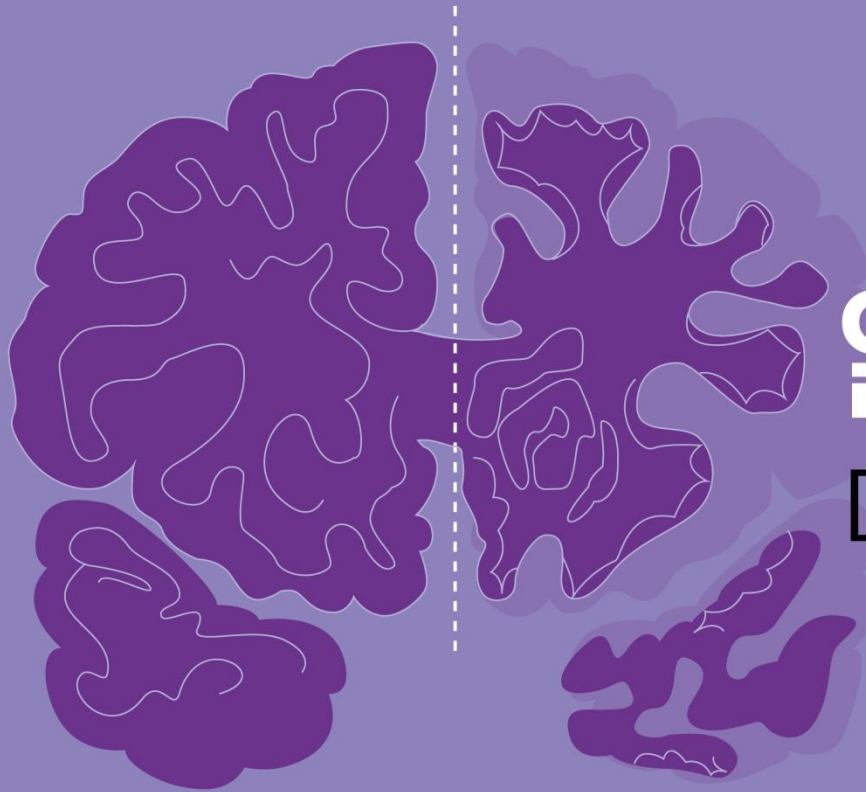


2026.02.24

Industry Report



알츠하이머 치료제

미충족 수요를 향한 다각적 시도

김민정 제약-바이오

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

이토 하루히코 연구원

02-709-2659
haruhiko.ahn.ito@ds-sec.co.kr

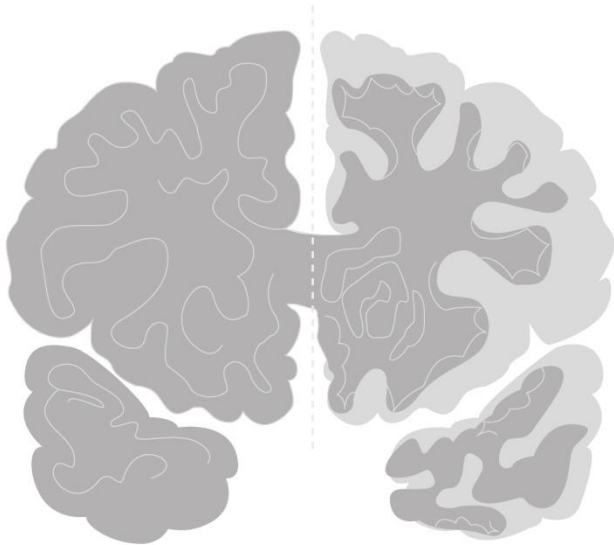
DS INVESTMENT
& SECURITIES

-
- | | |
|---|---|
| 1 | 아밀로이드 베타 항체 개발 방향성
ARIA 부작용 개선 : BBB shuttle |
| 2 | Tau target의 접근법 변화
Epitope vs. Modality |
| 3 | Next generation Target
Neuro-inflammation & Gene regulation |
-

01

아밀로이드 베타 항체 개발 방향성

ARIA 부작용 개선 : BBB shuttle



김민정 제약·바이오

02-709-2656

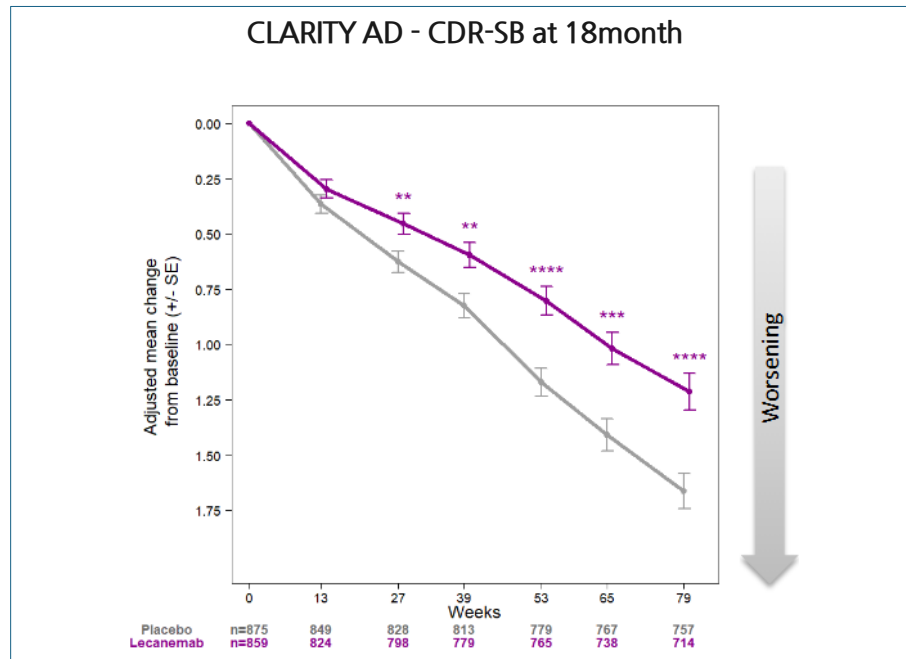
kim.min_jeong@ds-sec.co.kr

01. 아밀로이드 베타 항체의 개발 방향성

Amyloid- β antibody : DMT(Disease-modifying therapy) 등장

■ 2023년 7월, Leqembi(성분명 Lecanemab) FDA 승인

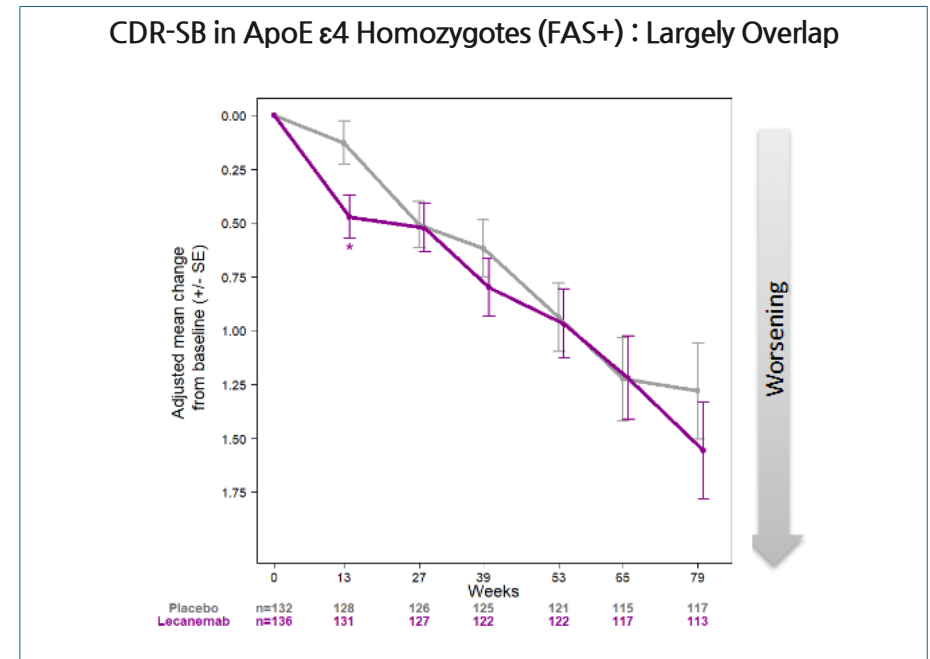
- 이전까지의 약제와 차별화 → Disease modifying therapy
- 18개월(=week 79)차 CDR-SB PBO-LEC difference 약 0.45(95% C.I: 0.23,0.67, $p<0.0001$), 약 27.1% 질병 진행 속도 지연
- 단, ApoE $\epsilon 4$ Homozygotes 환자에서는 PBO-LEC overlap (임상적 이점 X)
- 임상적으로 유의미한 질병 진행 속도 개선에도 불구, '24년 7월, EMA 산하 CHMP는 마케팅승인 거부 권고
- 논쟁 point. ARIA E 및 ARIA H 부작용



자료: FDA, DS투자증권 리서치센터

주: Primary endpoint CDR-SB at 18m 결과값

주: CDR-SB=Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes, FAS: Full Analyses Set, ARIA: amyloid-related imaging abnormalities



자료: FDA, DS투자증권 리서치센터

주: Primary endpoint CDR-SB at 18m 결과값

주: CDR-SB=Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes, FAS: Full Analyses Set, ARIA: amyloid-related imaging abnormalities

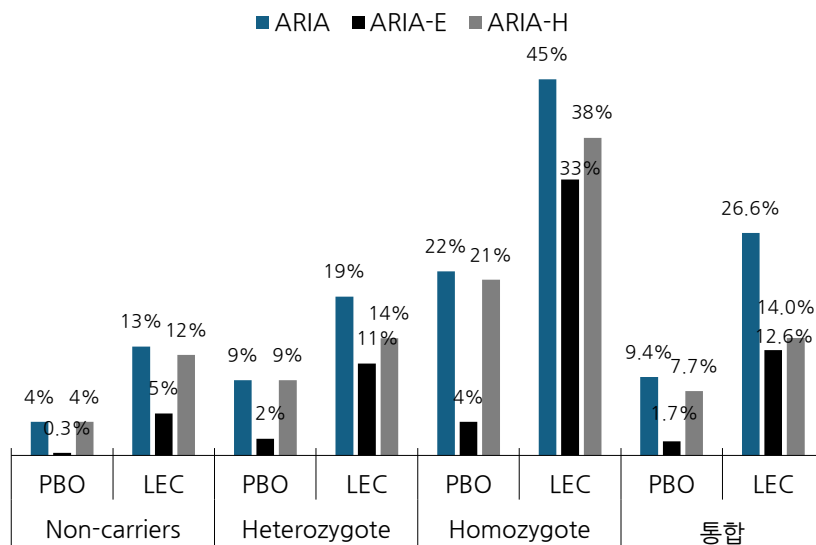
01. 아밀로이드 베타 항체의 개발 방향성

Amyloid- β antibody : DMT(Disease-modifying therapy) 등장

■ ARIA 부작용으로 인한 총 3건의 사망 사례 발생

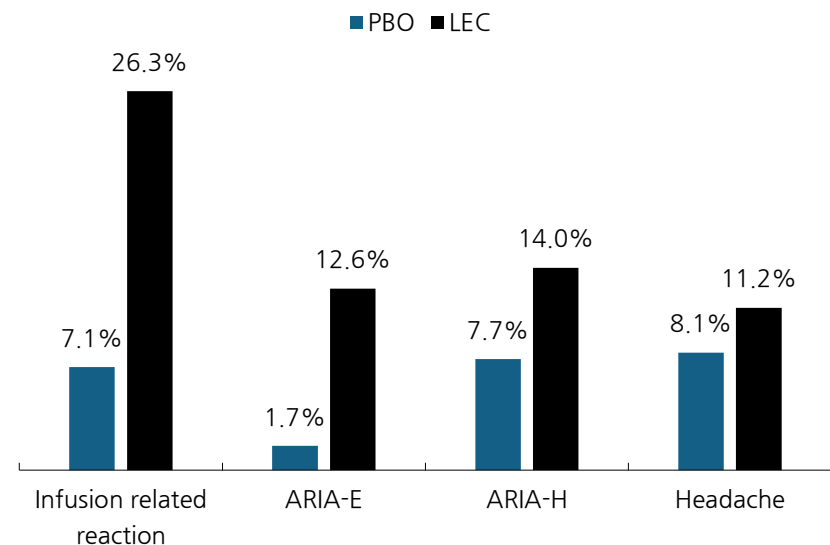
- CLARITY AD: Leqembi 투여 군에서 일관되게 높은 ARIA-E, H 부작용 발생
- 특히 Homozygote 환자 약 45%에서 ARIA 부작용 발생
- ApoE4 Homozygote 환자 비율은 전체 알츠하이머 환자의 약 9.6%
- 특히, tPA/헤파린 등의 혈전용해제 혹은 NOAC(ex. 아픽사반) 복용 환자에서 ARIA로 인한 사망사례 총 3건 발생
- 알츠하이머는 주로 노령 환자에서 발생, NOAC 복용 사례 많다는 점에서 산업적으로 민감하게 반응

