

AACR 2025 참관기

: Oncology 개발 방향성 알아보기



2025.05.13

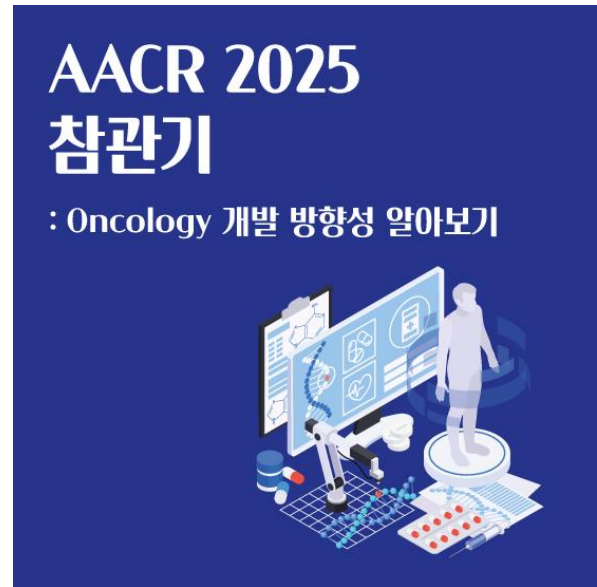
김민정 제약·바이오

02-709-2656
kim.min_jeong@ds-sec.co.kr

강태호 연구원

02-709-2666
kth@ds-sec.co.kr

Con- tents



AACR 2025 참관기

: Oncology 개발 방향성 알아보기

ADC의 개발 방향성

8

Antibody - TME를 노리는 New target? 기존 항원을 조합한 Bispecific?

* 번외. 고전적인 antibody에서의 탈피 (feat. Peptide의 활용)

Payload - Topo 1 inh를 넘어서

HER2 시장 급변

39

Enhertu, 유방암 1차 치료제 등극

엔허투 이후의 HER2+ 2차 치료제 가치 확대 국면

HER2 mut.에서 Zongertinib의 혁신

EGFR mut. NSCLC에서 국내 기업의 격돌

61

4세대 TKI. 보로노이 vs. 제이인츠바이오

기업분석

70

Toppick. 리가켄바이오(141080)_ Multiple asset이 가져오는 기업의 연속성

71

셀트리온 (068270)_ Runimotamab의 CRS 독성을 해결한 HER2 TCE

86

제약/바이오

Oncology 개발 방향성 알아보기

4/25~ 30, AACR2025 탐방기

4월 25일부터 30일까지 미국 시카고의 McCormick Place Center에서 6일간 개최된 AACR2025(American Association for Cancer Research, 미국암연구학회)에 직접 참관하였다. AACR은 Preclinical 및 Translational 연구 중심의 신약개발 초기 단계를 주로 다루는 학회로 향후 10년간 Oncology의 개발 방향성을 미리 탐색할 수 있다. 다양한 전임상 및 임상 결과가 발표되었던 가운데 1) 향후 ADC의 개발 방향성, 2) HER2+ 암종의 경쟁 구도 변화 및 3) EGFR mut. NSCLC에서 국내 기업의 개발 현황을 자세히 분석하겠다.

ADC 글로벌 개발 트렌드에 대한 이해

엔허투의 성공 이후 국내에도 다양한 기업이 각 사의 항체 개발 능력 혹은 linker, payload 강점을 필두로 ADC를 개발하고 있다. 그러나 아직 전임상 단계로 rationale과 동물실험 결과에 의존하는 경우가 많다. 이에 이번 보고서에서는 antibody 및 payload 각각에서 글로벌 개발 방향성과 초기 임상 결과에 대하여 정리하여 향후 글로벌 시장에서 각 기업의 위치를 파악하고자 하였다.

엔허투의 1L 진출 성공 ⇒ 엔허투 이후 2차 치료제 가치 확대

최근 엔허투는 유방암 1차 및 수술 전 요법 임상에서 성공하였다. 이에 엔허투가 HER2+ 유방암에서 가장 우선되는 치료 옵션이 될 것으로 전망하며 이후의 2차 치료제 시장이 주목될 것으로 기대한다. 따라서 엔허투 이후의 2차 치료제로서 유망한 HER2 ADC, HER2 TKI, HER2 TCE 등에 대하여 분석하였다. 국내에서는 리가캠바이오의 HER2 ADC LCB14가 엔허투 이후 2차 치료제 시장을 타겟하여 임상을 개시할 예정이며 셀트리온이 기존 HER2 TCE의 부작용을 해결한 ABP-102를 개발하여 전임상 결과를 이번 AACR2025에서 발표하였다.

AACR2025 발표 기업

국내에서도 다양한 기업들이 AACR2025에 연구결과를 발표하였다. 리가캠바이오는 LRRC15 ADC, Sting agonist를 포함하여 총 5건의 연구결과를 발표하였으며 셀트리온, 보로노이, 지놈앤컴퍼니, 프레스티지바이오파마, 유한양행/에이비엘바이오, 에이비엘바이오, 유한양행/오스코텍, 루닛, 큐리언트, 제이인즈 바이오 등이 각각의 연구결과를 발표하였다.

김민정 제약·바이오
02-709-2656
kim.min_jeong@ds-sec.co.kr

2024.08.07

비중확대 (유지)

Top Picks

리가캠바이오 141080

투자의견(유지)	매수
목표주가(유지)	140,000원
상승여력	64.9%

셀트리온 068270

투자의견(유지)	매수
목표주가(유지)	220,000원
상승여력	44.9%

Summary

ADC의 글로벌 트렌드에 대한 이해

엔허투의 성공 이후 국내에도 다양한 기업이 각 사의 항체 개발 능력 혹은 linker, payload 강점을 필두로 ADC를 개발하고 있다. 그러나 아직 전임상 단계로 rationale과 동물실험 결과에 의존하는 경우가 많다. 이에 이번 보고서에서는 antibody 및 payload 각각에서 글로벌리 개발 방향성과 초기 임상 결과에 대하여 정리하여 글로벌 시장에서 각 기업의 위치를 분석하고자 하였다.

HER2+ 유방암에서 Enhertu 확장 ⇒ 엔허투 이후 2차 치료제 주목

최근 아스트라제네카는 엔허투가 유방암 1차 치료제로서 효능을 입증하는 DB-09 및 수술 전 요법으로서 사용되는 DB11 성공을 각각 알렸다. 수술 후 요법 DB-05 까지 성공할 경우 HER2+ 유방암에서는 엔허투가 가장 먼저 치료옵션으로 고려될 것으로 전망한다. 엔허투는 특성상 내성을 유발하며 엔허투가 유방암 1차 치료제로 진출할 경우 엔허투 이후 2차 치료제에 대한 가치가 크게 확대될 전망이다. HER2 ADC, HER2 TCE 및 HER2 TKI 등이 유망한 2차 치료제로 제시되고 있다. 리가캠 바이오의 LCB14는 올해 하반기부터 엔허투 내성 환자를 대상으로 임상을 개시할 예정이며 HER2 TCE Runimantamab은 이번 AACR2025에서 HER2 ADC 후 환자를 대상으로 우수한 임상 결과를 입증하였다. Runimantamab의 단점을 보완한 HER2 TCE를 셀트리온이 개발하여 해당 파이프라인을 주목할만하다. 보로노이는 HER2 TKI로 엔허투 이후 2L 가능성을 확인하는 전임상 결과를 발표하였다.

Top pick. 리가캠바이오

리가캠바이오는 ‘바이오 플랫폼’ 기업으로 자사 ADC 플랫폼을 통해 1) 복수의 파이프라인을 병렬적으로 개발할 수 있으며 이렇게 개발한 2) 파이프라인의 개별 데이터를 바탕으로 플랫폼 자체를 고도화 할 수 있다. 다시 이렇게 3) 고도화된 플랫폼은 신규 파이프라인 개발로 이어지는 선순환 구조를 형성하게 된다. 이러한 구조는 장기적으로 파이프라인 가치를 축적시킬 수 있으며 투자자 입장에서 높은 잠재 수익률을 기대할 수 있도록 한다. 바이오텍의 본질적인 특성 중 하나인 ‘실패’를 고려하였을 때 ‘리스크 분산’이라는 강력한 가치를 보유하고 있는 것으로 판단하며 Multi-Asset 플랫폼을 보유한 리가캠바이오에 대하여 구조적인 프리미엄을 부여할 것을 제안한다. 리가캠바이오는 매년 평균 약 1개 이상의 신규물질을 도출해내고 있으며 현재는 약 4개의 물질만 임상단계에 돌입하여 있으나 ‘26년 기준 8개, ‘27년 기준 10개 이상의 파이프라인이 임상단계에 돌입할 예정이다.

Key Chart

표1 국내 기업 ADC 개발 현황

기업명	antibody	linker	payload
리가켄바이오	Novel target 및 기존 target 고루 사용 ADC 용 항체 라이선스 인을 통해 주로 개발하고 있으며 자체 항체 개발 역시 진행 중	ConjuALL	pPBD를 비롯 신규 payload 다수 개발 중
셀트리온	현재 기존 상용화된 ADC의 특허만료된 단일항체 사용, 검증된 target에 대한 항체를 사용하여 better ADC 개발을 목표로함 (*항후 bispecific antibody 사용 목표)	시장에서 validation된 링커 사용	PBX-7016(topo1 inh) 혹은 dual payload (MMAE+자체 payload, dar 4)
에이비엘바이오	현재는 검증된 target 사용 biparatopic 보다는 같은 암종에서 공동적으로 발현하는 target 선정 목표로 하는 암종에서 affinity/spcificity를 높이려는게 주요한 목표	Synaffix / 인투셀 : topo1 inh 기반 플랫폼 기술	
오름테라퓨틱스	Trastuzumab 이후 공개된 바 없음 기존 출시된 ADC의 특허만료된 항체 사용할 것으로 추정	시장에서 validation된 링커 사용	molecular glue (항후 PROTAC으로도 진행 가능)
종근당	자체 개발 신규 항체 (공개된 항원) 사용	Synaffix 기술 도입	기존 ADC에 사용된 payload 사용
와이바이오로직스	항체개발 능력을 바탕으로 ADC 용 항체 개발하여 기술수출 도모	시장에서 validation된 링커 사용	기존 ADC에 사용된 payload 사용
지놈앤컴퍼니	항체개발 능력을 바탕으로 ADC 용 항체 개발하여 기술수출 도모	-	-

자료: 각 사, DS투자증권 리서치센터

표2 STING agonist 임상 진행 상황 비교

개발사	파이프라인	임상 진행 상황 및 주요 결과	현재 상황	병용 진행 여부
MSD	MK-1454	1. 임상 2상 두경부암 대상: pembrolizumab 병용 ORR 50%, PFS 6.4개월 2. 임상 1상 pembrolizumab 병용 ORR 24%, G3 이상 TRAE 약 14%	개발 중단	Pembrolizumab (PD-1)
	MK-2118	단독 반응률 0%, pembrolizumab 병용 6.9%, 3등급 이상 부작용 다수	개발 중단	Pembrolizumab (PD-1)
Eisai	E7766	20년 11월 임상 1상 철회	개발 중단	NA
GSK	GSK-374541	97명 대상 단독/Dostarlimab 병용 임상 Phase 1 23년 11월 임상 중단 결정	개발 중단	Dostarlimab (PD-1), 젬퍼리
Pfizer	PF-07820435	업계 유일의 경구제. 25년 3월 고형암 임상 1상 중단 결정	개발 중단	Sasanilimab (PD-1/2)
BioNTech	RVU-312	22년 11월 Ryvu therapeutics로부터 라이선스 인 25년 1월, 포트폴리오 전략 변경의 이슈로 권한 반환	개발 중단	-
Astrazeneca	-	21년 7월 F-star therapeutics로부터 라이선스 인 이후 자세한 개발 상황 미공개	-	-
BMS	BMS-986301	54명 대상 nivolumab 또는 ipilimumab 병용 중 최근 완료 및 후속 결과 미공개	임상 진행 중	Nivolumab (PD-1) 또는 Ipilimumab (CTLA-4)
Takeda	Dazostinag (TAK-676)	단독 투여 50명, 병용 투여 79명 Phase 1/2 G3 이상 TRAE 병용에서 48.9%, CRS 모두 Grade 2-3, MTD 도달 X 병용투여에서 cORR 약 5.8%, 임상 2상 진입 (두경부암/대장암) 25년 5월 8일, Phase 2 중단 발표	개발 중단	Pembrolizumab (PD-1)
Boehringer Ingelheim	BI-1387446	Phase 1 ORR 단독 46.2% 및 ezabenlimab 병용 53.3% 개발 중단	개발 중단	Ezabenlimab (PD-1)
	BI-1703880	2nd generation sting agonist. 23년 3월 환자 등록 시작, 66명 대상 ORR 13.3%, DLT 1건 발생, 2025년 내 임상 1상 결과 발표 예상	임상 진행 중	Ezabenlimab (PD-1)
리가켄바이오	LCB39	2026년 내 임상 1상 진입 전망	Predclinical	PD-1 병용 고려 중

자료: 각 사 종합, DS투자증권 리서치센터

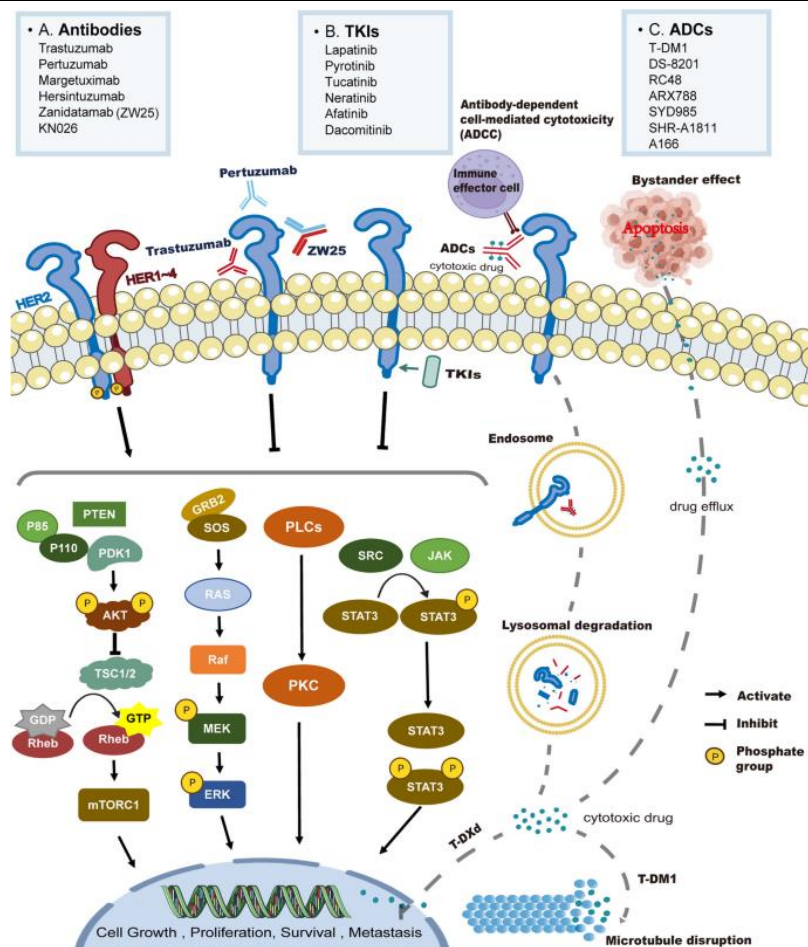
그림1 HER2+ 및 low/ultralow HER2 mBC에서 Enhertu 영역 대폭 확장

	Neoadjuvant	Early Adjuvant	1st line	Metastatic 2nd line	3rd line	4th line +
Est. epi (G7)	540k		125k	90k	65k	55k
HER2-positive 15-20%	Enhertu ± THP DESTINY-Breast11	NST → residual disease → Enhertu DESTINY-Breast05	Enhertu ± pertuzumab DESTINY-Breast09	Enhertu DESTINY-Breast03		Enhertu DESTINY-Breast02
HR-positive 65-75%		Low risk Good outcomes with current SoC CTx → camizestrant (± CDK4/6i) CAMBRIA-2 CTx → AI (± CDK4/6i) 2-5 yrs → camizestrant CAMBRIA-1	camizestrant + CDK4/6i SERENA-4 AI + CDK4/6i → camizestrant + CDK4/6i SERENA-6 <i>ESR1m</i> 35% Truqap + Faslodex + CDK4/6i CAPitello292 saruparib + camizestrant EvoPAR-Breast01 tBRCAm, <i>PALB2m</i> 9%	Truqap + Faslodex CAPitello291 <i>PIK3CA, AKT1, PTEN alt.</i> 40% Enhertu DESTINY-Breast06 HER2-low (1+, 2+) 60% HER2-ultralow (0-1+) 25%		Dato-DXd TROPION-Breast01 Enhertu DESTINY-Breast04 HER2-low (1+, 2+) 60%
TNBC 10-15%	Dato-DXd + Imfinzi TROPION-Breast04	NST → residual disease → Dato-DXd ± Imfinzi TROPION-Breast03	Truqap + paclitaxel CAPitello290 PD-L1+ 40% Dato-DXd + Imfinzi TROPION-Breast05 PD-L1- 60% Dato-DXd TROPION-Breast02	HER2-low (1+, 2+) 35%		
gBRCAm 5% of HR-positive 15% of TNBC		CTx → Lynparza Olympia		Lynparza OlympiAD		

자료: Astrazeneca, DS투자증권 리서치센터

주: 노란색으로 동그라미 친 부분이 Enhertu 가 2025년에 새롭게 확장한 영역, Neoadj 약 27k + Adj 약 34k

그림2 Anti-HER2 therapy 개요 - 엔허투 내성 접근의 이해



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

AACR2025 탐방기

AACR2025;
4월 25일 ~ 30일 개최

AACR은 암 연구 분야에서 가장 중요한 국제 행사 중 하나로 기초부터 임상까지 다양한 암 연구 분야에 대하여 최신 연구 성과를 발표하는 학회다. 당사는 4월 25일부터 30일까지 미국 시카고의 McCormick Place Center에서 6일간 개최된 AACR2025(American Association for Cancer Research, 미국암연구학회)에 직접 참가하였다.

1) ADC 개발방향성 내 주
목할만한 부분
2) HER2+ 경쟁
3) EGFR mut. NSCLC 국
내기업 개발 현황

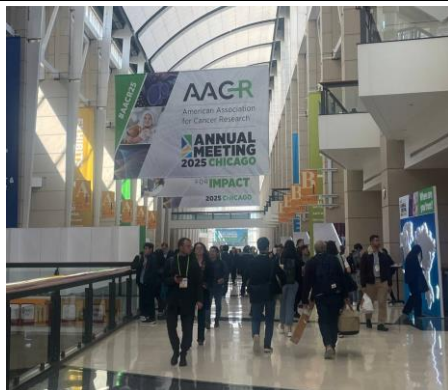
AACR은 Preclinical 및 Translational 연구 중심의 신약개발 초기 단계를 주로 다루는 학회로 향후 10년간 Oncology의 개발 방향성을 미리 탐색할 수 있다. 올해에도 다양한 전임상 및 임상 결과가 발표되었던 가운데 1) 향후 ADC의 개발 방향성, 2) HER2+ 암종의 경쟁 구도 변화 및 3) EGFR mut. NSCLC에서 국내 기업의 개발 현황을 자세히 분석하겠다.

그림3 AACR2025 직접 참관



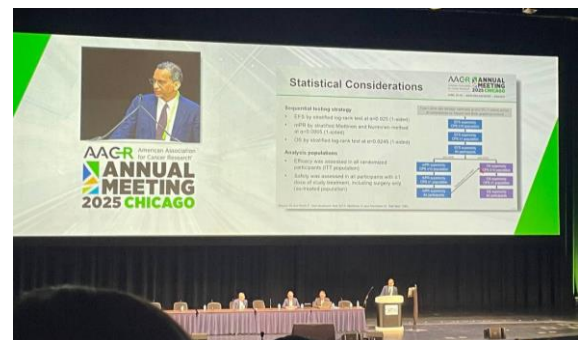
자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림4 학회장 사진



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림5 Opening Ceremony



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

Chapter 1.

ADC의 개발 방향성



국내 기업 ADC 개발 방향성

국내 다수의 ADC 개발 기업 등장

ADC가 Oncology 내 가장 각광받는 modality 중 하나로 자리잡은 지금 국내 상장사 중에서 ADC를 개발하고 있는 기업은 과거 대비 매우 늘었다. 일반적으로 잘 알려진 ADC의 대표주자 리가캠바이오 뿐만 아니라 셀트리온, 에이비엘바이오, 오름테라퓨틱스, 종근당, 와이바이오로직스, 지놈앤컴퍼니 등이 각 사의 항체 개발 능력 혹은 linker, payload 강점을 필두로 ADC 시장에 뛰어 들었다.

초기 플랫폼 가치 입증 → 후기 antibody/linker/payload 에서 다양한 시도를 통한 한계 극복 시도

초기 ADC는 cell internalization 효능과 선택성/안정성이 입증된 항체를 기반으로 다양한 linker와 payload 조합을 통해 각 사의 플랫폼 가치를 입증하는 단계였다면 현재 ADC는 antibody, linker, payload 측면에서 다양한 시도를 통해 ADC의 한계를 극복하고자 하는 단계에 접어들었다. 국내 리가캠바이오 역시 2010년대에는 특허가 만료된 항체 trastuzumab(HER2)에 ConjuALL 플랫폼을 적용한 LCB14로 플랫폼의 유효성을 확인하고자 하였으나 현재는 novel target 및 target에 적합한 payload를 선정하여 ADC의 적응증을 확장시키고 효능을 극대화 하고자 하고 있다.

Antibody 특허: 에이비엘바이오, 종근당, 와이바이오로직스, 지놈앤컴퍼니 Payload 특허: 셀트리온, 오름테라퓨틱 등

셀트리온은 기존 출시된 ADC의 antibody 및 linker를 사용하며 PBX-7016이라는 피노바이오에서 도입한 payload를 이용하거나 dual payload를 활용하여 payload에서 차별화를 두고 있으며 오름테라퓨틱 역시 기존 antibody-linker에 자사의 molecular glue를 적용하여 undegradable protein을 타겟한다. 반면 종근당과 에이비엘바이오는 자사의 뛰어난 항체 개발능력을 바탕으로 cell affinity 및 specificity가 뛰어난 antibody를 개발하여 외부로부터 L/I 혹은 특허만료된 linker-payload와 접목시키고 있다. 이번 보고서에서는 antibody-linker-payload 각각에서 글로벌 개발 방향성에 대하여 정리하여 글로벌 시장에서 각 기업의 위치를 분석하고자 한다.

표3 국내 기업 ADC 개발 현황

기업명	antibody	linker	payload
리가캠바이오	Novel target 및 기존 target 고루 사용 ADC 용 항체 라이선스 인을 통해 주로 개발하고 있으며 자체 항체 개발 역시 진행 중	ConjuALL	pPBD를 비롯 신규 payload 다수 개발 중
셀트리온	현재 기존 상용화된 ADC의 특허만료된 단일항체 사용, 검증된 target에 대한 항체를 사용하여 better ADC 개발을 목표로함 (*항후 bispecific antibody 사용 목표)	시장에서 validation된 링커 사용	PBX-7016(topo1 inh) 혹은 dual payload (MMAE+자체 payload, dar 4)
에이비엘바이오	현재는 검증된 target 사용 biparatopic 보다는 같은 암종에서 공동적으로 발현하는 target 선정 목표로 하는 암종에서 affinity/spcificity를 높여려는게 주요한 목표	Synaffix / 인투셀 : topo1 inh 기반 플랫폼 기술	
오름테라퓨틱스	Trastuzumab 이후 공개된 바 없음 기존 출시된 ADC의 특허만료된 항체 사용할 것으로 추정	시장에서 validation된 링커 사용	molecular glue (항후 PROTAC으로도 진행 가능)
종근당	자체 개발 신규 항체 (공개된 항원) 사용	Synaffix 기술 도입	기존 ADC에 사용된 payload 사용
와이바이오로직스	항체개발 능력을 바탕으로 ADC 용 항체 개발하여 기술수출 도모	시장에서 validation된 링커 사용	기존 ADC에 사용된 payload 사용
지놈앤컴퍼니	항체개발 능력을 바탕으로 ADC 용 항체 개발하여 기술수출 도모	-	-

자료: 각 사, DS투자증권 리서치센터

Antibody - New Target? Bispecific?

TME를 타겟하는 NEW target 등장

종양 직접 표적

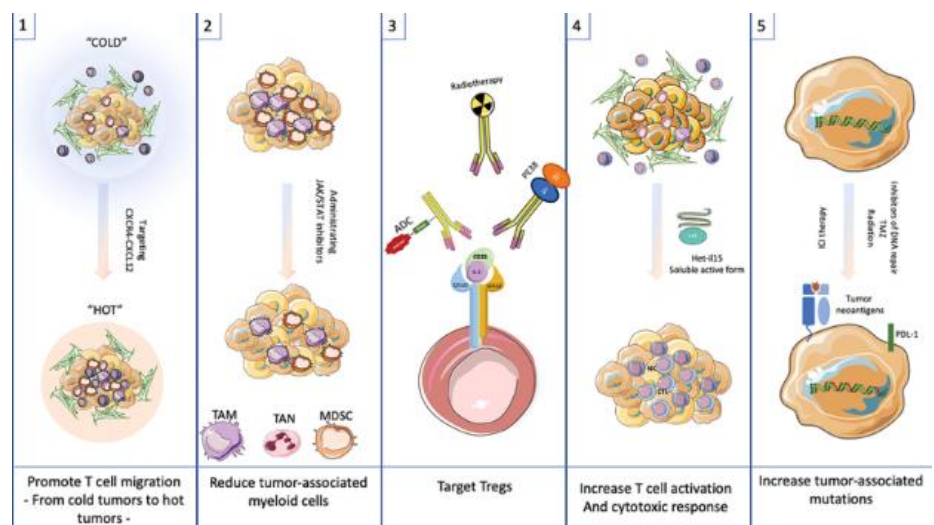
⇒ TME target으로 다양한 효과 목표

TME를 직접 타겟할 경우
직접 세포 제거 효능이 뛰어나
항종양 효과+ICI 병용 효능 향상

이때까지 개발된 ADC들의 antibody는 주로 종양을 직접 표적하기 위하여 종양 특이적으로 발현하는 세포 표면의 항원을 타겟하였다. 그러나 앞으로의 target 개발 방향성은 TME에 주목할 것으로 기대된다. TME란 종양미세환경(tumor microenvironment)의 줄임말로써 암세포, 면역세포, 종양섬유아세포, 간질조직, 세포외기질 등으로 구성된 종양 주변의 환경을 의미한다. 이러한 TME는 종양세포의 증식, 전이 혹은 면역치료에 대한 반응에 영향을 미치는 주요 요인 중 하나다.

따라서 ADC는 종양을 직접 target하는 것을 넘어 TME의 조절을 통해 종양을 치료하고자 한다. 가령 CAFs(Cancer-Associated Fibroblasts, 종양섬유아세포)의 경우 sibrotuzumab 등과 같은 mono-antibody로는 CAFs의 기능을 일부 억제할 뿐 CAFs를 충분히 제거하지 못하여 목표로 하는 효능에 도달하는 것에 실패하였다. 그러나 ADC의 경우 자체 세포 사멸 효과 및 Bystander killing 효과를 통해 이러한 CAFs를 직접 제거하여 항종양 효과를 나타낼 뿐만 아니라 면역세포의 종양 침투능을 높여 ICI 등의 약물과 병용투여 시에도 효과적일 수 있다. 그 외 Treg 혹은 TAM, 대식세포 등을 타겟하는 CCR8, CD225, CD206 등 다양한 종류의 TME target ADC들이 개발되고 있으며 현재 임상단계에 돌입해 있다.

그림6 TME target mechanism



자료: Maria Teresa Bilotta et al 2022, DS투자증권 리서치센터

LRRC15, 육종의 새로운 치료법 (feat. 리가캠바이오)

LRRC15는 CAFs target으로 현재 효과적인 SoC가 없는 sarcoma(육종)의 새로운 target으로 대두되고 있다. 이번 AACR2025에서는 LRRC15 target ADC에 대한 선두주자인 국내 리가캠바이오 및 Zai-lab 두 회사 모두 발표하여 비교가 용이하였다.

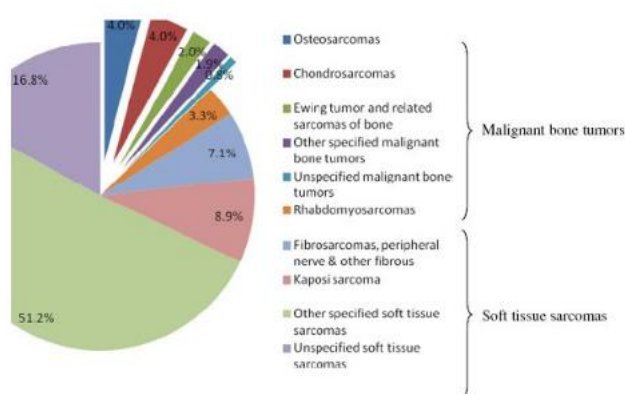
Unmet needs가 높은
Sarcoma
표준치료법 ORR 약 6-12%

현재 sarcoma의 표준 치료는 수술, 방사선치료, 화학항암제로 100여종이 넘는 다양한 아형으로 인하여 효과적인 표적치료제가 부족하여 unmet-needs가 매우 높은 질환이다. 현재 표준 치료법의 ORR은 약 6-12% 수준으로 매우 낮다. Sarcoma는 미국에서 약 229,000명이 앓고 있는 질환으로 성인에서는 약 1% 수준으로 발병하지만 소아암에서는 전체 암의 약 15%에 해당하여 상당 수준을 차지하고 있으며 주로 젊은 나이에 발병하여 환자의 유병기간이 길어 시장성이 높다. Sarcoma는 크게 bone sarcoma(ex. Osteosarcoma 등)과 soft tissue sarcoma(ex. liposarcoma, fibrosarcoma 등)로 나뉘며 전체 sarcoma 중 약 12.7% 환자가 bone sarcoma에 해당된다.

LRRC15는 특히 bone sarcoma에서 높은 발현

리가캠바이오는 AACR2025에서 종양의 종류에 따라 LRRC+ 환자군의 비율은 상이하며 그 중 sarcoma(육종)에서는 Osteosarcoma(골육종), Chondrosarcoma(연골육종) 등의 특히 LRRC는 Bone sarcoma 계열에서 10% 이상 LRRC 발현하는 환자 비율이 높음을 확인하였다. 리가캠바이오는 이번 AACR2025 presentation에서 LRRC는 종양의 종류에 따라 발현 비율 역시 상이하여 보다 많은 환자를 타겟하기 위해서 자사의 파이프라인은 low LRRC까지 타겟을 목표함을 구두로 밝혔다.

그림7 Sarcoma 중 bone sarcoma 비율



자료: Zachary Burningham et al 2012, DS투자증권 리서치센터

그림8 종양의 종류에 따른 LRRC+ 비율

Tumor type	% of patients with ≥10% of LRRC15* cells*	# of samples tested
Osteosarcoma (adult)	77	51
Osteosarcoma (children)	59	37
Chondrosarcoma	58	38
UPS	41	79
Leiomyosarcoma	40	30
Rhabdomyosarcoma	30	23
Fibrosarcoma	8	25
Synovial sarcoma	10	41
Liposarcoma	0	24
Other STS subtypes	35	11

자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

LRRC15:

정상조직에서 거의 발현 X
PD-L1 등의 ICI와 병용 투
여 가능

LRRC15(Leucine-rich repeat containing protein 15)는 세포-세포 및 세포-ECM 상호작용에 관여하는 막관통 단백질이다. 인테그린과 결합하여 FAK 신호를 통해 종양 전이를 유발시키는 단백질로 정상 조직에서 발현율은 매우 낮으며 중간엽 종양세포 및 종양 기질 내 TGF- β 에 의해 유도된 종양섬유아세포(TGF- β -driven cancer-associated fibroblasts, CAFs)에서 직접적으로 발현된다. LRRC+ 저해 시 CD8+ T cell의 면역억제를 완화하여 PD-L1 등 ICI와 병용하여 효능을 증대시킬 수 있음이 알려져 있다.

Abbvie 임상 중단

Zai lab '25년 IND 제출
리가켄바이오 '26년 IND

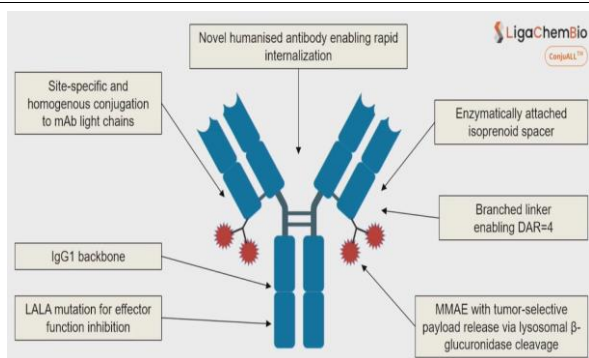
LRRC15 ADC로는 Abbvie의 ABBV-085(Samrotamab vedotin)가 가장 먼저 개발되었으나 Phase 1에서 3.6mg/kg 2주 간격 투여했을 때 약 80%가 Grade 3 이상의 TRAE를 나타낸 반면 Osteosarcoma+UPS에서도 ORR 약 20%(5/20)로 미미한 효능을 발표하면서 임상이 중단되었다. 현재 LRRC15 ADC의 주요한 경쟁자는 중국의 Zai-lab과 국내의 리가켄바이오가 있으며 두 가지 파이프라인 모두 전임상 단계로 Zai-lab의 ZL-6201이 올해 내 IND 제출, 리가켄바이오의 SOT106은 2026년 내 IND 제출할 예정이다.

ZL-6201: camptothecin
dar 8, TMALIN platform
STO106: MMAE dar 4,
ConjuAll platform

ZL-6201은 MediLink Therapeutics의 TME-activable linker payload(TMALIN) 플랫폼을 사용하였으며 구체적인 payload는 공개되지 않았으나 camptothecin 유도 payload를 8개 탑재하였다. 반면 리가켄바이오는 MMAE 계열의 payload를 dar 4로 탑재하였으며 자사의 ConjuAll 플랫폼을 사용하였다.

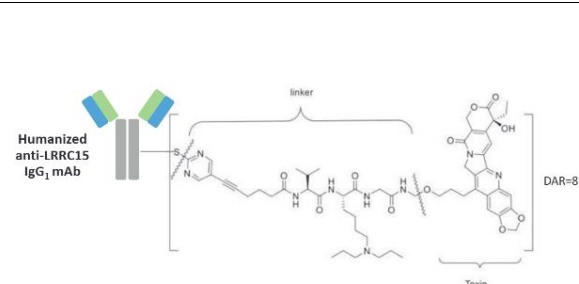
두 파이프라인 모두 전임상 단계에서 우수한 Cell binding, Internalization 및 cytotoxicity in LRRC15+ cell 효능을 입증하였다. 두 파이프라인 간의 효능은 서로 상이한 세포주를 사용하여 직접 비교하기 어려웠으나 리가켄바이오는 benchmark로 Abbvie의 ABBV-085(DAR2 mc-vc MMAE)를 사용하여 ABBV-085 대비 효능을 확인할 수 있었다. 특히 24시간 이후 Cell internalization에서 Abbv-085 대비 STO106은 압도적인 모습을 보였으며 이는 향상된 Cytotoxicity로 이어졌다.

그림9 SOT106 Molecular Features (리가켄바이오)



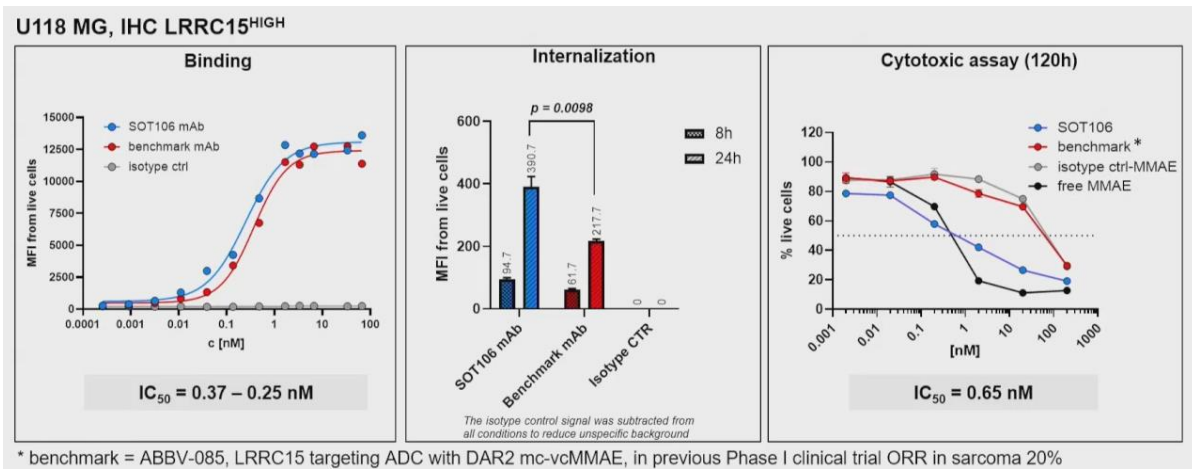
자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림10 ZL-6201 Molecular Features



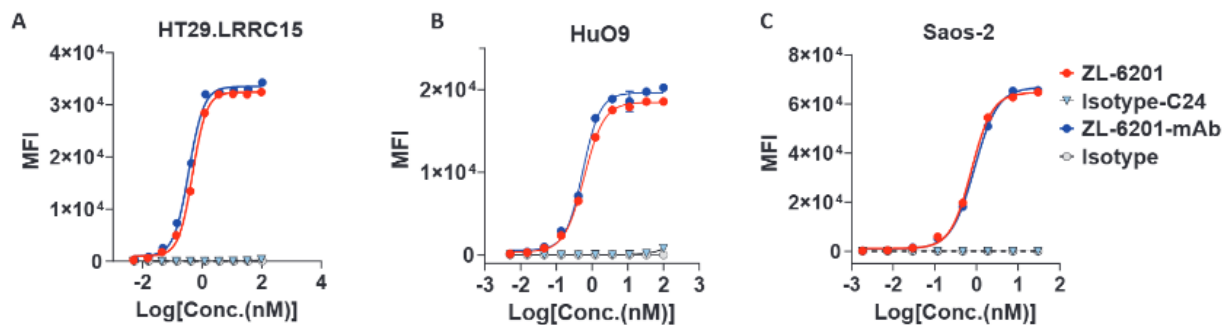
자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림11 SOT106 Cell binding / Internalizaion/ Cytotoxic assay 효능



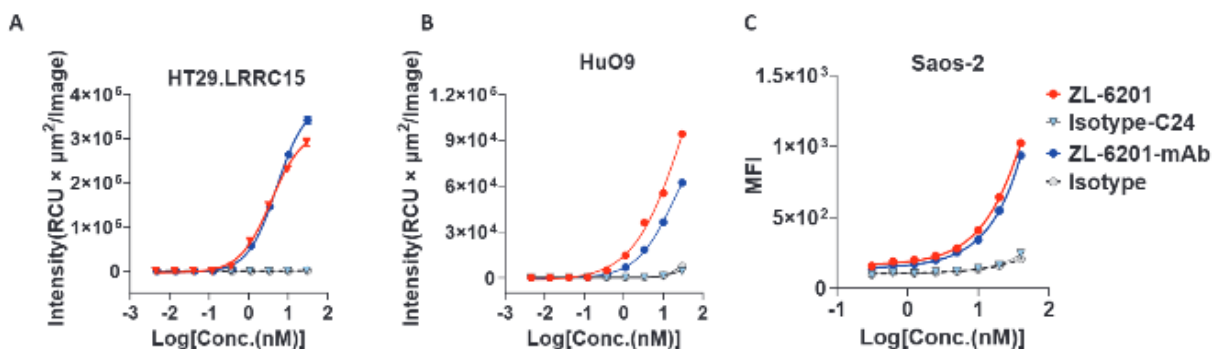
자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림12 ZL-6201 Cell binding 효능



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림13 ZL-6201 Internalization 효능

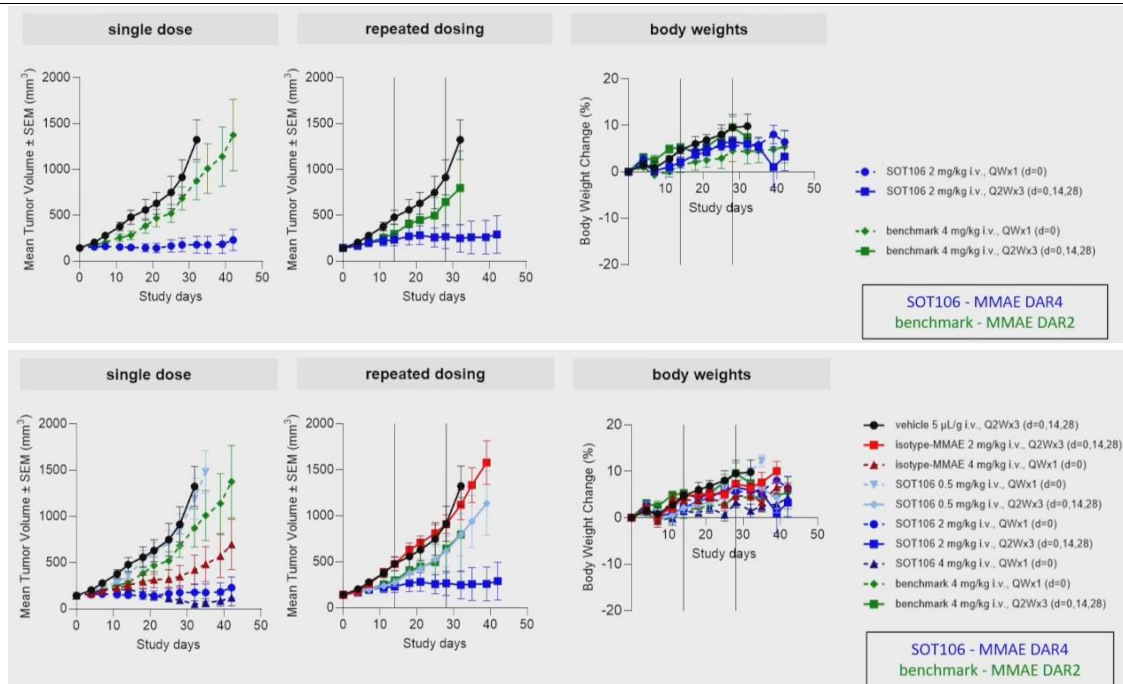


자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

리가켄바이오 STO106,
저발현 LRRC 모델에서도
in vivo efficacy 확인

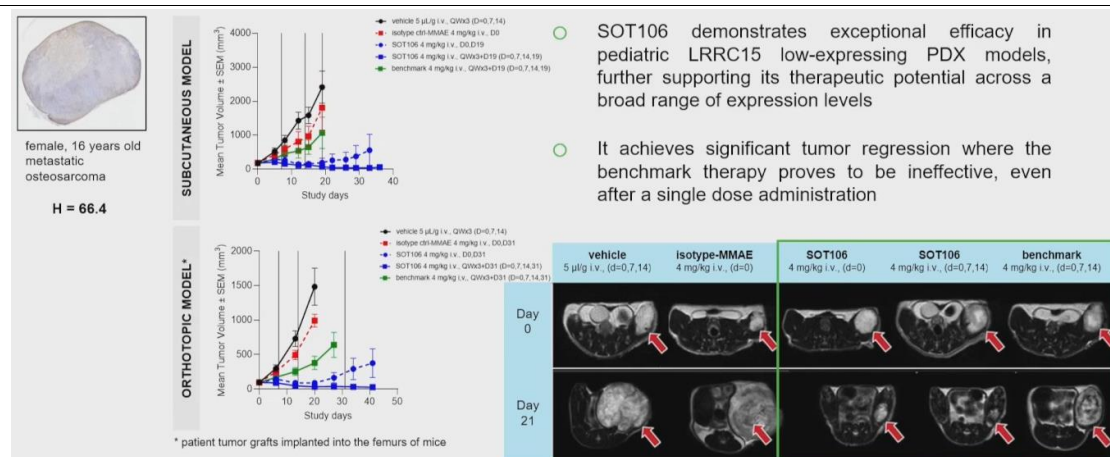
STO106의 ABBV-085 대비 우수한 Internalizaion 및 Cytotoxicity 효능은 in vivo 모델에서도 확인되었다. High grade Leiomyosarcoma PDX 모델에서 ABBV-085 4mg/kg 투여에도 효과적으로 저해되지 않았으나 STO106 2mg/kg를 투여하였을 경우 효과적으로 암이 저해되는 모습을 확인할 수 있었다. 더불어 LRRC low(IHC level 1-10%) 소아 골육종 PDX 모델에서도 ABBV-085와 달리 STO106은 효과적으로 암을 저해하는 모습을 확인할 수 있었다. 이는 향후 STO106가 low LRRC에서도 효능을 기대해 볼 수 있음을 암시한다(Phase 1은 LRRC+ 환자를 대상으로 하지만).

