

2026.07.16

제약·바이오_Issue Comment



Tau ASO, 알츠하이머 tau 매커니즘 활성화 전망

김민정 제약·바이오

02-709-2652

kim.min_jeong@ds-sec.co.kr

Dinanersen 인지기능 개선 확인

AAIC 2026, Dinanersen 최초의 tau 인지기능 개선 발표

2026년 7월 14일, Biogen/Ionis는 tau ASO Diranersen에 대한 임상 2상 CELIA 세부 결과를 발표하였다. 60mg Q24W 투여한 저용량 환자군에서 위약 대비 CDR-SB를 -0.54 (약 26%, $p=0.12$) 감소시키며 항아밀로이드 치료제와 유사한 수준의 강한 인지 기능개선 효과를 확인하였다. 이는 뇌 내 tau tangle 감소와 임상적 유효성을 동시에 보여준 전례없는 결과다. 이번 임상의 primary endpoint는 ‘용량을 증가시켰을 때 사전 정의한 용량 패턴에 따라 유효성 증가 여부’를 평가하는 것이었으므로 저용량 환자군에서 우수한 결과가 나왔기 때문에 충족하지 못하였으나 Biogen은 우수한 효능과 내약성, 투약 유지율 결과를 바탕으로 60mg Q24W로 3상에 진입할 예정이다.

향후 Tau 접근법 활성화 전망

Diranersen의 결과는 tau tangle 감소가 인지기능개선에 효과가 있다는 인과관계를 입증하는 중요한 임상 결과다. 특히 tau는 기전상 레캠비, 키순라 등의 기존 항아밀로이드 치료제와 달리 ARIA 부작용에서 자유롭다는 점, APOE4 동형접합 환자에서 균일하게 효능이 나타난다는 점 등에서 매우 긍정적으로 평가된다. 이때까지 tau를 항체로 접근하는 방법은 세포 밖(extracellular) tau를 타겟하기 때문에 임상적 유의성을 입증하는데 실패하였으나 Diranersen은 ASO로 tau 생성을 억제시키는 방식으로 세포 내/외 tau 모두를 저해하는데 성공하였으며 이는 인지기능개선 효과로 이어졌다. 당사는 Biogen의 Diranersen 인지기능개선 성공으로 인하여 알츠하이머 치료제 개발에서 tau 매커니즘 접근법이 활성화 될 것으로 전망한다.

약 650만명의 알츠하이머 환자, 올바른 접근법은 Tau RNA?

알츠하이머는 현재 약 650만명이 앓고 있는 거대 시장이며 혈액기반 바이오마커(Blood-based biomarker)가 도입됨에 따라 진단율은 더욱 증가할 것으로 전망한다. 해당 거대시장에 현재 약물은 레캠비, 키순라 등의 항 A β 항체가 유일하나 ARIA 부작용 등으로 제한적인 매출을 달성하고 있다. Tau tangle 감소가 인지기능개선에 직접적인 효능을 보임을 입증한만큼 향후 Tau를 RNA로 접근하고자 하는 시도와 그 가치는 점차 확대될 것으로 전망한다. 현재 Diranersen은 연장 연구로 약물이 투약되고 있으며 올해 말까지 CELIA 2년 추적관찰 데이터를 확보 및 발표될 예정이다.