ApoE 유전자 type에 따른 Leqembi ARIA 부작용 발생률



자료: FDA, CLARITY AD, DS투자증권 리서치센터
주: PBO=placebo, LEC=lecanemab

Leqembi 총 부작용 발생



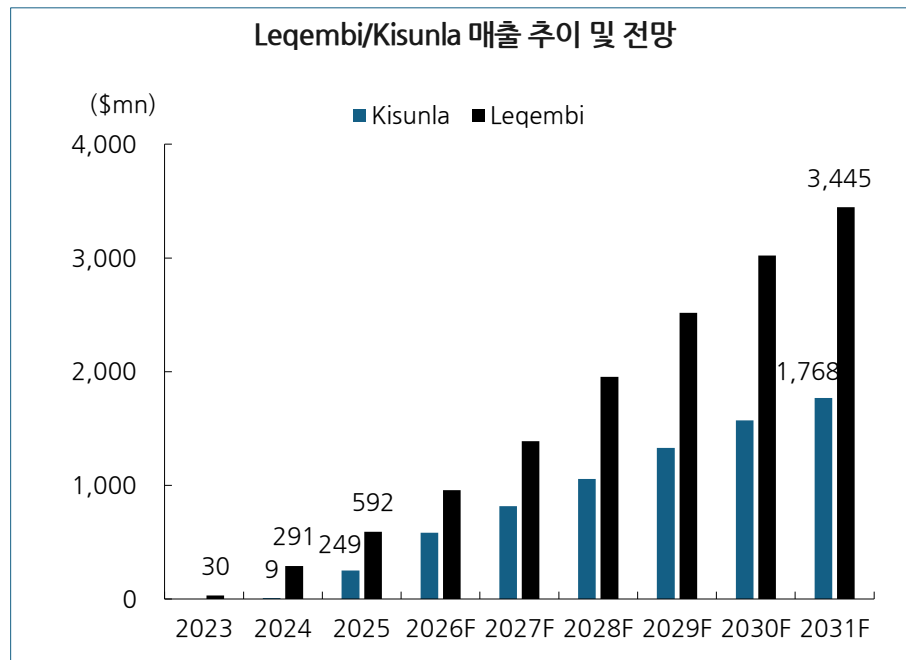
자료: FDA, CLARITY AD, DS투자증권 리서치센터
주: PBO=placebo, LEC=lecanemab

01. 아밀로이드 베타 항체의 개발 방향성

Amyloid- β antibody : DMT(Disease-modifying therapy) 등장

■ ARIA 부작용 → 제한적인 매출액

- Amyloid- β antibody는 현재 efficacy validation 완료. Usability가 매출에 직접적인 영향을 미치는 단계
- ARIA 부작용은 (1) 환자군 제한(ApoE4 동형접합 제한) (2) 투여 지속 기간의 제한(=amyloid 제거 시 투약 중단) (3) 부작용 관리 필요성(=MRI monitoring 필요, 2,3,4,7차 infusion 이전) 등 처방 확산의 제한으로 작용
- 이에 Leqembi 및 Kisunla 등의 2031년 기준 매출 consensus는 각 \$3.4bn 및 \$1.8bn으로 시장 크기 대비 제한적인 매출을 달성할 것으로 전망
- 당면한 아밀로이드 베타 항체의 핵심 과제 : ARIA 부작용 해결



자료: Globaldata, DS투자증권 리서치센터

Kisunla Label

WARNING: AMYLOID RELATED IMAGING ABNORMALITIES
See full prescribing information for complete boxed warning.

Monoclonal antibodies directed against aggregated forms of beta amyloid, including KISUNLA, can cause amyloid related imaging abnormalities (ARIA), as ARIA with edema (ARIA-E) and ARIA with hemosiderin deposition (ARIA-H). ARIA is usually asymptomatic, although serious and life-threatening events can occur. ARIA can be fatal. Serious intracerebral hemorrhages >1 cm have occurred in patients treated with this class of medications. ARIA-E can cause focal neurologic deficits that can mimic ischemic stroke. (5.1, 6.1)

ApoE ϵ 4 Homozygotes
Patients treated with this class of medications, including KISUNLA, who are ApoE ϵ 4 homozygotes have a higher incidence of ARIA, including symptomatic and serious ARIA, compared to heterozygotes and noncarriers. Testing for ApoE ϵ 4 status should be performed prior to initiation of treatment to inform the risk of developing ARIA. Prior to testing, the risk of ARIA across genotypes and implications of genetic testing results should be discussed with patients. (5.1)

Consider the benefit for the treatment of Alzheimer's disease and risk of ARIA when deciding to treat with KISUNLA. (5.1, 14)

3

Consider stopping dosing with KISUNLA based on reduction of amyloid plaques to minimal levels on amyloid PET imaging. In Study 1 and Study 2, dosing was stopped based on a reduction of amyloid levels below predefined thresholds on PET imaging [see Clinical Studies (14)].

자료: FDA, DS투자증권 리서치센터

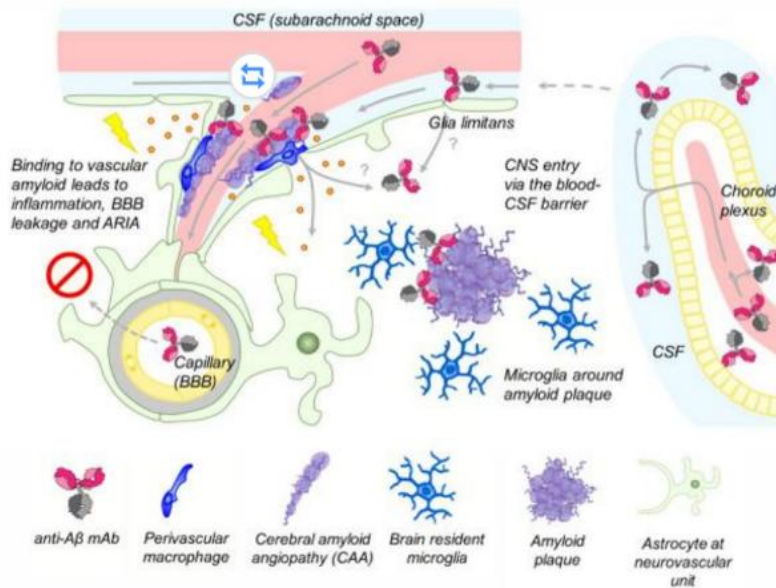
01. 아밀로이드 베타 항체의 개발 방향성

BBB shuttle의 필요성 강화

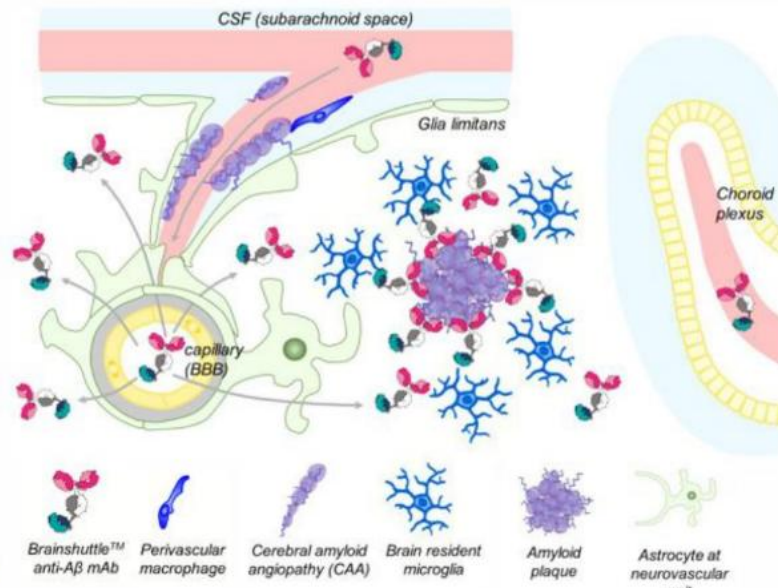
- ARIA 부작용 발생 기전 가설 : 뇌혈관 내 Vascular amyloid과의 결합과정에서의 염증 유발
 - Roche의 ARIA 부작용 발생 기전 가설, "뇌혈관 내 Vascular amyloid와 Amyloid- β antibody 결합과정에서의 염증 유발"
 - Gantenerumab은 높은 ARIA incidence (ex. ARIA-E 약 24.9%, ARIA-H 약 23.7% 등)
 - Trontinemab(=Gantenerumab-TfR BBB shuttle)은 획기적으로 낮은 ARIA 부작용 발생 확인

ARIA 부작용 발생 기전 가설

Incidence of ARIA with **standard anti-A β mAbs** is likely due to early target engagement with vascular amyloid



Low ARIA incidence with **Brainshuttle™ anti-A β mAb** may be due to less target engagement with vascular amyloid



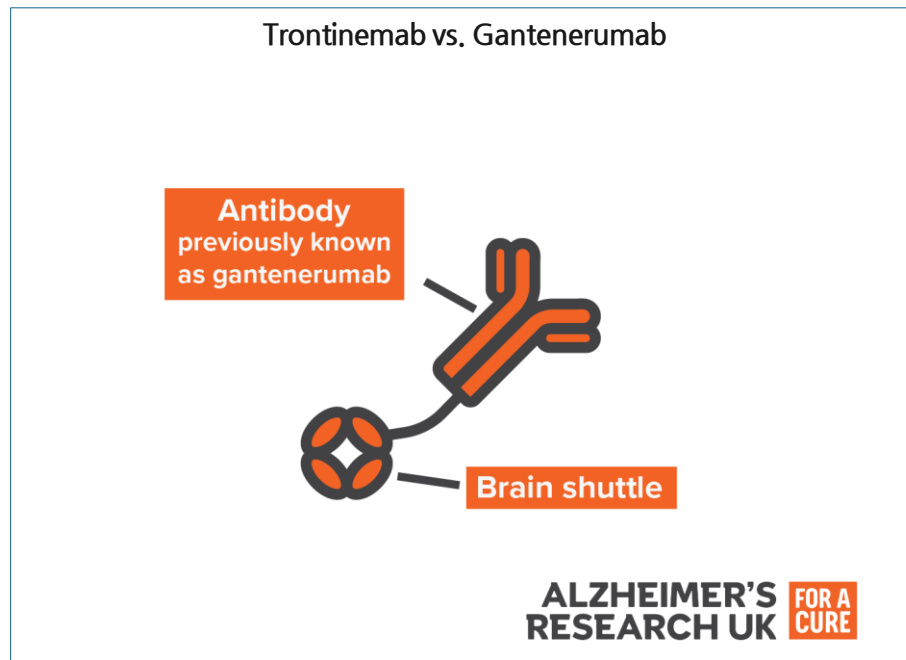
자료: Roche, DS투자증권 리서치센터

01. 아밀로이드 베타 항체의 개발 방향성

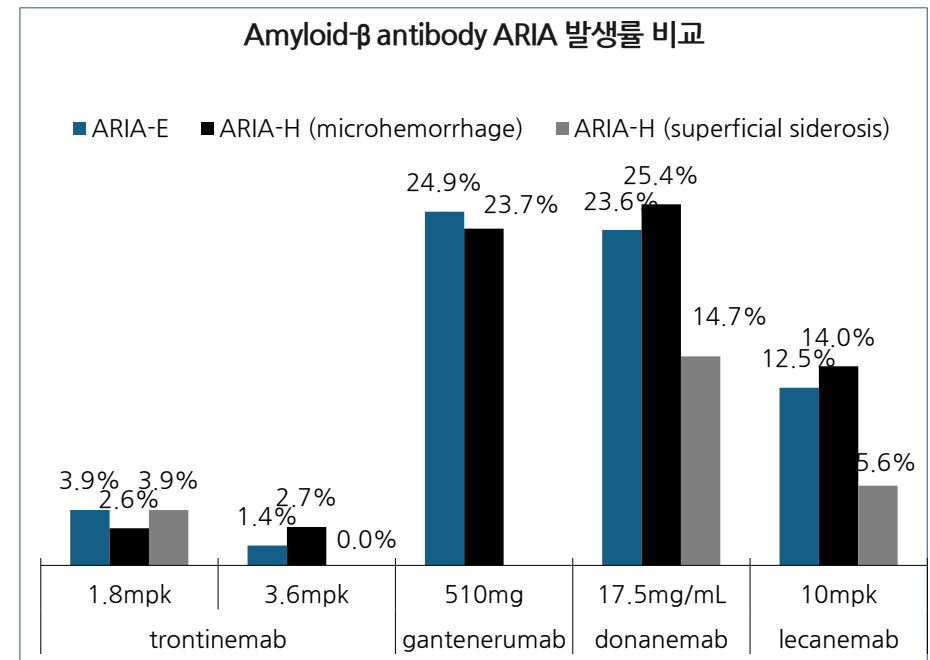
BBB shuttle의 필요성 강화

▪ Trontinemab, 약 5% 미만의 획기적으로 낮은 ARIA 부작용 입증

- Roche의 Trontinemab은 항-아밀로이드 항체 Gantenerumab에 TfR BBB shuttle을 장착한 Delivery optimization 치료제
- BBB shuttle 장착하여, 뇌 실질 plaque에 효과적으로 결합한다면 ARIA 부작용을 낮출 수 있을 것이라는 가설 제시
- Trontinemab 임상 3상 Brainshuttle-AD study; (1) 우수한 효능 및 (2) 약 5% 미만의 획기적으로 낮은 ARIA 부작용 입증
- 효능: Baseline에서부터 CL(센틸로이드) Adj. 변화, 28주차 약 91%
- ARIA-E; 1.8mpk 3.9%(3/76), 3.6mpk 1.4%(1/73) 및 ARIA-H; 1.8mpk 6.6%(5/76), 3.6mpk 2.7%(2/73)



