

疫情之後的 mRNA 藥物發展

台灣亞太產業分析專業協進會 101 年認證產業顧問 寇怡衡

2020 年 COVID-19 疫情快速爆發並蔓延全球，亦彰顯了 mRNA 疫苗這項劃時代產品的重要性。邁入 2023 年，全球陸續解封，mRNA 是否會在另一個領域再次發光發熱？目前已上市及開發中的 mRNA 產品共 299 項，除了感染性疾病之外，癌症療法是最主要的應用領域。本文將分析 mRNA 疫苗在 COVID-19 之外的應用，以及在癌症治療的進展和發展趨勢。

一、mRNA 疫苗主要應用於 COVID-19 疫苗

2020 年 COVID-19 疫情全球爆發，COVID-19 疫苗快速問市並有效降低重症及死亡機率，根據世界衛生組織統計¹，至 2023 年 2 月 17 日，全球 COVID-19 疫苗已施打近 132 億劑，並有將近 51 億人完全接種 2 劑疫苗。

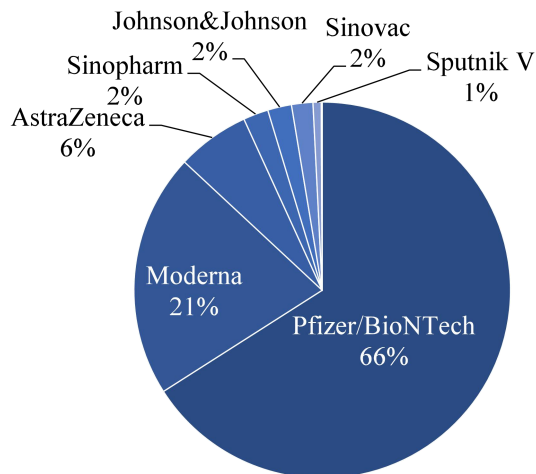
Our World in Data 對全球 44 個國家或地區，共 10 個廠牌 COVID-19 疫苗的施打情形進行統計²（圖 1A），施打劑數最多的為 Pfizer/ BioNTech 的產品，其次是 Moderna，兩者合計占所有施打疫苗的 87%。在臺灣的施打情形³，Moderna、Pfizer/ BioNTech 及 AstraZeneca 三者占比均高，但 Moderna 和 Pfizer/ BioNTech 的疫苗合計占近七成（圖 1B）。而 Pfizer/ BioNTech 和 Moderna 的產品都是 mRNA 疫苗，也是這次疫情催生的新型態藥品。

¹ <https://covid19.who.int/?mapFilter=vaccinations>

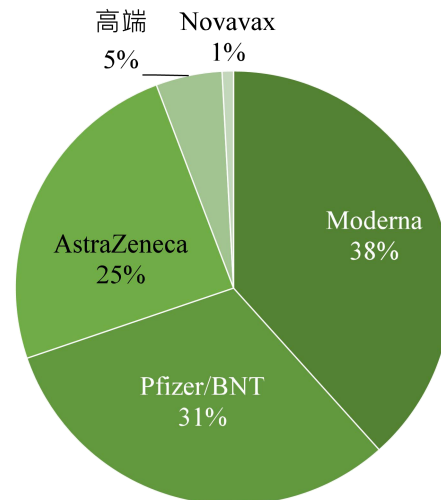
² COVID-19 vaccine doses administered by manufacturer (ourworldindata.org)

³ https://covid-19.nchc.org.tw/dt_002-csse_covid_19_daily_reports_vaccine_city2.php