그림14 STO106 In vivo efficacy in high grade leiomyosarcoma (vs. ABBV-085)



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림15 STO106 In vivo efficacy (vs. ABBV-085)

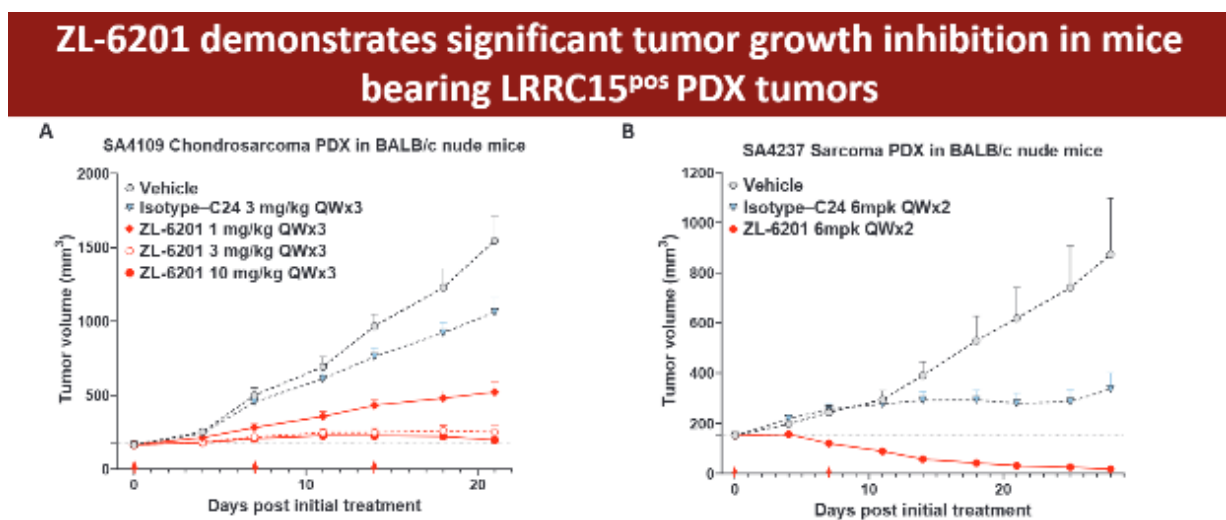


자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

반면 ZL-6201은 AABV-085 등의 벤치마크와의 비교는 없으나 LRRC15 positive PDX model에서 SA4109 Chondrosarcoma 및 SA4237 Sarcoma 각각 dose dependent 한 효능을 확인하였다.

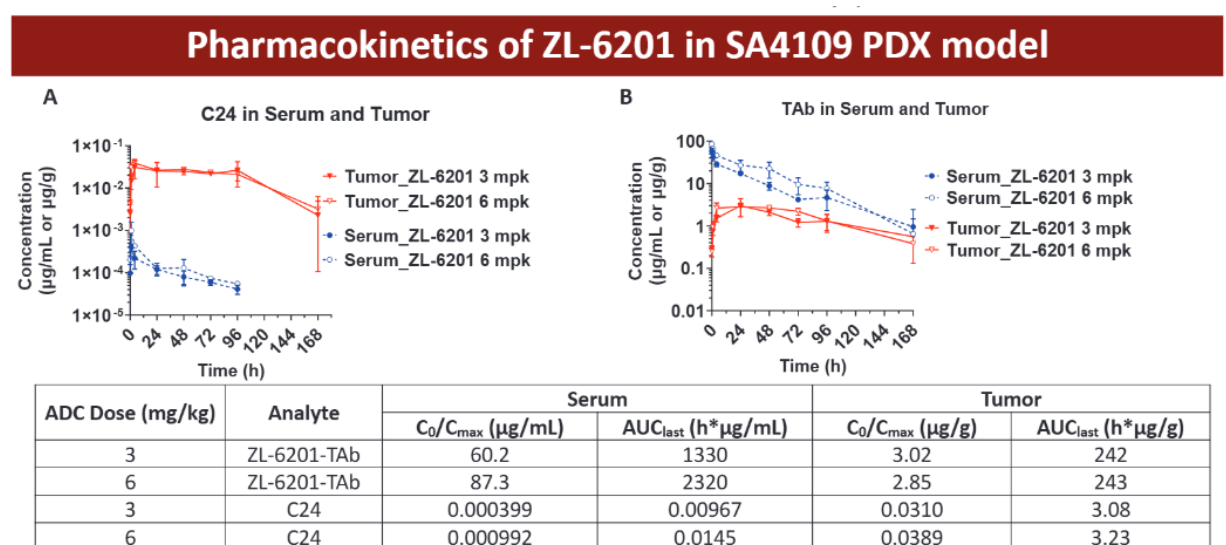
더불어 Serum 과 tumor에서 dose에 따른 농도 차이를 분석하였는데 혈중에서는 TAb는 비교적 빨리 제거되지만 종양에서 TAb는 투여 이후 잘 유지되는 모습을 확인하였으며 종양에 payload가 선택적으로 전달되는 우수한 결과를 확인하였다.

그림16 ZL-6201 In vivo efficacy



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림17 ZL-6201 의 혈중/종양 pharmacokinetics



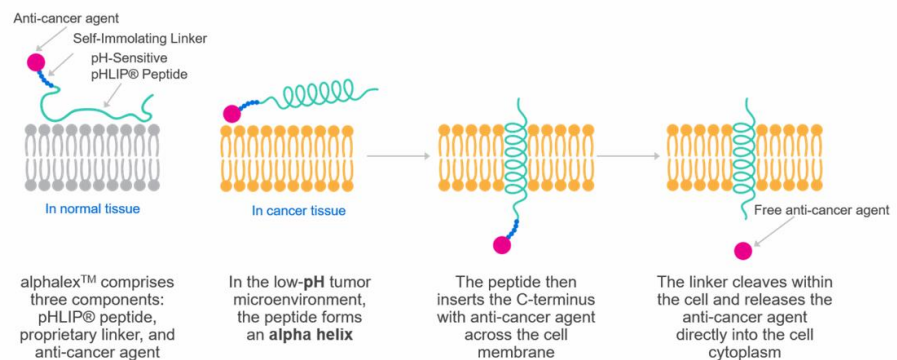
자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

CBX-12, acidic TME 타겟

CBX-12는 PDC(peptide drug conjugates)의 일종으로 Cybrexa가 개발한 alphalex™-exatecan이다. 해당 peptide는 pH-low insertion peptide(pHLIP)으로 종양의 산성환경의 TME를 타겟하며 low pH에서 peptide가 구조적으로 알파 헬릭스 형태로 변화하여 종양세포를 우선적으로 침투할 수 있으며 이를 통해 exatecan을 종양세포 내로 전달한다.

보다 tumor specific 하게 payload를 release 할 수 있으며 골수독성을 감소시킬 수 있는 것으로 알려졌다. Cybrexa는 Phase 1의 초기 결과값을 발표하였다. 난소암에서 mPFS는 약 7개월, ORR은 약 36%이었으며 HER2-/ER+ 유방암에서 mPFS 약 6개월, ORR 약 19%였다. 유방암에서 top1 naïve 환자로 한정하였을 경우 ORR은 약 43%까지 상승하였다. 현재 백금 저항성 난소암에 대한 Phase 2가 진행되고 있으며 CRC, NSCLC 단독투여 Phase 2도 계획 중에 있다.

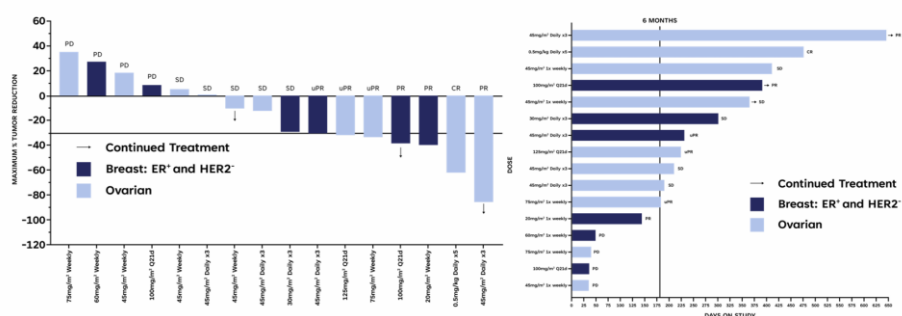
그림18 pHLIP 메커니즘



자료: ASCO2025, DS투자증권 리서치센터

그림19 Efficacy in top1 OC, B

Breakdown of TOP1 Naïve Breast and Ovarian Patients



자료: ASCO2025, DS투자증권 리서치센터

Bispecific ADC - 두 가지 항원 동시 저해의 장점 활용

고전적인 장점: Cell binding / Internalization / Cell killing

- 장점 1. 선택성 상승 - off target 독성 감소
2. Internalization 상승
3. signal 동시 저해

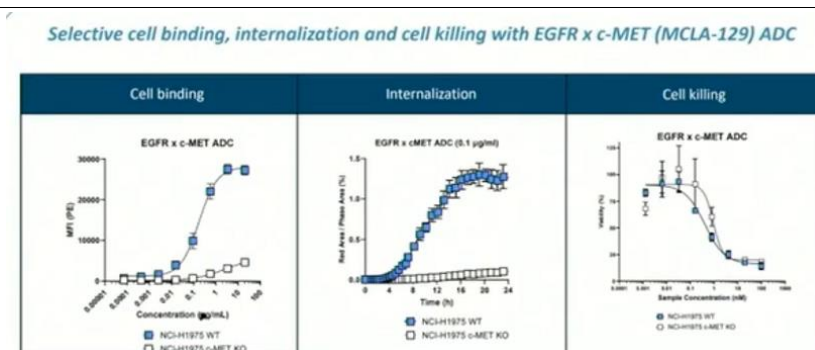
기존 종양 특이적 항원은 Bispecific antibody로 추가적인 개발이 진행될 것으로 예상된다. Bispecific ADC는 일반적으로 ADC의 antibody를 Bispecific antibody(BsAb), 즉 두 개의 서로 다른 항원을 동시에 인식하는 이중항체를 사용한다. 이중항체를 사용할 경우 Bispecific ADC는 두 가지 항원을 전부 발현하는 세포에만 결합하도록 설계할 수 있어 보다 선택적으로 종양을 target 할 수 있다. 이에 1) selectivity를 상승시켜 off-target 독성을 감소시킬 수 있으며, 2) 수용체 클러스터링 효과를 통해 ADC의 internalization 효과를 극대화할 수 있다. 더불어 두 가지 항원을 발현하여 heterogeneity를 보이는 암종에서는 3) 두 가지 signaling pathway를 전부 저해하여 세포 사멸 효과 역시 극대화 될 수 있다는 장점이 있다.

이에 EGFR mut. NSCLC를 타겟하는 ADC의 경우 현재 개발 방향성은 단순히 EGFR antibody를 단독으로 사용하는 대신 anti-EGFR 사용 이후 발현되는 변이를 응용하여 EGFRxc-MET 혹은 EGFRxHER3, EGFRxAnti-MUC1, EGFRxHER2, EGFRxTrop2 등 다양한 이중항체를 ADC에 활용한다. 현재 가장 앞서나가는 BsADC 중 하나는 BMS의 EGFRxHER3 ADC Izalontamab Brengitecan로 NSCLC, SCLC, 유방암 등 7개 암종에서 임상 3상을 진행 중에 있다.

- 실제 후기 임상에서 안전성이 입증되는지 확인 필요

그러나 이러한 BsADC는 아직 후기 임상 결과 혹은 상업화 된 바 없으며 향후 발표될 후기 임상 결과를 바탕으로 실 안전성에서 임상적인 유용성이 입증되는지 확인이 필요하다. BsADC는 1) 항체 구조 설계 및 제조가 복잡하여 개발 및 생산에 어려움이 있으며, 2) 두 target 중 하나가 정상세포 표면에 다수 발현할 경우 오히려 off-target 독성이 증가할 위험이 있다. 더불어 3) PK/PD 복잡성으로 인해 ADME에서 예상치 못한 결과로 오히려 MTD가 감소하는 등을 종합적으로 고려할 필요가 있다.

그림20 Bispecific ADC의 고전적 장점 예시 (MCLA-129)



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

발전 방향성 1. Biparatopic - 낮은 발현율의 target에 효과적인 것

Biparatopic: ‘Biparatopic’은 동일한 receptor이지만 서로 다른 Epitope를 타겟하는 개념이다.
저발현 환자 타겟 가능성 Biparatopic은 cell binding 및 internalization 효과를 상승시켜 기존의 ADC가 target하지 못하였던 저발현 환자군을 타겟할 수 있다는 장점을 가진다.

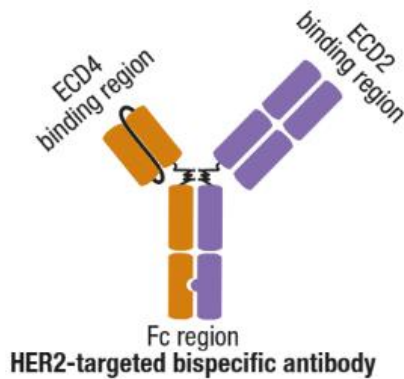
**세포 표면에 cluster 형성
⇒ Internalization 효과
; ADC에 활용 가능** ‘24년 11월, Jazz pharma/Zymeworks는 HER2 biparatopic antibody Zanidatamab은 HER2+ BTC를 2차 환자를 대상으로 가속승인을 획득한 바 있다(HERIZON-BTC-01 Phase 2b). Zanidatamab은 trans로 ECD02 및 ECD04 binding region에 각각 결합하여 HER2 cluster(HER2 caps)를 형성하고 이로서 HER2 internalization, 보체 의존성 세포독성(CDC) 활성화 등을 유도하게 된다. 이에 Zymeworks는 2018년 HER2 internalization 효과에 주목하여 auristatin payload를 탑재한 Zanidatamab Zovodotin(ZW49)이라는 Bispecific ADC를 발표하였다. ZW49는 임상 1상의 2.5mpk에서 ORR 약 30%, G3 이상 TRAE는 약 16% 발생하였다.

단, HER2는 세포 표면에 다수 발현하는 receptor라는 특징을 가지기 때문에 일반적인 항체로도 low-HER2에서 HER2 ADC가 우수한 효능을 입증할 수 있었으며 개발 중인 NSCLC 시장 경쟁의 격화로 인하여 우수한 임상 1상 결과에도 불구하고 Zymeworks는 ‘24년 3월 ZW49의 개발 우선순위를 조정하였다. 그러나 Biparatopic는 여전히 유망한 ADC 개발 방향 중 하나로 시장의 관심을 끌고 있다.

**Biparatopic Anti-FR α
ADC IBI3010, GenSci140
; 낮은 FR α 에서 Elahere
대비 우수한 in vivo
efficacy** 이번 AACR에서도 수 개의 Biparatopic ADC 전임상 결과가 발표되었다. 특히 세포 발현율이 낮은 FR α 에서 Biparatopic 활용도가 높다. IBI3010은 topo1 inh를 탑재한 biparatopic Anti-FR α ADC로서 biparatopic으로 인해 Mirvetuximab(Elahere 항체) 대비 높은 Cell binding과 internalization으로 in vivo에서 낮은 FR α (ex. HEC-1-A, OV90, HCC1954 xenograft model)에서도 IMGN853(상품명 Elahere) 대비 우수한 항종양 활성을 입증하였다. GenSci Pharma도 동일한 FR α biparatopic ADC인 GenSci140의 전임상 효능을 입증하였다. 역시 높은 Cell binding과 internalization 효과를 입증하였으며 낮은 FR α 모델에서 IMGN853과 차별화되는 in vivo efficacy를 나타내었다. 현재 Elahere는 FR α positive 환자 약 40%를 대상으로 제한적으로 적응증을 획득하였으나 biparatopic ADC는 나머지 환자군으로의 확장을 기대해 볼 수 있다.

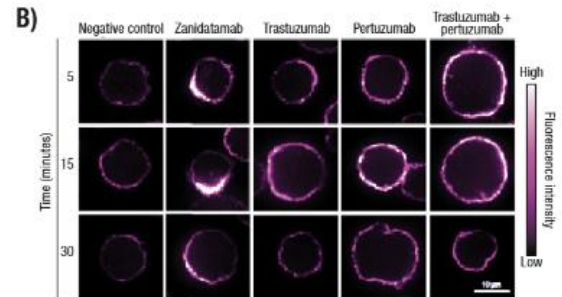
**Biparatopic Anti-ROR1
ADC BR111
; Enhertu 내성 cell line
효능 확인** ROR1 역시 발현율이 비교적 낮은 target으로 BR111은 anti-ROR1 biparatopic ADC로서 개발되었으며 이번 AACR2025에서 DS-8201(상품명 엔허투)로 치료한 뒤 HER2 level이 저하된 cell line에서 ROR1 level이 상승한다는 사실에 착안하여 DS-8201 저항성 cell line 효능을 확인하였다.

그림21 Zanidatamab 약물 디자인



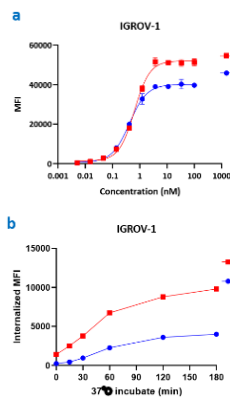
자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림22 Zanidatamab HER2 caps formation(Internalization 이점)



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

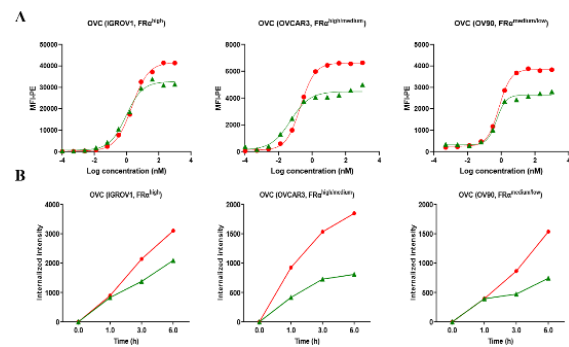
그림23 IBI3010 Cell binding/Internalization (vs. Mirvetuximab)



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

주: A가 cell binding, B는 Internalization

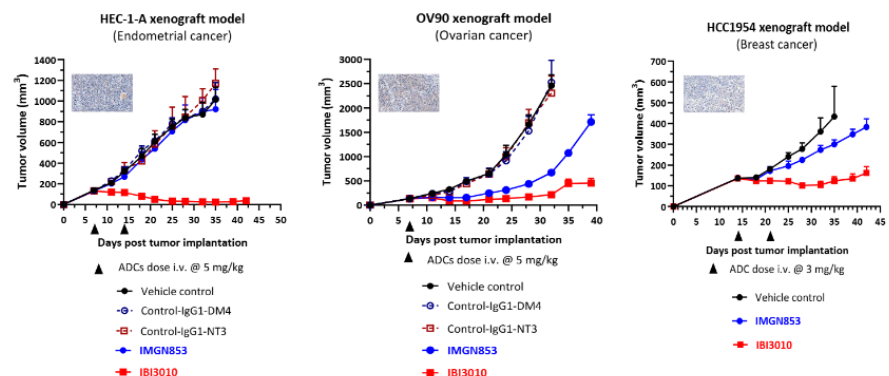
그림24 GenSci140 Cell binding/Internalization(vs. IMG853)



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

주: A가 cell binding, B는 Internalization

그림25 IBI3010의 in vivo efficacy in low-FRα CDx model

Figure 5: IBI3010 exhibited superior *in vivo* antitumor activity compared to IMG853 in FRα low-expressing CDx models.

자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

발전 2. Target Binding Arm + 작용기 Arm

한쪽 팔은 target + 다른쪽 팔은 degrader receptor

새롭게 부상하는 Bispecific 방식은 Bispecific antibody를 기반으로 하며 한쪽 arm은 target에 결합하며 다른쪽 arm은 degrader receptor에 결합하여 분해를 유도한다. BsAb 플랫폼으로 약효 지속시간을 늘려 durability를 상승시킬 수 있으며 target과 degrader receptor간의 시너지 효과를 도모할 수 있다. 이번 AACR2025에서도 흥미로운 방식의 EpiTAC이 발표되었다.

c-MET TrainTAC;
METxCD71 조합 c-MET overexpression 타겟
⇒ MET TKI 단점 해결

EpiBiologics는 MET amplification 대상 c-METxCD71 ADC(TrainTAC)에 대한 전임상 결과를 발표하였다. CD71은 cell internalization 효과를 유발하는 종양에 많이 발현되어있는 transferrin receptor이다. 따라서 c-MET과 CD71에 동시에 결합할 경우 c-MET 수용체가 과발현되어있는 세포를 효과적으로 degrade 할 수 있다. 이는 c-MET이 종양에서 광범위하게 발현되는 변이/과발현이나 기존 c-MET TKI가 exon14 skipping mut. NSCLC에 한정적으로 사용되고 있으며 빠르게 내성을 획득하는 단점을 해결할 수 있을 것으로 기대되고 있다.

그림26 EpiTAC 개요

EpiTACs are Modular Bispecific Antibodies that Leverage a Surface Receptor Atlas to Drive Protein Degradation

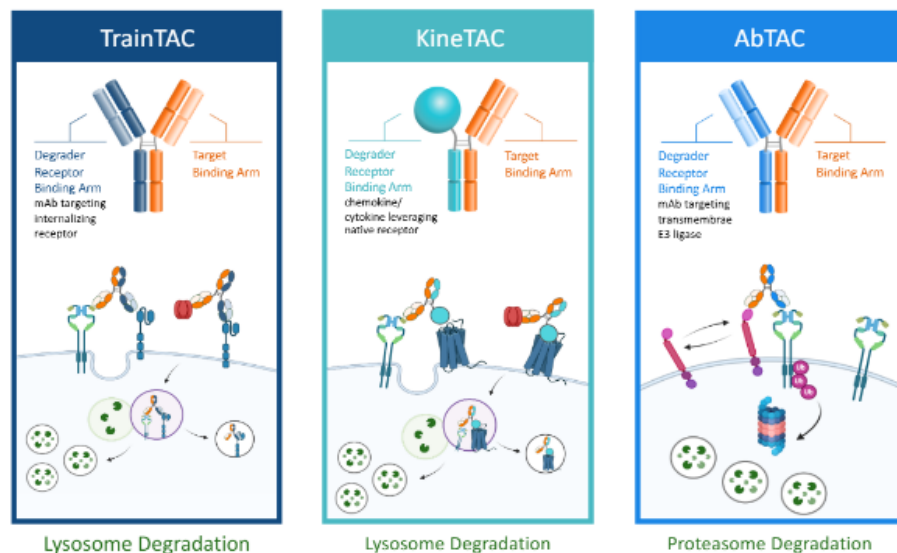


Figure 1. Modular EpiTAC platform addresses target-specific degradation. 3 distinct EpiTAC platforms support lysosome or proteasome removal via our EpiAtlas of >270 degrader receptors

자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

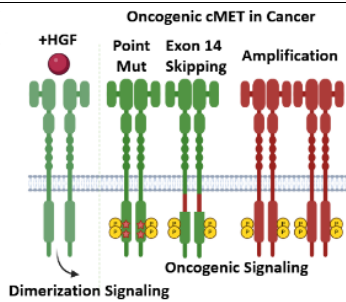
실제로 co-expressed 확인, in vitro에서 telisotuzumab 항체 대비 우수성 확인

실제로 cMET dysregulated 된 종양을 분석하였을 때 cMET과 degrader receptor는 다양한 암종에서 co-expressed 된 것을 확인할 수 있었다. TrainTAC은 exon14 변이 혹은 과발현 c-MET 모두에서 효과를 입증하였으며 현재 Abbvie가 개발하고 있는 Teliso-V(c-MET ADC)의 Telisotuzumab 항체에 동일한 Dxd payload를 적용하였을 때 in vitro에서 보다 높은 효능을 입증하였다.

시장 unmet needs 아직 높아 teliso-v 대비 우수할 경우 시장성 높을 것

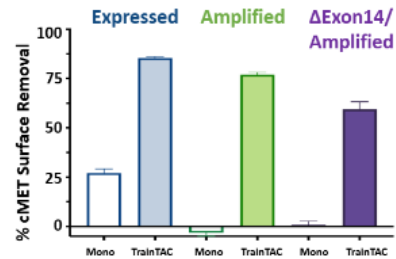
2024년 9월 Teliso-V는 LUMINOSITY Phase 2를 바탕으로 BLA를 제출하였다. 해당 임상에서 ORR은 고발현 약 34.6%, 저발현 약 22.6% 였으며 mDoR은 각 9.0개월 및 7.2개월, mOS는 14.6개월 및 14.2개월로 큰 차이를 보이지 않았다. 따라서 여전히 c-MET 시장에 대한 unmet needs는 높을 것으로 추정하며 Teliso-V 대비 우수한 결과를 확인할 경우 시장성이 높을 것으로 기대한다.

그림27 Oncogenic c-MET in cancer



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림28 TrainTAC은 다양한 oncogenic에 효과



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림29 C-MET/Degrader co-expressed in c-MET dysregulated tumors

Gene Expression	GTEX Normal	TCGA Cancer Atlas (Mean Log ₂ [nFPKM])						
	Whole Blood	Lung Adeno	Stomach Adeno	Colon Adeno	Rectal Adeno	Kidney Renal Cell Carcinoma	Pancreatic Adeno	Skin Cutaneous Melanoma
cMET	<0	3.66	3.22	3.77	3.63	4.55	3.26	1.95
CD71	3.39	3.50	4.15	5.22	4.96	2.75	3.03	3.30
Degrader 2	<0	7.01	6.08	4.39	4.27	3.33	6.63	<0
Degrader 3	<0	3.76	3.75	3.75	3.80	3.45	4.11	4.89

자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림30 기존 ABBV-399 항체(c-MET MMAE) 보다 in vitro에서 효과 좋음

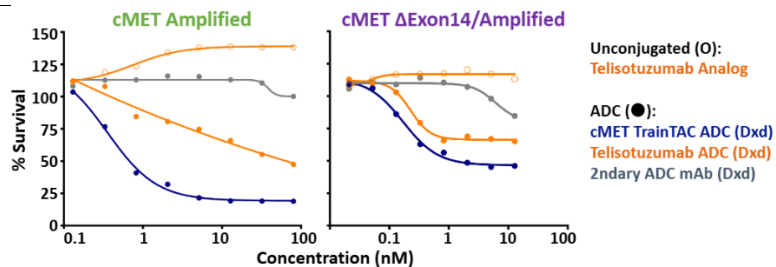


Figure 11. cMET EpitAC-ADCs suppressed tumor cell growth greater than bivalent cMET ADCs.

자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

주: ABBV-399는 Telisotuzumab에 MMAE를 접합, 해당 Telisotuzumab Dxd는 동일 payload를 비교하기 위하여 내부에서 연구한 자료임

번외. 고전적인 antibody에서의 탈피 (feat. Peptide의 활용)

PDC(Peptide-Drug Conjugates)의 등장

PDC의 장점

- 1) 작은 size: 종양 침투 용이
- 2) 면역원성 감소
- 3) 빠른 제거

흔히 ADC는 carrier의 역할을 전통적으로 antibody가 담당해왔다. 그러나 최근 peptide를 carrier로 활용하는 방안이 활발하게 연구되어오고 있다. 펩타이드는 40개 이하의 아미노산으로 구성된 polymer이며 이를 carrier로 활용할 경우 antibody 대비 작은 size로 인해 tumor penetration이 보다 용이하다는 장점이 있다. 더불어 면역원성을 보다 감소시킬 수 있으며 빠른 제거가 용이하여 전신 노출을 최소화 할 수 있다. Nectin-4, EphA2 등의 target에 매우 specific하게 작용할 수 있어 특정 target에 대해서는 향후 PDC의 개발 가능성이 높을 것으로 기대한다.

Bicycle therapeutics:

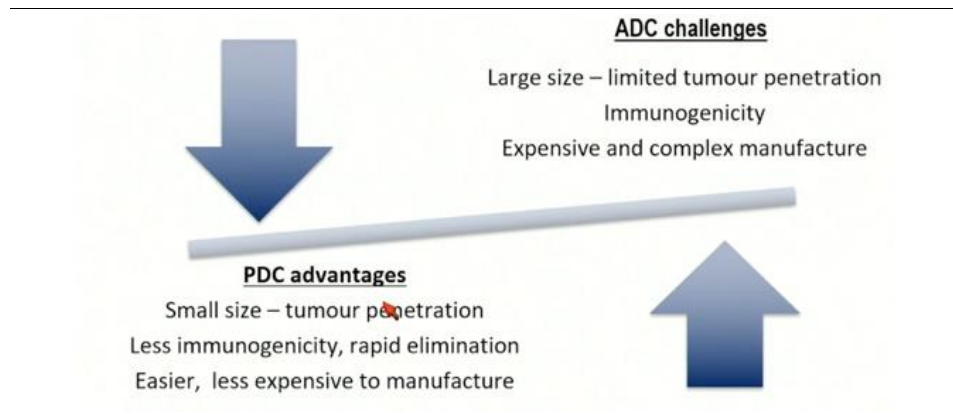
시총 약 8천억원

고리형 peptide로 안전성,

종양 침투력 확보

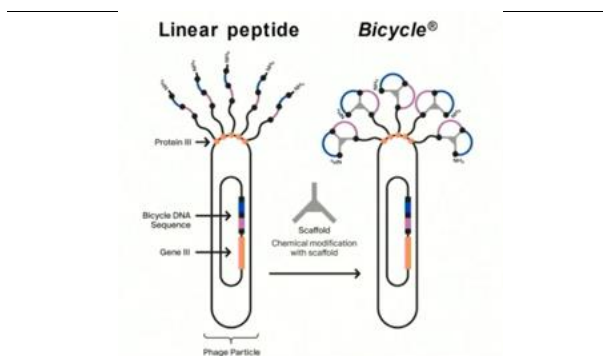
PDC를 가장 잘 활용하고 있는 회사는 미국의 Bicycle therapeutics로 시가총액 약 \$577.6mn(한화 약 8,083억원)에 불과하다. 일반적으로 linear peptide가 불안정한 구조로 체내 안정성이 떨어지며 target 결합력이 부족하다는 단점을 고리형 구조로 변환, 해결하여 BTC(bicycle toxin conjugates)를 개발하였다. 현재 lead pipeline으로 Zelenectide pevedotin(Nectin-4 BTC)가 글로벌 임상2/3상을 진행하고 있다.

그림31 PDC의 장점



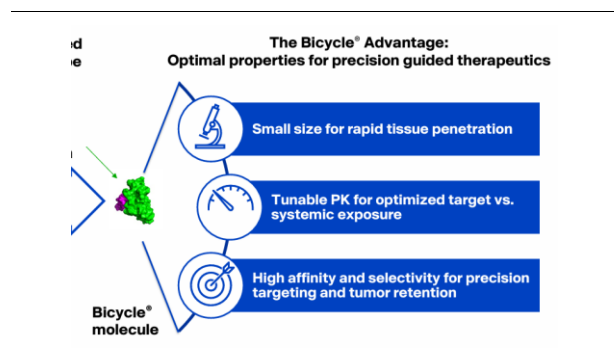
자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림32 BTC 구조



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림33 BTC 장점



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

Bicycle Therapeutics(BCYC)

현재 Bicycle therapeutics는 Nectin-4 BTC Zelenectide pevedotin 및 EphA2 BTC BT5528을 파이프라인으로 각각 임상 2/3상 및 1/2상을 진행하고 있다.

1. Zelenectide pevedotin (Nectin-4 BTC)

Nectin-4 타겟 고리형 펩타이드+MMAE;
mUC, NSCLC, TNBC

Nectin-4에 특이적인 Bicycle molecule과 MMAE를 접합한 디자인이다. MMAE의 특성인 안구독성을 감소시켰으며 다양한 암종에서 활성을 보이고 있다. Nectin-4 amplification은 요로상피암, 유방암, 간암, 폐암, 자궁내막암, 난소암, 피부암 등 다양한 암종에서 과발현되는 타겟으로 현재는 요로상피암, 유방암을 대상으로 임상을 진행하고 있으나 올해 하반기 Nectin-4 amplified 된 폐암, 두경부암, 췌장암, 난소암 등으로 적응증을 확장하는 임상을 개시할 계획이다. 현재 2L+ mUC, 2L+ Nectin-4 amplified sq/nsq NSCLC, 2L+ Nectin-4 amplified TNBC 등에 Fast track을 획득하였다.

현재 mUC 2L+ 단독 및 1L 키트루다 병용으로 임상 2/3상 진행 중
;2027년 가속승인 계획

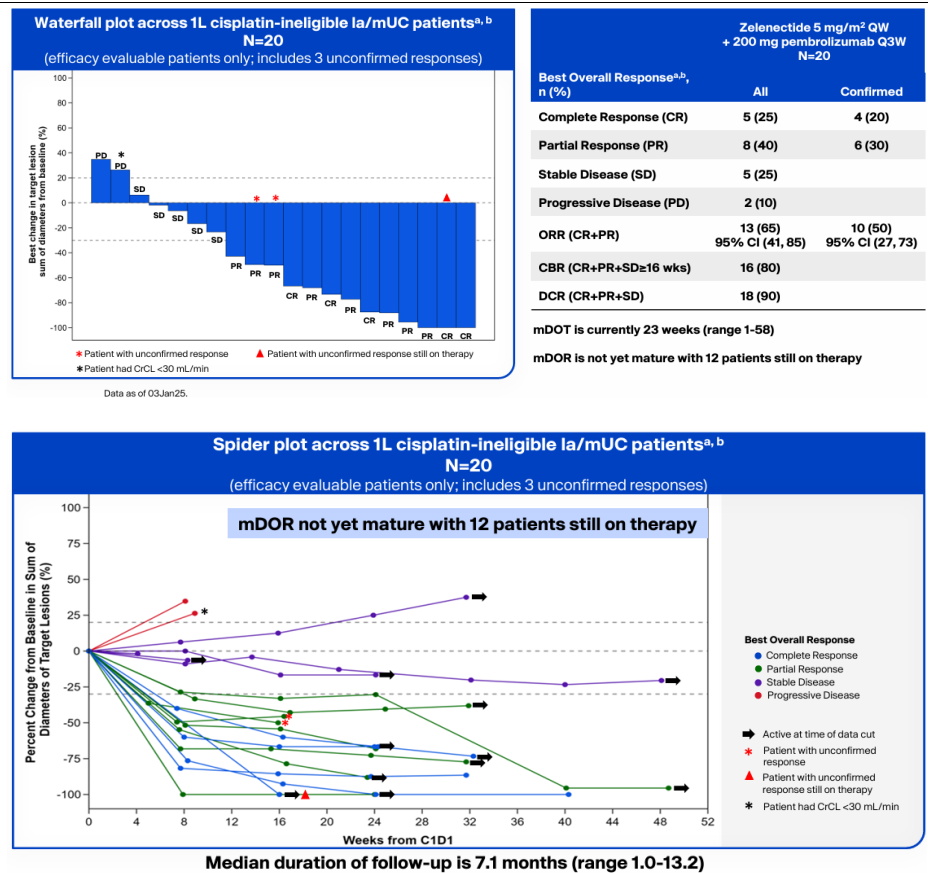
Zelenectide는 Duravelo-1 임상 1상에서 단독 투여 시 2L+ mUC에서 ORR 약 45%, mDoR 11.1개월, pembrolizumab 병용 시 1L mUC(cisplatin ineligible)에서 confirmed ORR 약 50%(10/20), 7.1개월 follow up 하였을 때 mDoR NE로 각각 우수한 결과를 확인하였다. 특히 2L+에서 단독으로 투여하였을 경우 Grade 3 이상의 Skin reaction 및 말초신경병증은 한 건도 발생하지 않았다. 이에 Bicycle therapeutics는 현재 1L 및 2L+ mUC에서 각각 pembrolizumab 병용 및 단독으로 임상 2/3상을 진행 중이다. Phase 2/3의 Dose selection data 및 Duravelo-1의 후속 데이터가 올해 하반기에 도출될 예정이며 이후 도출될 Phase 2/3 ORR 데이터를 바탕으로 2027년에 가속승인을 신청할 계획이다.

2023년 12월,
Padcev 1L mUC 승인
(cORR 67.5%, mOS 31.5개월)

현재 Nectin-4 ADC 중 가장 선두주자는 Padcev(Nectin-4/MMAE ADC)로 2023년 12월 pembrolizumab 병용으로 1L mUC(cisplatin ineligible)에 대하여 적응증을 획득하였다. Padcev는 EV-302 임상 3상에서 mOS 약 31.5개월(vs. chemo 16.1개월, HR 0.47) 및 mPFS 12.5개월(vs. chemo 6.3개월, HR 0.45)로 우수한 결과를 확인한 바 있다. 해당 임상에서 confirmed ORR 약 67.5%(cCR 약 30.4%, cPR 37.1%)였으며 mDoR은 약 23.3개월이었다. Grade 3 이상의 TRAE 약 55.9%였으며 이 중 Rash 약 15%, 말초신경병증(Peripheral neuropathy) 약 8% 등이 주요하게 발생하였다.

현재 국내에서는 셀트리온이 Padcev와 동일한 Nectin-4 단일항체에 topo1 inh를 접합한 ADC로 preclinical 연구를 하고 있으며 올해 3분기 임상 1상에 진입할 것으로 예상된다.

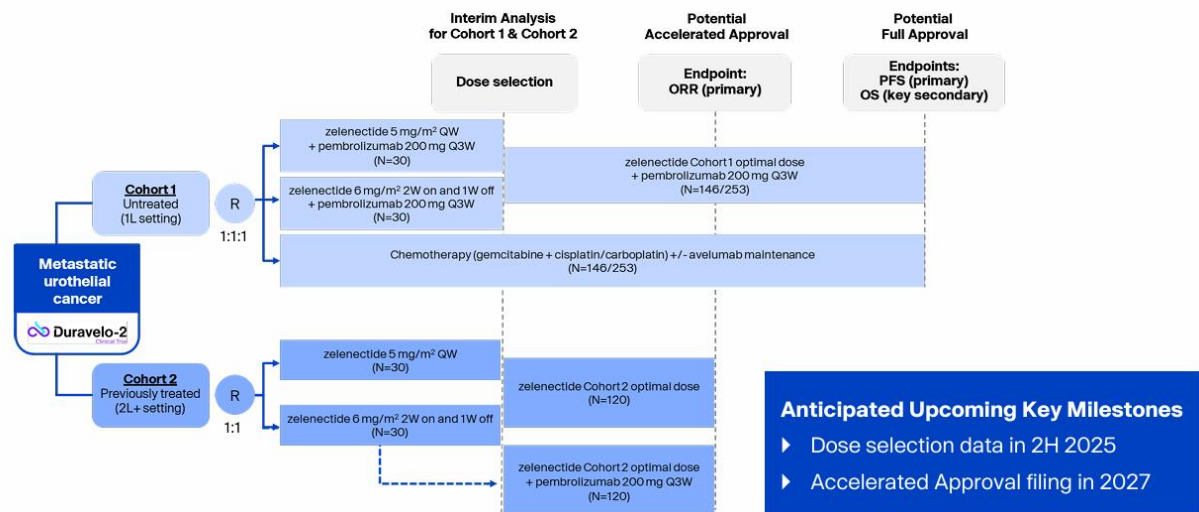
그림34 1L mUC에서 zelenectide+pembro 병용 Phase 1 결과



자료: Bicycle therapeutics, DS투자증권 리서치센터

그림35 Duravelo-2 임상2/3상 임상 디자인

Duravelo-2 Ph2/3 registrational trial for zelenectide + pembrolizumab in mUC



자료: Bicycle therapeutics, DS투자증권 리서치센터

2. BT5528 (EphA2 BTC)

EphA2는 대표적인 종양 리간드;
단, 타겟하는 시도들 모두 실패(ADC는 안전성 문제)

EphA2는 과발현될 경우 세포증식, 약물 내성, Anoikis 저항성 확대 및 세포 전이 등이 촉진되는 대표적인 종양 리간드이다. 이러한 EphA2는 NSCLC, 난소암, TNBC, 위암, 췌장암, UC 등에서 과발현되는 것으로 알려져 있다. 이에 EphA2를 타겟하고자 하는 시도는 다이이치산쿄의 antibody DS-8895a 및 아스트라제네카의 ADC MEDI-547 등이 있었다. 그러나 DS-8895a는 Phase 1a/b에서 37명 대상자 중 PR 1명(위암) 외에 반응하는 환자가 없어 효능 부족으로 개발이 중단되었으며 MEDI-547은 Phase 1a에서 심각한 출혈 및 응고이상 등의 안전성 문제가 발생되어 코호트 2 이전 중단되었으며 dose escalation이 허가되지 않아 개발이 중단되었다.

빠른 배설로 안전성 도모
;P1에서 우수한 ORR 및
차별화되는 내약성 입증

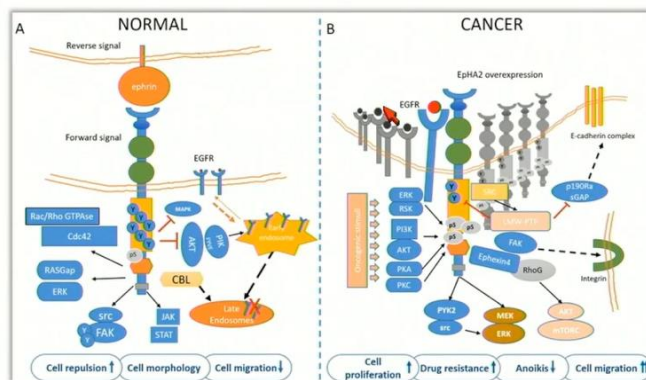
BT5528은 antibody 대신 BTC를 사용하여 이러한 부작용을 최소화하고자 하였다. Bicyclic PDC는 ADC보다 약 40배 작아 빠른 배설을 유도하며 종양세포 내에는 높은 농도로 남아있는 것을 확인하였다. ESMO2024에서 공개한 바에 따르면 BT5528은 임상 1상에서 all cancer를 대상으로 ORR 약 12%를 확인하였으며 mUC에서 ORR 약 34% 및 특히 EphA2+ mUC에서는 ORR이 약 41%(vs. EphA2- 약 20%)로 높은 수준을 보였다. 이에 EphA2 발현과 항종양효과의 유의미한 상관관계가 입증되었다고 판단한다. 6.5mg/m2 Q2W에서 Grade 3 이상의 TRAE는 약 22%로 우수하였으며 MEDI-547에서 문제가 되었던 심각한 출혈, 혹은 그 외 주요한 말초신경병증, 안구독성, skin reaction 등 역시 관찰되지 않아 차별화되는 안전성을 입증하였다.

올해 4분기, Nivolumab
병용 데이터 발표 예정

4Q25에 2L+ mUC에서 BT5528과 nivolumab을 병용 투여한 Phase 1 결과를 확인할 예정이다. 향후 HNSCC, 위장관암, NSCLC, TNBC 등으로 적응증을 확장할 가능성도 있다.

