

제약/바이오

혜안으로 보는 소외 적응증: 특발성 폐섬유증



더 많은 리포트 보기

2024년 9월 10일

Positive 유지

치료제가 있음에도 불구하고 미충족 수요가 높은 특발성 폐섬유증

글로벌 시장조사기관 Precision Business Insights에 따르면 특발성 폐섬유증 시장규모는 2023년 기준 42.9억 달러에서 향후 6년간 연평균 7.2%로 성장하여 2030년 기준 70억 달러의 시장을 형성할 것으로 전망되고 있다. 베링거 인겔하임의 오페브와 로슈의 에스브리엣이 기존 치료제로 사용되고 있음에도 불구하고 제한된 효능과 소화기, 간효소 증가와 같은 부작용에 따라 미충족 수요가 여전히 존재함에 기인한다.

특발성 폐섬유증의 진단

특발성 폐섬유증은 반복적인 폐 손상에 의한 폐 섬유화가 비가역적으로 진행되며 폐 기능 저하, 호흡곤란, 그리고 궁극적으로는 사망을 유발하는 만성 섬유성 간질성 폐질환이다. 현재 진단은 보통 간질성 폐 질환에 대한 임상적 의심으로부터 시작되지만 명확한 병원이 제시되지 않고 있기 때문에 초기 진단과 예방이 어렵고, 보통 노령화, 컨디션 저조 및 기타 합병증과 중첩되어 보일 수 있기에 더 적절한 진단이 어렵다. 현재 다수 글로벌 가이드라인은 폐섬유증 진단을 위해 다학제 간 팀 협력을 추구하는데, 기관 내 협력이 더 높은 신뢰성을 지닌 진단을 가능케한다는 소식이 전해지고 있지만, 아직까지는 해당 접근법이 어떻게 진단의 정확도와 치료 결정에 영향을 끼치는지에 대해서는 근거자료가 부족한 상황이다.

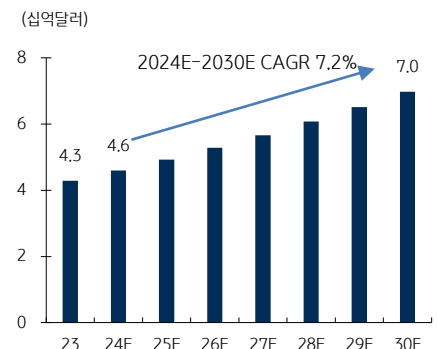
특발성 폐섬유증의 현재 치료법

현재까지 특발성 폐섬유증의 경우 질병의 근본적인 치료가 불가능하여 시판된 치료제는 결국 폐 기능의 저하 속도 지연 및 생존 기간을 연장시키며 합병증을 예방하는데 초점이 맞추어진 상태이다. 2023년 기준 각각 38억 달러, 3억 달러의 매출을 시현한 오페브와 에스브리엣이 있지만 부작용으로 인한 중단도 빈번하게 발생하고 있어 섬유화의 개선 또는 역전과 폐 기능의 근본적인 개선을 가능케하는 후보물질들에 대한 귀추가 쏠리고 있는 상황이다.

플레이어가 많지 않지만 각각 관심을 지니고 모니터링 해야할 것

현재 글로벌 시장에서 특발성 폐섬유증 대상으로 차세대 치료제를 개발 중이고 중/후기 임상단에 있는 플레이어들은 크게 베링거 인겔하임 (비상장사), Pliant Therapeutics (나스닥) 및 브릿지바이오테라퓨틱스 (코스닥)다. 베링거 인겔하임의 경우 PDE4B 저해제인 네란도밀라스트가 현재 임상3상을 진행 중에 있으며 유효한 효능을 보여주었지만 부작용으로 인한 중단 비율이 높아 추가적인 데이터의 확인 필요할 것으로 예상되고 있다. Pliant의 경우 인테그린 저해제 벡소테그라스트가 현재 임상2상 중에 있으며 기존 치료제들과 달리 FVC (노력 폐활량)의 개선과 더불어서 잠재적인 섬유화의 역전도 제시하고 있는 데이터들을 도출하고 있어 주목이 필요한 상황이다. 국내 브릿지바이오테라퓨틱스의 경우 2019년 베링거 인겔하임에 1.46조원 규모의 기술을 이전하였지만 잠재적 독성 이슈로 반환받은 오토택신 저해제 BBT-877의 임상2상이 진행 중에 있으며 10월 초 4차 IDMC 결과와 내년 4월 탐라인 결과 확보가 예정되어 있어, 국내 유일한 중기/후기 임상단에 있는 특발성 폐섬유증 치료제 개발기업으로 지속적인 모니터링이 필요하다는 판단이다.

글로벌 특발성 폐섬유증 시장규모



자료: Precision Business Insights, KB증권

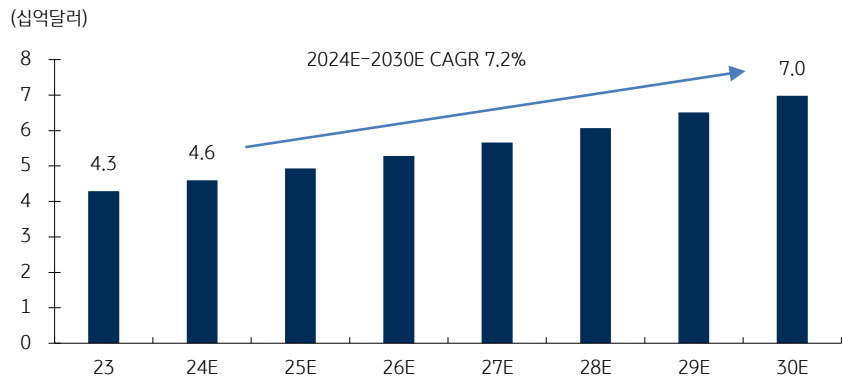
I. 특발성 폐섬유증 시장 & 특성

2024E-2030E 연평균 7.2% 성장

글로벌 시장조사기관 Precision Business Insights에 따르면 글로벌 특발성 폐섬유증 시장규모는 2023년 기준 42.9억 달러였고 2024E-2030E CAGR 7.2%로 증가하여 70억 달러의 시장을 형성할 것으로 전망되고 있다. 시장이 지속적으로 확대되고 있는 주요 요인은 기존 사용되고 있는 베링거 인겔하임의 오페브와 로슈의 에스브리엣의 제한된 효능과 소화기, 간효소 증가와 같은 부작용에 따라 미충족 수요가 존재하기 때문으로 판단된다.

