

Cancer Cell therapy 임상시험 전망

주예령 주임 정진국제특허법률사무소
이순례 상무이사 세포바이오

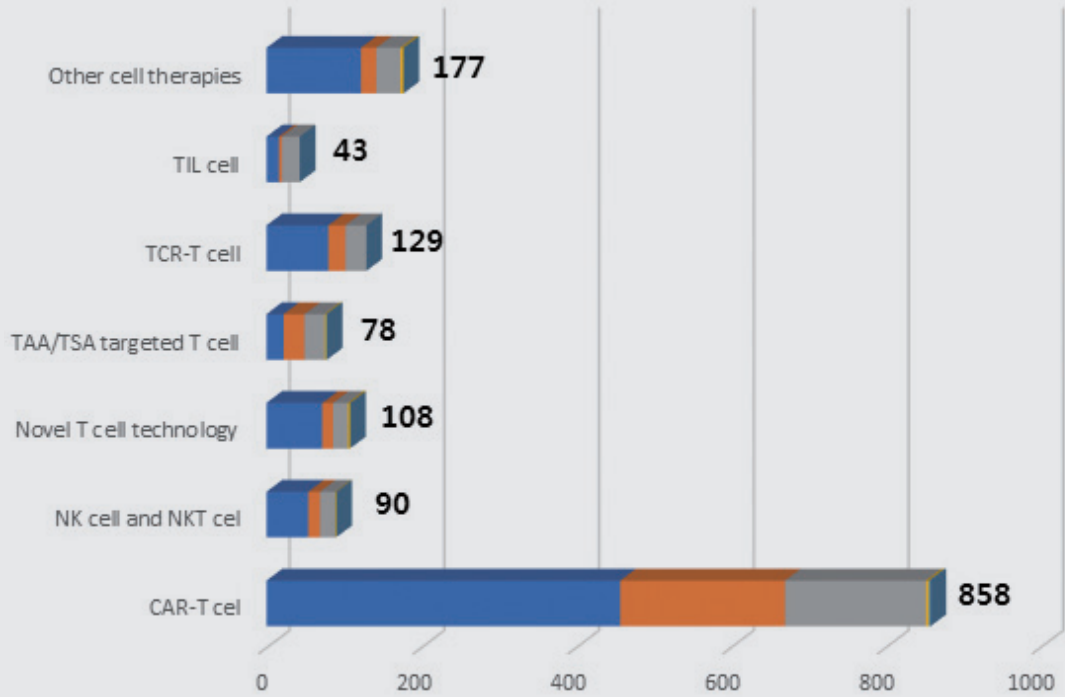
- 항암면역치료 분야에서 가장 개발이 활발한 분야는 생체내에서 자발적인 면역반응을 유도하도록 하는 종양백신이나 면역보조제 개발, 면역반응을 활성화시키는 면역 체크포인트 억제제 그리고 면역세포를 주입하여 직접적으로 종양을 제거하는 면역세포치료제가 있음
- 기존 외과적 수술법, 화학 항암제, 방사선 치료를 통한 항암치료는 환자 맞춤형이 어렵고 부작용의 위험이 있음
- 항암면역치료는 환자 맞춤형이 가능하고 부작용을 최소화 시킬 수 있으며 말기암 환자에도 적용가능하기 때문에 다양한 연구가 진행되고 있음
- 항암면역치료는 최근 보다 정교하게 발전 되고 있으며, 적용타입에 따라 특이성이 높아진 항체, 특정면역세포 및 자극인자 이용, 타겟 정확도를 높인 유전자 조작 된 면역세포를 이용 하는 등 다양한 방법들이 제시되고 있음

파이프 라인 동향

- Cancer Research Institute에 따르자면, 2020년 5월 기준 글로벌 항암 세포치료를 위한 파이프라인에는 총 1,483건의 약물이 있으며, 2019년과 비교하여 472건의 약물이 증가함
- 세포치료 유형별로 보았을 때, 키메라항원수용체(CAR)-T세포유형의 파이프라인은 2019년 164건에서 2020년 290건으로 가장 큰 증가를 보였고, CRISPR조작 T-cell 혹은 $\gamma\delta$ T 등과 같은 신규한 T세포접근법 및 그 외 대식세포 기반치료제와 같은 세포치료제는 각각 49건, 56건의 파이프라인이 증가함