그림36 EphA2 타겟 개요

Ephrin A2 (EphA2) as a target



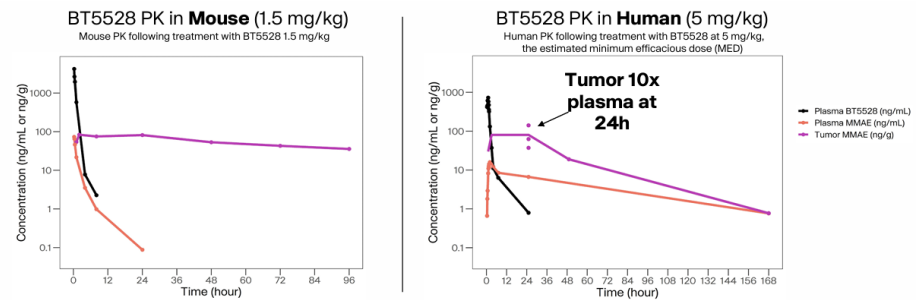
EphA2 overexpressed in NSCLC, ovarian, TNBC, gastric, PDAC, urothelial cancers

Negatively prognostic

Previously targeted via antibody (DS-8895a), ADC (MEDI-547), CAR-T and RNAi without success

자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림37 BT5528은 24시간째에 tumor에서 약 10배이상 높게 남아있음



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림38 BT5528 임상 1상 Efficacy

Targeting EphA2 with BT5528

Efficacy

BOR ^a , n (%)	All cancers			
	All monotherapy dose esc+exp N=113 ^a	6.5 mg/m ² Q2W dose esc+exp n=66 ^a	6.5 mg/m ² Q2W dose exp n=52 ^a	5 mg/m ² QW dose esc n=21 ^a
CR	1 (<1)	0	0	0
PR	13 (12)	8 (12)	7 (13)	3 (14)
SD	47 (42)	26 (39)	21 (40)	9 (43)
PD	50 (44)	32 (49)	24 (46)	8 (38)
ORR	14 (12)	8 (12)	7 (13)	3 (14)
CBR ^a	30 (27)	19 (29)	15 (29)	5 (24)

BOR ^a , n (%)	Urothelial cancer			
	All monotherapy dose esc+exp N=29 ^a	6.5 mg/m ² Q2W dose esc+exp n=16	6.5 mg/m ² Q2W dose exp n=11	5 mg/m ² QW dose esc n=11 ^a
CR	0	0	0	0
PR	10 (34)	5 (31)	5 (45)	3 (27)
SD	7 (24)	3 (19)	1 (9)	4 (36)
PD	11 (38)	8 (50)	5 (45)	3 (27)
ORR	10 (34)	5 (31)	5 (45)	3 (27)
CBR ^a	12 (41)	6 (38)	5 (45)	4 (36)

Overall ORR 12%
ORR ↑ urothelial cancer (41% EphA2+ vs 20% EphA2-)

ashir et al, JCO 2024, 2. Fontana et al, ESMO 2024

자료: ESMO2024, DS투자증권 리서치센터

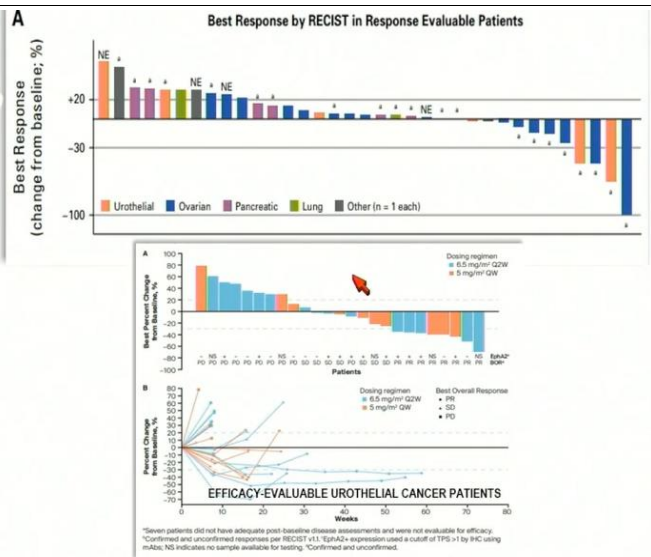


그림39 BT5528 임상 1상 Safety (TRAE 빈도수도 적고.. 심각하지도 않고!)

Category, n (%)	All monotherapy dose esc+exp N=128		6.5 mg/m ² Q2W dose esc+exp n=74		5 mg/m ² QW dose esc n=24	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Peripheral neuropathy ^a	26 (20)	0	14 (19)	0	7 (29)	0
Neutropenia	13 (10)	6 (5)	6 (8)	2 (3)	2 (8)	1 (4)
Ocular disorders ^b	3 (2)	0	2 (3)	0	1 (4)	0
Hyperglycemia ^c	4 (3)	1 (<1)	3 (4)	1 (1)	1 (4)	0
Skin reactions ^d	13 (10)	0	10 (14)	0	0	0
Hemorrhage ^e	0	0	0	0	0	0

자료: ESMO2024, DS투자증권 리서치센터

3. BT7480 (Nectin-4xCD137 TICA – bispecific 개념 적용)

TICA는 Tumor targeted immune cell agonist의 줄임말이다. 기존 BsAb의 개념을 도입하여 Bicycle therapeutics는 CD137(=4-1BB)와 target에 동시에 결합할 수 있는 TICA molecule을 개발하였다. 이는 하나의 분자가 종양세포와 면역세포에 동시에 결합하여 target하는 종양 주변에서 국소적으로 T cell 활성화를 유도한다.

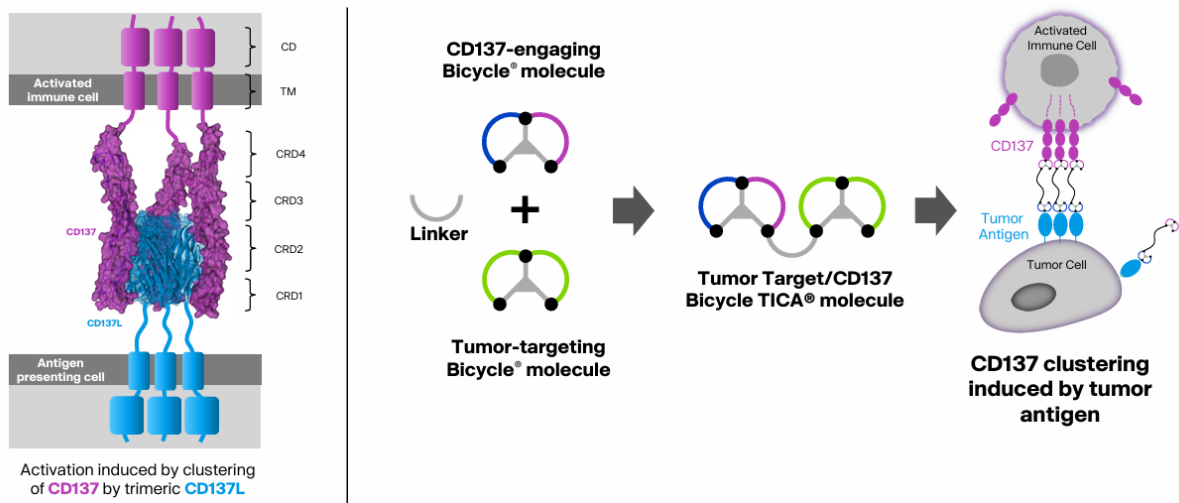
TICA lead pipeline BT7480은 Nectin-4와 4-1BB에 동시에 결합하는 BTC로 antibody 대비 약 30배 작으며 정상조직에서 Fc 매개 비특이적 활성화가 없는 것을 확인하였다. 특히 Nectin-4 의존적 결합을 통해 Nectin-4가 없는 정상세포에서 독성을 최소화 하였으며 동물실험에서 간독성 징후(*4-1BB의 특징)가 없음을 확인했다.

BT7480은 ESMO2024에서 39명의 환자를 대상으로 한 Phase 1 데이터를 발표하였다. 환자의 약 77%는 Nectin4+, 약 63%는 Nectin4+/CD137+ 였다. Grade 3 이상의 TRAE는 3.5mpk에서 0명 발생하였으며 전체 환자군에서도 약 5% 발생하는 등 우수한 내약성을 보였다. 3.5mpk까지 MTD는 도달하지 않았다. PR은 전체 환자 중 2명에서 발생되었으며 전부 자궁경부암이었다.

4Q25에 nivolumab과 병용투여한 Phase 1 데이터가 발표될 예정이다.

그림40 TICA의 개념

Bicycle TICA® molecules: Tumor-Targeted Immune Cell Agonists join immune cell and tumor targeting Bicycle® molecules



자료: Bicycle therapeutics, DS투자증권 리서치센터

Payload - Topo 1 inh를 넘어서

ADC components의 Balancing 찾기

High potency payload의 재조명

전부 topo 1 inh 면 내성
극복 불가능
> Payload의 다양화 추구

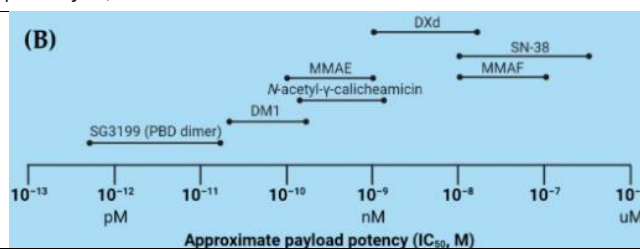
엔허투의 성공 이후 Topo-1 inh 등의 nanomolar(10^{-9} nM) IC₅₀ range의 potency payload를 다수 탑재하는 것이 ADC에 가장 적합하다는 의견이 지배적이었다. 이에 현재 상용화되는 ADC의 약 90%는 Topo 1 inh 혹은 tubulin inh 등을 사용하고 있다. 그러나 동일한 Topo 1 inh 계열의 약물을 사용할 경우 이전 ADC로 획득한 내성을 극복하기 어렵다는 단점이 대두되며 payload의 다양화가 추구되었다.

이에 최근 ADC payload로는 PBD monomer/dimer, Indolo-benzodiazepine(IGNs), Cyclopropabenzindolone(CBI) 등의 picomolar(10^{-12} nM) IC₅₀ range의 높은 potency 약물이 다시금 주목받고 있다. 이러한 payload 들은 낮은 dar로도 강력한 항종양 효과를 발휘할 수 있어 ADC 설계에 있어 새로운 방향성을 제시할 수 있다.

높은 potency=낮은 dar
TI 높이기 위해서 dar1도

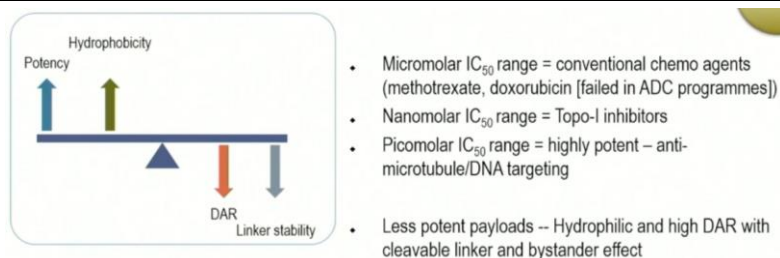
Potency는 양날의 검으로 Potency가 높은 약물일수록 Hydrophobicity가 상승하며 DAR 및 링커 안정성이 비교적 감소한다. 이에 PBD payload를 사용하는 리가캄바이오의 ROR1 ADC LCB71, 다이이찌산쿄의 DS9626 들의 DAR은 2이며 최근에는 TI를 높이기 위하여 DAR 1에 대한 관심도 높아지고 있다.

그림41 Payload potency 비교



자료: Molecules 2021, DS투자증권 리서치센터

그림42 Payload potency 에 따른 장단점



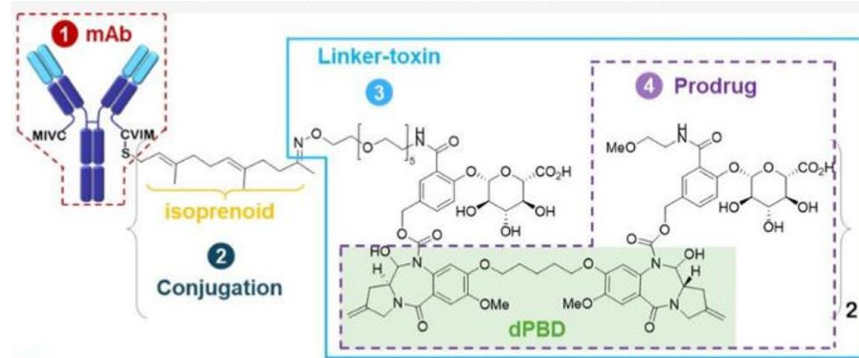
자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

리가캠바이오 pPBD,
Prodrug 형태로 종양선택
적 활성화 + 균일결합

리가캠바이오는 PBD의 강력한 potency의 단점을 해결하기 위하여 LCB71(ROR1 ADC)에 ConjuALL 플랫폼을 사용하여 균일하게 dar 2로 site-specific하게 결합하도록 설계하였으며 prodrug 형태로 payload를 개발하여 종양선택적으로 활성화되도록 하였다.

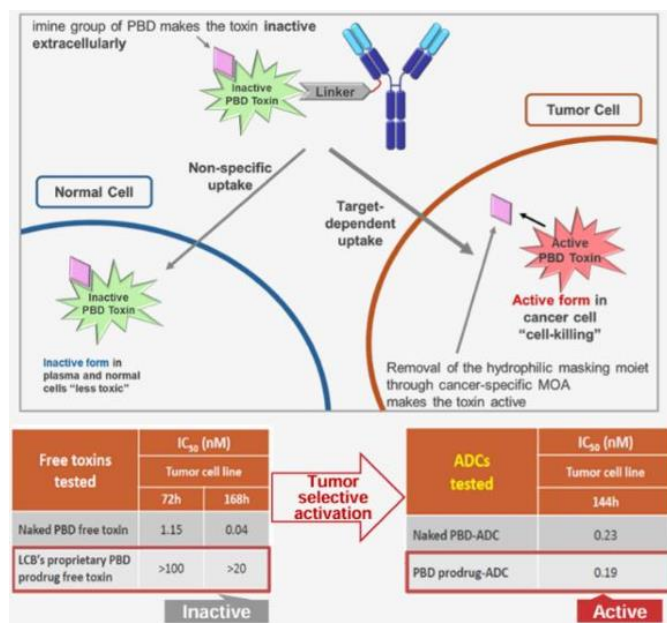
이에 Dxd, MMAE, exatecan 등 보다 높은 potency를 확보하였으며 DNA crosslinking 메커니즘을 통해 느리게 성장하는 종양도 강력하게 억제할 수 있음을 확인하였다. 더불어 현재 사용되고 있는 Polivy, R-CHOP 등의 요법과 PBD의 payload는 서로 다른 메커니즘을 가지기 때문에 내성으로 인한 약물 효능 저하에서 자유롭다.

그림43 LCB71의 구조



자료: CStone, DS투자증권 리서치센터

그림44 pPBD는 종양 선택적으로 활성화 되는 prodrug 구조



자료: CStone, DS투자증권 리서치센터

다양한 기전의 payload - Dual Payload로 활용하나 아직은 매우 초기단계

Dual payload:

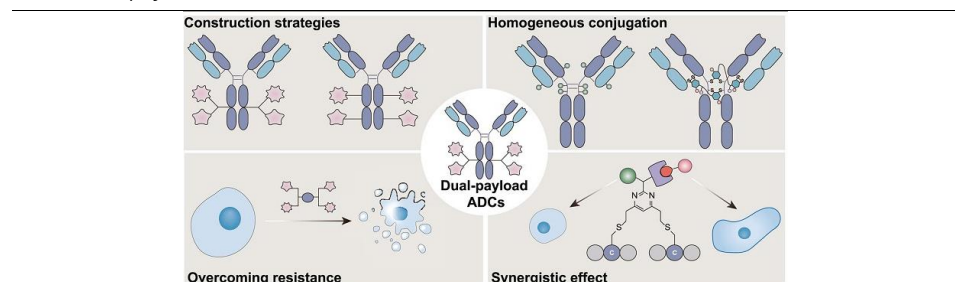
종양이질성 극복 + 시너지
효과 + 내성 극복

기존의 MMAE, MMAF, Topo 1 inh 등도 Dual payload로 활용되는 방안이 활발히 연구되고 있다. Dual payload를 사용할 경우 ADC를 순차적으로 사용하거나 교차 투여하는 대신 1) 하나의 ADC를 통해 내성을 극복할 수 있으며 2) 상호 보완적인 작용기전으로 추가적인 시너지 효과 및 3) 단일 payload로는 커버하지 못하는 종양 군을 target해 볼 수 있는 종양 이질성 극복 효과를 노릴 수 있다.

그러나 대부분 전임상,
임상적으로 효능 재현 필요

그러나 dual payload는 아직 개발 단계 초기(KH815, 3월 27일 세계 최초 임상 진입)이며 각 payload의 독성이 중첩되어 독성을 예측할 수 없고 Therapeutic index가 예상보다 매우 좁을 가능성이 높기 때문에 임상적으로 위의 효능을 재현하기까지 넘어야 할 문제들이 많을 것으로 판단된다. 또한 두 가지 payload를 균일하게 결합하는 기술이 필요하여 개발에는 site specific conjugation 기술이 필수적이다. AACR2025에서는 총 14개의 dual payload 전임상 결과가 발표되었으나 인상적인 데이터는 없었다.

그림45 Dual payload의 장점



자료: Biopharma PEG, DS투자증권 리서치센터

표4 AACR2025에서 발표된 dual payload ADC

Project	Company	Target	Payloads	Abstract
DXC018	Hangzhou Dac	HER2 x HER2	Topo1i + antimetabolite inhibitor	2872
Unnamed	Pinotbio	HER2	Topo1i + tubulin inhibitor	6753
CTPH-02	Celltrion	HER2	Undisclosed	6755
Unnamed	MediLink	HER2	Topo1i + tubulin inhibitor	1804
IMD526	Affinity Biopharmaceutical	HER2	Topo1i + TLR7/8 agonist (for example)	1805
IMD2126		PD-L1		
IMD2113		EGFR x TROP2		
JSKN021	Jiangsu Alphamab	EGFR x HER3	Topo1i + MMAE	5451
KHN922	Chengdu Kanghong	HER3	Topo1i + RNA pol 2 inhibitor	1587
KH815		TROP2	Topo1i + RNA pol 2 inhibitor	1586
Unnamed	Acepodia	GPC3	Undisclosed	1785
TJ102	Phrontline Biopharma	CDH6 x FRα	Undisclosed	LB021
Unnamed	Araris	NaPi2b	Topo1i + Topo1i	LB138
Unnamed	Sutro	Undisclosed	Topo1i + PARPi	2870

자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

Immune-Stimulating 하는 Payload(ISACs)

훌륭한 Rationale과 달리 ISAC는 실패의 연속

TME 내 억제된 면역 시스템 활성화 기전

기존의 ADC가 toxin을 payload로 항체에 결합시켜 종양세포를 사멸하고자 한다면 ISAC(Immune-stimulating antibody conjugated, 면역자극항체접합체)은 toxin 대신 면역을 활성화시키는 payload를 부착하여 TME 내 억제된 면역 시스템을 활성화 시켜 항암 효과를 얻고자 한다. 현재 개발되고 있는 ISAC 들은 면역기억유도와 내성 회피 가능성이 높은 TLR 7/8 혹은 STING agonist를 payload로 주로 사용한다. 특히 STING activation은 type 1 IFN 분비를 촉진하여 APC를 성숙시키고 T cell priming 을 유도하는 방식으로 cold tumor를 hot tumor로 전환시키는 것으로 알려져있다.

ISAC 들 대부분 실패 or 좋지 않은 결과들

ISAC은 과거 Bolt, Silverback 등의 다양한 1세대 개발사들로부터 소개되었으나 대부분 임상에서 높은 독성 및 면역원성 등으로 인하여 약물 효능을 입증하지 못하였다. Bolt therapeutics의 BDC-1001(HER2-TLR7/8 ISAC)은 Phase 1/2 중간결과에서 ORR 약 2.5% 등 낮은 효능을 보였으며 Mersana의 XMT-2056(HER2-STING ISAC) 역시 Phase 1에서 환자 사망으로 임상 중단되어 용량을 낮춰 dose escalation 을 진행하고 있다. XMT-2056은 올해 내 initial data를 발표할 것으로 예상된다.

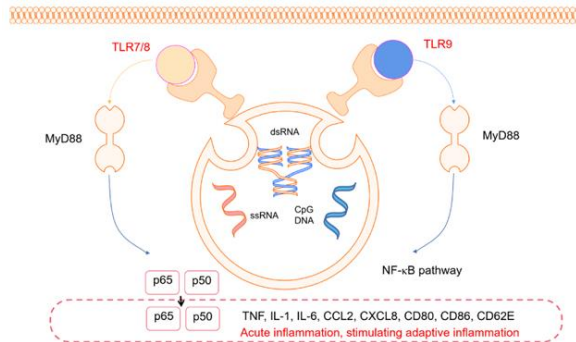
이유: 적정 용량을 찾기 매우 어려움

이러한 독성 이슈는 ISAC의 특성과 연관된다. ISAC은 일반적인 payload와 달리 세포독성뿐만 아니라 immune stimulating 효과까지 조절하여야한다. 그러나 현재까지 사용된 payload는 일정 수준 이상의 농도에서만 immune stimulating 효과를 발휘하며 해당 농도에서는 CRS(cytokine release syndrome)을 유발하여 적정 용량을 찾기 매우 어렵다. 이에 지금은 ‘기존 toxin payload 대비 ISAC 방식이 필요한가?’에 대한 해답이 도출되지 않은 시점으로 판단하며 payload 개선이 우선적일 것으로 사료된다.

STING agonist 수준에서 비교 필요
; 빅파마 대부분 실패

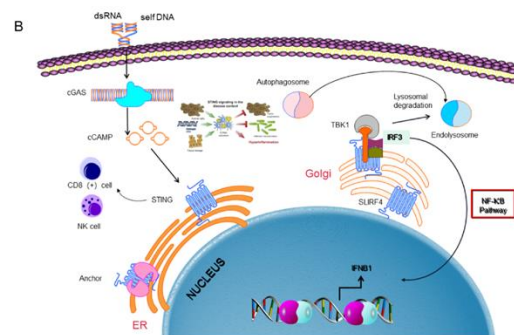
따라서 현재 STING agonist 자체의 차별화가 필요로 되는 시점으로 payload가 될 STING agonist 수준에서 비교하고자 한다. STING agonist는 ADC의 payload 뿐만 아니라 단독 투여 및 PD-L1 등의 ICI, ADC와 병용 투여하는 방식으로도 항종양효과를 도모할 수 있다. STING agonist의 활용도와 글로벌 관심을 고려하였을 때 우수한 결과를 확인할 경우 높은 가치를 부여할 수 있다. 현재 MSD, Eisai, GSK 및 Pfizer의 Sting agonist는 낮은 효능 대비 높은 부작용으로 인하여 개발이 중단되었으며 최근 5월 8일 Takeda의 TAK-676 역시 임상이 중단되어 현재는 Boehringer Ingelheim의 BI-1703880 등의 제한적인 기업이 PD-L1 병용으로 임상을 진행하고 있다. 리가캠바이오는 STING agonist의 전신독성을 최소화하기 위하여 정상세포의 permeability를 최소화 하고 종양세포 내에서 active metabolite로 전환되는 LCB39를 개발하였으며 2026년경 임상에 진입할 예정이다.

그림46 TLR 7/8 agonist 메커니즘



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림47 STING agonist 메커니즘



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

표5 현재 임상예 적용 중인 ISAC 예시

발표	타겟 항체	Payload
Li BT, ASCO 2023 (BDC-1001)	Trastuzumab	TLR7/8 agonist
Pegram M, ASCO 2024	Trastuzumab +/- Pertuzumab	TLR7/8 agonist
Chen Y, AACR 2024	TROP2-mAb	TLR7/8 agonist
Blum L, AACR 2022	CEACAM5-mAb (BDC-2034)	TLR7/8 agonist
Kenkel J, AACR 2022	PDL1-mAb	TLR7/8 agonist
Robinson, ASCO 2022 (TAK500)	CCR2-mAb, myeloid cell targeting	STING agonist

자료: 각 사 종합, DS투자증권 리서치센터

표6 STING agonist 임상 진행 상황 비교

개발사	파이프라인	임상 진행 상황 및 주요 결과	현재 상황	병용 진행 여부
MSD	MK-1454	1. 임상 2 상 두경부암 대상: pembrolizumab 병용 ORR 50%, PFS 6.4개월 2. 임상 1 상 pembrolizumab 병용 ORR 24%, G3 이상 TRAE 약 14%	개발 중단	Pembrolizumab (PD-1)
	MK-2118	단독 반응을 0%, pembrolizumab 병용 6.9%, 3 등급 이상 부작용 다수	개발 중단	Pembrolizumab (PD-1)
Eisai	E7766	20년 11월 임상 1 상 철회	개발 중단	NA
GSK	GSK-374541	97명 대상 단독/Dostarlimab 병용 임상 Phase 1 23년 11월 임상 중단 결정	개발 중단	Dostarlimab (PD-1), 젬페리
Pfizer	PF-07820435	엄게 유일의 경구제. 25년 3월 고향암 임상 1 상 중단 결정	개발 중단	Sasanilimab (PD-1/2)
BioNTech	RVU-312	22년 11월 Ryvu therapeutics로부터 라이선스 인 25년 1월, 포트폴리오 전략 변경의 이슈로 권한 반환	개발 중단	-
Astrazeneca	-	21년 7월 F-star therapeutics로부터 라이선스 인 이후 자세한 개발 상황 미공개	-	-
BMS	BMS-986301	54명 대상 nivolumab 또는 ipilimumab 병용 중 최근 완료 및 후속 결과 미공개	임상 진행 중	Nivolumab (PD-1) 또는 Ipilimumab (CTLA-4)
Takeda	Dazostinag (TAK-676)	단독 투여 50명, 병용 투여 79명 Phase 1/2 G3 이상 TRAE 병용에서 48.9%, CRS 모두 Grade 2-3, MTD 도달 X 병용투여에서 cORR 약 5.8%, 임상 2 상 진입 (두경부암/대장암) 25년 5월 8일, Phase 2 중단 발표	개발 중단	Pembrolizumab (PD-1)
Boehringer Ingelheim	BI-1387446	Phase 1 ORR 단독 46.2% 및 ezabenlimab 병용 53.3% 개발 중단	개발 중단	Ezabenlimab (PD-1)
	BI-1703880	2nd generation sting agonist. 23년 3월 환자 등록 시작, 66명 대상 ORR 13.3%, DLT 1건 발생. 2025년 내 임상 1 상 결과 발표 예상	임상 진행 중	Ezabenlimab (PD-1)
리가켄바이오	LCB39	2026년 내 임상 1 상 진입 전망	Predclinical	PD-1 병용 고려 중

자료: 각 사 종합, DS투자증권 리서치센터

LCB39, 종양 선택성 극대화된 STING agonist

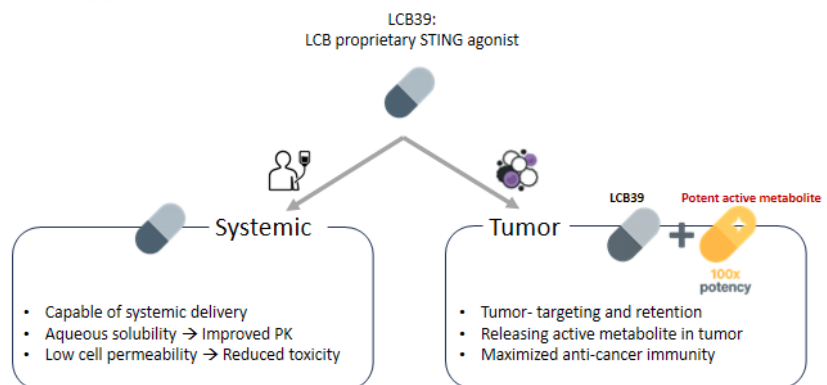
정상세포에 잘 안들어가고
종양에서는 active
metabolite로 전환되고

LCB39는 STING agonist 기전의 저분자 화합물이다. 기존의 STING agonist 기전이 종양 억제에 매우 효과적이지만 임상에서 생체이용률이 낮으며 내약용량에서 효능이 미흡하다는 점에 착안하여 종양 선택성을 극대화 하고자 하였다. 이에 LCB39는 정상세포 permeability를 낮춰 종양 선택적으로 축적되도록 하였으며 종양 세포 내에서 약 100배의 potent를 가진 active metabolite로 전환되는 구조로 개발되었다.

실제로 다양한 STING 유전자 type에서 경쟁사보다 우월한 효능 확인

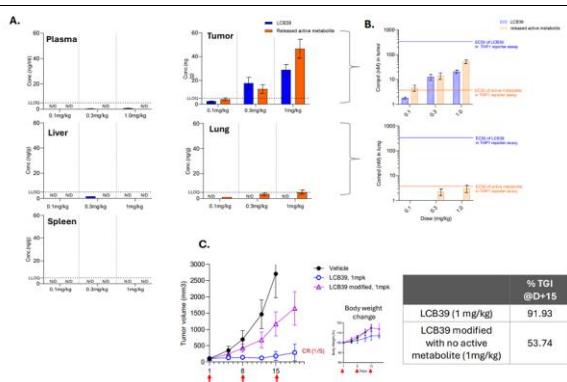
이번 AACR2025에서 발표한 바에 따르면 LCB39는 투여 24시간 후 관찰하였을 때 Plasma, Spleen, Liver 등에서 거의 관찰되지 않으며 종양 특이적으로 높게 관찰되었다. 특히 종양에서 active metabolite form이 더욱 크게 관찰되는 모습을 확인할 수 있었다. 실제로 다양한 STING 유전자 type에서 LCB39, active metabolite form 및 경쟁사의 효능(EC50)을 비교하였을 때 모든 variants type에서 active metabolite는 경쟁사 대비 약 30~1297배의 효능을 보임을 입증하였다.

그림48 LCB39 unique propriety



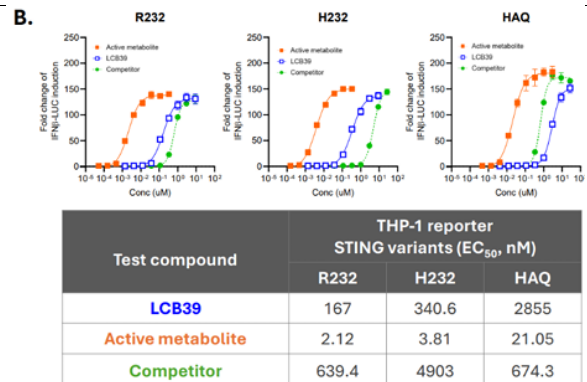
자료: 리가캠바이오, DS투자증권 리서치센터

그림49 투여 24시간 후 LCB39 조직분포



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림50 STING 유전자에 따른 active/LCB39/competitor 효능



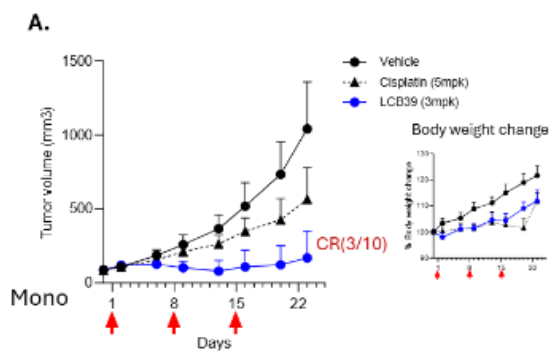
자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

STING은 일반적으로 CD8+ T cell의 종양 침투를 증가시키는 효능을 보유하고 있기 때문에 대부분의 STING agonist는 PD-1 inh. 등의 ICI와 병용 투여하도록 개발된다. 이에 리가캠바이오 역시 다양한 mouse model에서 단독 투여 효능뿐만 아니라 ICI 및 ADC와 병용 투여하였을 때의 효능을 확인하였다.

병용 시에도 우수한 시너지 효과 확인

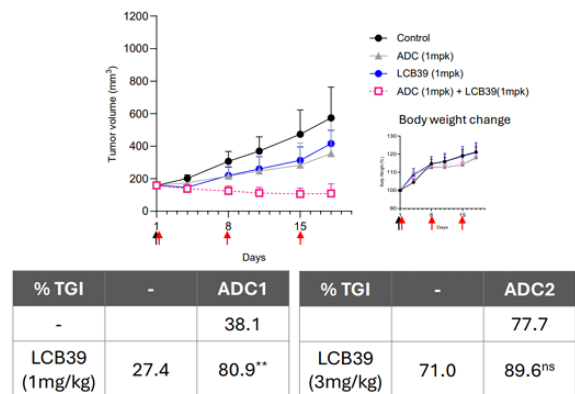
단독투여 및 ICI/ADC 병용투여 모두 체중 감소는 관찰되지 않아 양호한 내약성을 확인하였으며 단독투여에서 CR 약 30%(3/10) 및 TGI(Tumor Growth Inhibition) 약 83%로 우수한 결과를 확인하였다. ADC 1,2를 각각 병용 투여하였을 때 ADC1에서 단독 TGI가 약 38.1%인 반면 LCB39 병용 투여 시 약 80.9%로 병용투여 시 통계적 유의성을 확보하였다. PD-1 inh과 병용 투여 시 약 40%(2/5)에서 완전관해를 확인하였으며 157일차 tumor rechallenge 시에도 면역기억을 확인할 수 있었다.

그림51 LCB39 단독투여에서 항종양효과



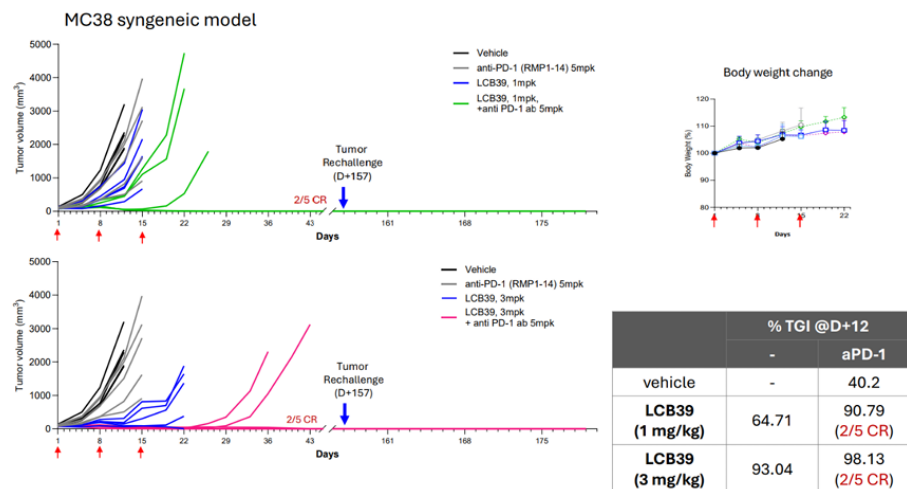
자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림52 LCB39 combi w. ADCs



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림53 LCB39 combi w. PD-1 blockade



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

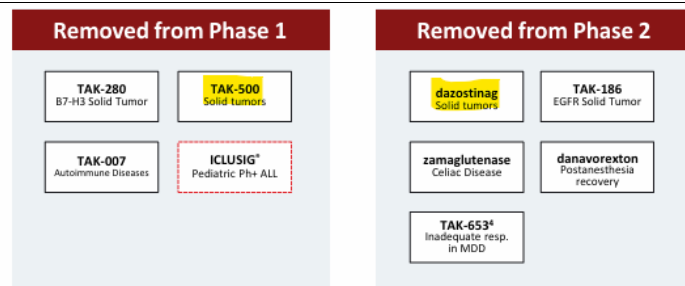
다케다 최근 STING agonist 개발 중단

최근까지 가장 큰 경쟁자로 간주되었던 다케다는 '25년 5월 8일 자사 실적발표에서 STING agonist, Dazostinag(TAK-676)를 포함하여 STING ADC 'TAK-500' 모두 임상 중단함을 발표하였다.

임상 1상에서 BoR 저조, PAD 설정에도 어려움 설정 적응증도 작음

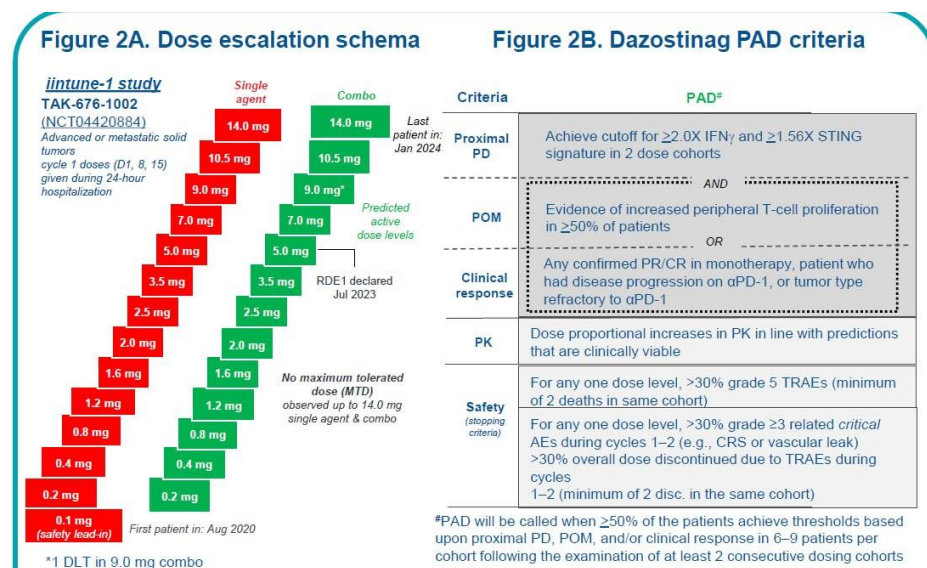
TAK-676은 임상 1상 Iintune-1에서 0.1mg부터 14.0mg까지 용량을 증량하였으나 14.0mg에서도 MTD에 도달하지 않아 PAD(Presumed Active Dose)를 찾는 데 어려움을 겪었다. 단독요법군에서 BoR은 측정되지 않았으며 병용요법군에서 BoR은 약 5.8%로 저조하였으나 CD8+ T세포 침윤, IFN- γ 시그니처 등으로 특정 환자에서 더 효과적일 수 있다는 가능성 하에 임상 2상에 진입하였다. PAD는 5.0 or 14.0mg으로 넓게 설정되었으며 SCCHN 및 3L+의 MSI-H/dMMR or MSS/pMMR 대장암을 대상으로 진행하였다. 그러나 PAD가 넓으며 특정환자를 분류하기에 확장용량 코호트 대상 적응증의 크기가 비교적 작다는 점, 임상 1상에서 주목할만한 효과를 확인하기 어려웠다는 점에 기인하여 임상을 중단하였을 것으로 판단한다.

그림54 Dazostinag(TAK-676) 및 TAK-500(CCR2-STING agonist ISAC) 1Q25 개발 중단 발표



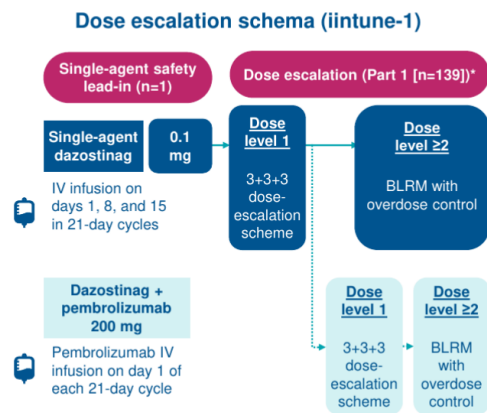
자료: Takeda, DS투자증권 리서치센터

그림55 Dazostinag(TAK-676) 의 PAD criteria



자료: Takeda, DS투자증권 리서치센터

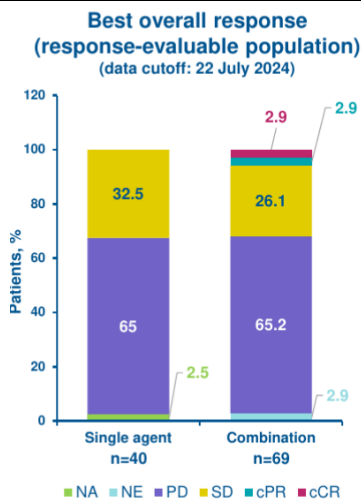
그림56 Dazostinag(TAK-676) Phase 1 dose escalation



자료: ESMO2024, DS투자증권 리서치센터

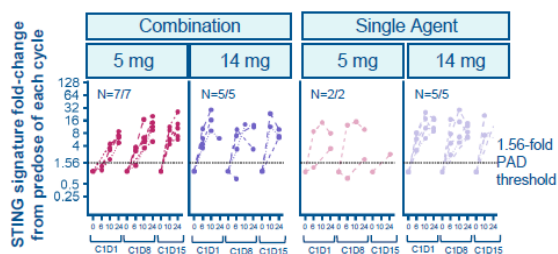
주: 0.1mg부터 14.0mg까지 dose escalation 하였으나 optimal dose 찾지못함

그림58 Dazostinag(TAK-676) BoR



자료: ESMO2024, DS투자증권 리서치센터

그림60 Dazostinag(TAK-676) Gene signature 변화



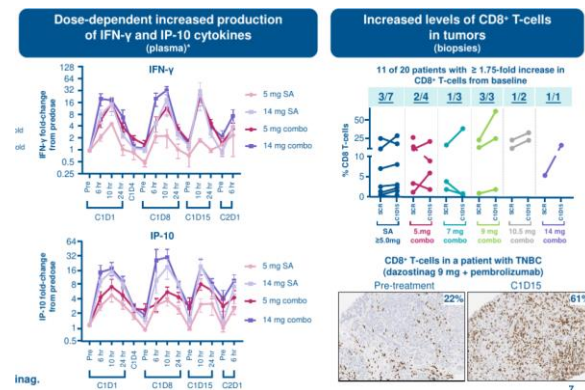
자료: ESMO2024, DS투자증권 리서치센터

그림57 Dazostinag IFN/IP-10 cytokine 및 CD8+ T cell 변화

n (%), unless otherwise stated (data cut-off date: 22 July 2024)	Single-agent dazostinag 0.1-14 mg n=50	Dazostinag with pembrolizumab 0.1-14 mg n=90	Overall N=140
Number of treated cycles, median (range)	3.0 (1-23)	3.0 (1-42)	3.0 (1-42)
Number of doses, median (range)	8.0 (1-65)	8.5 (1-112)	8.0 (1-112)
T _{1/2} (hour), mean (standard deviation)	1.4 (0.71)	1.5 (0.78)	1.4 (0.75)
TEAEs	50 (100)	90 (100)	140 (100)
Dazostinag-related TEAEs	37 (74.0)	75 (83.3)	112 (80.0)
Most common TEAEs, ≥25 patients overall			
Fatigue	16 (32.0)	33 (36.0)	49 (35.0)
Pyrexia	13 (26.0)	15 (16.7)	28 (20.0)
Chills	14 (28.0)	13 (14.4)	27 (19.3)
Nausea	19 (38.0)	31 (34.4)	50 (35.7)
Diarrhoea	11 (22.0)	19 (21.1)	30 (21.4)
Vomiting	10 (20.0)	19 (21.1)	29 (20.7)
Decreased appetite	14 (28.0)	20 (22.2)	34 (24.3)
Headache	13 (26.0)	21 (23.3)	34 (24.3)
Cytokine Release Syndrome (CRS)	12 (24.0)	27 (30.0)	39 (27.9)
Grade ≥3 TEAEs	20 (40.0)	44 (48.9)	64 (45.7)
Grade ≥3 dazostinag-related TEAEs	3 (6.0)	7 (7.8)	10 (7.1)
Serious TEAEs	18 (36.0)	41 (45.6)	59 (42.1)
Serious dazostinag-related TEAEs	3 (6.0)	10 (11.1)	13 (9.3)
On-study deaths (unrelated to dazostinag)	2 (4.0)	6 (6.7)	8 (5.7)
TEAEs leading to dazostinag dose discontinuation	5 (10.0)	5 (5.6)	10 (7.1)
TEAEs leading to dazostinag dose modification	20 (40.0)	39 (43.3)	59 (42.1)

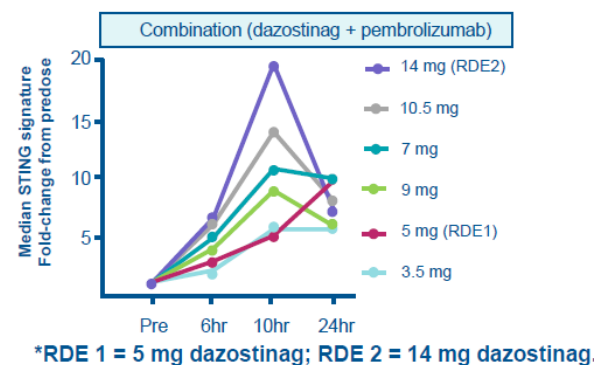
자료: ESMO2024, DS투자증권 리서치센터

그림59 Dazostinag IFN/IP-10 cytokine 및 CD8+ T cell 변화



자료: ESMO2024, DS투자증권 리서치센터

그림61 Dazostinag IFN/IP-10 cytokine 및 CD8+ T cell 변화



자료: ESMO2024, DS투자증권 리서치센터

Degrader-Antibody Conjugates (DAC)

종양 단백질 선택적 제거 효능

- 1) 종양 침투 용이
- 2) 내성 암세포에 효과적
- 3) 전통적인 약물 타겟 힘든 type 억제 가능

DAC(Degrader-antibody conjugates)는 단백질 분해 유도제(ex. PROTACs or molecular glue 등)를 항체에 결합하여 세포 내 특정 단백질을 선택적으로 제거하는 플랫폼을 의미한다. DAC은 1) 기존의 TPD 대비 종양세포 침투가 용이하며 및 세포 선택성을 높일 수 있으며 2) ADC로 내성을 획득한 암세포에도 효과적일 수 있다는 장점이 있다. 이와 더불어 3) 전통적인 약물이 접근하기 어려운 단백질을 degrade 하여 효능을 확보할 수 있을 것으로 기대되고 있다.

hydrophobic하여 aggregation 고려 필요
한정된 적응증 고려

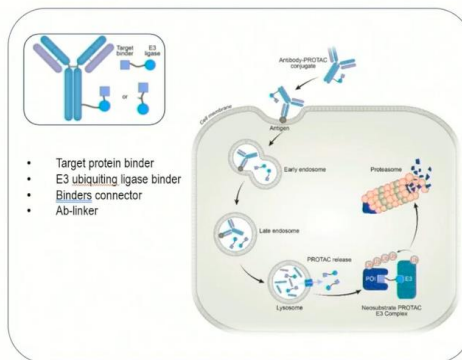
그러나 일반적인 DAC은 potency가 높지 않아 높은 DAR을 요구하며 PROTAC는 800-1200Da으로 payload로 사용하기에 size가 커 aggregation 및 PK 이슈를 해결하여야한다. 더불어 molecular glue는 다양한 설계가 비교적 어려운 반면 하나의 molecular glue를 다양한 적응증에서 적용하기 어려운 한계를 보인다. 국내 DAC 선두주자인 오름테라퓨틱의 연구결과에서 대표적인 molecular glue GSPT1의 경우 Leukemia, HER2+ BC, SCLC, MM 등의 제한적인 암종에서 효과적임을 확인할 수 있다. 이에 molecular glue에 적합한 적응증을 찾고 이에 걸맞는 target을 접합하는 것이 DAC의 하나의 과제로 볼 수 있겠다.

