



IV 리서치

Company Note

2024.11.26

E-Mail: ivresearch@naver.com

Telegram: t.me/IVResearch

투자의견	Not Rated
목표주가	- 원
현재주가	4,485 원
Upside	- %

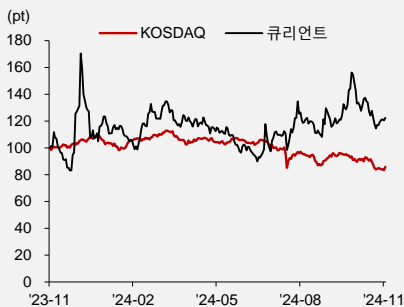
Company Info

주요주주	(%)
동구바이오제약 외 2인	15.6

Stock Info

기준일	2024년 11월 25일
산업분류	코스닥 기타서비스
KOSDAQ(pt)	694.83
시가총액 (억원)	1,448
발행주식수 (천주)	32,293
외국인 지분율 (%)	0.9
52 주 고가 (원)	6,250
저가 (원)	3,046
60 일 일평균거래대금 (십억원)	0.8

주가 추이



주가상승률 (%)	1M	6M	12M
절대주가	-8.0	9.9	21.0
상대주가	-4.0	32.4	41.5

큐리언트(115180)

ADC Payload 의 혁신을 기대

ADC 내성 기전을 억제하는 Q901

다이이찌산코/아스트라제네카의 'Enhertu'가 큰 성공을 거둔 이후부터 머크, 길리어드 등 빅파마들의 ADC 개발이 가속화되고 있다. 현재 상용화되거나 개발되고 있는 대부분의 ADC 는 주로 새로운 항체나 Linker 를 개발하는 것에 중점을 두고 있어 Payload 는 여전히 한정적인 상황이다. 이중 TOP1i(Topoisomerase1 inhibitor)는 현재 가장 많이 쓰이는 Payload 로, DNA 상에 공유결합으로 연결된 DPC(DNA-Protein Crosslink)를 만들어 DNA 손상을 유발하는 기전을 갖는다. 그렇기 때문에 암세포에서 DNA 손상 복구가 활발하게 일어나게 되면 TOP1i의 기능이 약화될 수밖에 없다.

ASCO 2024 에서 다이이찌산코, 길리어드 등 주요 빅파마들은 ADC 불응 또는 내성 환자들의 암 조직을 분석한 데이터를 발표했다. 전반적인 DDR(DNA Damage Response) 유전자들의 변이 및 활성화가 ADC 에 대한 반응과 연결된다는 내용이 공개되었다. 이는 어떤 하나의 DDR 유전자가 아닌 다양한 DDR 유전자 발현을 전반적으로 억제하는 Q901 이 ADC 불응 환자들에게 해결책이 될 수 있음을 시사한다. Q901 은 세계 최초로 ADC 의 기능을 강화하고 내성을 극복할 2 가지 기전을 제시한다.

1H25 Q901 임상 1 상 종료 예상

동사는 현재 Q901 임상 1 상을 진행 중이며 안전성이 매우 높아 현재 Dose level 5 인 126mg/m²까지 용량을 확장하여 투약 중인 것으로 파악된다. 1H25 임상 1 상 종료 및 RP2D 가 확정되면, 이를 기반으로 ADC 약물을 개발하고 있는 빅파마로 License out 이 가속화될 것으로 기대한다. CDK7 저해제의 가장 큰 허들은 언제나 부작용 이슈였다. 그러나 Q901 은 높은 선택성과 물성을 확보하며 Off-target, On-target 부작용 모두를 해결하였고, Q901 은 임상 1 상 중간 결과, 효능을 보인 용량은 첫 Dose level 인 18mg/m²였다. 126mg/m²까지 용량 증량을 진행한 것을 감안할 때 Therapeutic index 가 매우 높은 약물로 신약으로서 높은 경쟁력을 갖추고 있다는 판단이다.

자금 관련

2024 년 5 월 동사의 최대주주는 동구바이오제약으로 변경되었다. 대형 제약사는 아니지만 자금력이 충분한 제약사로 인수되며 자금수혈을 완료하였다. 3Q24 기준 동사의 현금및현금성자산과 유동금융자산을 합친 금액은 약 470 억원이다. 또한 지난 11 월 19 일 동구바이오제약 대상 60 억원 규모 영구전환사채를 발행하며 자본을 확충, 법차순 리스크를 해소했다. 동구바이오제약으로 최대주주가 변경되며, 소형 바이오텍의 최대 리스크인 자금조달 이슈는 사실상 사라졌다고 판단한다.

구분(억원, %, 배)	2019	2020	2021	2022	2023
매출액	0	0	49	85	90
영업이익	-232	-210	-242	-275	-232
영업이익률	-	-	-	-	-
지배순이익	-227	-205	-228	-255	-211
PER	-	-	-	-	-
PBR	15.1	5.3	5.2	4.0	2.6
ROE	-	-	-	-	-

(Source: IV Research)

Q901 개요

과거 20 년이 넘는 기간 동안 암 치료를 위한 항암제의 개념은 큰 변화를 거쳤다. 화학요법(Chemotherapy)이 처음 개발된 이후로 지금까지도 많은 암종에서 주요 치료법으로 자리를 잡고 있다. 2000 년대부터 생명연장과 동시에 환자의 삶의 질(Quality Of Life)을 개선하고자 하는 목표로 한 항암제들의 출시가 본격화되기 시작했다. 2001 년 ‘Gleevec’을 기점으로 ‘Sutent’ 같은 Small molecule 표적치료제, 2004 년 ‘Avastin’ 등의 항체 표적치료제들이 출시되었다. 암세포 특이적으로 공격하여 사멸하면서 정상세포에 타격을 최소화하는 개념이다.

하지만 이러한 표적치료제들은 암세포만의 특이한 변이 및 특징이 있을 때 효과적으로 작용할 수 있도록 디자인되어 있기 때문에 암세포 변이 또는 특징에 변화가 생기면 효과적인 치료가 가능하지 않게 된다. 암세포는 변이가 많이 일어나기 때문에 이러한 표적치료제에 대한 내성이 빈번히 발생하고, 이에 따라 표적치료제로 치료를 받은 환자들이 재발하게 된다.

암 발생 과정에서 핵심 역할을 수행하지만, 변이가 일어나지 않은 ‘정상(Wild type) 단백질’을 표적 시 이러한 내성으로부터 자유로울 수 있다. 이러한 단백질들은 변이가 발생하는 경우 암세포 스스로에게 치명적이기 때문에 변이가 일어나는 빈도가 현저히 낮은 특징을 갖는다. 다만, 이런 종류의 타겟은 특정 단백질 돌연변이 환자의 유전자 검사처럼 잘 드러나지 않으며, 기전 연구를 통해서만 그 존재를 알 수 있다.

동사는 2014 년 막스플랑크연구소로부터 CDK7 저해제 프로그램을 도입했다. 당시 MIT, 하버드의대 등에서 CDK7 이 특정 발암 유전자들(Myc 유전자 등)의 전사(Transcription) 조절에 특이적으로 관여한다는 기전 연구 결과를 발표하며 학계에서 새롭게 조명을 받았다. 그러나 CDK7 은 세포 내 모든 단백질 및 조절인자를 생산하는 첫 단계인 전사를 조절하기 때문에 CDK7 저해제는 정상 단백질이 표적이 될 가능성이 존재한다. 이에 따라 동사는 개발 방향의 초점을 선택성이 높은 CDK7 저해제를 개발하는 것에 맞추었다.