(A)全球*



(B)臺灣



註*：CanSino、Novavax、Covaxin 占比不到 0.1%，圖中不標示

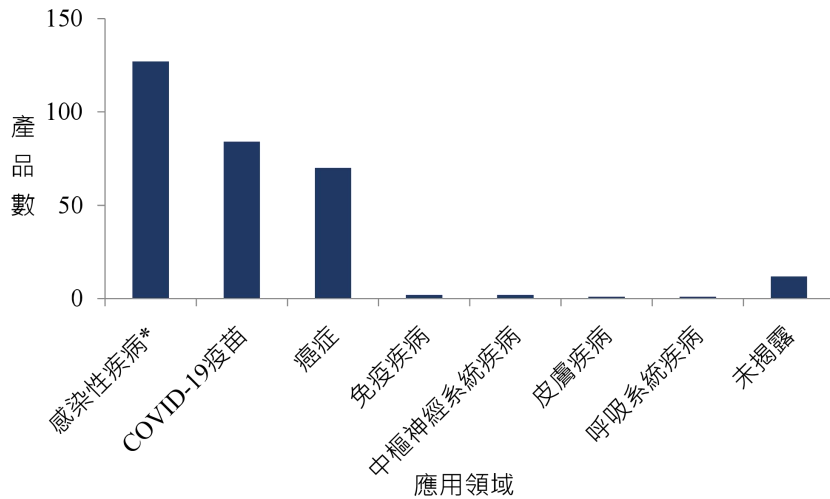
資料來源：Our World in Data (2023.01.10)、COVID-19 全球疫情地圖 (2023.01.10)；DCB 企考室整理、DCB 產資組 ITIS 研究團隊 (2023/01)

圖 1 全球及臺灣各廠牌 COVID-19 疫苗施打情形

一場快速爆發並蔓延全球的傳染病，彰顯了 mRNA 疫苗這項劃時代產品的重要性，不論從全球或臺灣的施打情況來看，mRNA 疫苗都是最主要的選項。加上 mRNA 能因應疫情發展，快速製成突變株疫苗，在在展示了 mRNA 應用於醫藥領域的實力。邁入 2023 年，全球陸續解封，回歸正常生活，mRNA 是否仍有用武之地？又或 mRNA 會在另一個領域再次發光發熱？

二、COVID-19 之外，mRNA 疫苗以流感為主要應用

查詢 GlobalData 資料庫，已上市及開發中的 mRNA 產品共 299 項 (圖 2)，其中感染性疾病疫苗共 211 項，為最主要應用領域；其次為癌症，有 70 項。



註 1：同一產品在不同地區之進展不分別計算

註 2：*不包括 COVID-19 疫苗

資料來源：GlobalData 資料庫；DCB 企考室整理、DCB 產資組 ITIS 研究團隊（2023/01）

圖 2 mRNA 產品應用領域之數量分析

而在感染性疾病的產品中，有 84 項產品為 COVID-19 疫苗〔包括 4 項合併流感或呼吸道融合病毒（Respiratory Syncytical Virus, RSV）等的多價疫苗〕，占最大多數。除 COVID-19 以外的 127 項 mRNA 疫苗產品，以流感疫苗為主，共有 35 項產品在開發中；其次為愛滋病（HIV 感染）疫苗，有 9 項開發中；再次則為 RSV 疫苗，有 5 項開發中。其中進展最快的已進入臨床 3 期試驗，分別為 3 項流感疫苗、1 項 RSV 疫苗及 1 項巨細胞病毒（Cytomegalovirus, CMV）疫苗（表 1），臨床試驗 2 期有 10 項、臨床試驗 1 期的則為 26 項。

表 1 臨床試驗三期以上之 mRNA 感染症（不含 COVID-19）疫苗

藥品名	開發廠商	適應症	標的
BNT-161	BioNTech/ Pfizer	A 型、B 型流感、季節 流感	流感病毒 H 抗原（四價）
influenza (quadrivalent) vaccine	Pfizer	A 型、B 型流感	流感病毒 H 抗原（四價）
mRNA-1010	Moderna	A 型、B 型流感、季節 流感	流感病毒 H 抗原
mRNA-1345	Moderna	RSV 感染	RSV Fusion Protein
mRNA-1647	Moderna	CMV 感染	CMV Envelope B 及 Glycoprotein H