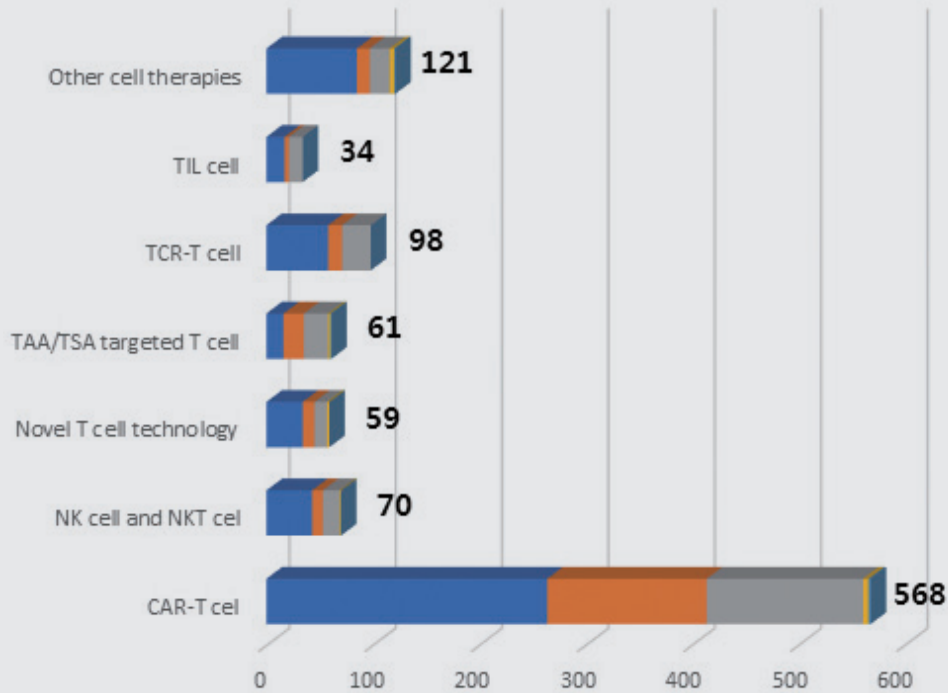
- 최근 높은 관심을 받고 있는 자연살상(NK)세포의 경우는 2019년 70건에서 2020년 90건으로 증가하는 추세를 보였으며 기존의 면역세포 기반의 대부분의 치료제가 자가에 국한되는 것에 비해 NK동종세포치료제가 속속 등장하고 있음

[그림 1] 2020년 항암 세포치료 파이프라인 동향



	CAR-T cel	NK cell and NKT cel	Novel T cell technology	TAA/TSA targeted T cell	TCR-T cell	TIL cell	Other cell therapies
■ Preclinical	457	54	72	22	80	16	122
■ Phase I	213	15	14	27	22	4	20
■ Phase II	182	20	19	26	27	23	31
■ Phase III	4	1	3	2	0	0	4
■ Marketed	2	0	0	1	0	0	0

