

## 2021년 주요 실패 임상 시험 Top 10

국가신약개발사업단 기획운영팀 곽서연 선임연구원

### Overview

FierceBiotech이 선택한 ‘2021년 주요 실패 임상 시험 Top 10’은 2021년 한 해 동안 실패한 임상시험 중 해당 분야에 중요한 영향을 끼친 사례들 위주로 작성되었다. 신약개발 프로그램들은 임상시험단계에서 대략 90% 정도가 실패하는데 대부분의 이유가 임상 효능의 부족으로 알려져 있다. 이 명단의 임상시험들 또한 대부분 안전성 및 내약성은 좋았으나 위약 또는 기존 치료제 대비 효능 차이를 보여주지 못한 임상 시험들이다. 이 명단에는 COVID-19 백신/치료제 뿐만 아니라, HIV 백신과 항암제, 신경퇴행성 질환 치료제 등이 포함 되어있고 저분자, 항체 그리고 유전자치료제 등의 물질 형태들이 있다.

[표 1. 2021년 주요 실패 임상 시험 top 10]

	회사	제품명	모델리티	타겟	적응증	단계	이슈	비고
1	J&J-NIH	Ad26.Mos4.HIV vaccine	유전자(바이러스)/백신		HIV	2b	1차 평가지표 미충족 1차 평가지표: HIV 누적 발생비율(백신/위약)로 정의한 예방효율	중지
2	Merck KGaA-GSK	Bintrafusp alfa	단백질(항체)/이중기능성 융합단백질	TGF-βxPD-L1	비소세포폐암(NSCLC) 1차 치료제	3	1차 평가지표 미충족 1차 평가지표: 무진행생존기간 (PFS)	진행 보류
					제한적인 담도암(BTC) 2차 치료제	2	1차 평가지표 미충족	진행 보류
					제한적인 담도암(BTC) 1차 치료제	2	1차 평가지표 미충족 1차 평가지표: 전체 생존기간 (OS)	화학치료제와 병용투여
3	Galapagos-Gilead	GLPG3970	저분자	염-유도성 키나아제 (Salt Inducible Kinase, SIK) 2/3	류마티스 관절염	2a	1차 평가지표 미충족 1차 평가지표: 류마티스성 관절염 증상 척도인 DAS28(CRP) 점수	전신 홍반 루푸스, 원발성 쇼그렌증 후군 임상 진행
					퀘양성대장염	2a	1차 평가지표 미충족 1차 평가지표: 메이요 임상 점수 (Mayo Clinic Score)	진행 보류

	회사	제품명	모델리티	타겟	적응증	단계	이슈	비고
4	Biogen	Gosuranemab	단백질 (항체)	Tau	경도인지장애(MCI) 또는 경 증 알츠하이머병	2	1차 평가지표 미충족 1차 평가지표: 임상치매평가척도 (CDR-SB) 점수 변화	진행 보류
5	Novartis	Ligelizumab	단백질 (항체)	IgE	만성특발성 두드러기(CSU)	3	1차 평가지표 미충족 1차 평가지표: 졸레어 대비 우월 성 (2022년 하반기결과 공개 예 정)	다른 적응증에 대한 효능 평가 예정
6	Takeda	Pevonedistat	저분자	NEDD8 활성화 효소	만성/급성 골수성 백혈병, 고위험 골수 이형성 증후군	3	1차 평가지표 미충족 1차 평가지표: 무사건 생존기간 (EFS) 개선	진행 보류
7	Principia-Sanofi	Rilzabrutinib	저분자	BTK	천포창	3	1차 평가지표 미충족 1차 평가지표: 최소 용량의 코티코스테로이드를 동반한 완전 관해	진행 보류
8	Roche-Ionis	Tominersen	유전자 (DNA,RNA, PNA)/ ASO	Huntingtin (HTT)	헌팅턴병	3	독립적 데이터 모니터링 위원회(iDMC)의 중단 권고 유익성 대비 위험(benefit/risk) 평가결과 위험이 더 크다고 판단, 약물 효능 부족	일부환자 대상 2상부터 재도전 (22.01.20)