Tau 저해로 인지기능 개선 약 26% 달성

새로운 알츠하이머 치료제 등장, tau ASO Diranersen

효능: 6개 중 5개 지표에서 일관된 개선 확인

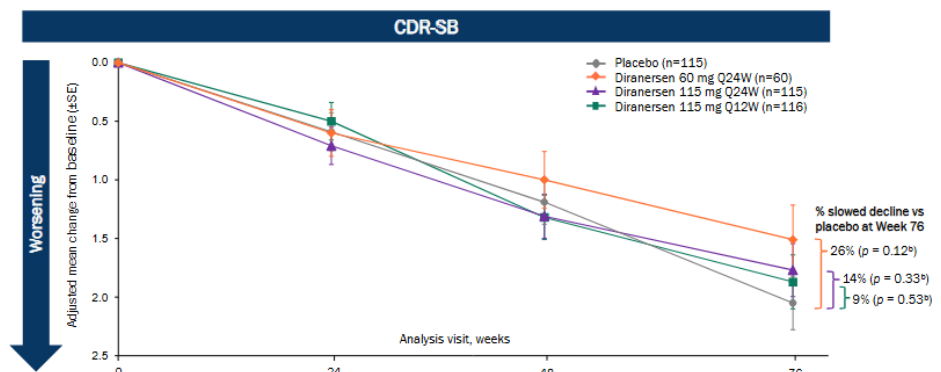
레캄비, 키순라등과 유사한
수준의 인지기능개선 효과

CELIA 임상 2상에서 Diranersen 60mg Q24W(6개월) 투여한 환자군에서 위약 대비 CDR-SB를 -0.54(약 26%, $p=0.12$) 감소시키며 강한 효능을 확인하였다. 이러한 인지기능개선 효과는 기 출시된 레캄비, 키순라 등의 항 A β 항체와 매우 유사한 수준이다. 더불어 모든 용량군에서 CDR-SB 지표 외 인지기능 및 복합 평가변수 ADAS-Cog13, MMSE, ADCOMS, Modified iADRS 등에서 일관된 개선을 확인하였다. 특히 ADAS-Cog13에서 약 42%($p=0.01$), MMSE에서 약 50%($p=0.01$)의 임상 악화 지연 효과를 보여 레캄비, 키순라 대비 효과가 더 크게 나타났다. 단, ADCS-ADL-MCI(기능평가지표)에서는 위약과의 분리가 나타나지 않았다. Biogen은 해당 지표는 효과 발현이 지연되었을 가능성을 언급하며 24개월 데이터에서는 결과가 개선될 것을 기대한다고 밝혔다.

Cognitive, Function
모두 개선확인

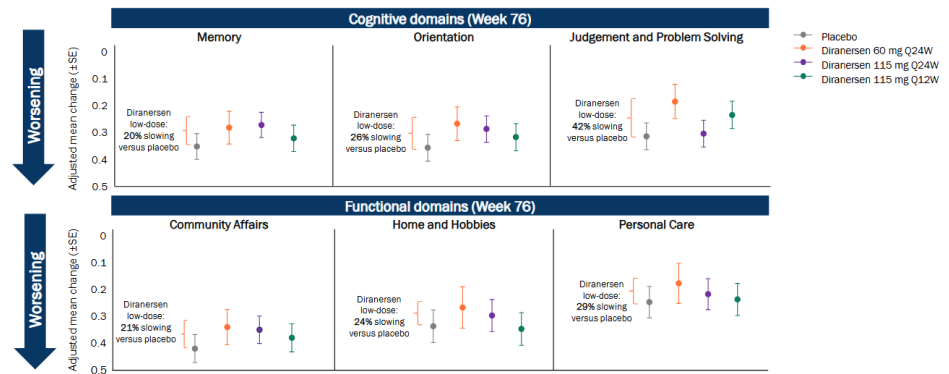
Primary endpoint로 선정된 CDR-SB의 6개 영역(인지기능-cognitive 3개, 생활기능-functional 3개) 모두에서 Diranersen은 모든 영역에서 개선 효과를 나타내었다. 이는 Diranersen이 인지기능(cognitive)뿐만 아니라 생활기능(functional)에서도 개선 효능을 보인다는 점을 시사하며, ADCS-ADL-MCI 지표는 단순히 효과 발현이 지연(lag)되었을 가능성이 높음을 추정할 수 있다. 과거 Diranersen 임상 1b상에서도 function 개선은 cognitive 보다 늦게 발현되었다. Nature Medicine 논문에서 생활기능은 37주 시점에서는 거의 변화가 없었으나 100주차에서 변화가 나타나기 시작했다는 점도 근거로 들 수 있다. 따라서 올해 연말 발표될 24개월차 장기 추적관찰 데이터에서 생활기능개선이 확인되는지 여부를 추가로 살펴볼 것을 제안한다.

