

BIO ECONOMY REPORT

July 2022. Issue 40

ADC (Antibody–drug conjugates) 개발 동향

ADC (Antibody-drug conjugates) 개발 동향

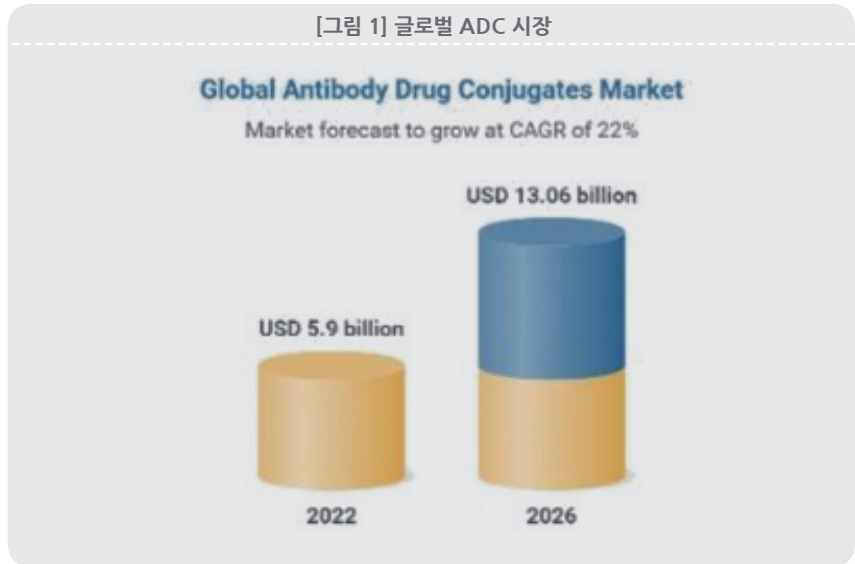
박봉현 한국바이오협회
바이오경제연구센터,
책임연구원
박순재 알테오젠, 대표

1. 개요

암의 치료에는 면역항암제가 많이 쓰이고 있지만 아직도 전통적인 화학요법제가 중요한 역할을 하고 있다. 화학요법 항암제는 주로 일반세포와 암세포를 구분하기 위해 세포주기의 차이를 이용하여 치료효과를 얻기 위해 최대 허용량(maximum tolerated dose) 근처에서 사용하게 된다. 화학요법은 암세포가 표적이지만 정상세포와 암세포의 특이적 구분 없이 빠르게 분열하는 세포를 죽여 전신독성과 세포독성을 피하기 어렵다. 치료용 단일클론 항체는 종양세포의 표면에 존재하는 항원에 특이적으로 결합하여 세포살상효과를 일으킨다. 종양 세포에만 결합하므로 비특이적인 독성을 줄여주는 장점을 갖지만 종양 특이 항체 중 소수의 항체만 암 치료용으로 사용되고 있어 제한적이며 항체만으로 암세포를 효과적으로 죽이지 못한다. 강력한 살상능력을 가진 화학요법제와 암세포에만 표적으로 하는 특이성을 가진 항체를 결합시킬 경우 치료효과를 높일 수 있어 항체-약물 복합체가 탄생하게 되었다.^{1,2}

항체-약물 복합체(ADC, Antibody-drug conjugates)는 바이오베터를 만들기 위해 사용가능한 플랫폼 기술 중 하나로 단일클론 항체의 선택성을 화학요법의 세포사멸 특성과 결합하도록 설계된 새로운 종류의 항암제이며 종양학에서 가장 빠르게 성장하는 약물 분야 중 하나이다. ADC 시장은 전 세계적으로 증가하는 암 발병률에 의해 주도되고 있으며 Cancer Research UK는 2040년까지 매년 2,750만 건의 새로운 암 사례가 발생할 것으로 예측하고 있다. 또한, 질병을 치료하기 위한 효과적인 ADC에 대한 연구개발 활동 증가, 새로 개발된 다양한 ADC에 대한 규제승인 증가, 새로운 표적치료제 개발 등이 이 분야의 성장을 이끄는 핵심요소이다. 글로벌 ADC 시장은 '22년 약 59억 달러에서 '26년 약 130억 달러로 22%의 연평균 성장률을 보이며 성장할 것으로 예상된다.^{3,4}

[그림 1] 글로벌 ADC 시장

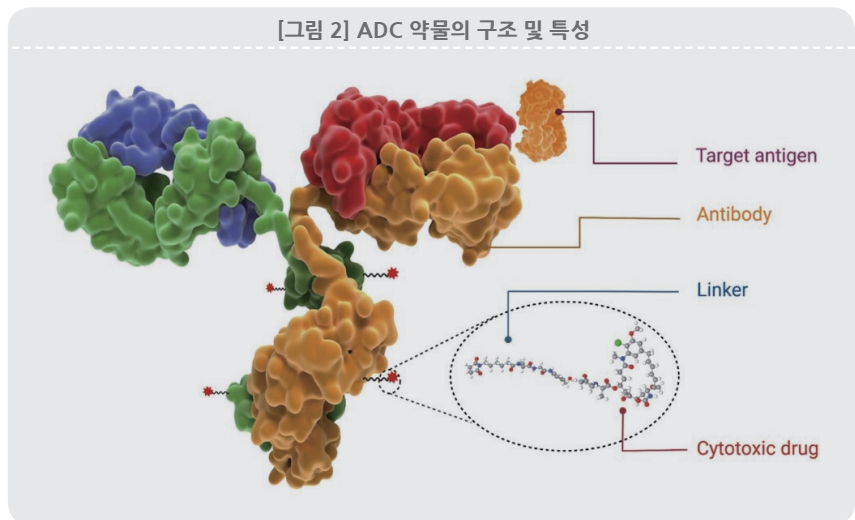


출처: Research and markets

2. ADC 구조^{5,6}

ADC가 개발된 이래로 설계하고 구축하는 기본적인 접근방식은 일정하게 유지되었다. 모든 ADC는 종양관련 항원을 결합하는 항체, 연결링커 및 세포독성 페이로드의 세가지 핵심요소를 가지고 있다.