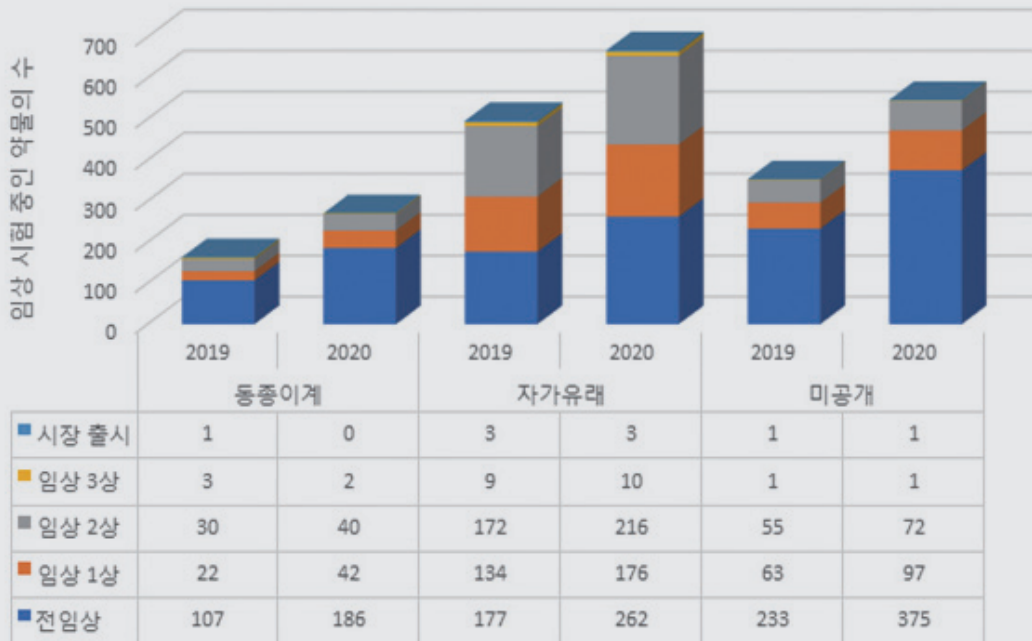
[그림 2] 2019년 항암 세포치료 파이프라인 동향



	CAR-T cell	NK cell and NKT cel	Novel T cell technology	TAA/TSA targeted T cell	TCR-T cell	TIL cell	Other cell therapies
■ Preclinical	264	43	34	16	58	17	85
■ Phase I	150	10	11	19	13	4	12
■ Phase II	147	16	12	23	27	13	19
■ Phase III	5	1	2	2	0	0	4
■ Marketed	2	0	0	1	0	0	1

- 개발 중인 약제를 유래에 따라 자가유래(allogenic) 또는 동종이계(Autologous, 기성품)로 재분류한 결과, 현재 자가유래 약물이 가장 많은 파이프라인 수를 갖고 있으나 2019년과 비교하였을 때 동종이계 약물의 전임상단계 및 임상 1상 단계의 파이프라인이 각각 73.8% 및 90.9%의 비율로 큰 증가율을 보임