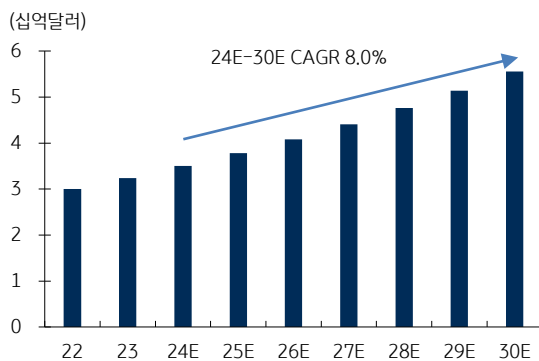
그림 1. 글로벌 특발성 폐섬유증 시장

미충족수요로 인해 지속 성장하고 있는 시장



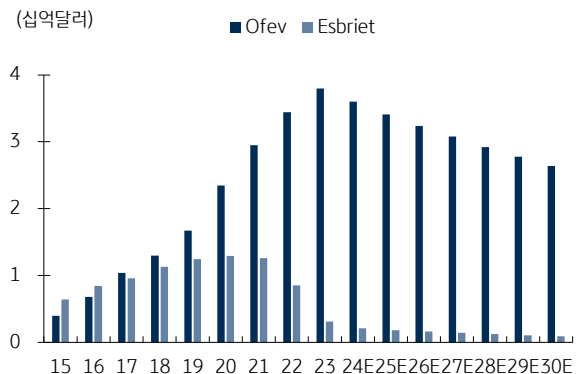
자료: Precision Business Insights, KB증권

그림 2. 오페브/에스브리엣 합산 매출추이



자료: Evaluate Pharma, KB증권

그림 3. 품목별 매출추이



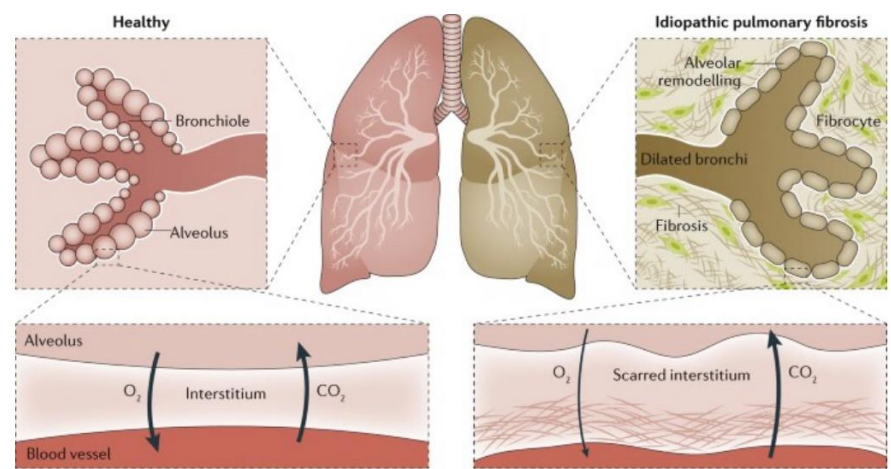
자료: Evaluate Pharma, KB증권

특발성 폐섬유증이란?

특발성 폐섬유증은 반복적인 폐 손상에 의한 폐 섬유화가 비가역적으로 진행되며 폐 기능 저하, 호흡곤란 그리고 궁극적으로는 사망을 유발하는 만성 섬유성 간질성 폐질환이다. 현재 베링거 인겔하임의 오펜브와 로슈의 에스브리엣이 폐 기능의 저하 속도를 지연시켜 생존기간을 연장하고 폐암, 폐고혈압, 만성폐쇄성폐질환 등 합병증을 예방하고 있다. 비록 생존기간과 주요 연관 합병증을 예방하고 있지만 진단 후 통상 생존기간 중앙값이 2~5년임을 감안하면 여전히 예후가 좋지 않은 질병으로 분류되고 있다. 주요 증상으로는 마른 기침과 운동성 호흡곤란이 있어 환자의 삶의 질 (quality of life)이 현저히 악화되는 것으로 지목된다.

그림 4. 특발성 폐섬유증으로 인한 폐의 변화

폐의 간질이 손상 → 산소-이산화탄소 교환 체계 손상



자료: Nature Reviews Disease Primers, KB증권

발병률과 유병률은 차이 있지만, 눈에 띄는 미국/캐나다/한국의 유병률

Mortimer et al., 2020에 따르면 미국 기준으로 특발성 폐섬유증 신규 진단 환자의 나이 중앙값은 62세이고 이 중 54%는 남성이었다. 역학조사에 따르면 글로벌 발병률 및 유병률은 각각 10,000명 당 0.09~1.30명, 0.33~4.51명 수준이었고 매년 증가하고 있다. 놀라운 점은 Schafer et al., 2020, Maher et al., 2021a 논문에 따르면 미국, 한국 그리고 캐나다의 발병률이 높았고, 유병률 예상치에 따라 해당 질병은 대부분 국가에서 희귀질환으로 분류되었지만 한국에서만 해당 분류 조건 (<20,000건)을 충족하지 않아 보다 빈번하게 발생하고 있는 질환으로 볼 수 있다.

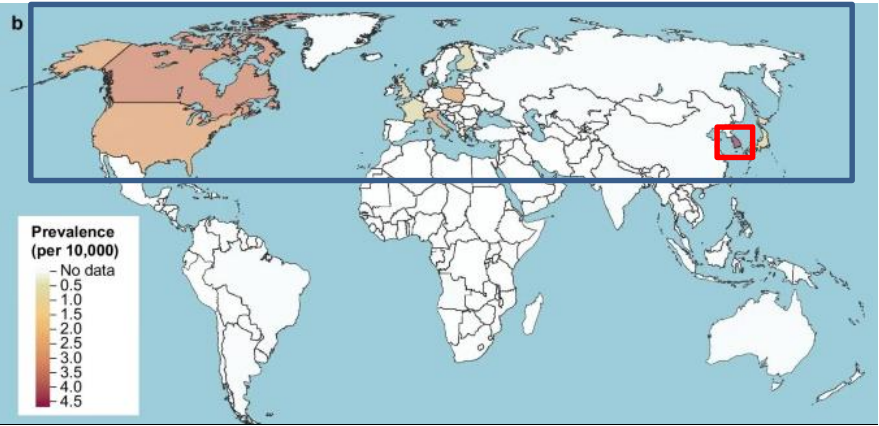
유병률 차이의 주요 원인은?

- ① 공통분모: 나이
- ② 부가변수: 유전학, 환경적 요소

각 국가의 가이드라인에 따르면 해당 연구결과에서 언급된 모든 국가는 희귀질환으로 분류가 되었지만 한국에서만 희귀질환으로 지정되지 않는 이유는 타 국가 대비 엄격한 조건 (유병건수 < 20,000건, 인구 5,130만 명 기준 3.91/10,000명 수준 vs. 대다수 유럽지역 국가의 5/10,000명)을 활용함에 기인한다. 조정 평균 유병률 기준 한국이 제일 높은 값을 지니고 두번째로 높은 유병률을 보이는 캐나다보다도 1/3 더 높은 값을 보이고 있다. 이런 차이는 집계된 임상 내 환자 케이스의 과대평가 (남성 비중이 높은 노인 인구 등), 또는 유전학적/환경적 요소에 따른 것으로 볼 수 있다. 특이적으로는 2011년 가슴기 살균제 사망사건과 관련된 폐 손상 사례 증가와 미세먼지 증가와 같은 요소가 특발성 폐섬유증의 높은 발병률과 연관될 수 있음을 지적했다. 부가변수들이 존재하지만 공통분모로는 나이가 주로 꼽히고 있는데 평균 연령의 1세 증가는 비조정 예상치에서 특발성 폐섬유증의 발병률 6.2% 증가와 통계적으로 유의하게 연관이 있다고 식별된 바 있다.