[그림 2] ADC 약물의 구조 및 특성



1) 항체 및 표적 항원 선택

종양표적 항체는 표적 항원과 ADC 사이의 특이적 결합에 중요하다. 표적 항원에 대한 높은 결합 친화성 외에도 이상적인 항체 부분은 효율적인 내재화(internalization)를 촉진하고 낮은 면역원성을 입증하며 긴 혈장 반감기를 가져야 한다. ADC 약물 초기에는 마우스 유래 항체가 주로 사용되었는데 면역원성과 관련된 심각한 부작용으로 인해 현재는 인간화 항체를 점점 더 많이 사용하고 있다.

현재 ADC 약물에 사용되는 항체는 대부분 면역글로불린 G(IgG) 항체이며, 여기에는 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4의 4가지 아형이 포함된다. IgG1은 혈청에 가장 풍부하기 때문에 ADC에 일반적으로 사용되는 하위 유형이며, Fc 수용체와의 높은 결합 친화력에 의해 항체 의존성 세포매개 세포독성, 항체 의존성 식세포작용과 같은 강력한 효과를 유도할 수 있다. IgG2는 종종 생체 내에서 이량체 및 응집체를 형성하여 ADC 약물의 농도를 감소시키며 IgG3는 반감기가 약 7일에 불과하여 ADC에서 거의 사용되지 않는다.

종양세포에서 발현되는 표적 항원은 ADC 약물이 종양세포를 식별하는 방향이며 암 세포로 세포독성 페이로드를 전달하기 위한 메커니즘을 결정한다. 따라서 표적항원의 적절한 선택은 ADC 개발을 위한 첫 번째 고려사항이다. 표적 외 독성을 줄이기 위해 표적 항원은 종양세포에서만 특이적으로 또는 우세하게 발현되어야 하지만 정상 조직에서는 드물거나 낮아야 한다. 예를 들어, 특정 유형의 종양에서 HER2 수용체의 발현은 정상 세포에 비해 약 100배 더 높으며, 이는 다양한 승인된 ADC 개발의 견고한 토대 역할을 하였다. 둘째, 순환계에서 분비된 항원은 종양 부위 이외에서 의도치 않은 결합을 유발하여 종양 표적이 감소하고 안전성 우려가 높아지므로 표적 항원은 비분비성이어야 한다. 마지막으로, 표적 항원은 ADC가 암세포에 접근하여 적절한 세포 내 운반경로와 세포독성 페이로드를 방출할 수 있도록 해당 항체와 결합할 때 내재화되는 것이 이상적이다.

2) 링커

ADC의 링커는 항체를 세포독성 약물과 연결한다. 이상적인 링커는 ADC 응집을 유도하지 않아야 하며 혈장 내 페이로드의 조기방출을 제한하고 원하는 표적 부위에서 활성 약물의 방출을 촉진해야 한다. 세포의 대사 작용에 따라 대부분의 ADC 약물에 절단 가능한 링커와 비절단 링커의 두가지 유형이 사용되고 있다.

절단 가능한 링커는 전신 순환계와 종양세포 사이의 환경적 차이를 이용하여 세포 독성 약물을 정확하게 방출하며 화학적 절단 링커(하이드라존 결합, 이황화 결합)와 효소 절단 링커(펩타이드, 글루쿠로나이드 결합)로 구분된다. 하이드라존 링커는 전형적인 pH 민감성 링커이며

이를 사용한 ADC는 일반적으로 혈액순환에서 안정적이며 표적 암세포로 내재화되면 가수분해되어 세포독성 페이로드를 방출한다. 그러나 하이드라존 결합의 가수분해는 리소좀에 국한되지 않고 혈장에서도 일어나 표적 효율이 감소하고 표적 외 효과가 발생한다. 현재까지 ADC를 포함하는 하이드라존 링커는 주로 혈액암에 사용된다. 이황화 결합 기반 링커는 환원성 글루타티온(GSH)에 민감한 화학적 절단가능한 링커이다. GSH는 세포 생존, 세포 증식 및 분화 과정에서 세포 내 산화 환원 균형 유지에 중요한 역할을 하며 혈액 내 GSH 농도는 암세포의 세포 내 농도보다 상당히 낮아 GSH 수준이 상승한 암세포에서 활성 페이로드를 특이적으로 방출할 수 있다.

펩타이드 기반 링커는 리소좀 프로티아제에 민감하며 많은 ADC에 사용되고 있다. 카텡신 B와 같은 리소좀 프로티아제는 일반적으로 암세포에서 과발현되어 종양 주변에서 정확한 약물 방출을 가능하게 한다. 또한, 혈액 내 프로티아제 억제제가 존재하기 때문에 링커는 일반적으로 전신 순환계에서 안정적이며 부작용의 위험을 줄인다. 베타-글루쿠로나이드 링커는 ADC에서 일반적으로 사용되는 또 다른 효소 민감성 링커이며 암세포에서 더 높게 유지되는 베타-글루쿠로나이드에 의해 세포에서 페이로드 방출을 위해 절단될 수 있다.

