

신약모달리티 개발동향 분석 - RNA 치료제 1부

국가신약개발사업단 기획팀 박영숙 연구원

Overview

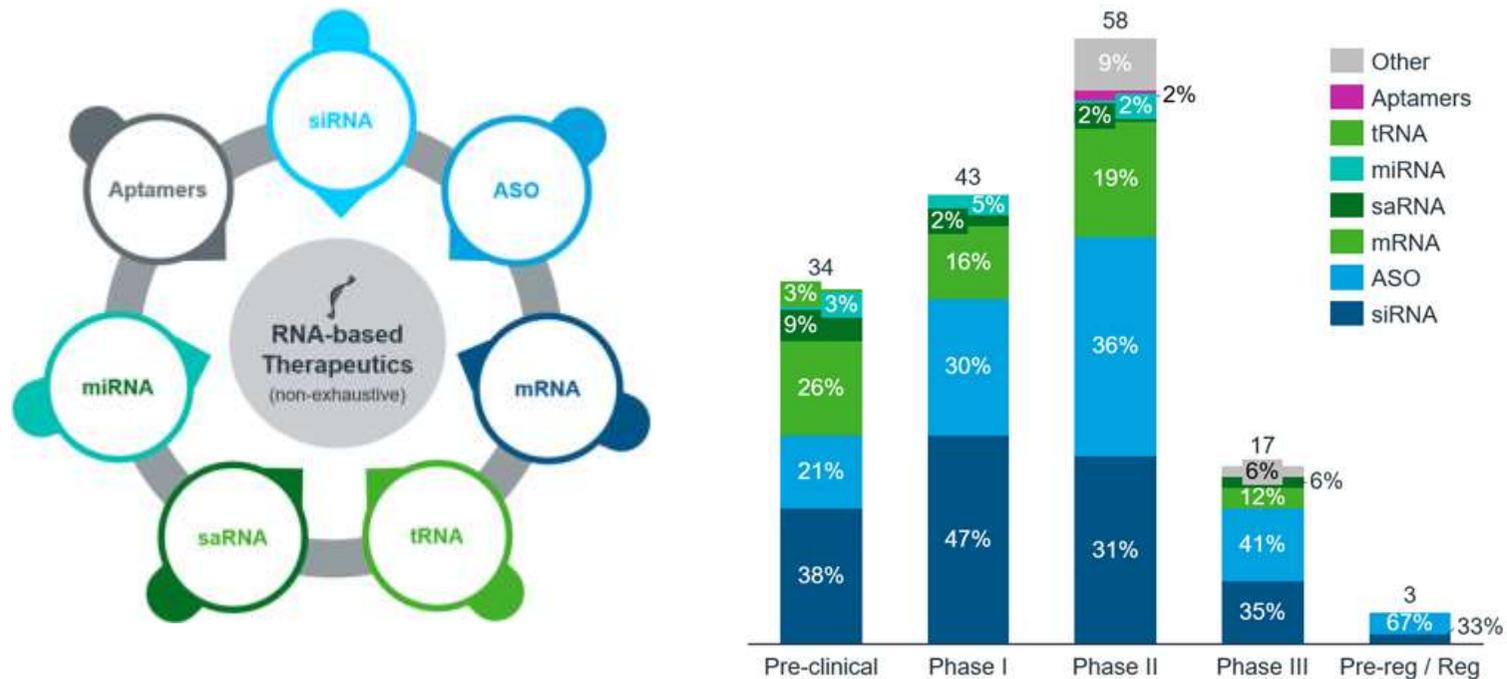
RNA 치료제는 RNA기반 물질을 이용하여 질병을 치료하거나 예방하는 방법으로 연구부터 실제 상용화까지 이루어지는 과정이 순탄치는 않았다. 1998년 첫번째 FDA RNA 치료제 비트라벤 승인 이후, 수요 감소로 2002년 자발적 승인 철회가 이뤄졌고 이어진 안과질환 대상 siRNA 인 AGN-745 개발 실패, 암, 감염병, 자가면역질환 등 연이은 임상개발 중단이 이어지며 RNA 치료제는 사람들의 관심에서 멀어졌다. 이후 COVID-19 팬데믹으로 대규모 mRNA vaccine 투여가 안전하고 효과적이라는 것을 경험한 뒤 상황은 반전되었고, IQVIA에 따르면 2020년과 2021년 사이 RNA technology 관련 asset의 M&A가 11배 증가 한 것으로 나타났다.