그림 5. 지역별 특발성 폐섬유증 유병률

북미지역과 눈에 띄는 한국의 유병률



자료: Nature Reviews Disease Primers, KB증권

표 1. 국가별 특발성 폐섬유증 유병률 예상치 (10,000명)

국가	임상	게재시점	미조정 유병률	조정 평균	95% CI 조정 유병률	희귀질환 쓰레시홀드
일본	Kondoh et al.	2016	0.59			
	Natsuizaka et al.	2014	1.00			
	합계		0.79	0.89	(0.51, 1.55)	< 50,000
한국	Kim et al.	2017	3.52			
	Lee et al.	2016	3.89			
	합계		3.70	4.51	(2.99, 6.79)	< 20,000
대만	Lai et al.	2012	0.49	0.57	(0.34, 0.94)	1
덴마크	Hyldgaard et al.	2014	1.01	1.17	(0.56, 2.44)	1-2
핀란드	Kaunisto et al.	2015	0.86	0.65	(0.36, 1.18)	5
프랑스	Duchemann et al.	2017	0.82	0.94	(0.44, 1.99)	5
그리스	Karakatsani et al.	2009	0.34	0.33	(0.21, 0.53)	5
이탈리아	Agabiti et al.	2014	2.56			
	Harari et al.	2016	2.12			
	합계		2.46	2.37	(1.38, 4.09)	5
폴란드	Szafrański	2012	2.56	2.51	(1.55, 4.05)	5
영국	Strongman et al.	2018	1.16	0.78	(0.38, 1.63)	5
캐나다	Hopkins et al.	2016	2.00			
	Tarride et al.	2018	7.27			
	합계		2.98	2.98	(1.7, 5.19)	5
미국	Fernández Pérez et al.	2010	2.81			
	Raghu et al.	2014	11.10			
	Raghu et al.	2016	0.67			
	합계		1.37	2.4	(1.33, 4.34)	< 200,000

자료: Respiratory Research 22, Article number: 197 (2021), KB증권

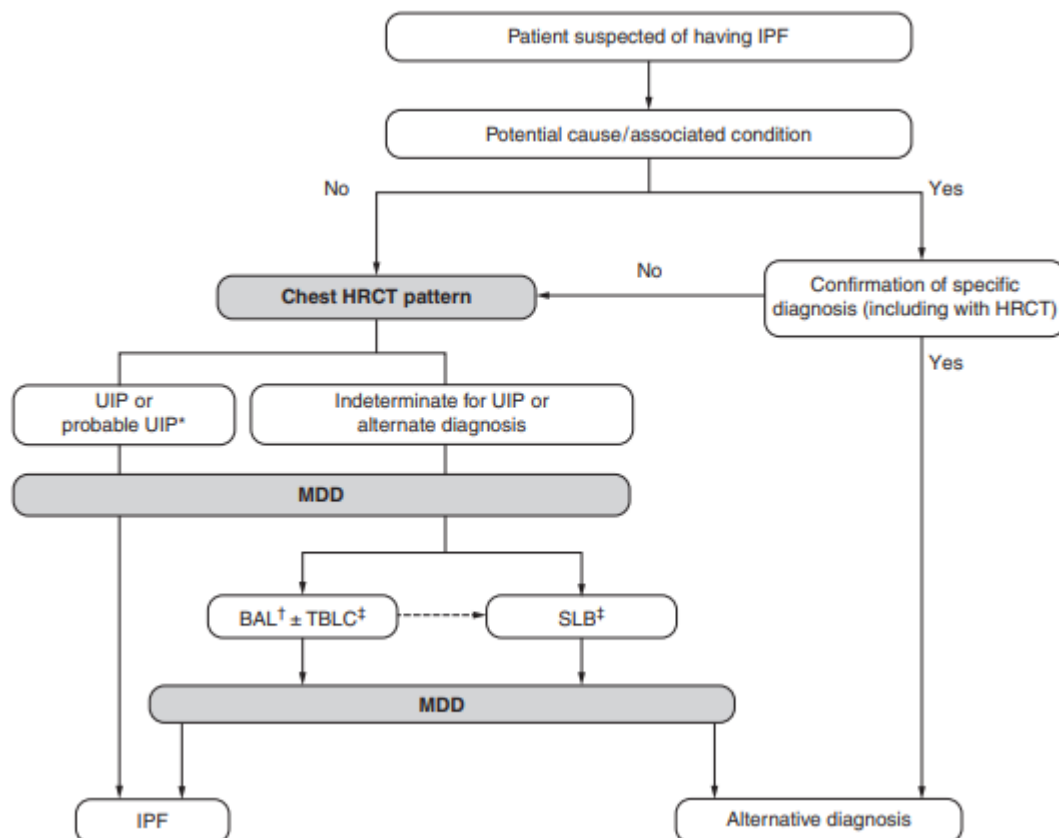
II. 특발성 폐섬유증 진단 및 치료 (현재)

노인층에서 주로 보이는 증상으로 간주

특발성 폐섬유증의 진단은 보통 간질성 폐 질환에 대한 임상적 의심으로부터 시작된다. 명확한 병원이 제시되지 않고 있기 때문에 보통 초기 진단과 예방이 어려우며, 운동성 호흡곤란 및 또는 마른기침을 동반하고 때로는 곤봉지 (clubbing)까지 동반한다. 단 통상적으로 전술된 증상들은 보통 노령화, 컨디션 저조, 또는 기타 합병증에 기인하기에 더욱 포착하기 어렵다.

다수 국제적 가이드라인은 간질성 폐 질환의 가능성과 기타 중첩되는 적응증을 제외하며 특발성 폐섬유증 진단을 위해 다학제 간 팀 (multidisciplinary team) 협력을 추구한다. 보통 임상적, 방사선의 및 병리학의간의 긴밀한 협업을 통해 진단상의 신뢰성을 높이고자 하는데, 최근 연구결과에 따르면 학술 기관내 팀의 협력이 더 높은 신뢰성을 지닌 특발성 폐섬유증의 진단을 가능케한다는 소식도 전해지고 있다. 단 아직까지는 다학제 간 팀 접근법이 어떻게 적용되어 진단의 정확도와 치료 결정에 어떤 영향을 끼치는지에 대한 근거자료가 부족한 상황이다.