동사가 발굴한 선택성 높은 CDK7 저해제는 MIT, 하버드의대에서 발표한 것처럼 Myc 유전자와 같은 발암 유전자의 전사 조절을 하지 않는 것으로 확인되었다. 오히려 세포분열주기 조절을 주관하는 Master key 역할을 해 세포분열주기가 비정상적으로 형성된 암세포를 사멸하는 기전으로 입증되었다. 즉, 세포주기 조절의 Checkpoint 로 작동하는 CDK1, 2, 4, 6 의 활성화를 조절하여 HR+(호르몬수용체 양성) 유방암 항암제로 개발된 CDK4/6 저해제가 듣지 않는 환자에게 작동할 수 있는 새로운 기전을 입증한 것이다. 동사는 포항공대 연구팀과 MIT, 하버드의대 팀에서 규명하지 못한 유전자 전사에서 CDK7 역할을 밝히고, 그 기전에 기반한 Q901 의 새로운 적응증을 발굴했다.

CDK7 은 전사조절 기본인자(General transcription factor) TFIID 의 구성원이기 때문에 CDK7 을 저해 시 전반적인 전사 저해가 일어날 것이라 예상했으나, CDK7 을 선택적으로 저해하는 Q901 을 통해 확인한 결과 전반적인 전사 저해가 아닌, 발현 빈도가 높은 일부 특이적 유전자군에서 두드러지는 것을 확인했다. 발현 빈도가 비정상적으로 높은 유전자들 중 발암 기전 및 암세포 생존에 관계되는 유전자군들이 주를 이루었고, 동사는 이중 ‘DNA 손상복구’에 관련된 유전자군 발현 저해에 주목했다. DNA 손상복구는 많은 DNA 복제가 일어나는 암세포가 살아가기 위해 상시적으로 활성화되어 있다. 대부분 정상세포에서는 발현이 활발하지 않다. 많은 암종에서 1 차 치료제로 처방되는 면역치료제들이 DNA 손상복구 저해제와 시너지를 보이는 것이 입증되고 있다.

NCI(미국 국립 암 연구소)는 CDK7 을 저해하면 RNA 중합효소가 분해되고, RNA 중합효소와 TOP1(Topoisomerase 1) 저해제의 약효가 강화된다는 사실을 밝혀 논문을 발표했다. NCI 팀은 CDK7 저해제와 TOP1 저해제의 시너지 기전을 소세포폐암 및 많은 난치암에서 사용할 수 있는 가능성을 타진하고 있었다. 이러한 와중에 동사와 포항공대팀의 CDK7 저해제 Q901 의 전사에서의 기전이 발표되었고, 이에 따라 공동연구계약 체결이 이루어졌다.

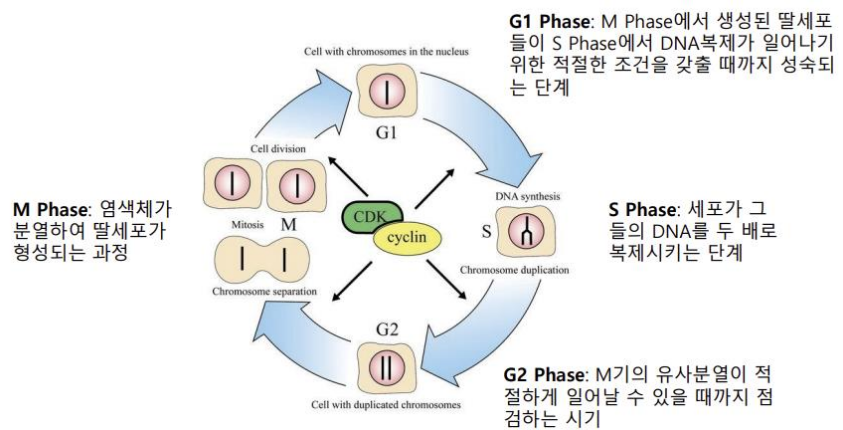
Q901 작용기전

1) Cell cycle arrest(세포주기 조절)

세포주기는 세포가 세포 내 물질들을 기존 대비 2 배로 증가시키고, 두 개로 나뉘는 과정을 통해 기존 세포와 같은 세포를 생산해내는 과정이다. 즉, 세포는 성장하고, 복제하고, 분열하는데 이를 세포주기(Cell cycle)이라 하며, 세포주기는 CDK(Cyclin Dependent Kinase)에 의해 작동한다. 세포주기는 'G1 Phase → S Phase → G2 Phase → M Phase'로 구성된다. G1 Phase 가 진행될 때 CDK4/6 이, G1 Phase → S Phase 에서 CDK2 가, G2 Phase → M Phase 에서 CDK1 이 관여하는 등 각 Phase 에서 다음 Phase 로 넘어가기 위해 각 단계별로 CDK 가 활성화된다. 그리고 CDK7은 CAK(CDK Activating Complex) 주 구성원으로, 세포주기를 관장하는 CDK 들을 인산화해 활성화한다.

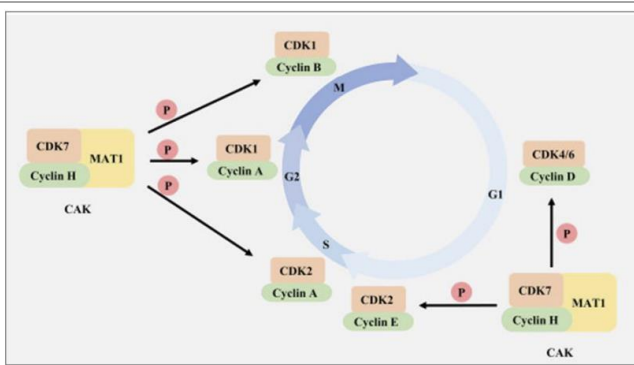
세포가 성장인자의 자극에 의해 단계별로 세포주기 관련 단백질인 Cyclin 이 나오고, Cyclin 은 각 단계별로 CDK 에 결합한다. CDK4/6 복합체는 Rb 단백질을 인산화해 Rb 와 결합되어 있던 E2F 전사인자를 떨어뜨리게 만든다. 이 전사인자는 세포핵으로 가 세포성장에 필요한 단백질을 생성하는 작업을 하게 된다. 암세포의 경우 이 전사인자는 종양화를 가속화하고 암세포를 증식한다.

Figure 1. 세포주기(Cell cycle) 개요



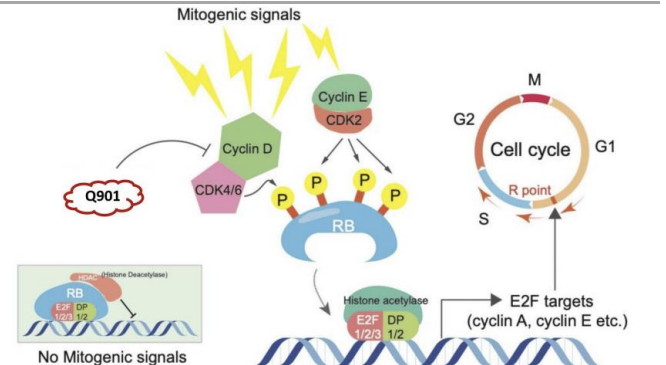
(Source: 큐리언트, IV Research)

Figure 2. 세포주기에서 CDK 역할



(Source: 큐리언트, IV Research)

Figure 3. 세포주기 조절인자 CDK 작동원리

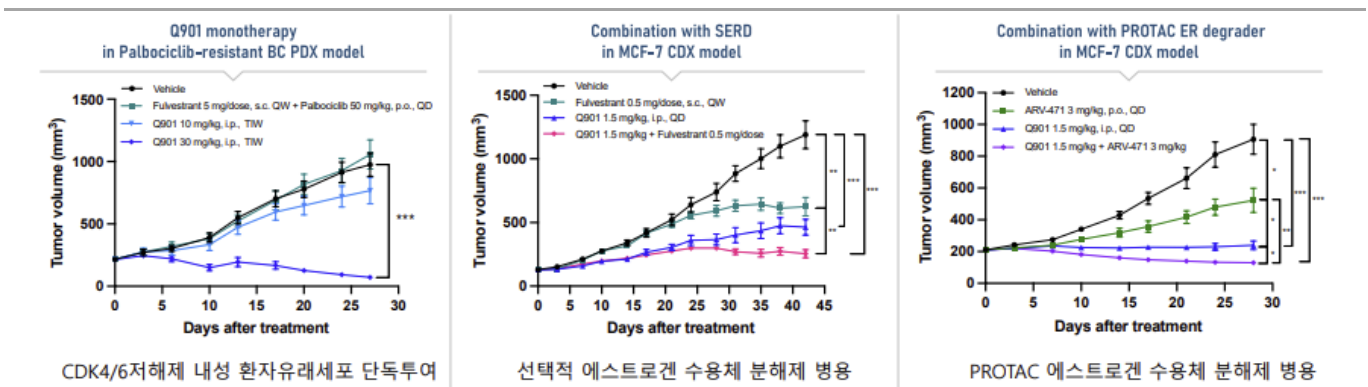


(Source: 큐리언트, IV Research)