자료: alzheimer's research uk, DS투자증권 리서치센터



자료: FDA, 각 사, gantenerumab은 GRADUATE-1 임상, DS투자증권 리서치센터

01. 아밀로이드 베타 항체의 개발 방향성

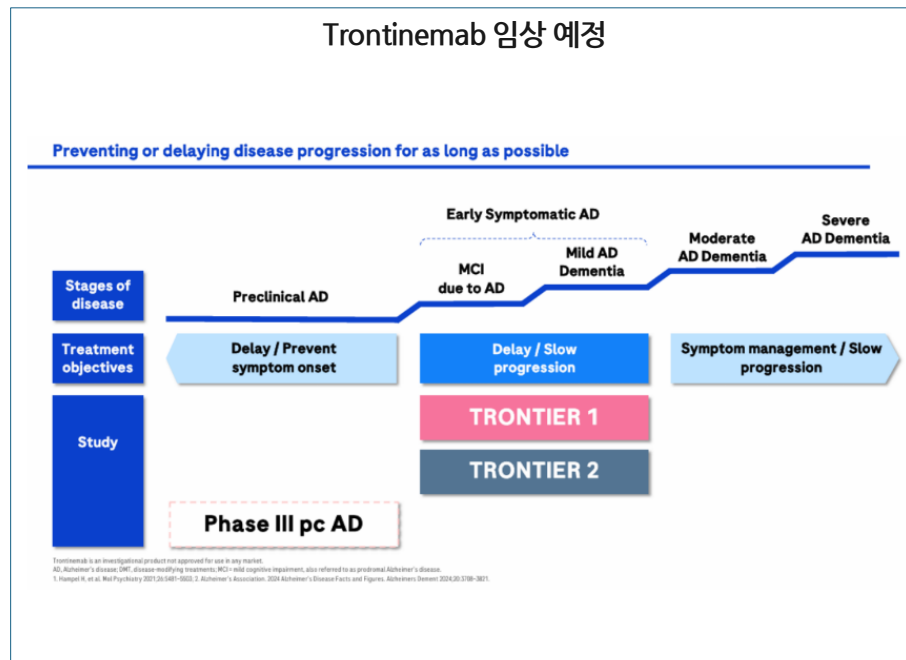
BBB shuttle의 필요성 강화

■ 예방 요법에서 가장 강력한 치료제로 Trontinemab 부각 전망

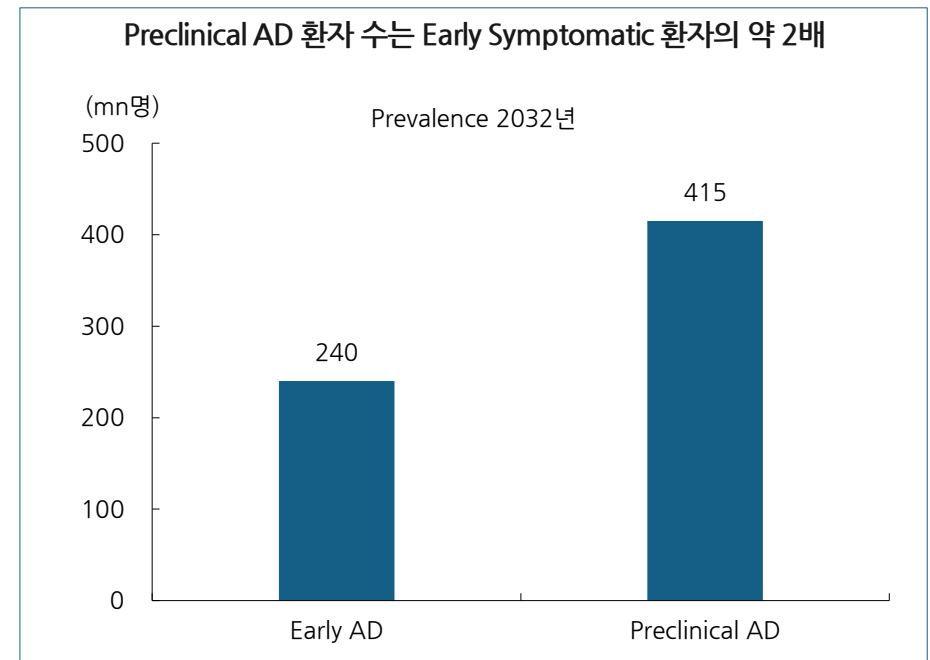
- Roche는 현재 진행 중인 Early symptomatic AD 대상 TRONTIER-1,2 와 별도로, Preclinical AD 대상 임상 3상을 진행할 계획
- 기존 항아밀로이드 항체 대비 ARIA 발생률이 현저히 낮은 safety profile은 Preclinical AD에서 이점으로 작용할 것
- Leqembi, Preclinical AD 대상 예방 임상 3상 AHEAD 3-45 study 진행 중

: 2024년 10월 환자 등록 완료, 216주(약 4.1년) follow up 필요 → 올해 ~ 2027년 중 interim data 도출 전망 (full data 2028-2029)

- Preclinical AD에서 항아밀로이드베타 PoC 입증 시, Trontinemab의 가치 크게 부각될 전망



자료: Roche, DS투자증권 리서치센터



자료: Eisai, DS투자증권 리서치센터

01. 아밀로이드 베타 항체의 개발 방향성

그 외 접근법) Eli Lilly의 Remternetug

■ 병리적 anchor 역할의 N3pG-A β 타겟, 보다 빠른 amyloid clearance 목표

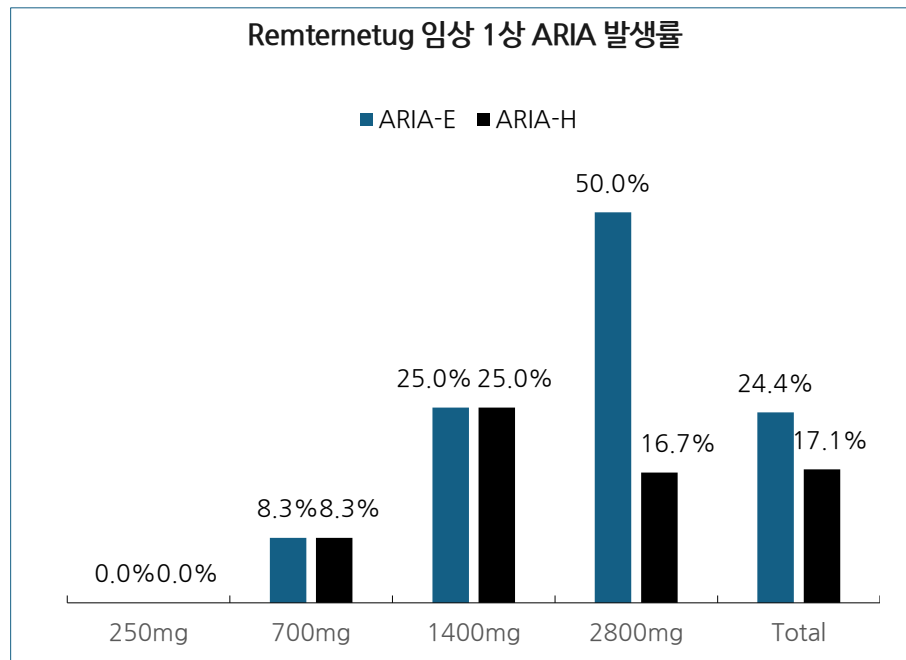
- 임상 1상; 41명 중 10명(약 24.4%)에서 ARIA 발생

- 2026년 3월, Eli Lilly의 Remternetug 임상 3상 TRAILRUNNER-ALZ 1의 top-line data 공개 예정

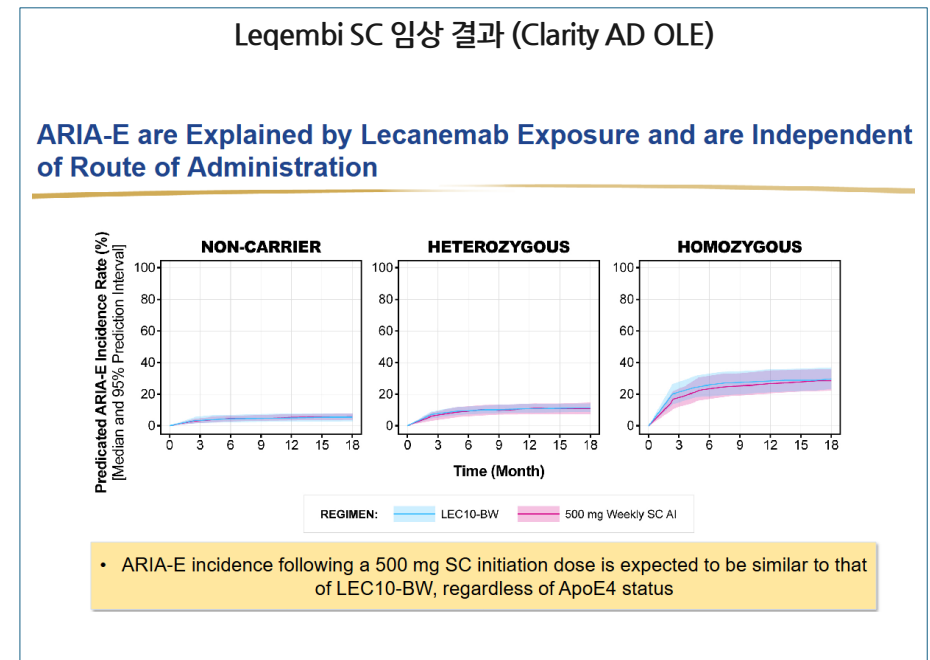
- 일라이 릴리는 투약 경로/용량/주기 최적화를 통해 ARIA 부작용 management 시도 중

; 단, Cmax 조절을 통해 ARIA 부작용을 낮춰보려던 Leqembi SC의 전략은 실패하였음 (=systemic exposure 문제가 아님)

ARIA 부작용의 원인은 투약 경로 등과 무관하다는 것이 업계의 보편적 시각



자료: Eli Lilly, DS투자증권 리서치센터



자료: Eisai, DS투자증권 리서치센터

01. 아밀로이드 베타 항체의 개발 방향성

[국내] BBB shuttle 선두 주자. 에이비엘바이오

■ IGF1R 이중항체를 통한 BBB shuttle, Grabody B

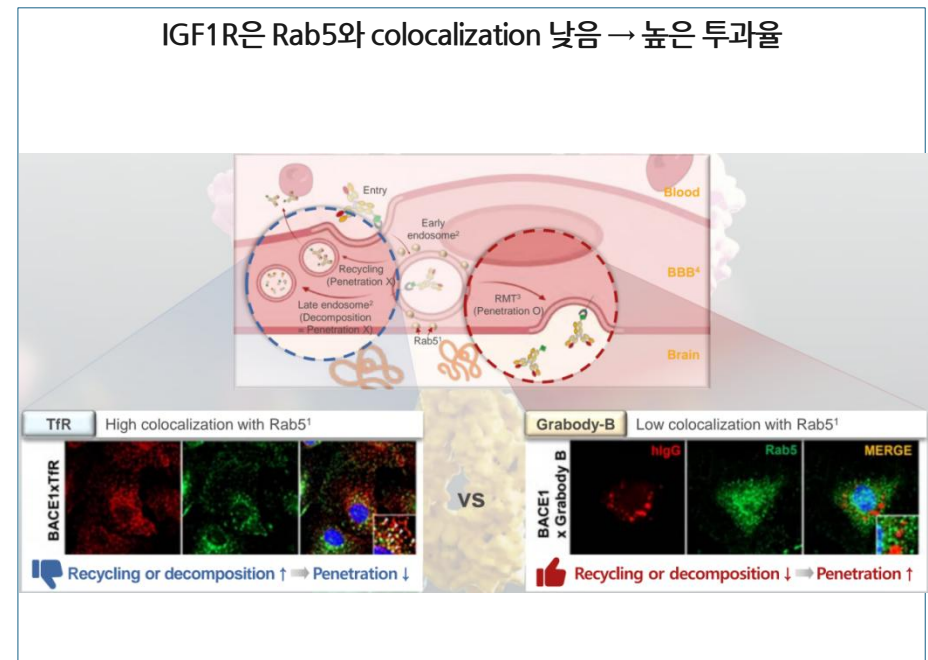
- IGF1R receptor는 노화에 따른 발현율 변화가 없으며 Rab5와 low colocalization(=Penetration ↑ & Recycling&Decomposition ↓)
- 안전성 측면; 인슐린 관련 부작용 보고 사례 없음. ABL301 FIH 임상 1상에서 우수한 안전성 확인(시험군 TRAE SAD 약 3.6%, MAD 약 5.7%. 모든 TEAE Grade 1,2)
- 2025년 2건의 BBB 플랫폼 기술이전 체결: GSK(25.04) 및 Eli Lilly(25.11)
- 2025년 4월, GSK향 기술이전 Upfront 38.5mn 파운드, 총 계약금 2.06bn 파운드 계약 체결, siRNA/ASO 등의 다양한 모달리티 CNS 타겟 (amyloid, tau x)
- 2025년 11월, Eli Lilly 향 기술이전 Upfront \$40mn, 총 계약금 \$2.6bn 계약 체결: CNS 복수의 타겟

