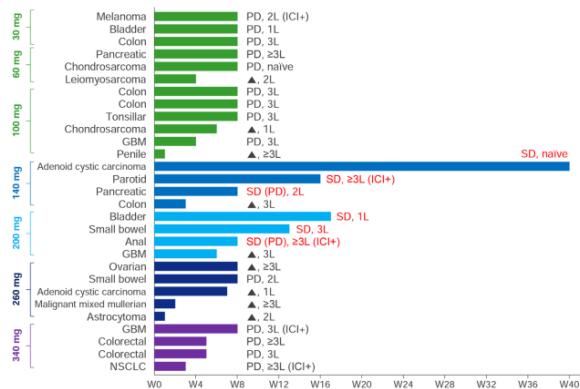
TGF- β 저해제 vactosertib의 단독요법 임상 1상 결과를 발표한 국내기업 메드팩토역시 이러한 관점에서 주목할 만 하다. 메드팩토는 vactosertib을 이용하여 고형암 환자 34명을 대상으로 임상 1상을 진행했다. 용량 증량을 제한하는 독성은 관찰되지 않았으며, 시장에 우려를 낳았던 폐부종이 발생한 1명의 환자는 입원 치료후 완전히 회복된 것으로 밝혀졌다. 따라서 향후 이와 유사한 부작용이 발생 한다 하더라도 관리 가능할 가능성이 높다.

또한 140mg이상의 용량에서 일부 환자의 질병 진행이 억제(Stable Disease)되는 결과를 도출했다. 이에 따라 1일 200mg, 400mg으로 최종 용량을 확정하고 임상 2상을 진행할 계획이다. 반응하는 환자를 더욱 측정하고자 암세포의 TGF- β 의 활성을 측정하는 지표인 F-TBRS를 바이오마커로 활용하는 방법 역시 확인 중에 있다. Vactosertib이 타겟하는 TGF- β 는 현재 면역관문억제제와 병용하여 긍정적인 효과를 도출할 것이 기대되는 유력한 후보인 만큼 글로벌 제약사와 협업하여 병용임상연구를 연내 진입할 예정이다.

그림57 TGF- β 저해제가 가진 항암면역활성화 기능

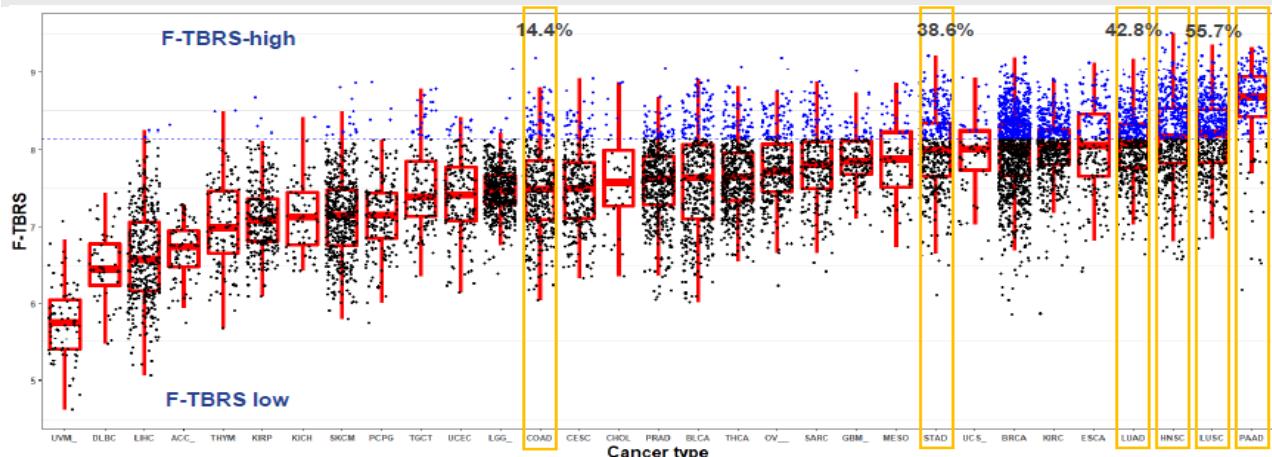
자료: 메리츠증권 리서치센터

그림58 Vactosertib 임상 1상 결과의 Swimmer plot



자료: 메드팩토, 메리츠증권 리서치센터

그림59 암의 종류별 섬유아세포의 TBRS 활성화 정도



자료: 메드팩토, 메리츠증권 리서치센터

4. 표적치료제의 개발 방향을 뒤집다 - Loxo

LOXO-292:

높은 선택성을 갖는 표적치료제

면역관문억제제의 도움 없이 단독 요법만으로 폐암에서 유의미한 성과를 도출해 낸 후보물질도 있었다. Loxo의 LOXO-292가 그 주인공이다. 이 물질은 변이된 RET 유전자를 표적으로 제작되었다. RET 유전자가 변이될 경우 비소세포폐암, 갑상선암, 췌장암 등이 발생할 수 있다. 이중 비소세포폐암에서는 약 2%의 환자가, 갑상선유두암에서는 약 20%의 환자가, 췌장암에서는 1% 미만의 환자가 RET 변이에 의해 암이 발생하는 것으로 알려져 있다.

암 → 표적유전자 선별 방식 아닌

표적유전자 선별 → 치료 방식

LOXO-292의 임상 1상 디자인은 기존 방식과는 다르게 설계되어 있다. 일반적으로 표적치료제는 암을 하나로 특정하고 해당 암환자 중에서 특정 유전자 변이만을 갖는 사람만을 임상에 등록시키는데, 반대로 기존 치료법에 효과가 없고 RET 변이를 가진 모든 암 환자를 등록 대상으로 삼았다. 그 결과 비소세포폐암 환자 38명, 갑상선암 환자 9명 등 총 82명의 환자가 임상에 참여했다.

표21 NSCLC에서의 유전자 변이 발생 빈도 및 치료제 허가 여부

유전자 변이	발병빈도	NSCLC 치료제로 허가 받은 치료제	다른 암에 대해 허가 받은 치료제
ALK	3~7%	O	X
BRAF	1~3%	X	O
DDR2	~4%	X	O
EGFR	10~35%	O	X
FGFR1	20%	X	X
HER2	2~4%	X	O
KRAS	15~25%	X	X
MEK1	1%	X	O
MET	2~4%	O*	X
NRAS	1%	X	X
PIK3CA	1~3%	X	X
PTEN	4~8%	X	X
RET	1%	X	O
ROS1	1%	O	X

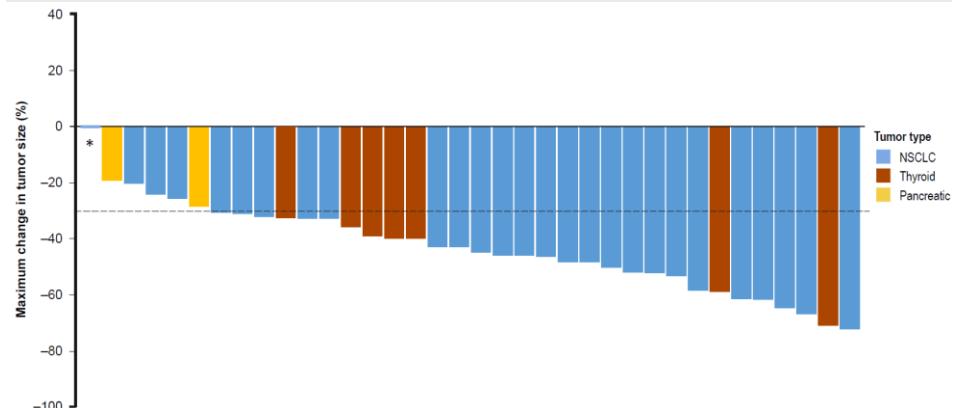
*주: Crizotinib이 MET 변이 환자에 대해 유효성이 있음이 일부 사례연구를 통해 보고됨

자료: My cancer genome, 메리츠종금증권 리서치센터

높은 선택성을 갖는 표적 치료제의 필요성

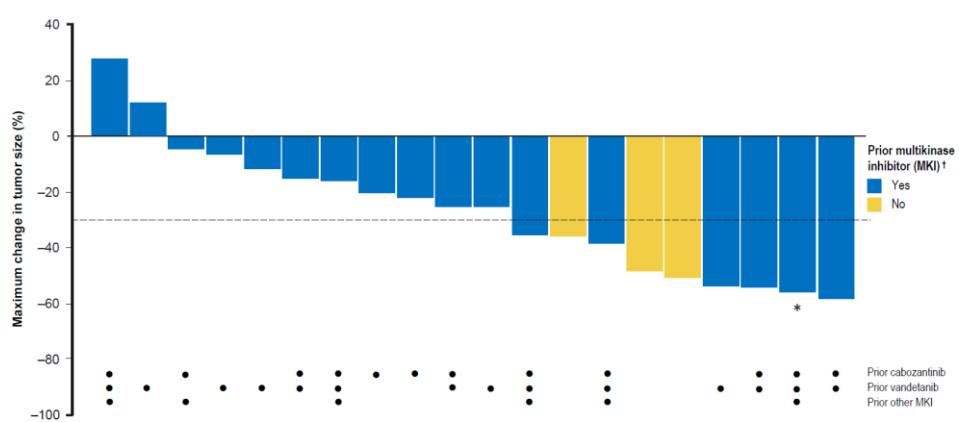
결과는 놀라웠다. 등록된 대부분의 환자가 항암제에 반응했다. 세부적으로 나눠보면 RET fusion 변이 환자의 ORR은 77%, RET mutant 변이 환자의 ORR은 45%가 도출되었다. 뿐만 아니라 LOXO-292는 중추신경계에서도 그 활성을 나타내, 뇌전이 환자의 종양이 감소되는 효과 역시 나타냈다. 높은 선택성을 갖는 표적치료제의 개발 역시 필요한 이유다.

그림60 LOXO-292의 RET fusion 변이 환자 대상 임상 결과



자료: Loxo, 메리츠종금증권 리서치센터

그림61 LOXO-292의 RET mutat 변이 환자 대상 임상 결과



자료: Loxo, 메리츠종금증권 리서치센터

유한양행과 오스코텍이 공동개발 중인 YH25448 긍정적 임상결과 발표

국내 업체인 오스코텍과 유한양행이 공동개발하고 있는 YH25448도 표적치료제다. Poster Session에서 큰 주목을 받으며 긍정적인 1/2상 결과 발표했다. 주요 평가 대상이었던 T790M 변이 양성 환자에서 최대 86%의 반응률을 도출했다. 용량을 증량하며 평가하는 임상 1상에서 증량을 제한하는 독성(Dose Limiting Toxicity; DLT)은 발견되지 않았으며, 심각한 부작용 역시 매우 낮은 수준으로 발현되어 안전성 또한 입증했다.

