

抗體藥物複合體藥品市場概況

台灣亞太產業分析專業協進會 104 年認證資深產業分析師 鄭宇婷

目前已有多項抗體藥物複合體 (Antibody Drug Conjugate, ADC) 產品獲得美國食品暨藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 核准上市，而 ADC 市場的成長潛力誘發全球生醫廠商對 ADC 的興趣，除投入新興標靶開發及技術平台以開發創新產品之外，亦藉由商業手段取得相關產品及技術，以下將針對 ADC 產品及市場目前之發展概況進行介紹。

一、隨著越來越多 ADC 產品上市，帶動 ADC 市場成長

2000 年第一個 ADC 產品獲美國 FDA 核准 Mylotarg 上市，雖然受到毒性影響，在 2010 年下市，但其設計概念為兼具抗體藥品及化療藥品之特性，可專一的靶定腫瘤，再以細胞毒殺藥物殺死腫瘤細胞，使癌症治療的安全性及有效性更高。截至 2021 年 7 月，美國 FDA 共核准 11 項 ADC 產品 (表 1)。

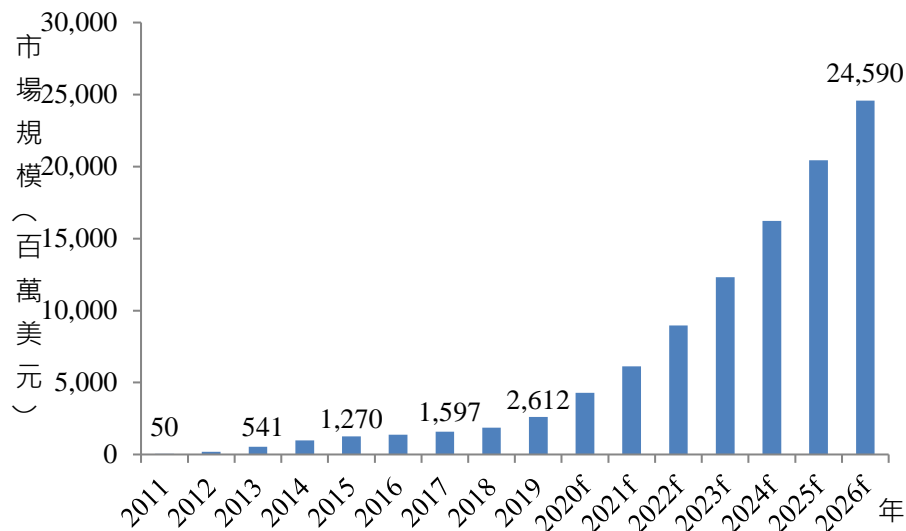
表 1 美國 FDA 核准之 ADC 產品列表

產品名	成分名	廠商	適應症	上市年度
Mylotarg	Gemtuzumab ozogamicin	Pfizer	復發性急性髓性白血病	2000/2017
Adcetris	Brentuximab vedotin	Seagen, Millennium/ Takeda	復發性何杰金氏淋巴瘤和復發性全身性退化分化型大細胞淋巴瘤	2011
Kadcyla	Trastuzumab emtansine	Genentech	HER2 陽性轉移性乳腺癌	2013
Besponsa	Inotuzumab ozogamicin	Pfizer	CD22 陽性 B 細胞前體急性淋巴細胞白血病	2017
Lumoxiti	Moxetumomab pasudotox	Astrazeneca	毛細胞白血病	2018
Polivy	Polatuzumab vedotin-piiq	Genentech	瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤	2019
Padcev	Enfortumab vedotin	Astellas/ Seagen	尿路上皮癌	2019
Enhertu	Trastuzumab deruxtecan	AstraZeneca/ Daiichi Sankyo	HER2 陽性乳腺癌	2019

產品名	成分名	廠商	適應症	上市年度
Trodelvy	Sacituzumab govitecan	Immunomedics	三陰性乳腺癌	2020
Blenrep	Belantamab mafodotin-blmf	GlaxoSmithKline	多發性骨髓瘤	2020
Zynlonta	Loncastuximab tesirine-lpyl	ADC Therapeutics	大 B 細胞淋巴瘤	2021

資料來源：美國 FDA 網頁；DCB 產資組 ITIS 研究團隊整理（2021.09）

而根據 GlobalData 及 BioMedTrack 的估計，至 2026 年，這 11 項產品之銷售額將超過 200 億美元，2019~2026 年複合年成長率（Compound Annual Growth Rate, CAGR）將高達 37.8%，預估在越來越多產品上市的情形之下，未來 ADC 之藥品市場規模可望大幅成長（圖 1）。