반대로 비절단 링커는 생체 내에서 일반적인 화학적 및 효소적 환경에 불활성화 된다. 비절단 링커의 가장 큰 장점은 혈장 안정성의 증가로 낮은 오프타겟 독성이다. 비절단 링커는 프로티아제에 의한 ADC 항체 성분의 효소적 가수분해에 의존하여 최종적으로 아미노산 잔기와 연결된 페이로드를 방출하게 된다. 예를 들어 ado-trastuzumab emtansine(T-DM1)은 thioether기를 사용한 비절단 링커의 성공적인 적용을 보여주고 있다.

3) 페이로드

세포독성 페이로드는 ADC가 암세포가 내재화된 후 세포독성을 발휘하는 총알과 같다. ADC의 약 2%만이 정맥내 투여 후 표적 종양 부위에 도달할 수 있기 때문에 ADC 페이로드로 사용되는 화합물은 높은 효능이 필요하며 생리학적 조건에서 안정하게 유지되어야 하고 항체와의 접합에 사용 가능한 기능기를 가져야 한다. 현재 ADC에 사용되는 세포독성 페이로드는 주로 강력한 튜블린 억제제, DNA 손상제 및 면역조절제 등이 있다.

미세소관은 세포골격의 주요 구성요소이며 특히 종양세포의 급속한 증식이 일어날 동안 세포 분열에 중요한 역할을 한다. 미세소관 성장을 교란시키는 튜블린 중합 촉진제는 아우리스타틴 유도체 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE) 및 모노메틸 아우리스타틴 F(MMAF)가 있으며 튜블린 이량체 중합을 차단하는 튜블린 중합 억제제로는 메이탄시노이드 유도체 DM1 및 DM4(라브탄신)가 있다.

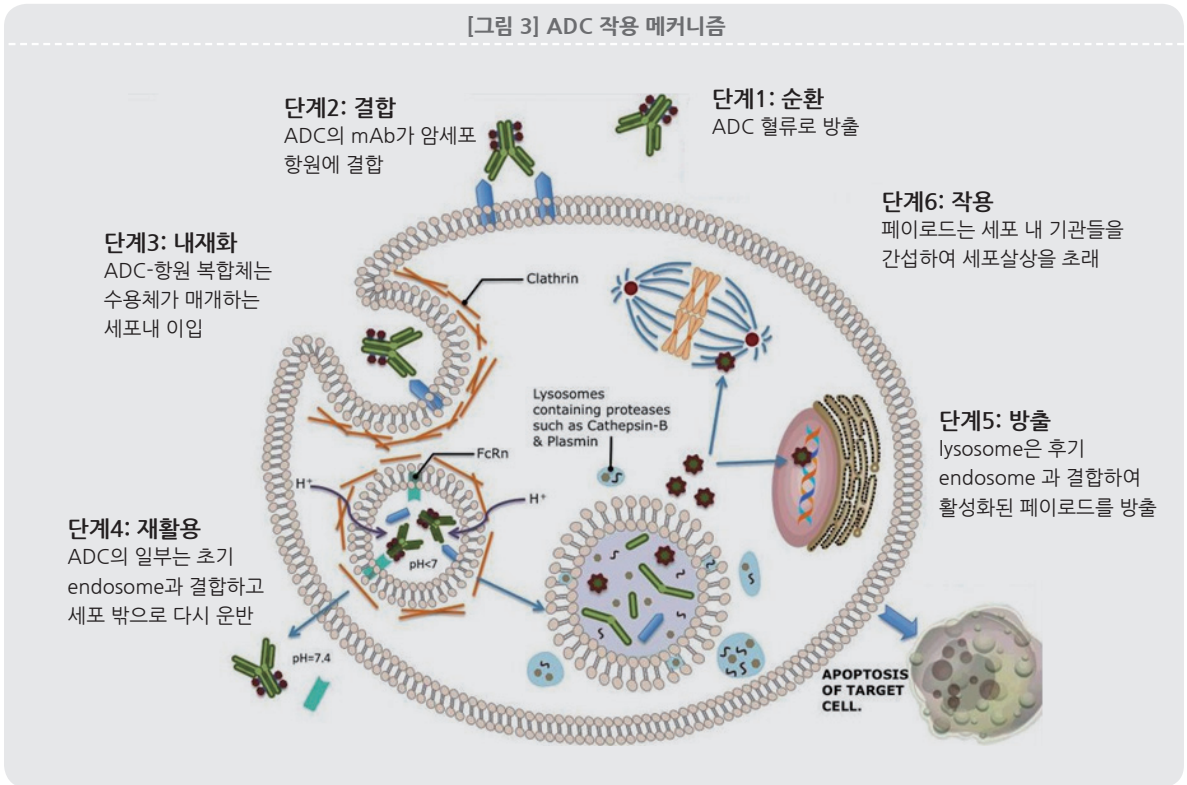
IC₅₀이 나노몰 범위인 미세소관 억제제와 비교하여 DNA 손상제의 IC₅₀값은 피코몰 수준에 도달할 수 있어 DNA 손상제와 결합하는 ADC는 때때로 더 효과적이고 세포주기에 독립적으로 작용할 수 있으며 낮은 항원 발현을 가진 세포에서도 작용이 가능하다.