그림 6. 특발성 폐섬유증 진단 가이드라인

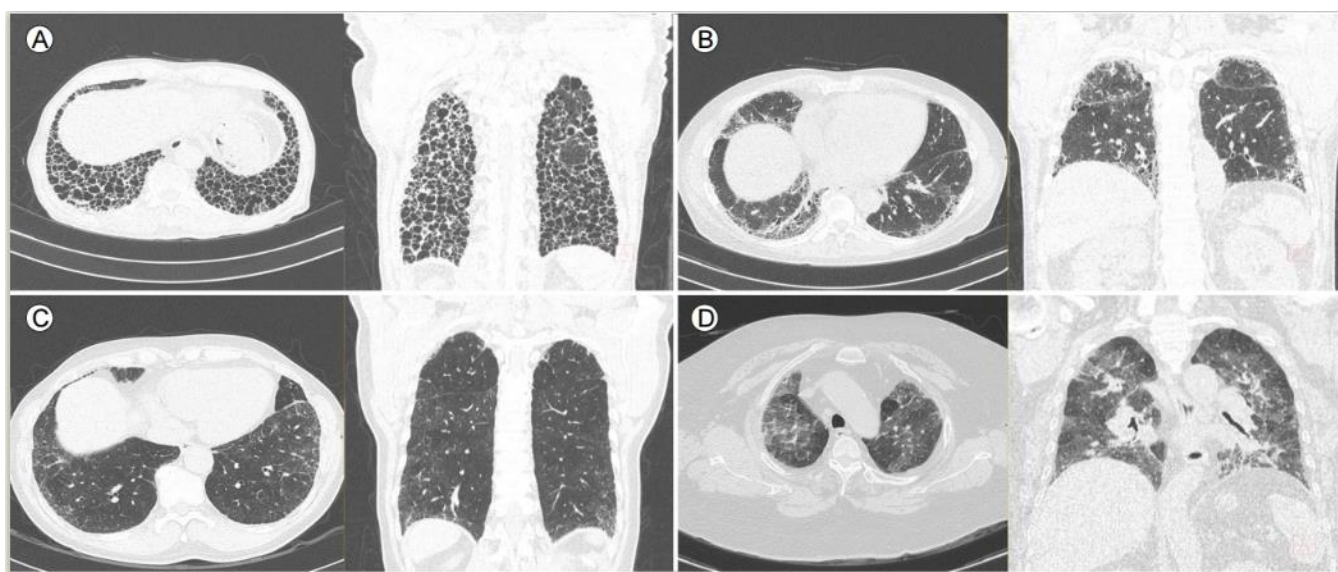


자료: American Thoracic Society, KB증권

병력 청취부터 최종 진단까지 한눈에

American Thoracic Society 가이드라인에 따르면 특발성 폐섬유증이 의심되는 환자는 병력 청취 및 기본 검사를 필두로 진단이 시작된다. 특히 고령자의 경우 6개월 이상 진행되는 호흡곤란이나 마른 기침, 신체 진찰에서의 곤봉지 (손가락 끝이 곤봉처럼 뭉툭해지는 현상) 등 여부를 확인하고, 고해상도 흉부 전산화단층촬영 (HRCT) 이후 다학제 토론을 통해 기관지폐포세척 검사 또는 외과적 폐생검 등의 추가 검사 시행 여부를 결정한다. 이후에는 특징적인 특발성 폐섬유증의 HRCT 소견을 보일 시에는 조직 검사 없이 진단할 수 있지만, 그렇지 않은 경우 추가 검사 이후 최종적으로 다학제 토론 및 진단을 하게 된다.

그림 7. HRCT를 통해 보는 패턴



자료: American Thoracic Society, KB증권

주: A - 통상형 간질성 폐렴, B - 통상형 간질성 폐렴 가능성, C - UIP 판별 불가, D - 기타 진단

근본적인 치료제는 아직 없다

현재 특발성 폐섬유증을 근본적으로 치료해줄 수 있는 치료제는 없고, 시판되고 있는 치료제의 목표는 폐 기능의 저하 속도를 지연시키며 생존 기간을 연장시키고 합병증을 예방하는데 초점이 맞추어진 상태이다. 크게 약물치료와 비약물 치료로 분류될 수 있고, 비약물 치료의 경우 호흡 재활을 통한 운동능력 향상 및 삶의 질 개선 효과 유도, 산소치료는 안정 시 저산소증 또는 운동 시 산소포화도가 85~89%로 감소하는 경우에 시행할 수 있다. 결국 질병의 근본적인 개선은 아니어서 여전히 미충족 수요가 높은 이유가 재차 부각되고 있는 상황으로 판단된다.

약물 치료의 2대장:

- ① 베링거 인겔하임 - 오페브
- ② 로슈 - 에스브리엣

현재 시판되고 있는 치료제는 베링거 인겔하임의 티로신 키네아제 저해제 오페브 (성분명 nintendanib)와 로슈의 항섬유화제 에스브리엣 (성분명 pirfenidone)이 있으며 모두 2014년 FDA로부터 승인 (국내에서는 각각 2014년, 2021년 승인)을 획득하였다.

① 오펜브: 일관된 약효, 부작용

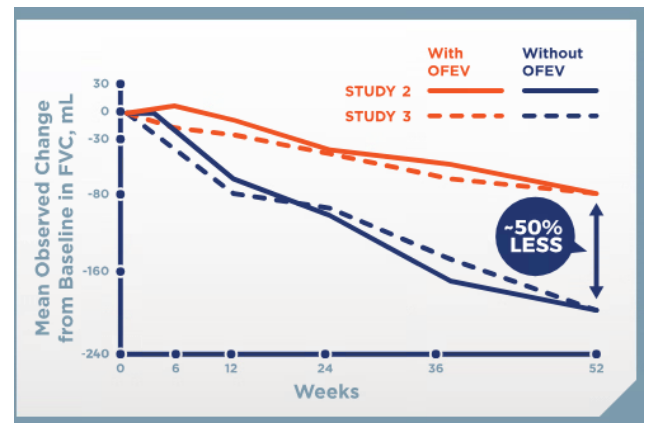
오펜브의 경우 TOMORROW 임상2상, INPULIS-1 및 INPULIS-2 임상3상을 통해 약효를 입증하며 표준 치료제로 자리잡게 되었다. 3개의 임상 모두 주 평가변수는 52주 시점 FVC (forced vital capacity, 노력형 폐활량) 감소의 저하, 부 평가변수는 첫 급성 IPF 악화까지의 시점이었다. TOMORROW 임상2상의 경우 총 167명의 환자를 대상으로 진행되었고 베이스라인 대비 각각 투약군 -60mL, 위약군 -191mL가 나타나며 68%의 지연 감소를 달성하였다. INPULIS-1과 2 임상3상의 경우 각각 513명, 548명을 대상으로 진행되었고, FVC 저하 감소는 각각 52%, 45%를 달성하며 일관된 효능을 보였다. 3등급 이상 부작용은 9~10% 대로 관찰되었고, 주로 간효소 상승과 소화기 관련 부작용으로 기록된 바 있다.