현장 관계자들과의 Q&A

Q) 임상 결과 간단히 소개 부탁

A) 임상을 총 3개 단계로 디자인했다. Part A에서는 용량을 증량하면서 독성을 평가하고 Part B로 넘어가 40mg부터 240mg까지의 용량에 대한 효과를 확인했다. 그 결과 240mg으로 용량을 확정하고 현재 Part C에 대한 환자를 모집 중에 있다. 1차 및 2차 치료제로서의 가능성을 확인할 예정으로 총 100명의 환자를 모집 할 계획이다.

Q) 향후 임상 계획은?

A) 연내 Part C를 완료하고 내년 임상 3상 진입할 계획이다. 현재 글로벌 수준의 임상 3상을 진행하기 위한 CMO 업체를 선정하여 생산 기술을 이전하고 있는 단계다. 원료의약품 생산은 유한화학이 담당하고 완제 생산을 의뢰할 예정이다.

Q) 타그리소라는 매우 강력한 경쟁자가 있는데 개발 전략은?

A) YH25448은 아직 초기단계이긴 하지만 경쟁약물대비 탁월한 안전성을 가지고 있으며, 뇌전이 환자에 대한 효과도 우월한 것으로 예상된다. 임상 2상에서 1차 및 2차 치료제로서의 가능성을 확인하고 빠르게 임상 3상을 진행하여 한국 및 아시아 국가에 대한 빠른 진출을 준비할 예정이다. 이와 동시에 선진시장 진출을 위한 파트너를 찾아 나가는 과정을 적극적으로 진행하고 있다.

5. ADC 도 계속해서 성과가 나온다. – Immunomedics

Trop-2 + 화학항암제 ADC

IMMU-132는 Trop-2라는 매우 독특한 표적을 항체-약물 복합체(antibody-drug conjugate; ADC) 기술로 공략하는 치료제다. 종양세포의 표면의 Trop-2 표적으로 작용하는 항체 sacituzumab에 기존 화학항암제인 irinotecan을 변형한 govitecan을 연결해 놓았다.

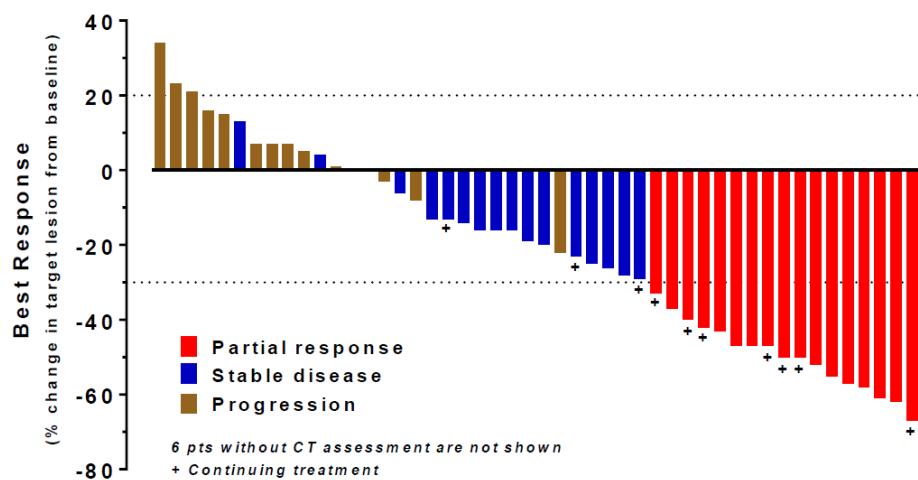
기존 치료법 대비 우수성 확인

Trop-2는 모든 종류의 유방암에 동일하게 분포되어 있다고 알려져 있다. 그에 따라 회사는 치료제 개발이 잘 되지 않는 분야부터 차근차근 공략해 나가고 있다. 이번 ASCO에서는 유방암 4기 환자 중 가장 많은 수의 환자군이 속해있는 에스트로겐 수용체(ER) 변이 양성, HER2 변이 음성 환자 대상 임상 1/2상 데이터를 발표했다. 이전에 항암치료요법을 받은 환자군을 타겟으로 2차치료제로서의 가능성을 확인했는데, 기존의 치료법(PFS 3~5개월, ORR 10~20%)에 비해 우수한 (PFS 6.8개월, ORR 31%) 결과를 도출했다.

Unmet needs 가 높은 분야부터
차근차근 시장 확대

IMMU-132이는 이보다 더욱 희귀하고 unmet needs 가 높은 ER(-), AR(-), HER2(-) 인 삼중음성유방암에 대한 긍정적 임상결과를 이미 도출하고 FDA로부터 혁신치료제(Breakthrough therapy)로 지정 받은 바 있으며, 현재 허가 신청 단계에 접어들었다. 이뮤노메딕스는 이와 같이 Unmet needs가 강한 세부 분야부터 차근차근 개발을 진행해 적응증 및 대상 시장을 확대해 나갈 계획이다.

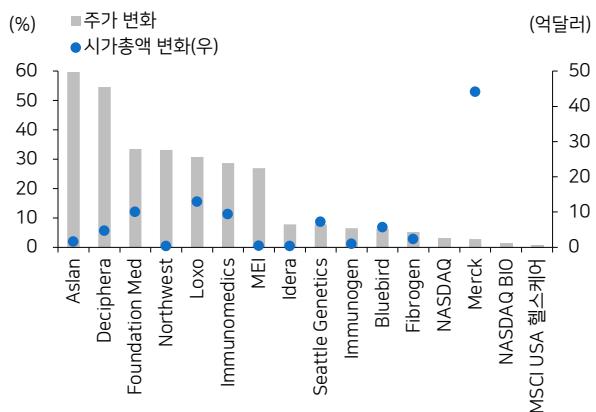
그림62 IMMU-132의 ER(+)/HER2(-) 유방암 대상 임상 결과



자료: Immunomedics, 메리츠종금증권 리서치센터

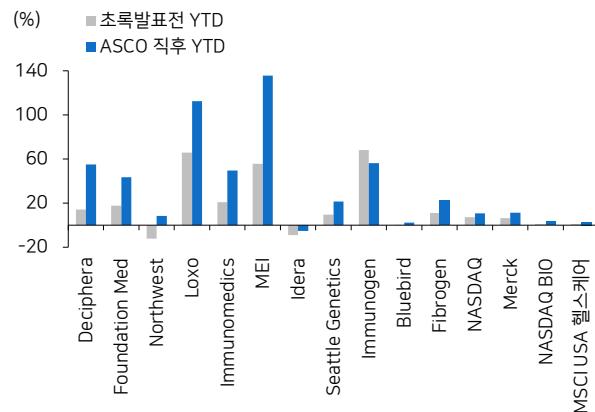
ASCO관련 기업의 초록 발표 전(5/16)과 행사 마지막날(6/5) 종가 추이

그림63 2018 ASCO 전/후 주가 상승률



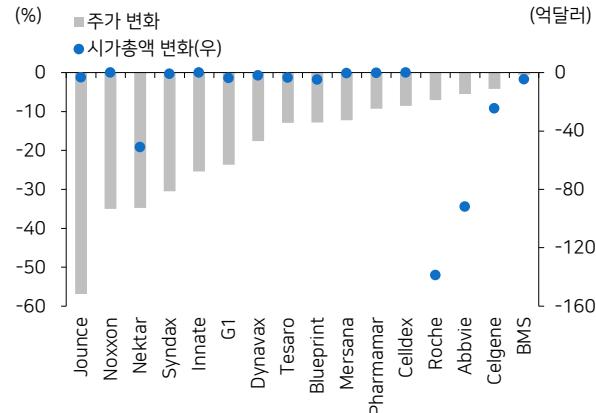
자료: Bloomberg, 메리츠종금증권 리서치센터

그림64 2018 ASCO 전/후 YTD 수익률(주가 상승 기업)



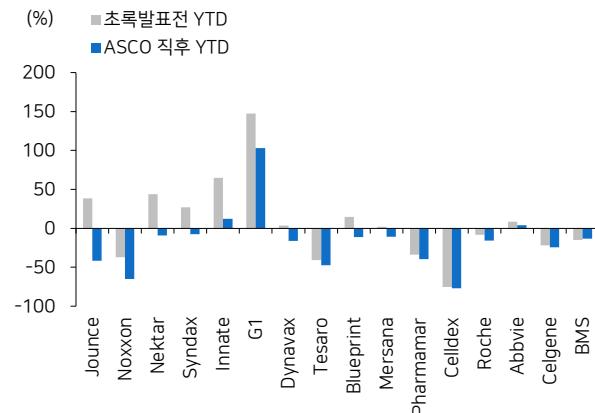
자료: Bloomberg, 메리츠종금증권 리서치센터

그림65 2018 ASCO 전/후 주가 하락률



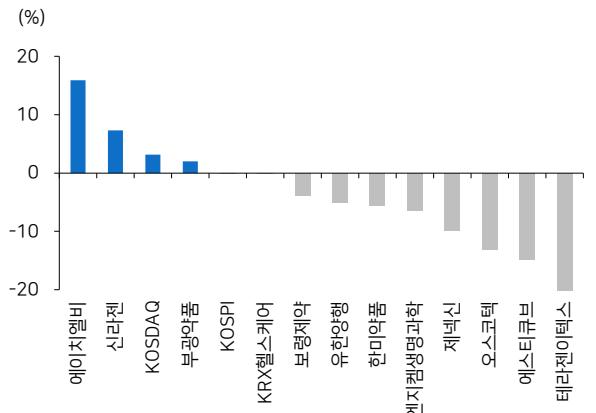
자료: Bloomberg, 메리츠종금증권 리서치센터

그림66 2018 ASCO 전/후 YTD 수익률(주가 하락 기업)