전통적인 세포독소 이외에도 새로운 메커니즘을 가진 더 많은 페이로드가 ADC 설계에 적용되고 있다. 예를 들어 소분자 면역조절제는 최근에 ISAC(immune-stimulating antibody conjugates)라고도 하는 새로운 ADC 약물 개발에 적용되기 시작했으며 이는 항체탐색 표적화의 정밀도와 면역시스템 조절에 기반한 작은 분자와 결합한 것이다. 현재 새로운 페이로드는 주로 TLR(toll like receptor) 작용제와 인터페론 유전자 자극제(STING) 작용제가 있다. TLR7/8 작용제에 연결된 HER2 표적 항체로 구성된 BDC-1001은 Phase 1/II 임상을 수행 중이며 Takeda의 CRD5500과 Mersana의 XMT-2056은 임상개발 중인 두 가지 선도적인 STING 작용제 ADC이다.

3. ADC 메커니즘⁵

ADC는 단일항체가 위산 및 단백질 분해 효소에 의해 파괴되는 것을 방지하기 위해 정맥 내 투여된다. 단일항체가 표적항원에 결합되면 ADC-항원 복합체는 이론적으로 수용체 매개 세포내 이입을 통해 내재화되며 이 과정은 ADC-항원 복합체를 포함하는 클라트린으로 코팅된 초기 엔도솜을 형성한다. 엔도솜으로의 H⁺ 유입은 단일항체와 Fc 수용체 간의 상호작용을 촉진하는 산성 환경을 초래하고 세포 외부로 수송됨으로써 ADC의 오배송을 방지하기 위한 완충제 역할을 한다. Fc 수용체에 결합하지 않고 엔도솜에 남아 있는 ADC는 후기 엔도솜을 형성한다. 이들은 이후에 리소좀 분해를 거쳐 세포독성 약물이 세포질로 방출되도록 한다. 이 단계에서 암세포의 파괴를 위해 충분한 약물농도가 암세포 내에 존재하는지 확인하는 것이 중요하지만 ADC 작용 이전에 관련된 모든 단계의 효율이 50%라고 가정하면 투여된 약물의 1~2%만이 중앙세포에 도달할 수 있는 수준이라 매우 낮은 농도에서 매우 효과적인 약물이 요구된다.

[그림 3] ADC 작용 메커니즘



출처: Bioscience report(2015)

4. FDA 승인된 ADC 현황⁶

ADC의 개발은 2000년 화이자사의 Mylotarg[®]가 미국에서 처음 승인된 후 개발 속도에 박차를 가하게 되었고 '21년 9월 기준 11개의 ADC가 FDA 승인을 받았으며 이 중 8개는 '17년 이후로 승인되었다. '17년 Besponsa[®]가 승인된 이후 Polivy[®], Padcev[®], Enhertu[®]가 '19년에 승인되었으며 가장 최근 '21년에는 Zynlonta[®] 및 Tivdak[®]이 승인을 받는 등 최근까지도 임상개발이 활발히 진행 중이다.

[표 1] FDA 승인된 ADC

ADC	표적	적응증 및 승인연도
Mylotarg [®] (gemtuzumab ozogamicin)	CD33	급성 골수성 백혈병(2000)
Adcetris [®] (brentuximab vedotin)	CD30	전신 역형성 대세포 림프종 또는 호지킨 림프종(2011) 원발성 피부 역형성 대세포 림프종 또는 균상 식육종(2017) 말초 T세포 림프종 또는 고전적 호지킨 림프종(2018)

ADC	표적	적응증 및 승인연도
Kadcyla® (ado-trastuzumab emtansine)	HER2	트라스투주맙 및 탁산으로 치료받은 전이성 유방암(2013) 트라스투주맙 및 탁산 치료 후 조기 유방암(2019)
Besponsa® (inotuzumab ozogamicin)	CD22	B세포 급성 림프모구 백혈병(2017)
Polivy® (polatuzumab vedotin-piiq)	CD79b	미만성 거대 B세포 림프종(2019)
Padcev® (enfortumab vedotin-ejfv)	Nectin4	국소 진행성 또는 전이성 요로상피암(2019) 시스플라틴 화학요법에 부적격하고 이전에 1회 이상의 요법 받은 경우(2021)
Enhertu® (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki)	HER2	2가지 이상의 항암요법 후 절제불가 또는 전이성 유방암(2019) 트라스투주맙 치료 후 국소 진행성 또는 전이성 위 또는 위 식도 접합부 선암종(2021)
Trodely® (sacituzumab govitecan-hziy)	TROP2	최소 2회의 요법 후 국소 진행성 또는 전이성 삼중 음성유방암(2020) PD-1 또는 PD-L1 억제제 후 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암(2021)
Blenrep® (belantamab mafodotin-blmf)	BCMA	항-CD38 mAb, 프로테아좀 억제제 및 면역조절제를 포함한 최소 4가지 이전 요법 후 R/R 다발성 골수종(2020)
Zynlonta® (loncastuximab tesirine-lpyl)	CD19	2주 이상의 전신 요법 후 R/R 미만성 거대 B세포 림프종(2021)
Tivdak® (tisotumab vedotin-tftv)	Tissue Factor	화학요법 중 또는 후에 질병이 진행되는 재발성 또는 전이성 자궁경부암(2021)

5. 국외 ADC 개발 현황^{7,8,9}

1) 씨젠(Seagen)