그림 8. TOMORROW 임상2상 유효성 데이터



자료: Boehringer Ingelheim, KB증권

그림 9. INPULIS-1, INPULIS-2 임상3상 유효성 데이터

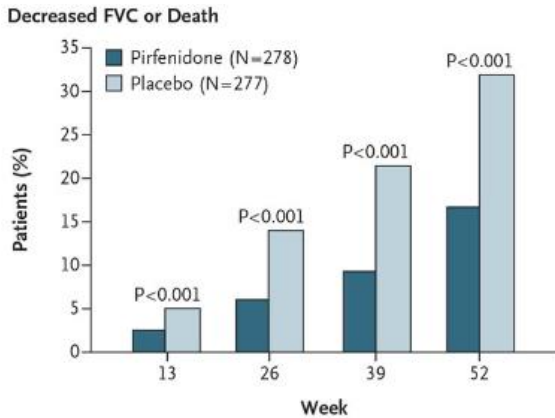


자료: Boehringer Ingelheim, KB증권

② 에스브리엣: 일관된 약효, 부작용은 여전히 존재

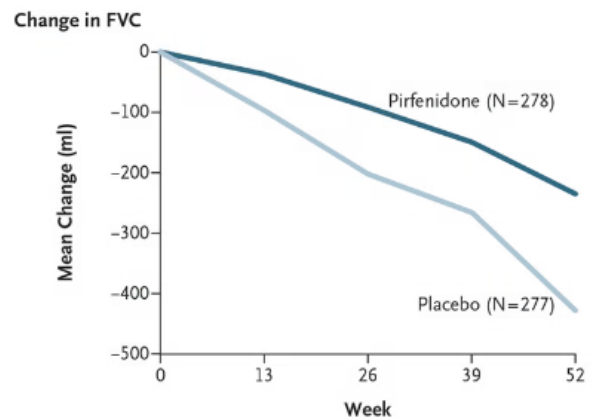
에스브리엣의 경우 ASCEND 임상3상, CAPACITY 004, 006 임상3상을 통해 약효를 입증하며 오펜브와 같이 허가를 받게 되었다. 3개의 임상 모두 주 평가변수는 동일하게 FVC 감소의 저하였다. ASCEND 임상3상의 경우 총 555명의 환자를 대상으로 진행되었고, 52주 시점 위약 대비 47.9% 감소된 FVC 저하를 보여주었다. CAPACITY 004와 006 임상3상에서는 각각 총 435명, 344명의 환자를 대상으로 진행되었고 72주 시점 FVC 저하는 투약군 -8.0% vs. 위약군 -12.4% ($p=0.0007$), 투약군 -9.0% vs. 위약군 -9.6% (통계적유의성 미달성)을 달성했다. 부작용의 경우 3등급 이상 소화기 부작용이 5.4% vs. 1.4%로 관찰되었고, 피부 관련 부작용은 1.8% vs. 0.4%로 관찰되며 주로 발생된 3등급 부작용을 구성하였다. ASCEND 기준 부작용으로 인한 중단 비율은 투약군 14.4% vs. 위약군 10.8%로 관찰되었고, 이 중 1% 이상을 차지하는 주요 사유는 간효소 증가, 폐렴, 발진 및 체중감소에 기인함으로 확인되었다.

그림 10. ASCEND 임상3상 유효성 데이터: FVC 감소 또는 사망



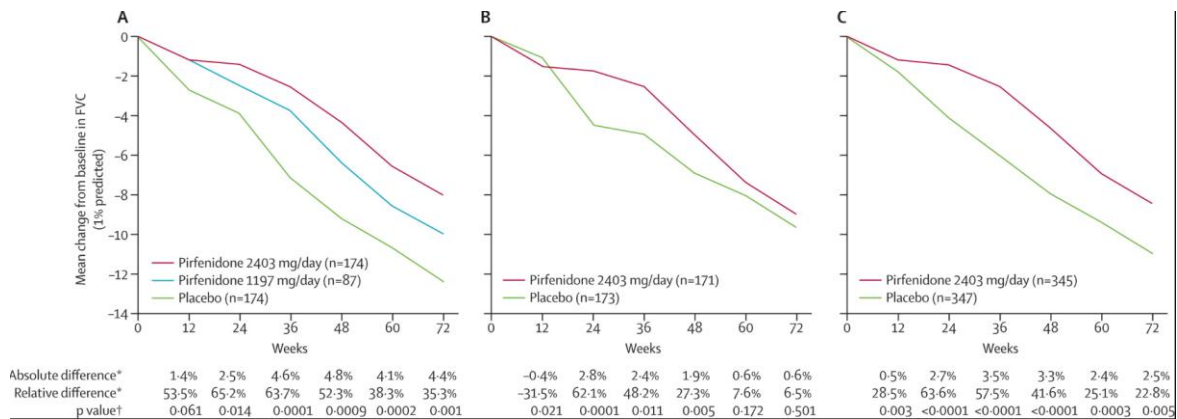
자료: NEJM, KB증권

그림 11. ASCEND 임상3상 유효성 데이터: FVC 변화



자료: NEJM, KB증권

그림 12. CAPACITY 004, 006 임상3상 유효성 데이터



자료: The Lancet, KB증권

표 2. 오펜브 & 에스브리엣 주요 데이터 및 안전성 비교

기업	약물 (성분명)	주요 데이터	안전성
베링거 인겔하임	오펜브 (nintedanib)	TOMORROW 임상2상 (N=167) 주평가변수: FVC 저하 68% 감소, -60 vs. -191 ml/년 부평가변수: 첫 급성 IPF 악화까지 시점, HR 0.16, 통계적 유의성 확인	
		INPULIS-1 임상3상 (N=513) 주평가변수: FVC 저하 52% 감소, -115 vs. 240 ml/년 부평가변수: 첫 급성 IPF 악화까지 시점, HR 0.20, 통계적 유의성 미확인	3등급 이상 AE: 9-10% (간효소 상승 등)
		INPULIS-2 임상3상 (N=548) 주평가변수: FVC 저하 45% 감소, -114 vs. 207 ml/년 부평가변수: 첫 급성 IPF 악화까지 시점, HR 0.55, 통계적 유의성 확인	3등급 이상 TRAE 부작용: 2-4%
제넨텍 (로슈)	에스브리엣 (pirfenidone)	ASCEND 임상3상 (N=555) 주평가변수: FVC 저하 48% 감소 부평가변수: 베이스라인 대비 FVC 변화, -235 vs. 428 ml/년, HR 0.57	3등급 이상 AE: 15-18% (설사, 간효소 상승 등)
		CAPACITY 004,006 임상3상 (N=779) 각각 주평가변수: FVC 저하 35.3% 감소; 7% 감소로 통계적 유의성 미확인	3등급 이상 TRAE 부작용: 6-8%

자료: 각 사, NEJM, The Lancet, KB증권

先 에스브리엣 or 오페브?