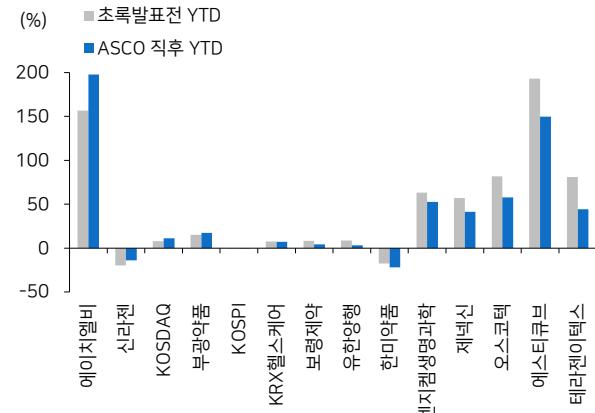
자료: Bloomberg, 메리츠종금증권 리서치센터

그림67 2018 ASCO 전/후 주가 수익률(국내 기업)



자료: QuantiWise, 메리츠종금증권 리서치센터

그림68 2018 ASCO 전/후 YTD 수익률(국내 기업)



자료: QuantiWise, 메리츠종금증권 리서치센터

표22 2018 ASCO Looser & Gainer

국가	기업명	ASCO 중 주가변화(%)	시가총액(백만달러)	초록발표전 YTD(%)	ASCO 직후 YTD(%)
미국	Aslan	59.7	317.1	N/A	N/A
	Deciphera	54.6	1,302.8	14.1	55.0
	Foundation Med	33.4	3,968.6	17.7	43.3
	Northwest	33.1	115.4	-12.2	8.4
	Loxo	30.7	5,485.1	65.7	112.6
	Immunomedics	28.7	4,202.1	20.7	49.5
	MEI	26.9	154.9	55.7	135.7
	Idera	7.8	449.8	-9.0	-5.2
	Seattle Genetics	7.8	9,976.1	9.3	21.5
	Immunogen	6.5	1,525.9	68.0	56.1
	Bluebird	6.3	9,505.1	0.2	2.3
	Fibrogen	5.1	4,618.8	11.0	22.2
	NASDAQ	3.2		7.2	10.8
	Merck	2.7	165,157.8	6.2	11.2
	NASDAQ BIO	1.5		0.7	3.2
	MSCI USA 헬스케어	0.7		0.4	2.9
	BMS	-0.6	84,865.2	-14.8	-13.3
	Celgene	-4.2	56,514.8	-22.0	-24.2
	Abbvie	-5.5	157,481.9	8.6	3.8
	Roche	-7.1	181,886.7	-8.2	-15.7
	Celldex	-8.5	91.4	-75.4	-77.2
	Pharmamar	-9.3	331.3	-33.9	-39.5
	Mersana	-12.2	336.4	1.9	-10.7
	Blueprint	-12.8	3,301.0	14.5	-11.3
	Tesaro	-12.9	2,333.3	-41.0	-47.3
	Dynavax	-17.6	993.3	3.5	-16.0
	G1	-23.7	1,225.7	147.6	102.9
	Innate	-25.4	12.6	64.6	12.0
	Syndax	-30.5	191.0	26.9	-7.4
	Nektar	-34.8	9,591.7	43.7	-9.3
	Noxxon	-35.0	7.4	-37.0	-65.0
	Jounce	-56.9	247.5	38.6	-41.7
한국	에이치엘비	15.9	4,201.4	156.66	197.54
	신라젠	7.3	5,585.6	-19.79	-13.9
	KOSDAQ	3.1		7.88	11.26
	부광약품	2.0	1,353.7	15.04	17.37
	KOSPI	0.0		-0.48	-0.51
	KRX헬스케어	-0.1		7.41	7.28
	보령제약	-3.8	442.0	8.33	4.17
	유한양행	-5.0	2,759.3	8.68	3.2
	한미약품	-5.6	5,180.5	-17.47	-22.09
	엔지켐생명과학	-6.6	623.9	63.23	52.53
	제넥신	-9.9	2,106.7	57.12	41.51
	オス코텍	-13.2	707.2	81.76	57.75
	에스티큐브	-14.8	384.6	192.89	149.57
	테라젠이텍스	-20.2	485.8	80.82	44.29

자료: Bloomberg, QuantiWise, 메리츠종금증권 리서치센터

Part 4. 항암 치료의 미래 및 투자 전략

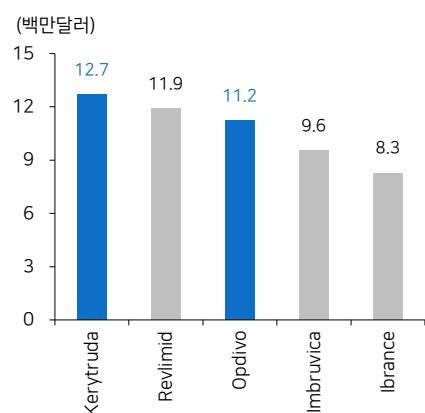
암 정복을 위한 끊임없는 노력의 결과 또 한 단계 진보

항암화학요법에서 면역을 활용하기에 이르기 까지 암을 정복하기 위한 인간의 노력은 끊임없이 지속돼 왔다. 그에 따라 전세계 항암제 시장은 2024년까지 연평균 12.2% 성장할 전망이다. 이러한 성장을 이끌 핵심 드라이버는 항암면역순환을 개선시킬 수 있는 필수 요소인 PD-(L)1 저해제 키트루다(Merck), 옵디보(BMS), 티센트릭(Roche)이다. 기존의 방식인 항암화학요법, 표적치료제에 면역치료요법이 더해져 암환자들의 생존율과 삶의 질은 지속적으로 개선될 것이다.

'짝꿍'선정 결과 도출

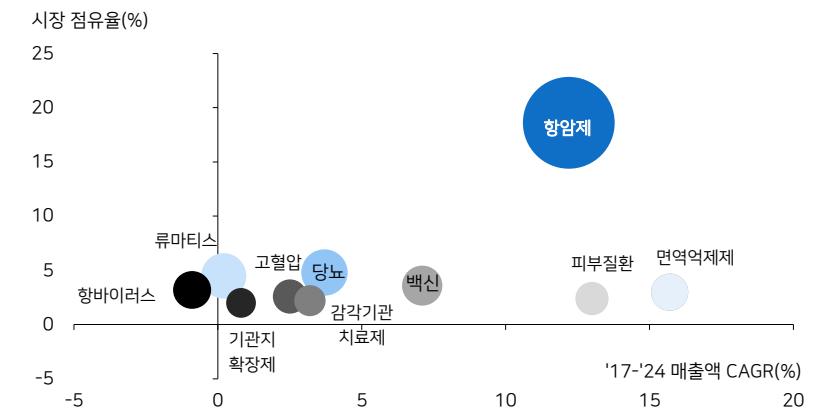
지난 '10년 면역관문억제제가 허가된 이후 밝혀진 사실은 면역 요법이 만능은 아니라는 점이었다. 면역항암제에 잘 반응하는 것으로 알려진 암에서도 40~60%의 환자는 치료에 반응하지 않았다. 그러나 일부 환자에서 유의미한 가능성을 확신한 '14년 부터는 '짝꿍' 찾기 레이스가 시작됐고, 최근 그 결과가 도출되었다.

그림69 2024년 Top 5 항암제



자료: Evaluate Pharma, 메리츠종금증권 리서치센터

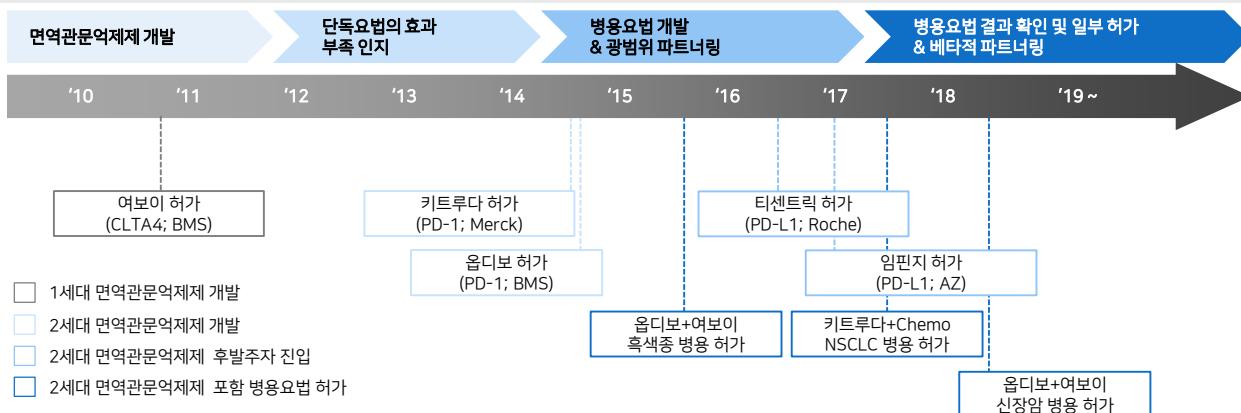
그림70 '17-'24 치료 분야별 성장률, 시장 점유율



주: Bubble의 크기는 매출액

자료: Evaluate Pharma, 메리츠종금증권 리서치센터

그림71 면역관문억제제 개발의 역사



자료: 메리츠종금증권 리서치센터

초기에 관심을 모았던 병용요법들의 결과가 다수 공개된 이번 2018 ASCO는 향후 개발 전략의 방향성을 제시해 주었다.

1) 시장이 큰 질환 vs 시장이 작은 질환

시장의 크기 ≠ 가치

시장이 큰 질환의 경우 경쟁자가 많아 매우 치열한 경쟁 환경에 직면하게 된다. 특히 이번 학회에서는 폐암 치료의 패러다임을 바꿔 놓을 만한 대규모 임상 결과가 대거 발표됐다. 그 결과 로슈는 유의미한 효능 개선을 입증했음에도 불구하고 경쟁사 대비 단점이 노출돼 향후 판매 확대가 불투명한 상황이다. 앞으로 개발에 뛰어들 업체 역시 앞선 업체들이 내놓은 성과를 뒤엎을 만큼 파격적인 성과가 기대되지 않는 이상 설불리 이 분야 진입이 어려울 것이다.

반면 시장이 작아 소외되어 있는 분야부터 차근차근 개발을 진행한 이뮤노메딕스의 경우 점차 적응증을 확대하며 유방암 분야에서 IMMU-132의 존재감을 드러내고 있다.