기존 payload 대비 임상적으로 이점 확인 필요

현재 DAC 역시 대부분의 후보물질이 임상 초기단계 혹은 전임상 단계에 있으며 ISAC과 마찬가지로 기존 payload 대비 이점을 임상적으로 입증해야하는 문제에 돌입해있다. 오름테라퓨틱스는 현재 HER2 DAC ORM-5029는 시장성을 문제로 임상을 중단하였으며 아직 target이 공개되지 않은 혈액암 파이프라인에 대하여 GSPT1 MG를 payload로 탑재하여 2027년 내 임상에 돌입할 것으로 예상된다.

그림62 DAC의 Pros & Cons

Degrader-Antibody Conjugates (DAC)

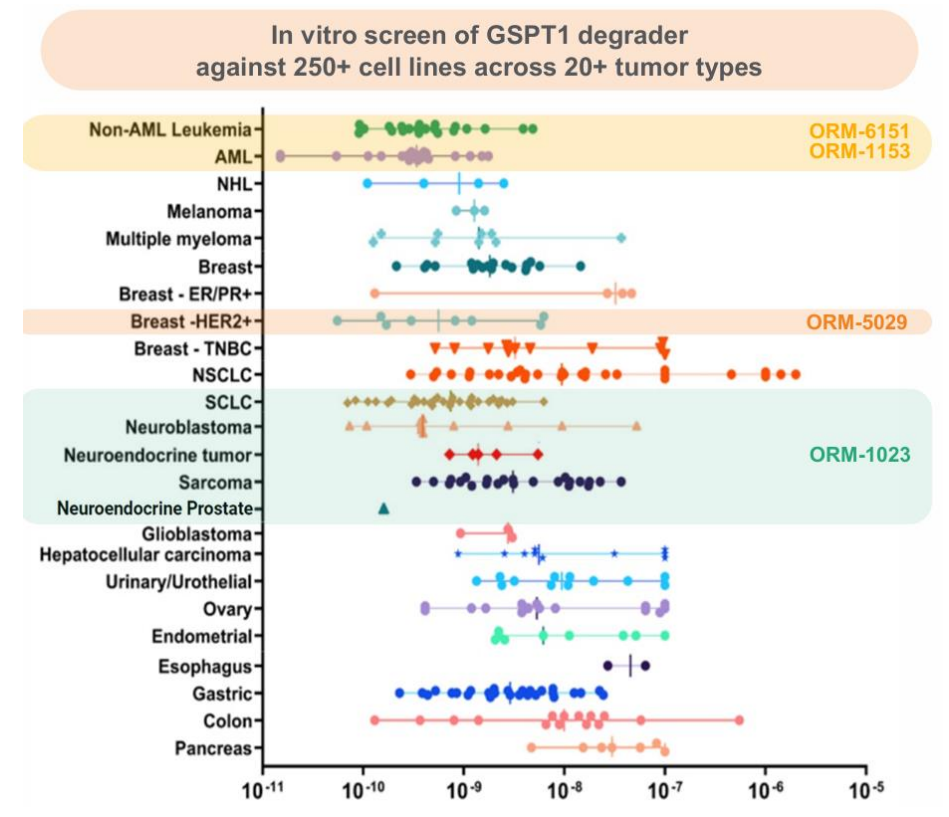


- PROTACs (PROteolysis-TArgeting Chimeras):
 - Degradation of intracellular targets
 - Androgen-receptor, Estrogen-receptor degraders in clinical development
 - Undruggable targets: RAS degraders
 - Often lack of discrimination between normal and cancer cells
 - Low bioavailability (solubility, permeability)
- DACs PROs:
 - Increased selective targeting and cancer cell penetrance
- DACs CONS:
 - Low potency requiring high DAR
 - Hydrophobic macromolecules with aggregation and PK issues

Payload

자료: ASCO2025, DS투자증권 리서치센터

그림63 GSPT1 MG는 제한적인 적응증에 적용됨



자료: 오름테라퓨틱스, DS투자증권 리서치센터

주: 가로축은 IC50으로 숫자가 작을수록 약물이 더 강력하게 작용한다는 의미

Chapter 2.

HER2 시장 급변



Enhertu, 유방암 1차 치료제 등극

HER2 mBC - 엔허투가 모든 영역에서 first 치료 옵션

HER2+ mBC 1L 및 수술 전 요법으로 진출 성공

최근 엔허투 임상 성공;
HER2+ 유방암 1차치료제
HER2+ 유방암 수술 전 요
법

2025년 4월 21일, AZ는 HER2+ 전이성 유방암 환자의 1L 효능을 확인하는 DESTINY-Breast09 임상 3상에서 Enhertu와 Pertuzumab 병용이 현 SoC(Standard of Care)인 THP(taxane+trastuzumab+pertuzumab) 대비 mPFS에서 통계적, 임상적으로 유의미한 개선을 보였음을 밝혔다. mOS는 아직 성숙하지 않았으나 initial data는 THP에 비해 Enhertu+Pertuzumab의 조합이 우세한 추세를 보임을 밝혔다.

이어 2025년 5월 7일, 고위험군 HER2+ 유방암 환자의 수술 전 요법에서 기존 SoC ddAC(doxorubicin-cyclophosphamid) 4 cycle +THP 4 cycle 대비 Enhertu 4 cycle +THP 4 cycle의 효능을 비교하는 DESTINY-Breast11에서 pCR이 통계적 및 임상적으로 유의미한 개선을 확인하였음을 밝혔다. EFS(무사건생존) 데이터는 아직 성숙하지 않았으나 초기 긍정적인 추세를 확인하였다.

2H25 수술 후 요법 결과;
성공 시 HER2+mBC 모든
영역에서 효능 입증

두 임상 결과 모두 다가오는 학회에서 발표될 예정이다. 이번 결과에 따라 Enhertu는 기존 2L+ mBC에서 1차 치료제 및 수술 전 요법으로 확장하게 될 예정이다. 수술 후 요법에 대한 효능을 확인하는 DESTINY-Breast05 임상시험도 올해 하반기에 결과를 공개할 예정이다. DESTINY-Breast05까지 성공할 경우 Enhertu는 HER2+ mBC의 모든 영역에서 임상적 효능을 입증하게 된다.

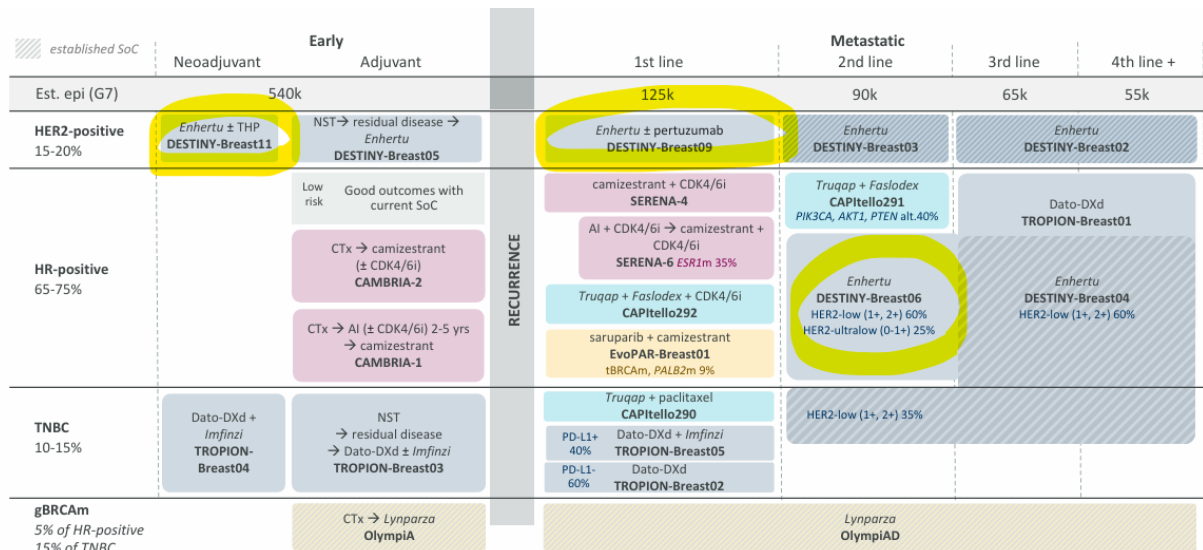
엔허투 내성 시장의 가치 대폭 확대 전망

더불어 Enhertu는 HER2 low 및 ultra-low로 영역을 확장하였다. '25년 1월 27일 FDA는 DESNITY-Breast06 임상시험 결과(HER2 low mPFS 13.2m, HR 0.62 및 HER2 ultralow mPFS 13.2m, HR 0.78)를 바탕으로 HR+/HER2 low(IHC 1+ or IHC 2+/ISH-) 혹은 HR+/HER2 ultralow(IHC 0 with membrane staining) 유방암 환자의 2L+(이전에 내분비요법)로 엔허투를 승인하였다. 더불어 엔허투는 25년 3월 3일, HER2+ mG/GEJ 2L+에서도 ramucirumab+paclitaxel 병용 대비 mOS에서 유의성을 입증하였다.

HER2+ mBC는 엔허투를
가장 먼저 치료옵션 고려;
엔허투 내성 시장에 주목

이에 당사는 HER2+ mBC에서는 향후 엔허투를 가장 먼저 치료 옵션으로 고려하도록 시장이 개편될 것으로 전망하며 이에 따라 엔허투 내성 시장의 가치 역시 대폭 확대될 것으로 전망한다.

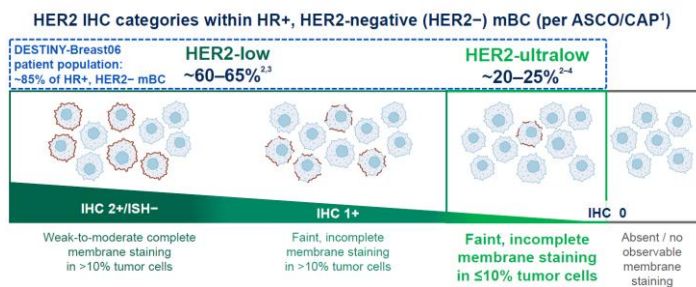
그림64 HER2+ 및 low/ultralow HER2 mBC에서 Enhertu 영역 대폭 확장



자료: Astrazeneca, DS투자증권 리서치센터

주: 노란색으로 동그라미 친 부분이 Enhertu 가 2025년에 새롭게 확장한 영역, Neoadj 약 27K + Adj 약 34k

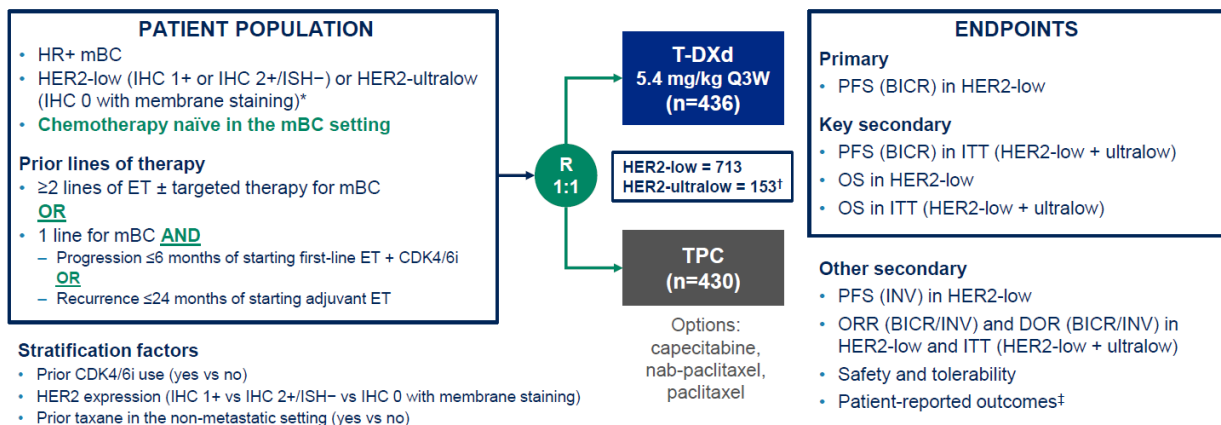
그림65 HER2 low/ultralow 는 전체 85%



자료: ASCO2024, DS투자증권 리서치센터

그림66 DESTINY-Breast06 Study design

DESTINY-Breast06: a Phase 3, randomized, multicenter, open-label study (NCT04494425)



자료: ASCO2024, DS투자증권 리서치센터, 주: TPC= chemotherapy treatment of p hysician's choice

엔허투 내성 시장 가치 확대 국면

HER2+ mBC에서 엔허투 내성 시장 가치 확대

Enhertu는 ESMO2024에서 발표한 DG-03로 DB-09 임상 3상 결과가 우려되었으나 아스트라제네카는 시장의 우려를 딛고 DB-09 및 DB-11의 임상 성공을 알렸다. 이에 HER2+ mBC에서는 엔허투가 가장 먼저 고려되는 치료 옵션이 될 것으로 전망하며 이에 따라 엔허투 내성 시장의 가치 역시 확대될 것으로 전망한다.

엔허투 내성 기전: Payload 관련? or HER2 리간드 관련?

엔허투 내성:

-Payload 관련

-HER2 리간드 관련

엔허투는 HER2 antibody와 Topo 1 inh payload인 Dxd의 결합으로 이루어진 ADC로 작용 메커니즘의 복잡성으로 인하여 내성기전 역시 복합적으로 나타난다. 엔허투의 내성은 크게 1) Payload 관련 내성과 2) HER2 리간드 관련 내성으로 나뉘며 그 외 TME 변화 및 대체신호경로 등이 있다. Payload 관련 내성은 종양세포가 Topo 1 inh를 회피하거나 p-gp등을 활용하여 payload를 방출하는 기전으로 이루어지며 HER2 리간드 관련 내성은 HER2 발현이 감소하거나 ADC 처리 후 HER2 epitope의 변이가 이루어지면서 나타나게 된다.

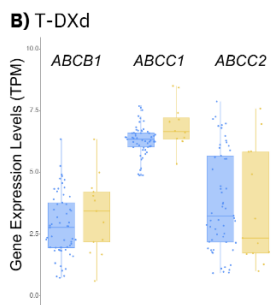
Payload: 서로다른 기전의 payload 장착

HER2 리간드:

동일 암종 서로다른 타겟

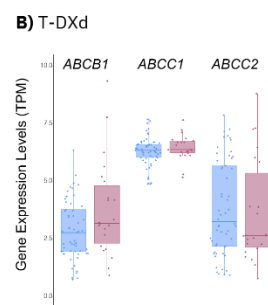
Payload 관련 내성이 발생하는 경우 HER2 항체에 서로 다른 기전의 payload를 탑재한 ADC를 활용하는 방법이 내성극복의 방법으로 제시되고 있다. 가령 리가캠바이오의 LCB14(Caxmotabart entudotin)의 경우 trastuzumab에 MMAF를 탑재한 파이프라인으로 topo 1 inh payload로 기인한 내성 환자에게 효과적일 수 있다. 반면 HER2 리간드 관련 내성이 발생하는 경우 동일한 암종에서 발현하는 서로 다른 target을 타겟하는 방법이 제시되고 있다. AACR2025에서 아스트라제네카는 Enhertu의 내성이 HER2의 발현율과 epitope의 변화에 있음을 발표하였으며 이를 기반으로 Trop2 Dxd가 엔허투 내성에 효과적일 수 있음을 제시하였다.

그림67 T-DXd 투여 후 내성 모델에서 P-gp증가



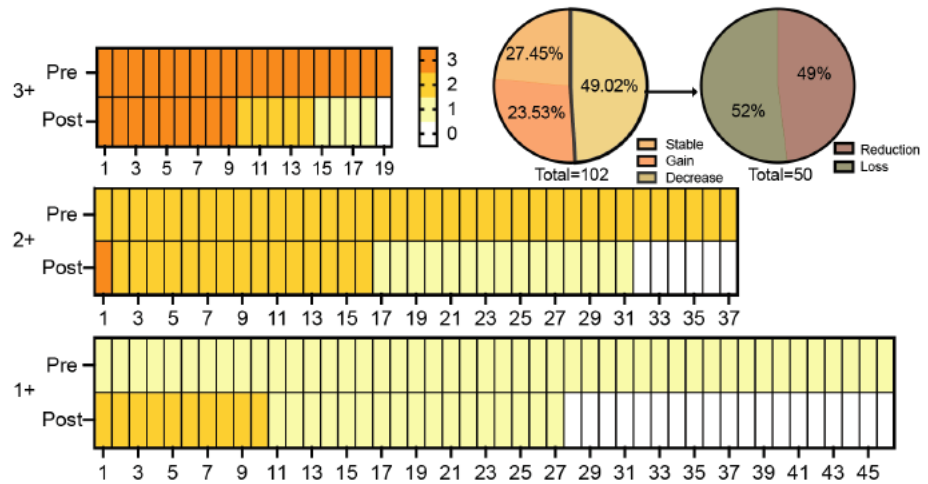
자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터, 주: 노란색이 AcqRes, 푸른색이 baseline

그림68 T-DXd 불응성에서도 P-gp증가 확인



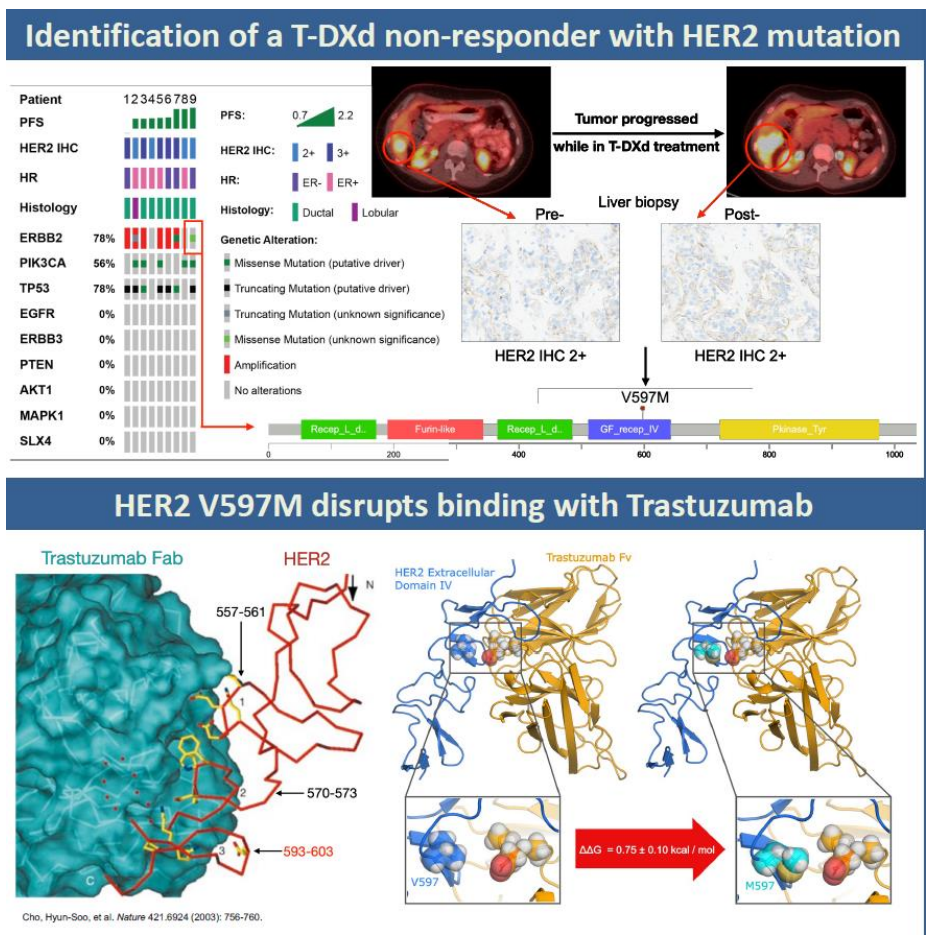
자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터, 주: 붉은색이 PrRes, 푸른색이 baseline

그림69 T-DXd 투여 후 HER2 발현율은 줄어든다



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림70 T-DXd 투여 후 V597M 변이가 생길 경우 trastuzumab과 결합 불가



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

HER2 접근법 - other epitope antibody 및 ADC, TCE, TKI

엔허투 내성을 극복하기 위한 방법을 찾기 위해서는 우선 HER2+ 암종에 대한 최근의 접근법을 이해할 필요가 있다. 일반적으로 HER2+ 암종에 대한 접근으로 Trastuzumab 단일항체가 가장 잘 알려져 있으나 최근에는 anti-HER2 therapy로는 다른 epitope를 target하는 HER2 antibody 및 HER2 ADC, HER2 TCE, HER2 TKI 등으로 다양한 접근법이 개발되었다.

HER2 antibody;
Extracellular HER2 결합
- HER2 과발현 적합

HER2 antibody의 대표주자로는 Trastuzumab(상품명 허셉틴)과 함께 Pertuzumab(상품명 퍼제타), Margetuximab, Hersituzumab, Zanidatamab, KN026 등이 있으며 국내의 애플론 역시 HER2 antibody AT-101을 개발하여 현재 HER2+ 위암 1차 치료제 시장을 변화시키고자 하고 있다. 이러한 HER2 antibody는 extracellular의 서로 다른 HER2 domain에 결합하여 ADCC를 유도하거나 signaling 혹은 dimerization을 억제하는 등의 다른 메커니즘으로 HER2의 종양 증식능을 억제한다.

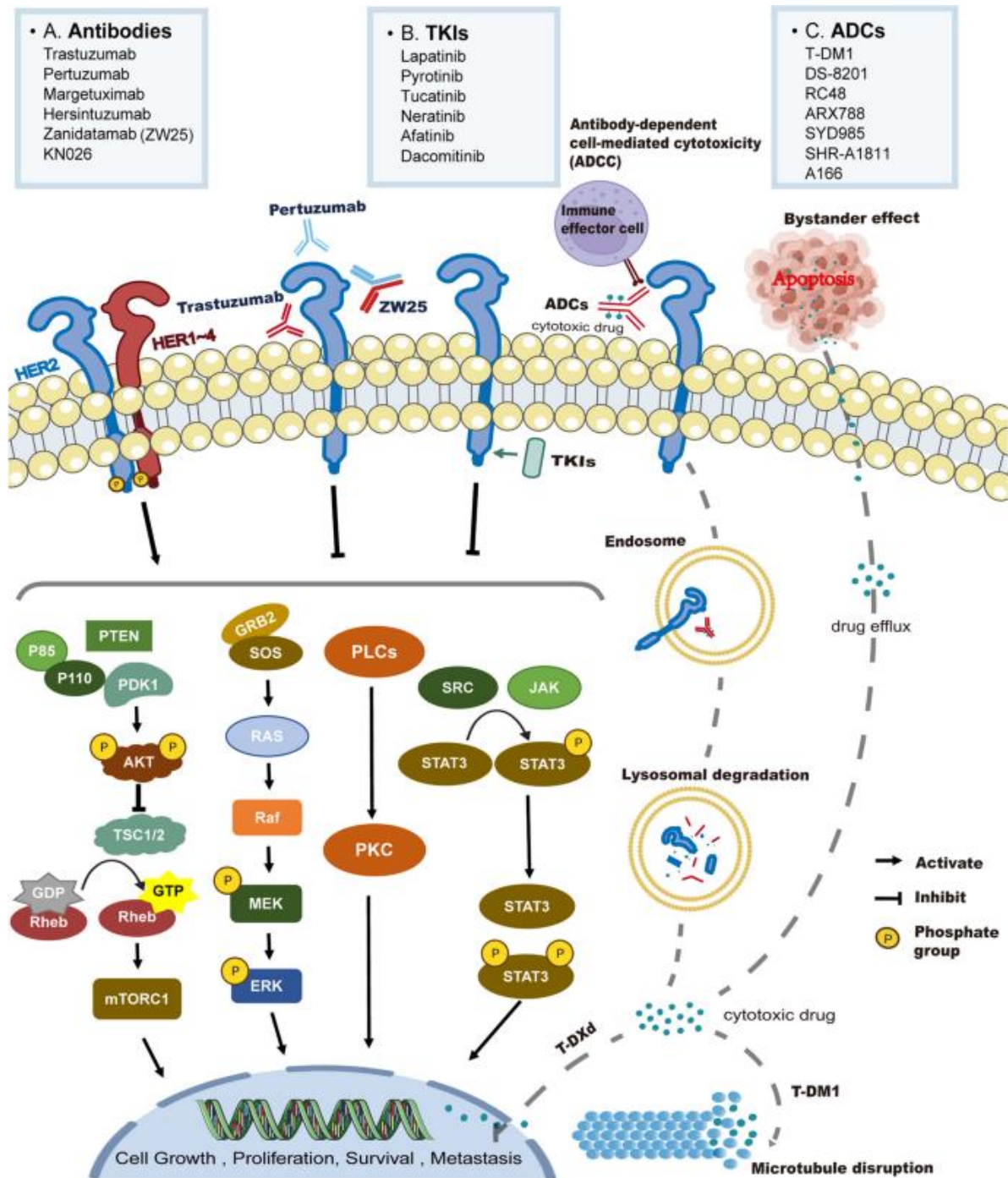
HER2 TKI; Intracellular 시그널 억제 - HER2 mut. 한정적 저해 (시장 작음)

반대로 HER TKI는 Intracellular domain의 TKD(Target kinase domain)의 ATP 결합부위에 ATP 대신 결합하여 signal을 억제한다. 일반적으로 종양 시그널은 ATP 결합부위에 ATP가 결합하여 인산기를 붙여 신호를 전달하게 되는데 TKI가 ATP와 경쟁적으로 결합하여 해당 시그널을 억제하는 기전이다. 이에 P13K, RAS, JAK-STAT 등의 신호경로가 억제되어 종양 억제 효능을 가진다. 일반적으로 HER2 단백질이 과발현되는 HER2 overexpression(ex. IHC3+ 등)에는 효과가 없으며 돌연변이된 HER2 단백질이 지속적으로 활성화되는 HER2 mutation에만 제한적으로 효과를 가진다. 이에 HER TKI는 시장성이 낮는데 예를들어 유방암에서 HER2 overexpression은 약 15-20%를 차지하는 반면 HER2 mut.은 약 2-4%로 target 가능한 환자수가 비교적 매우 적다는 특징이 있다.

- HER2 ADC;
HER2 항체+payload
- HER2 TCE;
HER2 항체+T cell 연결

HER2 antibody를 사용하여 최근에는 HER2 TCE 및 HER2 ADC가 개발되고 있다. HER2는 종양세포 표면에 매우 많이 발현되어 항체가 결합하기 쉬우며 결합 시 세포 internalization이 용이하다는 특징을 가지고 있어 payload를 세포 내에 방출하는 ADC로 활용하기에 매우 용이하다. HER2 TCE는 HER2를 발현하는 암세포와 T cell을 직접 연결해주는 bispecific antibody로 T cell이 종양을 직접 살해하도록 설계되었다. 이는 기존 HER2 antibody/HER2 ADC의 내성 기전 획득 혹은 HER2 low 세포에서 효능이 제한적이라는 한계를 극복할 수 있다고 기대되고 있다.

그림71 Anti-HER2 therapy 개요



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

내성 극복 1. HER2 ADC - 리가캠바이오 / 오름테라퓨틱(x)

LCB14, 엔허투 내성 임상
돌입 예정
DV; Other epitope +
other payload

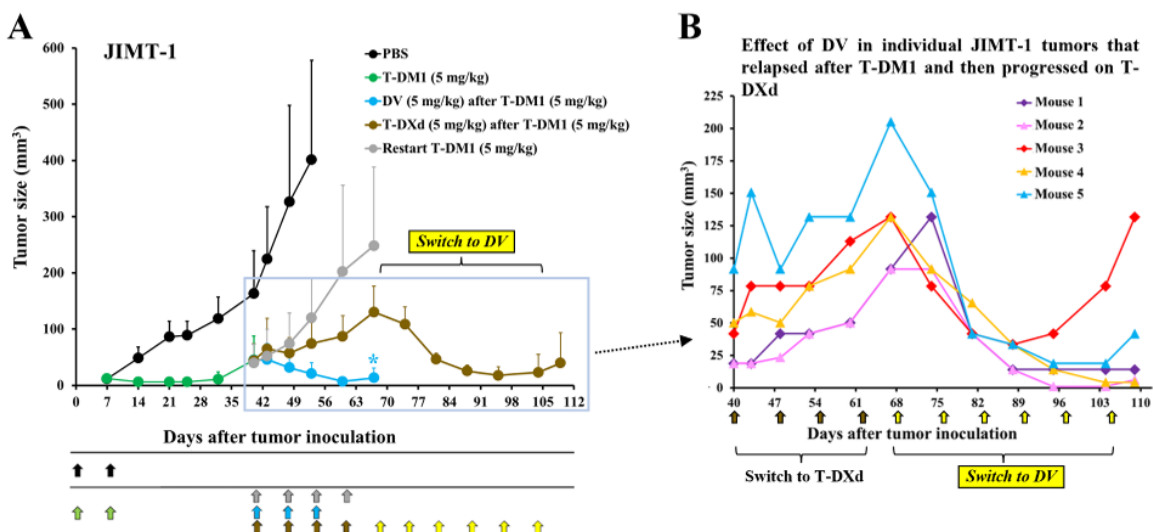
국내 리가캠바이오의 HER2 ADC 'LCB14'는 엔허투 내성 환자를 대상으로 임상 1상을 올해 하반기 시작할 예정이다. 임상 결과는 내년 하반기 이후 확인할 수 있을 것으로 기대된다. Pfizer의 HER2 ADC 'Disitamab vedotin'은 HER2 antibody에 MMAE를 접합한 파이프라인으로 엔허투 및 케사일라 내성 L-JIMT-1 in vivo 모델에서 강력한 종양 억제 효과를 나타내었음이 확인되었다. Disitamab 역시 topo 1 inh와 다른 기전의 payload를 탑재하여 p-gp pump 고발현 내성에서도 자유로운 점을 특징으로 한다.

오름테라퓨틱의 HER2 DAC, 'ORM-5029'의 경우에도 HER2 antibody Pertuzumab에 GSPT1 MG를 장착하여 엔허투 내성 시장을 노렸다. 비록 현재는 임상이 중단된 상태이지만 HER2 발현 세포주에서 케사일라 및 엔허투에 비하여 약 10-1000배 우수한 효능을 확인하였으며 서로 다른 payload 기전을 통해 topo 1 inh의 내성을 극복할 수 있음이 기대되었다.

JSKN003;
임상에서도 HER2 ADC 이
후 ORR 유지

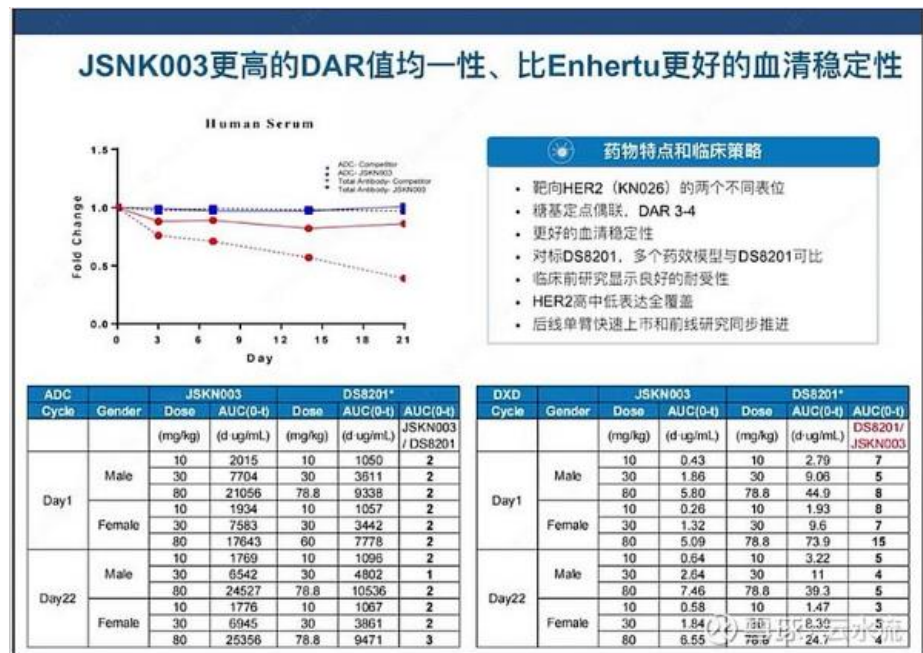
현재 HER2 ADC 중 IBI-356 및 JSKN003 등은 엔허투 투여 이력이 있는 환자를 대상으로 임상을 진행하였다. 특히 ASCO2024에서 발표된 JSKN003 데이터에 따르면 엔허투가 포함된 anti-HER2 treatment 환자군에서 ORR 약 57.1%를 나타내었는데 이는 anti-HER2 ADC에서도 유지되었음을 구두로 밝혔다. JSKN003은 2개의 상이한 HER2 epitope를 타겟하는 항체를 가져 HER2 ADC 내성에 효과를 보인다.

그림72 JIMT-1 종양모델에서 케사일라&엔허투 내성에서도 DV switch 시 효능 확인



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림73 JSNK003 약동학개요



자료: Alphamab oncology, DS투자증권 리서치센터

주: 파란색이 JSNK003, 빨간색이 Enhertu

그림74 JSNK003은 엔허투 내성환자 임상에 모집 중

Dose		2.1 mg/kg	4.2 mg/kg	5.2 mg/kg	6.3 mg/kg	7.3 mg/kg	8.4 mg/kg	Total
N		1	10	14	15	3	3	46
Gender, n (%)	Male	0	1 (10.0)	4 (28.6)	9 (60.0)	0	1 (33.3)	15 (32.6)
	Female	1 (100)	9 (90.0)	10 (71.4)	6 (40.0)	3 (100)	2 (66.7)	31 (67.4)
Age, years	Median (min, max)	65 (65, 65)	52 (32, 71)	57 (47, 65)	54 (30, 65)	36 (30, 50)	66 (51, 73)	55 (30, 73)
ECOG, n (%)	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (33.3)	0	2 (4.3)
	1	1 (100)	10 (100)	13 (92.9)	15 (100)	2 (66.7)	3 (100)	44 (95.7)
HER2 (IHC), n (%)	IHC 1+	0	1 (10.0)	3 (21.4)	3 (20.0)	0	0	7 (15.2)
	IHC 2+	0	5 (50.0)	4 (28.6)	9 (60.0)	1 (33.3)	2 (66.7)	21 (45.7)
	IHC 3+	1 (100)	4 (40.0)	7 (50.0)	3 (20.0)	2 (66.7)	1 (33.3)	18 (39.1)
History of Metastasis	Yes	1 (100)	10 (100)	14 (100)	15 (100)	3 (100)	3 (100)	46 (100)
	No	0	0	0	0	0	0	0
Prior treatment line(s), n (%)	1 line	0	1 (10.0)	1 (7.1)	0	2 (66.7)	0	4 (8.7)
	2 lines	0	1 (10.0)	3 (21.4)	4 (26.7)	0	0	8 (17.4)
	≥ 3 lines	1 (100)	8 (80.0)	10 (71.4)	11 (73.3)	1 (33.3)	3 (100)	34 (73.9)
Prior anti-HER2 treatment, n (%)	Anti-HER2	1 (100)	7 (70.0)	11 (78.6)	6 (40.0)	2 (66.7)	1 (33.3)	28 (60.9)
	Anti-HER2 ADC	1 (100)	5 (50.0)	9 (64.3)	5 (33.3)	0	1 (33.3)	21 (45.7)

Figure 2 Baseline Characteristics

자료: ASCO2024, DS투자증권 리서치센터

내성 극복 2. HER2 TCE - Runimotamab / 유한양행 / 셀트리온

HER2 저발현에서 효능,
internalization+payload
와 무관한 경로로 ADC 내
성 공략 가능

HER2 TCE(T-cell engager)는 HER2 발현 수준이 낮은 종양에서 T cell을 직접 유도하여 암세포를 공격하는 기전을 가지고 있다. 이에 HER2 ADC를 사용한 후 HER2 발현율이 다소 줄어든 암종에서도 HER2 TCE가 작용될 수 있다는 rationale은 매우 유효하다. 더불어 HER2 TCE는 payload 및 internalization 경로에 비의존적임으로 internalization 결함 혹은 p-gp pump 활성화 등의 ADC 관련 내성에서도 자유로운 특징을 가진다. 이에 대부분의 TCE는 엔허투/케사일라 등의 HER2 ADC 사용 이후 내성 환자를 대상으로 임상을 진행하고 있다.

HER2 affinity 높을수록
CRS 유발

그러나 HER2 TCE는 T cell이 과활성화될 경우 CRS(cytokine release syndrome)을 유발시킬 수 있다는 단점을 가진다. TCE의 CD3 및 HER2 affinity가 높을수록 anti-tumor activity는 높은 반면 CRS를 유도하게 된다. HER2 affinity는 높을수록 효능이 상승하기 때문에 HER2 affinity의 조절은 HER2 TCE에서의 중요한 요소 중 하나로 평가된다.

Runimotamab,
Trastuzumab으로 HER2
masking하여 CRS 해결
; Phase 1b 성공

Amgen의 Runimotamab은 HER2xCD3 TCE로 Phase 1a에서 단독 투여 시 정상세포의 HER2에 결합, on-target 독성이 심하여 cohort 8(C1D1 1.7mg + C1D8 5mg)에서 멈췄다. 이에 Amgen은 정상세포의 HER2에 Runimotamab 결합을 예방하고자 Runimotamab 투여 전 Trastuzumab을 투여하여 HER2 masking하는 전략을 사용하여 Phase 1b를 진행하였다. 결과적으로 Phase 1b에서는 C1D1 100mg+C1D8 300mg까지 용량을 증량할 수 있었으며 Phase 1a에서 약 78%의 환자가 CRS를 경험한 반면 Phase 1b에서 CRS 환자는 약 31%로 크게 감소하는 성공적인 모습을 확인할 수 있었다. 20/60mg에서 ORR은 약 30%, DoR 8개월 이상으로 준수하였으나 IHC3+ HER2에서만 주로 효과가 있었던 점은 주의할 점 중 하나다.

그림75 Runimotamab 임상1a Baseline characteristic

NCT03448042; Phase 1a (n=20)			
Median age (range), years	54.5 (40-74)	Median number (range) of prior systemic therapies, n	7 (3-19)
Female, n (%)	20 (100)	Prior HER2 therapies	n (%)
ECOG PS	n (%)	Trastuzumab	16 (80.0)
0	6 (30.0)	Trastuzumab Emtansine	14 (70.0)
1	14 (70.0)	Trastuzumab Deruxtecan	5 (25.0)
HER2 receptor status at baseline*	n (%)	Pertuzumab	9 (45.0)
HER2 positive (IHC 3+)	12 (60.0)	Other HER2 therapies	10 (50.0)
HER2 positive (IHC 2+)	5 (25.0)	Immunotherapies	4 (20.0)
HER2 low	2 (10.0)	Hormonal therapies	11 (55.0)
HER2 negative	1 (5.0)	Chemotherapy	20 (100)
HER2 equivocal	0	Targeted therapy	6 (30.0)

*HER2 receptor status at baseline was determined through central testing; if unavailable, local data was used.

CCOD: 01 Aug 2024

자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림76 Runimotamab 임상1b Baseline characteristic

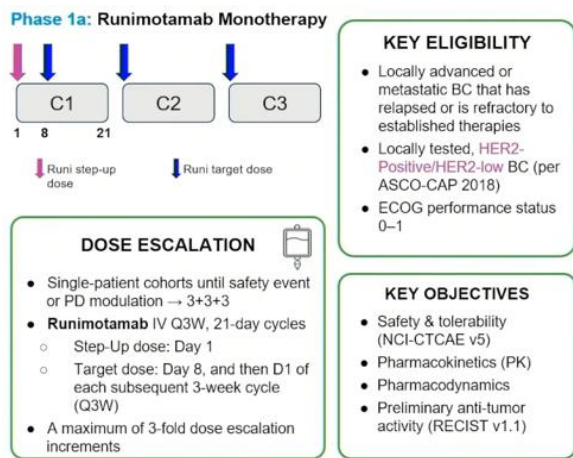
NCT03448042; Phase 1b (n=53)			
Median age (range), years	56 (34-81)	Median number (range) of prior systemic therapies, n	8 (1-22)
Female, n (%)	53 (100)	Prior HER2 therapies, n (%)	
ECOG PS, n (%)		Trastuzumab	53 (100.0)
0	32 (60.4)	Trastuzumab Emtansine	44 (83.0)
1	21 (39.6)	Trastuzumab Deruxtecan	20 (37.7)
HER2 receptor status at baseline, n (%)		Pertuzumab	42 (79.2)
HER2 positive (IHC 3+)	26 (49.1)	Other HER2 therapies	34 (64.2)
HER2 positive (IHC 2+)	15 (28.3)	Immunotherapies	4 (7.5)
HER2 positive (ISH+ IHC 0 or 1+)	1 (1.9)	Hormonal therapies	35 (66.0)
HER2 low	5 (9.4)	Chemotherapy	52 (98.1)
HER2 negative	2 (3.8)	Targeted therapy	12 (22.6)
HER2 equivocal	4 (7.5)		

*HER2 receptor status at baseline was determined through central testing; if unavailable, local data was used.