	회사	제품명	모델리티	타겟	적응증	단계	이슈	비고
9	Biohaven Pharmaceuticals	Verdiperstat	저분자	골수세포형 과산화효소 (Myeloperoxida se, MPO)	다계통위축증(MSA)	3	1차 평가지표 미충족 1차 평가지표: 치료시작 48주차 의 UMSARS, CGI-I로 평가된 환 자의 MSA 증상 개선정도	진행 보류

## 1. J&J : HIV vaccine

2020년과 마찬가지로 2021년에도 또다른 HIV 백신이 실패하였다. J&J가 진행한 아데노 바이러스를 사용한 HIV 백신연구는 2600명의 남아프리카 여성을 대상으로 일년에 네 차례 접종을 실시한 2b상 연구로, 이 백신이 안전한 것은 밝혀졌지만 위약에 비하여 HIV 발생률을 50%이상 감소시키는 1차 평가표가 충족되지는 못하였다. 2년이라는 follow-up 기간에도 이 연구에서 보여지는 효능은 25% 수준이었으며, 그나마 통계적으로 유의한 차이를 보이지 못하여 임상시험이 중단되었다. 하지만 아메리카와 유럽에서 남성 및 트랜스젠더와 성관계를 가진 남성을 대상으로 한 다른 버전의 백신 연구로 임상 3상이 진행 중이다.

연구자들은 수십 년 동안 HIV 백신을 개발하기 위해 노력해왔지만 아직 성공하지 못했다. 이는 HIV가 악명이 높을 만큼의 다양성과 돌연변이 경향을 가지고 있기 때문인데, 이러한 특성들은 HIV 백신과 치료제의 개발을 어렵게 하고있다. 하지만 Pfizer-BioNTech과 Moderna의 mRNA 백신은 HIV 백신 개발에 새로운 기대감을 높이고 있다. 모더나는 국제 에이즈백신 이니셔티브(IAVI)와 협력하여 HIV 특이 항원을 기반으로 한 새로운 mRNA 백신으로 일반인 참여자 모집을 시작한 상황이다

## 2. GSK-Merck KGaA : Bintrafusp alfa

파이프라인의 강화가 필요한 GSK는 2019년에 독일 Merck와 이중 기능 융합 단백질인 bintrafusp alfa의 개발 협력계약을 체결하였다. 이 치료제는 한 때 MSD의 Keytruda의 미래 경쟁자로 여겨졌었지만, 2021년 1월에 4기 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 임상시험의 실패를 시작으로 담도암 2차 치료

제 임상시험과 담도암 1차 치료제 임상시험이 연달아 실패하며 결국 두 회사의 협업은 종료가 되었다. GSK는 이 약물에 대한 권리를 반환하였으며, 독일 머크 또한 R&D 파이프라인에 해당 약물은 기재하지 않은 상태이다. 결국 새로운 파이프라인 구축을 위해 노력해왔던 GSK는 여전히 다른 빅파마들에 비해 뒤쳐져 있다는 평가를 받고 있으며 bintrafusp alfa와 TIGIT, PVRIG 및 CD96을 표적으로 하는 세포 요법 등의 GSK 파이프라인을 설계하였던 R&D 책임자인 Hal Barron이 올해 말에 회사를 떠날 예정이라 GSK의 파이프라인의 미래는 더욱 알 수 없게 되었다. 그럼에도 대상포진 백신 Shingrix와 새로운 항암제인 Jemperli, Blenrep 등이 향후 몇 년 동안 계속 눈에 띄게 성장하여 200억 파운드의 매출을 달성할 것이라고 예측되고 있다.