HR(호르몬수용체)가 과도하게 발현되고 세포가 빠르게 분열하는 유방암 환자에게는 호르몬 저해제와 병용하여 CDK4/6 저해제(Ibrance, Kisqali, Verzenio 등)를 처방한다. 이때 발생하는 내성 환자 비율은 약 70% 정도로 알려져 있다. Rb 에 변이가 생겨 기능을 못하게 되거나, CDK4/6 가 아닌 다른 경로로 Rb 가 인산화 되어 E2F 가 지속적으로 활성화되면서 CDK4/6 저해제에 대한 내성이 발생한다.

CDK7 은 CDK4/6 뿐 아니라 CDK1, CDK2 를 모두 저해하는 Master regulator 이기 때문에 CDK7 을 저해하면 CDK4/6 의 Checkpoint 를 무력화시킨 암세포도 CDK2, CDK1 의 Checkpoint 에서 세포주기(Cell cycle)가 멈추게 된다. Q901 은 이러한 기전으로 HR+/HER2- 유방암 시장에서 CDK4/6 저해제 내성 환자 시장을 타겟한다. CDK4/6 저해제를 무력화한 내성 유방암 모델에서 강력한 항암 활성을 확인했다.

Figure 4. 유방암 모델에서 Q901 의 탁월한 효능 확인



(Source: 큐리언트, IV Research)

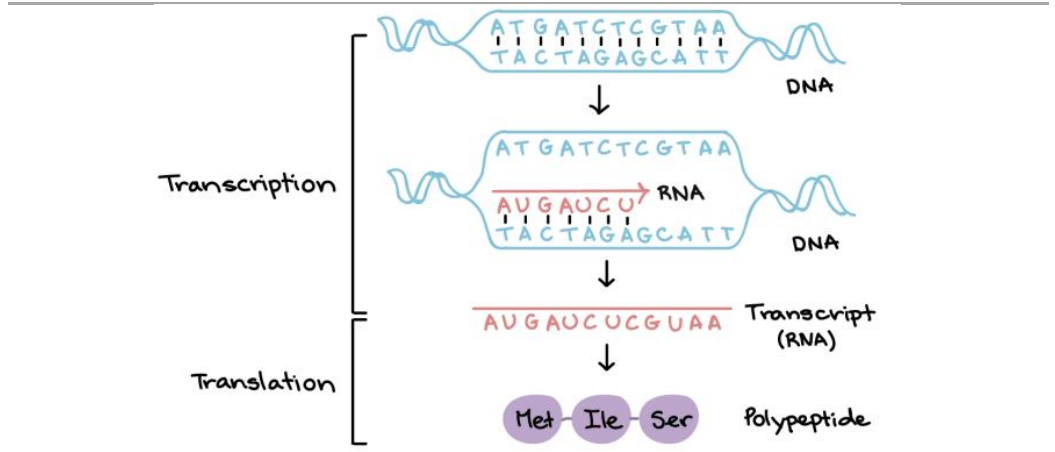
2) 전사조절을 통한 DNA 손상복구 억제

한 번의 세포주기 동안 약 5,000 개의 DNA 단일 가닥 절단(Single-Stranded DNA Break, SSB)이 일어나며, 이들 중 약 1%는 2 개의 가닥이 모두 절단(Double-Stranded DNA Break, DSB)된다. 암세포는 빠르게 분열하며 성장하여, 다양한 원인에 의해 DNA 손상을 입는다. DNA 손상이 많이 발생하기 때문에 이를 수선/복구하기 위한 DDR(DNA Damage Response) 단백질들이 많이 확인되고, 상시 'On' 상태에 있는 경우가 대부분이다. 그래서 암세포에서는 DDR 단백질을 빠르게 만들어내기 위해 RNA 전사(Transcription)가 지속적으로 일어난다. 전사는 유전자의 DNA 서열의 RNA 복사본을 만드는 것으로, 유전자 정보가 단백질 등을 만들 때의 유전자 발현 첫 단계이다. RNA 전사는 RNA 중합효소에서 일어난다. CDK7 의 역할은 전사를 담당하는 RNA 중합효소가 전사 시작 지점을 출발하여 유전자에 담겨있는 정보를 RNA로 출력하는 출발 신호가 되는 RNA 중합효소 인산화를 담당한다.

Q901 은 DDR 유전자들과 같이 매우 빠른 전사가 이루어지는 유전자에서 RNA 중합효소의 전사 개시를 억제하여 BRCA, RAD51, LIG1 등 DNA 손상 복구와 관련한 다양한 유전자를 포함한 특정 발암 유전자군을 한정적으로 억제하는 Multi-point DDR 저해의 역할을 수행한다. 암세포는 DDR 기전을 막아 암세포의 변이를 누적시키면 수정 가능 범위를 넘어가 사멸하게 된다.

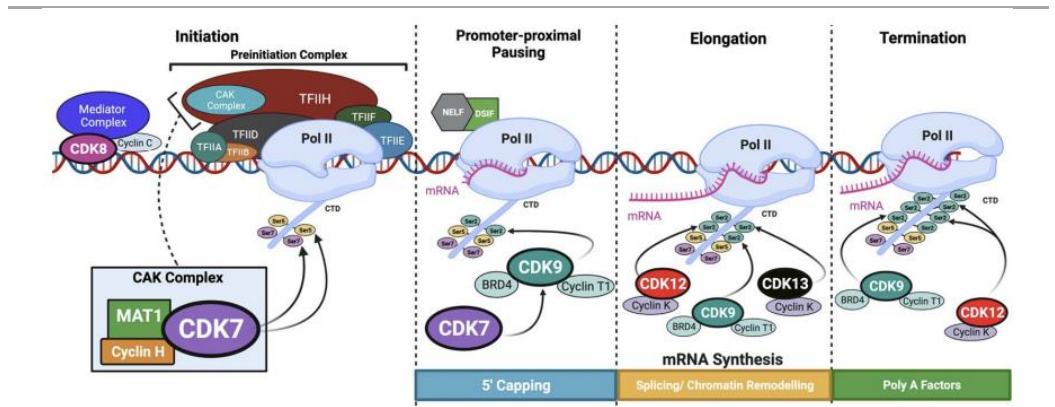
암세포의 DNA 손상 복구 기능에 문제가 있어(MMR-d) 유전자 변이가 높아지게 되면 미소위성체 불안정성이 높아진다(MSI-H). 이러한 경우 'Keytruda'와 같은 면역항암제 반응률이 높아지기 때문에 FDA 는 암종에 상관없이 MMR-d, MSI-H 를 바이오마커로 선별한 환자들에게 'Keytruda'를 투여하는 치료법을 승인했다. 그러나 바이오마커를 기반으로 반응률이 높을 것으로 예상되는 환자들을 선별하는 것이 아닌, Q901 투약을 통해 인위적으로 암세포의 유전체 불안정성을 높이면 반응률을 높일 수 있게 된다. 이러한 배경으로 동사는 Q901+Keytruda 병용 임상을 위해 머크와 병용임상 계약을 체결했으며, 현재 병용투여 임상 진입을 앞두고 있다.