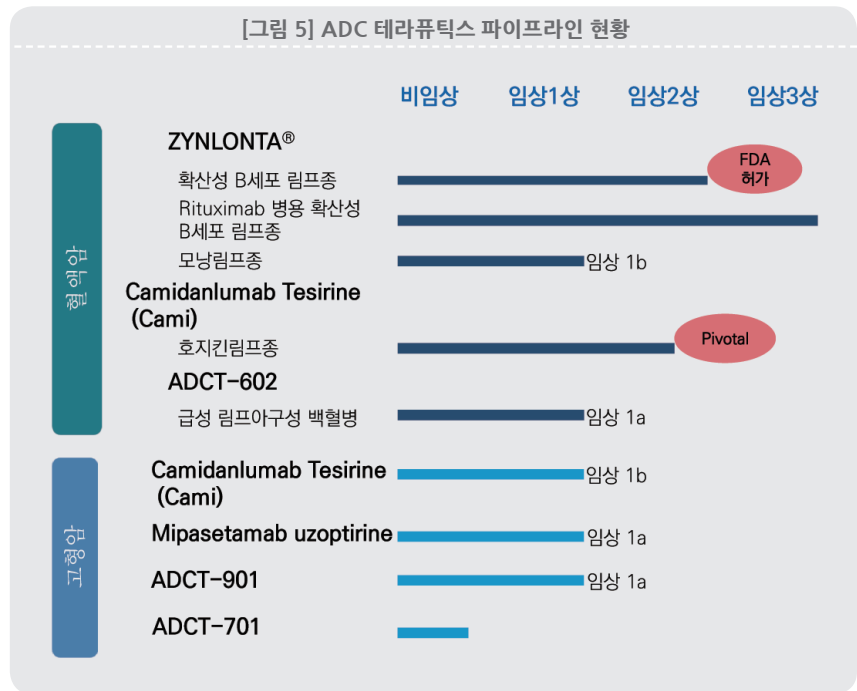
씨젠은 ADC 개발의 선두주자로 Padcev와 다른 FDA 승인 ADC인 Adcetris는 급성장 중인 ADC 파이프라인의 핵심 플레이어이다. 가장 최근에 추가된 것은 HER2 표적 ADC인 Disitamab vedotin으로 중국의 RemeGen으로부터 최대 26억 달러 규모의 계약을 체결하였다. 또한 삼중음성 유방암 시장 확보를 위해 머크로부터 6억달러를 선불로 확보했으며 LIV-1 표적 ADC Ladiratumab vedotin을 공동 개발하기 위해 10억 달러를 추가로 투자하기로 하였다. 단독으로 개발하는 것 이외에도 ADC의 암 사멸 효과가 면역계에서 종양으로 활성화된 T 및 NK세포와 같이 키트루다의 효과를 높일 것이라는 가설에 따라 키트루다와 병용하여 시험을 수행하고 있다.

3) ADC 테라퓨틱스(ADC therapeutics)

'21년 4월 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종 환자를 치료하는 Zynlonta 승인을 받아 본격적인 상업 바이오의약품을 출시하였다. CD19 표적 ADC인 Zynlonta는 48.3%의 전체 반응률과 24%의 완전 반응률의 2상 시험을 기반으로 승인되었다. 회사는 Zynlonta의 범위를 확장하기 위해 여러 유형의 림프종에서 약물에 대한 여러 연구를 진행하고 있다.

호지킨 림프종에 대한 CD25를 표적으로 하는 두 번째 약물인 Camidanlumab tesirine(cami)에 대한 2상 시험에서 66.3%의 반응률을 보였다고 발표했다. 하지만 아직 고형 종양에서는 효과적인 결과를 내지 못했다. 흑색종에서 위장 종양에 이르는 암에 대한 초기 시험의 환자 44명 중 부분적 또는 완전한 반응을 보이는 환자는 없었으며 11명만이 질병이 안정되는 것을 보았다. 이에 따라 분석가들은 CD25를 표적으로 하는 것이 충분히 강력한 항종양 반응을 일으키는 것 같지 않다고 결론을 내렸다. 여전히 고형 종양과 관련한 연구개발을 하고 있으며 장기적 파이프라인에는 종양 항원 AXL, KAAG1 및 DLK1을 표적으로 하는 ADC가 포함된다.

[그림 5] ADC 테라퓨틱스 파이프라인 현황



4) 로슈(Roche)

로슈의 첫 ADC인 캐싸일라(Kadcyla)는 '13년 로슈약물 허셉틴과 화학요법 후 HER2 양성 전이성 유방암에 대해 승인을 받았다. 두 번째 ADC인 폴리비(Polivy)는 최소 2회의 요법 후

에 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL)에서 벤다무스틴 및 로슈의 리툭산과 함께 사용하기 위해 FDA 승인을 받았다. 로슈는 폴리비의 블록버스터로의 확장을 위해 시험을 수행하고 있으며 이전에 치료되지 않은 미만성 거대 B세포 림프종에서 폴리비는 표준치료 Rituximab-CHOP 요법보다 암 진행 또는 사망까지의 시간을 연장했음을 보여주는 3상 데이터를 공개하였다. 로슈에 따르면 폴리비는 약 20년 만에 미만성 거대 B세포 림프종 표준치료에서 크게 개선된 첫 번째 약물이 되었다. 또한, 임상 3상 시험에서 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종을 대상으로 리툭산, 젬시타빈 및 엘록사틴 콤보에 폴리비를 추가하고 있다.

5) 길리어드 사이언스(Gilead Sciences)

'20년 Immunomedics의 210억 달러 인수를 통해 ADC에 합류하였으며 트로델비(Trodely)는 TROP-2를 발현하는 종양에 독성 페이로드로 DNA 토포이소머라제 억제제 SN-38을 전달한다. 일반적으로 효소 절단 링커를 사용하는 다른 ADC 플랫폼과 비교하여 트로델비의 CL2A 링커는 화학적 환경의 변화에 따라 분해된다.