CCOD:

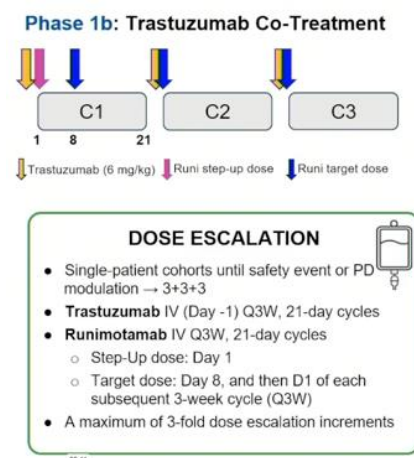
자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림77 Runimotamab 임상1a 디자인



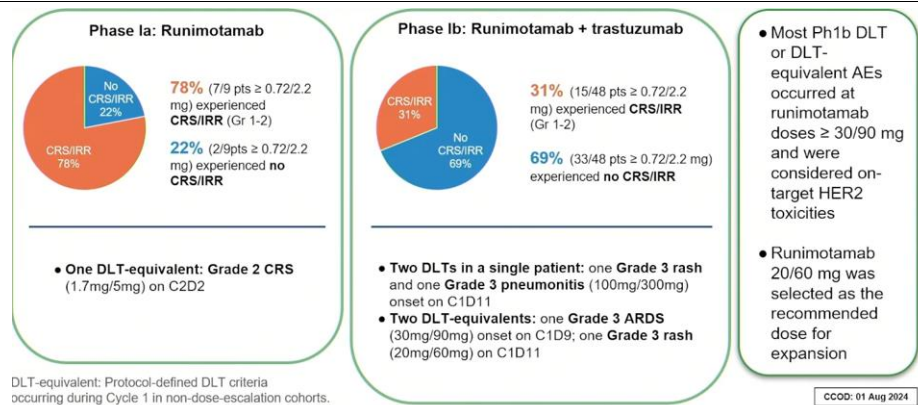
자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림78 Runimotamab 임상1b 디자인



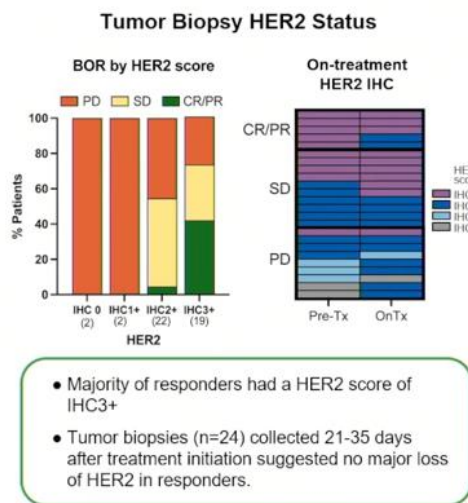
자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림79 정상세포 HER2 Masking한 Phase 1b 후 용량 약 60배 증가 + CRS 감소



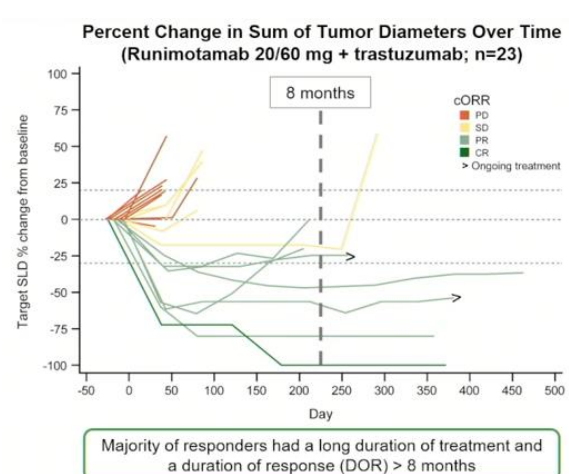
자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림80 ORR 약 30%(20/60), but IHC3+에서만 효능?!



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림81 DoR은 8개월 이상으로 안정적



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

국내에서는 셀트리온과 유한양행/에이비엘바이오가 AACR2025에서 각각 HER2 TCE(T-cell engager)에 대한 결과를 발표하였다.

1. 셀트리온: affinity 조절로 안전성을 높인 ABP-102/CTP-72

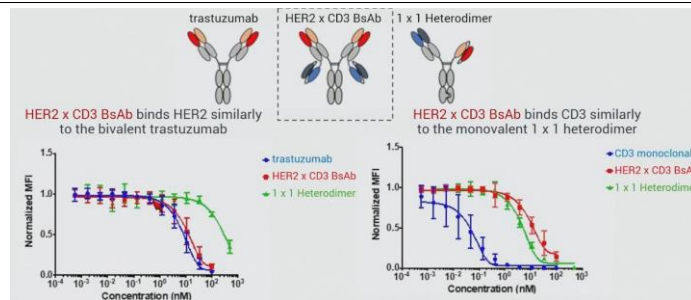
ABP-102/CTP-72,
Tetrabi format 구조로
HER2 affinity 낮춤
→ on target 독성 최소화

셀트리온의 HER2xCD3, ABP-102/CTP-72는 TetraBi format 구조로 affinity가 trastuzumab보다 낮고 bivalent trastuzumab과 유사한 HER2 affinity 및 monovalent 1x1 heterodimer와 유사한 비교적 낮은 수준의 CD3 affinity를 가진다. 이에 monovalent 구조를 가진 Runimotamab과 비교하였을 때 HER2가 비교적 적은 정상세포에서 결합력이 낮아 on-target 독성을 최소화하며 이를 통해 CRS를 예방할 수 있다. 실제 Non-GLP Tox 원숭이 실험에서 Runimotamab은 0.5mpk에서 CRS가 발생하였으나 ABP-102/CTP-72는 90mg/kg까지 내약성을 확보하여 임상에서 넓은 Therapeutic index를 확보하도록 기대되고 있다.

In vivo에서도 HER2 high
모델에서만 효과 좋음
; in vitro 재현

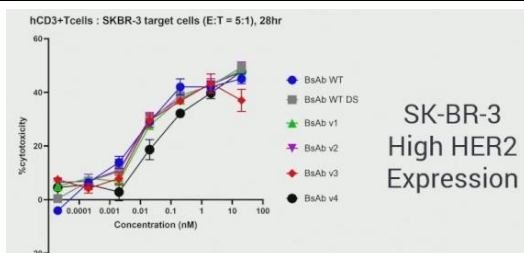
추가로 셀트리온은 HER2 발현율에 따라 ABP-102/CTP-72의 in vivo 효능을 비교하는 전임상실험을 공개하였다. HER2 high에서는 TGI(%)가 약 105%를 달성하는 등 Runimotamab 약 45% 대비 우수한 모습을 보인 반면 HER2 low에서는 BsAb parental model 약 76% 대비 약 39-51% 수준으로 저조한 효능을 보였다. 이는 ABP-102/CTP-72가 in vivo에서도 in vitro와 유사한 HER2 affinity 효능을 보임을 의미하며 on-target 독성에서 자유로울 수 있음을 시사한다.

그림82 HER2 affinity는 trastuzumab bivalent 유사, CD3 affinity는 낮은 물질



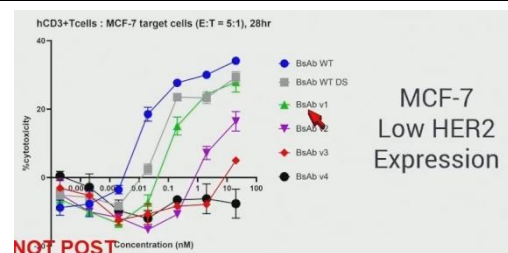
자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림83 High HER2 expression 모델에서 잘 붙음



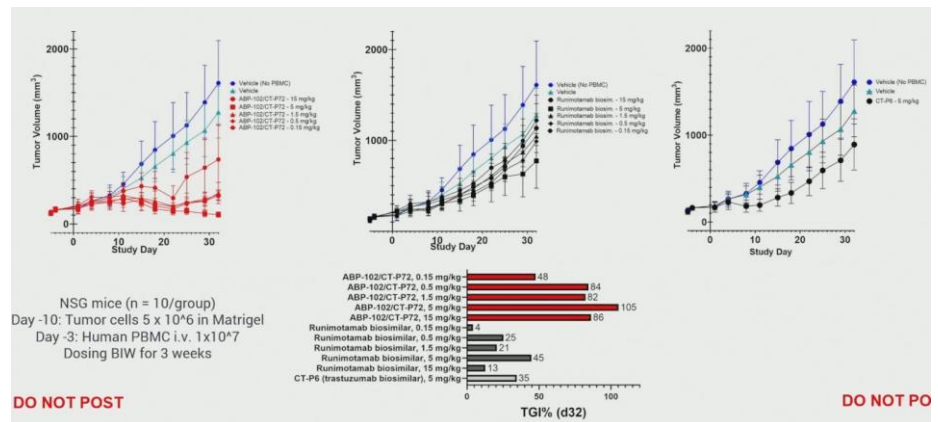
자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림84 Low HER2 expression 모델에서 안붙음!



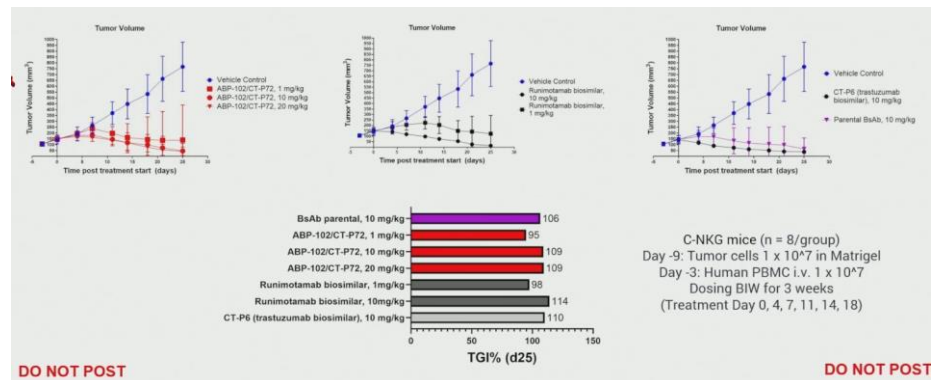
자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림85 HER2 high model에서는 Runimotamab 대비 효능 압도적으로 좋음



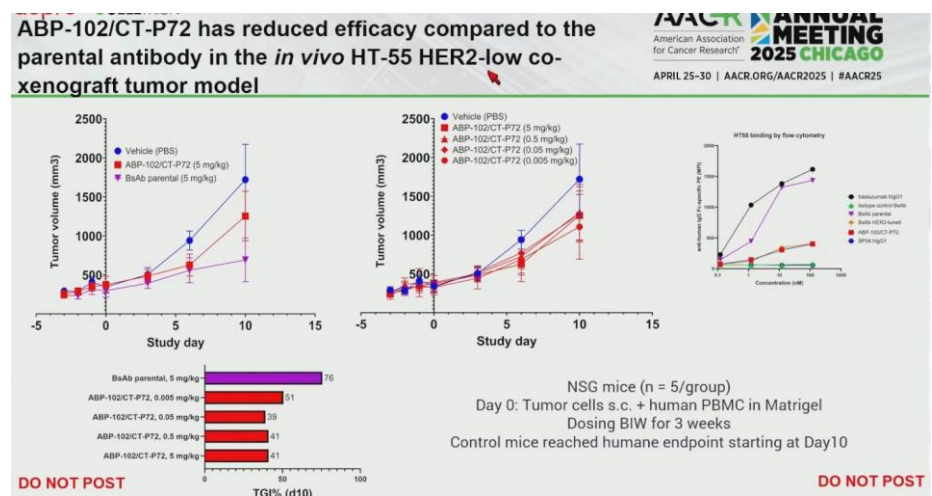
자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림86 HER2 intermediate model에서는 Runimotamab/BsAb parental 대비 효능 유사



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림87 HER2 low model에서는 BsAb parental(High affinity) 대비 효능 별로임



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

2. 유한양행/에이비엘바이오

HER2+ 고형암종 (prior therapy 2개) 에서 ORR 약 23% (BTC 31%)

유한양행/에이비엘바이오는 HER2x4-1BB(=CD137)를 결합한 TCE, YH32367을 개발하였다. AACR2025에서 유한양행/에이비엘바이오는 YH35367의 First-in-human 데이터를 발표하였다. IHC3+ 혹은 IHC2+ 이상의 HER2+ 고형암종을 대상으로 0.3mpk부터 30mpk까지 용량을 증량하였으며 평균 prior therapy는 약 2개였다. 총 용량에서 ORR은 약 23%, BTC subgroup에서 ORR 약 31%였다. Grade 3 이상의 TRAE는 1명에게 발생되었으며 CRS는 약 13%, irAE(immune-related AE)는 약 3%(1명)에서 발생되어 양호한 내약성을 확인하였다. 유의미한 간독성은 발견되지 않았다.

BTC 2L+ 임상 진행 예정
:ORR 52%, G3 TRAE 18% 가 기준이 될 것
(IHC3+ 기준)

YH35367은 RP2D를 각각 3mpk와 6mpk로 설정하여 2L+ HER2+ BTC를 대상으로 dose expansion study를 진행할 예정이다. 현재 2L+ HER2+ BTC로 승인을 획득한 치료제는 총 4가지로 HER2 antibody 조합 Pertuzumab+Trastuzumab, zanidatamab 및 HER2 ADC 엔허투, HER2 TKI +HER2 antibody 병용 Tucatinib+Trastuzumab 등이 있다. 이 중 Zanidatamab은 ORR 약 52% 및 Grade 3이상의 TRAE가 약 18.0%로 효능과 내약성 모두 우수하지만 IHC 3+ HER2에 한정적으로 사용된다는 단점이 있다. 향후 YH35367 임상 1b상 결과는 아래의 SoC 임상결과를 참고해야할 것으로 예상된다.

그림88 ORR 약 23%, BTC subgroup에서 ORR 약 31%

Table 3. Efficacy Summary*									
	0.3 mg/kg	0.75 mg/kg	1.5 mg/kg	3 mg/kg	6 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg	Total
Overall population	n = 1	n = 1	n = 3	n = 5	n = 6	n = 6	n = 6	n = 3	N = 31
ORR, ^a n (%)	0	0	1 (33)	1 (20)	1 (17)	2 (33)	2 (33)	0	7 (23)
DCR, ^a n (%)	0	0	2 (67)	4 (80)	4 (67)	3 (50)	2 (33)	2 (67)	17 (55)
Median (95% CI) DoR, ^d mo	-	-	NR	8.3 (NR-NR)	NR	4.2 (NR-NR)	NR	-	NR (4.2-NR)
BTC subgroup	n = 0	n = 1	n = 3	n = 1	n = 4	n = 2	n = 0	n = 2	n = 13
ORR, ^b n (%)	0	0	1 (33)	1 (100)	1 (25)	1 (50)	0	0	4 (31)
DCR, ^b n (%)	0	0	2 (67)	1 (100)	3 (75)	1 (50)	0	1 (50)	8 (62)
Median (95% CI) DoR, ^d mo	-	-	NR	8.3 (NR-NR)	NR	NR	-	-	NR (8.3-NR)

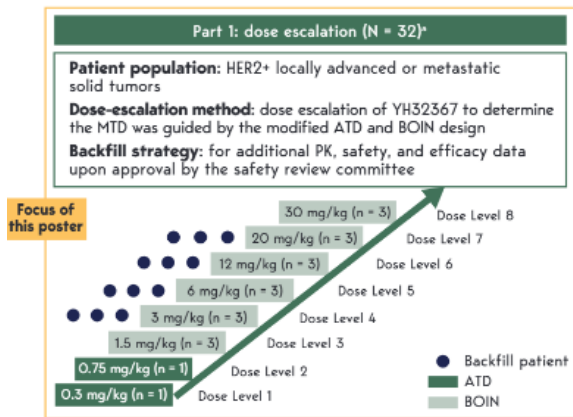
자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

표7 HER2+ 담도암 치료 SoC 임상 결과

임상시험 명	MyPathway	SGTUC-19	DESTINY-PanTumor02	HER B	HERIZON-BTC-01
단계	Phase 2a	Phase 2	Phase 2	Phase 2	Phase 2b
대상자 수	39 명	30 명	16 명	22 명 (2L+)	62 명
시험군	Pertuzumab+Trastuzumab	Tucatinib+Trastuzumab	Trastuzumab deruxtecan	Trastuzumab deruxtecan	zanidatamab-hrII
ORR	23.1%	46.7%	56.3%	36.4%	52.0%
DCR	51.3%	76.7%		81.8%	68.8%
mDoR		6.0			12.9
mPFS		5.5	7.4	5.1	5.5
G3 이상 TEAE	46.0%	60.0%			
G3 이상 TRAE	8.0%		40.8%		18.0%

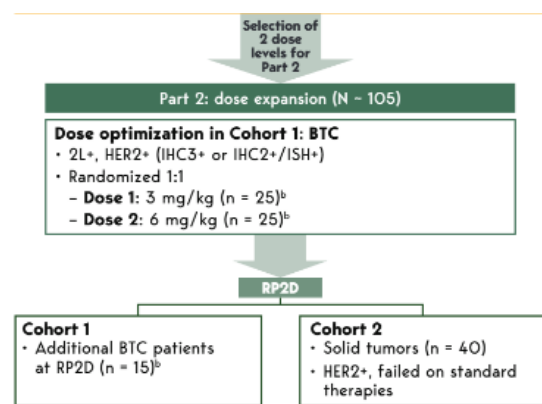
자료: 각 사, DS투자증권 리서치센터

그림89 Phase1 part1 dose escalation 임상 디자인



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림90 Phase1 part2 dose expansion 임상 디자인



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림91 Safety summary

Table 2. Safety Summary

	0.3 mg/kg (n = 1)	0.75 mg/kg (n = 1)	1.5 mg/kg (n = 3)	3 mg/kg (n = 6)	6 mg/kg (n = 6)	12 mg/kg (n = 6)	20 mg/kg (n = 6)	30 mg/kg (n = 3)	Total (N = 32)
TEAE, n (%)	0	1 (100)	2 (67)	4 (67)	5 (83)	6 (100)	4 (67)	3 (100)	25 (78)
Grade ≥3 TEAE	0	1 (100)	0	0	1 (17)	1 (17)	1 (17)	2 (67)	6 (19)
Serious TEAE	0	1 (100)	0	0	1 (17)	2 (33)	0	1 (33)	5 (16)
TRAE, n (%)	0	1 (100)	2 (67)	3 (50)	1 (17)	3 (50)	0	0	10 (31)
Grade ≥3 TRAE	0	1 (100)	0	0	0	0	0	0	1 (3)
Serious TRAE	0	1 (100)	0	0	0	0	0	0	1 (3)
TEAE leading to death, n (%)	0	1 (100)	0	0	0	0	0	0	1 (3)
TEAE leading to dose interruptions, n (%)	0	0	1 (33)	1 (17)	1 (17)	1 (17)	0	0	4 (13)
TRAEs by PT, n (%)									
Pyrexia	0	0	1 (33)	2 (33)	1 (17)	1 (17)	0	0	5 (16)
Chills	0	0	0	2 (33)	1 (17)	1 (17)	0	0	4 (13)
Fatigue	0	0	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (3)
Alanine aminotransferase increased	0	0	0	0	1 (17)	0	0	0	1 (3)
Aspartate aminotransferase increased	0	0	0	0	1 (17)	0	0	0	1 (3)
Ejection fraction decreased	0	1 (100)	0	0	0	0	0	0	1 (3)
Myalgia	0	0	0	0	1 (17)	0	0	0	1 (3)
Peripheral sensory neuropathy	0	0	0	1 (17)	0	0	0	0	1 (3)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	0	0	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (3)
Rash	0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (3)
AE classification, n (%)									
IRR	0	0	0	2 (33)	1 (17)	1 (17)	0	0	4 (13)
CRS	0	0	0	1 (17)	2 (33)	1 (17)	0	0	4 (13)
IrAE	0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (3)

AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome; IrAE, immune-related adverse event; IRR, infusion-related reaction; PT, preferred term; TEAE, treatment-emergent adverse event; TRAE, treatment-related adverse event.

자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

내성 극복 3. HER2 TKI

HER2 antibody의 내성을 극복하고자 할 때 세포 내/외 domain을 동시에 저해할 수 있는 HER2 TKI 병용투여는 오래전부터 시도되어온 방법 중 하나다. AACR2025에서 보로노이는 HER2 TKI VRN101099를 통해 엔허투 내성을 극복할 가능성을 보여주는 전임상 결과를 발표하였다. VRN101099는 in vitro에서 EGFR driven cell을 타겟하지 않고 T-DXd 내성 세포주(ex. SK-BR-3_T-DXd_R, N-87_T-DXd_R 등)에서 타 HER2 TKI에 비해 강력한 항종양효과를 나타냄을 확인하였다.

이후 2가지의 T-DXd 내성 세포주에서 각각 VRN101099의 효능을 확인하였다. HER2 리간드 발현이 감소하며 P-pg펌프 발현이 증가한 SK-BR-3_T-DXd_R 유방암 모델에서 Neratinib 및 Tucatinib 대비, 약물대사 내성 모델 NT-87_TR에서도 Tucatinib 대비 더 우수한 종양 억제능을 확인하였다. 보로노이는 올해 3월부터 호주와 한국에서 VRN101099의 임상 1상을 시작하였다.

그림92 T-DXd 약물대사 내성 모델에서 VRN101099 in vitro 효과 확인

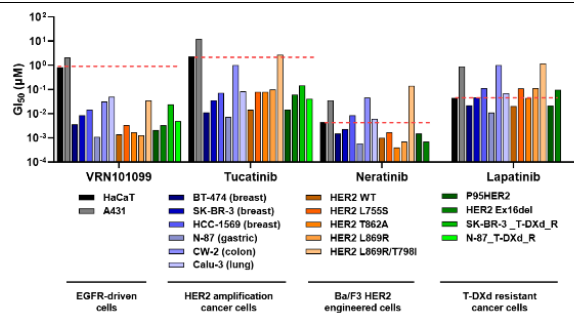
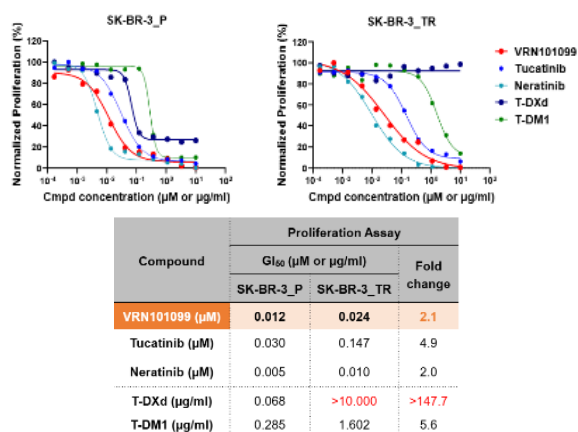


Figure 2. Growth inhibition of tumor cells, GI₅₀ values were determined via CellTiter-Glo assays. SK-BR-3_T-DXd_R cells were generated and tested in-house, while N-87_T-DXd_R cells were tested at WuXi AppTec.

자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림93 T-DXd 내성(SK-BR-3_T-DXd_R) VRN101099 in vivo 효과



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림94 T-DXd 내성 모델(NT-87_TR) VRN101099 in vivo 효과

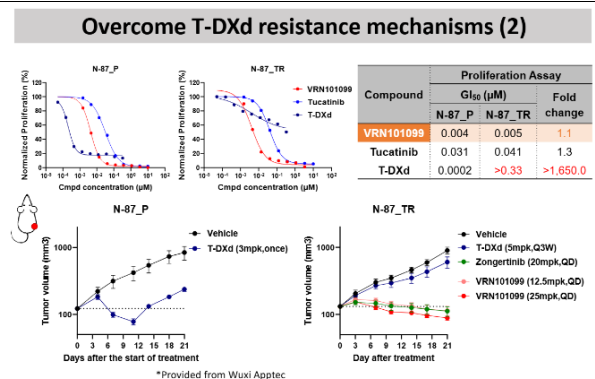


Figure 4. T-DXd-resistant N-87 cells were generated by Wuxi characterized by upregulated AKR1C, a gene involved in drug metabolism. VRN101099 showed superior efficacy in N-87_T-DXd_R subcutaneous model.

자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

HER2 mut.에서 Zongertinib의 혁신

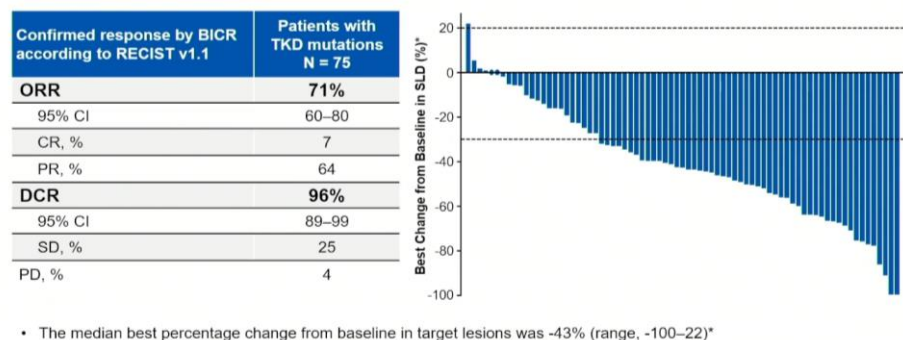
2L+ HER2 mut. NSCLC에서 가속승인 전망

ORR 71%, mPFS 12.4개월로 우수한 결과 확인

TKD mut. NSCLC에서
ORR 약 71%, mPFS 약
12.4개월 확인
Non-TKD도 일부 효능

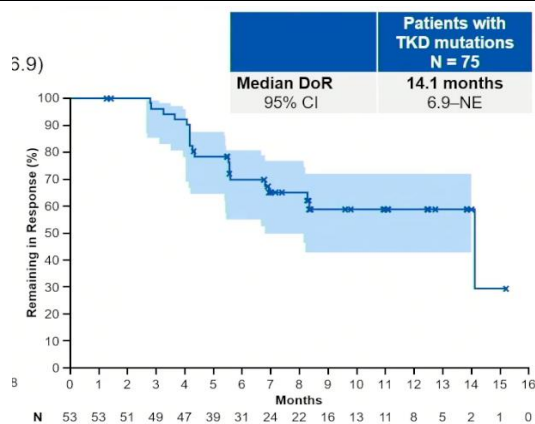
Boehringer Ingelheim은 HER2 TKI Zongertinib의 HER2 mut. NSCLC에서 우수한 결과를 발표하였다. 현재까지 HER2 TKI들이 ORR 30%, mPFS 7개월을 넘지 못하였으며 HER2 ADC 역시 ORR 50% 미만, mPFS 10개월 미만에 머물렀음에 불구하고 TKD mut.에서 ORR 약 71%, mPFS 약 12.4개월로 놀라운 개선을 보였으며 non-TKD mut.에서도 일부 효능을 입증하였다. 이를 바탕으로 Zongertinib은 2L+ HER2 mut. NSCLC 적응증을 대상으로 가속승인을 신청하였으며 '25년 2월 Priority Review를 획득하여 3Q25(8월쯤?) 승인이 기대된다.

그림95 Zongertinib Phase 1b 코호트 1 임상 ORR 결과 (Beamion LUNG-1)



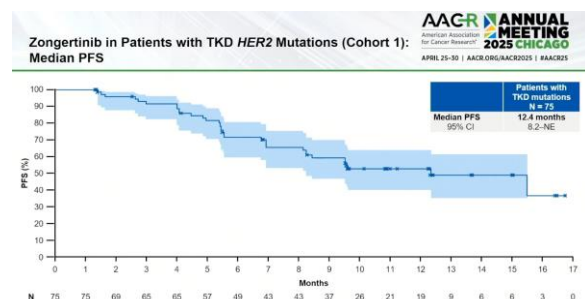
자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림96 Zongertinib Phase 1b 코호트 1 mDoR



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림97 Zongertinib Phase 1b 코호트 1 mPFS



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

HER2 ADC vs. Zongertinib 누가 먼저 쓰일까?

HER2 ADC 투여받지 않은
군에서 더 좋은 효능

HER2 ADC를 투여받은 적 없는 Cohort 1에서 Zongertinib의 ORR은 약 71%, mPFS 약 12.4개월, mDoR 약 14.1개월을 나타내었으며 특히 Intracranial reponse는 약 41%로 준수한 모습을 보였다. HER2 ADC 이후 Zongertinib의 효능을 확인하는 Cohort 5에서 ORR은 약 48%로 일부 HER2 ADC 내성 환자에서 효과적일 수 있음이 확인되었다.

안전성에서 매우 우수

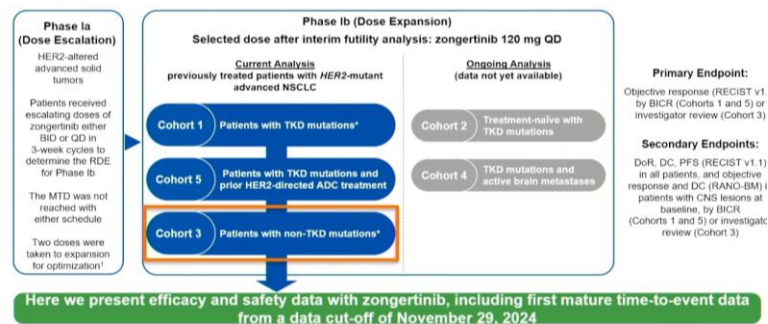
일반적으로 HER2 TKI가 EGFR 관련 독성이 강함에도 불구하고 Zongertinib은 Grade 3 이상의 diarrhea 등의 EGFR 관련 독성이 단 1명에게서 발견되었으며 drug-related ILD 등은 발견되지 않았다. 용량 감량으로 이어진 TRAE는 약 7%, 치료 중단으로 이어진 TRAE는 약 3%에 불과하였다.

Enhertu는 ORR 49-56%
mPFS 9.9-15.4개월
전반적 우수, 안전성 문제
; Zongertinib mOS 데이
터 + intracranial 결과필요

Zongertinib의 결과는 DENSITY-Lung02 데이터와 직접 비교할 수 있다. DENSITY-Lung02에서 Enhertu는 5.2mpk와 6.4mpk에서 각각 ORR 약 49% 및 56%, mPFS 약 9.9개월 및 15.4개월, mDoR 약 16.8개월 및 NE, mOS 약 19.5개월 및 NE를 보였다. 반면 Grade 3 이상의 TRAE는 5.2mpk에서 약 38.6%, 6.4mpk에서 약 58.0%였으며 용량 감량 TRAE는 약 26.7% 및 32.0%, 치료 중단 TRAE는 각각 13.9% 및 20.0%, Drug-related ILD는 각각 5.9% 및 8.0% 발견되었다. 이에 현 기준에서는 Zongertinib이 HER2 ADC 대비 내약성이 우수한 것으로 판단되나 1L HER2 mut. NSCLC에 대한 효능을 확인하는 DESTINY-Lung04 데이터가 2025년 내 발표될 예정으로 해당 데이터와 추후 발표될 Zongertinib의 mOS 데이터 및 Intracranial 환자에서의 결과를 토대로 종합적으로 판단될 것으로 전망한다.

올해 말에는 Cohort 2,4에 대한 결과가 발표될 예정이며 이를 통해 Zongertinib이 HER2 mut. NSCLC에서 1L 진출 가능성을 DESTINY-Lung04와 비교할 수 있다. 현재 Cohort 2를 확장한 임상 3상 Beamion LUNG-2이 환자 등록 진행 중에 있다.

그림98 Zongertinib Phase 1b 임상 디자인 (Beamion LUNG-1)



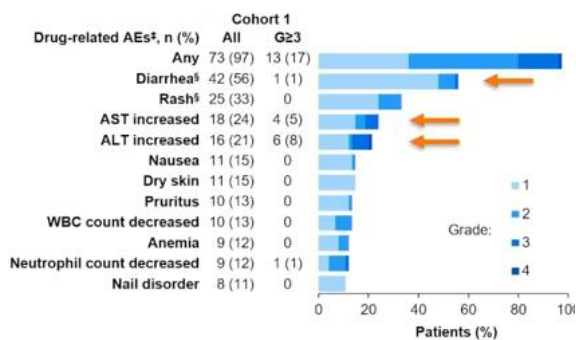
자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림99 Zongertinib Phase 1b 코호트 5 ORR

Confirmed response by BICR (RECIST v1.1)	Patients with TKD mutations and prior HER2-directed ADC (N=31)
ORR	48%
95% CI	32–65
CR, %	3
PR, %	45
DCR	97%
95% CI	84–99
SD, %	48
PD, %	0
NE, %	3

자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림101 Zongertinib Phase 1b 코호트 1 Safety



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림100 Enhertu DENSITY-Lung02 ORR

	T-DXd 5.4 mg/kg Once Every 3 Weeks (n = 102)	T-DXd 6.4 mg/kg Once Every 3 Weeks (n = 50)
Response Assessment by BICR		
Confirmed ORR, No. (%)	50 (49.0)	28 (56.0)
95% CI	39.0 to 59.1	41.3 to 70.0
Best confirmed overall response, No. (%)		
CR	1 (1.0)	2 (4.0)
PR	49 (48.0)	26 (52.0)
SD	45 (44.1)	18 (36.0)
PD	4 (3.9)	2 (4.0)
Nonevaluable ^a	3 (2.9)	2 (4.0)
DCR, No. (%)	95 (93.1)	46 (92.0)
95% CI	86.4 to 97.2	80.8 to 97.8
DoR, months, median (95% CI)	16.8 (6.4 to NE)	NE (8.3 to NE)
TTIR, months, median (range)	1.8 (1.2-7.0)	1.6 (1.2-11.2)
Follow-up, months, median (range)	11.5 (1.1-20.6)	11.8 (0.6-21.0)

자료: ASCO Pubs, DS투자증권 리서치센터

그림102 Enhertu DENSITY-Lung02 Safety

	T-DXd 5.4 mg/kg Once Every 3 Weeks (n = 101)* No. (%)		T-DXd 6.4 mg/kg Once Every 3 Weeks (n = 50)* No. (%)	
Preferred Term	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3
Nausea	68 (67.3)	4 (4.0)	41 (82.0)	3 (6.0)
Neutropenia ^a	43 (42.6)	19 (18.8)	28 (56.0)	18 (36.0)
Fatigue ^b	45 (44.6)	8 (7.9)	25 (50.0)	5 (10.0)
Decreased appetite	40 (39.6)	2 (2.0)	25 (50.0)	2 (4.0)
Anemia ^c	37 (36.6)	11 (10.9)	26 (52.0)	8 (16.0)
Vomiting	32 (31.7)	3 (3.0)	22 (44.0)	1 (2.0)
Constipation	37 (36.6)	1 (1.0)	16 (32.0)	0
Leukopenia ^d	29 (28.7)	5 (5.0)	17 (34.0)	8 (16.0)
Thrombocytopenia ^e	28 (27.7)	6 (5.9)	14 (28.0)	5 (10.0)
Diarrhea	23 (22.8)	1 (1.0)	18 (36.0)	2 (4.0)
Alpecia	22 (21.8)	0	17 (34.0)	0
Transaminases increased ^f	22 (21.8)	3 (3.0)	10 (20.0)	0

자료: ASCO Pubs, DS투자증권 리서치센터

그림103 Enhertu DENSITY-Lung02 Safety

TABLE 4. Overall Safety Summary and Adjudicated Drug-Related ILD

Type of AE	T-DXd 5.4 mg/kg Once Every 3 Weeks (n = 101)* No. (%)	T-DXd 6.4 mg/kg Once Every 3 Weeks (n = 50)* No. (%)
Any-grade TEAEs	101 (100.0)	50 (100.0)
Drug-related	97 (96.0)	50 (100.0)
Grade ≥ 3 TEAEs	53 (52.5)	33 (66.0)
Drug-related	39 (38.6)	29 (58.0)
Serious TEAEs	37 (36.6)	20 (40.0)
Drug-related	14 (13.9)	12 (24.0)
TEAEs associated with drug discontinuation	15 (14.9)	13 (26.0)
Drug-related	14 (13.9)	10 (20.0)
TEAEs associated with dose reduction	18 (17.8)	16 (32.0)
Drug-related	17 (16.8)	16 (32.0)
TEAEs associated with drug interruption	45 (44.6)	31 (62.0)
Drug-related	27 (26.7)	24 (48.0)
TEAEs associated with an outcome of death	6 (5.9) ^b	2 (4.0) ^c
Drug-related	1 (1.0)	1 (2.0)
Adjudicated drug-related ILD ^d		
Grade 1	4 (4.0)	4 (8.0)
Grade 2	7 (6.9)	9 (18.0)
Grade 3	1 (1.0)	0
Grade 4	0	0
Grade 5	1 (1.0)	1 (2.0)
Total (95% CI)	13 (12.9) (7.0 to 21.0)	14 (28.0) (16.2 to 42.5)

자료: ASCO Pubs, DS투자증권 리서치센터

Enhertu 외 HER2 ADC 들도 HER2 mut. NSCLC 시장에 진입하고자 임상을 진행하고 있다. 이번 AACR2025에서는 HER2 ADC ‘Trastuzumab rezetecan(SHR-A1811)’ 역시 HER2 mut. NSCLC에서 Phase 1/2 결과를 발표하였다. ORR은 Zongertinib과 유사한 약 73.4% 및 mPFS 약 11.5개월이었으며 모든 변이에서 효과적이었으나 특히 exon20 ins. 변이 환자에서 mPFS는 약 15.2개월을 달성하였다. mOS는 성숙하지 않았다.

특히 SHR-A1811은 Safety profile에서 Enhertu 대비 우수한 결과를 확인할 수 있었다. Grade 3 이상의 TRAE는 약 67.0%로 비교적 높았으나 용량 감량 TRAE는 약 17.0%, 치료 중단 TRAE는 각각 2.1%로 비교적 낮았으며 Grade 3 이상의 Drug-related ILD는 단 1명에서 발견되었다.

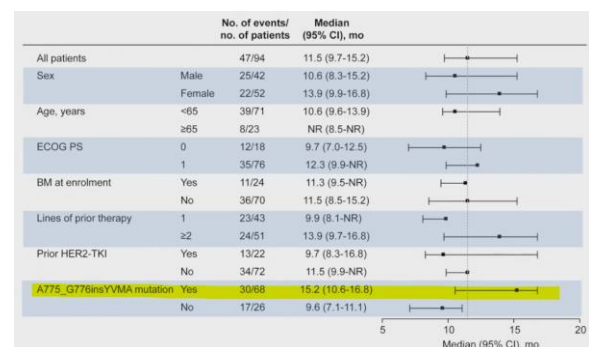
SHR-A1811은 Pembrolizumab+백금화학 병용요법 대비 SHR-A1811의 효능을 비교하는 HER2 mut. NSCLC 1차 치료제를 대상 임상 3상을 진행하고 있다.

그림104 임상 참여자 중 HER2 mut. 비율 및 이전 치료법

All patients (N=94)	
Lines of previous therapy	2 (1-9)
Previous therapy	
Platinum-based chemotherapy	94 (100)
Anti-PD-1/PD-L1 treatment	94 (100)
HER2-TKI	22 (23.4)
HER2 mutations*	
A775_G776insYVMA	68 (72.3)
G776>VC	11 (11.7)
P780_Y781insGSP	6 (6.4)
G776>LC	4 (4.3)
Others†	5 (5.3)
HER2 expression^{†,‡}	
IHC 0	40 (42.6)
IHC 1+	24 (25.5)
IHC 2+	17 (18.1)

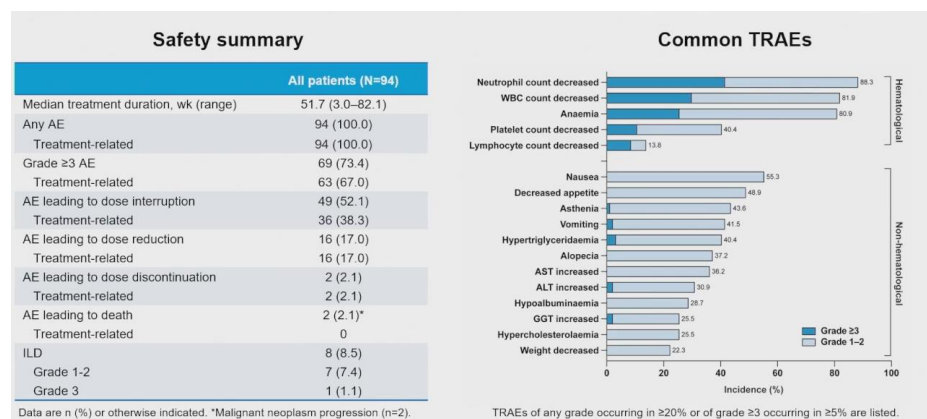
자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림105 Subgroup mPFS 분석 - exon20 ins.에선 15.2개월



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림106 SHR-A1811의 HORIZON-Lung 임상 디자인



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

TKI는 원래 TKD에만 효과, but Non-TKD에서도 일부 효능 확인

원래 TKI는 TKD에 작용하여 TKD 한정적 효능

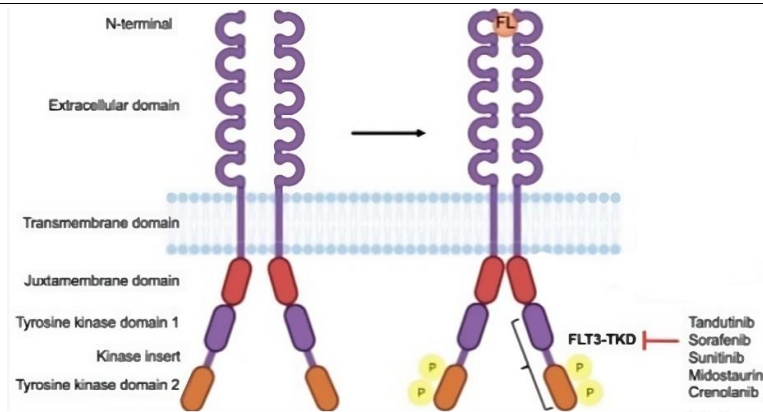
TKI(Tyrosine Kinase Inhibitor)는 일반적으로 Tyrosine Kinase Domain(TKD) 내 ATP 결합 부위에 작용하기 때문에 TKD 내 변이가 생긴 TKD mut.에 한정적으로 효능을 보이게 된다. 일반적으로 HER2 mut. NSCLC에서 가장 흔한 변이는 TKD mut. 중 하나인 HER2 exon20 ins. 변이이지만 TMD(Transmembrane domain) 변이의 V659E, Extracellular domain 변이의 S310F 등의 변이 역시 존재한다.

BI는 rationale이 입증된 TKD mut. 환자 대상으로 HER2 ADC 투여 여부를 바탕으로 Cohort 1과 Cohort 5로 각각 나누어 Zongertinib을 투여하였으며 non-TKD mut. 환자를 Cohort 3로 별도로 모집하였다.

Cohort 3에서도 일부 효능 입증

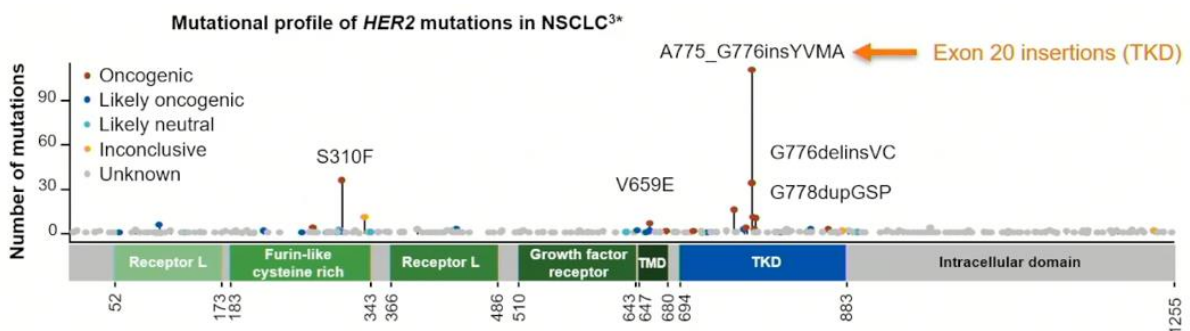
여기서 재미있는 점은 non-TKD mut. 대상으로한 Cohort 3에서도 ORR은 약 30%로 비록 차등된 효능이지만 일부 효능이 입증되었다는 점이다. 이는 Zongertinib이 활성화된 HER2 signaling만 존재한다면 변이 위치는 TKD 외에서도 일부 효능을 보일 수 있다는 증거로 작용될 수 있다.

그림107 TKI의 결합 부위 및 작용 메커니즘



자료: Cristina Negotei et al 2023, 사실 이건 FLT3 TKI임, 하지만 TKI가 TKD에 붙는다는 이해를 돕고자 가져옴. DS투자증권 리서치센터

그림108 NSCLC에서 HER2 mut. Profile



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

HER2 TKI의 향후 발전 가능성은?

HER2 mut. NSCLC의 시장은 작은 편

현재 HER2 TKI는 BI의 Zongertinib 외에도 바이엘의 Sevabertinib(BAY2927008)이 Phase 3로 가장 선두주자에 진입해있다. 두 파이프라인 모두 현재는 HER2 mut. NSCLC 적응증에서 기존의 HER2 TKI 혹은 chemotherapy, HER2 ADC 등과 비교하여 우월한 효능을 입증하기 위해 임상을 진행하고 있다. 단, HER2 mut. NSCLC는 전체 NSCLC의 약 2-4%의 HER2 mutation 중에서도 약 54%의 TKD mut.을 주로 타겟하기 때문에 그 시장의 크기는 비교적 작은 편에 속한다.

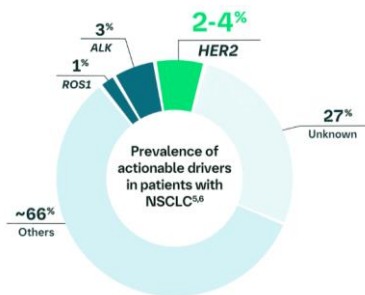
HER2+로 진출하고자 하는 임상 1/2상 진행 중

이에 Zongertinib은 기존의 HER2 mut. NSCLC 적응증 외에도 HER2 ADC를 병용 투여하여 HER2+ 유방암 및 위/위식도암으로 적응증을 확장하고자 하는 임상을 진행하고 있으며 HER2 mut.에서 HER2 overexpression/amplified에 대한 효능을 확인하고자 한다. 해당 결과는 2027년 이후 확인할 수 있을 전망이다.