Small molecule, antibody 등 기존 치료제의 한정적인 druggable target에서 RNA 치료제는 non-coding RNA, splicing 문제와 같은 기존의 undruggable target을 조절하거나 제어할 수 있기 때문에 더 많은 질병을 해결 할 잠재력을 갖고 있다고 할 수 있다. 하지만 RNA가 치료제로 상용화 되기 위해 해결해야 할 사안도 많다. 본 뉴스레터에서는 RNA 치료제를 살펴보고 연구의 주요 부분을 차지하는 RNAi와 ASO에 초점을 맞추어 RNA치료제 시장과 연구동향을 다루고자 한다.

RNA based therapeutics

RNA 치료제는 1978년 ASO라는 개념 발견, 화학적 변형 기술의 발달, 1998년 RNAi 메커니즘 발견과 이후 8년만의 노벨상 수상을 계기로 더욱 더 주목받기 시작하였다. 현재 주요 RNA 치료제 타입으로는 <그림1>과 같이 siRNA, ASO, mRNA, tRNA, saRNA, miRNA, aptamers 등이 개발되어 있다. 연구개발 단계별로 세분화하였을 때 RNA기반 치료제에서 siRNA와 ASO가 개발 단계별로 최소 59% 이상의 비율로 대다수를 차지하고 있음을 확인할 수 있었다.

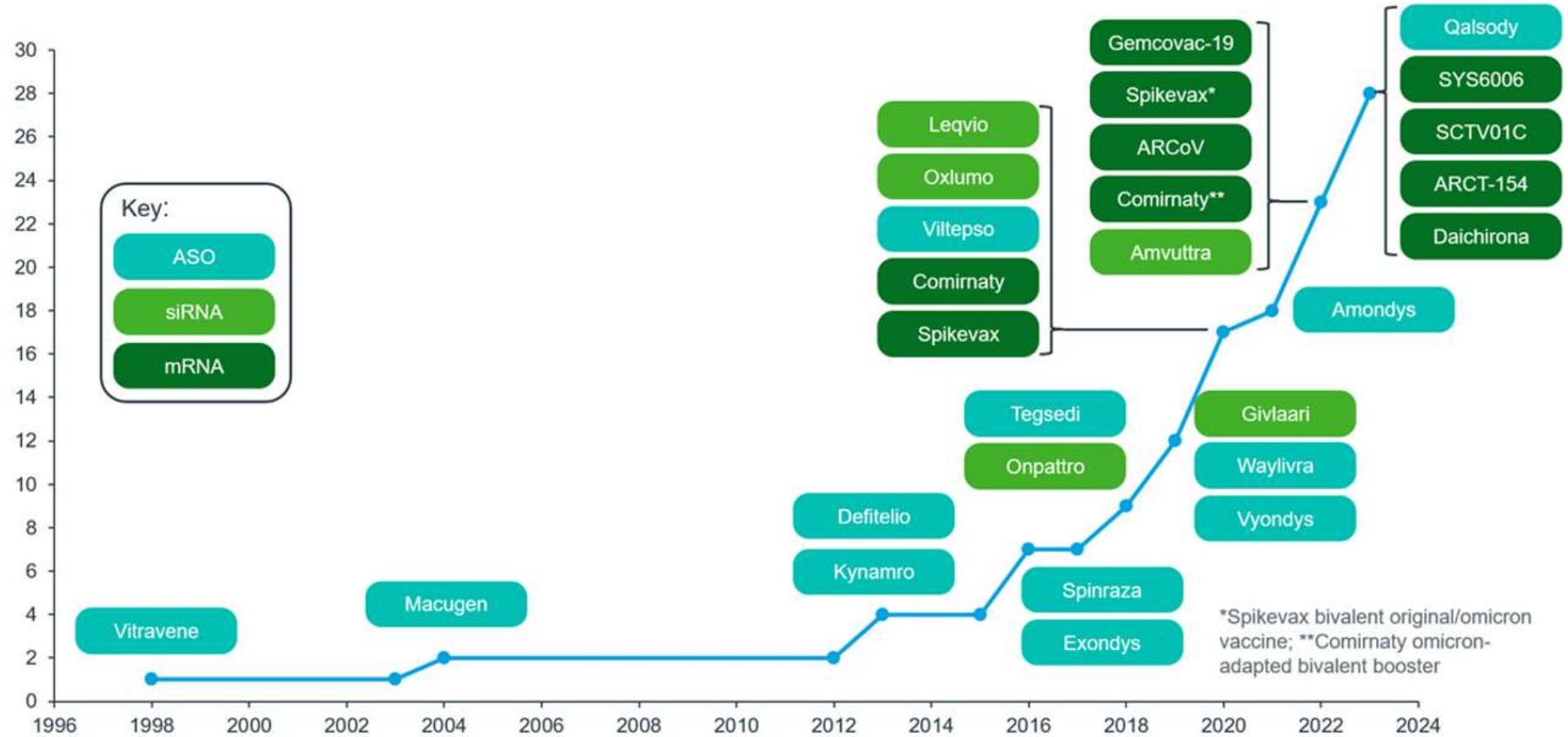
<그림 1. RNA based therapeutics type and pipeline>