Figure 5. RNA 를 통한 전사(Transcription)



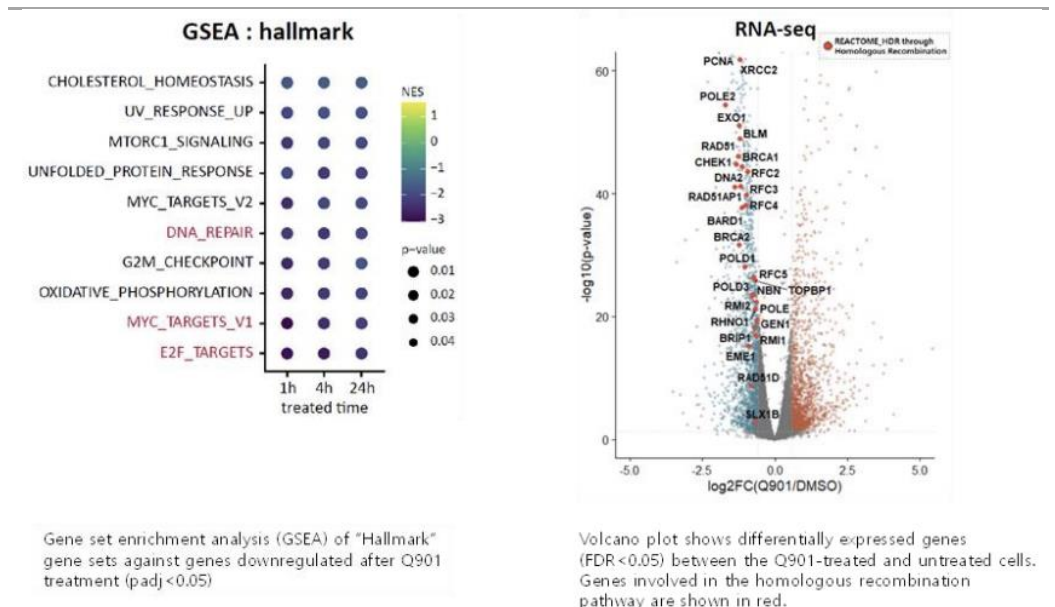
(Source: 큐리언트, IV Research)

Figure 6. CDK7 은 RNA 전사 개시에 필요



(Source: 큐리언트, IV Research)

Figure 7. CDK7 저해제는 DDR 유전자들의 발현을 전사과정에서 억제

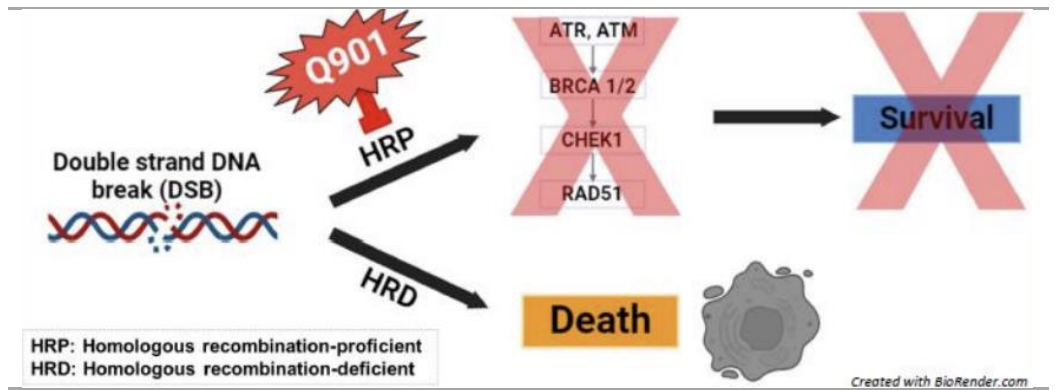


Gene set enrichment analysis (GSEA) of "Hallmark" gene sets against genes downregulated after Q901 treatment (padj < 0.05)

Volcano plot shows differentially expressed genes (FDR < 0.05) between the Q901-treated and untreated cells. Genes involved in the homologous recombination pathway are shown in red.

(Source: 큐리언트, IV Research)

Figure 8. DNA 손상복구 단백질 생성 억제 시 손상누적으로 암세포 사멸



(Source: 큐리언트, IV Research)

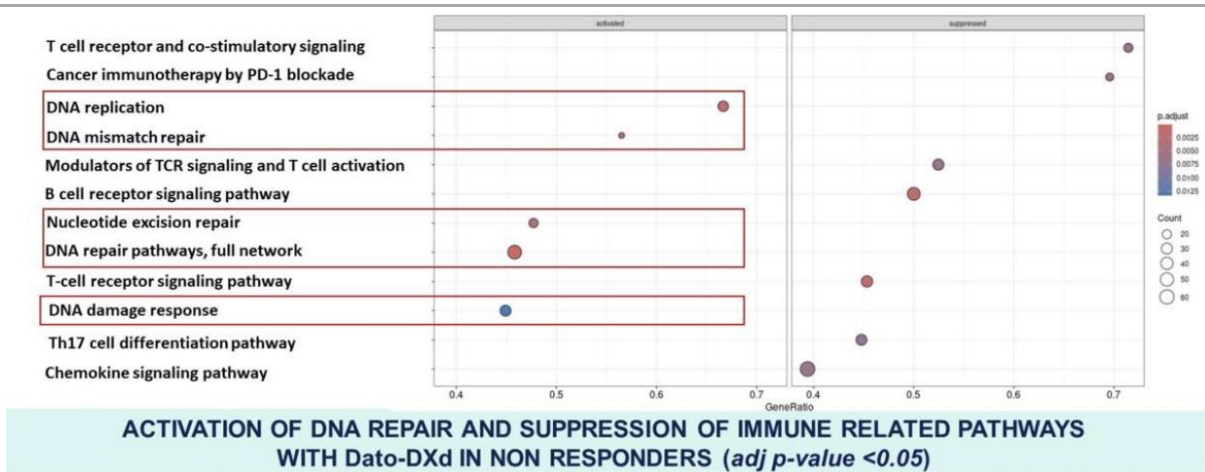
ADC Payload 의 혁신을 기대

다이이찌산쿄와 아스트라제네카의 ‘Enhertu’가 큰 성공을 거둔 이후부터 머크, 길리어드 등 빅파마들의 ADC 개발은 가속화되어 왔다. 그러나 현재 상용화되거나 개발되고 있는 대부분의 ADC 는 주로 새로운 항체나 Linker 를 개발하는 것에 중점을 두고 있어 Payload 개발은 여전히 한계적인 상황이다. 이중 TOP1i(Topoisomerase1 inhibitor)는 현재 가장 많이 쓰이는 Payload 로, DNA 상에 공유결합으로 연결된 DPC(DNA-Protein Crosslink)를 만들어 DNA 손상을 유발하는 기전을 갖는다. 그렇기 때문에 암세포에서 DNA 손상 복구가 활발하게 일어나게 되면 TOP1i의 기능이 약화될 수밖에 없다.

ASCO 2024 에서 다이이찌산쿄, 길리어드 등 주요 빅파마들은 ADC 불응 또는 내성 환자들의 암 조직을 분석한 데이터를 발표했다. 전반적인 DDR(DNA Damage Response) 유전자들의 변이 및 활성화가 ADC 에 대한 반응과 연결된다는 내용을 공개한 것이다. 이는 어떤 하나의 DDR 유전자가 아닌 다양한 DDR 유전자 발현을 전반적으로 억제하는 Q901 이 ADC 불응 환자들에게 해결책이 될 수 있음을 시사한다.

NCI(미국 국립 암 연구소)는 현재 ADC 의 약물로 가장 많이 쓰이는 TOP1i 가 DNA 이중나선의 풀림을 인위적으로 저해함으로써 항암효과를 내지만, RNA 중합효소가 DNA 이중나선을 따라 진행하다가 TOP1 을 만나서 붙으면 같이 떨어져 버려 TOP1i 의 효과가 없어지는 내용의 논문을 발표했다. 이 지점에서 Q901 을 통해 RNA 중합효소를 전사 시작지점에 묶어 놓게 되면 TOP1i의 효과가 강화되게 된다.