바이엘은 HER2 mut. NSCLC 한정적으로 임상 진행

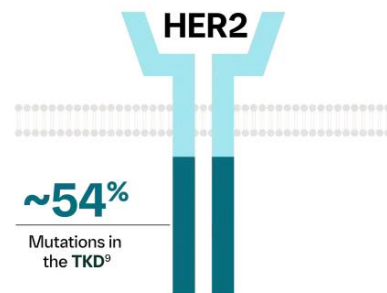
BAY2927008은 WCLC2024에서 HER2 mut. NSCLC 2L+에서 하루 2회 투여한 SOHO-01의 결과로 ORR 약 72.1%, mDoR 약 8.7개월 및 mPFS 약 7.5개월의 우수한 결과를 발표하였다. 특히 HER2 exon20 ins. 환자에서 ORR 약 90.0%, mDoR 약 9.7개월 및 mPFS 약 9.9개월로 보다 우수한 결과를 보였다. 단, 바이엘은 현재 HER2 mut. NSCLC 1L에서 효능을 확인하는 글로벌 3상 임상시험 SOHO-2에 한정적으로 환자 등록을 진행하고 있다.

그림109 NSCLC에서 HER2 mut.은 2-4%



자료: BI, DS투자증권 리서치센터

그림110 HER2 mut.의 약 54%는 TKD 내 발현



자료: BI, DS투자증권 리서치센터

표8 Zongertinib 현재 진행 임상

프로젝트명	적응증	단계	시작일	"예상 종료일 (Primary completion)"	NCT number
Beamion LUNG-2	HER2 mut. NSCLC 1L	Phase 3	2024-02-09	2025-11-24	NCT06151574
Beamion LUNG-1	HER2 mut. NSCLC 1L/2L+	Phase 1	2021-07-02	2026-12-30	NCT04886804
Beamion PANTUMOR-1	HER2 mut./overexpressed/amplified in 13 개 암종	Phase 2	2024-10-11	2027-09-02	NCT06581432
Beamion BCGC-1	HER2+ mBC 및 mGEAC/mGC/mGEJC 에서 HER2 ADC 병용	Phase 1/2	2024-06-28	2027-02-22	NCT06324357

자료: clinical trials.gov, DS투자증권 리서치센터

Chapter 3.

EGFR mut. NSCLC 에서 국내 기업의 격돌



보로노이 vs. 제이인츠바이오

EGFR mut. NSCLC에서 아스트라제네카의 타그리소와 JNJ의 아미반타맵-레이저티넵 병용요법 조합의 경쟁이 격화되는 가운데 타그리소 이후 2L+ 치료제 시장을 노리는 연구는 지속되고 있었다. 타그리소 사용 이후 생기는 C797S 변이를 타겟하는 4세대 EGFR TKI의 Phase 1a initial data가 국내기업 보로노이 및 제이인츠바이오에서 각각 발표되었다.

보로노이

보로노이의 VRN110755는 exon19 del/L858R/C797S 돌연변이를 선택적으로 억제하도록 설계된 4세대 EGFR TKI이다. AACR2025에서 발표된 데이터에 따르면 VRN11은 전임상 in vivo model에서 선택한 돌연변이를 효과적으로 저해하는 모습을 확인하였으며 Phase 1a dose escalation 연구에서 Grade 2 이상의 독성은 하나도 관찰되지 않음을 확인하였다.

Phase 1a의 dose escalation 연구는 10mg부터 160mg까지 2배씩 증량한 뒤 이후 240mg로 증량하였다. 이번 AACR2025에서는 160mg까지 증량한 총 13명의 데이터만 공개되었다. 제이인츠바이오와는 달리 classic 변이 및 C797S 변이를 포함하여 uncommon 변이까지 임상에 모집하였으며 대부분 SD/PD 였으며 1명 cPR(80mg, del19), 1명 ucPR(L858R+C797S+uncommon)을 나타내었다.

보로노이는 EGFR mut. Coverage based on Human Ctrough를 추가로 발표하였으나, 해당 그래프에서 우리는 VRN11이 C797S를 효과적으로 저해할 수 있음을 다시금 확인할 수 있었으며 광범위한 atypical 변이까지 커버를 기대해볼 수 있었다. Osimertinib 80mg이 50%가 설사를 경험하는 등의 부작용이 있었으나 유사한 Ctrough의 VRN11 40~80mg은 Grade 2 이상의 부작용은 발견되지 않았다.

그림111 전임상 in vivo model에서 exon19 del/L858R/C797S 훌륭한 저해 확인

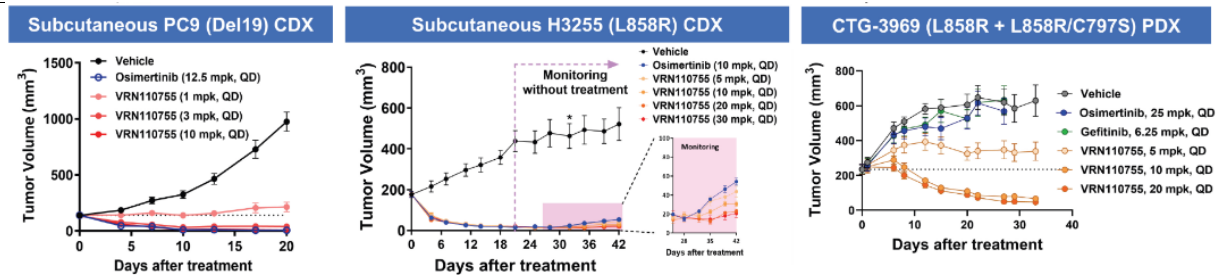


Figure 2. Brain permeability and anti-tumor efficacy of VRN110755. Anti-tumor activities were assessed in subcutaneous and intracranial PC9 (Del19) CDX, H3255 (L858R) CDX, and CTG-3969 PDX (harboring both L858R and L858R/C797S) by daily oral treatment. For comparison in H3255, tumors were further monitored without treatment.

자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림112 VRN110755 임상 디자인 및 Safety

VRN110755 Phase 1a Dose Escalation and Safety Assessment

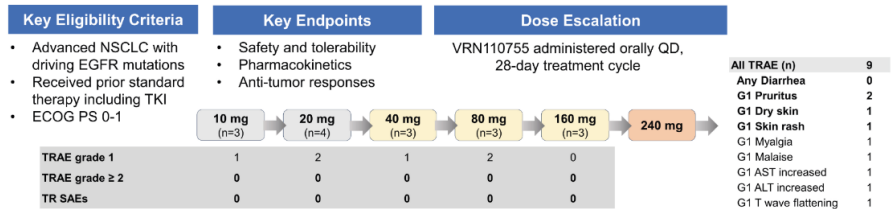


Figure 3. Dose escalation, 3+3 design. Additional eligible patients are enrolled in the backfill cohorts at dose levels that clear DLT evaluation and reach the PK threshold for efficacy. The 80 mg backfill cohort is open and on treatment. **No dose limiting toxicity / No grade 2 or higher TRAE** have been observed. TRAE, treatment-related adverse event. Data cut off, 04 April 2025.

자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림113 VRN11 임상 1상 initial data

Dose level		10 mg (n=3)			20 mg (n=3)			40 mg (n=3)			80 mg (n=3)			160 mg (n=2)		
Patient's Best Response		SD*	PD	PD	SD	PD	PD	PR	SD	PD	PR	SD*	SD	SD	SD	SD
EGFR mutations	Classic	Del19	Del19	Del19	L858R	Del19	L858R	L858R	Del19		Del19	Del19	Del19	L858R	Del19	
	Acquired C797							C797S								
	Acquired T790				T790M	T790M							T790M		T790M	T790M
	Uncommon							R776H		S768/G724S						
CNS meta		BM		BM	BM			BM	BM			BM		BM		
Prior systemic treatment (n)		5	4	8	4	2	5	2	3	1	2	6	6	6	3	
Prior line TKI 1		Gefitinib	Osimertinib	Osimertinib	Erlotinib	Gefitinib	Afatinib	Dacomitinib	Lazertinib	Afatinib	Afatinib	Dacomitinib	Osimertinib	Afatinib	Erlotinib	
Prior line TKI 2		Erlotinib	Lazertinib	Erlotinib	Lazertinib	Osimertinib	Osimertinib	Osimertinib				Lazertinib		Osimertinib	Osimertinib	
Prior line TKI 3				Osimertinib			Lazertinib							JIN-A02		

* case reported. ^{un}, unconfirmed. N.D., not determined. n, patient number with tumor assessment after more than 1 cycle treatment

자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림114 EGFR mut. Coverage based on Human C_{trough}

EGFR Mutation Coverage Based on Human C_{trough}

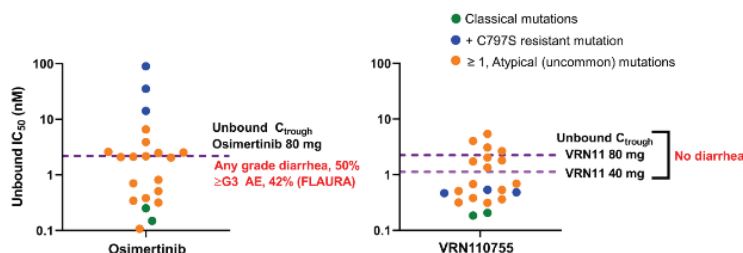


Figure 4. Steady-state C_{trough} and proliferation inhibition potency of VRN110755 and osimertinib. Proliferation inhibition potencies were measured in Ba/F3 cells engineered to express various EGFR mutations or wild type. The steady-state C_{trough} (nM) were indicated as dotted lines. C_{trough} of VRN110755 at C1D15 was determined during Ph1a dose escalation and that of osimertinib was referenced in FDA regulatory document. Unbound IC₅₀ and unbound C_{trough} were calculated by using human plasma protein binding %. FLAURA study showed 50% diarrhea by 80 mg osimertinib, which is a representative EGFR-related AE, but no diarrhea has been reported in 25 patients, up to 160 mg VRN110755 (cut-off, 04 Apr, 2025)

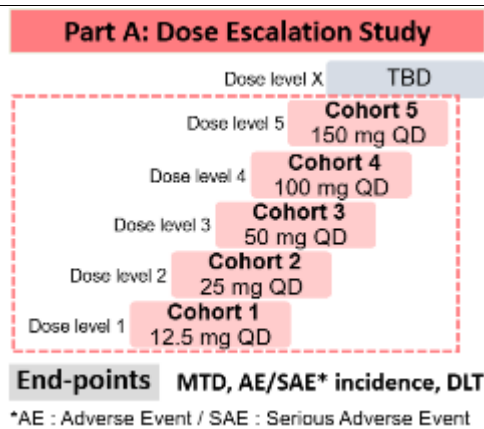
자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

제이인츠바이오

제이인츠바이오의 JIN-A02는 exon19 or L858R/T790M/C797S 총 3종의 돌연변이를 타겟하도록 설계된 4세대 TKI이다. 이번 AACR2025에서 공개된 데이터는 Phase 1/2의 Part A dose escalation이다. 12.5mg부터 cohort 1을 시작하여 cohort 4까지 2배씩 증량한 뒤 cohort 5에서는 50mg 증량한 150mg로 투약하였다. Part B에서는 안전성을 바탕으로 2개 용량을 설정하여 safety, PK, efficacy를 확인, RP2D 설정하여 EGFR mut. 및 뇌전이 있는 환자를 대상으로 Part C를 진행할 예정이다.

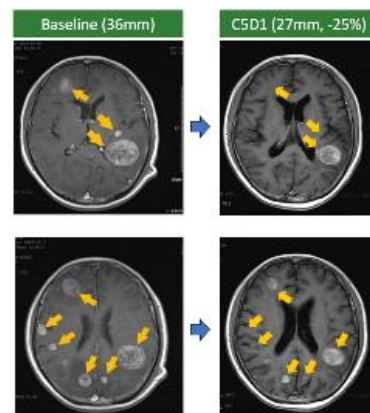
보로노이와 달리 제이인츠바이오는 Phase 1부터 exon19 or L858R/T790M/C797S 돌연변이 환자들을 한정적으로 모집하였으며 총 ORR은 약 15.7%(3/19), Grade 3 이상의 부작용은 1건(AST increased) 발생하였다. EGFR 관련 독성 rash, diarrhea, hematological toxicity 및 cardiotoxicity등은 발견되지 않았다. 100mg을 투여받은 Exon19/T790M/C797S 변이 뇌전이 환자에서 cPR, 300mg 투여받은 환자에서 SD가 확인되었다.

그림115 JIN-A02 임상 디자인



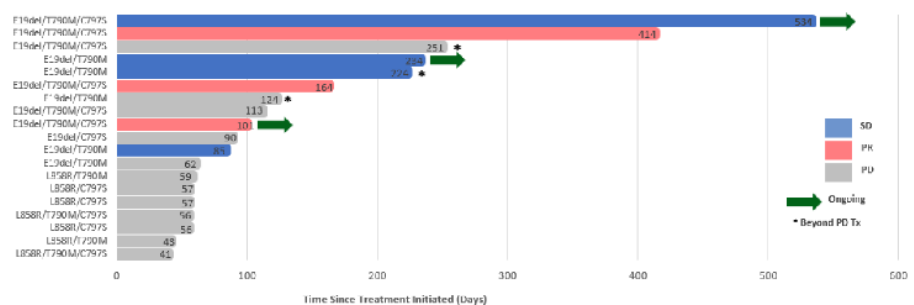
자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림116 뇌전이 환자 cPR



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림117 JIN-A02 swimmer plot



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

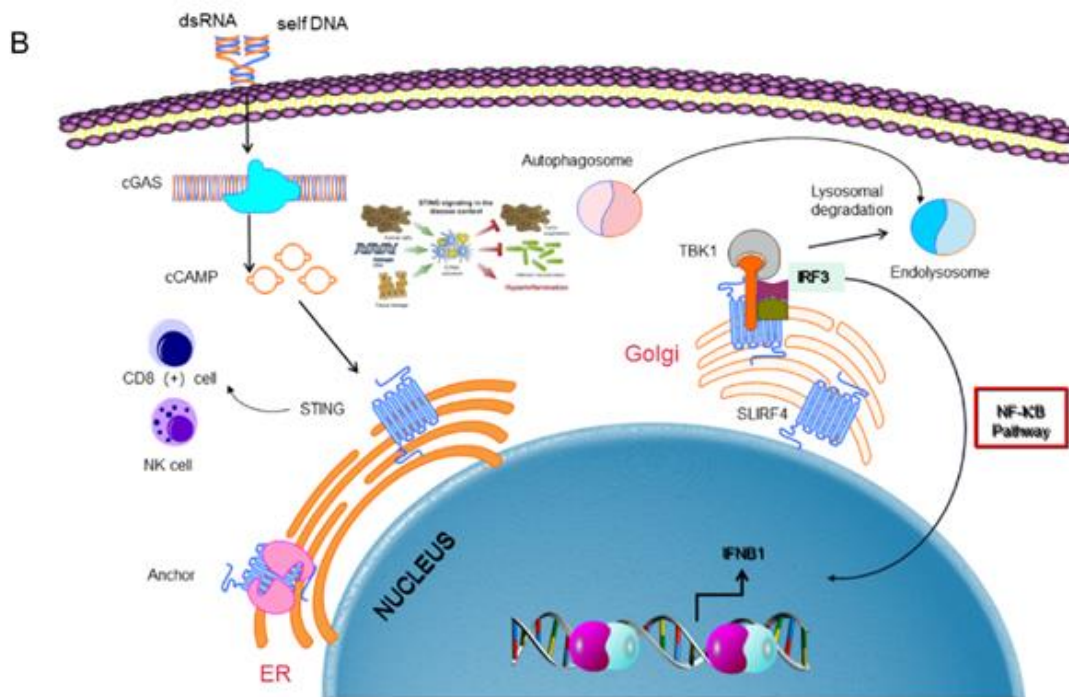
Appendix.

표9 승인받은 ADC 약물 모음

ADC	Target	mAb	Linker	Payload/Payload Class	Payload Action	DAR	Disease indication (Year of Approval)
Mylotarg(Gemtuzumab ozogamicin)	CD33	IgG4	acid cleavable	ozogamicin/calicheamicin	DNA cleavage	2-3	CD33+R/R AML (2000)
Adcetris(brentuximab vedotin)	CD30	IgG1	enzyme cleavable	MMAE/auristatin	microtubule inhibitor	4	R/R sALCL or cHL(2011) R/R pcALCL or CD30+ MF(2014); cHL, sALCL or CD30 + PTCL(2018)
Kadcyla(ado-trastuzumab emtansine)	HER2	IgG1	non-cleavable	DM1/maytansinoid	microtubule inhibitor	3.5	HER2+metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab & a taxane(2013); HER2+ early breast cancer after neoadjuvant taxane & trastuzumab-based treatment(2019)
Besponsa(inotuzumab ozogamicin)	CD22	IgG4	acid cleavable	ozogamicin/calicheamicin	DNA cleavage	6	R/R B-ALL(2017)
Polyvy(polatuzumab vedotin-piiq)	CD79b	IgG1	enzyme cleavable	MMAE/auristatin	microtubule inhibitor	3.5	R/R DLBCL(2019)
Padcev(enfortumab vedotin-efv)	Nectin4	IgG1	enzyme cleavable	Dxd/camptothecin	Top1 inhibitor	3.8	Locally advanced or metastatic urothelial cancer after a PD-1 or PD-L1 inhibitor and a Pt-containing chemotherapy (2019) or are ineligible for cisplatin-containing chemotherapy and previously received 1 or more lines of therapy (2021)
Enhertu(fam-trastuzumab deruxtecan-nxki)	HER2	IgG1	non-cleavable	DXd/camptothecin	TOP1 inhibitor	8	Unresectable or metastatic HER2+ breast cancer after 2 or more anti-HER2 regimens (2019); locally advanced or metastatic HER2+ gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma after a trastuzumab-based regimen (2021)
Trodely(sacituzumab govitecan-hziy)	TROP2	IgG1	acid cleavable	SN-38/camptothecin	TOP1 inhibitor	7.6	Locally advanced or metastatic TNBC after at least two prior therapies (2020); locally advanced or metastatic urothelial cancer after a Pt-containing chemotherapy and a PD-1 or PD-L1 inhibitor (2021)
Blenrep (belantamab mafodotin-blmf)	BCMA	IgG1	non-cleavable	MMAF/auristatin	microtubule inhibitor	4	R/R multiple myeloma after at least 4 prior therapies including an anti-CD38 mAb, a proteasome inhibitor, and an immunomodulatory agent (2020)
Zynlonta (loncastuximab tesirine-lpyl)	CD19	IgG1	enzyme cleavable	SG3199/PBD dimer	DNA cleavage	2.3	R/R large B-cell lymphoma after 2 or more lines of systemic therapy, including DLBCL not otherwise specified, DLBCL arising from low grade lymphoma, and high-grade B-cell lymphoma (2021)
Tivdak (tisotumab vedotin-tftv)	Tissue Factor	IgG1	enzyme cleavable	MMAE/auristatin	microtubule inhibitor	4	Recurrent or metastatic cervical cancer with disease progression on or after chemotherapy (2021)
Elahere(mirvetuximab Soravtansine)	FRα	igg	sulfo-SPDB	DM-4	microtubule inhibitor	3.4	Platinum-Resistant after 1 lines of systemic therapy, ovarian cancer

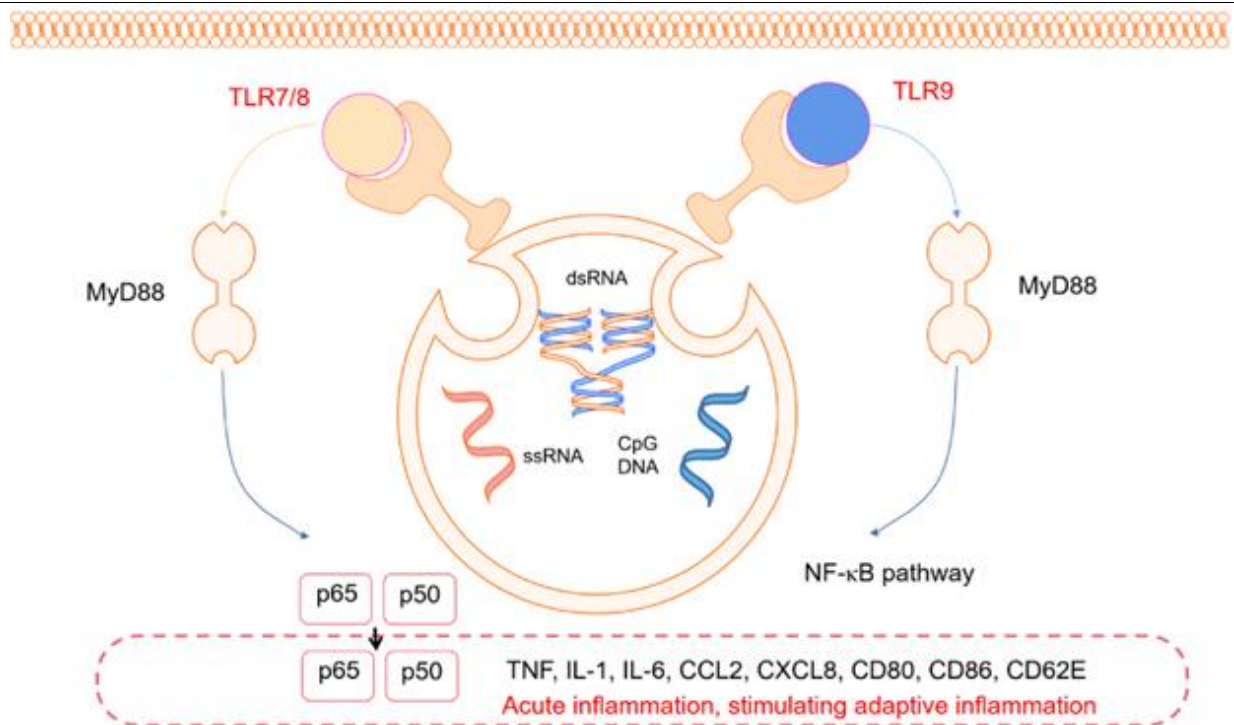
자료: 각 사 종합, DS투자증권 리서치센터

그림118 STING agonist 메커니즘



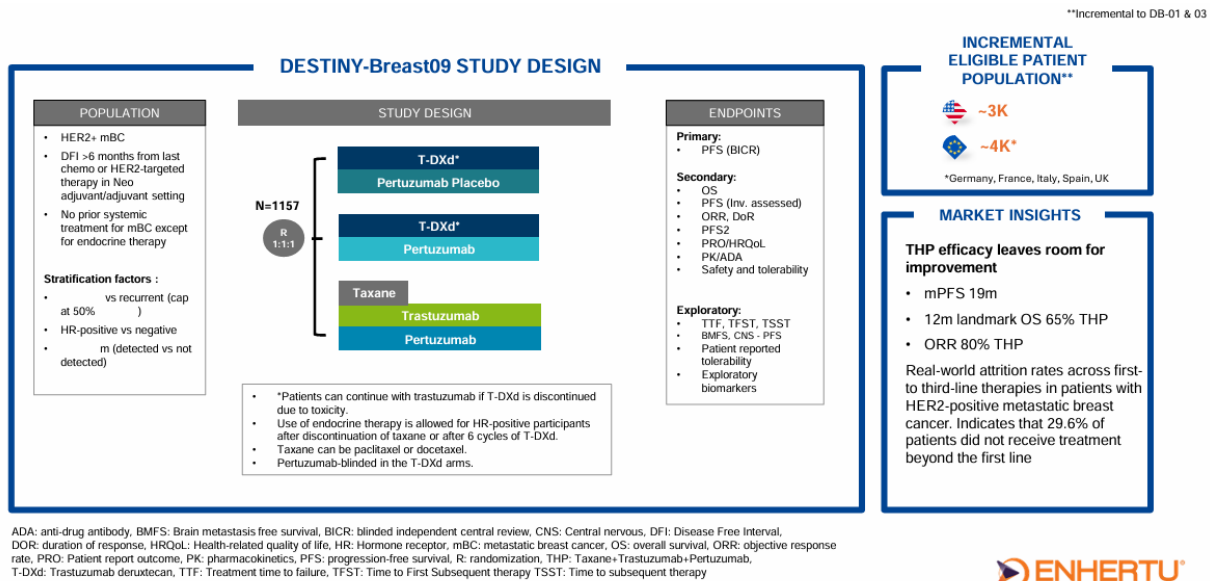
자료: 첸 푸 et al 2024, DS투자증권 리서치센터

그림119 TLR 7/8/9 agonist 메커니즘



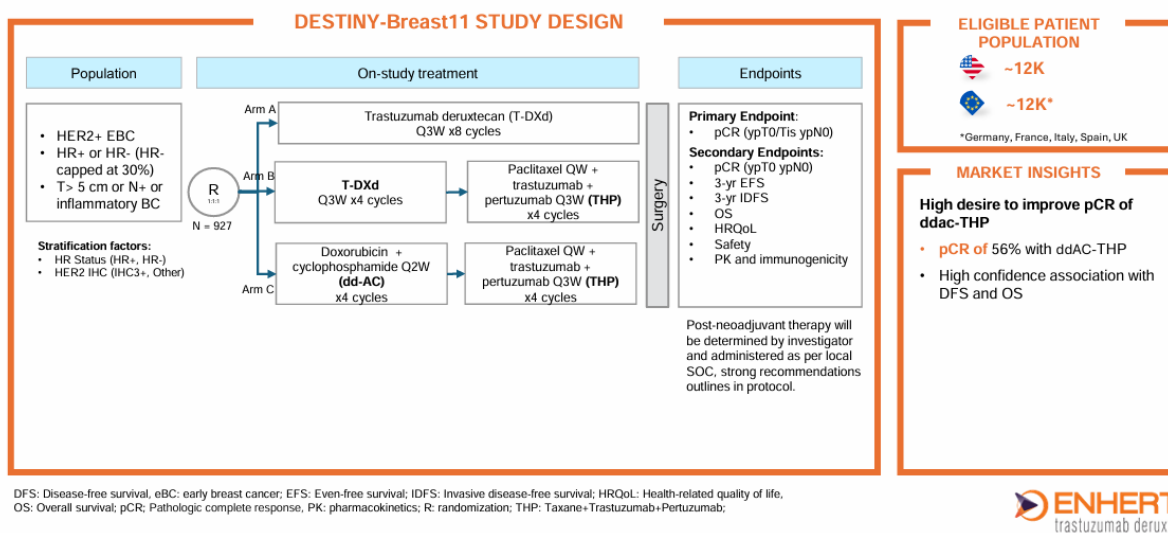
자료: 첸 푸 et al 2024, DS투자증권 리서치센터

그림120 DESTINY-Breast 09 임상 디자인



자료: 다이이치산쿄, DS투자증권 리서치센터

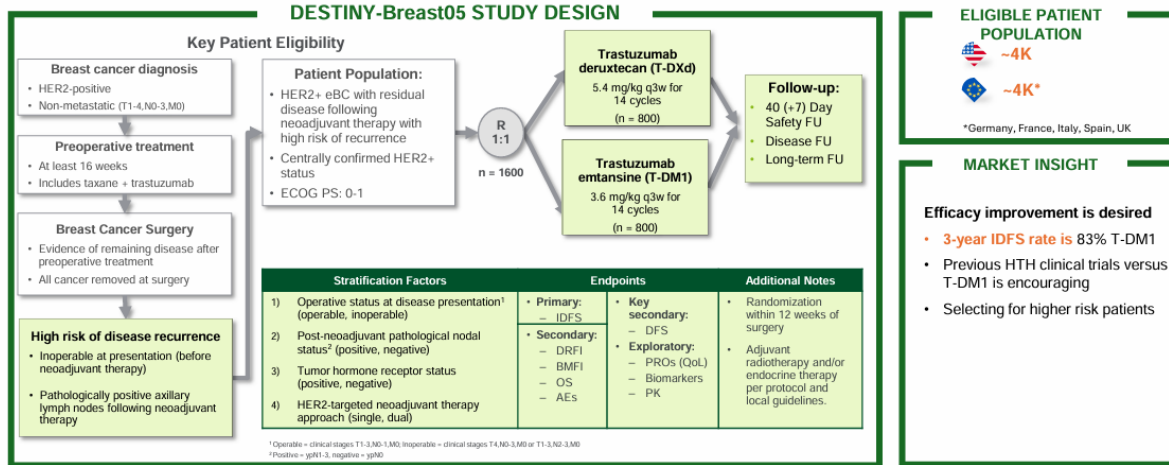
그림121 DESTINY-Breast 11 임상 디자인

Neo Adj HER2+ eBC: first launch in curative intent setting & earliest opportunity for use

자료: 다이이치산쿄, DS투자증권 리서치센터

그림122 DESTINY-Breast 05 임상 디자인

Adjuvant* HER2+ eBC: notable next step in the BC treatment journey, with competitor (Kadcyla®)

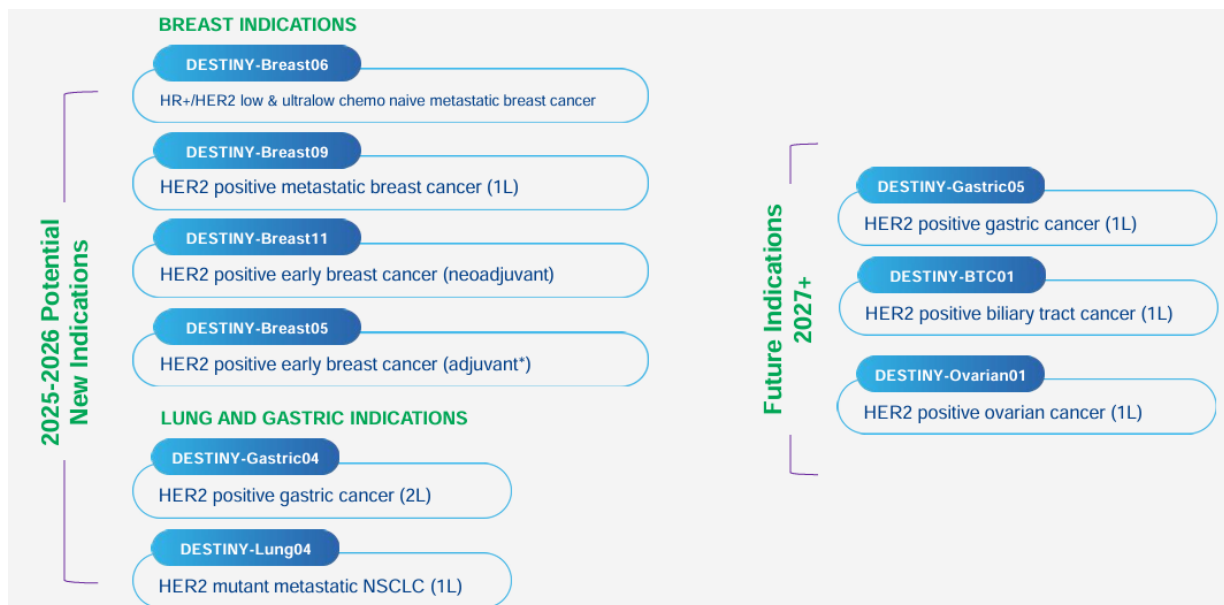


*Adjuvant therapy for patients with residual invasive disease following neoadjuvant therapy
 AE: adverse event; BMFI: Brain metastases-free interval; DFS: Disease-free survival; DRFI: Distant recurrence-free interval; eBC: early breast cancer; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FU: follow-up; HER2: Human epidermal growth factor receptor 2; IDFS: Invasive disease-free survival; OS: Overall survival; PK: pharmacokinetics; PRO: patient reported outcome; QoL: quality of life R=randomization



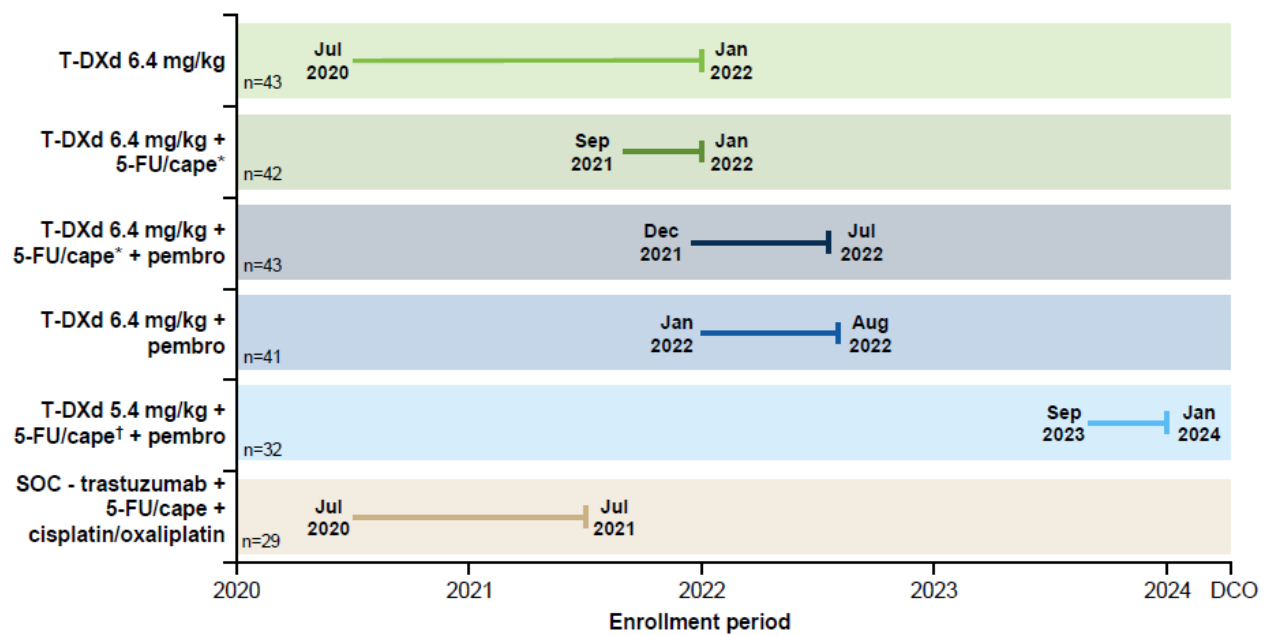
자료: 다이이치산쿄, DS투자증권 리서치센터

그림123 Enhertu 2025-2027년 임상결과 예상 도출 시점



자료: 다이이치산쿄, DS투자증권 리서치센터

그림124 DENSITY-Gastric03 임상 개요



자료: ESMO2024, DS투자증권 리서치센터

그림125 DENSITY-Gastric03 임상 결과

	T-Dxd 6.4mpk	T-Dxd 6.4mpk +5-FU/cape 1000mg/m2	T-Dxd 6.4mpk +5-FU/cape 1000mg/m2 +Pembro	T-Dxd 6.4mpk +Pembro	T-Dxd 5.4mpk +5-FU/cape 750mg/m2 +Pembro	Trastuzumab +5-FU/cape +cis/oxaliplatin (SoC)	Trastuzumab +5-FU/cape +cis/oxaliplatin +pembro (SoC)
n	43	41	43	41	32	29	350
Follow up 기간	17	21	17	15	5	18	50.2
mDoR	18	20	17	18	NE	14	11.3
ORR	49%	78%	58%	63%	59%	76%	72.6%
CPS>=1%	57%	77%	70%	78%	62%	85%	73.2%
CPS<1%	53%	73%	39%	44%	46%	71%	-
mPFS	9	20	10	8	미성숙	12	10
CPS>=1%	10	14	14	8	미성숙	10	10.9
CPS<1%	8	26	6	6	미성숙	11	9.5
mOS	18	23	23	16	미성숙	18	20.0
CPS>=1%	19	20	23	NE	미성숙	20	20.1
CPS<1%	24	21	16	11	미성숙	13	18.2
Grade 3 이상 AE	64%	76%	91%	80%	34%	59%	59%

자료: ESMO2024, DS투자증권 리서치센터

Company Analysis

- Top picks. **리가켄바이오** 141080
Multiple asset이 가져오는 기업의 연속성
- **셀트리온** 068270
Runimotamab의 CRS 독성을 해결한 HER2 TCE



리가캠바이오

141080

Multi-asset이 가져오는 기업의 연속성

김민정 제약·바이오
02-709-2656
kim.min_jeong@ds-sec.co.kr

2025.05.13

매수(유지)

목표주가(유지) 160,000원
현재주가(05/12) 97,000원
상승여력 64.9%

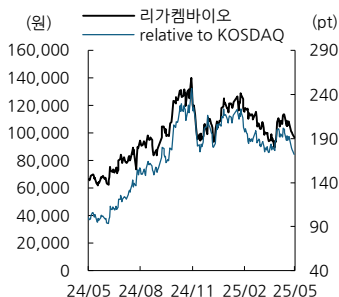
Stock Data

KOSDAQ 725.4pt
시가총액(보통주) 3,551십억원
발행주식수 36,610천주
액면가 500원
자본금 18십억원
60일 평균거래량 354천주
60일 평균거래대금 37,943백만원
외국인 지분율 10.8%
52주 최고가 143,600원
52주 최저가 60,600원
주요주주
팬 오로온 코프, 리미티드(외 10인) 29.6%
자사주(외 1인) 0.9%

주가추이 및 상대강도

(%)	절대수익률	상대수익률
1M	-10.1	-14.4
3M	-16.4	-13.7
6M	-26.8	-28.9

주가차트



Multi-asset이 가져오는 기업의 연속성

바이오텍의 본질적인 특성 중 하나는 ‘실패’다. 임상 개발의 불확실성으로 인하여 바이오텍에 투자할 때에는 항상 파이프라인의 ‘실패’라는 리스크를 염두에 두어야 한다. 이 때 단일 파이프라인 중심의 기업은 임상이 실패할 경우 곧바로 기업 존속에 위협을 받게 되지만 복수의 파이프라인을 보유한 기업은 ‘리스크 분산’이라는 강력한 가치를 보유하게 된다. 이는 마치 투자 포트폴리오에서 비상관 자산의 다변화를 통해 손실 리스크를 줄이는 것과 같은 논리이다. 이에 Multi-Asset 플랫폼을 보유한 리가캠바이오에 대하여 구조적인 프리미엄을 부여할 것을 제안한다. 리가캠바이오는 매년 평균 약 1개 이상의 신규물질을 도출해내고 있으며 현재는 약 4개의 물질만 임상단계에 돌입하여 있으나 ‘26년 기준 8개, ‘27년 기준 10개 이상의 파이프라인이 임상단계에 돌입할 예정이다.

AACR2025에서도 총 5건 발표

리가캠바이오는 이번 AACR2025에서도 총 5건의 연구결과를 발표하였다. LRRC15 ADC ‘SOT106’ 및 Sting agonist LCB39 등 신규물질의 전임상 결과로 이는 향후 리가캠바이오의 뿌리를 담당할 것으로 전망한다.

LCB39, 실패의 연속인 STING에 새로운 해답 제시

LCB39의 핵심은 active metabolite이다. LCB39는 STING agonist 저분자 화합물로 훌륭한 기전에도 불구하고 경쟁사들은 임상에서 생체이용률이 낮으며 내약 용량에서 효능이 미흡하다는 이유로 실패하였다. 이에 리가캠바이오는 정상세포 침투율을 낮춰 종양 선택적 축적되도록 하였으며 종양 세포 내에서 약 100배의 potent를 가진 active metabolite로 전환되는 구조로 개발되었다. 실제로 EC50에서 active metabolite는 경쟁사 물질 대비 약 30~1297배의 효능을 보였으며 in vivo에서도 효능이 입증되어 ‘26년 임상 돌입할 예정이다.

Financial Data

(십억원)	2022	2023	2024	2025F	2026F
매출액	33	34	131	288	331
영업이익	-50	-81	-5	132	160
영업이익률(%)	-150.8	-236.7	-4.0	45.7	48.3
세전이익	-48	-76	4	141	170
지배주주지분순이익	-45	-74	4	141	170
EPS(원)	-1,768	-2,621	99	3,926	4,717
증감률(%)	적지	적지	흑전	3,847.3	20.1
ROE(%)	n/a	-40.1	0.9	20.4	20.0
PER(배)	-24.2	-24.8	738.0	24.7	20.6
PBR(배)	5.4	12.5	4.3	4.6	3.8
EV/EBITDA(배)	-20.2	-22.2	9,087.9	21.0	16.4

자료: 리가캠바이오, DS투자증권 리서치센터, K-IFRS 연결기준

Multi-asset이 가져오는 기업의 연속성

Multi-asset 플랫폼에 대한 구조적 프리미엄 부여 제안

바이오의 특성 = 실패

바이오 = 실패
복수의 파이프라인 보유 기업은 '리스크 분산' 가능

바이오텍 기업의 본질적인 특성 중 하나는 '실패'다. 임상 개발의 불확실성으로 인하여 바이오텍에 투자할 때에는 항상 파이프라인의 '실패'라는 리스크를 염두에 두어야 한다. 이 때 단일 파이프라인 중심의 기업은 임상이 실패할 경우 곧바로 기업 존속에 위협을 받게 되지만 서로 다른 target 및 MoA를 기반으로 하는 복수의 파이프라인을 보유한 기업은 '리스크 분산'이라는 강력한 가치를 보유하게 된다.

이는 마치 투자 포트폴리오에서 비상관자산의 다변화를 통해 손실 리스크를 줄이는 것과 같은 논리이다. 이에 Multi-Asset 플랫폼을 보유한 리가캠바이오에 대하여 구조적인 프리미엄을 부여할 것을 제안한다.

'바이오 플랫폼'에 대한 가치

지난 10년간 '바이오 플랫폼'은 글로벌 바이오에서 강력한 비즈니스 모델 중 하나로 자리잡았다. '바이오 플랫폼'은 고유의 기술을 바탕으로 다양한 파이프라인을 반복적으로 창출할 수 있는 기반 기술을 의미한다. 대표적인 바이오 플랫폼 기업의 예시로 Alnylam(RNAi), CRISPR(CRISPR/Cas9), Denali(BBB shuttle), Ionis(ASO), Moderna(mRNA), Regeneron(VelociSuite 플랫폼) 등을 꼽을 수 있다.

복수 파이프라인 개발 →
데이터 획득 → 플랫폼 고
도화 → 신규 파이프라인
개발

이러한 바이오 플랫폼은 1) 복수의 파이프라인을 병렬적으로 개발할 수 있으며 이렇게 개발한 2) 파이프라인의 개별 데이터를 바탕으로 플랫폼 자체를 고도화 할 수 있다. 다시 이렇게 3) 고도화된 플랫폼은 신규 파이프라인 개발로 이어지는 선순환 구조를 형성하게 된다. Lead pipeline의 성공은 high correlated 후속 파이프라인의 리스크를 구조적으로 감소시킬 수 있으며 일부 파이프라인의 실패는 전체 기업 가치를 위협하지 않게 된다. 이러한 구조는 장기적으로 파이프라인 가치를 축적시킬 수 있으며 투자자 입장에서 높은 잠재 수익률을 기대할 수 있도록 한다.

플랫폼 PoC 입증 필수
; 리가캠바이오는 임상결과
를 통해 충분히 입증

이러한 바이오 플랫폼의 가치를 부여하기 위해서는 플랫폼의 임상적 유효성(Proof of concept)을 입증하는 과정이 필수적이다. 리가캠바이오의 ADC 플랫폼은 이미 ROR1 ADC 및 HER2 ADC 등의 선도물질의 임상 결과를 통해 충분히 입증되었다고 판단하며 '바이오 플랫폼'에 대한 가치를 부여할 수 있는 시기로 판단한다.

AACR2025에서도 총 5건의 발표 진행

지속적인 신규 물질 발굴
확장될 임상

이번 AACR2025에서도 리가켄바이오는 1건의 구두 발표 및 4건의 포스터를 발표하며 국내 최고의 바이오텍 위상을 뽐냈다. 1건의 구두 발표는 파트너사 sotio의 중피종을 타겟하는 LRRC15 ADC 였으며, 그 외 STING agonist, CA242 ADC 등과 같은 신규 물질들에 대한 발표들도 포스터를 통해 이어졌다. 이번 보고서에서는 주목할만한 두 파이프라인 LRRC15 ADC 'SOT106' 및 STING agonist 'LCB39'에 대하여 자세히 분석하겠다.

이렇듯 리가켄바이오는 매년 평균 약 1개 이상의 신규 물질을 도출해내고 있으며 현재는 약 4개의 물질이 임상단계에 돌입하여 있으나 2026년 기준 8개, 2027년 기준 10개 이상의 파이프라인이 임상을 진행하고 있을 예정이다.