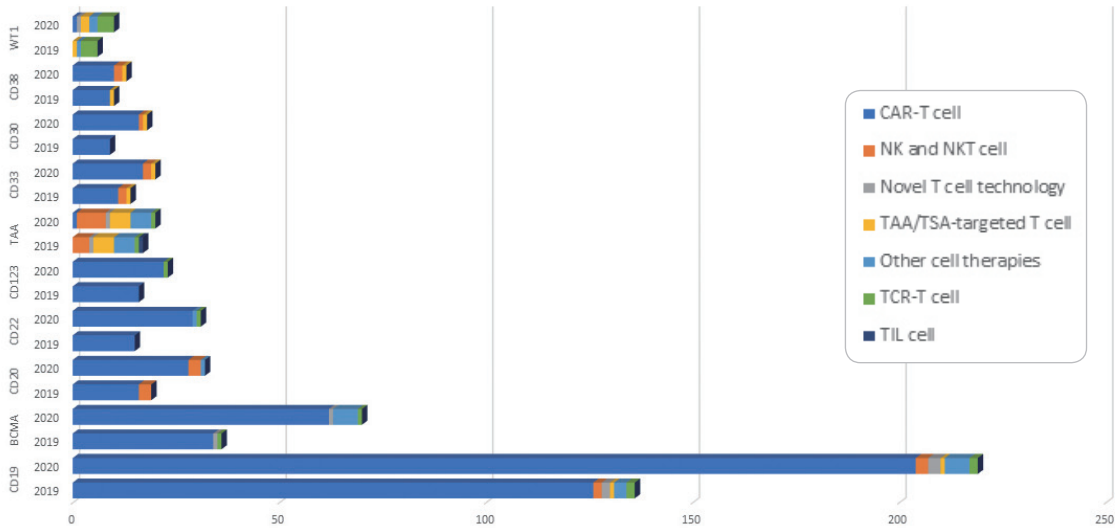
[그림 3] 유래에 따른 파이프라인 약물의 분류



🏥 혈액 및 고형 종양 적응증의 주요타겟

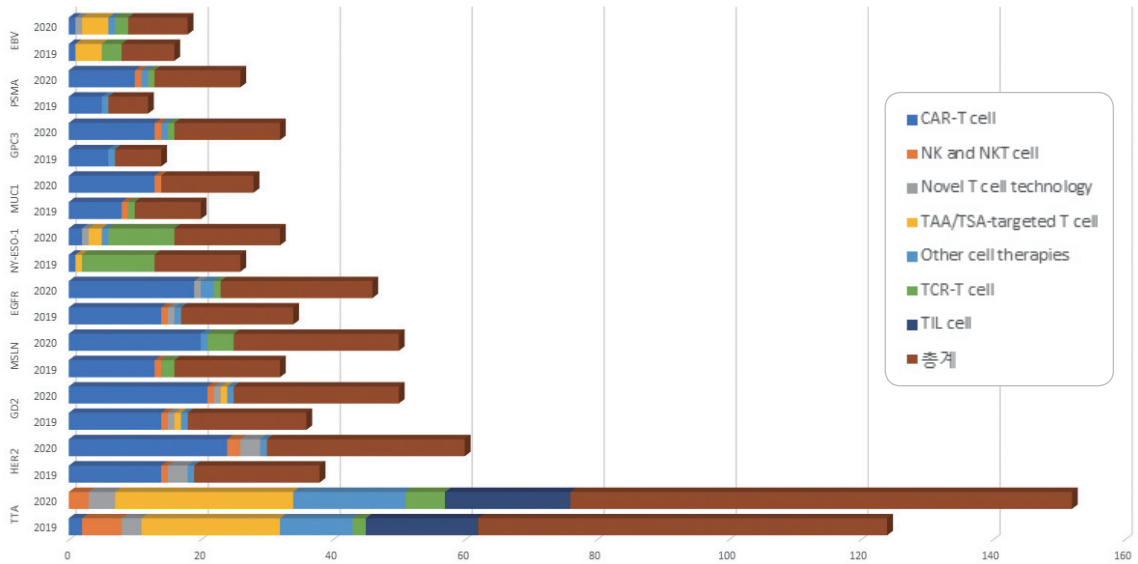
- CD19는 여전히 혈액 적응증에 대한 세포 치료의 제일 주로 활용되는 표적이지만, B 세포 성숙 항원 (BCMA) 또는 CD22를 표적으로하는 개발 약물의 수는 2019에 비교하여 거의 두 배 가까이 증가함
- 고형 종양의 가장 큰 분류는 아직 밝혀지지 않은 종양 관련 항원(TAA)으로 만들어진 세포 요법으로 구성되고 상위 10 개 타겟 중 glypican 3 (GPC3) 및 prostate-specific membrane antigen (PSMA)에서 가장 큰 변화가 있었음
- 이러한 증가 추세는 중국에서 높은 유효율을 보이는 소아고형배아암종 및 성인 간세포 암종의 GPC3 발현 증가와 전립선 암의 PSMA의 발현 증가의 연관성이 입증되었기 때문임

[표 1] 혈액암 치료법별 약물의 타겟 분류



타겟 치료법	CD19		BCMA		CD20		CD22		CD123		TAA		CD33		CD30		CD38		WT1	
	'19	'20	'19	'20	'19	'20	'19	'20	'19	'20	'19	'20	'19	'20	'19	'20	'19	'20	'19	'20
CAR-T cell	126	204	34	62	16	28	15	29	16	22	0	1	11	17	9	16	9	10	0	1
NK and NKT cell	2	3	0	0	3	3	0	0	0	0	4	7	2	2	0	1	0	2	0	0
Novel T cell technology	2	3	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
TAA/TSA-targeted T cell	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	5	5	1	1	0	1	1	1	1	2
Other cell therapies	3	6	0	6	0	1	0	1	0	0	5	5	0	0	0	0	0	0	1	2
TCR-T cell	2	2	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	4	4
TIL cell	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
총계	136	219	36	70	19	32	15	31	16	23	17	20	14	20	9	18	10	13	6	10