표23 비소세포폐암 1차 치료제 임상3상 (중간)결과

개발사	임상 디자인	종양 세부 종류	Biomarker	ORR	PFS	OS
머크	Chemo ± 키트루다	비편평상피세포	없음	47.6% vs 18.9%	HR=0.52 (p<0.01)	HR=0.49 (p<0.01)
로슈	Chemo + 아바스틴 ± 티센트릭	비편평상피세포	없음	64% vs 48%	HR=0.62 (p<0.01)	긍정적
BMS	옵디보 + 여보이 vs Chemo	편평상피세포 포함	TMB≥10 m/Mb	45.3% vs 26.9%	HR=0.58 (p<0.01)	측정 중

자료: ASCO, 메리츠종금증권 리서치센터

그림72 이뮤노메딕스의 파이프라인 개발 전략



Unmet Needs가 높고 더욱 세분화된 시장부터 공략하여 점차 시장 확대

자료: Immunomedics, 메리츠종금증권 리서치센터

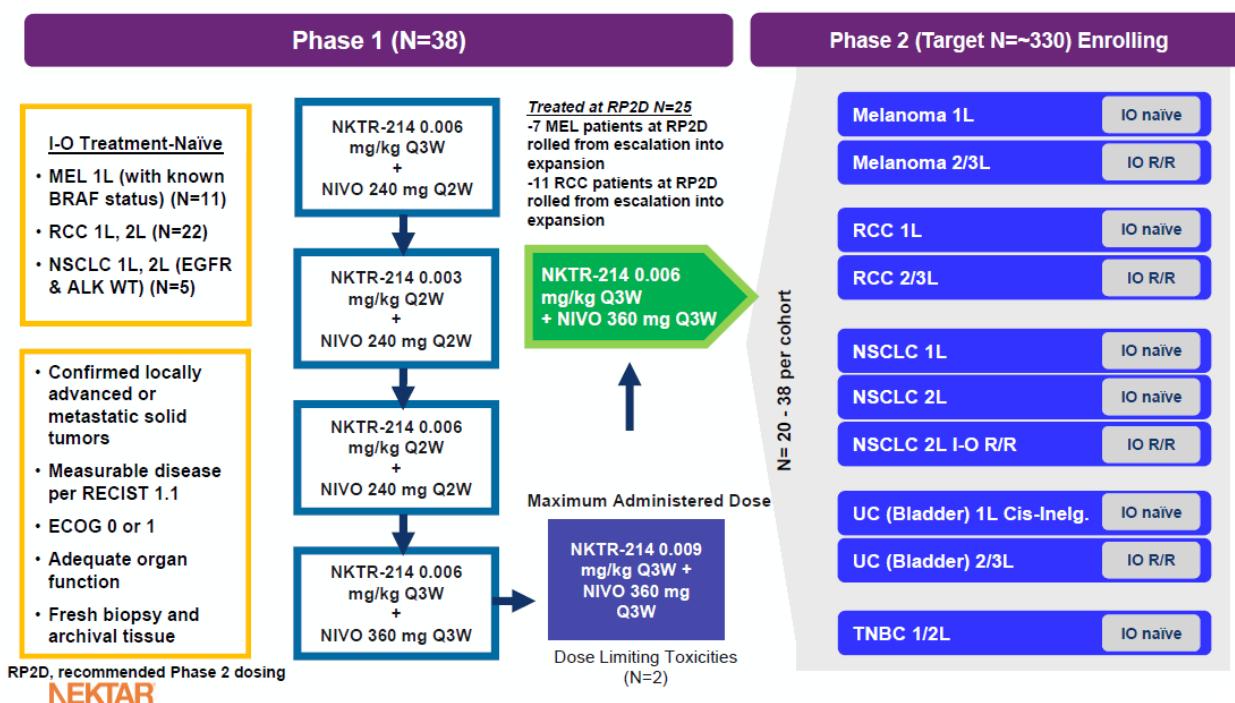
2) 혁신적 임상 디자인을 통한 효율성 극대화 필요

이미 임상 1상 2상의 경계 모호

PD-(L)1 분야에서의 선두주자 및 후발주자가 정해진 상황이기 때문에 전쟁터는 병용요법 영역이 되었다. 최근 들어서는 병용요법에 대한 개발 열기가 활발해 지면서 첫 임상부터 병용요법으로 설계하는 사례도 증가하고 있다. 이를 위해서는 초기 용량설정 및 환자 모집군 설정에 대한 전략적인 판단이 필수적이다.

또한 도출되는 임상 결과가 더욱 깊이 있어 지고 있어 임상시험의 더 높은 과학적 근거, 혁신적인 시험 디자인 구상이 필요해졌다. 그에 따라 앞으로의 항암 치료 시장은 임상1상과 2상 사이의 경계가 무너지고 더욱 효율적으로 임상시험을 디자인하여 빠르게 결과를 도출해 내는 방향으로 진화해 나갈 전망이다.

그림73 넥타의 임상 1/2상 디자인, 환자 모집의 효율성을 극대화 하고 여러 적응증에서의 효과를 확인하기 위한 혁신적 구조



자료: Nektar, 메리츠종금증권 리서치센터

3) 병용요법의 First-in-combo vs Best-in-combo

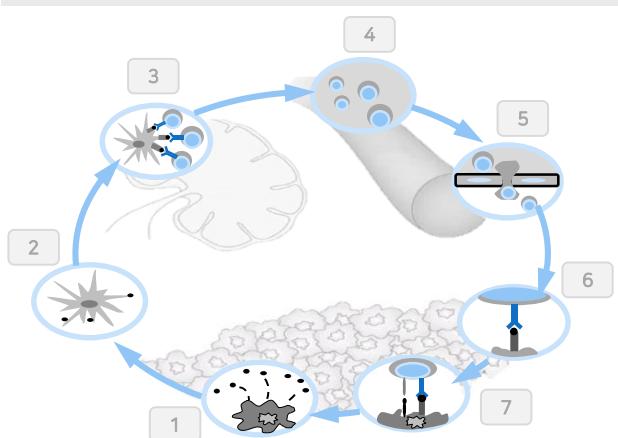
일부 입증된 타겟에 대한 경쟁

병용요법의 결과가 도출되기 시작하면서 병용 대상 선정 역시 중요해졌다. 현재까지 확인된 임상 결과에 따르면 면역 활성화에 필요한 싸이토카인(IL-2, IL-10, TGF- β 등)의 활성을 조절해주는 약물은 대부분 긍정적인 결과를 도출했다. 종양 환경까지 혈관을 만들게 하고, 면역세포의 침입을 억제하는 VEGF의 활성을 방해하는 약물(VEGF 저해제) 역시 병용요법에 적합한 대상임을 입증하고 있다. 따라서 이미 효과가 일부 증명된 분야의 Best-in combo를 노리는 경쟁이 시작될 것이다.

새로운 병용 후보 탐색

다른 한편으로는 새로운 병용 타겟을 찾기 위한 노력이 지속되겠다. 이번 ASCO에서는 새로운 타겟으로 ICOS, CD27, CD47 등에 대한 병용 임상 결과가 발표되었다. 대부분 초기 임상이어서 결과를 쉽게 단정 짓을 순 없지만, 단독요법 대비 유의미한 개선점을 입증하지 못했다. 따라서 앞으로는 더욱 면밀한 과학적 근거에 기반하여 First-in combo를 찾기 위한 병용 요법 시도가 이루어질 전망이다.

그림74 항암면역순환



자료: 메리츠종금증권 리서치센터

표24 2018 ASCO를 통해 확인된 병용임상 결과

결과	타겟	작용 기전
Positive	IL-2	②, ③, ⑦
	IL-10	②, ③, ⑦
	anti TGF- β	⑤, ⑦
	anti VEGF	①, ⑤, ⑦
	CTLA	③
Neutral	항암바이러스	①-⑦
	anti OX-40	③, ⑦
Negative	ICOS	③, ⑦
	anti CSF-1	③, ⑦
	anti PI3K	③, ⑦
	anti LAG3	③, ⑦
	CD27	③, ⑦
	CD47	③, ⑦

자료: 메리츠종금증권 리서치센터

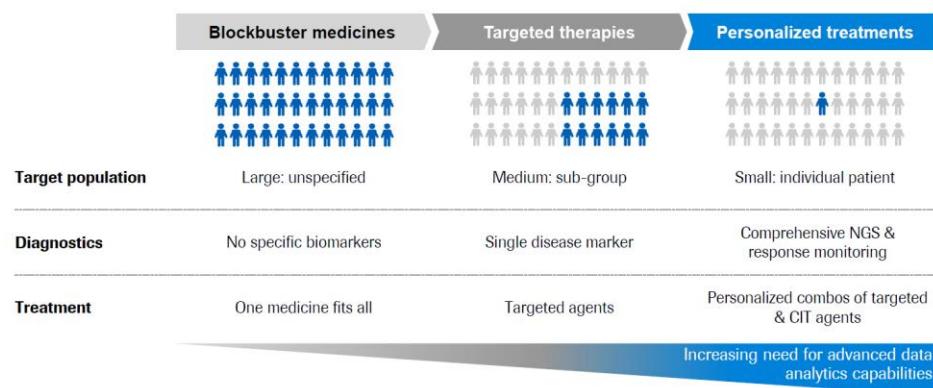
4) 동반 바이오마커 개발은 선택이 아닌 필수

개인 맞춤형 치료의 시대

면역 치료제에 반응하는 환자의 특성이 매우 중요해진 만큼 해당 환자의 특성과 반응률간의 상관관계를 입증하고 이를 치료의 바이오마커로 활용하는 것은 필수적인 요소가 되었다. 임상 개발과 함께 다양한 요소들을 스크리닝 하여 맞춤형 치료를 가능하게 해야 한다.