그림1 CDR-SB 인지기능개선 약 26%



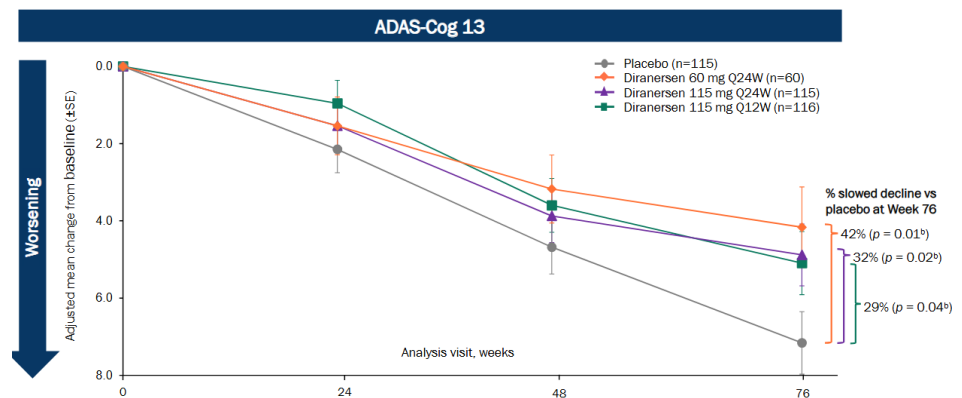
자료: Biogen, DS투자증권 리서치센터

그림2 CDR-SB의 6개 세부 영역 모두 일관된 개선 확인(cognitive 20-42%, functional 21-29%)