### 3. Galapagos-Gilead : GLPG3970

2021년은 갈라파고스와 파트너인 Gilead Science에게 또 다른 고난의 해로 판명되었다. SIK 2/3 억제제인 GLPG3970은 류마티스 관절염과 궤양성 대장염을 대상으로 한 임상시험을 각각 실패하였고 특발성 폐섬유증을 대상으로 하던 autotaxin inhibitor인 ziritaxestat 또한 임상 3상이 실패한 후 중단된 상태이다. SIK 표적 약물로 광범위한 자가면역 질환을 치료하는 것을 목표로 하는 Toledo 프로그램의 선두에 있던 후보들의 실패는 이 뿐만이 아니었다. 또 다른 Toledo 약물인 pan-SIK 억제제인 GLPG3312도 임상 1상 이후 비공개이며 중단된 상태이다. 갈라파고스 측은 임상데이터들이 SIK 프로그램을 고수하기에 충분히 고무적이라 생각하지만 소규모 연구에서 이정도의 modest efficacy는 충분하지 않은 것으로 보인다. Jefferies의 애널리스트는 당시 갈라파고스가 GLPG3690이 독성 문제로 인해 주춤했었고 이를 고려하여 GLPG3970 복용량을 충분한 효능이 나타나는 수준까지 늘리는 것을 원치 않았던 것 같다고 밝혔다. GLPG3970의 임상을 계속하는 대신 갈라파고스는 전임상 단계의 백업 화합물 두가지를 지원하기로 결정했으며 이 두 약물은 둘 다

올해 임상 시험을 시작할 예정이다. 작년에 갈라파고스 임상시험이 모두 실패한 것은 아니었다. 경구용 TYK2 억제제 건설표제인 GLPG3667의 임상 1b상은 좋은 결과를 보이며 경쟁약물인 Bristol Myers Squibb의 deucravacitinib을 따라잡기 위해 노력하고 있다. 갈라파고스가 Gilead와의 파트너십을 유지하기 위해서는 TYK2와 SIK 후보에서 좀 더 인상적인 결과를 해야 할 것으로 보이며, Gilead는 자신들의 파이프라인 구축을 위해 이미 다른 곳들을 찾고 있는 것으로 보인다.

#### 4. Biogen : Gosuranemab

2021 년 Biogen 에게 있어 알츠하이머 치료제에서 좌절을 준 것은 아밀로이드 타겟 약물 Aduhelm 뿐만이 아니었다. 작년 6 월 Biogen 의 anti-tau antibody 인 Gosuranemab 은 임상 2 상에서 중단되었다. 이는 Bristol Myers Squibb 에서 3 억 달러의 upfront 를 지급하고 2017 년에 라이선싱한 물질이었는데, tau 를 표적으로 하는 약물의 실패 명단에 추가되었다. Gosuranemab 은 78 주치의 치매의 임상적 진행도인 1 차 평가지표와, 인지 기능 장애 및 일상 생활 활동을 반영한 2 차 평가지표 모두에서 위약을 이기지 못했다. 이 약물은 CSF 상에서의 tau level 은 충분히 떨어뜨렸음에도 tau-PET 스캔을 사용하여 측정된 tangles 에는 영향을 주지 않은 것으로 보였는데 이것이 효능 부족에 대한 설명이 될 수도 있다. 또한 항체와 같은 큰 분자로 tau 를 표적하는 것은 어려울 수 있으며 이 예측이 정확하다면 Abbvie, Eli Lilly 및 J&J 의 tau 표적 항체 또한 문제를 일으킬 수 있을 것으로 예측하였다. 이 항체는 또 다른 신경퇴행성 질환은 진행성 핵상마비(PSP) 환자들을 대상으로한 초기 임상 시험에서도 효과가 없는 것으로 나타났다.

Biogen의 관심은 현재 각각 Ionis Pharma와 Neurimmune 으로부터 라이선싱한 ASO BIB080와 BIIB076으로 전환되었다. 또한 TauRx의 저분자 tau aggregation inhibitor인 LMTX가 임상 3상 시험을 진행 중이다. Biogen은 Gosuranemab 외에도 근위축성 측삭 경화증(ALS)에서 Ionis와 협력한 ASO 약물 toferson 또한 효능 부족을 보이며 3상 실패를 알렸으며 파킨슨병 치료제인 alpha-synuclein 항체 cinpanemab은 임상 2상 실패로 개발을 중단하였다.