출처 : IQVIA, RNA Therapeutics 재구성 ('23.11)

<그림2>와 같이 연도별/RNA타입별 치료제 승인 현황을 살펴보면 COVID-19 관련 mRNA를 제외하고는 ASO가 9건, siRNA이 5건 승인되어 siRNA와 ASO가 RNA치료제 분야를 선도하는 모달리티라는 것을 알 수 있었다.

<그림 2. RNA products approved by type>



출처 : IQVIA, RNA Therapeutics ('23.11)

<표 3. FDA-approved marketed therapies>

(단위, \$m)

No.	Product	Company	Type	Indication	Approved	Sales 2021	Sales 2022	Sales 2023
1	Amvuttra (vutrisiran)	Alnylam	siRNA	hATTR amyloidosis	2022	-	94	558
2	Leqvio (inclisiran)	Alnylam/Novartis	siRNA	Hypercholesterolemia	2021	12	112	355
3	Amondys 45 (casimersen)	Sarepta	ASO	DMD	2021	69	215	274
4	Comirnaty (tozinameran)	Pfizer/BioNTech	mRNA	COVID-19	2020	36,781	37,806	12,072
5	Spikevax (elasomeran)	Moderna	mRNA	COVID-19	2020	17,700	18,400	6,671
6	Oxlumo (lumasiran)	Alnylam	siRNA	Primary Hyperoxaluria type 1	2020	60	70	110
7	Viltepso (viltolarsen)	NS Pharma	ASO	DMD	2020	70	110	121.31
8	Vyondys 53 (golodirsen)	Sarepta	ASO	DMD	2019	90	117	130
9	Givlaari (givosiran)	Alnylam	siRNA	Acute hepatic porphyria	2019	128	173	219
10	Onpattro (patisiran)	Alnylam	siRNA	hATTR amyloidosis	2018	475	558	355
11	Tegsedi (inotersen sodium)	Ionis	ASO	hATTR amyloidosis	2018	56 *	30 *	35 *
12	Spinraza (nusinersen)	Ionis/Biogen	ASO	SMA	2016	1,905	1,794	1,741
13	Exondys 51 (eteplirsen)	Sarepta	ASO	DMD	2016	454	512	541
Total without vaccines						3,319	3,785	4,487
Total						57,800	59,991	23,230

출처 : KPMG('24.01), Globaldata 재구성

*Tegsedi sales : including Waylivra sales.