① 국내: 비급여 vs. 급여의 문제에 따라 先 에스브리엣

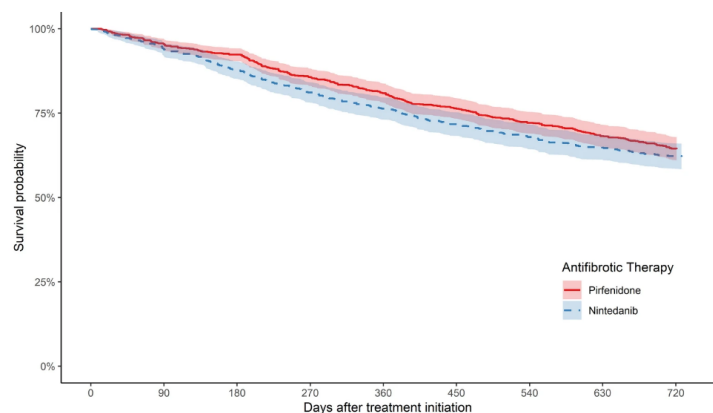
약효와 부작용이 유사한 두 치료제가 판매되고 있지만, 국내의 경우 에스브리엣만 급여가 적용되고 있어 환자들은 주로 에스브리엣으로 치료를 진행하다가 부작용이나 내성이 발생하면 오페브로 약물을 변경하는 상황이다. 기존 에스브리엣의 경우 1회 200mg로 1일 3회 복용을 진행해야 하며, 2주 간격으로 1회 200mg씩 증량하여 1회 600mg, 1일 3회까지 증량이 가능하다. 간 장애 보유 환자의 경우 악화 우려에 따라 경도~중증도 환자는 용량 조절이 필요하지 않지만, 중증에는 투여가 금기되는 상황이라 마땅한 치료제가 없는게 사실이다. 내성 또는 부작용이 발생하여 오페브로 변경을 하더라도, 1일 2회 12시간 간격으로 복용을 해야한다는 불편함이 있으며, 에스브리엣과 동일한 소화기 부작용에 대한 우려로 식후 즉시 복용이 필수적인 상황이다. 간 장애 보유 환자의 경우 경도 환자는 기존 150mg에서 100mg, 1일 2회로 감량을 해야하며, 중증도~중증 환자는 투여가 금기되는 문제가 여전히 존재하는 상황이다.

② 해외 (독일 사례): 사망률, 입원율, 비용에 대한 차이는 미미, 환자 특성 및 선호도에 따른 선택

2022년 Respiratory Research에 게재된 에스브리엣과 오페브에 대한 후향적 코호트 연구결과에 따르면, 에스브리엣과 오페브를 처방 받은 환자의 사망률, 입원율과 비용은 통계적으로 유의미한 차이가 없음이 확인되었다. 모든 사유로 인한 2년 사망률과 1년 사망률은 각각 HR 0.90, 1.09, 호흡기 관련 입원율도 HR 0.89로 관찰되었고, 비용적인 측면에서도 유의미한 차이가 나타나지 않아 결국 case-by-case로 임상적 특성, 합병증, 복용중인 약물, 개인적인 부작용의 위험 및 환자의 선호도에 따라 선택이 됨을 결론지은 바 있다.

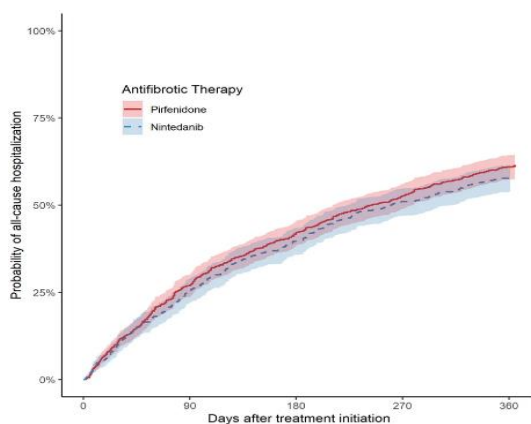
그림 13. 모든 사유로 인한 2년 시점 사망률

유익한 차이를 보이지 않는 에스브리엣과 오페브



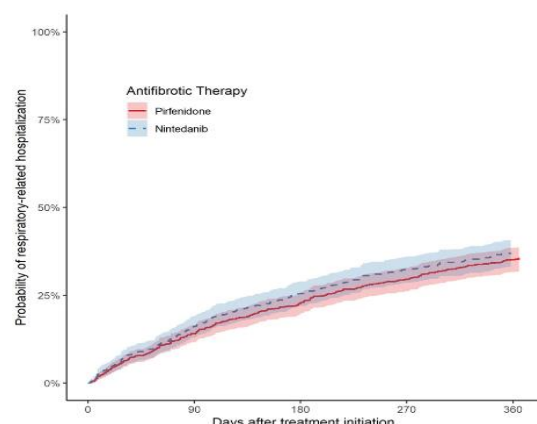
자료: Nature Reviews Disease Primers, KB증권

그림 14. 모든 사유로 인한 입원율



자료: Respiratory Research, KB증권

그림 15. 호흡기 관련 입원율



자료: Respiratory Research, KB증권

III. 특발성 폐섬유증 치료의 미래 (ft. 플레이어 간단 점검)

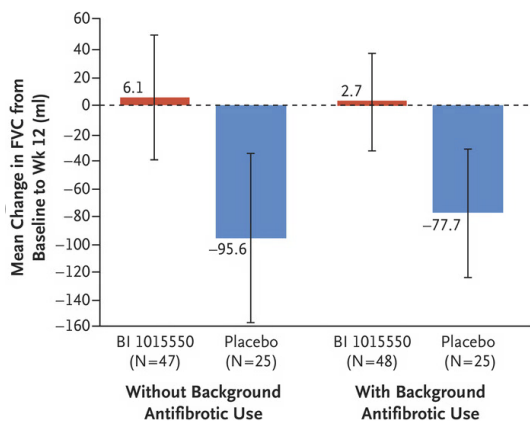
개발 중인 플레이어는 많지 않다

현재까지 특발성 폐섬유증에 대해 오펜브와 에스브리엣을 제외하면 출시된 치료제는 없다. 베링거 인겔하임은 2023년 말 기준 오펜브로 38억 달러의 매출을 시현하는 성과를 달성했지만 주요 특허가 2025년 10월 만료될 것으로 예상되어 이후 매출감소는 불가피한 상황이다. 이런 상황에도 불구하고 베링거는 현재 오펜브로 특발성 폐섬유증을 포함하여 경피증 관련 간질성 폐 질환, 간질성 폐 질환 관련 진행성 섬유화에 대한 적응증 확장까지 진행 한 바 있어 관련된 질환군에서의 주요 플레이어로 입지를 다지고 있다. 현재 차세대 특발성 폐섬유증 치료제로 개발 중인 PDE4B 저해제 네란도밀라스트 (코드명 BI-1015550)에 귀추가 쏠리고 있는 상황이다.