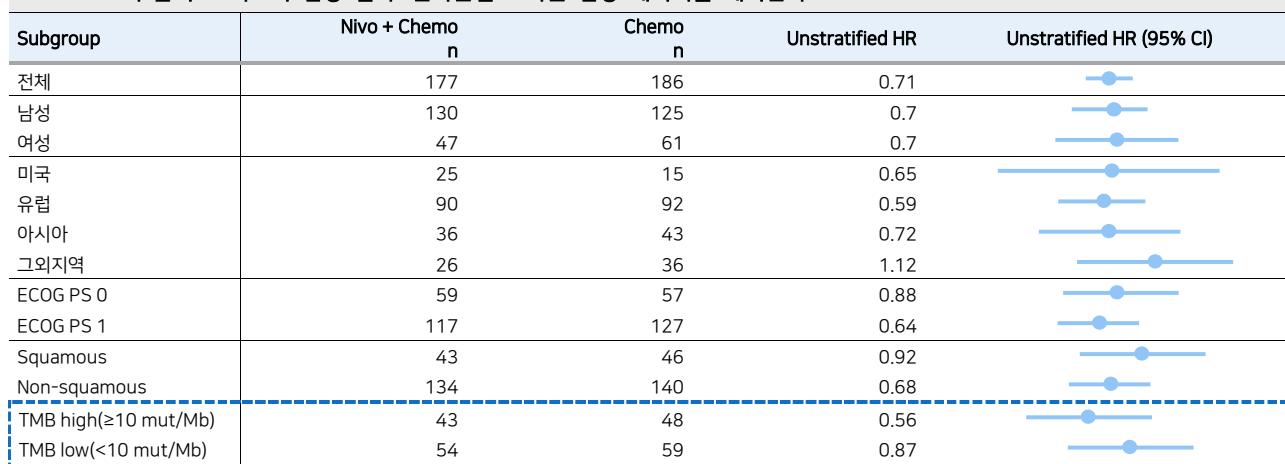
항암제 개발의 선두주자 로슈는 ASCO 미팅중 개최한 애널리스트 미팅에서 향후 암치료의 방향성을 제시했다. 개별 환자마다 다른 암의 특성을 포괄적인 NGS(New generation screening)를 통해 이해하고 그에 맞춘 개인화된 병용치료를 수행해 나간다는 것이다. 따라서 임상을 진행한 환자들의 유전적 특성을 수집하고 도출된 임상 결과와 대조하여 맞춤형 치료를 제공하기 위한 근거를 마련해야 한다.

그림75 로슈가 바라본 항암 치료 시장의 미래



자료: Roche, 메리츠종금증권 리서치센터

표25 BMS의 옵디보+여보이 임상 결과. 환자군별로 다른 임상 데이터를 제시한다



자료: ASCO, 메리츠종금증권 리서치센터

0.25 0.5 1 2
Nivo+Chemo Chemo

5) 국내 제약사 투자 아이디어

병용요법 투약 시작

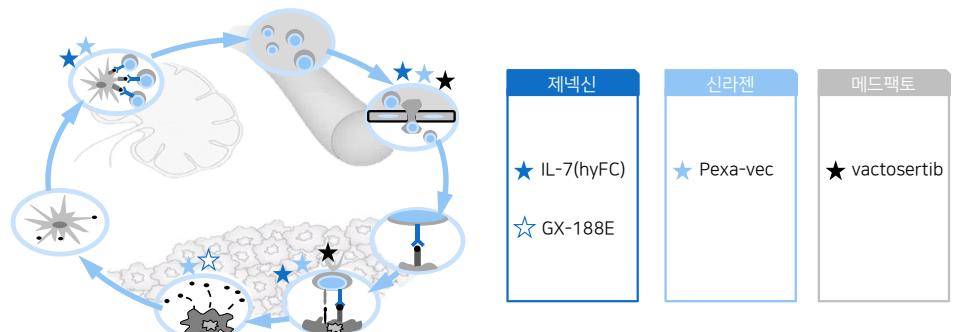
국내 제약사들도 이와 같은 개발 환경에 맞추어 다양한 PD-(L)1 저해제들과 병용임상을 진행 중이거나 진행을 계획하고 있다. 현재 대부분 임상 진행 단계로 향후 결과가 도출됨에 따라 그 가치에 급격한 변화를 겪게 되겠다.

대부분 Best-in Combo 에 도전

제넥신의 Hyleukin은 현재 가장 긍정적인 결과를 도출하고 있는 IL-2와 유사한 기능을 갖는 IL-7을 활용한 치료제다. 면역관문억제제에 잘 반응하지 않는 암(cold tumor)을 반응 할 수 있는 암(hot tumor)으로 바꿔놓을 수 있는 가장 유력한 후보이기도 하다. 신라젠의 Pexa-vec은 항암바이러스 치료제로 종양미세환경을 면역치료에 친화적으로 바꿔놓을 수 있는 장점을 두루 갖추고 있다. 테라젠이텍스의 자화사인 메드팩토가 개발중인 vactosertib 역시 면역세포의 침투를 촉진하고 종양미세환경을 개선하여 면역관문억제제의 반응률을 개선시킬 것이라 예상되며, 현재 이에 반응할 수 있는 암을 선별할 수 있는 동반진단체계역시 갖추어 나가고 있다.

항암제 개발을 향한 글로벌 제약사들의 투자 열기가 갈수록 더해지고 있다. 이번 2018 ASCO는 뜨거웠던 시장을 다소 가라앉혀주는 실망스러운 데이터를 발표한 일부 기업들 때문에 주식시장의 관점에서는 '먹을 것 없는 잔치'가 돼 버렸다. 하지만 국내 기업들이 투자하고 있는 분야에서는 대부분 긍정적인 결과가 도출되었다. 뿐만 아니라 그들은 앞선 제약사들의 성공과 실패를 교훈 삼아 혁신적인 임상 개발을 계획하고 있다. 글로벌 시장에서 한국 제약기업이 '풍성한 잔치'를 만들 날이 머지 않았다. 장기적인 안목을 가지고 투자해야 할 시점이다.

그림76 국내 제약사들의 항암면역순환 활용 전략



자료: 메리츠종금증권 리서치센터

표26 국내 주요 기업 항암제 파이프라인 현황

원 개발사	파트너사	적용증	치료제	상태	단계	임상 시작	임상 종료
제넥신	-	자궁상피내종양	GX-188E	Active, not recruiting	2	'15.8	'18.8
	-	자궁상피내종양 3단계	GX-188E + Hyleukin	Recruiting	N/A	'17.5	'18.10
	-	자궁상피내종양 3단계	GX-188E	Active, not recruiting	N/A	'15.3	'18.12
	Merck	난소암	GX-188E + 키트루다	Not yet recruiting	1/2	'18.3	'23.6
	Symyoo	갑상선암	GX-30	Active, not recruiting	1/2	'17.9	'17.12
	-	고형암	GX-i7	Recruiting	1	'18.1	'19.11
	-	뇌암	GX-i7	Recruiting	1	-	-
	Roche	피부암	GX-i7 + 티센트릭	Not yet recruiting	1	-	-
	비공개	삼중음성 유방암	GX-i7 + ICI	Not yet recruiting	N/A	-	-
신라젠	-	간암	JX-594 + Sorafenib	Recruiting	3	'15.10	'18.10
	Transgene	고형암	JX-594 + Cyclophosphamide	Recruiting	1/2	'15.9	'20.9
	Transgene	간암	JX-594 + 옵디보	Recruiting	1/2	'17.7	'19.10
	Transgene	고형암	JX-594 + 여보이	Recruiting	1	'16.11	'18.11
	NCI	대장암	JX-594 + 임핀지 + Tremelimumab	Recruiting	1/2	'17.12	'20.12
	Regeneron	신장암	JX-594 + REGN2810	Recruiting	1	'18.4	'20.9
한미약품	Genentech	고형암	HM95573 + Cobimetinib	Recruiting	1	-	'20.12
	Genentech	고형암	HM95573	Recruiting	1	-	'20.8
	Genentech	고형암	HM95573	Active, not recruiting	1	-	'17.9
	Spectrum	비소세포폐암	Pozotinib	Recruiting	2	'17.5	'21.5
오스코텍	유한양행	비소세포폐암	Lazertinib	Recruiting	1/2		
메드팩토	National OncoVenture	고형암	Vactosertib	Recruiting	1	'14.7	'18.9

자료: 각 사, 메리츠증권 리서치센터



기업분석

종목	투자판단	적정주가
제넥신(095700)	Not Rated	-
신라젠(215600)	Not Rated	-
메드팩토(비상장)	Not Rated	-

Industry Indepth
2018. 6. 14

제넥신 095700

글로벌 하게, 트랜디 하게

▲ 제약/바이오

Analyst 이태영

02. 6098-6658

taeyoung.lee@meritz.co.kr

- ✓ 하이루킨(Hyleukin) 병용 연구 본격 시작
- ✓ 로슈의 티센트릭과 하이루킨, 피부암대상 병용 임상 진행 계약 체결
- ✓ 7월 피부암환자 대상 임상 IND 신청, 11월 단독요법결과 SITC 발표 예정
- ✓ 넥타(Nektar)의 임상 결과에 대한 우려 과도
- ✓ GX-188E, GX-H9에 대한 투자 역시 지속 중

Not Rated

적정주가 (12개월)	-
현재주가 (6.12)	99,600 원
상승여력	-

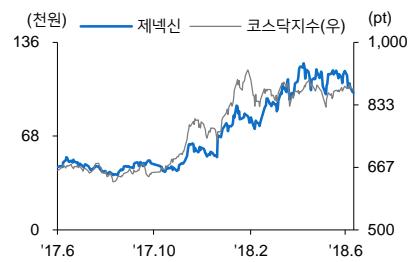
KOSDAQ	875.04pt
시가총액	20,313억원
발행주식수	2,039만주
유동주식비율	81.46%
외국인비중	5.01%
52주 최고/최저가	120,900원/39,750원
평균거래대금	368.6억원

주요주주(%)

한독	18.54
성명철 외 11 인	11.07

주가상승률(%)	1개월	6개월	12개월
절대주가	-11.9	83.1	97.2
상대주가	-12.8	59.1	49.9

주가그래프



하이루킨, 본게임 돌입

하이루킨(IL7-HyFC)을 이용한 병용 요법 임상이 본격적으로 시작된다. 지난 4월 AACR에서 발표한 동물실험 결과 단독투여만으로도 종양 크기 감소효과를 보였으며, Chemo 와 병용 투여한 경우 개선된 항암효과를 보였다. 발표 후로슈의 면역관문억제제인 티센트릭과 피부암 치료를 위한 병용 개발 계약을 체결, 7월에 임상 1b 상 IND 신청 예정이다. 11월에는 고형암환자 대상 단독투여 결과를 SITC에서 발표 예정으로, 추가된 임상데이터를 기반으로 파이프라인 재평가가 기대된다.