<표3>은 FDA의 승인된 RNA치료제의 2021년~2023년의 글로벌 매출 현황을 나타낸 표이다. 이를 바탕으로 시장에서의 RNA치료제 규모와 예상성장률을 파악해 보고자 한다. <표3>에 따르면 2022년 약 \$60bn 규모의 RNA의약품 시장 형성으로 최대치를 경신하고, 2023년에는 대폭 하락한 \$23bn 규모의 시장을 형성하였다. 이러한 변화는 코로나 팬데믹 시기에 mRNA 기전의 코로나 백신 상업화로 급진적인 매출 증가 요인으로 보인다. 이후 신약 출시 공백과 처방 증가가 기대에 미치지 못하면서 RNA의약품 산업 성장세는 예상보다 부진한 것으로 확인되었다.

2023년 엔데믹 선언으로 mRNA 백신의 수요가 그 전만큼 크지는 않겠지만, mRNA 백신 상용화 이후 다양한 적응증의 RNA asset을 대상으로 활발한 M&A 및 연구개발이 진행되고 있다. Geron사의 이메텔스타트가 지난 6월 골수형성이상증후군(MDS)으로 인한 빈혈치료제로 FDA에서 승인 받았고, Ionis사의 올레자르센이 지난 4월 가족성 킬로미크론혈증 증후군(FCS) 임상3상 전체결과를 발표한 바 있어, 혈액암 혈액암, 만성질환, 신경질환 등 RNA시장은 지속적으로 적응증을 확장할 것으로 보인다. GMI(Global Market insight)에 따르면 RNA 치료제 시장의 2024년부터 2032년까지 연평균 성장률은 5.7%로 예상된다.

Challenges and advancements in RNA therapeutics

Small molecule 이나 Antibody 의 경우 human genome 의 0.5%만 타겟 할 수 있으며 결합할 수 있는 active site 를 찾기 어렵다는 한계점이 있다. 반면 RNA 치료제는 non-coding RNA, splicing 과 같은 undruggable target 을 조절하거나 제어할 수 있어 넓은 therapeutic target 을 가지며 다양한 질환에서의 개발 가능성을 갖는 잠재력이 있다. 그러나 RNA 는 연구개발 단계에서 구조적 특징으로 인한 낮은 안정성, 타겟 기관/세포까지 전달의 어려움, off-target effect 및 면역원성 유발 등과 같은 어려움이 있기도 하다.

이러한 한계점을 극복하는 연구개발 현황을 RNA 치료제 대다수를 차지하는 RNAi 와 ASO 에 초점을 맞추어 살펴보고자 한다. 아래 <표 4>는 siRNA 와 ASO 의 구조, MoA 차이, 직면한 문제를 나타낸 표이다. 두가지 RNA 타입은 상용화를 위해 공통된 문제점을 갖고 있기 때문에 유사한 전략의 연구개발을 진행하고 있다.

<표 4. RNA based therapeutics characterization overview>

Type	Structure	Mode of Action	Major Targeting disease	Challenge	Potential
RNAi (RNA interference)	Double strand	· RISC mediated gene regulation (degradation or Inhibition) in cytosol	Liver, Kidney, Heart conditions	<ul style="list-style-type: none"> · Controlling PKs · Improving stability · Bypassing the target cell membrane · Accessing the cytosol or nucleus · Reducing immunogenicity 	Can directly target mRNAs and noncoding RNAs(ncRNAs)
ASO (Antisense Oligonucleotide)	Single strand	· RNaseH mediated degradation in cytosol & nucleus · Splicing-switching	Rare diseases *(SMA, DMD, hATTR etc)		

*SMA (Spinal muscular atrophy), DMD (Duchenne muscular dystrophy), hATTR (Hereditary ATTR amyloidosis)

FDA approval drugs

승인된 RNAi, ASO 약물들은 어떤 전략으로 RNA 치료제의 문제점을 해결하였는지 살펴보자. <표 5>의 Vitravene 은 1998 년 처음 FDA 승인을 받은 Novartis 사의 ASO 타입 약물이다. chemical backbone modification 을 통하여 RNase 로 인한 RNA degradation 을 완화하고자 하였다. Chemical backbone modification 을 시작으로 이후 codon optimization, chemical nucleotide modification, conjugation 등을 통하여 stability 를 개선하고 target 으로까지 전달하고자 하였고, RNA 치료제의 Chemical modification 과 delivery method 가 연구의 주요 방향성임을 엿 볼 수 있다.