ABL301, 임상1상에서 CSF 투과 및 안전성 입증

a-syn Targeting Mono • Bispecific Ab PD Therapeutics – Comparison of Global Key Player's Ph 1 Clinical Trial Data					
Developer	ab bio sanofi		Roche	Biogen	BIOMARTIC
Pipeline	ABL301 (SAR446159)		RO7046015 (Prasinezumab)	BIIB054 (Cinpanemab)	BAN0805 (Exidavinemab)
Clinical stage (Subject)	US Ph 1 (Healthy participants) (NCT05756920)		US Ph 1 (Healthy participants) (NCT02036171)	US Ph 1 (Healthy participants & patients) (NCT02455866)	PL ES Ph 1 (Healthy participants) (Not registered)
Modality ^a	a-syn x IGF1R			mAb	
Dosage	SAD ¹ 7 step dose escalation 56	MAD ² 3 step dose escalation 35	SAD ¹ 0.3 – 30mg/kg Q1M, IV 40	SAD ¹ 1 – 135mg/kg. Q4W, IV 66	100, 300, 1,000, 3,000, 6,000mg, IV & 3x100mg, SC 98
TRAE ³	7.1% (4/56) (2 out of 4, placebo) Headache (1.8%) Dizziness (1.8%, placebo) Nausea (3.6%, placebo) Vomiting (1.8%, placebo) Infusion related reaction (IRR, 1.8%)	5.7% (2/35) Headache (5.7%) Nausea (2.9%) Vomiting (2.9%)	13.3%	17.6%	Headache 2.4%
TEAE ⁴ (Primary endpoint)	69.6% (39/56) (8 out of 39, placebo) Headache (8.9%) Back pain (1.8%) Neutropenia (N/A) etc.	57.1% (20/35) (3 out of 20, placebo) Headache (8.6%) Back pain (N/A) Neutropenia (N/A) etc.	Headache 6.7% Nausea 6.7% Neutropenia 6.7%	60.4%	Headache 15.3% Back pain 7.1% PDPH 5.9% etc.
Treatment related SAE ⁵	N/A		N/A	2.0%	N/A
≥Gr 3 TEAE ⁴	N/A		N/A	N/A	N/A

자료: 에이비엘바이오, DS투자증권 리서치센터

IGF1R은 Rab5와 colocalization 낮음 → 높은 투과율

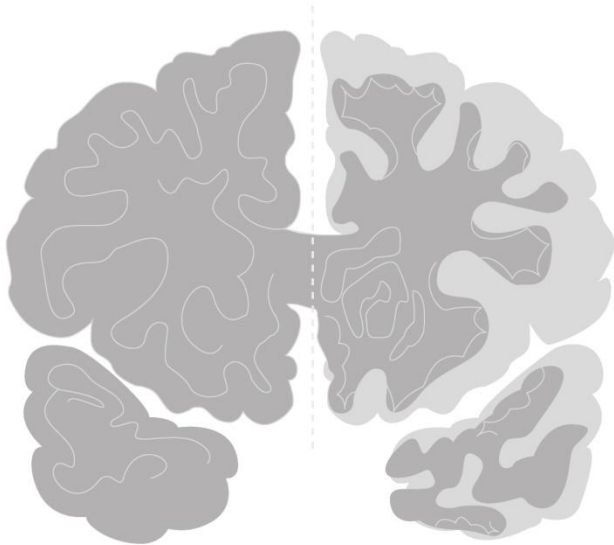


자료: 에이비엘바이오, AAIC2025, DS투자증권 리서치센터

02

Tau target의 접근법 변화

Epitope vs. Modality



김민정 제약·바이오

02-709-2656

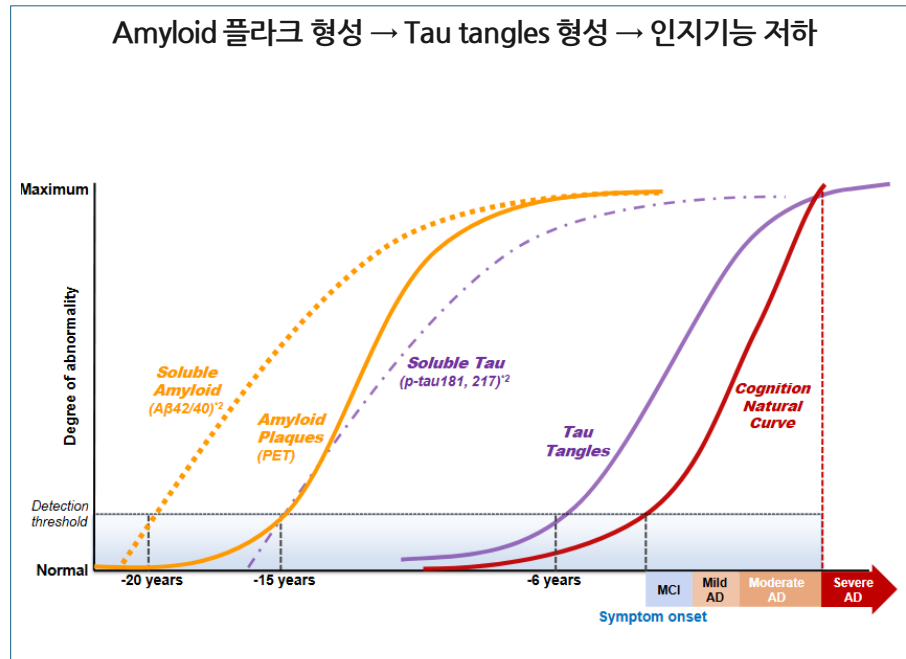
kim.min_jeong@ds-sec.co.kr

02. Tau target 접근법 변화

Tau, Amyloid 이후 여전히 가장 유망한 DMT target

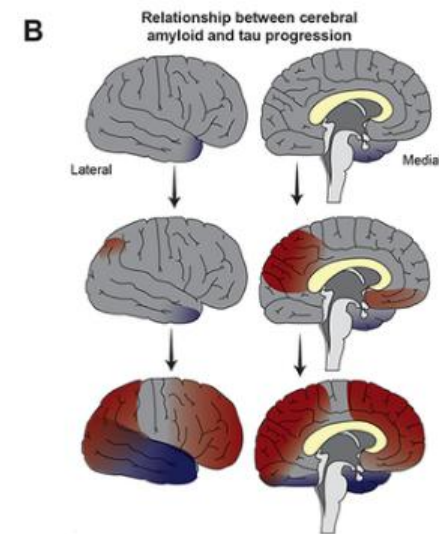
■ Amyloid- β antibody의 한계

- 항아밀로이드 베타 항체는 질병 진행 속도를 지연시킬 뿐, 개선의 효과는 없음
- Symptom onset 이후 투여 시 Amyloid clearance에도 불구하고 tau aggregation 및 neuro-degeneration은 지속 관찰
- Tau burden이 인지기능 저하와 가장 높은 상관관계 입증 (:tau가 내후각피질에서 신피질(neo-cortex)로 확산될 때에만 인지기능 저하)
- 아밀로이드 축적이 tau spreading 야기 : Amyloid는 disease trigger, Tau가 Disease progression driver로 간주
- Tau targeting이 진정한 DMT로 이어질 가능성은 여전히 기대 중



자료: Eisai, DS투자증권 리서치센터

아밀로이드 축적은 Tau spreading을 야기 (=인지기능저하)



자료: Long & Holtzman, Cell, 2019, DS투자증권 리서치센터
주: 푸른색은 tau aggregation, 붉은색은 아밀로이드베타 accumulation

02. Tau target 접근법 변화

Tau, Amyloid 이후 여전히 가장 유망한 DMT target

■ 그럼에도 불구하고 Tau, 임상 실패 연속

- 2025년까지 anti-tau antibody 임상 실패 (ex. JNJ의 Posdinemab, Genentech의 Semorinemab, Roche/UCB의 Bepranemab 등)
- 전반적으로 CSF 내 tau 감소는 확인하였으나, cognitive 개선 실패
- 해당 임상시험 실패의 원인 가설 대표 2가지: (1) Tau epitope or (2) Modality

- (1) Tau epitope, '기존의 N-terminal epitope는 적당하지 않으며, MTBR epitope이 Tau aggregation이후 tangles spread 억제에 효과적'
- (2) Modality, 'extracellular tau 단독 저해는 불충분하며, intracellular target이 가능한 모달리티로 접근 필요'

Tau target 임상 실패 사례					
성분명	기업명	Modality	임상시험명	Phase	결과
Etalanutug (=E2814)	Eisai/Biogen	Antibody (anti-MTBR tau, 273-291, 296-314)	DIAN-TU Tau NexGen	2	Tau Spread를 잡겠다는 접근 올해 말 interim data 기대
BMS-986446 (=PRX005)	BMS/Prothena	antibody (anti-MTBR tau, R1-3 내)	TargetTau-1	2	2027 상반기 중 결과 기대
PNT001	Pinteon	antibody (mid region tau, 231)	NCT04677829	1b	성공적인 Phase 1 이후 안정성 문제와 무관한 행정적 사유로 Phase 1b 프로그램 중단
Bepranemab (=UCB0107)	UCB *Roche 파트너십 이탈(2024.10)	antibody (N-terminal tau, 235-250)	TOGETHER	2a	CTAD2024: tau 축적 둔화 시그널 확인 cognitive 개선 불확실 Roche 파트너십 이탈 (2024.10)
LuAF87908	Lundbeck	Antibody (396-404)	NCT04149860	1	Phase 1 종료 이후 임상 진행 사항 관찰된 바 없음
Posdinemab (=JNJ-63733657)	J&J	antibody (mid region tau, 217)	AUTONOMY	2b	2025년 Phase 2b 실패 및 중단
Semorinemab	Genentech / AC Immune	antibody (N-terminal tau, 6-23)	TAURIEL	2	cognitive endpoint 개선 없음, 최대 8100 mg dose에서도 efficacy 없음 extracellular tau binding 성공, 개발 중단 및 Roche 자산 반환
Gosuranemab	Biogen	antibody (N-terminal tau, 8-19)	TANGO	2	cognitive decline slowing 효과 없음 CSF tau 감소 확인 개발 중단
Zagotenemab	Eli Lilly	misfolded tau conformational epitope (mid-region, 7-9, 312-342)	PERISCOPE-ALZ	2	primary endpoint 실패, 개발 중단
Tilavonemab	Abbvie	antibody (N-terminal tau, 25-30)	NCT02880956	2	clinical efficacy 입증 실패 tau binding 성공 PSP 및 AD trial 모두 실패