## 5. Novartis : Ligelizumab

Novartis 또한 2021년에 실망스러운 후기 임상 결과들이 꽤 많았다. 노바티스가 블록버스터 약물은 Xolair의 후속 제품으로 포지셔닝한 만성특발성두드러기(CSU) 치료제 Ligelizumab뿐만 아니라 폐암을 적응증으로 한 Ilaris과 신장 이식 거부반응을 예방하는 Iscalimab이 모두 실패하였다. 먼저 Ligelizumab의 경우, Xolair에 대한 바이오시밀러 경쟁이 다가오면서 이를 방어하기 위해 개발을 진행하였지만 이 약물은 위약대비 개선된 치료효과는 보였으나 Xolair 대비 우월성 입증에 실패를 하였다. 2개의 임상 3상의 최종 결과는 연구가 마무리되는 2022년 하반기 이후 공개될 예정이라고 하며 만성유도성 두드러기와 땅콩 알러지를 대상으로한 임상 3상 또한 진행 중이다. Ligelizumab 외에도 BTK 억제제 Remibrutinib이 CSU를 적응증으로 한 임상 2b상을 진행 중이며 위약 대비 유의미한 증상 개선을 확인했다고 밝혔다.

한편, Novartis의 Ilaris 또한 두 차례의 임상 시험에 실패하며 새로운 수익원에 대한 희망이 꺾였다. Ilaris는 새로 진단된 환자에게 MSD의 Keytruda와 화학요법과의 병용요법으로 진행된 임상 시험과 화학 요법과 함께 second-/third-line 치료제로 진행한 임상 시험 모두에서 실패하였다. Ilaris는 이미 소



아 특발성 관절염과 같은 염증성 질환에 대해 시판되고 있으며 작년에만 10억 달러 이상의 매출을 올리고 있는 의약품이지만 Novartis는 이 약물의 적응증을 종양학으로 확장하기를 바라고 있으며 비소세포폐암을 대상으로 한 임상시험은 아직 진행 중이다. Jefferies의 애널리스트는 Novartis의 이러한 도전이 위험하긴 하지만 성공하면 추가적인 잠재 수익이 약 20억 달러(USD)에 달할 것으로 보고 있다.

## 6. Takeda : Pevonedistat

Takeda는 단백질 항상성을 교란하고 암세포를 세포자살(apoptosis) 및 자가포식(autophagy)으로 유도하는 것을 목표로 하는 메커니즘인 NEDD8 활성화 효소 NAE 억제제인 pevonedistat를 만들었다. 2020년에 Takeda는 고위험 골수이형성 증후군(MDS) 환자를 대상으로 한 2상 시험에서 Bristol Myers Squibb의 azacitidine과 pevonedistat의 조합이 azacitidine의 단독사용에 비하여 완전 관해율이 2배 증가했다는 데이터를 발표하였다. 이 약물은 10년 만에 MDS 환자를 위한 최초의 새로운 치료제라는 점에서 FDA로부터 혁신치료제 지정을 받았으며, 급성 골수성 백혈병(AML)과 같은 다른 혈액암에 대한 잠재적인 사용 가능성도 보여주어 최대 100억 달러의 매출 잠재력을 평가받았었다. 하지만 작년 9월 고위험 MDS, 만성 골수성 백혈병(CMML) 및 급성 골수성 백혈병(AML)를 대상으로 한 임상 3상에서 pevonedistat와 azacitidine을 병용투여한 그룹은 azacitidine을 단일투여한 그룹에 비하여 무사건 생존기간(Event-free survival, EFS)에서 유의미한 개선을 보이지 못했다. 이번 임상에서 별도의 안전성 문제는 보고되지 않았다. 임상 3상의 실패로 인해 Takeda는 pevonedistat와 관련된 모든 연구를 중단했지만 이전의 임상 2상에서 효과를 본 환자들은 의사의 재량에 따라 원할 경우 치료를 계속할