資料來源：GlobalData 資料庫；DCB 產資組 ITIS 研究團隊（2023/01）

分析 mRNA 疫苗（不含 COVID-19）的開發廠商，以 Moderna 的產品數量最多，且種類最多元，進入臨床試驗階段的產品數也最多。表 2 列舉產品數 5 項以上的廠商，及其開發的 mRNA 疫苗適應症。流感疫苗顯然是各廠商在 COVID-19 之後的首選，除了流感，mRNA 疫苗拓展至更廣的應用領域，包括熟知的病毒性感染性疾病，如愛滋病、RSV 感染、帶狀疱疹等；細菌性感染性疾病，如肺結核、細菌性腦膜炎等；甚至嚴重的病毒出血熱，如黃熱病、拉薩熱等。顯示 mRNA 疫苗技術一旦成熟，將可快速發展。

表 2 mRNA 疫苗（不含 COVID-19）開發廠商及產品數

開發廠商	產品數	適應症（感染症）
Moderna	22	流感、RSV 感染、CMV 感染、愛滋病、帶狀疱疹、茲卡病毒感染...等 11 類
BioNTech	12	流感、HSV 感染、帶狀疱疹、生殖器疱疹、肺結核...等 7 類
Sanofi	10	流感、RSV、披衣菌感染、細菌性腦膜炎...等 6 類
Curevac	9	流感、輪狀病毒感染、瘧疾、狂犬病、黃熱病、拉薩熱等 6 類
Pfizer	9	流感、流感／COVID-19 雙價等 2 類

資料來源：GlobalData 資料庫（2023.01.07）；DCB 產資組 ITIS 研究團隊（2023/01）

三、癌症治療為 mRNA 產品開展新天地

mRNA 除了感染性疾病疫苗之外，以癌症療法⁴應用為最多，共有 70 項開發中產品，其中有 1 項進展至臨床 2/3 期，為目前發展最快的，另外有 11 項產品在臨床 2 期（含臨床 1/2 期）、7 項在臨床 1 期、18 項在臨床前開發、33 項在研發階段。列舉臨床 2 期以上的產品如表 3。以下對幾項進展較快，或較被關注的產品加以介紹。

表 3 臨床試驗 2 期以上之 mRNA 癌症療法

藥品名	開發廠商	適應症	標的
臨床 2/3 期			
GRANITE*	Merck & Co/ Gritstone Bio	轉移性大腸直腸癌	20 種個人化腫瘤抗原
臨床 2 期			
BNT-111	BioNTech	黑色素瘤	4 種黑色素瘤相關抗原
BNT-113	BioNTech	HPV 相關癌症	HPV E6 及 E7 蛋白
mRNA-4157*	Moderna	轉移性黑色素瘤	34 種個人化腫瘤抗原

⁴目前多用「癌症疫苗（cancer vaccine）」一詞，但因癌症治療與感染症的預防性疫苗概念不同，以「癌症療法（cancer therapeutics）」一詞更為適當

藥品名	開發廠商	適應症	標的
BI-1361849	Boehringer Ingelheim	NSCLC	6 種 NSCLC 相關抗原
EI-201	eTheRNA Immunotherapies	HPV 相關癌症	HPV E6 及 E7 蛋白
SLATE	Gritstone Bio	多種實體腫瘤	KRAS 突變等腫瘤抗原
autogene cevumeran*	Genentech/ BioNTech	多種實體腫瘤	10 種個人化腫瘤抗原
SW-1115C3*	Stemirna Therapeutics	食道癌、非小細胞肺癌	個人化腫瘤抗原
Vaccine for Glioblastoma and High Grade Gliomas	University of Florida	多形性膠質母細胞瘤	溶酶體相關膜蛋白
臨床 1/2 期			
BNT-112	BioNTech	前列腺癌	前列腺專一抗原
mRNA-4359	Moderna	多種實體腫瘤	PD-L1 及 IDO-1

註 1：*個人化癌症疫苗

註 2：NSCLC：Non-small cell lung cancer，非小細胞肺癌；HPV：Human Papillomavirus，人類乳突病毒

資料來源：GlobalData 資料庫；DCB 產資組 ITIS 研究團隊（2023/01）

1. GRANITE

GRANITE 起初是由 Gritstone Bio 和 Immune Design 公司合作開發，雙方於 2016 年簽立臨床試驗合作合約，結合 Immune Design 公司的 ZVex 平台及 Gritstone Bio 的 EDGE 專利技術（用於篩選腫瘤抗原），探索病患專一性的腫瘤抗原並發展免疫療法。ZVex 為一重組病毒載體，將表現腫瘤抗原的 RNA 傳送至體內，活化特定樹突細胞。2019 年 4 月，默克公司以 3 億美元收購 Immune Design 公司，取得 GRANITE 相關權利。