Figure 9. Dato-Dxd(Trop2 ADC) 불응 환자들의 유전체 분석(GSEA)



(Source: 큐리언트, IV Research)

암세포의 TOP1i 회피 전략을 저해하는 Q901

DNA 회전효소(topoisomerase)는 DNA 전사나 복제 과정에서, 이중나선이 풀리는 복제 분기점 앞에서 주형 가닥의 꼬임을 완화시킨다. 복제과정에서 DNA 의 꼬임은 특유의 이중나선 구조 때문에 발생한다. DNA 특유의 나선구조는 DNA 를 안정하게 유지시킨다. 하지만 복제와 전사가 일어날 때 이 꼬임이 풀려야 담겨있는 정보를 복사할 수 있게 된다. DNA 회전효소는 이러한 꼬임을 완화하기 위해 복제 분기점 앞에서 DNA 의 인산 결합을 절단하여 풀고 재결합시키며 꼬임을 풀어내는 역할을 수행한다.

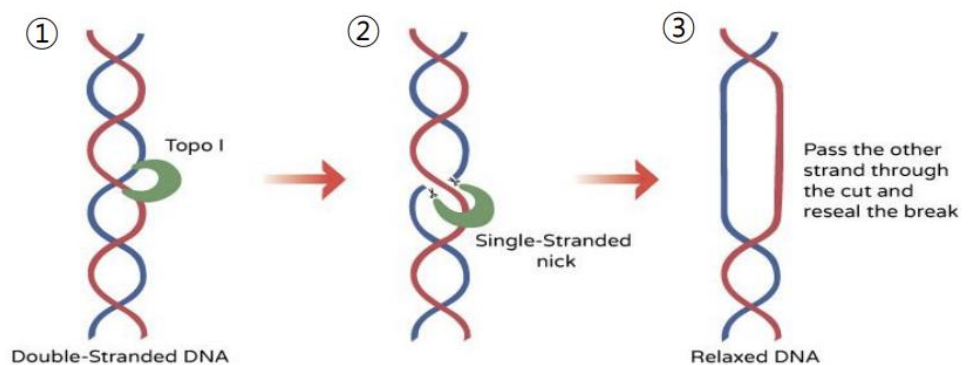
TOP1i(Topoisomerase 1 inhibitor)는 DNA 의 얽힘 해소를 중간 과정인 DPC(DNA-Protein Crosslink) 상태에 멈추게 하여 장애물을 만드는 기전이다. DPC 는 RNA 중합효소가 DNA 를 통과하는 과정에서 장애물이 되고, RNA 중합효소의 원활한 진행을 방해한다. TOP1i 는 종양세포와 같이 높은 분열속도를 가진 세포에서 효과적이다. 종양세포는 DNA 복제와 RNA 생성이 활발하게 일어나기 때문에 이러한 억제제들이 종양세포의 성장을 억제하거나 세포사멸을 유도한다.

TOP1i 는 DPC 생성을 통해 RNA/DNA 중합효소 진행을 막는 역할을 하고, DPC 가 제거되는 과정에서 DNA 손상을 유발해 이중으로 암세포 사멸을 유도한다. 이때 DPC 가 RNA 중합효소 진행을 방해하여 RNA 중합효소가 DPC 와 충돌하게 되면 RNA 중합효소와 TOP1 이 함께 프로테아좀을 통해 제거하고 DNA 손상을 복구하는 경로를 강화하여 약물의 효과를 감소시킨다.

Q901 투약을 통해 CDK7 을 저해하게 되면 RNA 중합효소가 출발하지 못하고 전사 출발 위치에서 바로 떨어져 나가게 된다. RNA 중합효소가 DNA 를 따라 진행하지 못하기 때문에 RNA 중합효소와 DPC 상태로 고정되어 있는 TOP1 사이에 충돌이 발생하지 않는다. 이에 따라 DPC 가 제거되지 않고 TOP1i 의 약효가 지속되게 된다. DPC 가 제거된다 하더라도 CDK7 을 저해함으로써 DNA 손상을 복구할 수 있는 유전자 발현이 저해되기 때문에 손상 복구가 이루어지지 않는다. 즉, Q901 은 TOP1i 의 기능을 강화하고 내성을 극복할 2 가지 기전을 제시한다.

NCI(미국 국립 암 연구소)가 2022 년 발표한 연구에 따르면 TOP1i 와 CDK7i 를 병용하게 되면 TOP1i 및 TOP1i 가 접합된 ADC 와 시너지를 기대할 수 있으며, TOP1i 내성을 막을 수 있다. 이러한 연구결과는 동사의 Q901 연구에서 강하게 재현되었으며, TOP1i-ADC 와 Q901 을 병용투여 할 시 ADC 의 민감도를 대폭 높이는 시너지 효과가 증명되었다. 이론적으로는 ADC 의 용량을 1/5 수준까지 줄여도 효과가 유지될 것으로 예측된다. T-DXd(Trastuzumab Deruxtecan) 병용투여 모델에서 Q901 은 HER2 발현이 높은 세포주뿐 아니라 HER2 발현이 낮거나 아예 없는 세포주에서도 높은 효능을 보였다. HER2 Low 암으로 적응증을 확장하고 있는 다이이찌산교 입장에서는 Q901 병용 투여는 용량 증가 없이 높은 효능을 낼 수 있는 전략이 된다.

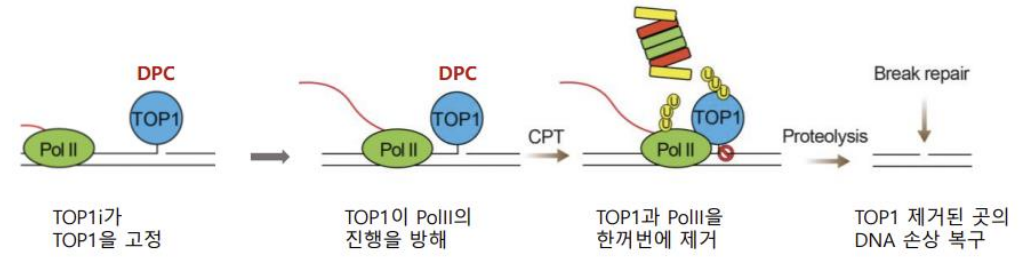
Figure 10. Topoisomerase 로 인한 DNA Break 이 발생



1. DNA topoisomerase I 이 DNA에 결합
2. DNA 골격(backbone)을 절단
3. DNA topoisomerase I 이 DNA 이중가닥 중 한 가닥을 절단한 후에, 절단부위로 끊어진 가닥이 통과하고 다시 절단부위를 결합

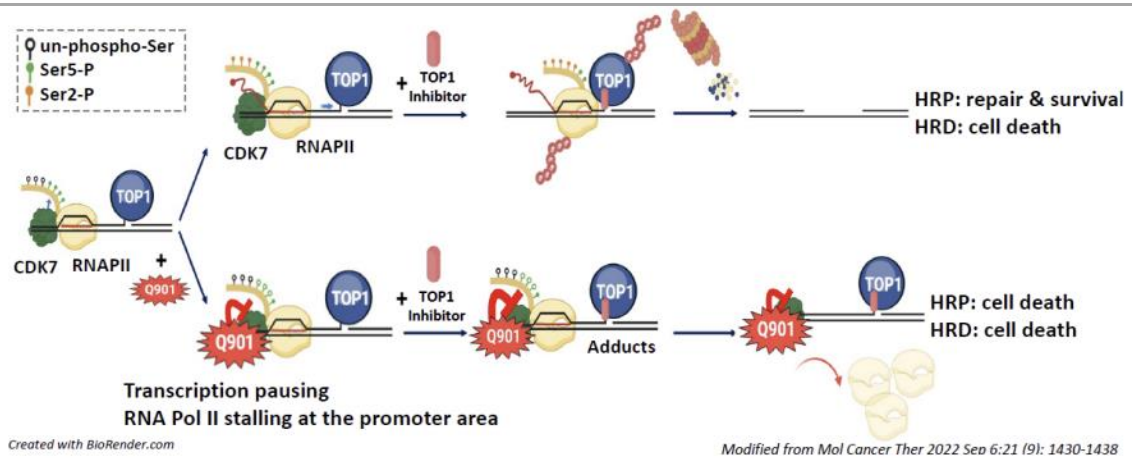
(Source: 큐리언트, IV Research)