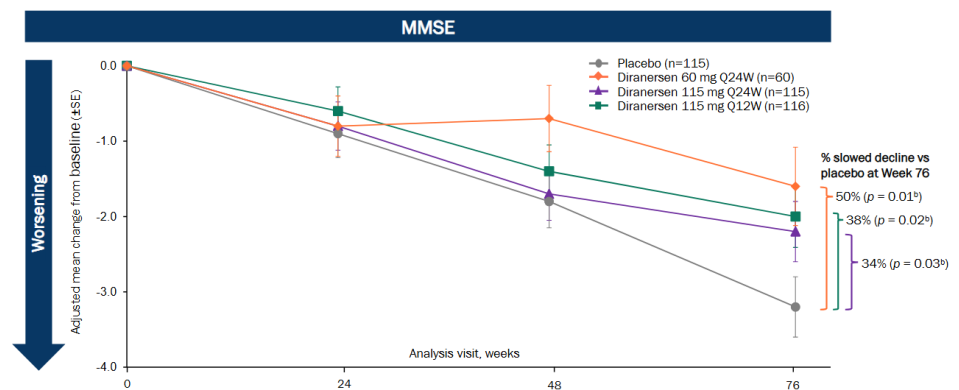
자료: Biogen, DS투자증권 리서치센터

그림3 ADAS-Cog13에서는 42% 개선, p=0.01



자료: Biogen, DS투자증권 리서치센터

그림4 MMSE에서는 50% 개선, p=0.01



자료: Biogen, DS투자증권 리서치센터

ARIA 부작용에서 자유 + APOE4 보유 여부와 관계없이 일관된 효능 경향

레캬비, 키순라 ARIA 부작용
→ 모니터링 필수, 장기투여
불편

현재 유일한 알츠하이머 치료제 레캬비, 키순라 등의 항아밀로이드(Aβ) 항체의 가장 큰 문제는 ARIA(Amyloid-related imaging abnormalities) 부작용이다. 이는 뇌부종을 동반하는 ARIA-E(ARIA-edema)와 출혈을 동반하는 ARIA-H(ARIA-Hemosiderosis) 두 가지 타입으로 나뉜다. 이러한 부작용 때문에 Aβ 항체 치료를 받는 환자는 지속적인 MRI 모니터링이 필요하며 ARIA가 발생하면 항체 치료를 중단하거나 투여량을 감소하게 된다. 더불어 APOE4 Homozygote 유전자를 가지고 있거나 과거 미세출혈 또는 CAA(Cerebral Amyloid Antiopathy) 병력이 있던 환자는 ARIA 부작용 발생 확률이 유의미하게 높아 항아밀로이드(Aβ) 항체 투여 제한이 있다.

Diranersen은 ARIA 부작용
없음

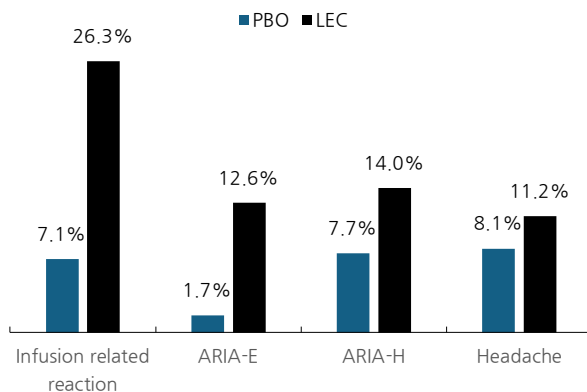
Diranersen은 이러한 ARIA 부작용에서 자유롭다. ARIA 부작용은 뇌혈관에 침착된 아밀로이드베타에 항체가 결합하여 생기는 부작용으로, tau 생성 자체를 억제하는 기전과는 연관이 없다. 이번 임상 2상에서도 ARIA 부작용이 발견되지 않음을 확인하였다. 이에 ARIA 부작용 고위험군 환자에서는 Diranersen 단독 투여 요법이 우선 고려될 것으로 전망한다. 특히 부작용으로 고용량 115mg 투여 시 Confusional state가 일부 발생하였으나 이는 투여 후 7일 이내에 발생하며 7일 이후 모두 해소되었다. 그 외 주목할만한 부작용은 발생하지 않았으며 drug discontinuation을 야기하는 부작용은 없었다.

연구완료 비율:

Dira 86.7% vs. 레캬비
81.2% vs. 키순라 72.3%

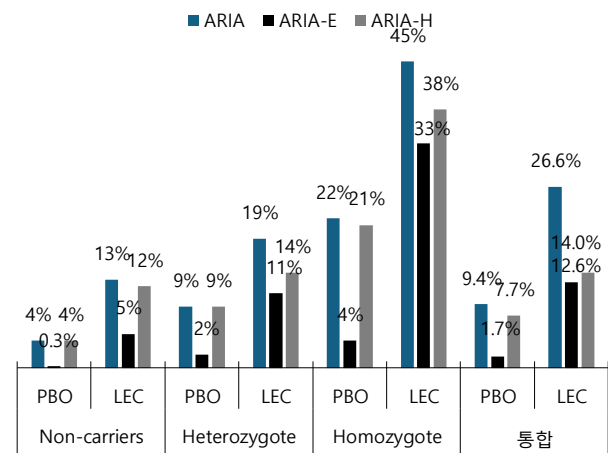
Diranersen은 척수강 투여라는 다소 불편한 투약에도 불구하고 60mg Q24W 투여 기준 약 86.7%가 연구를 완료하였으며 94%가 LTE로 전환하였다. 이는 레캬비 약 81.2%, 키순라 약 72.3% 대비 오히려 높은 수치다. ARIA 부작용이 높은 항 Aβ 항체가 투약 지속성이 낮으며 오히려 Diranersen이 연 2회 투여로 내약성에서 강점을 지닐 수 있다.