[표 2] 고형암 치료법별 약물의 타겟 분류

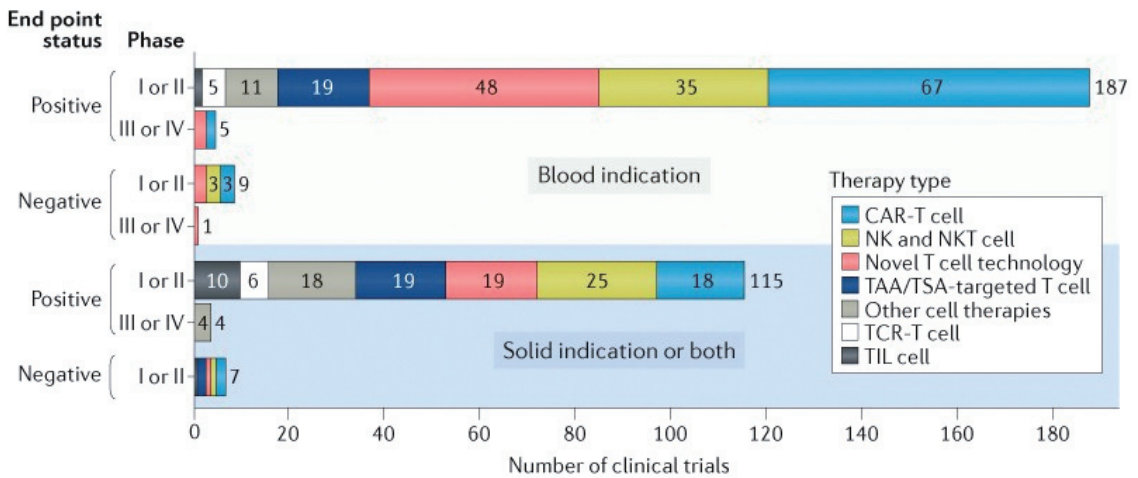


타겟 치료법	TTA		HER2		GD2		MSLN		EGFR		NY-ESO-1		MUC1		GPC3		PSMA		EBV	
	'19	'20	'19	'20	'19	'20	'19	'20	'19	'20	'19	'20	'19	'20	'19	'20	'19	'20	'19	'20
CAR-T cell	2	0	14	24	14	21	13	20	14	19	1	2	8	13	6	13	5	10	1	1
NK and NKT cell	6	3	1	2	1	1	1	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0
Novel T cell technology	3	4	3	3	1	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
TAA/TSA-targeted T cell	21	27	0	0	1	1	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	4	4
Other cell therapies	11	17	1	1	1	1	0	1	1	2	0	1	0	0	1	1	1	1	0	1
TCR-T cell	2	6	0	0	0	0	2	4	0	1	11	10	1	0	0	1	0	1	3	2
TIL cell	17	19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
총계	62	76	19	30	18	25	16	25	17	23	13	16	10	14	7	16	6	13	8	9

+ 임상 시험 개발

- GlobalData에 따르면, 치료 유형 및 적응증별로 분석하였을 때 발표된 판독(published readouts)이 있는 시험중 1차 평가결과는 고형 및 혈액 적응증에 대해 임상 I 상 및 II 상 시험에서 더 자주 충족되었고 음성판독(negative readouts)의 경우 거의 보고되지 않음
- 특이적으로 종양 침윤 림프구 (TIL)치료법 및 NK 세포 치료법은 고형암에 대해 임상 1상 또는 2상 양성 판독 값을 보인 반면 사이토 카인 유도 살해세포의 경우 임상 3상 또는 4상 시험에서 긍정적인 결과를 얻음
- 동종 이식을 기반으로하는 신규 T세포 기술은 고형 암 보다 혈액암에서 초기 단계에 더 높은 긍정적인 결과를 보임
- 최근 면역세포치료를 이용한 항암치료는 면역세포를 단독 투여보다는 기존 항암제와의 병용요법을 적용하여 항암효과를 높이는 방향으로 발전하고 있음

[표 3] 치료법별 임상 최종 결과



최종 결과	혈액암				고형암		
	Positive		Negative		Positive		Negative
	1상 또는 2상	3상 또는 4상	1상 또는 2상	3상 또는 4상	1상 또는 2상	3상 또는 4상	1상 또는 2상
CAR-T cell	67	2	3	0	18	0	2
NK and NKT cell	35	0	3	0	25	0	1