표10 리가켄바이오 AACR2025 발표 정리

Abstract #	Target	제목	간단한 내용
4882	STING	LCB39, a novel systemically deliverable STING agonist with strong preclinical activity and tolerability	- LCB39는 낮은 세포 투과성을 갖도록 설계된 신규 Anti-CDN STING 작용제로, 전신 내약성을 높이면서도 종양 조직에 선택적으로 작용해 강력한 항종양 면역 반응을 유도 - GSK 나 XMT-1616과 같은 diABZI 계열 화합물과 비교했을 때, LCB39는 THP-1 리포터 활성은 약 100 배 낮고, 직접 결합 효능은 약 5 배 낮은 것으로 나타남 - 전임상에서 우수한 안전성과 효능을 입증했으며, '26년 초 임상에 진입할 예정"
1164	LRRC15	SOT106, a novel best-in-class antibody-drug conjugate targeting LRRC15, to treat sarcomas and other advanced solid cancers	- SOT106은 LRRC15를 표적으로 하는 ADC로, 인간화 단일클론 항체와 MMAE(monomethyl auristatin E)를 β-글루쿠로니다제(GUSB) 절단형 링커로 연결해 종양 특이적 약물 방출을 유도 - 1 mg/kg의 임상 적용 가능한 저용량으로 완전관해를 유도했고, 기존 임상 ADC 대비 더 낮은 용량과 투여 빈도로도 효과를 보임 - 탐색적 마카크 원숭이 실험에서도 4.5~6일의 반감기, 초기 약물 방출 없음, 약 10 mg/kg의 HNSTD, 40의 치료 지수(therapeutic index) 등 우수한 약동학적 특성과 안전성을 확인 - 14일 이상 높은 혈중 안정성, MMAE 기반의 DLT도 확인"
2885	CA242 (CanAg)	IKS04, an antibody drug conjugate with a highly potent DNA crosslinker payload for the treatment of gastrointestinal cancers	- IKS04는 인간 CA242(CanAg)를 표적하는 ADC로, CA242는 대장암, 췌장암, 담낭암, 위암 등에서 높게 발현되며 정상 조직에서는 발현이 제한적인 glycotope - in vivo 마우스 이중이식 모델에서는 0.5~1 mg/kg 단회 투여만으로 위암 및 대장암에 대해 탁월한 항암 효과를 나타냈으며, 기존 마이탄시노이드(Maytansinoid) 기반 ADC는 2 mg/kg에서도 비활성 - unconjugated antibody를 5~50배 과량 병용 투여하여 종양 침투와 약물 전달을 개선하였고, 단독 투여보다 더 낮은 용량에서 더 강력한 효과"
1570	-	PermaLink®, a stable and scalable bioconjugation platform as an alternative to maleimide-based conjugation	- PermaLink® 플랫폼은 기존 말레이미드(maleimide) 기반 접합 화학에서 발생하는 retro-Michael 교환 반응의 불안정성을 극복한 간단하고 안정적이며 유연한 ADC 기술 - TCEP 및 페이로드의 비율을 조절하여 야생형 항체는 DAR 4-8, 엔지니어링된 항체는 DAR 10까지 달성할 수 있음 - ADC는 높은 수율(70-90%), 낮은 응집도(agggregation), HPLC 및 질량분석에서 일관된 DAR 값 보임 - JEG-3 암세포에 대해 피코몰(pM) 수준의 IC50을 나타냈고, 단일 2.5 mg/kg 투여로 JEG-3 종양 완전 관해를 유도
7209 / 15	O-glycosylated proteins	Status-agnostic therapy of breast cancer using antibodies targeting O-glycosylated proteins	- LCB22A는 암 특이적 O-glycans를 표적으로 하여 종양 조직에서만 약물을 방출하며, 유방암에서 강력하고 안전한 항암 효과를 보임 - 해당 글리코프로테인에 대해 low nanomolar 수준의 결합력(0.83nM)을 보임 - 전임상 연구에서 L100 ADC(LCB22A)는 다양한 암 세포주에 대해 강력하고 선택적인 세포 독성을 보였으며(EC50 ≈ 4.4nM), 유방암 CDX 및 PDX 모델에서도 종양 제거 효과를 보였습니다(MED ≈ 2mpk). 비인간 영장류 독성시험에서도 의미 있는 이상 반응 없이 잘 내약 - 기존 ADC 치료의 한계였던 정상 조직 독성을 피할 수 있는 유망한 치료 전략

자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

LCB39, 실패의 연속인 STING에 새로운 해답 제시

STING agonist의 전신 독성을 최소화 하는 LCB39

빅파마들도 실패의 연속이었던 STING agonist

TME 내 억제된 면역 시스템 활성화 기전

기존의 ADC가 toxin을 payload로 항체에 결합시켜 종양세포를 사멸하고자 한다면 ISAC(Immune-stimulating antibody conjugated, 면역자극항체접합체)은 toxin 대신 면역을 활성화시키는 payload를 부착하여 TME 내 억제된 면역 시스템을 활성화 시켜 항암 효과를 얻고자 한다. Payload 중 STING agonist는 type 1 IFN 분비를 촉진하여 APC를 성숙시키고 T cell priming을 유도하는 방식으로 cold tumor를 hot tumor로 전환시키는 것으로 알려져있다.

그러나 ISAC의 임상 결과는 원할하지 않다. ISAC으로 Sting agonist를 활용하는 Mersana의 XMT-2056(HER2-STING ISAC)는 Phase 1에서 환자 사망으로 임상 중단되어 용량을 낮춰 dose escalation을 진행하고 있다. XMT-2056은 올해 내 initial data를 발표할 것으로 예상된다.

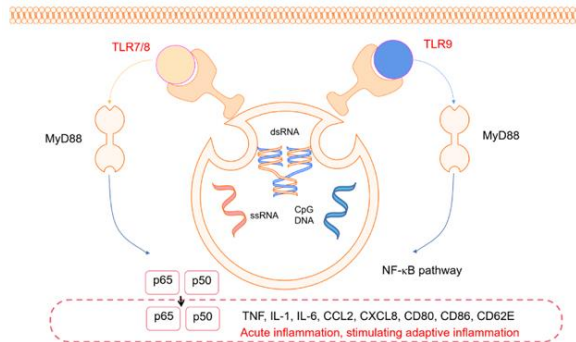
ISAC은 적정 용량을 찾기 매우 어려움
;STING agonist 수준에서 비교 필요

이러한 독성 이슈는 ISAC의 특성과 연관된다. ISAC은 일반적인 payload와 달리 세포독성뿐만 아니라 immune stimulating 효과까지 조절하여야한다. 그러나 현재까지 사용된 payload는 일정 수준 이상의 농도에서만 immune stimulating 효과를 발휘하며 해당 농도에서는 CRS(cytokine release syndrome)을 유발하여 적정 용량을 찾기 매우 어렵다. 따라서 현재 STING agonist 자체의 차별화가 필요로 되는 시점으로 payload가 될 STING agonist 수준에서 비교하고자 한다.

빅파마 대부분 실패
>LCB39 해답 제시

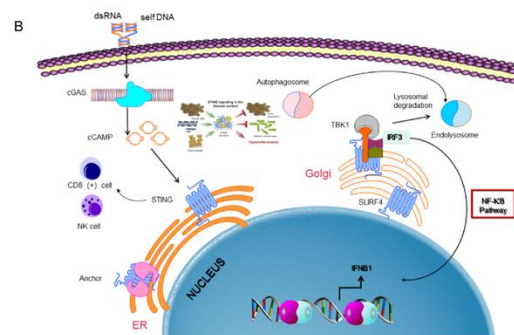
STING agonist는 ADC의 payload 뿐만 아니라 단독 투여 및 PD-L1 등의 ICI, ADC와 병용 투여하는 방식으로도 항종양효과를 도모할 수 있다. STING agonist의 활용도와 글로벌 관심을 고려하였을 때 우수한 결과를 확인할 경우 높은 가치를 부여할 수 있다. 현재 MSD, Eisai, GSK 및 Pfizer의 Sting agonist는 낮은 효능 대비 높은 부작용으로 인하여 개발이 중단되었으며 최근 5월 8일 Takeda의 TAK-676 역시 임상이 중단되어 현재는 Boehringer Ingelheim의 BI-1703880 등의 제한적인 기업이 PD-L1 병용으로 임상을 진행하고 있다. 리가캠바이오는 STING agonist의 전신독성을 최소화하기 위하여 정상세포의 permeability를 최소화 하고 종양세포 내에서 active metabolite로 전환되는 LCB39를 개발하였으며 2026년경 임상에 진입할 예정이다.

그림126 TLR 7/8 agonist 메커니즘



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림127 STING agonist 메커니즘



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

표11 현재 임상예 적응 중인 ISAC 예시

발표	타겟 항체	Payload
Li BT, ASCO 2023 (BDC-1001)	Trastuzumab	TLR7/8 agonist
Pegram M, ASCO 2024	Trastuzumab +/- Pertuzumab	TLR7/8 agonist
Chen Y, AACR 2024	TROP2-mAb	TLR7/8 agonist
Blum L, AACR 2022	CEACAM5-mAb (BDC-2034)	TLR7/8 agonist
Kenkel J, AACR 2022	PDL1-mAb	TLR7/8 agonist
Robinson, ASCO 2022 (TAK500)	CCR2-mAb, myeloid cell targeting	STING agonist

자료: 각 사 종합, DS투자증권 리서치센터

표12 STING agonist 임상 진행 상황 비교

개발사	파이프라인	임상 진행 상황 및 주요 결과	현재 상황	병용 진행 여부
MSD	MK-1454	1. 임상 2 상 두경부암 대상: pembrolizumab 병용 ORR 50%, PFS 6.4 개월 2. 임상 1 상 pembrolizumab 병용 ORR 24%, G3 이상 TRAE 약 14%	개발 중단	Pembrolizumab (PD-1)
	MK-2118	단독 반응을 0%, pembrolizumab 병용 6.9%, 3 등급 이상 부작용 다수	개발 중단	Pembrolizumab (PD-1)
Eisai	E7766	20년 11월 임상 1 상 철회	개발 중단	NA
GSK	GSK-374541	97명 대상 단독/Dostarlimab 병용 임상 Phase 1 23년 11월 임상 중단 결정	개발 중단	Dostarlimab (PD-1), 젬퍼리
Pfizer	PF-07820435	엄게 유일의 경구제. 25년 3월 고형암 임상 1 상 중단 결정	개발 중단	Sasanilimab (PD-1/2)
BioNTech	RVU-312	22년 11월 Ryvu therapeutics로부터 라이선스 인 25년 1월, 포트폴리오 전략 변경의 이슈로 권한 반환	개발 중단	-
Astrazeneca	-	21년 7월 F-star therapeutics로부터 라이선스 인 이후 자세한 개발 상황 미공개	-	-
BMS	BMS-986301	54명 대상 nivolumab 또는 ipilimumab 병용 중 최근 완료 및 후속 결과 미공개	임상 진행 중	Nivolumab (PD-1) 또는 Ipilimumab (CTLA-4)
Takeda	Dazostinag (TAK-676)	단독 투여 50명, 병용 투여 79명 Phase 1/2 G3 이상 TRAE 병용에서 48.9%, CRS 모두 Grade 2-3, MTD 도달 X 병용투여에서 cORR 약 5.8%, 임상 2 상 진입 (두경부암/대장암) 25년 5월 8일, Phase 2 중단 발표	개발 중단	Pembrolizumab (PD-1)
Boehringer Ingelheim	BI-1387446	Phase 1 ORR 단독 46.2% 및 ezabenlimab 병용 53.3% 개발 중단	개발 중단	Ezabenlimab (PD-1)
	BI-1703880	2nd generation sting agonist. 23년 3월 환자 등록 시작, 66명 대상 ORR 13.3%, DLT 1건 발생. 2025년 내 임상 1 상 결과 발표 예상	임상 진행 중	Ezabenlimab (PD-1)
리가켄바이오	LCB39	2026년 내 임상 1 상 진입 전망	Predclinical	PD-1 병용 고려 중

자료: 각 사 종합, DS투자증권 리서치센터

LCB39, 종양 선택성 극대화된 STING agonist

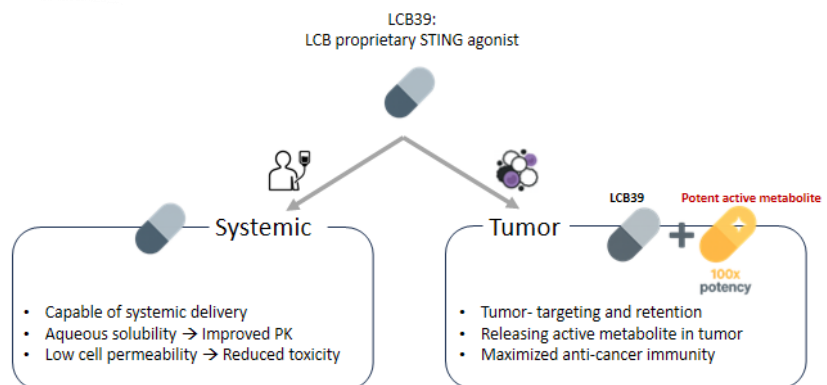
정상세포에 잘 안들어가고
종양에서는 active
metabolite로 전환되고

LCB39는 STING agonist 기전의 저분자 화합물이다. 기존의 STING agonist 기전이 종양 억제에 매우 효과적이지만 임상에서 생체이용률이 낮으며 내약용량에서 효능이 미흡하다는 점에 착안하여 종양 선택성을 극대화 하고자 하였다. 이에 LCB39는 정상세포 permeability를 낮춰 종양 선택적으로 축적되도록 하였으며 종양 세포 내에서 약 100배의 potent를 가진 active metabolite로 전환되는 구조로 개발되었다.

실제로 다양한 STING 유전자 type에서 경쟁사보다 우월한 효능 확인

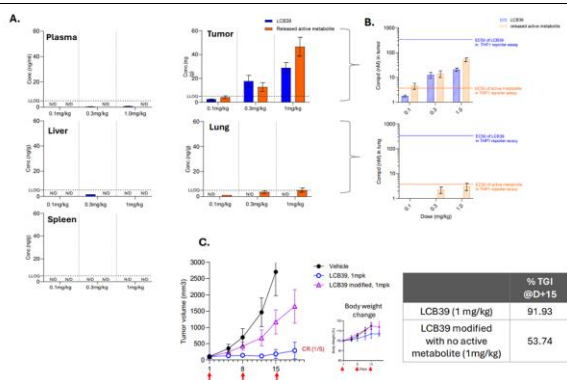
이번 AACR2025에서 발표한 바에 따르면 LCB39는 투여 24시간 후 관찰하였을 때 Plasma, Spleen, Liver 등에서 거의 관찰되지 않으며 종양 특이적으로 높게 관찰되었다. 특히 종양에서 active metabolite form이 더욱 크게 관찰되는 모습을 확인할 수 있었다. 실제로 다양한 STING 유전자 type에서 LCB39, active metabolite form 및 경쟁사의 효능(EC50)을 비교하였을 때 모든 variants type에서 active metabolite는 경쟁사 대비 약 30~1297배의 효능을 보임을 입증하였다.

그림128 LCB39 unique propriety



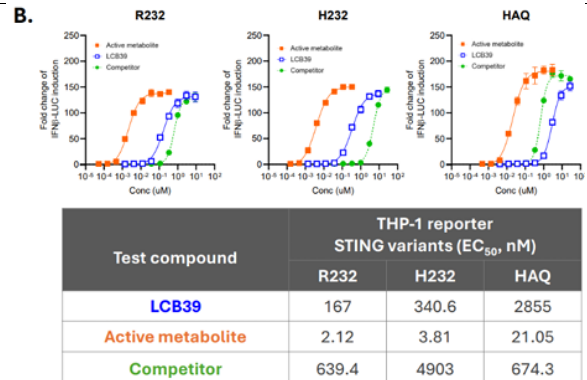
자료: 리가캠바이오, DS투자증권 리서치센터

그림129 투여 24시간 후 LCB39 조직분포



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림130 STING 유전자에 따른 active/LCB39/competitor 효능



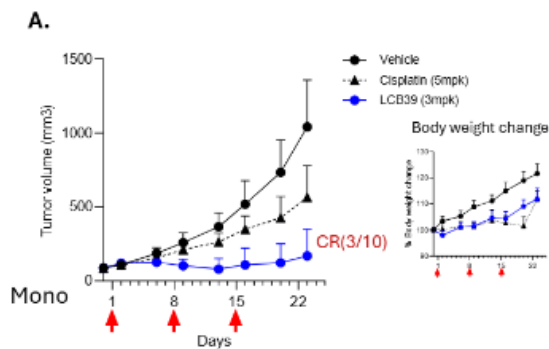
자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

STING은 일반적으로 CD8+ T cell의 종양 침투를 증가시키는 효능을 보유하고 있기 때문에 대부분의 STING agonist는 PD-1 inh. 등의 ICI와 병용 투여하도록 개발된다. 이에 리가캠바이오 역시 다양한 mouse model에서 단독 투여 효능뿐만 아니라 ICI 및 ADC와 병용 투여하였을 때의 효능을 확인하였다.

병용 시에도 우수한 시너지 효과 확인

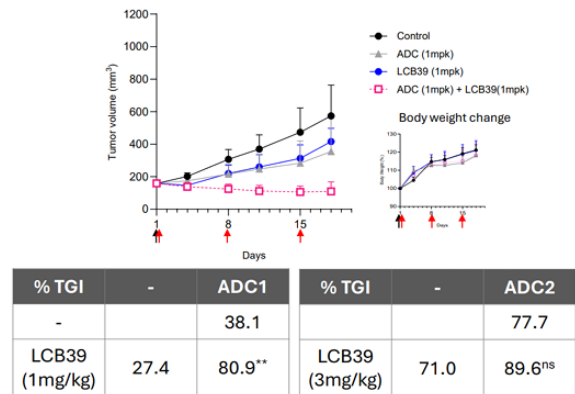
단독투여 및 ICI/ADC 병용투여 모두 체중 감소는 관찰되지 않아 양호한 내약성을 확인하였으며 단독투여에서 CR 약 30%(3/10) 및 TGI(Tumor Growth Inhibition) 약 83%로 우수한 결과를 확인하였다. ADC 1,2를 각각 병용 투여하였을 때 ADC1에서 단독 TGI가 약 38.1%인 반면 LCB39 병용 투여 시 약 80.9%로 병용투여 시 통계적 유의성을 확보하였다. PD-1 inh과 병용 투여 시 약 40%(2/5)에서 완전관해를 확인하였으며 157일차 tumor rechallenge 시에도 면역기억을 확인할 수 있었다.

그림131 LCB39 단독투여에서 항종양효과



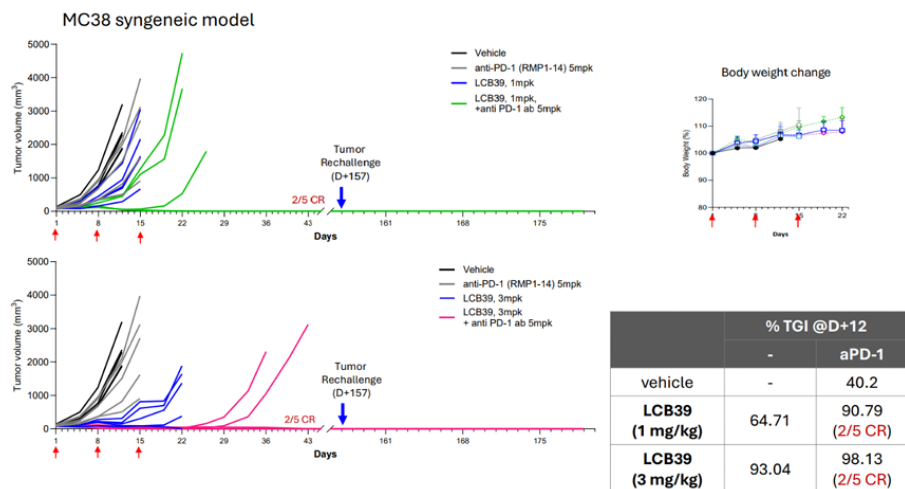
자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림132 LCB39 combi w. ADCs



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림133 LCB39 combi w. PD-1 blockade



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

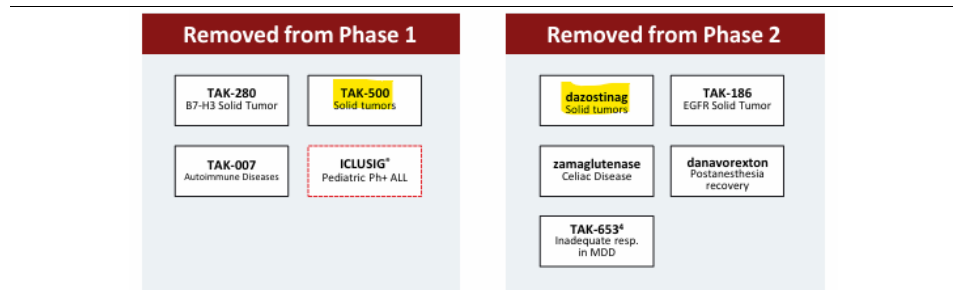
다케다 최근 STING agonist 개발 중단

최근까지 가장 큰 경쟁자로 간주되었던 다케다는 '25년 5월 8일 자사 실적발표에서 STING agonist, Dazostinag(TAK-676)를 포함하여 STING ADC 'TAK-500' 모두 임상 중단함을 발표하였다.

임상 1상에서 BoR 저조, PAD 설정에도 어려움 설정 적응증도 작음

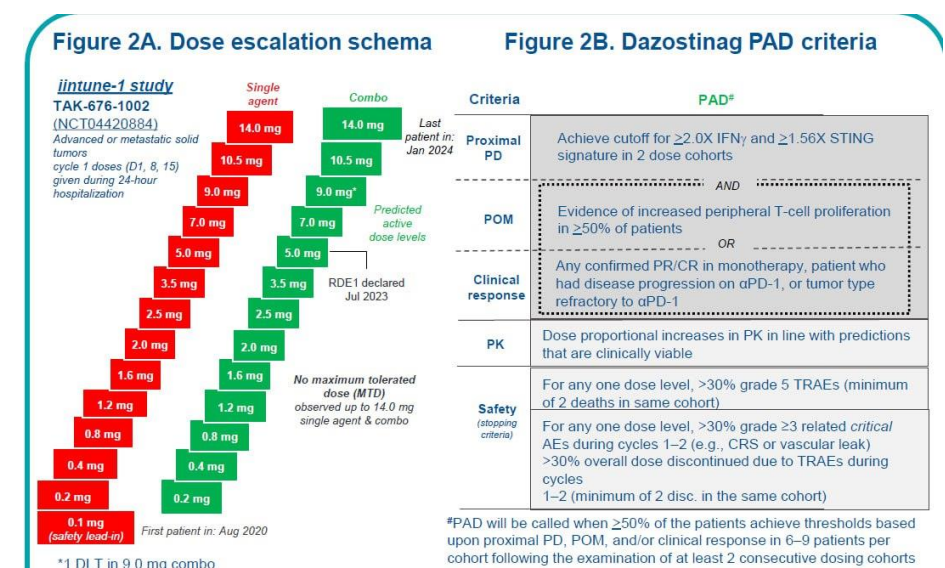
TAK-676은 임상 1상 Iintune-1에서 0.1mg부터 14.0mg까지 용량을 증량하였으나 14.0mg에서도 MTD에 도달하지 않아 PAD(Presumed Active Dose)를 찾는 데 어려움을 겪었다. 단독요법군에서 BoR은 측정되지 않았으며 병용요법군에서 BoR은 약 5.8%로 저조하였으나 CD8+ T세포 침윤, IFN- γ 시그니처 등으로 특정 환자에서 더 효과적일 수 있다는 가능성 하에 임상 2상에 진입하였다. PAD는 5.0 or 14.0mg으로 넓게 설정되었으며 SCCHN 및 3L+의 MSI-H/dMMR or MSS/pMMR 대장암을 대상으로 진행하였다. 그러나 PAD가 넓으며 특정환자를 분류하기에 확장용량 코호트 대상 적응증의 크기가 비교적 작다는 점, 임상 1상에서 주목할만한 효과를 확인하기 어려웠다는 점에 기인하여 임상을 중단하였을 것으로 판단한다.

그림134 Dazostinag(TAK-676) 및 TAK-500(CCR2-STING agonist ISAC) 1Q25 개발 중단 발표



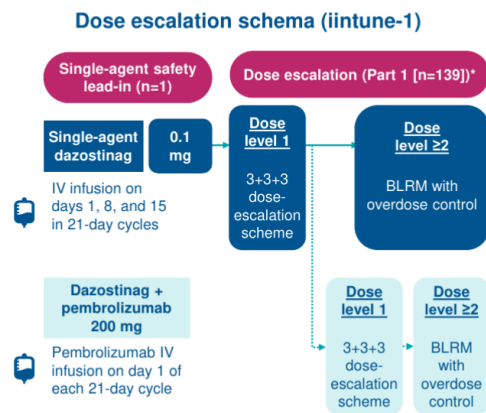
자료: Takeda, DS투자증권 리서치센터

그림135 Dazostinag(TAK-676)의 PAD criteria



자료: Takeda, DS투자증권 리서치센터

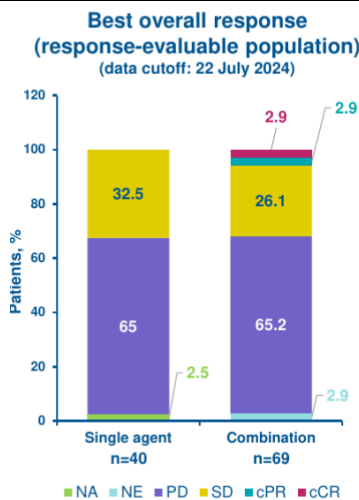
그림136 Dazostinag(TAK-676) Phase 1 dose escalation



자료: ESMO2024, DS투자증권 리서치센터

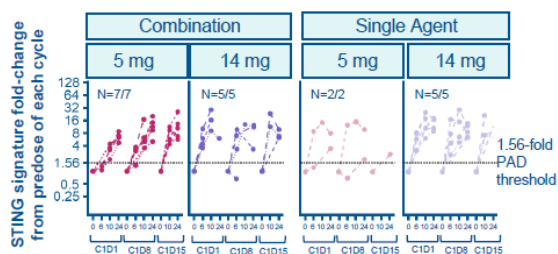
주: 0.1mg부터 14.0mg까지 dose escalation 하였으나 optimal dose 찾지못함

그림138 Dazostinag(TAK-676) BoR



자료: ESMO2024, DS투자증권 리서치센터

그림140 Dazostinag(TAK-676) Gene signature 변화



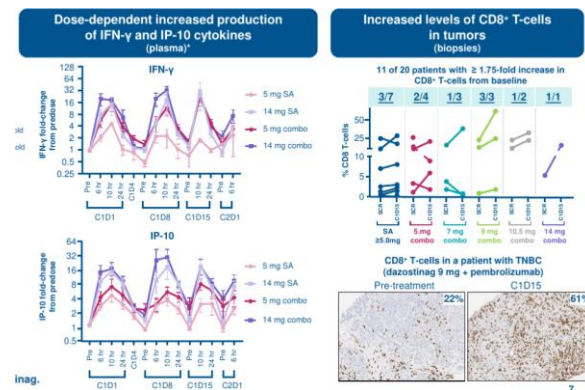
자료: ESMO2024, DS투자증권 리서치센터

그림137 Dazostinag IFN/IP-10 cytokine 및 CD8+ T cell 변화

n (%), unless otherwise stated (data cut-off date: 22 July 2024)	Single-agent dazostinag 0.1-14 mg n=50	Dazostinag with pembrolizumab 0.1-14 mg n=90	Overall N=140
Number of treated cycles, median (range)	3.0 (1-23)	3.0 (1-42)	3.0 (1-42)
Number of doses, median (range)	8.0 (1-65)	8.5 (1-112)	8.0 (1-112)
T _{1/2} (hour), mean (standard deviation)	1.4 (0.71)	1.5 (0.78)	1.4 (0.75)
TEAEs	50 (100)	90 (100)	140 (100)
Dazostinag-related TEAEs	37 (74.0)	75 (83.3)	112 (80.0)
Most common TEAEs, ≥25 patients overall			
Fatigue	16 (32.0)	33 (36.0)	49 (35.0)
Pyrexia	13 (26.0)	15 (16.7)	28 (20.0)
Chills	14 (28.0)	13 (14.4)	27 (19.3)
Nausea	19 (38.0)	31 (34.4)	50 (35.7)
Diarrhoea	11 (22.0)	19 (21.1)	30 (21.4)
Vomiting	10 (20.0)	19 (21.1)	29 (20.7)
Decreased appetite	14 (28.0)	20 (22.2)	34 (24.3)
Headache	13 (26.0)	21 (23.3)	34 (24.3)
Cytokine Release Syndrome (CRS)	12 (24.0)	27 (30.0)	39 (27.9)
Grade ≥3 TEAEs	20 (40.0)	44 (48.9)	64 (45.7)
Grade ≥3 dazostinag-related TEAEs	3 (6.0)	7 (7.8)	10 (7.1)
Serious TEAEs	18 (36.0)	41 (45.6)	59 (42.1)
Serious dazostinag-related TEAEs	3 (6.0)	10 (11.1)	13 (9.3)
On-study deaths (unrelated to dazostinag)	2 (4.0)	6 (6.7)	8 (5.7)
TEAEs leading to dazostinag dose discontinuation	5 (10.0)	5 (5.6)	10 (7.1)
TEAEs leading to dazostinag dose modification	20 (40.0)	39 (43.3)	59 (42.1)

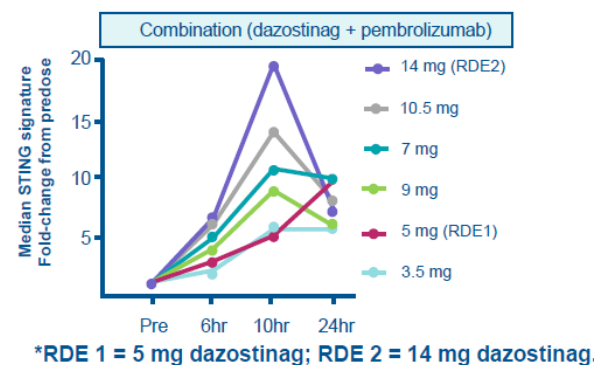
자료: ESMO2024, DS투자증권 리서치센터

그림139 Dazostinag IFN/IP-10 cytokine 및 CD8+ T cell 변화



자료: ESMO2024, DS투자증권 리서치센터

그림141 Dazostinag IFN/IP-10 cytokine 및 CD8+ T cell 변화



자료: ESMO2024, DS투자증권 리서치센터

LRRC15, 육종의 새로운 치료법

SoC가 없는 육종, Unmet needs는 매우 높다

LRRC15는 CAFs target으로 현재 효과적인 SoC가 없는 sarcoma(육종)의 새로운 target으로 대두되고 있다. 이번 AACR2025에서는 LRRC15 target ADC에 대한 선두주자인 국내 리가캠바이오 및 Zai-lab 두 회사 모두 발표하여 비교가 용이하였다.

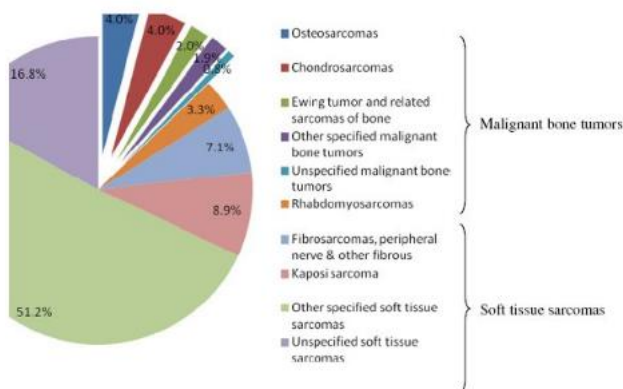
Unmet needs가 높은
Sarcoma
표준치료법 ORR 약 6-12%

현재 sarcoma의 표준 치료는 수술, 방사선치료, 화학항암제로 100여종이 넘는 다양한 아형으로 인하여 효과적인 표적치료제가 부족하여 unmet-needs가 매우 높은 질환이다. 현재 표준 치료법의 ORR은 약 6-12% 수준으로 매우 낮다. Sarcoma는 미국에서 약 229,000명이 앓고 있는 질환으로 성인에서는 약 1% 수준으로 발병하지만 소아암에서는 전체 암의 약 15%에 해당하여 상당 수준을 차지하고 있으며 주로 젊은 나이에 발병하여 시장성이 높다. Sarcoma는 크게 bone sarcoma(ex. Osteosarcoma 등)과 soft tissue sarcoma(ex. liposarcoma, fibrosarcoma 등)로 나뉘며 전체 sarcoma 중 약 12.7% 환자가 bone sarcoma에 해당된다.

LRRC15는 특히 bone sarcoma에서 높은 발현

리가캠바이오는 AACR2025에서 종양의 종류에 따라 LRRC+ 환자군의 비율은 상이하며 그 중 sarcoma(육종)에서는 Osteosarcoma(골육종), Chondrosarcoma(연골육종) 등의 특히 LRRC는 Bone sarcoma 계열에서 10% 이상 LRRC 발현하는 환자 비율이 높음을 확인하였다. 리가캠바이오는 이번 AACR2025 presentation에서 LRRC는 종양의 종류에 따라 발현 비율 역시 상이하여 보다 많은 환자를 타겟하기 위해서 자사의 파이프라인은 low LRRC까지 타겟을 목표함을 구두로 밝혔다.

그림142 Sarcoma 중 bone sarcoma 비율



자료: Zachary Burningham et al 2012, DS투자증권 리서치센터

그림143 종양의 종류에 따른 LRRC+ 비율

Tumor type	% of patients with ≥10% of LRRC15+ cells*	# of samples tested
Osteosarcoma (adult)	77	51
Osteosarcoma (children)	59	37
Chondrosarcoma	58	38
UPS	41	79
Leiomyosarcoma	40	30
Rhabdomyosarcoma	30	23
Fibrosarcoma	8	25
Synovial sarcoma	10	41
Liposarcoma	0	24
Other STS subtypes	35	11

자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

LRRC15 ADC는 Abbvie가 미미한 효능으로 종료

LRRC15:
정상조직에서 거의 발현 X
PD-L1 등의 ICI와 병용 투
여 가능

LRRC15(Leucine-rich repeat containing protein 15)는 세포-세포 및 세포-ECM 상호작용에 관여하는 막관통 단백질이다. 인테그린과 결합하여 FAK 신호를 통해 종양 전이를 유발시키는 단백질로 정상 조직에서 발현율은 매우 낮으며 중간엽 종양세포 및 종양 기질 내 TGF- β 에 의해 유도된 종양섬유아세포(TGF- β -driven cancer-associated fibroblasts, CAFs)에서 직접적으로 발현된다. LRRC+ 저해 시 CD8+ T cell의 면역억제를 완화하여 PD-L1 등 ICI와 병용하여 효능을 증대시킬 수 있음이 알려져 있다.

Abbvie 임상 중단
Zai lab '25년 IND 제출
리가켄바이오 '26년 IND

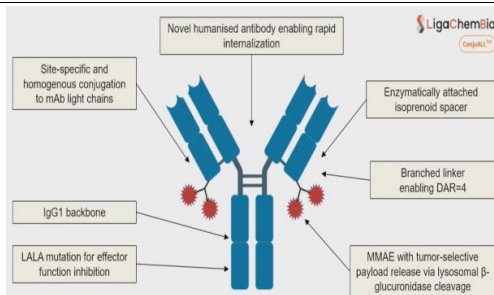
LRRC15 ADC로는 Abbvie의 ABBV-085(Samrotamab vedotin)가 가장 먼저 개발되었으나 Phase 1에서 3.6mg/kg 2주 간격 투여했을 때 약 80%가 Grade 3 이상의 TRAE를 나타낸 반면 Osteosarcoma+UPS에서도 ORR 약 20%(5/20)로 미미한 효능을 발표하면서 임상이 중단되었다. 현재 LRRC15 ADC의 주요한 경쟁자는 중국의 Zai-lab과 국내의 리가켄바이오가 있으며 두 가지 파이프라인 모두 전임상 단계로 Zai-lab의 ZL-6201이 올해 내 IND 제출, 리가켄바이오의 SOT106은 2026년 내 IND 제출할 예정이다.

ZL-6201: camptothecin
dar8, TMALIN platform
STO106: MMAE dar4,
ConjuAll platform

ZL-6201은 MediLink Therapeutics의 TME-activable linker payload(TMALIN) 플랫폼을 사용하였으며 구체적인 payload는 공개되지 않았으나 camptothecin 유도 payload를 8개 탑재하였다. 반면 리가켄바이오는 MMAE 계열의 payload를 dar 4로 탑재하였으며 자사의 ConjuAll 플랫폼을 사용하였다.

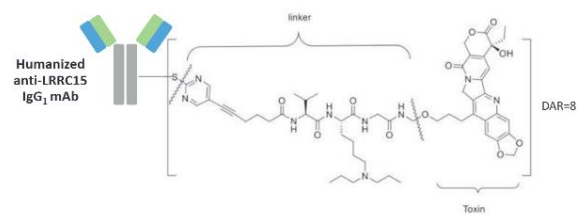
두 파이프라인 모두 전임상 단계에서 우수한 Cell binding, Internalization 및 cytotoxicity in LRRC15+ cell 효능을 입증하였다. 두 파이프라인 간의 효능은 서로 상이한 세포주를 사용하여 직접 비교하기 어려웠으나 리가켄바이오는 benchmark로 Abbvie의 ABBV-085(DAR2 mc-vc MMAE)를 사용하여 ABBV-085 대비 효능을 확인할 수 있었다. 특히 24시간 이후 Cell internalization에서 Abbv-085 대비 STO106은 압도적인 모습을 보였으며 이는 향상된 Cytotoxicity로 이어졌다.

그림144 SOT106 Molecular Features (리가켄바이오)



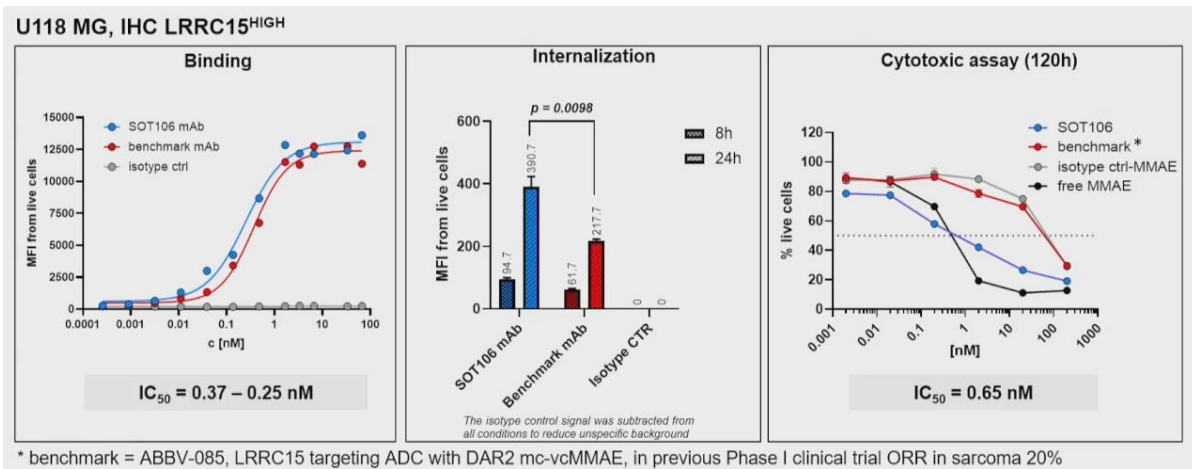
자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림145 ZL-6201 Molecular Features



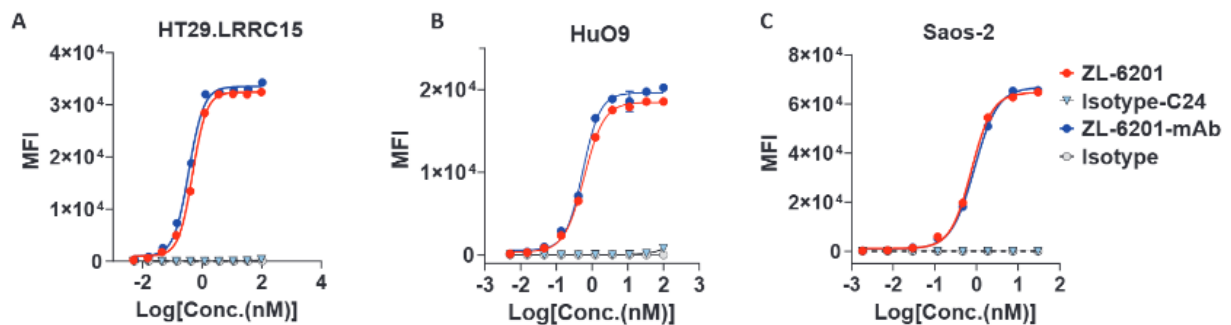
자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림146 SOT106 Cell binding / Internalizaion/ Cytotoxic assay 효능



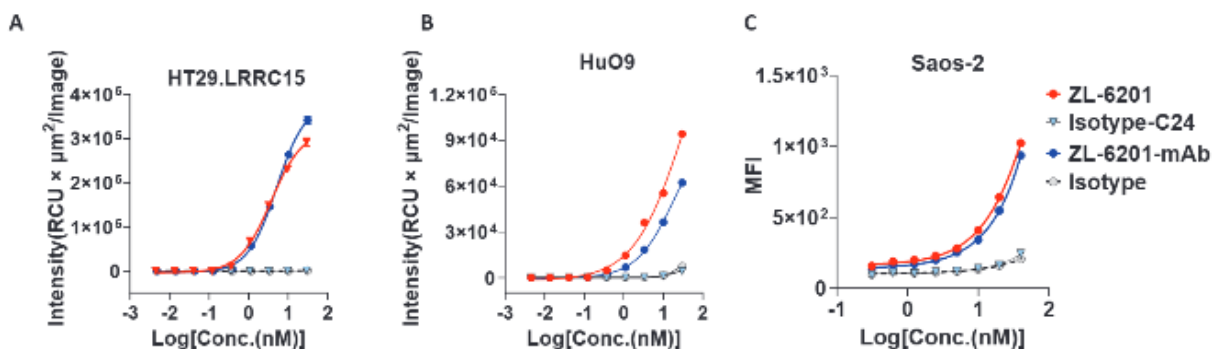
자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림147 ZL-6201 Cell binding 효능



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림148 ZL-6201 Internalization 효능



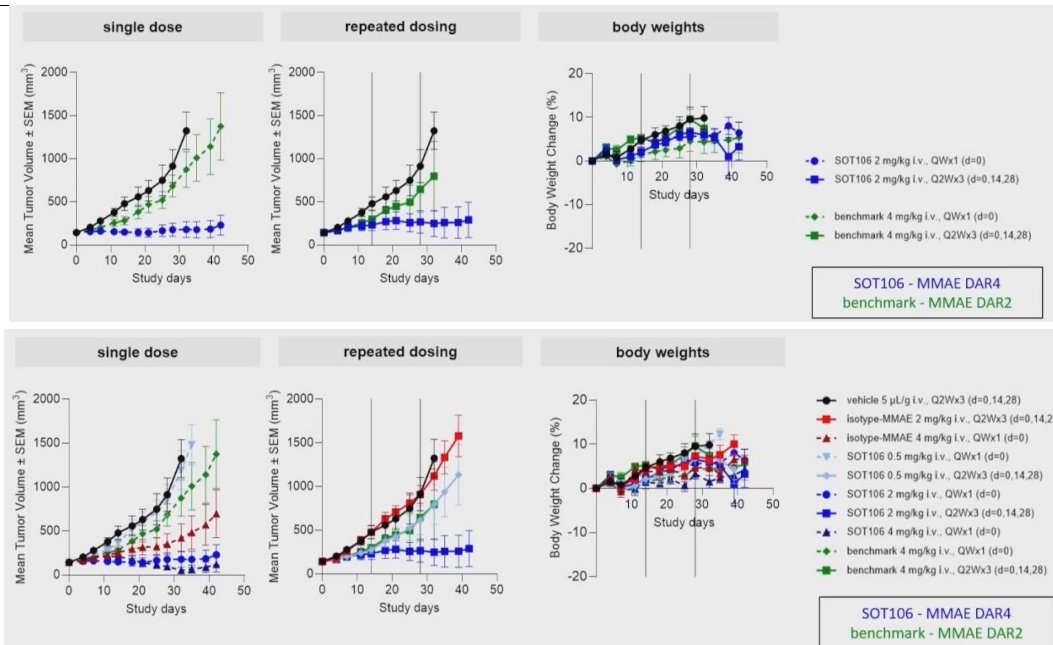
자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

Abbvie 대비 효능 우수 + Low에서도 효능 확인

리가켄바이오 STO106,
저발현 LRRC 모델에서도
in vivo efficacy 확인

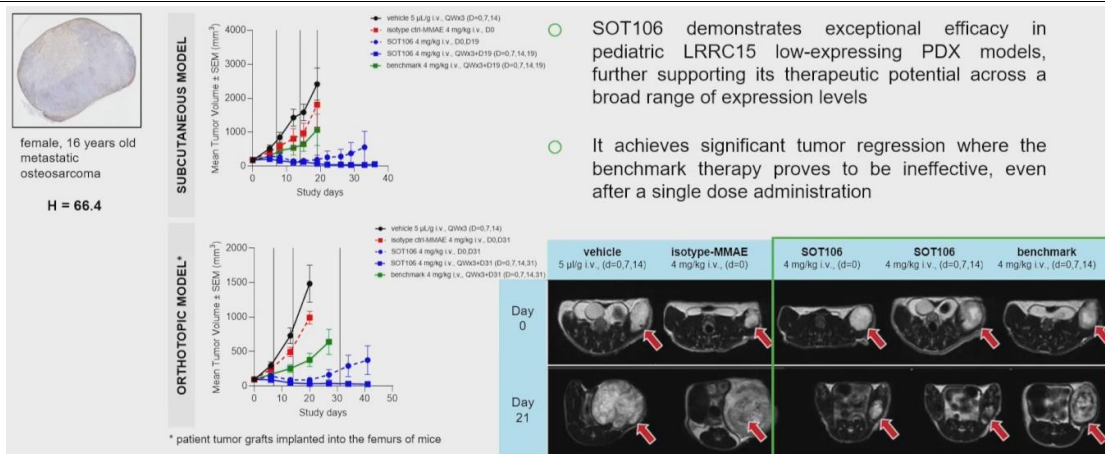
STO106의 ABBV-085 대비 우수한 Internalizaion 및 Cytotoxicity 효능은 in vivo 모델에서도 확인되었다. High grade Leiomyosarcoma PDX 모델에서 ABBV-085 4mg/kg 투여에도 효과적으로 저해되지 않았으나 STO106 2mg/kg를 투여하였을 경우 효과적으로 암이 저해되는 모습을 확인할 수 있었다. 더불어 LRRC low(IHC level 1-10%) 소아 골육종 PDX 모델에서도 ABBV-085와 달리 STO106은 효과적으로 암을 저해하는 모습을 확인할 수 있었다. 이는 향후 STO106가 low LRRC에서도 효능을 기대해 볼 수 있음을 암시한다(Phase 1은 LRRC+ 환자를 대상으로 하지만).