그림5 레캬비 부작용 발생 비율



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

그림6 APOE 유전자에 따른 레캬비 ARIA 부작용 발생률

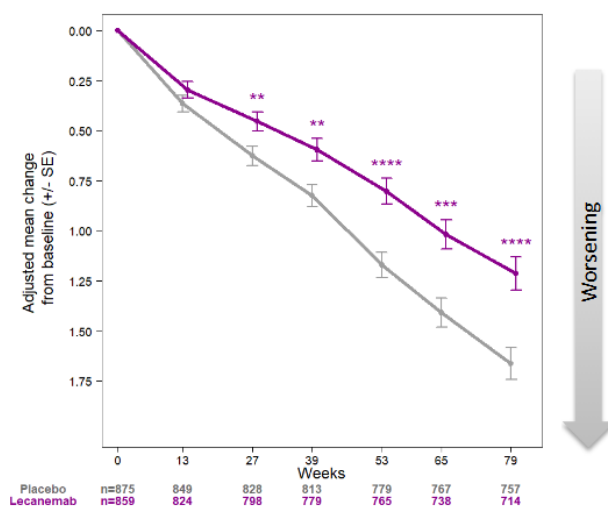


자료: FDA, CLARITY AD, DS투자증권 리서치센터
주: PBO=placebo, LEC=lecanemab

Diranersen은 APOE4에서 동일한 효능 확인

더불어 Diraansen은 APOE4 Homozygote 환자에서도 동일한 효능을 보였다. 레캠비, 키순라 등의 항아밀로이드베타 항체들은 APOE4 Homozygote 환자에서 ARIA 부작용이 높아질 뿐만 아니라 효능 측면에서도 인지기능개선을 보이지 않는다. 그러나 Biogen 발표에 따르면 Diraansen은 이번 임상1이 비교적 표본이 작지만 APOE4 보유여부와 관계없이 매우 일관된 경향을 확인하였음을 밝혔다. 이에 전체 알츠하이머 환자 중 APOE4 Homozygote 환자 비율은 약 10~20%에 해당하며 해당 환자군에서는 Diraansen이 무조건 우선 고려될 것으로 전망한다.