최종 결과	혈액암				고형암		
	Positive		Negative		Positive		Negative
	1상 또는 2상	3상 또는 4상	1상 또는 2상	3상 또는 4상	1상 또는 2상	3상 또는 4상	1상 또는 2상
Novel T cell technology	48	3	3	1	19	0	1
TAA/TSA-targeted T cell	19	0	0	0	19	0	3
Other cell therapies	11	0	0	0	18	4	0
TCR-T cell	5	0	0	0	6	0	0
TIL cell	2	0	0	0	10	0	0
총계	187	5	9	1	115	4	7

글로벌 개발

- 암세포 치료 파이프라인은 주로 미국과 중국이 장악하고 있으며, 중국 내 개발 기업의 수는 508개로 미국 내 개발 기업의 수 600개에 근접함
- 미국의 대부분의 세포 치료법은 제약 산업에 의해 개발되고 있고, 중국 내 세포 치료법은 지금까지 학술기관이 주로 개발해 왔지만, 2019년 산업계가 학계의 기술을 능가하게 되었으며, 중국의 전임상 단계의 수는 2019에서 2020년 사이 3배 가까이 증가하여 69개에서 202개로 늘어남
- 중국의 임상 1상 및 2상 항암 세포 치료제는 미국의 성장률과 유사하게 전년 대비 거의 50 % 가까이 성장함
- 임상시험은 전반적으로 미국과 중국이 항암 세포 치료 분야를 장악하고 이듬에 따라 타겟 치료 요법 개발 파이프라인과 유사하게 나타나며, 중국 및 미국이 각각 871건 및 718건의 임상 시험을 수행하고 있음
- 면역세포 자체를 그대로 활용하는 방법보다는 유전자 재조합 방법을 통해 타겟에 대한 특이성과 정확성을 높이는 방향으로 개발되고 있으며 CAR-T뿐만 아니라 CAR-NK 등 다양한 면역세포 치료제가 개발되고 있음.

결론 및 전망

- 전임상 및 임상 개발에서 세포 치료제의 수는 계속해서 증가하고 있으며, 많은 환자군에 적용 가능한 상업적으로 성공할 수 있는 기성품 형태의 치료제를 모색하고 있음
- 이러한 신규 치료법은 유망하지만, 자가유래 치료제의 효과를 대체할 수 있을지 검증되어야 하며, 특히 유일하게 승인되었던 동종이계 비백신 세포 치료제는 EU시장의 임상 3상에서 효능 입증에 실패함
- 현재 동종이계 약물은 전임상 및 초기 단계 임상 개발에 있으며, 광범위한 임상 검증을 달성하기까지는 다소 시간이 걸릴 것으로 예상함
- 아직까지 동종이계 및 자가유래 세포 치료법을 사용한 혈액 및 고형암 임상 시험 데이터는 긍정적인 결과를 보여주고 있으나 이러한 데이터는 제한적이며 주로 제품의 안전성을 조사하는 초기 단계 시험에서 얻은 것으로 부정적인 임상 시험의 결과가 아직 공개되지 않은 상태일 수 있으므로 지속적인 임상 수행을 지속적으로 검토해야함
- 항암면역세포치료는 지속적인 연구와 개발을 통한 무궁한 잠재성을 가지고 있음에는 틀림이 없으나 현재 B세포 유래 혈액암을 제외한 특히 고형암에는 유의한 결과가 없다는 것은 앞으로 해결해야할 큰 숙제라 사료됨

〈 참고자료 〉

1. Cancer cell therapies: the clinical trial landscape, Nature Reviews, 2020.05, Jia Xin Yu et al
2. Cancer Research Institute, 2021

Writer

주예령

정진국제특허법률사무소, 주임
e-mail: yrjoo@jjpat.com

Reviewer

이순례

세포바이오, 상무이사

BIO ECONOMY BRIEF

발행 : 2021년 6월 | 발행인 : 고한승 | 발행처 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터
13488 경기도 성남시 분당구 대왕판교로 700 (삼평동, 코리아바이오파크) C동 1층, www.koreabio.or.kr
* 관련 문의 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터 e-mail : Koreabio1@koreabio.org



한국바이오경제연구센터
KOREA BIO-ECONOMY RESEARCH CENTER

Innovating Data Into Strategy & Business



9 772508 681005 18
ISSN 2508-6812