Figure 11. RNA 중합효소와 TOP1의 제거 과정



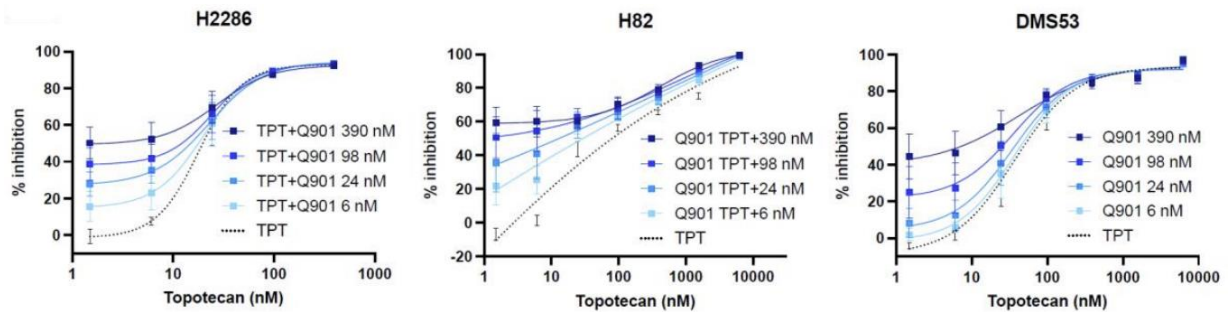
(Source: 큐리언트, IV Research)

Figure 12. Q901로 RNA 중합효소와 TOP1의 충돌을 방지



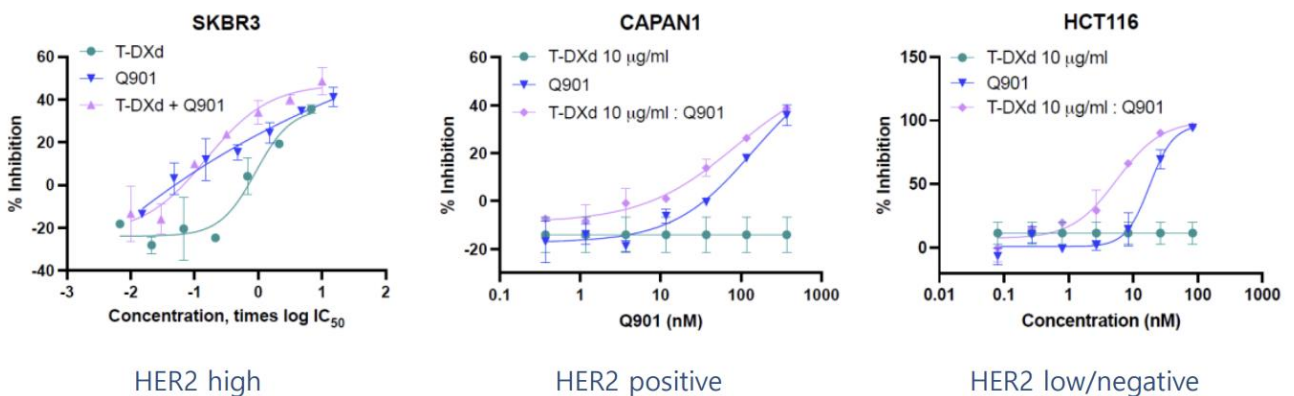
(Source: 큐리언트, IV Research)

Figure 13. 소세포암 모델에서 TOP1i와 Q901 시너지



(Source: 큐리언트, IV Research)

Figure 14. 다양한 HER2 발현 환경에서 T-DXd(Enhertu)와 Q901 시너지 확인



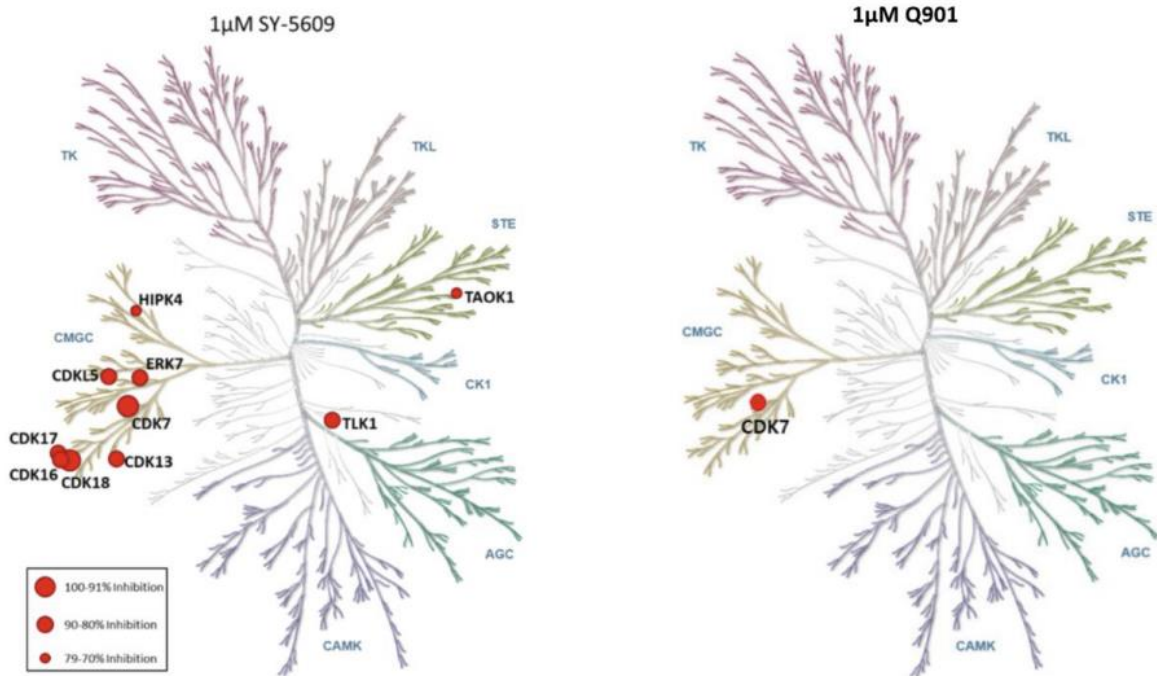
(Source: 큐리언트, IV Research)

Q901 의 높은 안전성

과거 경쟁약물들의 개발 사례들을 볼 때 선택성이 없는 CDK 저해제는 부작용 이슈에서 자유로울 수 없다. 인간에게는 약 510 개의 Kinase 가 있고, 이중 CDK family kinase 는 25 종 이상이다. 동사의 Q901 은 다른 CDK 들은 저해하지 않는 선택성이 매우 우수한 CDK7 저해제이다. 즉, 다른 CDK 들도 동시에 저해하여 Off-target 독성이 높은 경쟁사들의 CDK7 저해제들과 달리 안전성이 매우 우수한 약물이다.