길리어드는 트로델비를 HR 양성, HER2 음성 질환으로 확대하려는 노력의 일환으로 임상 3상 시험을 수행하고 트로델비의 페이로드와 유사한 Eisai의 Halaven을 포함하여 4가지 단일제제 치료법 중 하나와 트로델비를 비교하고 있다. 유방암 외에도 트로델비는 3차 전이성 방광암에 대해 FDA 승인을 받았으며 비소세포폐암, 두경부암, 난소암 및 자궁내막암을 포함한 다양한 TROP-2 관련 암 유형에 대해 업계 또는 학계 여러 시험에서 테스트되고 있다.

6) 글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline)

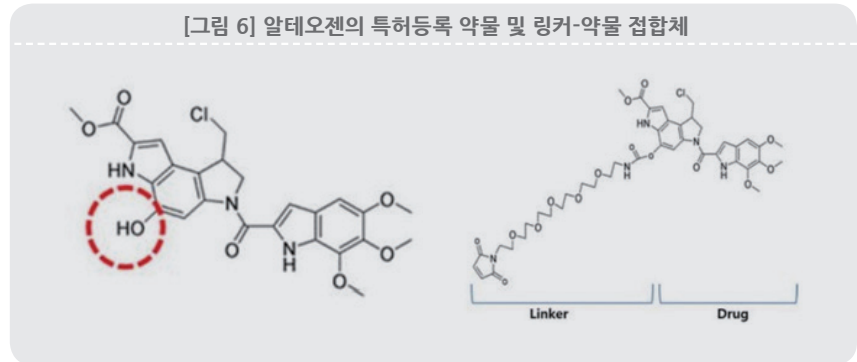
'20년 8월 승인을 받은 ADC Blenrep은 이전에 4번의 치료에 실패한 다발성 골수종 환자를 대상으로 하며 악성 세포에서 높게 발현되는 항원인 BCMA를 표적으로 한 최초의 약물이다. FDA는 73%의 응답자에서 6개월 이상 지속된 31%의 반응률을 보여주는 시험을 기반으로 이를 승인하였다. 하지만 임상 시험에서 거의 75%의 환자가 눈 문제를 겪었고 일부는 시력 상실로 이어질 정도로 심각하여 감마 세크레타제 억제제와 저용량의 블렌렙을 결합한 시험의 결과를 보고할 계획이다.

Pomalyst 및 dexamethasone과의 다발성 골수종 조합, Velcade 및 덱사메타손과의 조합으로 블렌렙 임상 3상을 진행하고 있으며, 항암 치료와 병용한 다발성 골수종에서 블렌렙 임상 2상을 진행하고 있다. 또한, 1차 치료제로 Blenrep, Velcade 및 Revlimid와의 조합으로 임상 1상 시험을 수행하고 있다.

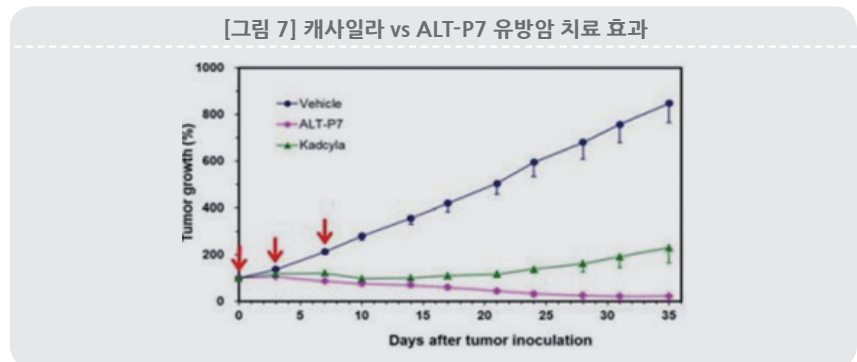
6. 국내 ADC 개발 현황

1) 알테오젠¹⁰

알테오젠의 NexMab은 표적항체에 화학적 약물을 접합시켜 선택적 약물방출을 유도하는 치료기술 플랫폼이다. 기존 듀오카마이신(Duocamycin)이라는 높은 세포독성 및 강력한 항암제의 수산화잔기를 합성하는 방법을 통해 합성 moiety자리를 만들어 준 뒤 링커와 붙인 항체-약물접합체를 특허등록 하였다.



알테오젠의 ADC파이프라인 ALT-P7은 암세포의 분열 기전에 관여하며 국내에서 HER-2를 가진 전이성 또는 불가능한 국소 진행성/재발성 유방암 환자를 대상으로 긍정적 임상결과를 보여주었다. 3주간 항체 단독투여 시 고형암의 크기를 크게 감소시켰으며 최근 임상1상의 결과에서 0.3mg부터 4.8mg까지 용량 내약성을 확인하였고 ADC 대표약물은 캐사일라보다 15배 이상 위암세포 억제효과를 보였다. '18년 미국 FDA로부터 위암적응증에 대해 희귀의약품으로 지정받아 타 암종 파이프라인 확장성이 높고 면역항암제와 병용요법을 검토중이며 임상 2상부터는 위암과 유방암을 나누어 진행 및 병용투여 요법을 계획중이다.