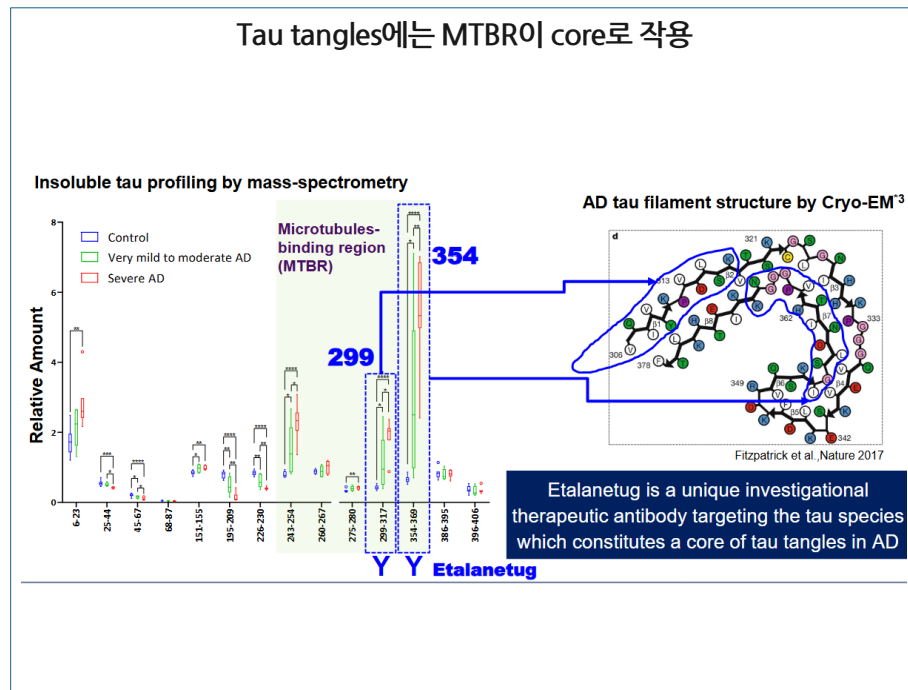
자료: 각 사, DS투자증권 리서치센터

02. Tau target 접근법 변화

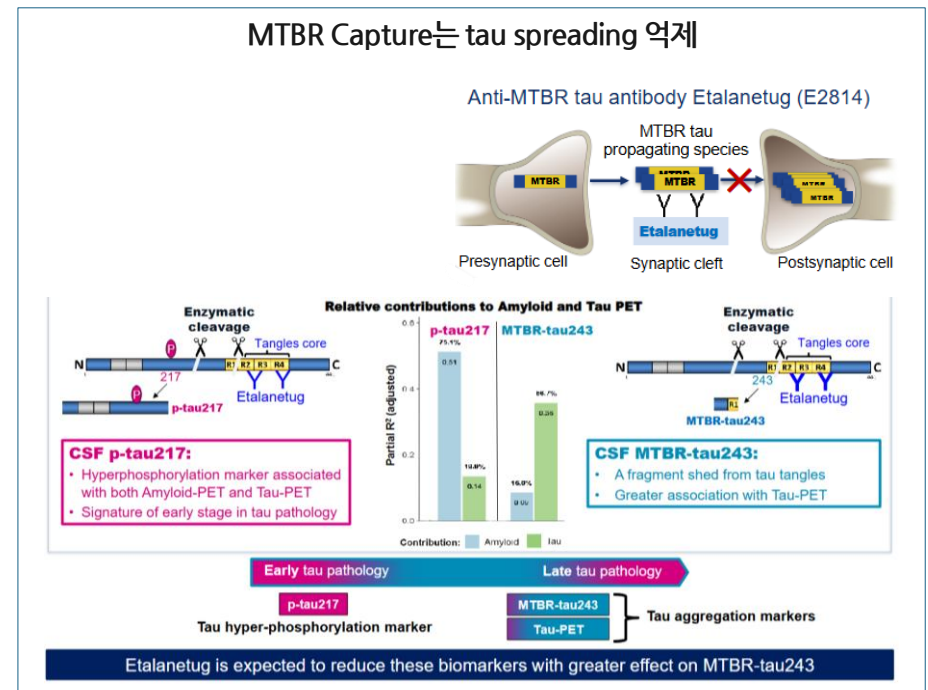
Tau, Amyloid 이후 여전히 가장 유망한 DMT target

■ N-terminal 에서 MTBR tau로 target epitope 이동

- 기존 Bepranemab, Semorinemab 등은 전부 N-terminal tau를 타겟
- 신규 가설, 'N-terminal p-tau는 타우 인산화 marker로 early stage signature. Tau aggregation structure core인 MTBR 저해 필요'
- Tau pathology : tau 인산화 및 축적 → aggregation → NFT(neuro-fibrillary tangle) 형성 → propagation(spreading)
- Extracellular 공간에서 MTBR-tau(*microtubule binding region)를 capture 할 경우, propagation을 저해할 수 있다는 가설 제기
- Eisai의 Etalaneug가 가장 앞선 anti-MTBR tau, Legembi 병용 임상 2/3상(Study 202, NCT06602258, 90명 대상) 결과 올해 말 발표될 예정



자료: Eisai, DS투자증권 리서치센터



자료: Eisai, DS투자증권 리서치센터

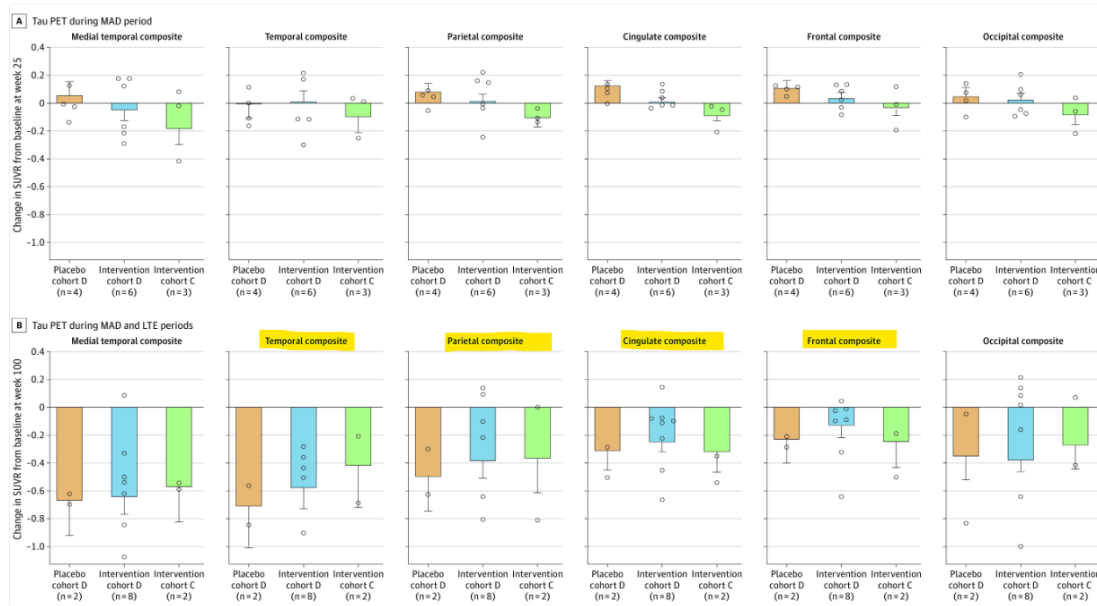
02. Tau target 접근법 변화

Tau, Amyloid 이후 여전히 가장 유망한 DMT target

■ Modality, intracellular target이 가능한 모달리티로 접근 필요

- Extracellular Target이 주된 antibody는 intracellular tau에 대한 접근 제한
- 이에 저분자 및 RNA 를 통한 접근법 대두
- BIIB080은 최초의 Tau ASO 치료제, MAPT pre-messenger RNA 감소를 통해 tau 단백질 신규 생성을 감소 (extra/intra-cellular 전부 감소)
- BIIB080 글로벌 임상 2상 CELIA 진행 중. 결과는 올해 중순 발표 전망(in JPM conference 2026) → intracellular 접근법 PoC 입증 전망
- BIIB080은 2023년 Phase 1b에서 tau-PET 감소 확인. 더불어 tau target은 기전적으로 ARIA free 및 G3 이상의 부작용 발견되지 않음

BIIB080 efficacy in Phase 1b - 모든 영역에서 tau-PET 감소 확인 (+안전성도)



	MAPT _{Rx} groups (N = 34)	Placebo group (N = 12)	MAPT _{Rx} groups (N = 34)	Placebo group (N = 12)	MAPT _{Rx} groups (N = 34)	Placebo group (N = 12)
Number of patients with event (%)						
Any AE (%)	21 (62)	5 (42)	11 (32)	4 (33)	0	0
Any serious AE	0	0	0	2 (16.7)	0	0
Post-LP headache ^b	13 (38)	1 (8)	2 (6)	3 (25)	0	0
Procedural pain	4 (12)	1 (8)	3 (9)	0	0	0
Musculoskeletal pain	3 (9)	0	1 (3)	0	0	0
Vomiting	4 (12)	0	0	0	0	0
Back pain	2 (6)	1 (8)	1 (3)	0	0	0
Confusional state	2 (6)	0	1 (3)	0	0	0
Contusion	1 (3)	0	2 (6)	0	0	0
Diarrhea	2 (6)	0	1 (3)	0	0	0
Dizziness	3 (9)	1 (8)	0	0	0	0
Fatigue	3 (9)	0	0	0	0	0
Myalgia	2 (6)	1 (8)	1 (3)	0	0	0
Nasopharyngitis	3 (9)	2 (17)	0	0	0	0
Nausea	3 (9)	0	0	0	0	0
Tinnitus	3 (9)	0	0	0	0	0

자료: JAMA neurol. 2023 Dec 1;80(12):1344-1352., DS투자증권 리서치센터

주: Cohort D(주황색)=Placebo → 115mg every 12 wks(N=2), Cohort D(푸른색)=115mg every 12wks → 115mg every 12wks(N=8), Cohort C(연두색)=60mg every 4wks → 60mg every 12wks(N=2)

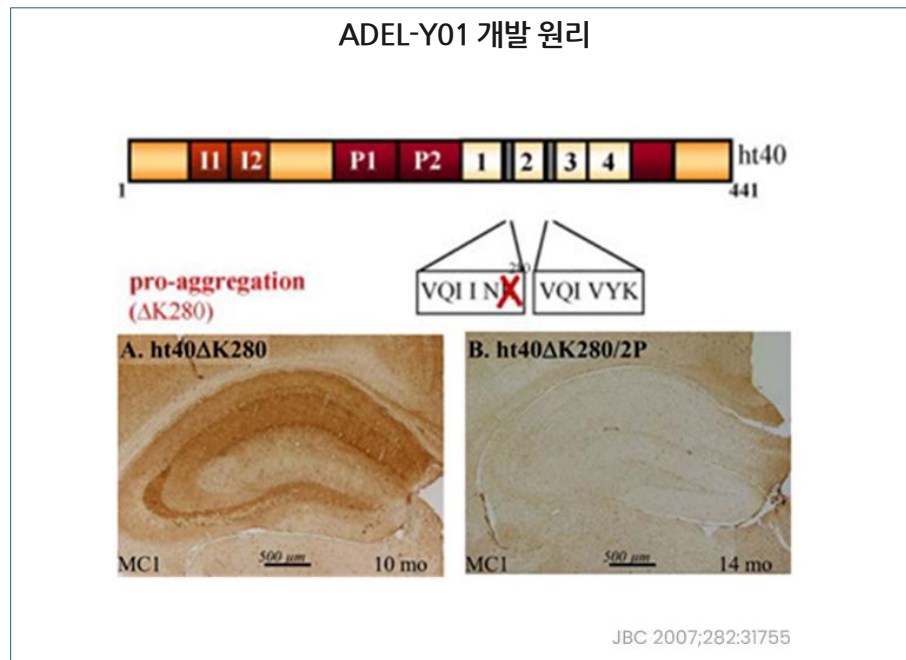
주: 인지기능저하에 주된 영향을 주는 neo-cortex 부분은 temporal cortex, parietal cortex, frontal cortex. tau spread는 entorhinal cortex→hippocampus→cingulate cortex →temporal cortex →parietal cortex →frontal cortex로, cingulate cortex는 early signal로 주의깊게 확인할 필요 있음

02. Tau target 접근법 변화

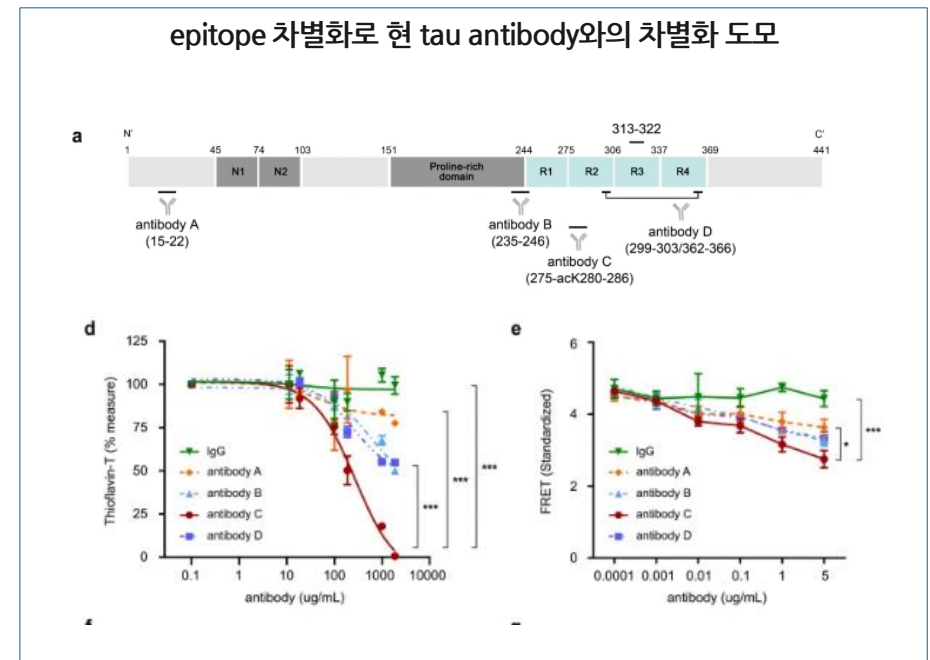
[국내] anti Tau-MTBR 항체 ADEL-Y01, 사노피/오스코텍/아델 개발 중

▪ Epitope 차별화를 통해 best-in-class 도모

- ADEL-Y01, Tau ack280 antibody
- 가설 : 알츠하이머 질병발생의 핵심은 K280 위치의 acetyl화. K280 변이 또는 부재가 신경퇴행성질환에서 tau 병증 촉진
- K280을 포함하는 6개의 서열 275VQIINK280은 MTBR - tau aggregation에 관여하는 중요한 motif 중 하나 → 이를 직접 neutralize
- 2025년 12월, 오스코텍/아델은 Sanofi 대상 Upfront \$80mn, 총 계약금 \$1.04bn, 로열티 최대 두 자릿 수 별도의 L/O 계약 체결
- CTAD2025에서 건강한 성인 대상 Phase 1a 결과 발표, 환자 대상 Phase 1b(=Part 2) 진행 중