GRANITE 的設計，是先以腺病毒（ChAd，無法複製的 Chimpanzee Adenovirus 68）遞送表現腫瘤抗原的基因，再以表現同樣腫瘤抗原的自我複製 RNA（self-amplifying mRNA, samRNA）做為增強劑⁵，可引發較強且較持久的免疫反應。GRANITE 已進行數種癌症的臨床試驗，包括轉移性大腸直腸癌、非小細胞肺癌、胰管腺癌等，其中以轉移性大腸直腸癌進展最快，已到臨床 2/3 期階段，其餘適應症在臨床 2 期階段。

⁵類似 COVID-19 疫苗施打，先以腺病毒載體疫苗（如 AastraZeneca 的產品）為基礎劑，再以 mRNA 疫苗（如 BNT 或 Moderna 的產品）做為追加劑。

2. BNT-111

BNT-111 是 BioNTech 的系列癌症療法中進展最快的，利用 FixVac (Fixed Vaccine) 技術平台，將含有 4 種黑色素瘤相關抗原 (NY-ESO-1、MAGE-A3、tyrosinase 及 TPTE) 的 mRNA，以 RNA-lipoplex 劑型包覆後傳遞。FixVac 技術平台應用於開發 off-the-shelf 產品，對於相同適應症的不同病患，給予同樣產品。這些癌症疫苗含有編碼特定腫瘤抗原的 mRNA，能引發強烈的免疫反應以對抗實體腫瘤，所選用的腫瘤抗原，在多個癌種間具有共通性。根據 GlobalData 估計，BNT-111 於 2023 年上市，至 2028 年全球銷售額將達 2.19 億美元。

3. autogene cevumeran

BioNTech 的另一技術平台 iNeST (individualized Neoantigen Specific Therapies)，則是用於開發個人化癌症療法，利用病患專一性的腫瘤抗原，引發針對特定病患腫瘤的高免疫反應。iNeST 是經由比對癌症病患的健康細胞及癌症細胞，挑選最多 20 個可能與抗癌免疫反應相關的突變，再設計 mRNA 序列，製成個人化癌症疫苗。

iNeST 相關計畫是以合作方式進行，autogene cevumeran (又名 BNT-122) 即是 BioNTech 與 Genentech 合作開發的個人化癌症治療產品，雙方以 50:50 利潤分享。根據 GlobalData 的估計，2028 年 autogene cevumeran 全球銷售額可達 3.24 億美元。