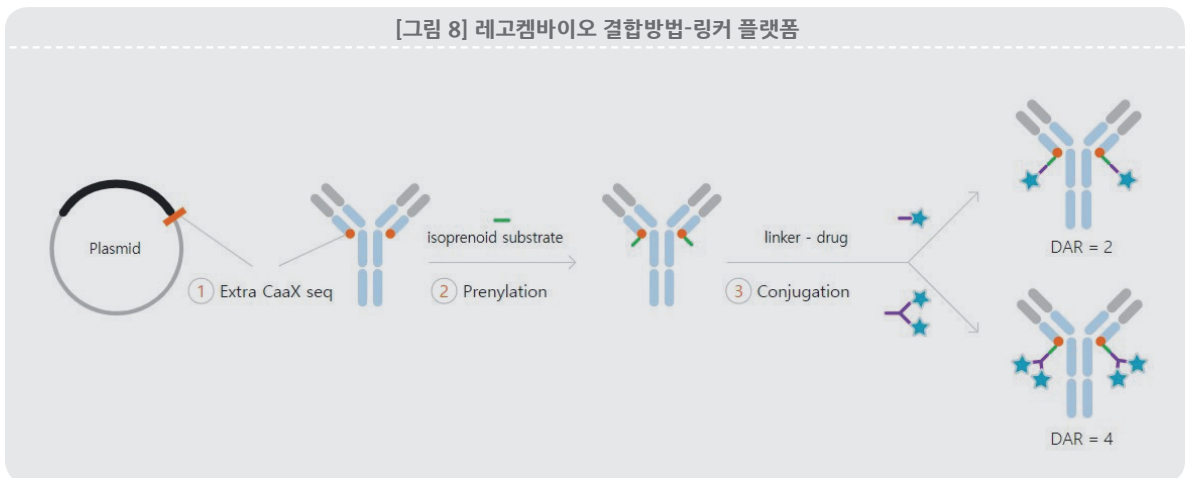


또 다른 파이프라인 ALT-Q5는 난소암에서 과발현되는 엽산수용체를 타겟으로 한다. 자궁내막, 신장암 및 폐암 치료제로도 확장이 가능한 파이프라인이다. 아직 효능탐색을 수행하는 단계이며 PEGS-Boston 2018학회에 따르면 단백질 항체 엔지니어링 서밋 발표에서 동물실험 결과 단독항체와 파크리탁셀+항체 병용투여 대비 높은 항암효과를 보였다.

2) 레고캠바이오^{11,12,13}

레고캠바이오의 ConjuALL 플랫폼은 세 가지 중점 기술력이 포함되어 ADC의 궁극적인 난점인 혈중 세포독성 약물의 방출, 정상세포 공격에 대한 부작용 문제점을 극복할 수 있는 기술이다. 첫 번째로 항체의 특정 부위에 정확하고 일정하게 약물을 연결하는 기술, 두 번째는 ADC에 연결된 약물이 혈중에서 방출되지 않게 해주는 안전한 링커, 세 번째는 약물이 정상 세포 및 혈중에서 분해되었을 경우 세포독성을 일으키지 않도록 비활성화 상태로 유지시켜 주는 기술이 결합되어 있다.

[그림 8] 레고캠바이오 결합방법-링커 플랫폼



LCB14는 레고캠바이오의 대표 파이프라인으로 '트라스투주맙' 항체와 세포독성약물 '모노메틸 오리스타틴 F(Monomethyl auristatin, MMAF)'를 레고캠바이오의 'ConjuALL' 링커로 접합한 물질이다. 레고캠바이오와 익수다테라퓨틱스는 '21년 12월 1조1864억원 규모에 LCB14의 기술이전 계약을 체결하였고 중국과 한국을 제외한 전세계 권리는 익수다가 보유하고 있다. 중국 포순제약은 레고캠바이오로부터 기술이전을 받아 최근 비소세포폐암 환자를 대상으로 중국 임상 2상 승인을 받았다.

[그림 9] LCB14 임상 현황

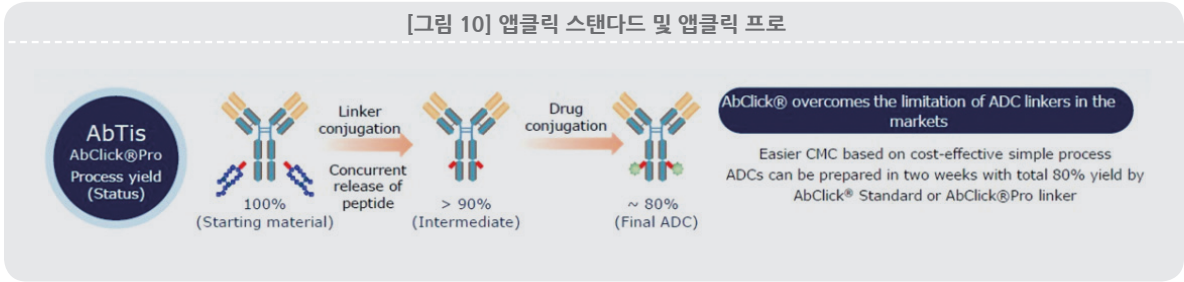
	적응증	라이선스 계약자	단계
LCB14 (HER2-MMAF)	유방암, 위암, 난소암, 자궁암	FOSUN	유방암 대상 임상1상
		FOSUN	비소세포폐암 대상 임상2상
		FOSUN	다발성 고형암 대상 임상2상
		FOSUN	대장암 대상 임상2상
		FOSUN	위암 대상 임상2상
		IKSUDA THERAPEUTICS	비임상 (중국을 제외한 글로벌 기술이전)

또한, LCB73(CD19-pPBD)은 레고캠바이오 고유의 차세대 PBD특신을 사용한 ACD이며 비 임상시험을 통해 Zynlonta대비 우수한 약효 및 독성이 입증되었으며 익수다로 기술이전되었다. LCB73은 미국 IND제출을 계획하고 있어 '22년 상반기 글로벌 임상 1상에 진입을 목표로 한다. LCB71 (ROR1-ADC)은 에이비엘바이오가 개발한 후보물질에 레고캠바이오의 ADC(항체-약물 접합체) 기술을 결합하였으며 시스템에 판권을 이전하였다. 시스템은 '22년 1월 미국 IND(임상시험계획) 승인을 받아 진행성 B세포 림프종과 고형암 환자를 대상으로 안전성과 내약성, 약동학을 평가할 계획이다.