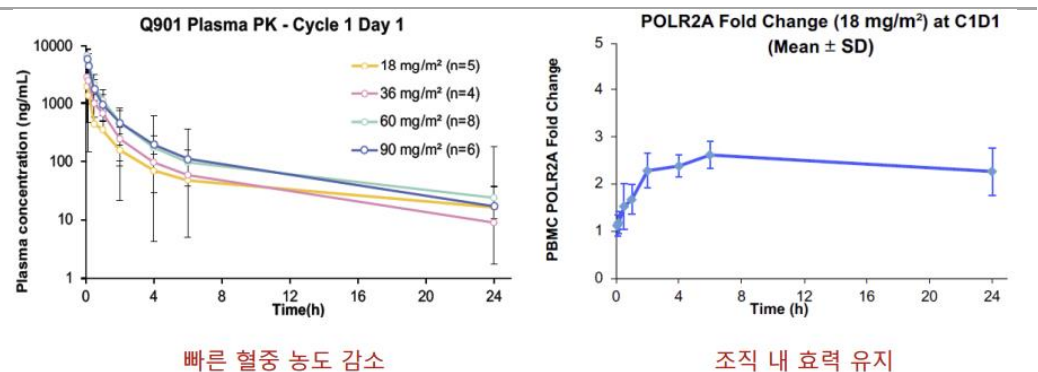
경쟁사들이 개발한 CDK7 저해제에서는 공통적으로 정상세포의 CDK7 를 저해함으로 발생하는 On-target 독성이 존재한다. 특히, 위장관 상피세포가 직접 영향을 받아 위장관 부작용이 발생하는 것으로 파악된다. Q901 은 물성이 우수해 1~2 주에 한 번 경맥투여 하며, 투여된 약물은 혈중에 머무르지 않고 조직으로 흡수된다. 매일 경구투여 하여 혈중 농도를 일정 수준 이상 유지하여 장기에 영향을 줄 가능성이 높아지는 경쟁 CDK7 저해제에 비해 위장관 부작용 발생 빈도가 현저히 적게 나타난다. 현재 Q901 의 임상 1 상 중간데이터를 통해 안전성과 넓은 Therapeutic window 가 확인되는 중이다.

Figure 15. Syros 의 SY-5609 와 큐리언트 Q901 선택성 비교



(Source: 큐리언트, IV Research)

Figure 16. Q901 의 우수한 물성으로 On-target 부작용 최소화

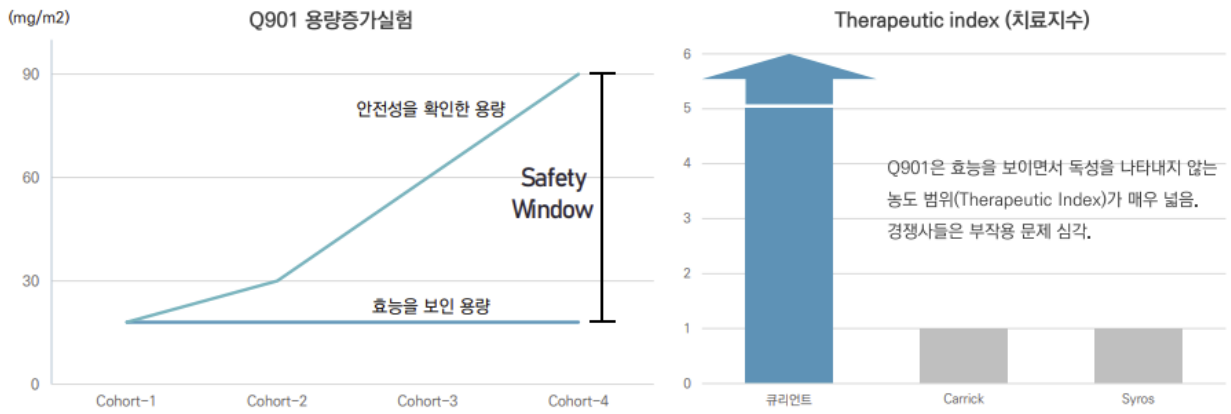


빠른 혈중 농도 감소

조직 내 효력 유지

(Source: 큐리언트, IV Research)

Figure 17. Q901 은 개발 중인 CDK7 저해제 중 압도적인 Therapeutic window 를 보이는 중



(Source: 큐리엔트, IV Research)

CDK 저해제 경쟁 현황

2000년대부터 개발되기 시작한 CDK 저해제들은 CDK 들을 한꺼번에 저해하는 pan-CDK 저해제였다. 이들 약물은 너무나 많은 CDK 들을 저해함에 따라 높은 독성으로 Therapeutic window 가 매우 narrow 해 임상 성공하지 못했다. 선택성을 높인 CDK 저해제의 첫 약물은 화이자의 CDK4/6 저해제 ‘Palbociclib(Ibrance)’로 2015년 FDA 가속승인 이후 호르몬 치료제 저항성을 보인 유방암 환자들에게 새로운 치료법으로 사용되었다. 2017년에는 CDK4/6 저해제인 노바티스의 ‘Ribociclib(Kisquali)’, 일라이릴리의 ‘Abemaciclib(Verzenio)’가 화이자의 뒤를 이어 FDA 승인을 받았다.

CDK4/6 저해제는 유방암에서 적응증을 확장해 췌장암, 난소암, 두경부암 등 암종에 대한 임상을 진행 중이며, 화이자는 CDK2 저해제, CDK4 저해제를 각각 개발 중이다. CDK7 저해제는 CDK4/6 저해제 내성 치료제 후보로 주목받으며 영국 Carrick Therapeutics, 미국 Syros Pharmaceuticals, Exelixis 등 기업들이 개발 중이다. AI 신약 개발 회사 Exscientia 도 CDK7 개발 경쟁에 참여했다. 그러나 이들 중 대부분이 약물의 선택성 및 물성으로 인한 독성 이슈로 인해 임상을 중단하고 있다.

현재 Carrick 의 ‘Samuraciclib’이 CDK7 저해제 후보물질 중 가장 앞선 상황이다. 그러나 ‘Samuraciclib’ 역시 독성 이슈로부터 자유롭지 않은 상황이다. ‘Samuraciclib’ 은 효능을 보이는 용량과 독성으로 인한 최대허용용량(MTD)이 거의 붙어 있어 Therapeutic index 가 낮다. Q901 은 임상 1 상 중간 결과, 효능을 보인 용량은 첫 Dose level 인 18mg/m²였으며, 현재 126mg/m²까지 용량을 늘린 것으로 파악된다. Therapeutic index 가 매우 높은 약물로 신약으로서 높은 경쟁력을 갖추고 있다는 판단이다.

Q901 외의 다른 CDK7 저해제는 독성 이슈로 인해 ADC 병용 약물로 포지션 하는 것은 사실상 불가능하다. ADC 자체 독성 때문에 병용약물이 독성이 높으면 병용투여에 한계가 있기 때문이다. 2024년 현재 CDK7 저해제 개발 기업은 동사와 Carrick, Exscientia 정도에 불과하다. 동사는 CDK7 저해제 개발 리딩 그룹 내 최선두에 있다. 빅파마들의 선택지가 없는 상황이다.

Figure 18. Q901 의 경쟁약물 현황

후보물질 개발기업	Q901 Qurient	Samuraciclib (CT7001) Carrick Therapeutics	SY5609 Syros Pharma	XL102 Exelixis	GTAEXS-617 Exscentia
개발상황	임상1/2상 미국 머크사와 공동개발 미국 국립암센터와 공동개발 (소세포암) 호르몬저해제 병용임상	임상2상 미국 화이자 투자* 다양한 호르몬분해제와 병용 임상 개발	개발중단	개발중단	임상초기
투약방법	정맥주사	경구 투여	경구 투여	경구 투여	경구 투여
선택성 (off-target CDK 수)	0	8	2	3	N/A(>2)
약동학적 분석	약동학적 마커 변동 18mg부터 확인	약동학적 마커 변동 240mg부터 확인	약동학적 마커 변동 PR2D부터 확인	최대용량에서 표적 저해 70% 확인	N/A
임상2상 권장용량 (RP2D)	미확정 (>90mg)	매일 360mg	매일 3mg or 매일 10mg(격주)		N/A
최대허용용량 (MTD)	미확정 (>90mg)	매일 360mg	매일 3mg or 매일 10mg(격주)		N/A
첫 반응용량	2주 1회 18mg	매일 240mg	None	독성 이슈로 임상중단	N/A
치료 지수	>5 >90mg Q2W/18mg Q2W	1~1.5 (360mg QD / 360mg QD)	1 (4mg QD / 4mg QD) 독성 이슈로 Hold		N/A
Safety Profile	No DLT observed up to 90mg		Grade 3 Nausea, diarrhea, vomiting, platelet count ↓, fatigue	40mg BID showing Grade 3 AST ↑, and Grade 4 ALT ↑	N/A

(Source: 큐리언트, IV Research)

Q901 타겟 시장

1) 유방암 시장

① 호르몬 양성 유방암(HR+, HER2-)

글로벌 유방암 항암제 시장은 2022년 기준 약 33조원, 2027년 약 55조원 시장으로 전망된다. 전체 유방암 환자의 약 70%를 차지하는 HR+(호르몬 수용체 양성) 유방암 환자는 초기 발견 시 유방 절제술을 받고 호르몬 치료를 받는다. Ibrance, Kisqali, Verzenio는 호르몬 치료제 내성이 발생한 환자들 대상 2차 치료제로 승인을 받았다. CDK4/6 저해제 처방환자의 70%는 40개월 내 내성이 발견되기 때문에 새로운 대안의 치료법이 필요한 상황이다. Q901을 이러한 내성을 극복하는 기전의 항암제이다.