그림7 전체 환자에서 레캠비 인지기능개선

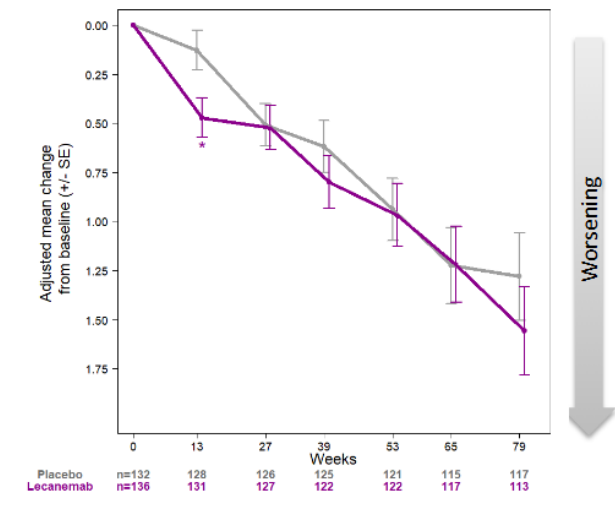


자료: FDA, DS투자증권 리서치센터

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

그림8 APOE4 환자에서 레캠비 인지기능개선



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

그림9 Safety Profile

Number of participants with variable, n (%)	Placebo Q12W (n = 114)	Diranersen Low 60 mg Q24W ¹ (n = 61) ²	Diranersen Mid 115 mg Q24W (n = 115)	Diranersen High 115 mg Q12W ¹ (n = 116)
Any AE	106 (93.0)	60 (98.4)	113 (98.3)	113 (97.4)
Mild	52 (45.6)	29 (47.5)	44 (38.3)	37 (31.9)
Moderate	46 (40.4)	24 (39.3)	58 (50.4)	62 (53.4)
Severe	8 (7.0)	7 (11.5)	11 (9.6)	14 (12.1)
Treatment-related AEs ³	28 (24.6)	23 (37.7)	47 (40.9)	67 (57.8)
AE related to LP/IT administration ⁴	66 (57.9)	37 (60.7)	67 (58.3)	82 (70.7)
Drug withdrawal due to AEs	3 (2.6)	3 (4.9)	9 (7.8)	8 (6.9)
Study withdrawal due to AEs	3 (2.6)	2 (3.3)	3 (2.6)	4 (3.4)
SAEs	17 (14.9)	8 (13.1)	18 (15.7)	27 (23.3)
Treatment-related SAEs ³	0	2 (3.3)	3 (2.6)	12 (10.3)
Fatal AEs ⁵	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0

• Diranersen was generally well tolerated

• Most AEs did not result in study drug withdrawal

• Most participants with AEs had events that were mild or moderate in severity and non-serious

• Incidence of SAEs was highest in the 115 mg Q12W group

• The safety and tolerability profile of diranersen across all doses was generally consistent with the Phase 1b study and the known profile of diranersen to date^{1,2}

자료: Biogen, DS투자증권 리서치센터

용량 비례가 나오지 않은 이유 가설

Tau 감소 Sweet spot 은 별도로 존재할 가능성

CSF Tau 감소 Ceiling 약 60% 감소로 큰 차이 없으며, 정상 tau는 필수적인 역할 담당

이번 CELIA 연구는 용량에 비례하여 인지기능 개선 효과를 보이지 않는다는 점에서 임상 실패로 평가되어 Biogen 주가는 약 8% 하락하였다. 그러나 이는 우선 Tau 감소가 용량간 큰 차이를 보이지 않음에 기인할 수 있다.

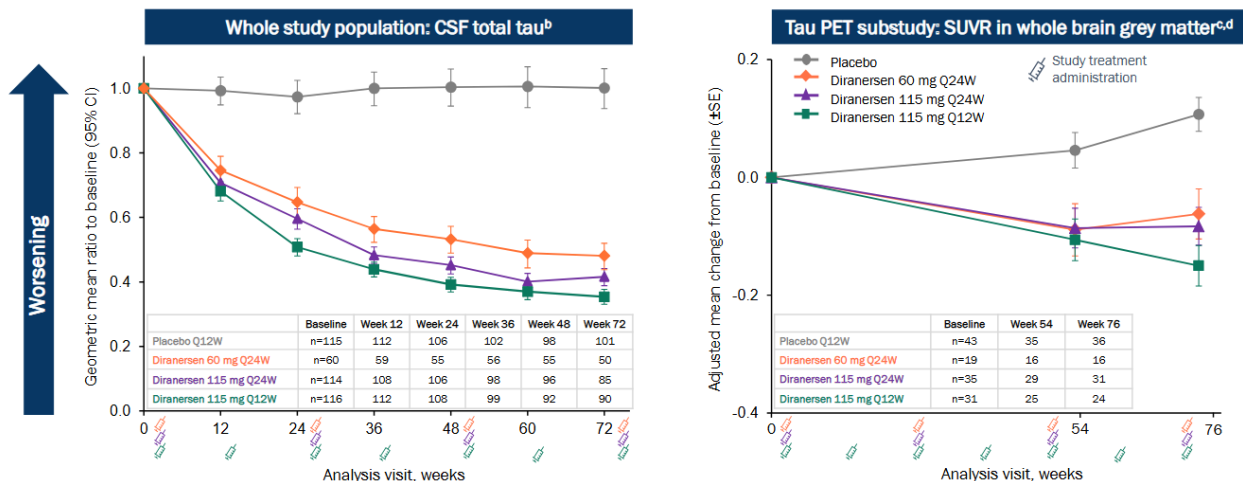
CSF tau 감소량 큰 차이 없음
Tau는 미세소관 안정화 등에
필수 역할 담당
→ 적정 tau 감소가 있을 것