자료: Adel, DS투자증권 리서치센터



자료: Molecular neurodegeneration vol19 article number 76, DS투자증권 리서치센터
 주: antibody A= 1세대 tau antibody, antibody B=bepranemab(UCB), antibody C=ADEL-Y01(오스코텍/아델), antibody D=etalanetug(Eisai)로 추정

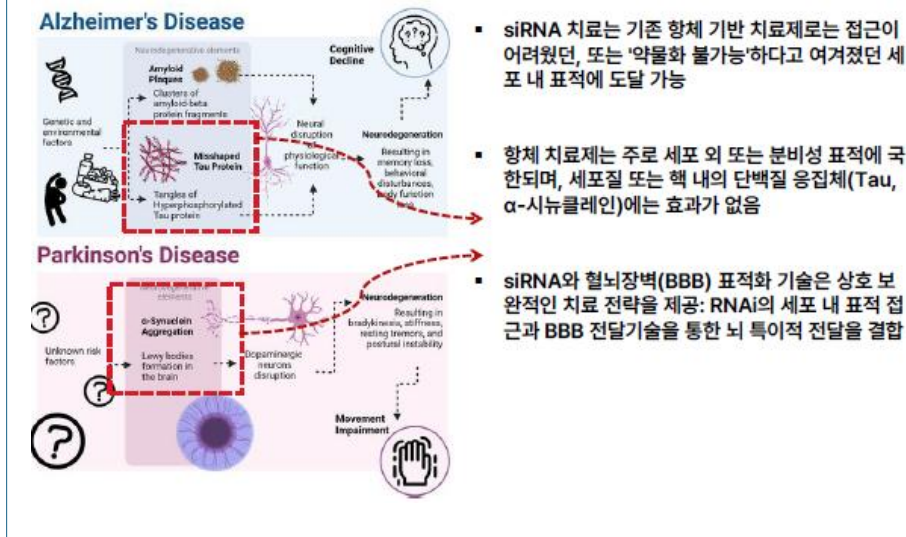
02. Tau target 접근법 변화

[국내] 올릭스, siRNA를 통한 CNS 접근

■ 아직은 매우 초기 단계, BBB shuttle 플랫폼 기업들과 연이어 공동연구 착수

- 올릭스는 올릭스 2.0에서 CNS를 다음 성장축으로 제시, siRNA 기반 CNS 파이프라인 경쟁력 확보 도모 중
- 2026년 2월, 벡트-호러스 및 키투브레인과 CNS 공동연구 연이어 착수
- 벡트-호러스(Vect-Horus), VECTrans BBB 플랫폼 보유 (Novo, Ionis, RadioMedix 등과 독점 라이선스 계약 체결)
- 키투브레인(Key2Brain AB)과 기술평가 및 기술도입옵션계약 체결, TfR 타깃 VHH(*소형단일도메인) BBB 셔틀 플랫폼 보유

BBB 플랫폼의 발달로, CNS 접근 시도 중



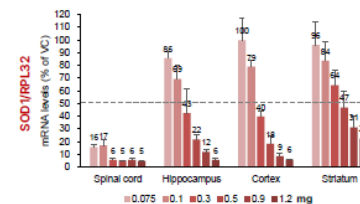
자료: 올릭스, DS투자증권 리서치센터

CNS 조직에서 유전자 억제 확인 단계

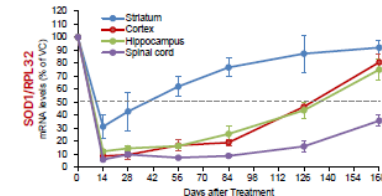
■ Effective Dose Range and Sustained Efficacy of OliX's CNS Platform

CNS 조직에서의 유전자 억제 및 3개월 이상 지속 효과 확인

Dose range finding study (Rat IT, Day 14)



Duration of action study (Rat IT, 0.9 mg)



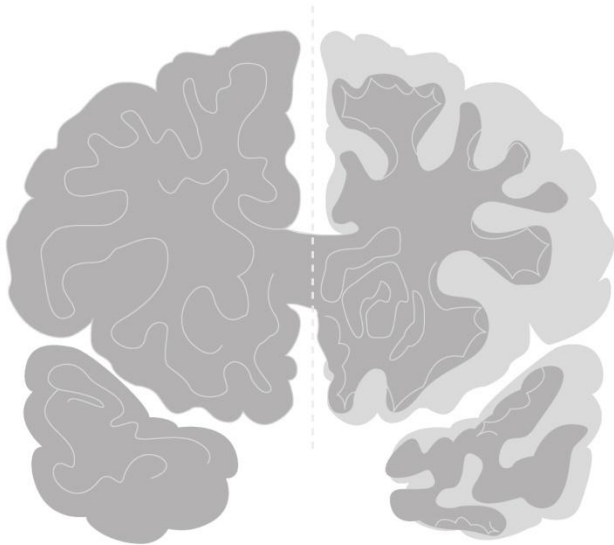
CNS 조직에서 유의한 유전자 발현 억제 및 IT 투여 후 3달 이상의 효력 지속 기간 확인

자료: 올릭스, DS투자증권 리서치센터

03

Next generation Target

Neuro-inflammation & Gene regulation



김민정 제약·바이오

02-709-2656

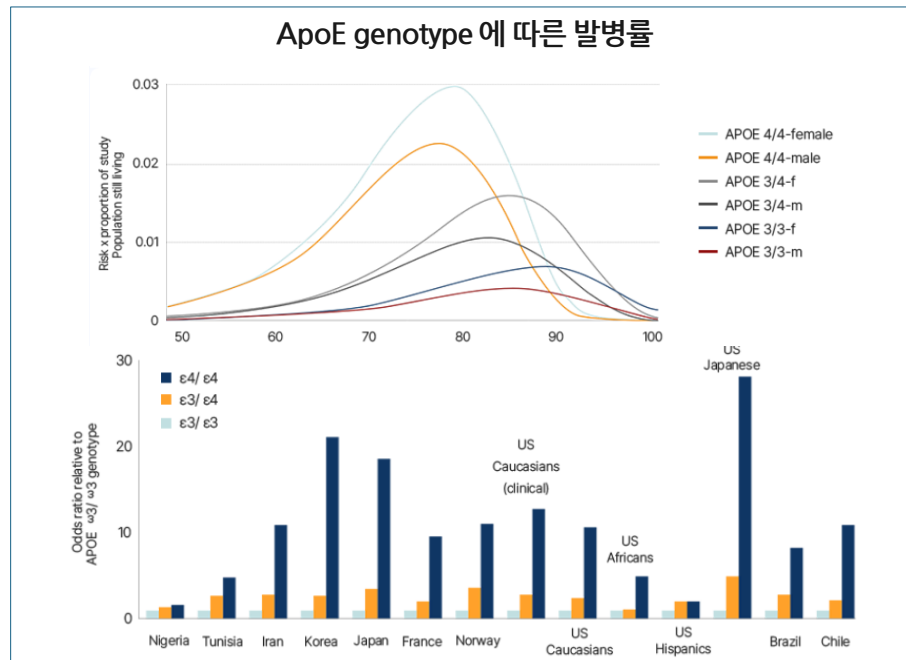
kim.min_jeong@ds-sec.co.kr

03-1. Gene regulation

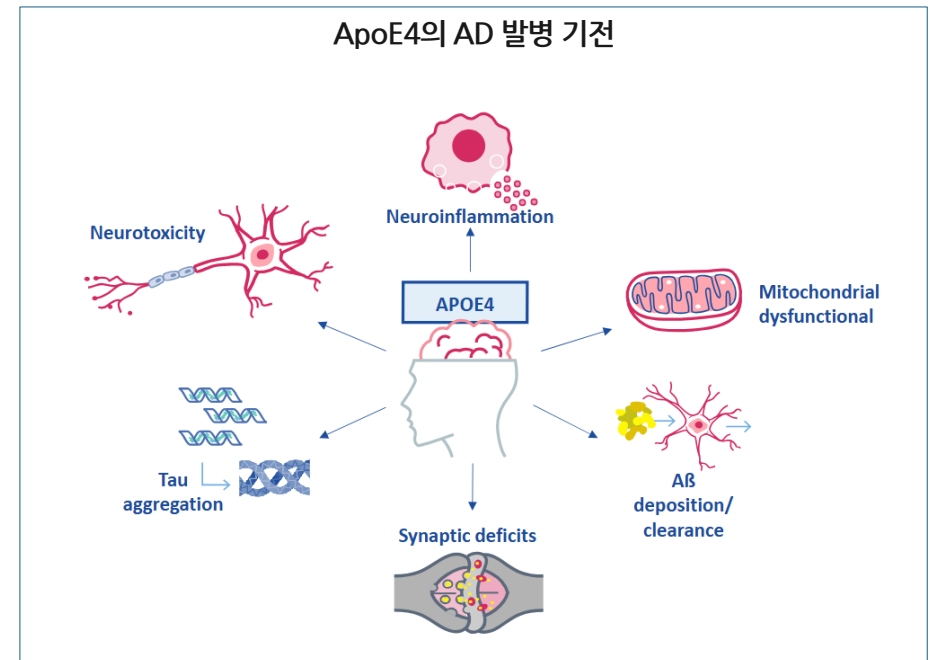
ApoE4, 가장 강력한 유전적 Risk for AD

■ 기존의 ASO/siRNA 방식으로 Targeting이 어려운 Gene 조절 필요

- ApoE는 299개 아미노산으로 구성된 지질 운반 단백질 - CNS에서 콜레스테롤의 주요 운반체로 기능하는 필수 단백질
- 총 3가지 대립유전자 : ApoE2(보호) / ApoE3(평균) / ApoE4(Risk)
- ApoE ϵ 4: 아밀로이드 축적 $\uparrow$, tau 인산화, 신경독성물질형성, BBB breakdown $\rightarrow$ 혈청 단백질 brain 유입 $\rightarrow$ neuro-degeneration 촉진
- 단, ApoE 유전자는 단 2개의 단일 염기 변화에 의한 차이(ex. 112aa/158aa - ApoE2 Cys/Cys, ApoE3 Cys/Arg, ApoE4 Arg/Arg)로 gene 기반 knockdown 하는 방식의 ASO/siRNA 등의 접근법이 쉽지 않음