① 베링거 인겔하임: PDE4B 저해제, 네란도밀라스트

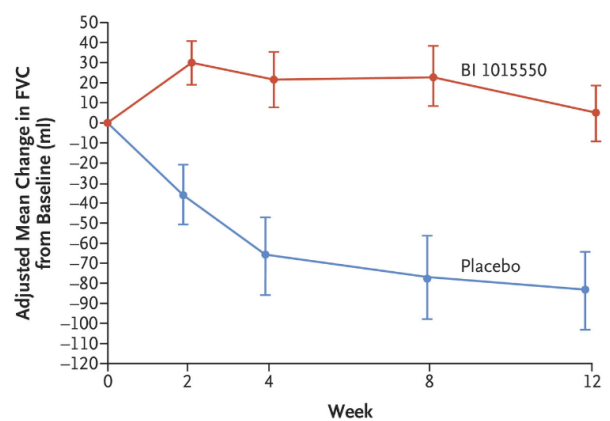
현재 베링거는 특발성 폐섬유증을 대상으로 후속 물질인 PDE4B 저해제 네란도밀라스트를 개발 중이고, 해당 후보물질은 직전 미국 FDA로부터 각각 2022년 2월, 10월에 특발성 폐섬유증 대상 혁신치료제 및 희귀의약품 지정을 받은 바 있다. 작년 5월 15일 NEJM에 게재된 임상2상 데이터에 따르면 총 147명 대상으로 진행 되었고, 주 평가변수인 12주 시점 FVC 변화값은 투약군 +5.7mL vs. 위약군 -81.7mL로 관찰되었고, 사전에 항섬유화제를 복용중이었던 환자에서는 각각 +2.7mL vs. 위약군 -59.2mL를 달성했다. 단 부작용 측면에서는 모든 환자군 합계 시 약물 관련 부작용으로 중단한 비율이 13.4% (vs. 위약군 0%)로 관찰된 바 있어 추가적인 데이터의 확인이 필요할 것으로 보이고 있는 상황이다. 현재 Clinicaltrials.gov 기준 임상3상 (NCT05321069) 종료 예정 시점은 2024년 11월 15일로 기재 되어있어 관련 소식을 기대해볼 수 있는 시점이 도래하고 있다.

그림 16. 임상2상 효력 데이터: 12주 시점 FVC 변화값



자료: NEJM, KB증권

그림 17. 임상2상 효력 데이터: 12주 시점 FVC 변화값 (종합)



자료: Respiratory Research, KB증권

② Pliant (PLRX): 인테그린 저해제, 벡소테그라스트

Pliant Therapeutics (이하 플라이언트)는 나스닥 상장사로 현재 인테그린 $\alpha\text{v}\beta 6/\alpha\text{v}\beta 1$ 이중 저해제 벡소테그라스트 (코드명 PLN-74809)를 특발성 폐섬유증 대상으로 개발하고 있다. 현재 Clinicaltrials.gov 기준 임상2상 (NCT06097260) 종료 예상 시점은 2025년 9월 30일로 기재 되어있다. 플라이언트의 경우 작년 1월 공개한 임상2a상 320mg 투약군 데이터 공개 및 올해 5월 발표된 별도 콜라겐 PET imaging 임상2a상의 긍정적인 탐라인 결과에 따라 시장의 주목을 받은 바 있다.

2023년 1월 공개된 2a상 데이터

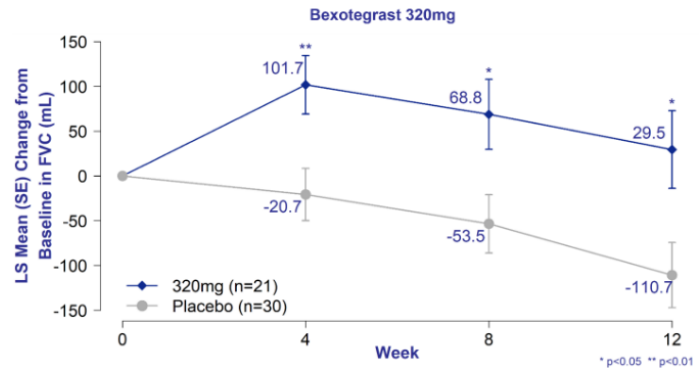
320mg 투약군의 경우 용량 비례적인 혈청 농도가 관찰되었으며, 기존 표준 치료요법 유무에 상관없이 강력한 용량 의존적 효능이 확인되었다. 12주 시점 평균 FVC 변화는 +29.5mL vs. 위약군 -110.7mL이 관찰되었고, 특히 특발성 폐섬유증 환자에서 관찰되는 Type III 콜라겐 합성 혈청 바이오마커 PRO-C3의 감소도 통계적으로 유의미한 ($p < 0.01$) 수준에서 감소된 바 있다. 또한 간질성 폐질환의 지속과 연관성을 보이는 인테그린 베타-6 혈청 수치도 유의미하게 ($p < 0.0001$) 감소되어 잠재적인 용량 의존적인 항섬유화 효능을 제시했다.

2024년 5월 공개된 콜라겐 PET 데이터

Massachusetts General Hospital에서 개별적으로 진행 중인 PET imaging 임상2a상 (NCT05621252) 탐라인 결과 총 10명 중 투약군 7명에서 Type 1 콜라겐에 결합하는 ^{68}Ga -CBP8 리간드의 표준화된 최대 흡수량이 0.015 감소 (vs. 위약군 3명 0.074 증가)하며 잠재적인 섬유화의 역전을 시사하였다. 추가적으로 확인된 FVCpp (FVC 예상 퍼센트)에서도 투약군의 개선이 관찰되며 고무적인 결과를 보여주었다.