Verzenio는 2021년 초기 유방암 수술 후 요법으로 승인을 받고 큰 폭의 매출 성장을 보이는 중이다. Kisqali 역시 초기 유방암 수술 후 요법으로 임상 3상에서 좋은 결과를 발표하며 동 시장에 진출한다. Q901은 수술 후 1차 치료제인 호르몬치료제, 2차 치료제인 호르몬치료제+CDK4/6 저해제에서 내성이 생긴 환자를 대상으로 3차 치료제 시장 진입을 예상했으나, CDK4/6 저해제의 1차 치료제 시장 침투에 따라, Q901 역시 2차 치료제 시장 진입이 유력해진 상황이다. Q901은 HR+ 유방암에서 호르몬 치료제와 병용요법으로 개발될 예정이다.

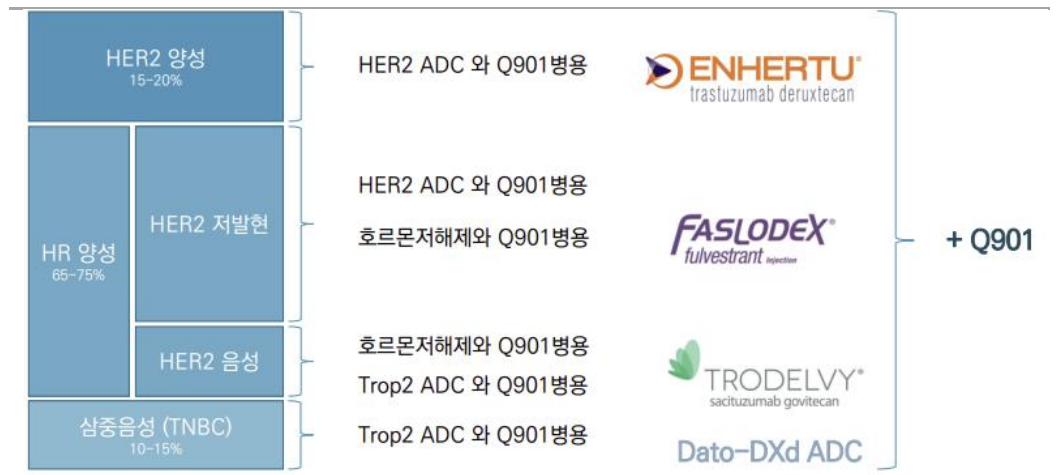
② HER2 음성/저발현 유방암 - ADC 병용

'Enhertu'는 HER2+ 유방암 시장에서 좋은 효과를 보였고, HER2 Low 유방암 시장까지 확대하고 있다. Enhertu는 Dxd라는 TOP1 저해제를 Payload로 사용하는 ADC이기 때문에 Q901과 높은 시너지 효과를 보이는 것이 확인되었으며, HER2- 유방암 모델에서도 시너지 효과를 확인했다. Enhertu 뿐 아니라 길리어드의 'Trodely'와 병용에서도 좋은 시너지를 보이기 때문에 HER2- 유방암 시장을 타겟하는 ADC들의 병용 파트너가 될 수 있을 것으로 기대한다.

③ 삼중음성유방암 - ADC 병용

TNBC(Triple-negative breast cancer, 삼중음성유방암)는 ER(에스트로겐 수용체), PR(프로게스테론 수용체), HER2(인간표피 성장인자 수용체) 과발현 및 유전자 증폭이 결여되어 있거나 낮은 수준을 보인다. 따라서 기존의 호르몬 치료제나 표적치료제 사용이 어려운 한계를 갖는다. 이에 Trop2를 타겟하는 ADC들이 개발되고 있으며, Trop2 타겟 'Trodely(Sacituzumab Govitecan)'가 TNBC 치료제로 허가를 받았다. AZ/다이이찌산쿄는 Trop2 ADC인 Dato-Dxd(Datopotamab Deruxtecán), MSD는 MK2870 등을 Trodely 경쟁약물로 개발 중이다. 이러한 주요 ADC 후보물질들은 TOP1 저해제를 Payload로 사용하고 있어 TNBC 시장에서 Q901과 병용을 통한 효능 우위를 점하는 전략이 유효할 것으로 기대한다.

Figure 20. Q901 의 유방암 시장 전략



(Source: 큐리언트, IV Research)

2) 면역항암제 시장

Q901 은 전사 조절을 통해 DNA 손상복구 유전자 발현을 조절하여 유전체 불안정성을 높여 암세포의 사멸을 유도한다. 암세포의 DNA 손상을 복구하는 기능(DNA Damage Repair, DDR)을 저해하면 유전자 변이가 높아지도록 유도된다. 이에 따라 DNA 복제 오류가 복구되지 않으면서 내적 유전체 불안정이 높아져 암세포 사멸로 이어진다. FDA 는 ‘Keytruda’를 암종 불문 dMMR 또는 MSI-H 와 같은 DNA 손상을 측정하는 바이오마커로 선별한 환자들에게 투여하는 치료법을 승인했다. 2021 년 GSK 역시 PD-1 면역항암제인 ‘Jemperli(dostarlimab)’ 역시 dMMR 변이를 기반으로 FDA 승인을 받았다.

Q901 은 선별적으로 암세포의 유전체 불안정성을 증가시켜주는 기전이다. 따라서 유전체 불안정성이 낮은 암에서도 PD-1/PD-L1 면역항암제들과 병용하여 반응을 개선시킬 수 있을 것으로 기대된다. 동사는 MSD 와 Keytruda+Q901 병용투여 연구를 위한 공동개발 계약을 체결하였으며, Keytruda 를 무상 공급받아 병용요법 개발을 위한 임상 진입을 현재 앞두고 있는 상황이다.

▶ Compliance Notice

- 동 자료는 외부의 부당한 압력이나 간섭 없이 작성되었으며, 본 작성자는 기재된 내용들이 본인의 의견을 정확하게 반영하고 있음을 확인합니다.
- 당사는 보고서 작성일 현재 해당회사의 지분을 1% 미만을 보유하고 있습니다.
- 본 자료는 기관투자가 또는 제 3 자에게 사전에 제공된 사실이 없습니다.
- 당사는 지난 6 개월간 해당회사의 유가증권의 발행업무를 수행한 사실이 없습니다.
- 본 자료는 당사의 투자이사결정을 위한 정보제공을 목적으로 작성되었으며, 작성된 내용은 당사가 신뢰할 만한 자료 및 정보를 기반으로 한 것이나 정확성이나 완전성을 보장할 수 없습니다. 그러므로 투자자 자신의 판단과 책임하에 최종결정을 하시기 바라며, 어떠한 경우에도 본 자료는 투자결과에 대한 법적 책임소재의 증빙자료로 사용될 수 없습니다.
- 본 자료의 모든 저작권은 당사에 있으며, 무단복제, 변형 및 배포될 수 없습니다.