넥타의 임상 결과에 대한 우려 과도

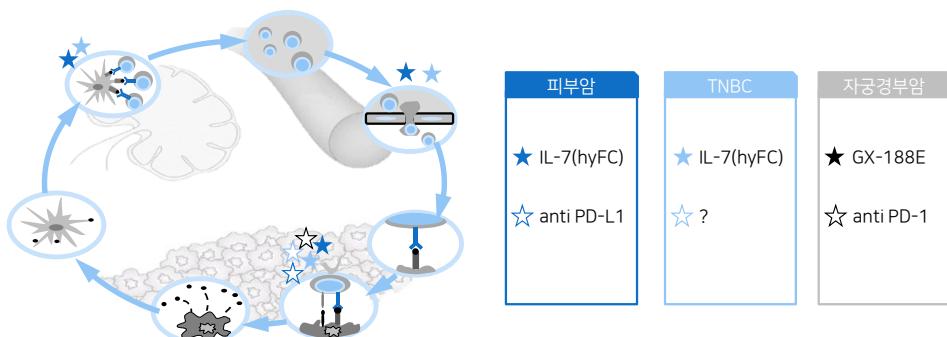
ASCO에서 발표된 넥타의 임상 결과에 대한 우려는 결과 해석 방식의 차이 때문에 발생한 일이다. 환자 추가 등록 이후 반응률 감소가 문제 되었으나, 해당 환자들의 임상 참여 기간 중간값은 흑색종과 신장암에서 각각 2.8, 4.1 개월에 불과했다. 반응이 나타나기 전 측정된 데이터이기 때문에 장기 투여에 따른 효과를 파악할 수 없는 상황이다. 오히려 넥타는 IL-2 를 활성화 시키는 과정에서 기대되었던 종양세포의 PD-L1 발현비율 증가를 입증했다. 넥타의 진행상황을 면밀하게 분석하며 임상을 개발해 나가고 있는 제넥신의 가치에 변화가 생겼다고 보기 어렵다.

그 외 파이프라인도 무시할 수 없다

단독 임상 2 상 및 키트루다와의 병용투여를 진행 중인 궁경부암 치료제(GX-188E), 성장호르몬 치료제(GX-H9) 등 그 외 파이프라인에 대한 투자 역시 진행하고 있어 향후 기업가치의 점진적 확대가 기대된다.

(십억원)	매출액	영업이익	순이익 (지배주주)	EPS (원) (지배주주)	증감률 (%)	BPS (원)	PER (배)	PBR (배)	EV/EBITDA (배)	ROE (%)	부채비율 (%)
2013	5.8	-7.1	-9.0	-721	261.6	3,047	-18.9	4.5	-68.6	-21.4	45.8
2014	16.7	-5.2	-7.4	-521	-27.8	5,907	-45.7	4.0	229.4	-10.6	13.1
2015	32.5	1.1	-1.4	-94	-82.0	6,954	-502.3	6.8	162.2	-1.3	13.0
2016	11.4	-30.9	-30.9	-1,764	1,787.6	6,688	-24.5	6.5	-25.6	-24.2	21.9
2017	28.5	-26.9	-19.3	-1,051	-40.5	5,677	-69.5	12.9	-60.0	-15.8	23.5

그림77 제넥신의 항암면역순환 활용 전략



자료: 메리츠종금증권 리서치센터

그림78 하이루킨의 임상 진행 현황

Focused Areas	Indications	Target Patients	Design/Regimen (Sites)	Clinical Development			
				Non-clinical	P1	P1b/2a	P2b
Oncology	HNV ¹	Safety, PK, PD	Healthy Volunteers	SAD, SC, IM (KR ²)	Completed		
	Advanced Solid Tumor		Advanced, metastatic	P1b Mono, MAD (KR)	Ongoing		
	Glioblastoma	Newly Diagnosed	P1b/2a, + Adj temozolamide (KR)		To be initiated		
	Glioblastoma	Newly Diagnosed	P1b Mono, SAD (US)		Ongoing		
	High-risk Skin Cancers (MCC, cSCC, Melanoma)	Advanced, metastatic	P1b/2a, + CPI ⁴ (US)		To be initiated		
Infectious Diseases	HPV	Healthy Carriers	MAD, intravaginal (KR)		Ongoing		
	Vaccine Adjuvant	Aged cancer survivors (post-chemo)	P1b/2a Mono, SAD (IIT, US)		To be initiated		
Lymphopenia	Idiopathic CD4 lymphopenia ⁵	CD4<200/ μ l	P1b/2a (IIT, US)		To be initiated		
	Acute Radiation Syndrome ⁶	Radiation-induced lymphopenia	Studies in 2 animal species ⁷ (mice & primate models)		Ongoing		

자료: Neoimmunetech, 메리츠종금증권 리서치센터

표27 제넥신의 항암관련 파이프라인 현황

원 개발사	파트너사	적용증	치료제	상태	단계	임상 시작	임상 종료
제넥신	-	자궁상피내종양	GX-188E	Active, not recruiting	2	'15.8	'18.8
	-	자궁상피내종양 3단계	GX-188E + Hyleukin	Recruiting	N/A	'17.5	'18.10
	-	자궁상피내종양 3단계	GX-188E	Active, not recruiting	N/A	'15.3	'18.12
	Merck	난소암	GX-188E + 키트루다	Not yet recruiting	1/2	'18.3	'23.6
	Symyoo	갑상선암	GX-30	Active, not recruiting	1/2	'17.9	'17.12
Roche	-	고형암	GX-i7	Recruiting	1	'18.1	'19.11
	-	뇌암	GX-i7	Recruiting	1	초기	-
		피부암	GX-i7 + 티센트릭	Not yet recruiting	1	-	-
비공개		삼중음성 유방암	GX-i7 + ICI	Not yet recruiting	N/A	-	-

자료: 제넥신, 메리츠종금증권 리서치센터

제넥신 (095700)

Income Statement

(십억원)	2013	2014	2015	2016	2017
매출액	5.8	16.7	32.5	11.4	28.5
매출액증가율 (%)	-7.9	189.4	95.2	-65.1	150.7
매출원가	2.0	3.4	4.9	4.8	10.7
매출총이익	3.8	13.3	27.6	6.6	17.8
판매관리비	10.8	18.5	26.5	37.5	44.6
영업이익	-7.1	-5.2	1.1	-30.9	-26.9
영업이익률	-122.6	-31.3	3.4	-272.2	-94.4
금융손익	-1.7	-0.8	0.1	-0.2	-0.9
증속/관계기업손익	-0.2	-2.2	-6.2	-0.9	-3.1
기타영업외손익	0.0	0.8	3.6	1.0	11.5
세전계속사업이익	-9.0	-7.4	-1.4	-30.9	-19.3
법인세비용	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
당기순이익	-9.0	-7.4	-1.4	-30.9	-19.3
지배주주지분 순이익	-9.0	-7.4	-1.4	-30.9	-19.3

Statement of Cash Flow

(십억원)	2013	2014	2015	2016	2017
영업활동 현금흐름	-6.7	6.5	-1.6	-14.1	-26.1
당기순이익(손실)	-9.0	-7.4	-1.4	-30.9	-19.3
유형자산상각비	1.6	1.8	2.0	2.2	2.0
무형자산상각비	2.9	4.7	1.6	0.3	0.6
운전자본의 증감	-5.1	1.9	-13.1	7.1	-5.7
투자활동 현금흐름	4.9	-25.5	-54.8	-53.7	17.8
유형자산의 증가(CAPEX)	-1.8	-5.8	-3.1	-1.7	-20.4
투자자산의 감소(증가)	-0.2	-6.2	-24.0	-21.6	-11.6
재무활동 현금흐름	0.6	61.0	20.4	81.1	-3.6
차입금의 증감	1.0	-6.1	-4.3	17.0	-3.3
자본의 증가	1.3	68.6	25.0	66.4	2.2
현금의 증가(감소)	-1.3	41.9	-36.1	13.4	-12.0
기초현금	4.5	3.2	45.1	9.1	22.4
기말현금	3.2	45.1	9.1	22.4	10.4

Balance Sheet

(십억원)	2013	2014	2015	2016	2017
유동자산	8.9	51.7	43.4	71.9	28.9
현금및현금성자산	3.2	45.1	9.1	22.4	10.4
매출채권	3.2	2.6	21.1	5.4	14.7
재고자산	0.2	0.1	0.2	0.1	0.0
비유동자산	46.9	62.4	98.7	86.7	111.8
유형자산	19.9	23.8	24.3	23.6	41.3
무형자산	11.2	20.7	35.7	4.7	4.2
투자자산	11.8	15.7	33.8	54.5	63.5
자산총계	55.9	114.1	142.1	158.6	140.7
유동부채	15.7	7.3	14.7	26.1	13.0
매입채무	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
단기차입금	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
유동성장기부채	0.0	0.0	0.0	0.0	0.8
비유동부채	1.9	5.9	1.6	2.4	13.9
사채	0.0	4.3	0.0	0.0	0.0
장기차입금	0.0	0.0	0.0	0.0	11.5
부채총계	17.5	13.2	16.3	28.5	26.8
자본금	3.1	4.3	4.5	9.7	10.0
자본잉여금	66.2	133.6	158.4	219.5	221.4
기타포괄이익누계액	0.1	-0.1	-2.2	-3.5	-4.2
이익잉여금	-32.5	-40.0	-41.7	-106.5	-125.7
비지배주주지분	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
자본총계	38.3	100.9	125.8	130.1	113.9

Key Financial Data

	2013	2014	2015	2016	2017
주당데이터(원)					
SPS	461	1,170	2,131	648	1,546
EPS(지배주주)	-721	-521	-94	-1,764	-1,051
CFPS	-90	336	723	-1,224	-1,109
EBITDAPS	-210	95	308	-1,616	-1,316
BPS	3,047	5,907	6,954	6,688	5,677
DPS	0	0	0	0	0
배당수익률(%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Valuation(Multiple)					
PER	-18.9	-45.7	-502.3	-24.5	-69.5
PCR	-151.4	70.9	64.9	-35.3	-65.8
PSR	29.5	20.3	22.0	66.6	47.2
PBR	4.5	4.0	6.8	6.5	12.9
EBITDA	-2.6	1.4	4.7	-28.3	-24.2
EV/EBITDA	-68.6	229.4	162.2	-25.6	-60.0
Key Financial Ratio(%)					
자기자본이익률(ROE)	-21.4	-10.6	-1.3	-24.2	-15.8
EBITDA 이익률	-45.4	8.1	14.4	-249.6	-85.1
부채비율	45.8	13.1	13.0	21.9	23.5
금융비용부담률	33.9	6.2	0.9	6.5	3.9
이자보상배율(X)	-3.6	-5.1	3.7	-42.0	-24.3
매출채권회전율(X)	3.4	5.7	2.7	0.9	2.8
재고자산회전율(X)	77.4	130.0	217.4	70.9	442.6