資料來源：GlobalData, BioMedTrack；DCB 產資組 ITIS 研究團隊整理（2021.09）

圖 1 2011~2026 年全球 ADC 藥品市場規模現況及預測

二、平台技術持續優化以改善原有 ADC 產品之缺點，而新興靶點的開發拓展 ADC 產品的應用領域

ADC 由抗體、連接子及細胞毒殺藥物所組成，為強化 ADC 產品之安全性及有效性，同時擴增應用領域，廠商持續投入平台技術的改善及布局新靶點。第一代的 ADC 使用毒性較小的細胞毒殺藥物，且使用之連接子及鏈結技術較不成熟，因此 ADC 不夠穩定，為改善這些缺點，第二代 ADC 使用毒性較高的細胞毒殺藥物，但因鏈結技術不成熟，因此在體內的穩定性差，一旦在體內細胞毒殺藥物脫落，將造成嚴重的副作用。而第三代 ADC 平台技術則是朝向特異性位點鍵結開發，以此解決藥物／抗體比率（Drug to

Antibody Ratio, DAR) 數目不平均的問題，另一些新興的細胞毒殺藥物亦被開發出，如 PBD、SN-38 等 (表 2)。

表 2 美國 FDA 核准之 ADC 產品組成

藥品名稱	抗體標靶	細胞毒殺藥物	連接子	目前核准之適應症類型
Mylotarg	CD33	Ozogamicin	Hydrazone 酸可分解	血液腫瘤
Adcetris	CD30	Vedotin	Val-Cit 蛋白酶可分解	血液腫瘤
Kadcyla	HER2	Emtansine	Thioether 不可分解	實體瘤
Besponsa	CD22	Ozogamicin	Hytrazone 酸可分解	血液腫瘤
Lumoxiti	CD22	PE38	雙硫鍵可分解	血液腫瘤
Polivy	CD79	Vedotin	Val-Cit 蛋白酶可分解	血液腫瘤
Padcev	Nectin-4	Vedotin	蛋白酶可分解	實體瘤
Enhertu	HER2	Deruxtecan	Tetrapeptide 鍵，可分解	實體瘤
Blenrep	BCMA	Mafodotin	Maleimidocaproyl 鍵，不可分解	血液腫瘤
Trodelyv	Trop-2	SN38	酸可分解	實體瘤
Zynlonta	CD19	PBD	蛋白酶可分解	血液腫瘤

資料來源：Biomedtracker，Cortellis；DCB 產資組 ITIS 研究團隊整理 (2021.09)

目前上市的產品均屬於第一代及第二代的 ADC 產品，但由其所使用的細胞毒殺藥物及連接子可以發現，逐漸往第三代 ADC 平台技術演進，如近期上市的 Trodelvy 和 Zynlonta，便是使用新型細胞毒殺藥物。在鏈結技術的部份，雖尚未有特異性位點鍵結技術的 ADC 產品上市，但廠商利用抗體特性改善原有 ADC 產品 DAR 數目不平均的問題，如第一三共在 2019 年上市的 Enhertu，將細胞毒殺藥物接於抗體上的 8 個半胱氨酸，使其鍵結的 DAR 數目更加均一 (DAR=7~8)，讓 Enhertu 的用藥精準性及生產的便利性更好。

現已有多家廠商投入相關平台技術的開發，如 Ambrx 開發特異性位點鍵結平臺，將細胞毒殺藥物以不可分解的連接子鍵結於抗體上非胺基酸的位點，使 ADC 產品在體內更為穩定，可使用毒性更強的細胞毒殺藥物，提升 ADC 產品的安全性及有效性。而 Synaffix 則是投入則以糖苷偶聯技術，使細胞毒殺藥物接於抗體的特異性位點上。

分析目前已經上市的 ADC 產品抗體靶向的抗原，以腫瘤相關之抗原如 HER2、CD22、CD30 及 CD33 等為主，適應症多為乳癌及血液腫瘤，而至

2020 年被美國 FDA 核准之 Trodelvy 及 Blenrep 則使用新的抗體標靶，分別為 TROP2 及 BCMA，適應症分別為三陰性乳癌及多發性骨髓瘤。此外，目前亦有多個新興癌症標靶的 ADC 產品進入臨床階段，如 ROR1、c-Met、DLL3、LAMP-1 等，未來 ADC 可望應用於更多種癌症治療。