자료: Nature 2014, CNS drug 2016, DS투자증권 리서치센터



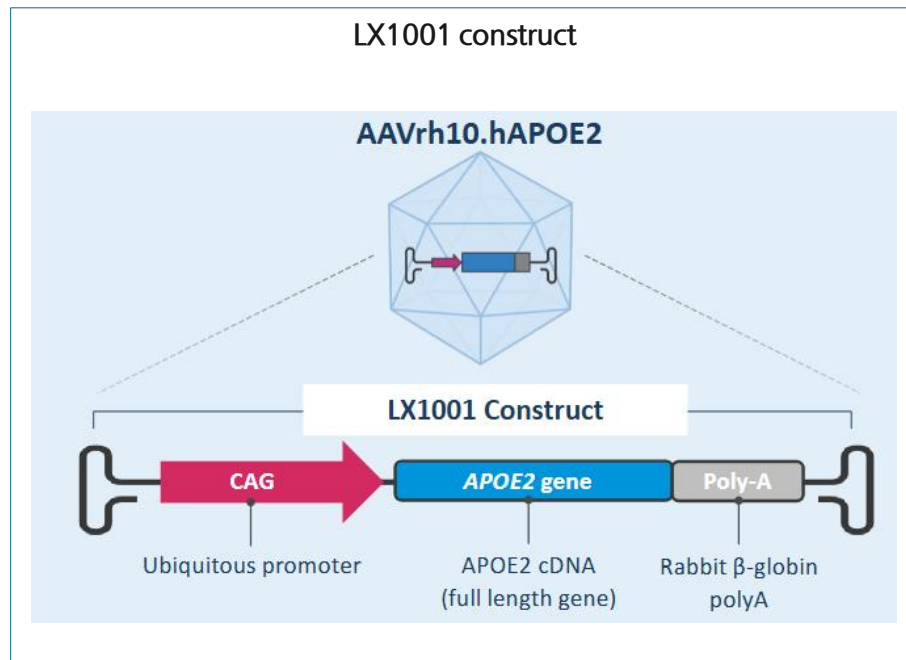
자료: Lexeo therapeutics, DS투자증권 리서치센터

03-1. Gene regulation

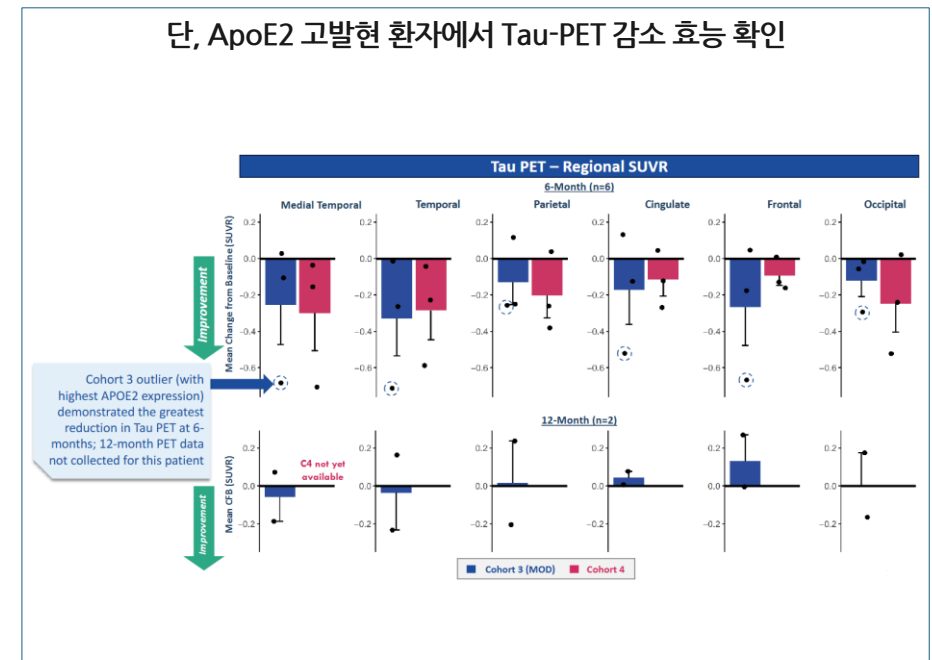
ApoE4, 가장 강력한 유전적 Risk for AD

▪ Lexeo therapeutics, ApoE2 발현으로 APOE ε4 동형접합 유해효과 상쇄

- ApoE2는 일반적으로 알츠하이머 보호 효과 발현
- ApoE2/4 이형접합 환자에서 E2 대립유전자의 유전이 E4 유전자의 유해효과 대부분을 상쇄시킨다는 관찰결과에 의거
- ApoE4 동형접합체 CNS에서 ApoE2를 발현할 경우, E2/4 이형접합 유사 상태로 전환하여 AD 발병 위험을 감소시킬 수 있다는 가설
- LX1001: AAVrh.10h APOE2, serotype rh.10 AAV gene transfer vector expressing the cDNA coding for human APOE2
- 총 15명 대상 임상 1/2상 진행하였으며, 2024년 10월 임상 결과 발표 이후 완벽한 cardiac gene therapy 회사로 거듭나는 중



자료: Lexeo therapeutics, DS투자증권 리서치센터



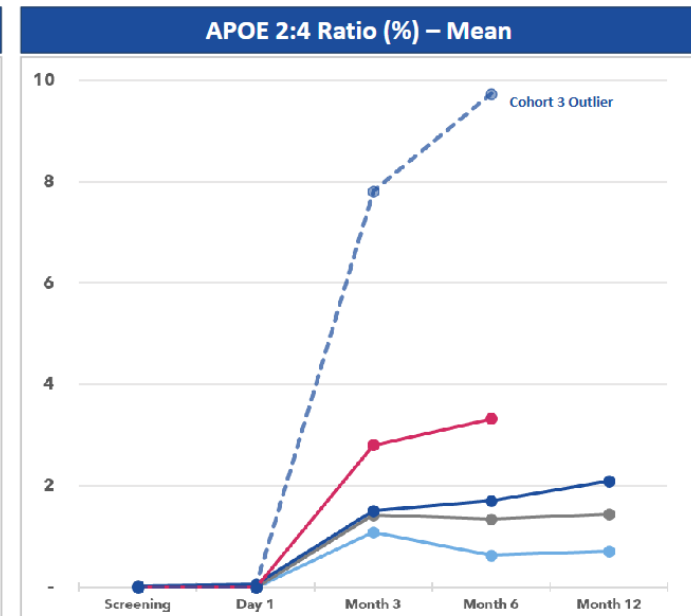
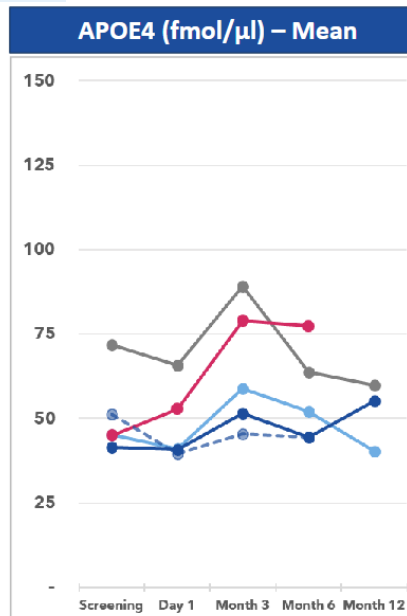
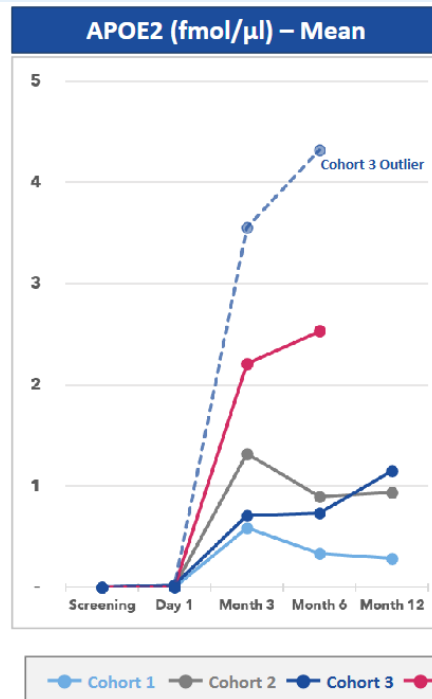
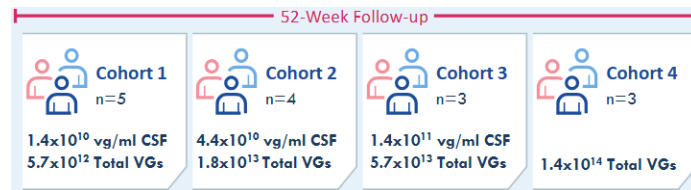
자료: Lexeo therapeutics, DS투자증권 리서치센터

03-1. Gene regulation

ApoE4, 가장 강력한 유전적 Risk for AD

- Lexeo therapeutics, ApoE2 발현으로 APoE ε4 동형접합 유해효과 상쇄

LX1001 P1/2상 유전자발현



	Screening	Day 1	Month 3	Month 6	Month 12
Cohort 1	n=5	n=5	n=2	n=2	n=1
Cohort 2	n=4	n=3	n=4	n=4	n=4
Cohort 3*	n=2	n=2	n=2	n=2	n=2
Cohort 4	n=3	n=3	n=3	n=3	NA

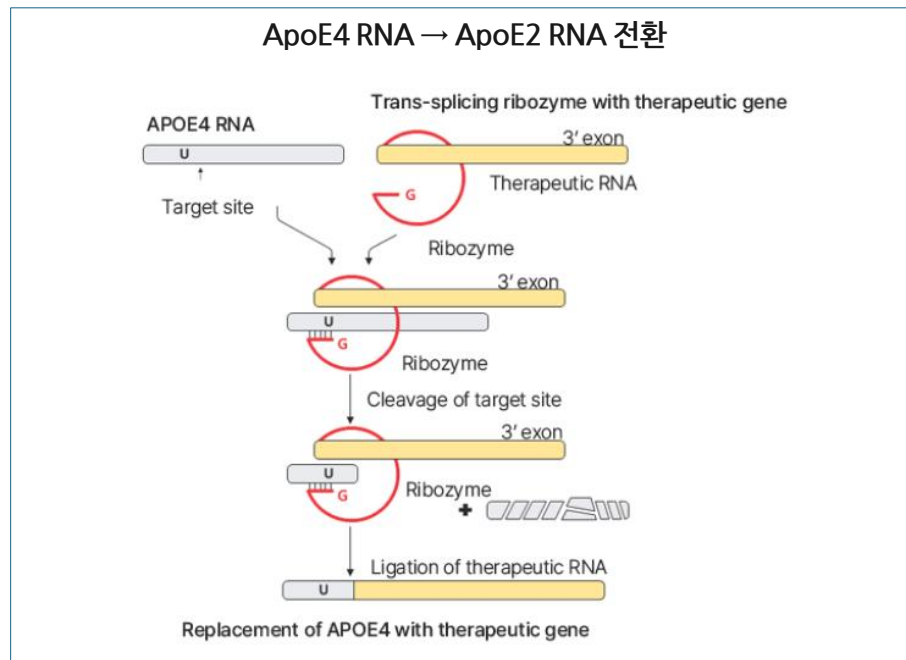
*excludes Cohort 3 outlier

03-1. Gene regulation

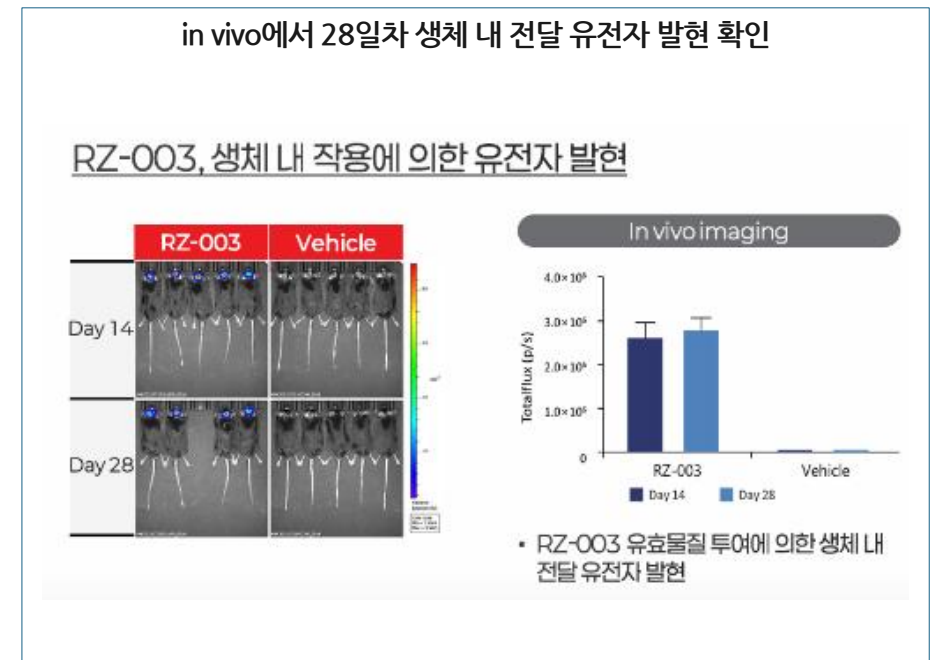
[국내] 알지노믹스, RNA editing을 통하여 ApoE4→ApoE2 전환

▪ Trans-splicing ribozyme을 활용한 RNA editing

- AAV delivery 기반 RNA editing으로 RNA 수준에서 ApoE4→ApoE2 전환
- 알지노믹스는 여러 돌연변이를 한꺼번에 교정하는 multi-editing이 가능하며 target RNA에 제한이 없음
- 현재 Preclinical 단계, 2028년 IND enabling 목표
- in vivo 에서 28일차 생체 내 전달 유전자 발현 확인
- 올해부터 L/O 추진 중