Industry Indepth
2018. 6. 14

신라젠 215600

항암바이러스 개발 선두 주자

▲ 제약/바이오

Analyst 이태영
02. 6098-6658
taeyoung.lee@meritz.co.kr

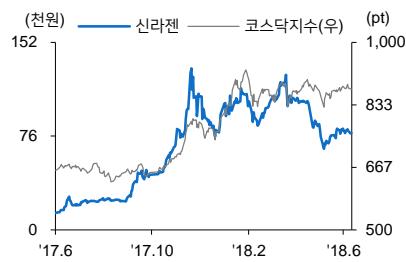
- ✓ 2018 ASCO에서 수술 전 보조요법으로 긍정적 결과 발표
- ✓ 하반기 면역관문억제제와의 병용 연구 결과 발표 기대
- ✓ 최근 글로벌 제약사들의 항암바이러스에 대한 관심 고조
- ✓ 단독요법 임상 3상 역시 순항 중
- ✓ 중국 환자 모집 계획 발표에 따라 빠른 환자 모집 전망

Not Rated

적정주가 (12개월)		-
현재주가 (6.12)	78,500 원	-
상승여력		-
KOSDAQ	875.04pt	
시가총액	54,468억원	
별행주식수	6,939만주	
유동주식비율	90.81%	
외국인비중	8.32%	
52주 최고/최저가	131,000원/16,000원	
평균거래대금	2,009.1억원	
주요주주(%)		
문은상 외 5 인	9.19	

주가상승률(%)	1개월	6개월	12개월
절대주가	8.7	-10.8	390.6
상대주가	7.6	-22.5	272.8

주가그래프



(십억원)	매출액	영업이익	순이익 (지배주주)	EPS (원) (지배주주)	증감률 (%)	BPS (원)	PER (배)	PBR (배)	EV/EBITDA (배)	ROE (%)	부채비율 (%)
2014	2.1	-15.0	-24.3	-1,127		2,196	0.0	0.0	-0.1	-41.7	194.4
2015	1.8	-23.8	-55.9	-1,875	66.4	1,775	0.0	0.0	1.5	-77.0	76.0
2016	5.3	-46.8	-74.0	-1,452	-22.6	3,339	-9.1	4.0	-16.0	-50.2	36.6
2017	6.9	-50.6	-57.0	-876	-39.7	2,968	-106.8	31.5	-132.4	-27.8	16.3

긍정적이었던 2018 ASCO 발표

2018 ASCO에서 9명의 환자 대상으로 Pexa-vec 정맥투여 연구결과를 발표했다. 수술 전 보조요법 방식으로 종양의 크기를 줄이고 예후를 증대시키는 것이 목적이다. 분석 결과 대상 환자 중 한 명의 종양 조직에서 암세포의 부분 괴사, 다른 한 명에서 완전괴사를 확인했다. 또한 면역활성화 기능을 갖는 인터루킨, 인터페론의 증가, 및 종양미세환경내 면역세포의 증가 역시 확인되어 면역관문억제제와의 병용시 긍정적 결과 도출이 기대된다. 현재 옵디보, 여보이, 임핀지 등 다수의 면역관문억제제와 병용임상을 진행중이며 연내 개최 예정인 ESMO, SITC 등의 학회에서 해당 결과가 공개될 예정이다.

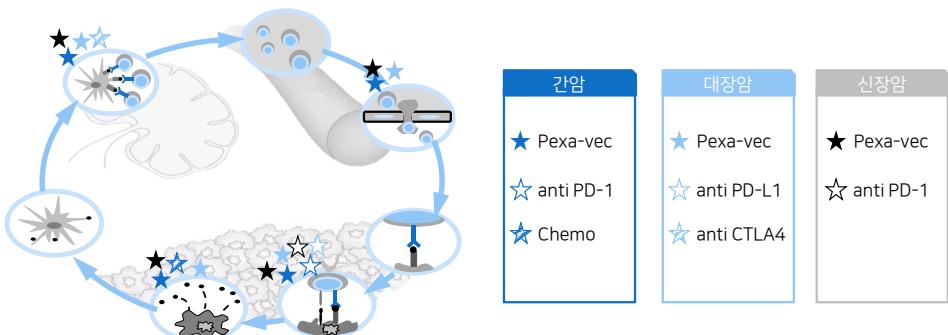
항암바이러스에 대한 전세계 관심 고조

항암바이러스에 대한 전 세계의 개발 열기가 뜨겁다. 2018 AACR에서 발표된 신약개발 방식 중 전년 대비 가장 많이 증가한 분야는 항암바이러스였다. 높은 관심을 반영하는 계약도 쏟아졌다. 지난 2월 Merck가 항암바이러스 개발회사인 Viralytics를, 5월에는 J&J가 BeneVir 인수 계약을 발표했다. 항암바이러스 분야에 글로벌 제약사들의 관심과 개발열기가 높아지는 만큼 Pexa-vec의 임상 결과에 대한 관심도도 높아질 전망이다.

단독요법 임상 3상 순항 중

진행 중인 간암 환자 대상 단독 임상 3상은 '18년 4월말 기준 환자모집이 48.3% 완료된 상태다. 최근 중국 내 26개 병원에서 환자 모집 계획이 발표되었으며, 전세계 간암 환자 가운데 50%가 중국에서 발생하는 만큼 이를 통해 빠른 환자모집 및 시장확대를 기대 할 수 있다.

그림79 신라젠의 항암면역순환 활용 전략



자료: 메리츠종금증권 리서치센터

표28 신라젠의 항암관련 파이프라인 현황

원 개발사	파트너사	적용증	치료제	상태	단계	임상 시작	임상 종료
신라젠	-	간암	JX-594 + Sorafenib	Recruiting	3	'15.10	'18.10
	Transgene	고형암	JX-594 + Cyclophosphamide	Recruiting	1/2	'15.9	'20.9
	Transgene	간암	JX-594 + 옵디보	Recruiting	1/2	'17.7	'19.10
	Transgene	고형암	JX-594 + 여보이	Recruiting	1	'16.11	'18.11
	NCI	대장암	JX-594 + 임핀지 + Tremelimumab	Recruiting	1/2	'17.12	'20.12
	Regeneron	신장암	JX-594 + REGN2810	Recruiting	1	'18.4	'20.9

자료: 메리츠종금증권 리서치센터

신라젠 (215600)

Income Statement

(십억원)	2014	2015	2016	2017
매출액	2.1	1.8	5.3	6.9
매출액증가율 (%)		-13.2	192.4	29.7
매출원가	0.0	0.0	0.0	0.0
매출총이익	2.1	1.8	5.3	6.9
판매관리비	17.0	25.6	52.1	57.5
영업이익	-15.0	-23.8	-46.8	-50.6
영업이익률	-718.8	-1,313.3	-885.1	-737.9
금융손익	-7.3	-29.3	-23.8	-4.6
증속/관계기업손익	0.0	0.0	0.0	0.0
기타영업외손익	-2.0	-1.0	-0.6	-0.9
세전계속사업이익	-24.3	-54.1	-71.2	-56.2
법인세비용	0.0	1.8	2.8	0.8
당기순이익	-24.3	-55.9	-74.0	-57.0
지배주주지분 순이익	-24.3	-55.9	-74.0	-57.0

Statement of Cash Flow

(십억원)	2014	2015	2016	2017
영업활동 현금흐름	-17.1	-22.4	-198.0	33.8
당기순이익(손실)	-24.3	-55.9	-74.0	-57.0
유형자산상각비	0.3	0.4	0.4	0.4
무형자산상각비	2.6	3.0	3.3	3.3
운전자본의 증감	-5.9	-1.1	-153.6	77.6
투자활동 현금흐름	-35.5	31.9	-20.4	-29.4
유형자산의증가(CAPEX)	-0.4	-3.1	-0.3	-0.8
투자자산의감소(증가)	-0.1	-1.0	-8.7	7.9
재무활동 현금흐름	124.8	-5.6	193.1	6.1
차입금의 증감	87.1	-62.2	25.1	-45.8
자본의 증가	84.1	29.8	192.3	56.3
현금의 증가(감소)	43.7	4.1	-24.7	9.6
기초현금	7.5	51.2	55.3	30.6
기말현금	51.2	55.3	30.6	40.2

Balance Sheet

(십억원)	2014	2015	2016	2017
유동자산	89.5	62.9	188.3	161.7
현금및현금성자산	51.2	55.3	30.6	40.2
매출채권	1.9	4.1	2.7	3.5
재고자산	0.0	0.0	0.0	0.0
비유동자산	81.7	90.1	95.8	73.3
유형자산	1.3	1.8	1.9	1.6
무형자산	79.8	81.6	82.4	69.6
투자자산	0.1	1.0	9.7	1.8
자산총계	171.2	153.0	284.1	235.0
유동부채	49.9	29.8	57.7	15.3
매입채무	0.0	0.0	0.0	0.0
단기차입금	0.0	0.0	0.0	0.0
유동성장기부채	33.3	1.5	0.0	0.0
비유동부채	63.1	36.3	18.5	17.8
사채	53.7	8.4	0.0	0.0
장기차입금	0.0	0.0	0.0	0.0
부채총계	113.0	66.1	76.2	33.0
자본금	13.2	24.5	31.1	34.0
자본잉여금	70.8	89.3	275.0	328.4
기타포괄이익누계액	1.7	7.2	9.0	2.5
이익잉여금	-27.6	-34.5	-108.5	-165.5
비지배주주지분	0.0	0.0	0.0	0.0
자본총계	58.1	86.9	208.0	202.0