<표 5. RNA therapy challenges and Clinically relevant Strategy example>

Drug	Challenge	Strategy	Example
Vitravene (fomivirsen)	· Improving physicochemical stability	· Chemical backbone modifications	· first FDA-approved antisense oligonucleotide · incorporates a phosphorothioate backbone modification for improved stability against nucleases
Spinraza (nusinersen)	· Reducing immunogenicity	· Codon optimization · Chemical nucleotide modifications	· first FDA-approved therapy for spinal muscular atrophy · the 2'-O-methoxyethyl phosphorothioate modification reduces immunogenicity and improves stability
Onpattro (patisiran)	· Controlling PK parameters (half-life & biodistribution) · Accessing the cytosol or nucleus	· Codon optimization · Chemical nucleotide modifications · Use of endosomal-release agents	· first FDA-approved siRNA-based therapy, the lipid nano particle improves trafficking to the liver and its uptake by target cells · ionizable cationic lipids mediate endosomal escape following endocytosis
Givlaari (givosiran)	· Bypassing the target cell membrane	· Codon optimization · Chemical nucleotide modifications · Chemical backbone modifications · Conjugation to targeting ligands	· a GalNAc-siRNA conjugate for improved uptake in liver Hepatocytes

더 자세히 RNAi와 ASO별 승인된 치료제의 현황을 살펴보자. RNAi는 RISC를 이용하여 cytosol내에서만 gene regulation을 할 수 있는 특성을 갖고있다. Chemical modification을 통하여 체내 안정성을 높이고 LNP와 GalNAc을 이용하여 타겟하는 조직 및 세포 안으로 전달하고자 하였다. RNAi의 적응증은 간을 타겟으로 하는 경우가 많은데 LNP는 간세포가 표면에 발현하는 지질수용체(LDL receptor)에 잘달라붙는 성질이 있고, GalNAc은 간세포가 발현하는 수용체 ASGPR과 결합해 간세포 안으로 들어가기 용이하기 때문이다. Delivery를 연구하여 간 이외 다양한 기관으로 전달할 수 있다면 RNA치료제로의 적응증이 크게 확장될 수 있음을 알 수 있다.

<표 6. FDA approval RNAi drug status>

Type	Company	Product	Approved	MoA	Indication / Target	Chemical Modification	Delivery method
RNAi	Alnylam	Onpattro (patisiran)	2018	mRNA 분해	hATTR / TTR	2'-O-Me	LNP
		Givlaari (givosiran)	2019		Acute hepatic porphyria / ALAS1	PS 2'-O-Me 2'-F	GalNAc-siRNA conjugate
		Oxlumo (lumasiran)	2020		Primary Hyperoxaluria type 1 / HAO1		
		Amvuttra (vutrisiran)	2022		hATTR		
	Novartis	Leqvio (inclisiran)	2021		Hypercholesterolemia / PCSK9		