자료: 알지노믹스, DS투자증권 리서치센터



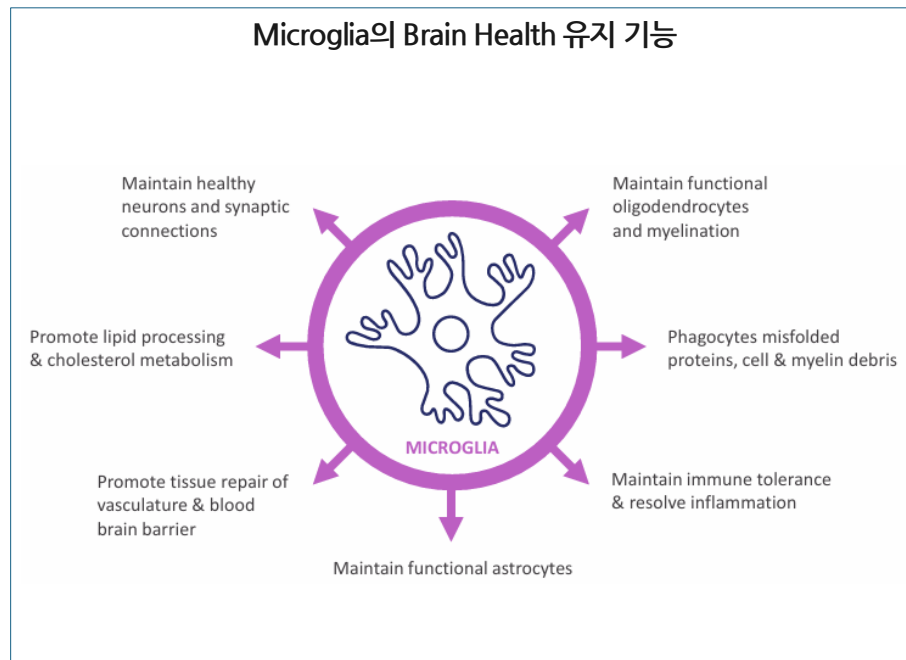
자료: 알지노믹스, DS투자증권 리서치센터

03-2. Neuro-inflammation

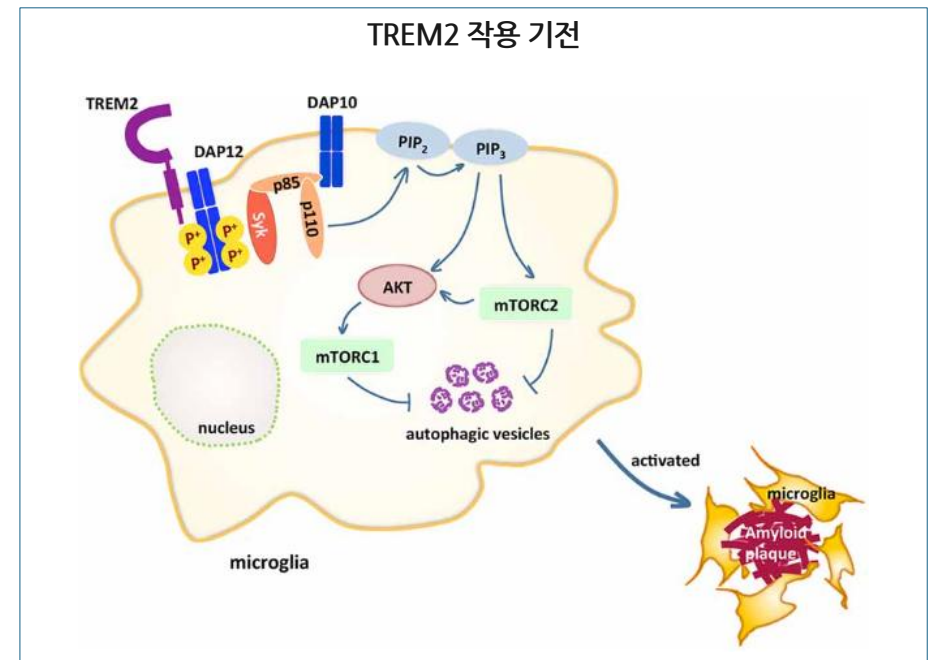
Microglia(미세아교세포)로 인한 신경염증은 AD의 next target으로 주목

▪ 다양한 Target으로 접근하고 있는 Microglia 기능 이상

- Amyloid 제거 이후에도 질병 진행은 지속 → neuro-inflammation 저해 기전 주목
- Microglia는 (1) 아밀로이드 plaque 형성, (2) 시냅스 제거, (3) Tau spreading 등의 질병 단계 전반에 관여하는 면역세포
- Microglia 치료 접근법; (1) TREM2 agonist, (2) 보체 억제, (3) Emerging target (ex. PILRA antagonist, SPP1, NLRP3 등)
- TREM2: microglial state transition의 핵심 조절자 → 손실기능변이는 AD 위험 증가 요소
- 보체; Microglia 보체 활성화에 의한 시냅스 포식이 신경퇴행성질환 기전이라는 가설 → AD model 보체 차단 시 시냅스 기능과 인지장애 개선 확인



자료: Alector, DS투자증권 리서치센터



자료: frontiers, DS투자증권 리서치센터

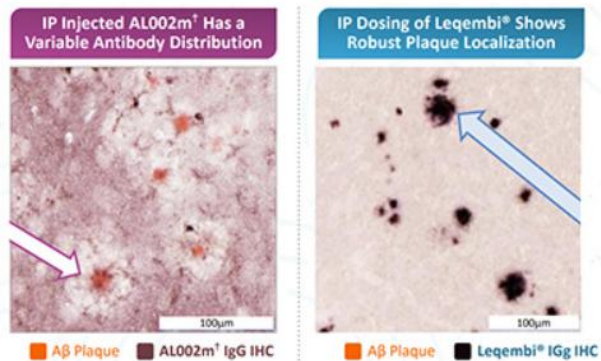
03-2. Neuro-inflammation

TREM2, Sanofi가 현재 가장 선두주자

▪ Abbvie의 실패에도 불구하고, 타겟 유효성은 아직 기대되는 상태

- 2024년 11월, Abbvie/Alector는 TREM2 agonist AL002 임상 2상 INVOKE-2 실패 발표 ; 인지기능 개선 실패
- 단, TREM2 타겟의 실패로 간주는 무리. Abbvie가 임상 실패 공개 이후 '25년 5월, Sanofi는 TREM2 target 기업 Vigil Neuroscience \$470mn에 인수
(단, Neurology 시장에서 \$470mn은 큰 배팅은 아니라는 점에 주의)
- 가설 : (1) CNS 침투 제한으로 Target engagement가 충분하지 않았을 가능성, (2) 질병의 초기단계에서 가장 benefit이 높으며 후기단계에서는 효과가 낮은 기전 특성 때문에 적절하지 않은 환자군이 채택되었을 가능성
- 메인 asset VG-3927(= SAR448851)은 저분자 TREM2 agonist. 임상 1상은 종료되었으며 아직 Sanofi가 임상 2상 돌입은 아직 발표한 바 없음

AL002 실패 사례에 대한 가설

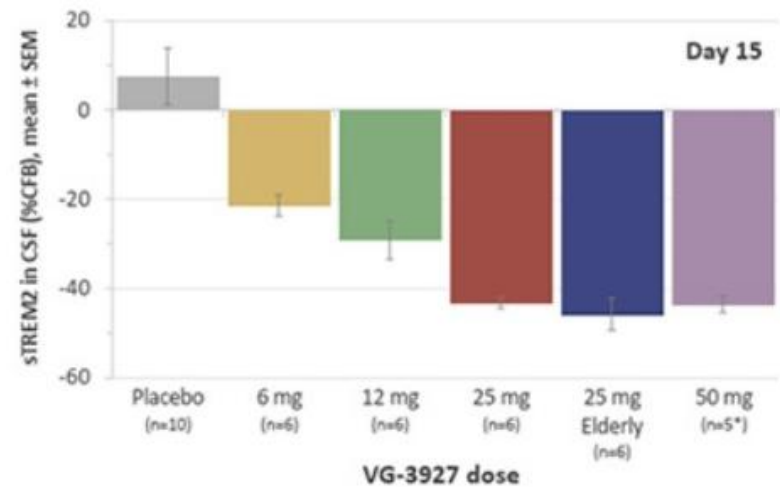


sTREM2 Trap? After injection of a mouse amyloidosis model with AL002, immunohistochemistry suggested that the antibody did not associate with plaque-adjacent cells (left). In contrast, the anti-Aβ antibody, lecanemab, reached its target. [Courtesy of Christian Mirescu, Vigil Neuroscience, 2025.]

자료: Vigil Neuroscience, DS투자증권 리서치센터

주: Vigil은 아밀로이드 플라크 주변에서 흰색 halo 관찰. 이는 항체가 sTREM2에 붙잡혀 미세아교세포 가장 안쪽 고리의 막관통 수용체에 결합하지 못했기 때문일 것이라는 가설 제기

VG-3927 dose에 따른 sTREM2 in CSF 변화 (in Phase 1)



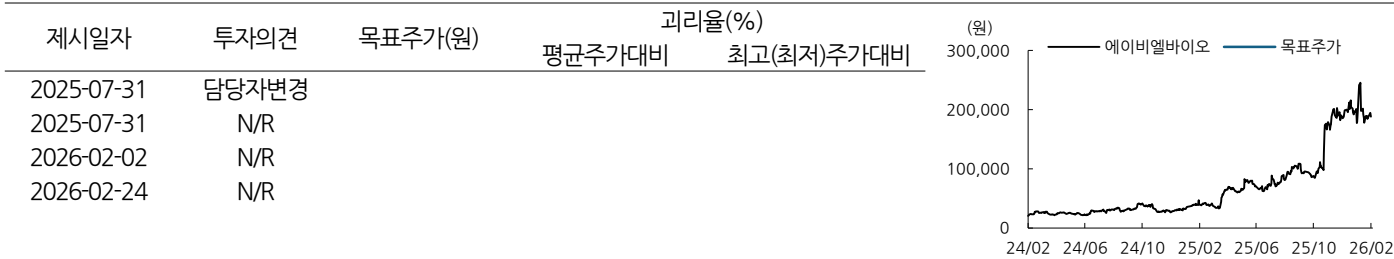
자료: Vigil Neuroscience, DS투자증권 리서치센터

주: 2주간 경구투여 결과

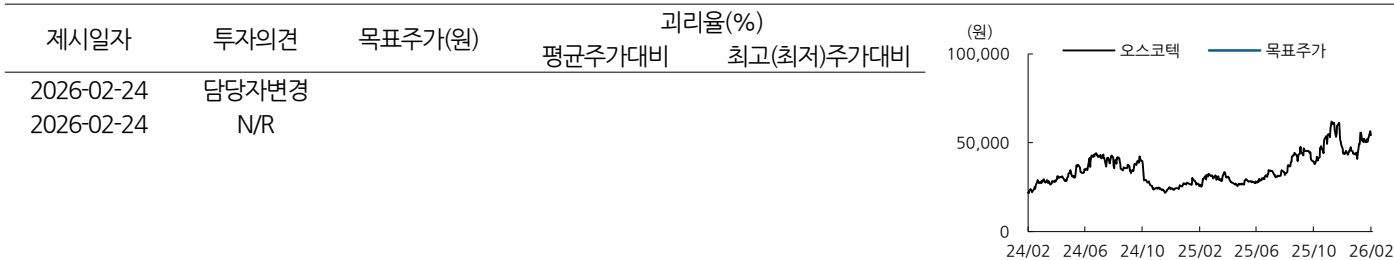
주: TREM2 receptor activation 시, sTREM2 증가 signal로 확인. 더불어 sTREM2는 신경세포의 과흥분(neuronal hyperexcitability)을 상쇄

투자의견 및 목표주가 변동추이

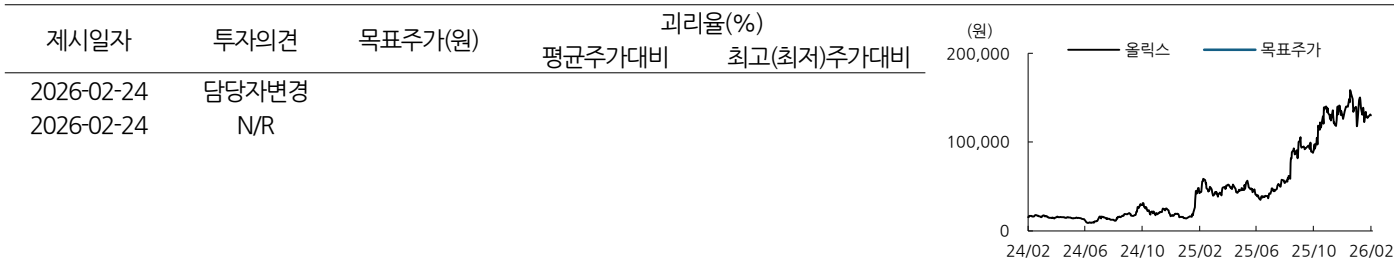
에이비엘바이오 (298380) 투자의견 및 목표주가 변동추이



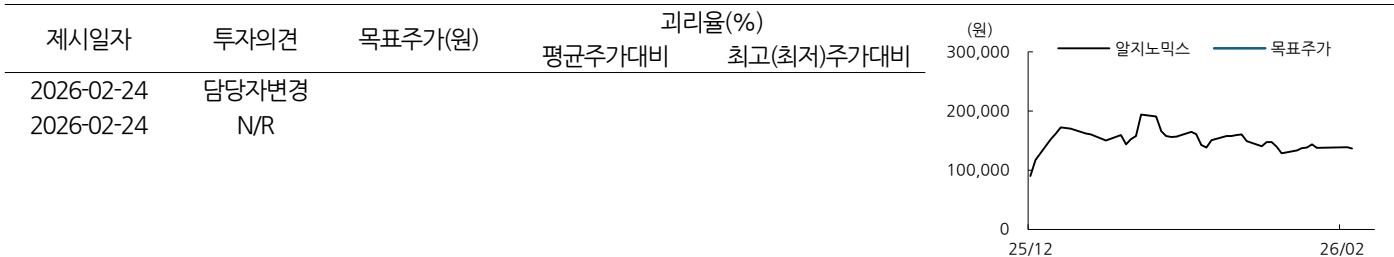
오스코텍 (039200) 투자의견 및 목표주가 변동추이



올릭스 (226950) 투자의견 및 목표주가 변동추이



알지노믹스 (476830) 투자의견 및 목표주가 변동추이



Compliance Notice

투자의견 및 적용기준 (향후 12개월간 추가 등락 기준)

기업		산업
매수	+ 20% 이상의 투자수익이 예상되는 경우	비중확대
중립	- 10% ~ + 10% 이내의 등락이 예상되는 경우	중립
매도	-20% 이하의 추가하락이 예상되는 경우	비중축소

업종별 투자의견은 해당업종 투자비중에 대한 의견

투자의견 비율

기준일 2025.12.30

매수	중립	매도
98.8%	0.6%	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.