수 있는 상태이다. 하지만 이 임상 3상의 실패는 Takeda의 NAE 억제제 가설의 실패를 내포하고 있어 임상 결과에 실망한 상태이고 전체 임상 데이터를 계속해서 분석하고 있는 중이다. Takeda는 2021년에 pevonedistat 외에도 일련의 다른 실패들을 겪었다. 최초의 호산구 식도염 치료제가 될 수 있었던 Eohilia(TAK-721)의 시판 신청이 FDA에서 거부당했으며, Dengue열 백신 TAK-003의 유럽 출시가 연기되었다. 반면 최초의 폐암 치료제인 Exkivity(mobocertinib)과 이식 후 거대 세포 바이러스 감염 치료제인 Livtency는 FDA 승인 확보 등 성과도 있었던 한해였다.

## 7. Sanofi : Rilzabrutinib

종종 pipeline-in-a-product라고 칭해질 정도로 잠재적 사용도가 많은 것으로 여겨지는 약물들이 있는데, Principia Biopharma의 BTK inhibitor인 rilzabrutinib이 그런 경우였다. Sanofi는 이 포트폴리오 확보를 위해 2020년 아토피 피부염에서 천식에 이르는 질병 전반에 걸친 연구 활동의 약속을 하며 37억달러에 Principia Biopharma를 인수하였다. 하지만 rilzabrutinib은 중등도 내지 심각한 단계의 심상성천포창 (pemphigus vulgaris) 또는 낙엽성천포창(pemphigus foliaceus) 성인을 대상으로 한 임상 3상에서, rilzabrutinib 그룹과 위약 그룹 사이 완전관해를 보이는 환자비율에서 유의미한 차이를 보이지 않으며, 1차와 2차 평가지표를 충족하지 못하였다. 이 임상시험은 BTK 억제제가 다른 일반적인 염증성 질환에서 어떻게 작용할 수 있는지 측정하기 위한 척도로 여겨져 왔으나 비슷한 시도를 계속해왔던 Bristol Myers Squibb/Celgene, Gilead, Roche와 같은 다른 빅파마들처럼 결국 실패를 경험하였다. 그러나 Sanofi는 rilzabrutinib의 임상개발을 포기하지 않겠다는 입장이다. 이 약물은 현재 희귀 혈액질환인 면역성 혈소판감소증(ITP) 대상

임상 3상을 진행하고 있으며 아토피 피부염 및 IgG4 매개 자가면역질환 대상 임상도 진행 중이다. Sanofi는 또한 추가로 올해 천식, 아토피 피부염, 만성 특발성 두드러기(chronic spontaneous urticaria), 자가면역용혈빈혈(autoimmune hemolytic anemia) 대상의 임상 2상을 계획하고 있다.

## 8. Roche-Ionis : Tominersen

수십 년간의 연구에도 불구하고 신경퇴행성 질환인 헌팅턴병의 경과를 바꿀 수 있는 승인된 치료제는 없으며 Lundbeck의 Xenazine(tetrabenazine)과 Teva의 Zustedo(Deutetrabenazine)만이 증상을 치료하기 위한 승인을 FDA로부터 받은 상태이다. 따라서 환자들은 이 질환을 유발하는 단백질인 HTT의 생성을 감소시키도록 설계된 Roche와 Ionis의 ASO 기반 치료제에 큰 기대를 걸고 있었다. Tominersen은 2017년에 Roche가 3억 6,200만 달러에 (계약금 4,500만 달러) 라이선싱한 약물로 최대 50억 달러의 매출 잠재력을 가졌다고 평가받았었다. 하지만 헌팅턴병 후기 단계의 환자들을 대상으로 한 임상 3상 진행 중 독립적 데이터모니터링위원회(iDMC)의 임상 3상 비맹검 데이터 검토 결과에 따른 중단기로 결정하였다. 그리고 올해 1월, Roche는 후향적 분석을 통해 질병 부담이 낮은 젊은 성인 환자 그룹에게 potential benefit을 제공할 수 있을 것으로 보고 임상 2상 설계 초기단계를 진행 중이라고 밝혔다. 이렇게 시험 데이터를 분할하여 해석하는 것은 위험하고 특정 집단을 대상으로 한 임상 시험인만큼 한계점이 존재하지만 헌팅턴병에 대한 치료제가 전혀 없는 현상황에서는 의미 있는 도전이라는 평을 받고 있다.