另分析 ADC 產品臨床階段之適應症分布，在臨床 III 期之適應症多為實體瘤，另在臨床 I、II 期，其適應症仍是以癌症為主，但亦有 ADC 產品布局其他疾病領域，如 AbbVie 的 ABBV3373，標靶於 TNF α ，用於治療風濕性關節炎，目前處於臨床 II 期，另有產品布局感染性疾病如愛滋病、COVID-19 等，顯示 ADC 之適應症已逐漸擴展至其他疾病領域。

三、ADC 的治療潛力使廠商對 ADC 產品及平台技術之交易興趣升溫

隨著多項 ADC 產品被核准上市，廠商對於 ADC 產品及平台技術的興趣就越加濃厚，近年亦發生多筆 ADC 相關之平台技術授權、合作開發及併購的交易，且金額不小。在平台技術授權的部分，2019 年 Synaffix 授權 Miracogen 利用其特異性位點鍵結平台技術 GlycoConnect 及 HydraSpace 開發 ADC 產品，2020 年 1 月雙方更以 4.07 億美元擴大合作。2020 年 4 月 Iksuda Therapeutics 取得 Legochem Bioscience 之 ADC 技術平台 ConjuAll，該平台技術為新型特異性位點酵素結合。

在合作開發的部分，繼 2019 年 AstraZeneca 與第一三共成功推動 Enhertu 上市之後，2020 年 7 月雙方再次合作，針對 Trop-2 的 ADC 產品 DS-1062 合作開發，預估該項合作案價值最高將可達 60 億美元。2020 年 9 月 Merck & Co. 與 SeaGen 共同合作，雙方將針對 LIV-1 的 ADC 進行共同開發，該項合作案總價值達 16 億美元，其中 6 億美元為預付款，10 億美元則為股權投資。

在併購交易的部分，2020 年 9 月 Immunomedics 的 Trodelvy 成功上市後，吸引 Gilead 以 210 億美元併購，Gilead 藉由本收購案，獲得 Trodelvy 商業化的權利，完整癌症治療產品線並布局 ADC 市場。2020 年 11 月 Merck & Co. 以 27.5 億美元收購 VelosBio，取得針對 ROR1 的 ADC 產品 VLS-101。2020 年 12 月 Boehringer Ingelheim 以 11.8 億美元收購 NEB Therapeutics，取得其 ADC 的平台技術，同時取得 NEB Therapeutics 開發針對 ROR1 的

ADC 產品 NBE-002。

四、結語

從全球 ADC 市場概況可以發現，廠商透過強化連接子、鍵結技術及細胞毒殺藥物等 ADC 平台技術，隨著平台技術不斷的進度，改善產品的有效性及安全性，廠商亦透過布局新標靶擴充適應症，越來越多 ADC 產品上市，帶動市場規模持續成長。而市場的成長亦吸引廠商持續投入，透過平台技術授權、合作開發及併購等交易方式，快速布局 ADC 市場。

臺灣廠商亦嗅到 ADC 市場的商機，亦自行開發或授權的方式投入產品或平台技術的開發。如台灣浩鼎於 2017 年取得 Abzena 特異性位點鍵結技術平台 ThioBridge 的技術授權，開發針對 Globo-H 的 ADC 產品 OBI-999；免疫功坊開發的 T-E 製藥平台，可用於製備均質性較高的 ADC 產品，顯見已有廠商布局 ADC 市場。但要發展 ADC 須具備完整的產業鏈，除前端的產品研發之外，後端的量產能量亦應建立，因 ADC 同時具備抗體、細胞毒殺藥物及連接子，生產條件較單純生產抗體或細胞毒殺藥物嚴苛，因此需要重新建置及規劃。國內亦有委託研究開發暨生產服務 (Contract Development and Manufacturing Organization, CDMO) 廠商看好 ADC 之發展趨勢，布局相關產品的生產能力，如台康 (生物藥品生產廠) 與台耀 (高效原料藥生產廠) 策略合作，結合雙方的優勢合作生產 ADC；而永昕則於竹北建置 ADC 新廠，最快於 2024 年可投產。我國生醫產業在廠商投入前段產品開發及後端量產能量，產業鏈完善的情形下，可望布局並搶攻 ADC 市場。

(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/>