과거 임상 1b상 및 이번 임상 2상 에서 서로 다른 용량을 투여한 코호트 간 CSF-tau 최종 변화량은 큰 차이를 보이지 않는다. CSF-tau 감소 최대치는 약 60% 수준에서 ceiling이 형성되며 60mg는 약 50%까지 감소됨을 확인할 수 있다(과거 1b상에서는 60mg도 60% ceiling 도달). 더불어 항아밀로이드베타 항체가 가능한 모든 $A\beta$ 를 제거하는 것이 목표로 됨에 반해, tau는 microtubule stabilization 등에 필수적인 역할을 담당하기 때문에 Benefit-Risk 균형점을 찾는 것이 중요하다. 따라서 고용량 투여가 무조건 우수하다고 단정하기 어려우며 용량 비례 반응이 나오지 않은 이유 역시 이에서 찾을 수 있다. 3상에서는 더 많은 환자를 대상으로 기저 tau 수준에 따른 효능 차이를 분석할 예정이다.

Tau tangle은 많이 감소할수록... 하지만 이는 substudy

세포 내 Tau tangle을 확인하는 Tau PET substudy에서도 60mg Q24W 및 115mg Q24W 간 차이는 크지 않은 것으로 확인되었다. 물론 tau PET에서 115mg Q12W군에서 더 높은 감소가 발견되었으나 이는 sub-study로 tau PET 데이터를 확보한 환자는 전체 환자 중 약 30%에 해당하는 131명이며 초기 알츠하이머는 개인간 특이성이 매우 크기 때문에 tau PET 감소와 인지기능개선이 연관이 없다고 말하기에는 아직 이르다.

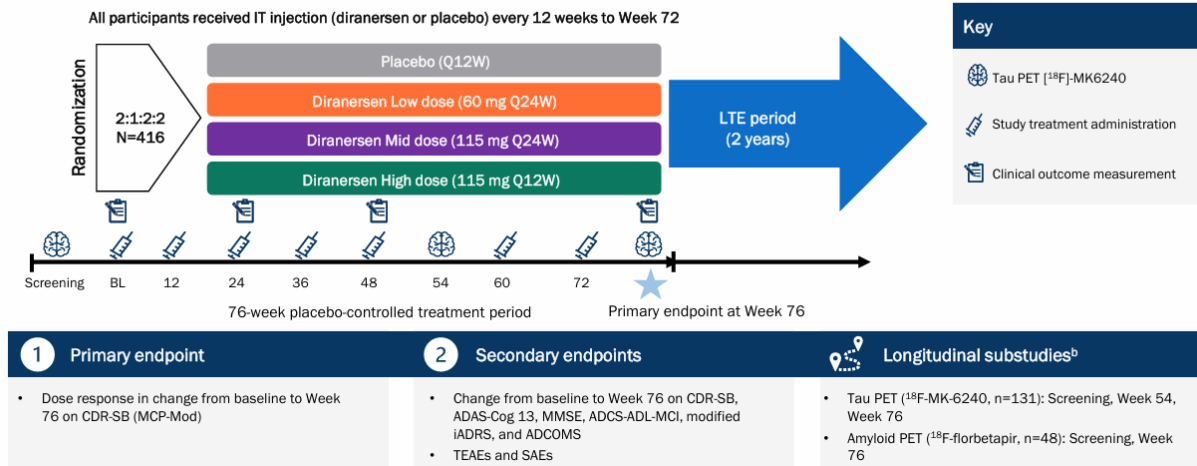
그림10 CSF total tau 변화 및 Tau PET 감소



자료: Biogen, DS투자증권 리서치센터

그림11 CELIA 임상 2상 디자인

CELIA is a Global^a Phase 2 Study Evaluating the Efficacy, Safety and Tolerability of Diranersen in Adults With Early AD (NCT05399888)¹



자료: Biogen, DS투자증권 리서치센터

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 당사에 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.
-