## 9. Biohaven : Verdiperstat

Verdiperstat은 Biohaven이 2018년 AstraZeneca로부터 라이선싱한 약물로, 신경세포의 손상을 유발하는 골수세포형과산화효소(MPO)의 활성을 저해해 산화 스트레스 및 염증으로부터 신경세포의 사멸을 억제하는 기전을 가지고 있고, FDA로부터 희귀의약품 지정을 받은 바 있다. 하지만 다계통위축증(MSA) 환자를 대상으로한 임상 3상에서 위약 대비 유의미한 개선을 보이지 못하며 1차 평가지표를 충족시키는데 실패하였고 Biohaven은 MSA를 대상으로한 임상은 포기하였지만 여전히 루게릭병(ALS)의 치료제로 verdiperstat을 개발 중이며 2022년 중반에 결과가 나올 예정이다.

Biohaven이 작년에 겪은 실패는 이 뿐이 아니었다. 알츠하이머병 후보물질인 ALS 치료제 riluzole의 전구약물 troriluzole도 경증에서 중등도 알츠하이머 환자들을 대상으로한 임상 2/3상에서 인지능력을 위약 대비 개선시키는 것에 실패하며 개발이 중단되었다. Troriluzole은 강박장애와 유전성 척수소뇌성 운동실조증에 대한 임상 시험을 아직 진행 중이며, 두 적응증 모두 올해 말에 결과가 나올 예정이다.

## 10. COVID-19 백신과 치료제

COVID-19 대유행은 바이오 의약품 R&D가 얼마나 효과적으로 개발될 수 있는지를 보여줌과 동시에 약물 개발이 얼마나 높은 실패 확률을 가지고 있는지를 보여주었다. COVID-19 바이러스의 영향을 최소화하고 생존가능성을 높이기 위해 다양한 저분자 및 항체 약물들 뿐 아니라 다양한 기술들이 시도되었고 그 중 많은 프로젝트들이 2021년에 종료되었다. 하나하나를 다루기엔 너무 많아서 주요 임상 시험들 몇 가지만 정리하였다.

mRNA 기반 CVnCoV로 COVID-19 백신 회사의 대열에 합류하려던 CureVac의 희망은 40,000명의 환자를 대상으로 한 임상 3상에서 48%의 보호 효

능이 나왔을 때 무산되었다. 해당 회사는 판매 허가 신청을 철회하고 중단한 후 GSK와 협력하여 2세대 mRNA 백신을 개발하였다. 업계 최고의 백신 회사 중 하나인 MSD는 복제 바이러스를 기반으로 한 V590 및 V591에 대한 부진한 초기 임상 데이터를 게시하고 Ridgeback Biotherapeutics와 제휴하여 COVID-19의 치료제인 antiviral molnupiravir로 관심을 전환하였다. CSL Behring과 Takeda가 연합하여 개발한 COVID-19에 대한 혈장치료제 또한 임상 3상에서 입원한 환자의 질병진행 위험(risk of disease progression)을 유의미하게 개선하지 못하고 실패하였다. Eli Lilly의 bamlanivimab/etesevimab과 Regeneron의 casirivimab/imdevimab 같이 잠시 관심을 받았지만, 새로 출현한 오미크론에는 부족한 효능을 보여 실패한 임상들도 있다. Roche와 Atea Pharmaceutical이 공동개발을 진행하던 경구용 항바이러스제 AT-527 또한 임상 2상에서 위약 대비 효능을 보이지 못해 실패하였다.

#### [문의]

국가신약개발사업단 기획운영팀 곽서연 선임연구원 ([seokwak@kddf.org](mailto:seokwak@kddf.org))

#### [Reference]

2021's top 10 clinical trial flops, *FierceBiotech*

<https://www.fiercebiotech.com/special-reports/2021s-top-10-clinical-trial-flops>