Key Financial Data

	2014	2015	2016	2017
주당데이터(원)				
SPS	97	61	104	105
EPS(지배주주)	-1,127	-1,875	-1,452	-876
CFPS	-521	-692	-822	-659
EBITDAPS	-563	-685	-846	-720
BPS	2,196	1,775	3,339	2,968
DPS	0	0	0	0
배당수익률(%)			0.0	0.0
Valuation(Multiple)				
PER	0.0	0.0	-9.1	-106.8
PCR	0.0	0.0	-16.1	-141.9
PSR	0.0	0.0	127.7	887.0
PBR	0.0	0.0	4.0	31.5
EBITDA	-12.1	-20.4	-43.1	-46.9
EV/EBITDA	-0.1	1.5	-16.0	-132.4
Key Financial Ratio(%)				
자기자본이익률(ROE)	-41.7	-77.0	-50.2	-27.8
EBITDA 이익률	-581.4	-1,127.4	-815.2	-683.1
부채비율	194.4	76.0	36.6	16.3
금융비용부담률	351.5	434.8	96.5	52.5
이자보상배율(x)	-2.0	-3.0	-9.2	-14.0
매출채권회전율(x)	1.1	0.6	1.6	2.2
재고자산회전율(x)				

Industry Indepth
2018. 6. 14

메드팩토 (비상장)

Best in combo 에 도전

▲ 제약/바이오

Analyst 이태영
02. 6098-6658
taeyoung.lee@meritz.co.kr

- ✓ 면역세포의 활성화를 억제하는 TGF- β 저해제 vacosertib 개발 회사
- ✓ 2018 ASCO에서 고형암 환자 대상 단독요법 임상 1상 결과 발표
- ✓ 단독요법을 통해 안전성 및 유효성 확인
- ✓ 폐부종 부작용에 대한 우려 과도
- ✓ 바이오마커 활용 임상시험으로 성공 확률 높일 예정

Not Rated(비상장)

Best in combo 에 도전하는 vacotertib

Vactosertib은 TGF- β 를 저해하는 경구용 약물이다. TGF- β 는 면역관문억제제의 반응률을 감소시키는 주요 요인으로 알려져 있다. 메드팩토는 vactosertib을 이용하여 고형암 환자 34명을 대상으로 임상 1상을 진행했다. 그 결과 140mg 이상의 용량에서 일부 환자의 질병 진행이 억제되는 결과를 도출했다. 이에 따라 1일 200mg, 400mg으로 최종 용량을 확정하고 임상 2상을 진행할 계획이다.

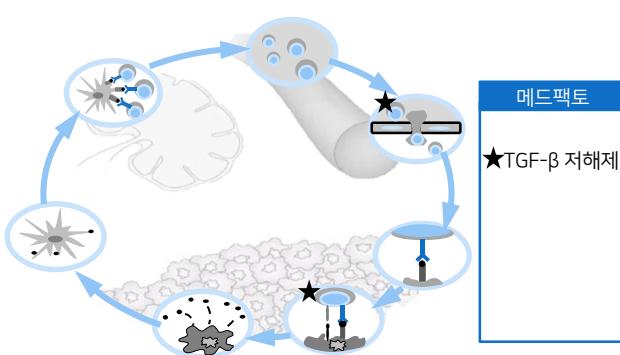
특히나 중요했던 안전성 – 문제없음

Vactosertib의 임상 1상 안전성 관련 결과는 특히나 중요했다. TGF- β 억제 기전의 장점은 다들 인정하나, 동물실험에서 심장판막출혈이 발생되면서 부작용의 우려가 컸다. 그에 따라 ASCO 초록 내용 중 1명의 환자에서 폐부종이 발생한 사실이 알려져 시장의 큰 우려를 낳았다. 그러나 해당 환자는 입원 치료후 완전히 회복된 것으로 밝혀졌다. 따라서 향후 이와 유사한 부작용이 발생한다 하더라도 관리 가능할 가능성이 높다. 이 외 용량 증량을 제한하는 독성은 관찰되지 않았다.

바이오마커 활용 임상시험 성공 확률 높일 예정

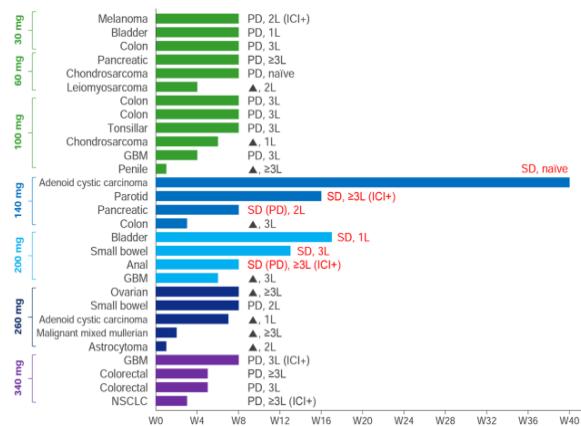
반응하는 환자를 특정하고자 암세포의 TGF- β 의 활성을 측정하는 지표인 F-TBRS를 바이오마커로 활용하는 방법 역시 확인 중에 있다. F-TBRS는 TGF- β 를 많이 생산하는 암을 골라낼 수 있는 지표로, 이 수치가 높은 암은 면역관문억제제의 반응률이 낮다. 메트팩토는 해당 지표를 바이오마커로 삼아 최적의 병용 요법 대상을 선별하겠다는 계획이다.

(억원)	매출액	영업이익 (지배주주)	순이익 (지배주주)	EPS (원) (지배주주)	증감률 (%)	BPS (원)	PER (배)	PBR (배)	EV/EBITDA (배)	ROE (%)	부채비율 (%)
2016	-	-7.7	-23.7	-	-	-	-	-	-	-25.1	143.0
2017	-	-11.5	-12.3	-	-	-	-	-	-	-61.1	1,479.5

그림80 TGF- β 저해제가 가진 항암면역활성화 기능

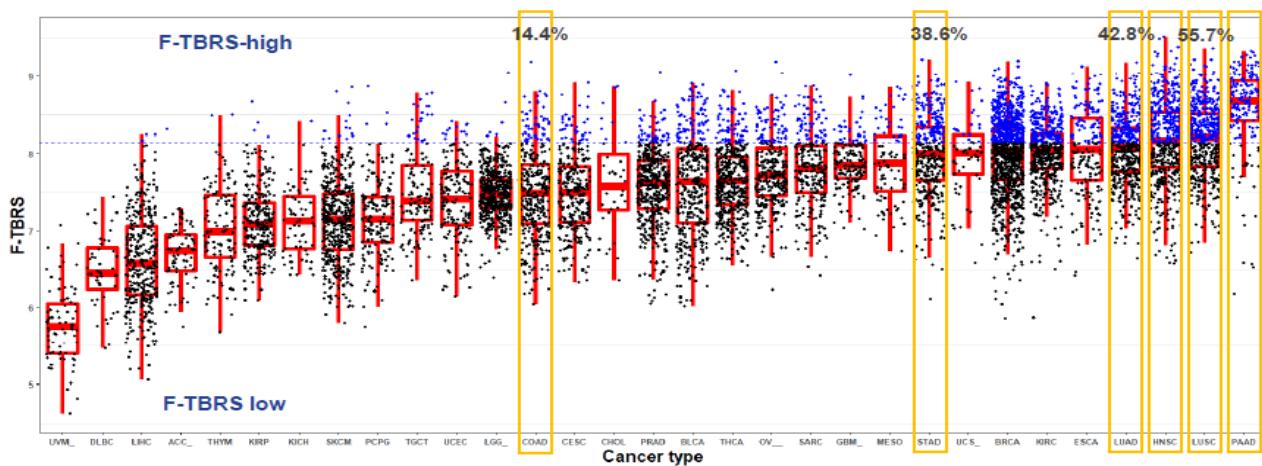
자료: 메리츠종금증권 리서치센터

그림81 Vactosertib 임상 1상 결과의 Swimmer plot



자료: 메드팩토, 메리츠종금증권 리서치센터

그림82 암의 종류별 섬유아세포의 TBRS 활성화 정도



자료: 메드팩토, 메리츠종금증권 리서치센터

표29 메드팩토의 항암관련 파이프라인 현황

원 개발사	파트너사	적응증	치료제	상태	단계	임상 시작	임상 종료
메드팩토	National OncoVenture	고형암	Vactosertib	Recruiting	1	'14.7	'18.9

자료: 메리츠종금증권 리서치센터

Compliance Notice

동 자료는 작성일 현재 사전고지와 관련한 사항이 없습니다. 당사는 동 자료에 언급된 종목과 계열회사의 관계가 없으며 2018년 6월 14일 현재 동 자료에 언급된 종목의 유가증권(DR, CB, IPO, 시장조성 등) 발행 관련하여 지난 6개월 간 주간사로 참여하지 않았습니다. 당사는 2018년 6월 14일 현재 동 자료에 언급된 종목의 지분을 1%이상 보유하고 있지 않습니다. 당사의 조사분석 담당자는 2018년 6월 14일 현재 동 자료에 언급된 종목의 지분을 보유하고 있지 않습니다. 본 자료에 게재된 내용들은 본인의 의견을 정확하게 반영하고 있으며, 외부의 부당한 압력이나 간섭없이 작성되었음을 확인합니다. (작성자:이태영)

동 자료는 투자자들의 투자판단에 참고가 되는 정보제공을 목적으로 배포되는 자료입니다. 동 자료에 수록된 내용은 당사 리서치센터의 추정치로서 오차가 발생할 수 있으며 정확성이나 완벽성은 보장하지 않습니다. 동 자료를 이용하시는분은 동 자료와 관련한 투자의 최종 결정은 자신의 판단으로 하시기 바랍니다.

투자등급 관련사항 (2016년 11월 7일부터 기준 변경 시행)

기업	향후 12개월간 추천기준일 직전 1개월간 평균종가대비 추천종목의 예상 목표수익률을 의미		
추천기준일 직전 1개월간 종가대비 4등급	Buy	추천기준일 직전 1개월간 평균종가대비 +20% 이상	
	Trading Buy	추천기준일 직전 1개월간 평균종가대비 +5% 이상 ~ +20% 미만	
	Hold	추천기준일 직전 1개월간 평균종가대비 -20% 이상 ~ +5% 미만	
	Sell	추천기준일 직전 1개월간 평균종가대비 -20% 미만	
산업	시가총액기준 산업별 시장비중 대비 보유비중의 변화를 추천		
추천기준일 시장지수대비 3등급	Overweight (비중확대) Neutral (중립) Underweight (비중축소)		

투자의견 비율

투자의견	비율
매수	96.0%
중립	4.0%
매도	0.0%

2018년 3월 31일 기준으로
최근 1년간 금융투자상품에 대하여
공표한 최근일 투자등급의 비율