<표 7. FDA approval ASO drug status>

Modality	Company	Product	Approved	MoA	Indication / Target	Chemical Modification	Delivery method
ASO	Novartis	Vitravene (fomivirsen)	1998 /2006철회	mRNA 분해	Cytomegalovirus Retinitis by HIV infections / IE-2	2'-H	Intravitreal (유리체 내 주사)
	Genzyme	Kynamro (mipomersen)	2013 /2019철회		homozygous familial hypercholesterolemia / ApoB	PS 2'-MOE	Subcutaneous
	Sarepta	Exondys 51 (eteplirsen)	2016	Exon skipping	DMD / DMD pre-mRNA splicing, exon 51 skip	2'-MOE PMO	intravenous
	Biogen	Spinraza (nusinersen)	2016	Exon inclusion	SMA / SMN2 pre-mRNA splicing, exon 7 inclusion	PS 2'-O-MOE	Intrathecal (척추강 내 주사)
	Ionis	Tegsedi (inotersen)	2018	mRNA 분해	hATTR / TTR	PS 2'-O-MOE	Subcutaneous
	Sarepta	Vyondys 53 (golodirsen)	2019	Exon skipping	DMD / DMD pre-mRNA splicing, exon 53 skip	2'-MOE PMO	Intravenous
	NS pharma	Viltepso (viltolarsen)	2020	Exon skipping	DMD / DMD pre-mRNA splicing, exon 53 skip	2'-MOE PMO	Intravenous
	Sarepta	Amondys 45 (casimersen)	2021	Exon skipping	DMD / DMD pre-mRNA splicing, exon 45 skip	PMO	Intravenous
	Biogen	Qalsody (tofersen)	2023	mRNA 분해	SOD1mt ALS(amyotrophic lateral sclerosis) / SOD1	PS PO 2'-O-MOE	Intrathecal

ASO는 RNaseH를 이용한 조절 기작을 가지며 cytosol과 nucleus 모두에서 작용한다. 승인된 ASO치료제는 chemical modification을 통하여 안정성을 높이고 안구, 척추강내, 정맥 등 타겟 기관으로 직접 투여하여 약물을 전달하는 것을 알 수 있다. Nucleus에서도 작용할 수 있는 특성이

로 mRNA분해와 더불어 Exon skipping, inclusion을 유도할 수 있다. 이는 더 폭넓은 therapeutic area를 갖고 rare disease 치료제로 개발이 이뤄짐을 알 수 있었다. 그러나 시장성 측면으로 보았을 때 rare disease의 경우 다른 질환으로 접목이나 확장이 어렵다는 점이 아쉬운 부분이다.

Outro

플랫폼을 파이프라인으로 전환하는 것은 연구와 실제 상용화까지 이루어지는 과정 사이의 갭을 채우는 것이라 할 수 있다. 그 과정에서 새로운 모달리티에 대한 회의적인 시선과 실패와 같은 시련이 있었지만, 꾸준히 연구개발에 매진한 개발자들의 노고 덕분에 팬데믹을 이겨내고 미충족수요가 높은 희귀병 치료제 개발을 성공할 수 있었다. 다음 2부에서는 RNA 모달리티 발전 과정과 주요 체결된 DEAL분석 및 새로이 떠오르는 RNA 치료제 신개발동향에 대하여 다루어 볼 예정이다.

<문의> 국가신약개발사업단 기획팀 박영숙 연구원(yspark@kddf.org)

Reference

1. RNA-based therapeutics : an overview and prospectus. Cell Death Dis. (2022) Jul 23
2. New drug modalities 2023. Boston Consulting Group. (2024) June 30
3. The evolution of commercial drug delivery technologies. Nat Biomed Eng. (2021) volume 5
4. Mipomersen (Kynamro) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3956393/>)
5. QALSODY (tofersen) (<https://www.qalsodyhcp.com/>)
6. Globaldata (<https://pharma3.globaldata.com/Drugs/ProductsGrid>)
7. First antisense drug is approved with fleeting success. Nature portfolio. (2019) Nov 14
8. RNA Therapeutics Market Size. Global market insights. (2024) Feb
9. 2024 Global biopharma neutral, but dynamic. 유진투자증권. (2024) Jan 02
10. RNA therapies : entering a new age. KPMG. (2024) Jan.
11. Advancements in clinical RNA therapeutics: Present developments and prospective outlooks. Cell Rep Med. (2024) May 21
12. RNA-based medicine: from molecular mechanisms to therapy. EMBO J.(2023) Nov 2
13. RNAi-based drug design: considerations and future directions. Nat Rev Drug Discov. (2024) May
14. Frameworks for transformational breakthroughs in RNA-based medicines. Nat Rev Drug Discov. (2024) Jun
15. 바이오사이언스의 이해. 2판. BIOSPECTATOR
16. 신약 전달기술 연구동향. 국가생명공학정책연구센터. (2024)