

淺談 mRNA 藥物發展近況

台灣亞太產業分析專業協進會 107 年認證產業分析師 蔡維原

2019 年 12 月出現的新冠肺炎至 2021 年 2 月初，全球已有超過 1 億人確診、230 萬人死亡，而各國政府為控制疫情，採取關閉邊境、限制國民交通、群聚等方式，藉此控制 COVID-19 的蔓延，但也因此影響人流、物流的正常來往，嚴重影響經濟，雖近來因各國防疫措施漸步入軌道，多國的確診人數呈現下滑趨勢，顯示管控下的疫情漸受控制，但距離疫情前的正常生活仍有極大的差距，而疫苗則被視為讓生活回到正軌的所不可或缺的。目前已有數個 COVID-19 疫苗取得緊急使用授權而上市，其中最受矚目的疫苗非 Moderna 及 BioNTech 所開發之兩個 mRNA 疫苗莫屬，這兩個 mRNA 疫苗的上市也開啟了 mRNA 臨床使用的大門。

一、mRNA 藥物發展沿革

傳統的大小分子藥物治療中，除了部分前體藥物 (pro-drug) 需經代謝後才具療效外，藥物進入體內後藉由跟目標蛋白質結合調控其功能，達到治療效果。mRNA 藥物與大小分子藥物進入體內即可產生作用不同，進入體內後需在細胞中轉譯出蛋白質，才具治療效果，與傳統藥物相比，其優勢在於只要取得目標蛋白質的基因序列，便可依此序列快速產製對應的 mRNA 藥物。隨著目前定序及序列比對技術的成熟，可快速找出致病蛋白質或新興傳染病的基因序列，根據這些資訊便可快速設計相對應的 mRNA 藥物，這也是 COVID-19 mRNA 疫苗可如此快速開發上市的原因。

回溯 mRNA 藥物開發歷程，雖早在 2000 年左右便有 Moderna、BioNTech 及 CureVac 等生技公司，因著眼於可使用 mRNA 產生各種治療用蛋白質之特性，投入相關藥物的開發，而這些生技公司雖投入 mRNA 藥物研發近 20 年，但因 mRNA 具安定性差易被分解、進入細胞效率不高、在人體中有機會誘發免疫原反應等瓶頸，造成早期核酸藥物開發進度較慢，遲遲未有 mRNA 藥物上市，不過近年隨著 Lipid-Nano-Particle (LNP) 載體技術上的進展，協助 mRNA 藥物克服上述的瓶頸，現行兩個取得緊急授權使用核准之 COVID-19 mRNA 疫苗，便是採用 LNP 載體包覆的劑型。

二、臨床試驗中之 mRNA 藥物

mRNA 藥物除被運用於傳染病疫苗開發外，亦有廠商發展 mRNA 藥物用以取代體內功能異常之蛋白質，或導入 mRNA 進行治療性癌症疫苗的開發。根據 Cortellis 資料庫，目前有 27 個 mRNA 藥物處於臨床試驗階段，其中包含 3 件臨床 III 期、9 件臨床 II 期及 15 件臨床 I 期（表 1），其中 3 件臨床 III 期藥物皆屬預防傳染疾病之疫苗。以治療領域進行區分，27 件臨床試驗產品中，有 15 件屬於傳染性疾病疫苗、11 件治療用癌症疫苗以及 1 件心血管疾病用藥。

在人體的免疫反應中，樹突細胞可將外來病原的表面抗原呈現（Antigen Presenting）在細胞表面，藉此訓練體內免疫細胞認識此外來病原、產生對此病原體的專一性免疫，例如產生專一的 T 細胞免疫及抗體免疫。藉由將病原體表面抗原之 mRNA 序列送入樹突細胞，使其呈現於樹突細胞表面、並進一步誘發體內產生專一免疫反應，現行的 mRNA 傳染病疫苗即是借助此作用機制產生預防效果，也是目前 mRNA 藥物最主要的治療領域。