4. mRNA-4359

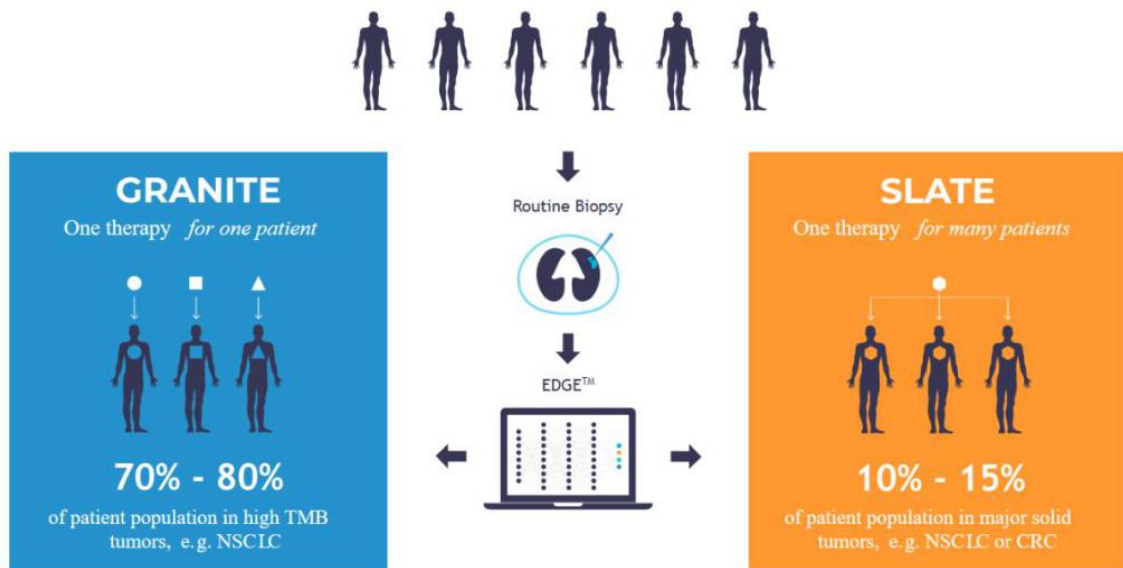
mRNA-4359 為 Moderna 公司開發的癌症療法，和其他多數癌症療法，是以腫瘤抗原為標的的策略不同，mRNA-4359 是以免疫檢查點 PD-L1 及 IDO-1 為標的。癌細胞表面會表現大量 PD-L1，而 IDO-1 則和癌症的免疫耐受性有關。mRNA-4359 到體內後會表現 PD-L1 及 IDO-1 蛋白，可誘發專一性 T 細胞產生，進而毒殺帶高表現量 PD-L1 及 IDO-1 的癌細胞。

四、個人化癌症療法為 mRNA 重要發展趨勢

近年倡議精準醫療，要用對的藥、在對的時機、給適當的病患，而個人化醫療則是精準醫療的極致。mRNA 於癌症療法的應用其實比 COVID-19 疫苗更早。觀察目前進展較快的 mRNA 癌症治療產品，以表現腫瘤抗原為絕大多數，包括單一腫瘤相關抗原，或合併多種腫瘤抗原用於治療不同癌種。而在這些產品中，可

以看到已有數項個人化癌症疫苗，在臨床試驗上具有不錯的成果。

觀察開發個人化 mRNA 癌症療法的公司，如 BioNTech、Gritstone Bio 及 Moderna，都同時擁有個人化及通用型的 mRNA 癌症療法平台。以 Gritstone Bio 公司為例，GRANITE 及 SLATE 分別為個人化及通用型的癌症療法，兩者應用同樣的腫瘤抗原篩選平台，但經由不同的篩選原則（圖 3）。透過癌症細胞與正常細胞比對，屬共通性的突變或變異，可做為通用型治療標的，而屬於特定病患個人的變異，則用於開發個人化治療產品。而在個人化 mRNA 癌症療法中，可同時針對多個腫瘤抗原，如 GRANITE 使用 20 種腫瘤抗原，iNeST 最多亦可使用 20 種腫瘤抗原，另一個人化產品 mRNA-4157 則使用 34 種腫瘤抗原。



資料來源：Gritstone Bio 公司

圖 3 GRANITE 及 SLATE 癌症療法

各國也開始重視個人化醫療的發展，BioNTech 公司於 2023 年 1 月與英國政府簽訂合作備忘錄，在英國設立研發中心，將創新的 mRNA 癌症療法推展至英國，同時英國政府亦承諾每年的研發支出將增加至 200 億英鎊。預計 2023 年 9 月可啟動第 1 例臨床試驗，至 2030 年將提供 1 萬名英國患者個人化 mRNA 癌症療法⁶。癌症的異質性一直是治療上待克服的瓶頸，個人化癌症療法將是癌症治療上的一大進展，mRNA 容易設計且可快速產製的特性，將是個人化癌症療法應用上的重要優勢，相關產品的進展值得關注，相信在 mRNA 技術推進之下，個人化癌症治療的成功指日可待！

⁶New partnership to boost research into vaccines for cancer - GOV.UK (www.gov.uk)

(本文作者為生技中心執行產業技術基磐研究與知識服務計畫產業分析師)

原文出處：ITIS 智網 <http://www.itis.org.tw/>