그림149 STO106 In vivo efficacy in high grade leiomyosarcoma (vs. ABBV-085)



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림150 STO106 In vivo efficacy (vs. ABBV-085)

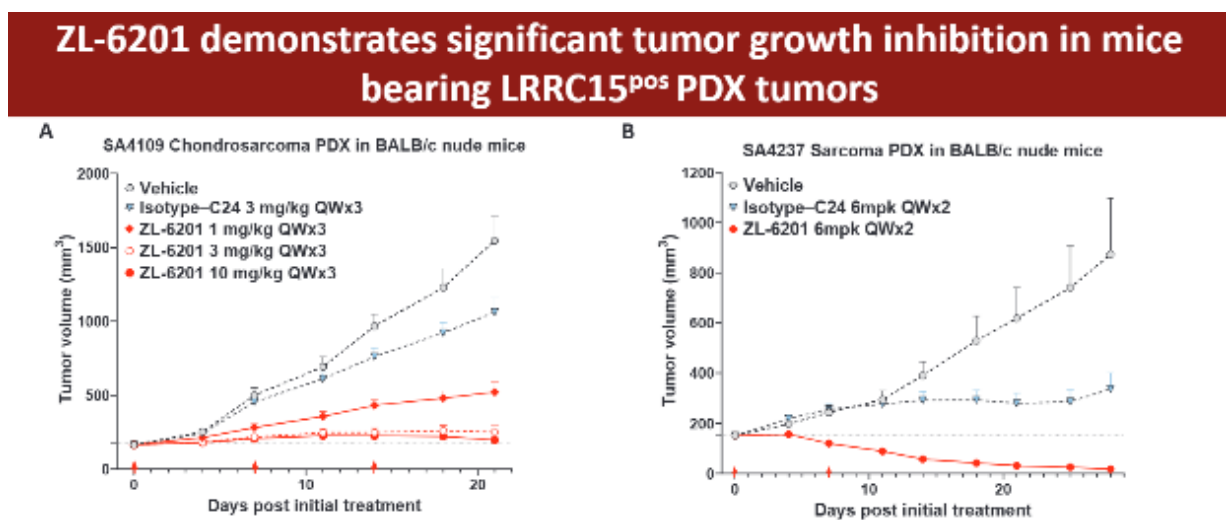


자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

반면 ZL-6201은 AABV-085 등의 벤치마크와의 비교는 없으나 LRRC15 positive PDX model에서 SA4109 Chondrosarcoma 및 SA4237 Sarcoma 각각 dose dependent 한 효능을 확인하였다.

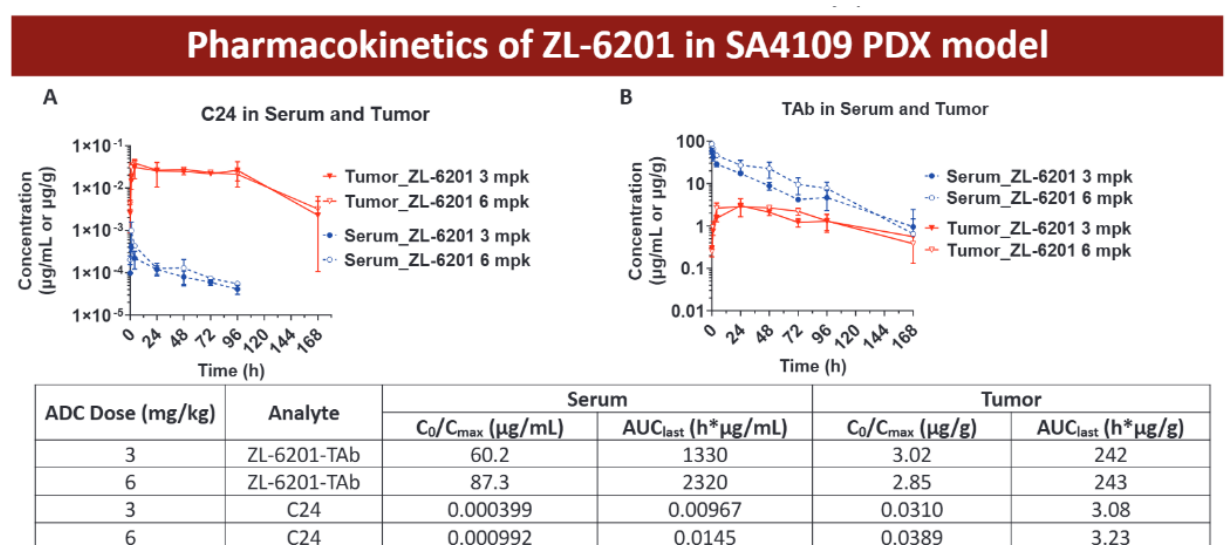
더불어 Serum 과 tumor에서 dose에 따른 농도 차이를 분석하였는데 혈중에서는 TAb는 비교적 빨리 제거되지만 종양에서 Tab는 투여 이후 잘 유지되는 모습을 확인하였으며 종양에 payload가 선택적으로 전달되는 우수한 결과를 확인하였다.

그림151 ZL-6201 In vivo efficacy



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림152 ZL-6201 의 혈중/종양 pharmacokinetics



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

[리가켄바이오 141080]

재무상태표 (십억원)						손익계산서 (십억원)					
	2022	2023	2024	2025F	2026F		2022	2023	2024	2025F	2026F
유동자산	192	135	602	722	880	매출액	33	34	131	288	331
현금 및 현금성자산	118	63	497	620	770	매출원가	16	16	16	17	18
매출채권 및 기타채권	19	19	51	49	56	매출총이익	18	18	115	271	313
재고자산	0	0	1	2	2	판매비 및 관리비	68	99	120	139	153
기타	54	52	52	52	52	영업이익	-50	-81	-5	132	160
비유동자산	61	55	120	230	267	(EBITDA)	-46	-76	0	138	168
관계기업투자등	20	17	67	146	168	금융손익	7	6	9	9	9
유형자산	26	25	27	34	41	이자비용	0	1	0	0	0
무형자산	8	7	6	6	7	관계기업등 투자손익	0	1	0	0	0
자산총계	253	190	722	953	1,147	기타영업외손익	-4	-2	0	0	0
유동부채	29	37	94	184	208	세전계속사업이익	-48	-76	4	141	170
매입채무 및 기타채무	16	23	75	165	190	계속사업법인세비용	-3	-2	0	0	0
단기금융부채	12	12	17	17	17	계속사업이익	-45	-74	4	141	170
기타유동부채	1	2	2	2	2	중단사업이익	0	0	0	0	0
비유동부채	4	4	6	6	6	당기순이익	-45	-74	4	141	170
장기금융부채	0	1	3	3	3	지배주주	-45	-74	4	141	170
기타비유동부채	4	4	4	4	4	총포괄이익	-43	-73	4	141	170
부채총계	33	41	100	190	215	매출총이익률 (%)	53.4	52.1	87.5	94.0	94.6
지배주주지분	220	148	622	763	932	영업이익률 (%)	-150.8	-236.7	-4.0	45.7	48.3
자본금	14	14	18	18	18	EBITDA마진률 (%)	-138.4	-223.0	0.2	47.9	50.6
자본잉여금	94	98	563	563	563	당기순이익률 (%)	-135.0	-215.9	2.7	49.0	51.2
이익잉여금	105	31	34	175	345	ROA (%)	n/a	-33.3	0.8	16.9	16.2
비지배주주지분(연결)	0	0	0	0	0	ROE (%)	n/a	-40.1	0.9	20.4	20.0
자본총계	220	148	622	763	932	ROIC (%)	n/a	-153.9	-14.4	n/a	n/a

현금흐름표 (십억원)						주요투자지표 (원, 배)					
	2022	2023	2024	2025F	2026F		2022	2023	2024	2025F	2026F
영업활동 현금흐름	-7	-62	15	215	188	투자지표 (x)					
당기순이익(손실)	-45	-74	4	141	170	P/E	-24.2	-24.8	738.0	24.7	20.6
비현금수익비용가감	17	10	-7	-18	1	P/B	5.4	12.5	4.3	4.6	3.8
유형자산감가상각비	3	3	4	4	5	P/S	35.5	54.1	20.3	12.3	10.7
무형자산감가상각비	2	2	2	2	2	EV/EBITDA	-20.2	-22.2	9,087.9	21.0	16.4
기타현금수익비용	13	5	-13	-24	-7	P/CF	n/a	n/a	n/a	28.6	20.7
영업활동 자산부채변동	17	-2	19	92	17	배당수익률 (%)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
매출채권 감소(증가)	10	-7	-32	3	-7	성장성 (%)					
재고자산 감소(증가)	0	0	-1	-1	0	매출액	n/a	2.2	283.5	120.0	15.0
매입채무 증가(감소)	0	0	52	90	25	영업이익	n/a	적지	적지	흑전	21.6
기타자산 부채변동	7	5	0	0	0	세전이익	n/a	적지	흑전	3,423.3	20.1
투자활동 현금	-16	9	-56	-93	-37	당기순이익	n/a	적지	흑전	3,869.2	20.1
유형자산처분(취득)	-4	-1	-5	-11	-13	EPS	n/a	적지	흑전	3,847.3	20.1
무형자산 감소(증가)	-1	-1	-1	-2	-3	안정성 (%)					
투자자산 감소(증가)	-10	12	-49	-80	-22	부채비율	15.0	27.9	16.1	24.9	23.0
기타투자활동	-1	-1	0	0	0	유동비율	669.9	363.1	642.4	393.5	422.6
재무활동 현금	3	-2	475	0	0	순차입금/자기자본(x)	-71.8	-65.3	-84.3	-84.8	-85.5
차입금의 증가(감소)	0	0	5	0	0	영업이익/금융비용(x)	-176.3	-153.0	n/a	n/a	n/a
자본의 증가(감소)	3	-2	470	0	0	총차입금 (십억원)	12	13	20	20	20
배당금의 지급	0	0	0	0	0	순차입금 (십억원)	-158	-97	-524	-647	-797
기타재무활동	0	0	0	0	0	주당지표(원)					
현금의 증가	-22	-55	434	123	150	EPS	-1,768	-2,621	99	3,926	4,717
기초현금	140	118	63	497	620	BPS	7,937	5,215	17,084	20,962	25,622
기말현금	118	63	497	620	770	SPS	1,208	1,201	3,619	7,918	9,106
NOPLAT	-37	-59	-5	95	116	CFPS	-998	-2,237	-102	3,395	4,687
FCF	-26	-57	-40	123	150	DPS	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

자료: 리가켄바이오, DS투자증권 리서치센터 / 주: K-IFRS 연결기준

셀트리온

068270

Runimotamab의 CRS 독성을 해결한 HER2 TCE

김민정 제약·바이오
02-709-2656
kim.min_jeong@ds-sec.co.kr

2025.05.13

매수(유지)

목표주가(유지)	220,000원
현재주가(05/12)	151,800원
상승여력	44.9%

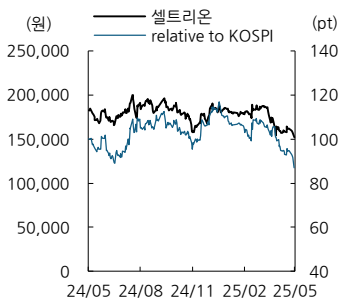
Stock Data

KOSPI	2,607.3pt
시가총액(보통주)	33,850십억원
발행주식수	222,990천주
액면가	1,000원
자본금	220십억원
60일 평균거래량	533천주
60일 평균거래대금	92,637백만원
외국인 지분율	22.1%
52주 최고가	211,000원
52주 최저가	151,200원
주요주주	
셀트리온홀딩스(외 94인)	29.0%
국민연금공단(외 1인)	6.4%

주가추이 및 상대강도

(%)	절대수익률	상대수익률
1M	-5.8	-13.0
3M	-15.1	-17.4
6M	-4.2	-9.2

주가차트



신약개발 회사로 거듭나고자하는 셀트리온

셀트리온은 기존의 바이오 시뮬러 개발사에서 신약개발회사로 거듭나고자한다. 현재 Oncology에 집중하여 ADC, TCE 등 다양한 개발을 진행하고 있으며 해당 연구를 바탕으로 AACR2025에서 총 2건의 발표를 진행하였다. 가장 주목할만한 발표는 구두로 진행한 HER2 TCE 였다.

Runimotamab의 CRS 독성을 해결한 HER2 TCE

HER2 TCE는 T cell이 과활성화될 경우 CRS(cytokine release syndrome)을 유발시킬 수 있다는 단점을 가진다. TCE의 CD3 및 HER2 affinity가 높을수록 anti-tumor activity는 높은 반면 CRS를 유도하게 된다. HER2 affinity는 높을수록 효능이 상승하기 때문에 HER2 affinity의 조절은 HER2 TCE에서의 중요한 요소 중 하나로 평가된다. 경쟁사 HER2xCD3 TCE Runimotamab은 Phase 1a에서 단독 투여 시 정상세포의 HER2에 결합, on-target 독성이 심하여 cohort 8(C1D1 1.7mg + C1D8 5mg)에서 멈췄다.

ABP-102/CTP-72는 HER2/CD3 affinity를 조절하여 HER2가 비교적 적은 정상세포에서 결합력이 낮아 on-target 독성을 최소화하며 이를 통해 CRS를 예방하였다. 실제 효능이 임상시험에서도 재현됨을 입증한다면 신약 가치를 부여할 수 있을 것으로 전망한다.

Dual payload ADC, CTPH-02 공개

이번에 포스터 형태로 공개된 CTPH-02는 기존의 payload MMAE에 서로 다른 작용 기전의 novel payload를 결합한 dual payload 형태이다. 그 결과 HER2 low 세포주에서도 payload간 높은 시너지를 통해 강한 세포독성을 나타냈다. 낮은 dar에서도 높은 효능을 보인 점이 인상적이며 향후 환자군 확장 혹은 HER2 ADC의 내성 환자군에서도 효능을 보일 수 있기를 기대한다. 이 또한 전임상 효능이 임상시험에서 재현되며 경쟁사의 임상결과 대비 우수한 결과를 확인한다면 신약가치를 부여할 수 있다.

Financial Data

(십억원)	2022	2023	2024	2025F	2026F
매출액	2,284	2,176	3,557	3,893	4,371
영업이익	647	651	492	962	1,212
영업이익률(%)	28.3	29.9	13.8	24.7	27.7
세전이익	626	671	576	1,106	1,413
지배주주지분순이익	538	536	426	885	1,151
EPS(원)	3,508	2,460	1,974	4,351	5,633
증감률(%)	-7.3	-29.9	-19.8	120.5	29.5
ROE(%)	13.4	5.1	2.5	5.1	6.2
PER(배)	43.7	78.2	91.5	34.9	26.9
PBR(배)	5.2	2.5	2.3	1.8	1.7
EV/EBITDA(배)	26.1	48.5	43.6	24.9	20.5

자료: 셀트리온, DS투자증권 리서치센터, K-IFRS 연결기준

Runimotamab의 CRS 독성을 해결한 HER2 TCE

ABP-102, HER2 affinity 조절을 통해 CRS 독성 해결 시도

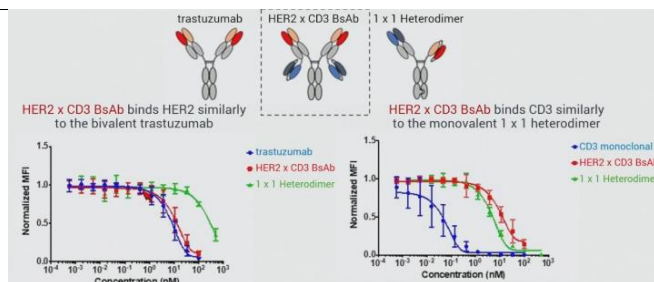
ABP-102/CTP-72,
Tetrabi format 구조로
HER2 affinity 낮춤
→ on target 독성 최소화

셀트리온의 HER2xCD3, ABP-102/CTP-72는 TetraBi format 구조로 affinity가 trastuzumab보다 낮고 bivalent trastuzumab과 유사한 HER2 affinity 및 monovalent 1x1 heterodimer와 유사한 비교적 낮은 수준의 CD3 affinity를 가진다. 이에 monovalent 구조를 가진 Runimotamab과 비교하였을 때 HER2가 비교적 적은 정상세포에서 결합력이 낮아 on-target 독성을 최소화하며 이를 통해 CRS를 예방할 수 있다. 실제 Non-GLP Tox 원숭이 실험에서 Runimotamab은 0.5mpk에서 CRS가 발생하였으나 ABP-102/CTP-72는 90mg/kg까지 내약성을 확보하여 임상에서 넓은 Therapeutic index를 확보하도록 기대되고 있다.

In vivo에서도 HER2 high
모델에서만 효과 좋음
; in vitro 재현

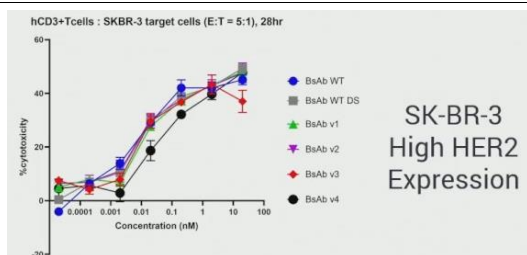
추가로 셀트리온은 HER2 발현율에 따라 ABP-102/CTP-72의 in vivo 효능을 비교하는 전임상실험을 공개하였다. HER2 high에서는 TGI(%)가 약 105%를 달성하는 등 Runimotamab 약 45% 대비 우수한 모습을 보인 반면 HER2 low에서는 BsAb parental model 약 76% 대비 약 39-51% 수준으로 저조한 효능을 보였다. 이는 ABP-102/CTP-72가 in vivo에서도 in vitro와 유사한 HER2 affinity 효능을 보임을 의미하며 on-target 독성에서 자유로울 수 있음을 시사한다.

그림153 HER2 affinity는 trastuzumab bivalent 유사, CD3 affinity는 낮은 물질



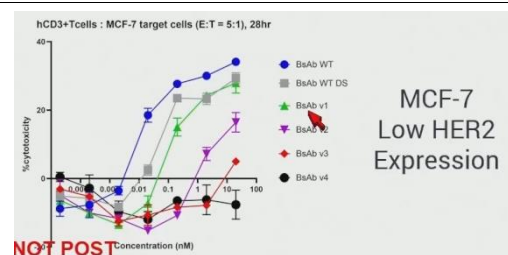
자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림154 High HER2 expression 모델에서 잘 붙음



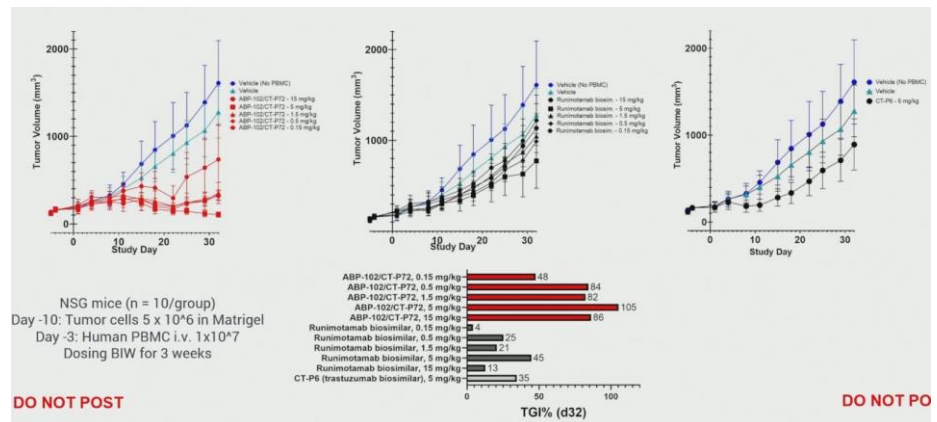
자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림155 Low HER2 expression 모델에서 안붙음!



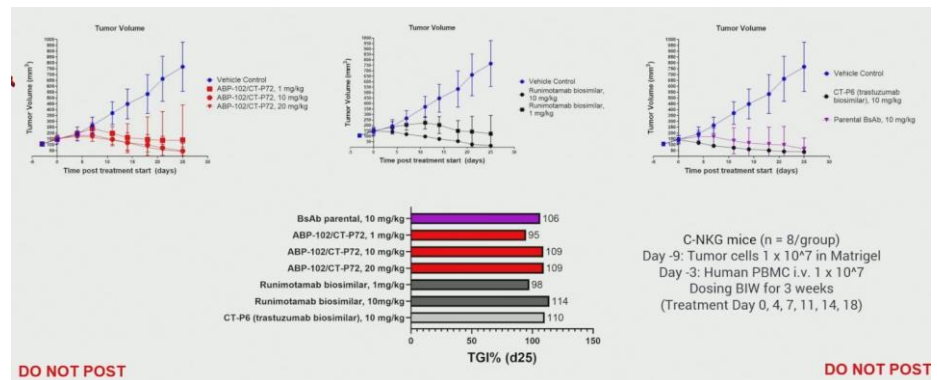
자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림156 HER2 high model에서는 Runimotamab 대비 효능 압도적으로 좋음



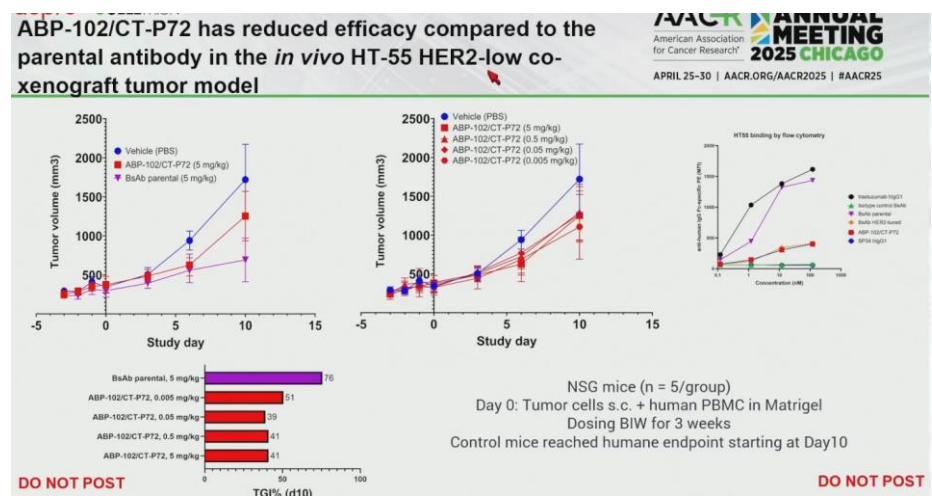
자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림157 HER2 intermediate model에서는 Runimotamab/BsAb parental 대비 효능 유사



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림158 HER2 low model에서는 BsAb parental(High affinity) 대비 효능 별로임



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

HER2 TCE, Runimotamab 과의 비교

HER2 저발현에서 효능,
internalization+payload
와 무관한 경로로 ADC 내
성 공략 가능

HER2 TCE(T-cell engager)는 HER2 발현 수준이 낮은 종양에서 T cell을 직접 유도하여 암세포를 공격하는 기전을 가지고 있다. 이에 HER2 ADC를 사용한 후 HER2 발현율이 다소 줄어든 암종에서도 HER2 TCE가 작용될 수 있다는 rationale은 매우 유효하다. 더불어 HER2 TCE는 payload 및 internalization 경로에 비의존적임으로 internalization 결함 혹은 p-gp pump 활성화 등의 ADC 관련 내성에서도 자유로운 특징을 가진다. 이에 대부분의 TCE는 엔허투/케사일라 등의 HER2 ADC 사용 이후 내성 환자를 대상으로 임상을 진행하고 있다.

HER2 affinity 높을수록
CRS 유발

그러나 HER2 TCE는 T cell이 과활성화될 경우 CRS(cytokine release syndrome)을 유발시킬 수 있다는 단점을 가진다. TCE의 CD3 및 HER2 affinity가 높을수록 anti-tumor activity는 높은 반면 CRS를 유도하게 된다. HER2 affinity는 높을수록 효능이 상승하기 때문에 HER2 affinity의 조절은 HER2 TCE에서의 중요한 요소 중 하나로 평가된다.

Runimotamab,
Trastuzumab으로 HER2
masking하여 CRS 해결
; Phase 1b 성공

Amgen의 Runimotamab은 HER2xCD3 TCE로 Phase 1a에서 단독 투여 시 정상세포의 HER2에 결합, on-target 독성이 심하여 cohort 8(C1D1 1.7mg + C1D8 5mg)에서 멈췄다. 이에 Amgen은 정상세포의 HER2에 Runimotamab 결합을 예방하고자 Runimotamab 투여 전 Trastuzumab을 투여하여 HER2 masking하는 전략을 사용하여 Phase 1b를 진행하였다. 결과적으로 Phase 1b에서는 C1D1 100mg+C1D8 300mg까지 용량을 증량할 수 있었으며 Phase 1a에서 약 78%의 환자가 CRS를 경험한 반면 Phase 1b에서 CRS 환자는 약 31%로 크게 감소하는 성공적인 모습을 확인할 수 있었다. 20/60mg에서 ORR은 약 30%, DoR 8개월 이상으로 준수하였으나 IHC3+ HER2에서만 주로 효과가 있었던 점은 주의할 점 중 하나다.

그림159 Runimotamab 임상1a Baseline characteristic

NCT03448042; Phase 1a (n=20)			
Median age (range), years	54.5 (40-74)	Median number (range) of prior systemic therapies, n	7 (3-19)
Female, n (%)	20 (100)	Prior HER2 therapies	n (%)
ECOG PS	n (%)	Trastuzumab	16 (80.0)
0	6 (30.0)	Trastuzumab Emtansine	14 (70.0)
1	14 (70.0)	Trastuzumab Deruxtecan	5 (25.0)
HER2 receptor status at baseline*	n (%)	Pertuzumab	9 (45.0)
HER2 positive (IHC 3+)	12 (60.0)	Other HER2 therapies	10 (50.0)
HER2 positive (IHC 2+)	5 (25.0)	Immunotherapies	4 (20.0)
HER2 low	2 (10.0)	Hormonal therapies	11 (55.0)
HER2 negative	1 (5.0)	Chemotherapy	20 (100)
HER2 equivocal	0	Targeted therapy	6 (30.0)

*HER2 receptor status at baseline was determined through central testing; if unavailable, local data was used.

CCOD: 01 Aug 2024

자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림160 Runimotamab 임상1b Baseline characteristic

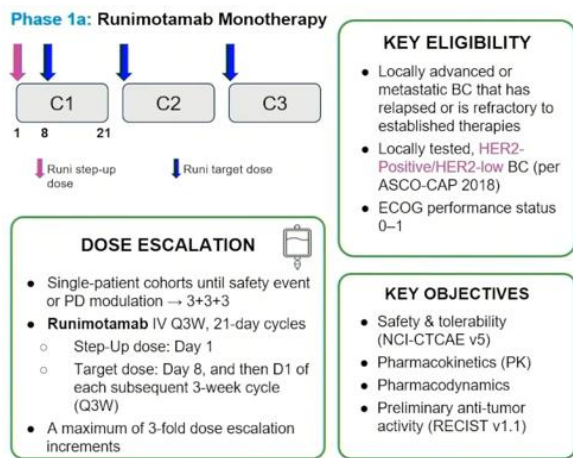
NCT03448042; Phase 1b (n=53)			
Median age (range), years	56 (34-81)	Median number (range) of prior systemic therapies, n	8 (1-22)
Female, n (%)	53 (100)	Prior HER2 therapies, n (%)	
ECOG PS, n (%)		Trastuzumab	53 (100.0)
0	32 (60.4)	Trastuzumab Emtansine	44 (83.0)
1	21 (39.6)	Trastuzumab Deruxtecan	20 (37.7)
HER2 receptor status at baseline, n (%)		Pertuzumab	42 (79.2)
HER2 positive (IHC 3+)	26 (49.1)	Other HER2 therapies	34 (64.2)
HER2 positive (IHC 2+)	15 (28.3)	Immunotherapies	4 (7.5)
HER2 positive (ISH+ IHC 0 or 1+)	1 (1.9)	Hormonal therapies	35 (66.0)
HER2 low	5 (9.4)	Chemotherapy	52 (98.1)
HER2 negative	2 (3.8)	Targeted therapy	12 (22.6)
HER2 equivocal	4 (7.5)		

*HER2 receptor status at baseline was determined through central testing; if unavailable, local data was used.

CCOD:

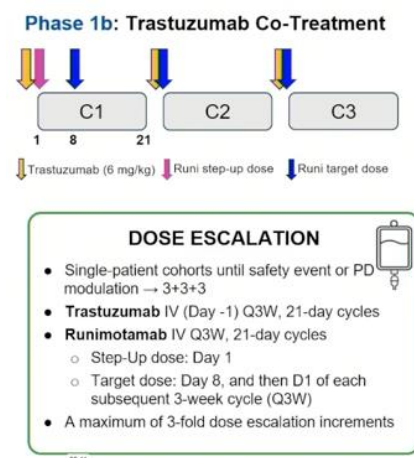
자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림161 Runimotamab 임상1a 디자인



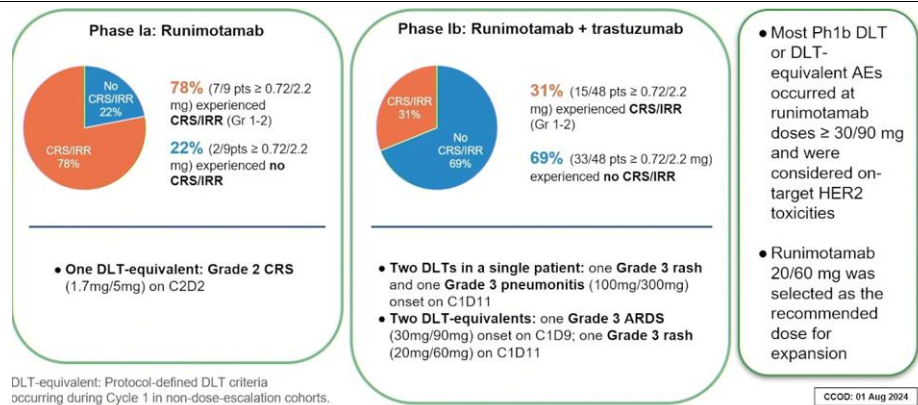
자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림162 Runimotamab 임상1b 디자인



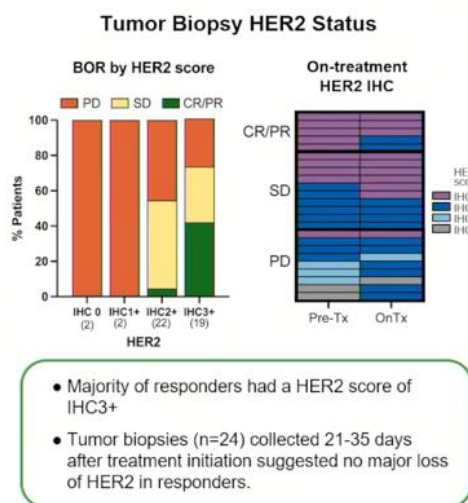
자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림163 정상세포 HER2 Masking한 Phase 1b 후 용량 약 60배 증가 + CRS 감소



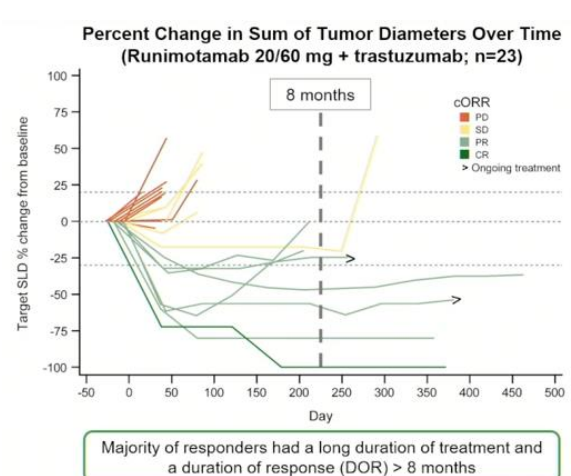
자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림164 ORR 약 30%(20/60), but IHC3+에서만 효능?!



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

그림165 DoR은 8개월 이상으로 안정적



자료: AACR2025, DS투자증권 리서치센터

[셀트리온 068270]

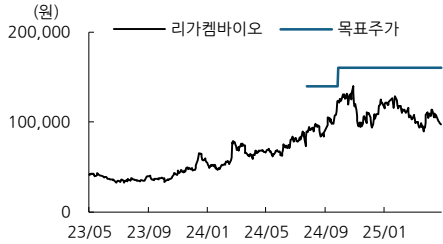
재무상태표						손익계산서					
	2022	2023	2024	2025F	2026F		2022	2023	2024	2025F	2026F
유동자산	2,930	5,009	5,584	6,526	7,641	매출액	2,284	2,176	3,557	3,893	4,371
현금 및 현금성자산	551	565	314	1,230	2,029	매출원가	1,251	1,125	1,875	1,637	1,625
매출채권 및 기타채권	1,635	948	1,406	1,409	1,495	매출총이익	1,033	1,052	1,682	2,256	2,747
재고자산	616	3,041	3,454	3,461	3,673	판매비 및 관리비	385	400	1,190	1,294	1,534
기타	127	455	410	426	444	영업이익	647	651	492	962	1,212
비유동자산	2,962	14,908	14,938	14,936	14,953	(EBITDA)	874	897	938	1,391	1,646
관계기업투자등	118	134	131	137	142	금융손익	24	21	-15	0	0
유형자산	1,007	1,215	1,275	1,375	1,491	이자비용	8	10	55	0	0
무형자산	1,622	13,336	13,197	13,076	12,958	관계기업등 투자손익	7	-13	-10	0	0
자산총계	5,892	19,918	20,522	21,462	22,594	기타영업외손익	-52	11	110	144	200
유동부채	1,294	2,471	3,125	3,146	3,198	세전계속사업이익	626	671	576	1,106	1,413
매입채무 및 기타채무	371	477	508	509	540	계속사업법인세비용	95	131	157	237	282
단기금융부채	665	1,783	2,121	2,121	2,121	계속사업이익	531	540	419	870	1,131
기타유동부채	258	211	496	516	537	중단사업이익	11	0	0	0	0
비유동부채	323	321	246	253	260	당기순이익	543	540	419	870	1,131
장기금융부채	154	107	80	80	80	지배주주	538	536	426	885	1,151
기타비유동부채	169	214	167	173	180	총포괄이익	566	540	419	870	1,131
부채총계	1,617	2,792	3,371	3,399	3,458	매출총이익률 (%)	45.2	48.3	47.3	57.9	62.8
지배주주지분	4,139	16,981	17,010	17,922	18,995	영업이익률 (%)	28.3	29.9	13.8	24.7	27.7
자본금	141	220	220	220	220	EBITDA마진률 (%)	38.2	41.2	26.4	35.7	37.6
자본잉여금	871	14,790	14,816	14,816	14,816	당기순이익률 (%)	23.8	24.8	11.8	22.3	25.9
이익잉여금	3,485	3,964	3,749	4,556	5,629	ROA (%)	9.3	4.2	2.1	4.2	5.2
비지배주주지분(연결)	135	145	141	141	141	ROE (%)	13.4	5.1	2.5	5.1	6.2
자본총계	4,274	17,126	17,151	18,064	19,137	ROIC (%)	14.1	4.7	1.9	4.0	5.2

현금흐름표						주요투자지표					
	2022	2023	2024	2025F	2026F		2022	2023	2024	2025F	2026F
영업활동 현금흐름	1	537	-222	1,628	1,336	투자지표 (x)					
당기순이익(손실)	543	540	419	870	1,131	P/E	43.7	78.2	91.5	34.9	26.9
비현금수익비용가감	423	373	133	755	460	P/B	5.2	2.5	2.3	1.8	1.7
유형자산감가상각비	65	64	77	90	97	P/S	10.3	20.4	11.5	8.3	7.4
무형자산상각비	162	182	370	339	336	EV/EBITDA	26.1	48.5	43.6	24.9	20.5
기타현금수익비용	197	127	-522	326	27	P/CF	24.3	48.7	74.4	19.9	20.4
영업활동 자산부채변동	-748	-221	-774	3	-255	배당수익률 (%)	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3
매출채권 감소(증가)	-683	-296	-417	-3	-86	성장성 (%)					
재고자산 감소(증가)	-215	57	-529	-7	-212	매출액	20.6	-4.7	63.4	9.4	12.3
매입채무 증가(감소)	54	-2	57	1	31	영업이익	-13.0	0.7	-24.5	95.6	26.0
기타자산 부채변동	96	20	114	12	12	세전이익	-15.2	7.2	-14.1	92.0	27.7
투자활동 현금	-297	-139	-492	-435	-459	당기순이익	-8.9	-0.5	-22.4	107.6	30.0
유형자산처분(취득)	-111	-210	-144	-190	-213	EPS	-7.3	-29.9	-19.8	120.5	29.5
무형자산 감소(증가)	-201	-141	-200	-218	-218	안정성 (%)					
투자자산 감소(증가)	-34	-183	-37	-14	-14	부채비율	37.8	16.3	19.7	18.8	18.1
기타투자활동	49	395	-111	-14	-14	유동비율	226.4	202.8	178.7	207.5	238.9
재무활동 현금	-350	-385	463	-277	-78	순차입금/자기자본(x)	4.8	6.6	9.8	4.2	-0.3
차입금의 증가(감소)	-58	-90	-8	0	0	영업이익/금융비용(x)	86.2	67.4	8.9	n/a	n/a
자본의 증가(감소)	-373	-963	471	-277	-78	총차입금 (십억원)	819	1,890	2,201	2,201	2,201
배당금의 지급	102	52	79	78	78	순차입금 (십억원)	206	1,131	1,678	754	-54
기타재무활동	81	668	0	0	0	주당지표(원)					
현금의 증가	-637	13	-251	916	799	EPS	3,508	2,460	1,974	4,351	5,633
기초현금	1,188	551	565	314	1,230	BPS	29,398	77,083	78,379	83,745	88,759
기말현금	551	565	314	1,230	2,029	SPS	14,897	9,428	15,644	18,264	20,426
NOPLAT	549	524	358	756	970	CFPS	6,301	3,954	2,427	7,620	7,433
FCF	-79	552	-714	1,193	877	DPS	381	380	380	380	380

자료: 셀트리온, DS투자증권 리서치센터 / 주: K-IFRS 연결기준

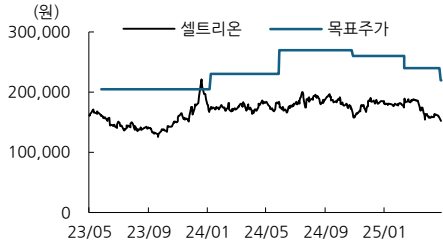
리가캠바이오 (141080) 투자의견 및 목표주가 변동추이

제시일자	투자의견	목표주가(원)	과리율(%)		(원)
			평균주가대비	최고(최저)주가대비	
2024-08-07	담당자변경				
2024-08-07	매수	140,000	-31.7	-11.9	
2024-08-27	매수	140,000	-30.5	-11.9	
2024-10-11	매수	160,000	-30.2	-12.5	
2024-12-10	매수	160,000	-31.6	-19.4	
2025-05-13	매수	160,000			



셀트리온 (068270) 투자의견 및 목표주가 변동추이

제시일자	투자의견	목표주가(원)	과리율(%)		(원)
			평균주가대비	최고(최저)주가대비	
2023-06-09	매수	205,000	-22.3	12.9	
2023-08-16	매수	205,000	-21.1	12.9	
2024-01-22	매수	230,000	-20.5	-15.4	
2024-06-12	매수	270,000	-29.2	-22.6	
2024-07-11	매수	270,000	-28.2	-22.6	
2024-08-08	매수	270,000	-28.2	-23.9	
2024-11-11	매수	260,000	-28.6	-23.4	
2024-11-28	매수	260,000	-27.4	-23.4	
2025-02-26	매수	240,000	-28.1	-21.1	
2025-05-12	매수	220,000	-31.0	-31.0	
2025-05-13	매수	220,000			



투자의견 및 적용기준 (향후 12개월간 주가 등락 기준)

기업		산업
매수	+10% 이상의 투자수익이 예상되는 경우	비중확대
중립	-10% ~ +10% 이내의 등락이 예상되는 경우	중립
매도	-10% 이하의 주가하락이 예상되는 경우	비중축소

업종별 투자의견은 해당업종 투자비중에 대한 의견

투자의견 비율

기준일 2024.09.30

매수	중립	매도
98.4%	1.9%	0.6%

Compliance Notice

본 자료에 기재된 내용들은 작성자 본인의 의견을 정확하게 반영하고 있으며 외부의 부당한 압력이나 간섭 없이 작성되었음을 확인합니다.

본 자료는 고객의 증권투자를 돕기 위한 정보제공을 목적으로 제작되었습니다. 본 자료에 수록된 내용은 당사 리서치센터가 신뢰할 만한 자료 및 정보를 바탕으로 작성한 것이나, 당사가 그 정확성이나 완전성을 보장할 수 없으므로 참고자료로만 활용하시기 바라며 유가증권 투자 시 투자자 자신의 판단과 책임하에 최종결정을 하시기 바랍니다. 따라서 본 자료는 어떠한 경우에도 고객의 증권투자 결과에 대한 법적 책임소재의 증빙자료로 사용될 수 없습니다.

본 자료는 당사의 저작물로서 모든 저작권은 당사에게 있으며 어떠한 경우에도 당사의 동의 없이 복제, 배포, 전송, 변형될 수 없습니다.

- 동 자료는 제공시점 현재 기관투자가 또는 제3자에게 사전 제공한 사실이 없습니다.
- 동 자료의 추천종목은 전일 기준 현재 당사에서 1% 이상 보유하고 있지 않습니다.
- 동 자료의 추천종목은 전일 기준 현재 당사의 조사분석 담당자 및 그 배우자 등 관련자가 보유하고 있지 않습니다.
- 동 자료의 추천종목에 해당하는 회사는 당사와 계열회사 관계에 있지 않습니다.
- 본 조사분석자료의 작성과 관련하여 당사의 금융투자분석사 김민정은 AACR2025에 리가캠바이오의 비용으로 참석 한 사실이 있음을 고지합니다.