類似於 mRNA 傳染病疫苗作用機制，將專一表現於癌細胞表面的抗原利用 mRNA 使其表現於樹突細胞表面、誘發體內免疫細胞攻擊具這些抗原的癌細胞，此即為治療用癌症疫苗的反應機制。BNT-111 是目前進展最快之非傳染疾病疫苗的 mRNA 藥物之一，是由 BioNTech 針對晚期黑色素瘤所開發的治療用癌症疫苗，BNT-111 內含 NY-ESO-1、MAGE-A3、tyrosinase 及 TPTE 這 4 個在黑色素瘤表現蛋白質的 mRNA，藉此驅動體內的免疫反應達到療效，根據 2020 年 7 月所公布的試驗結果，在 25 名 BNT-111 單一治療的晚期黑色素瘤受試者中，7 名狀態穩定（Stable）、3 名部分反應（Partial Response）及 1 名完全緩解（Complete Remission）；在與 PD-1 抗體共同治療的實驗組中，17 名晚期黑色素瘤受試者中，有 6 名是部分反應。此臨床試驗結果顯示 mRNA 於治療用癌症疫苗上的可行性，BioNTech 也持續進行此藥物的臨床試驗。

AZD8601 是 mRNA 運用於非傳染病、非癌症治療領域中進展最快者，這個藥物是由 AstraZeneca 與 Moderna 所開發，其主要成分為血管內皮細胞成長因子（vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A）的 mRNA，將 AZD8601 局部注射在缺血性心血管疾病患處，可讓這些細胞分泌大量的 VEGF-A，誘導該處血管新生，以達局部缺血症狀緩解之治療效果，目前其臨床進展為臨床 II 期，後續的臨床進展值得關注。

表 1 臨床試驗中之 mRNA 藥物

藥品成分名	開發廠商	臨床進展	適應症
ARCT-021	Arcturus	III	新冠肺炎疫苗
mRNA-1647	Moderna	III	巨細胞病毒疫苗
MRT5500	Sanofi、Translate Bio	III	新冠肺炎疫苗
BNT-111	BioNTech	II	黑色素瘤
AZD8601	AstraZeneca	II	心臟衰竭、缺血性疾病
BNT-122	BioNTech	II	大腸癌
BNT-113	BioNTech	II	頭頸癌
CV-9202	Boehringer Ingelheim	II	非小細胞肺癌
CV-9104	CureVac	II	前列腺癌
mRNA-1893	Moderna	II	茲卡病毒疫苗
mRNA-4157	Moderna	II	黑色素瘤
mRNA-1172	Moderna	II	呼吸道融合細胞病毒疫苗
BNT-141	BioNTech	I	胃癌
BNT-161	BioNTech	I	流感疫苗
BNT114	BioNTech	I	乳癌
CVnCoV	CureVac	I	新冠肺炎疫苗
CV7201	CureVac	I	狂犬病疫苗
CV-9202	CureVac	I	非小細胞肺癌
DS-5670	Daiichi Sankyo	I	新冠肺炎疫苗
ECI-006	eTheRNA	I	乳癌
新冠肺炎疫苗	eTheRNA	I	新冠肺炎疫苗
BNT-115	BioNTech	I	卵巢癌
mRNA-1944	Moderna	I	屈公病毒疫苗
mRNA-1443	Moderna	I	巨細胞病毒疫苗
mRNA-1345	Moderna	I	呼吸道融合細胞病毒疫苗
mRNA-1893	Moderna	I	茲卡病毒疫苗
NI-007	Neurimmune、Ethis	I	新冠肺炎疫苗

資料來源：Cortellis；DCB 產資組 ITIS 研究團隊整理（2021.02）

三、mRNA 藥物發展趨勢

目前已上市、臨床試驗中的 mRNA 藥物主要的治療領域為傳染性疾病的預防性疫苗，而 mRNA 疫苗因其僅需取得病原體表面抗原的序列，即可依此快速發展出相關的預防性疫苗，此次的 COVID-19 疫苗的快速開發，便是藉助於 mRNA 藥

物可快速發展的特性，尤其適合運用於新興傳染病，不過目前兩個上市的 mRNA 疫苗由開發到緊急授權使用上市僅半年，雖在療效獲得驗證，且短時間來看安全性上亦無大問題，但尚無長期臨床安全性觀測資料，後續仍需再觀察。

目前國內並無廠商投入 mRNA 藥物之開發及生產，當面臨到 COVID-19 這個新興傳染病時，國內僅能仰賴現有的次單位蛋白質疫苗平台。雖次單位蛋白疫苗因以在市面上數十年，研究發展較為透徹，安全性上亦較無疑慮，但其生產過程中細胞庫的建立需耗時半年、每個疫苗都需建立新的純化方式，導致其上市時間較長，不利新興流行病的快速反應，這也是國內國產疫苗需到 2021 年 6 月後，才有機會完成臨床 II 試驗、取得緊急製造授權，經歷此次疫情，政府應思索如何以國家力量或是與產業合作，共同打造國內自有的 mRNA 開發及生產平台，以因應下一個新興傳染病。

(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/>