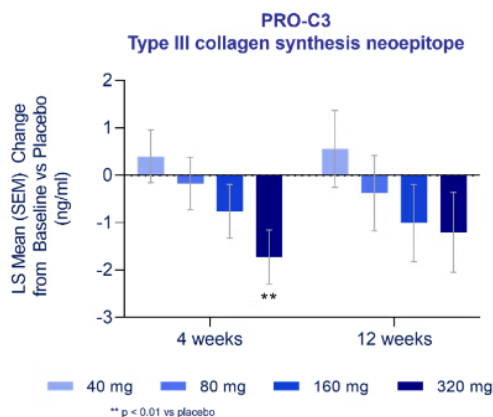
그림 18. 벡소테그라스트 12주 시점 FVC 변화값

유의한 차이를 보이지 않는 에스브레벳과 오페브



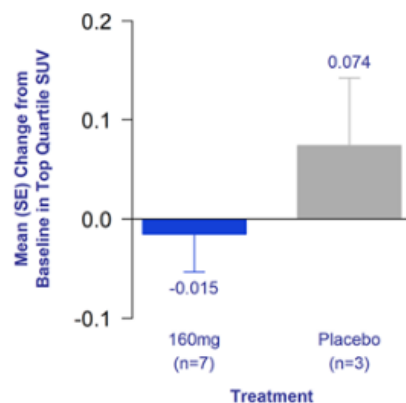
자료: Pliant Therapeutics, KB증권

그림 19. 임상2상 콜라겐 지표: PRO-C3 감소



자료: Pliant Therapeutics, KB증권

그림 20. PET Imaging 임상2a상: SUV 지표

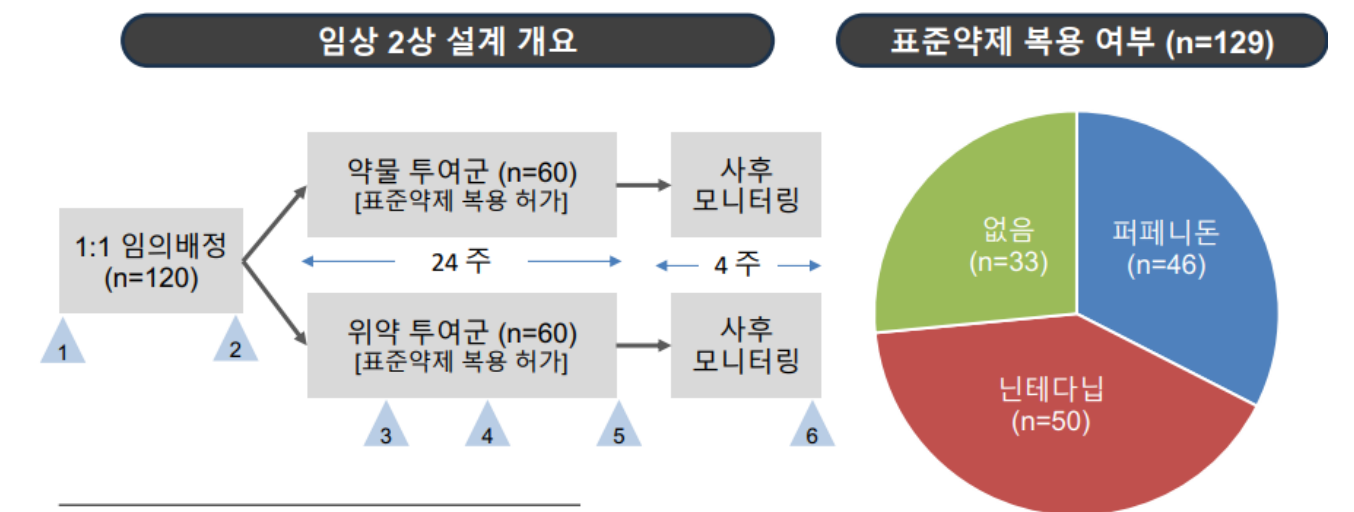


자료: Pliant Therapeutics, KB증권

③ 브릿지바이오테라퓨틱스: 오토백신 저해제, BBT-877

국내 코스닥 상장사인 브릿지바이오테라퓨틱스는 현재 오토백신 저해제인 BBT-877을 특발성 폐섬유증 대상 후보물질로 임상2상을 진행 중이다. 2019년 7월 베링거 인겔하임을 대상으로 임상1상 단계에서 총 계약규모 1조 4,600억원 (계약금 600억원)에 기술이전 했지만 2020년 11월 잠재적인 독성 이슈로 인해 반환되었다. 그러나 이는 약물의 유전 독성으로 인한 DNA 직접 손상이 아닌 세포사멸 저해제에 의한 DNA 간접 손상으로 확인된 바 있다. 지난 4월 18일 3차 IDMC (독립 데이터 모니터링 위원회)를 통해 임상시험 지속 권고를 받았으며 4차 IDMC가 10월 초 예정되어 있다. 현재 Clinicaltrials.gov 기준 임상2상 (NCT05483907) 종료 시점은 2024년 12월 31일로 기재 되어있으며 탐라인 결과 확보는 2025년 4월로 계획되어 있다.

그림 21. BBT-877 임상2상 진행 현황



자료: 브릿지바이오테라퓨틱스, KB증권

그림 22. BBT-877 임상2상: 3차 IDCM 검토 기준 안전성

배경약물(인원/건수)	Pirfenidone (n=27)	Nintedanib (n=33)	배경약물없음 (n=22)	전체 (n=82*)
약물투여 이후 발생한 이상반응	13/35	23/69	7/25	43/129
약물과 연관된 이상반응	3 ¹⁾ /3	9 ²⁾ /16	2 ³⁾ /5	14/24
이상반응으로 인한 임상 중단사례	0	1/1 ⁴⁾	1/1 ⁵⁾	2/2
중대한 이상반응	1/1 ⁶⁾	1/1 ⁷⁾	1/1 ⁸⁾	3/3
약물과 관련된 중대 이상반응	0	0	0	0
중대 이상반응 증상 정도 (경/중등/중증 발생인원 및 건수)	0/0/1	0/0/1	0/0/1	0/0/3
IPF 급성 악화 관련 이상반응 ⁹⁾	2/2	0/0	1/1	3/3

자료: 브릿지바이오테라퓨틱스, KB증권

투자자 고지 사항

투자의견 및 목표주가 변경 내역 (주가 —, 목표주가 —)

KB증권은 동 조사분석자료를 기관투자자 또는 제3자에게 사전 제공한 사실이 없습니다.
본 자료를 작성한 조사분석담당자와 그 배우자는 해당 종목과 재산적 이해관계가 없습니다.
본 자료 작성자는 게재된 내용들이 본인의 의견을 정확하게 반영하고 있으며,
외부의 부당한 압력이나 간섭 없이 신의 성실하게 작성되었음을 확인합니다.

투자등급 비율 (2024. 06. 30 기준)

매수 (Buy)	중립 (Hold)	매도 (Sell)
88.7	11.3	-

투자의견 분류 및 기준

종목 투자의견 (12개월 예상 절대수익률 기준)

Buy: 15% 초과	Hold: 15% ~ -15%	Sell: -15% 초과
-------------	------------------	---------------

비고: 2017년 2월 23일부터 KB증권의 기업 투자의견 체계가 4단계 (Strong BUY, BUY, Marketperform, Underperform)에서 3단계 (Buy, Hold, Sell)로 변경되었습니다.
2020년 2월 10일부터 KB증권의 종목 투자의견 제시 기준이 6개월 예상 절대수익률에서 12개월 예상 절대수익률로 변경되었습니다.

산업 투자의견 (12개월 예상 상대수익률 기준)

Positive: 시장수익률 상회	Neutral: 시장수익률 수준	Negative: 시장수익률 하회
--------------------	-------------------	--------------------

비고: 2017년 6월 28일부터 KB증권의 산업 투자의견 체계가 (Overweight, Neutral, Underweight)에서 (Positive, Neutral, Negative)로 변경되었습니다.
2020년 2월 10일부터 KB증권의 산업 투자의견 제시 기준이 6개월 예상 상대수익률에서 12개월 예상 상대수익률로 변경되었습니다.

이 보고서는 고객들에게 투자에 관한 정보를 제공할 목적으로 작성된 것이며 계약의 청약 또는 청약의 유인을 구성하지 않습니다. 이 보고서는 KB증권이 신뢰할 만하다고 판단하는 자료와 정보에 근거하여 해당일 시점의 전문적인 판단을 반영한 의견이나 KB증권이 그 정확성이나 완전성을 보장하는 것은 아니며, 통지 없이 의견이 변경될 수 있습니다. 개별 투자는 고객의 판단에 의거하여 이루어져야 하며, 이 보고서는 여하한 형태로도 고객의 투자판단 및 그 결과에 대한 법적 책임의 근거가 되지 않습니다. 이 보고서의 저작권은 KB증권에 있으므로 KB증권의 동의 없이 무단 복제, 배포 및 변형할 수 없습니다. 이 보고서는 학술 목적으로 작성된 것이 아니므로, 학술적인 목적으로 이용하려는 경우에는 KB증권에 사전 통보하여 동의를 얻으시기 바랍니다.