3) 앵티스^{14,15}

앵티스가 자체 개발한 3세대 ADC Linkers 플랫폼 기술 AbClick은 기존 1, 2세대와 달리 현재 치료제로 사용 중인 항체를 변이 없이 바로 ADC 파이프라인으로 개발할 수 있다. 앵클릭 스탠다드와 앵클릭 프로의 2가지 플랫폼이며 약물의 반감기를 조절하는 세포수용체 Fc 결합유무가 두 플랫폼을 구별하는 포인트이다. 앵클릭 스탠다드는 링커의 반감기가 짧아 방사성 물질을 페이로드로 탑재해 치료제로 개발하거나 동반진단, 항암치료 예후분석 등으로 응용할 수 있으며 앵클릭 프로는 반감기가 상대적으로 길어 고형암을 적응증으로 개발 중이다. AbClick 링커는 Fc(불변부위) 특이적 결합 펩타이드와 반응성이 조절된 ATG(acyl-transferring group)로 구성돼 있으며, 해당 링커기술은 높은 부위 특이성, 용이한 약물-항체 비율 조절, 우수한 생산 수율 뿐만 아니라 생물학적 반감기를 제어할 수 있다.

[그림 10] 앵클릭 스탠다드 및 앵클릭 프로



앵클릭 프로를 적용한 AP001은 HER2항체 '트라스투주맵'에 미세소관 저해제인 MMAE를 페이로드로 결합한 형태이다. 위암 및 유방암 마우스모델에서 AP001, 트라스투주맵, 캐싸일라를 동일용량으로 투여해 35일에 걸쳐 항암효과를 확인하였으며 5mg/kg, 10mg/kg 투여군에서 종양크기가 완전관해에 가까운 수준으로 감소하였다. 반면 캐싸일라와 트라스투주맵 투여군은 대조군보다 종양크기가 감소하는 영향을 보였으나 AP001보다 항암효과는 낮았다.

4) 셀트리온^{16,17}

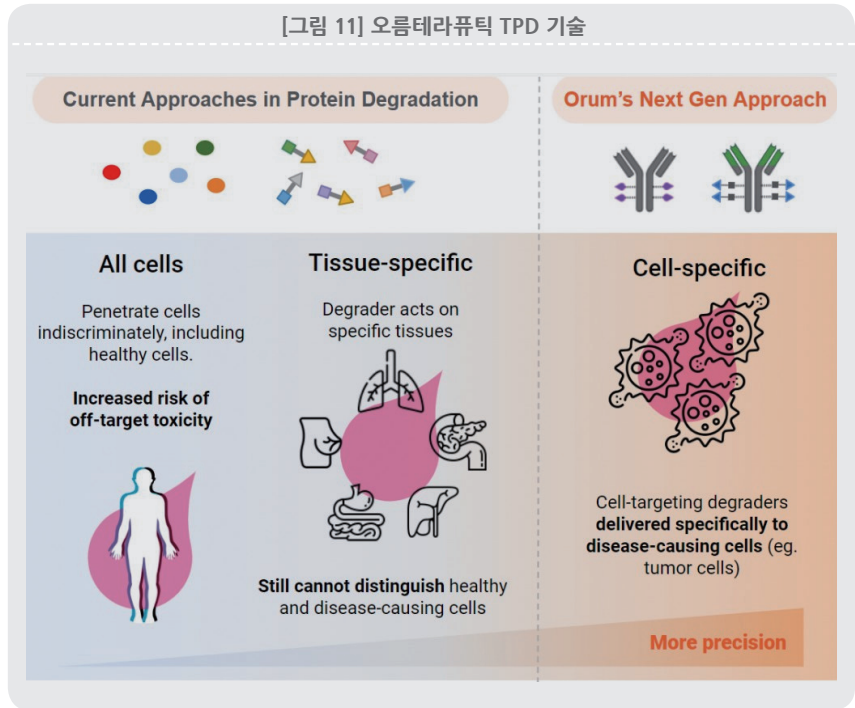
셀트리온은 '19년부터 아이프로젠과 유방암, 위암 치료용 항체의약품 및 혈액암 치료용 항체의약품 등을 비롯해 다양한 타겟에 대한 ADC 공동개발 계약을 체결하고 협업을 진행 중이다. 아이프로젠이 자체 보유한 ADC 기술인 ADED(Antibody Delivery Enhancing Domain) 플랫폼을 기반에 두고 암세포 전달 효율과 약물의 세포 침투율을 높여 항암 치료 효과를 높인 바이오베타를 개발하고 있다.

또한 영국의 ADC 개발사 '익수다 테라퓨틱스'(Iksuda Therapeutics)에 4천700만달러(약 530억원)를 지분투자 해 ADC 신약 파이프라인 확보에 나서고 있다. 익수다는 B세포 림프종을 적응증으로 하는 'IKS03'(Anti-CD19 ADC)을 선두로 전임상 단계 ADC 파이프라인 4종과 약물-항체 결합체 플랫폼 기술인 링커-페이로드 플랫폼을 보유하고 있어 기존 셀트리온의 파이프라인에 적용하여 더 다양한 항암제를 개발할 수 있을 것으로 기대하고 있다.

5) 오름테라퓨틱^{18,19}

오름테라퓨틱은 특정 단백질을 표적해 분해하는 표적단백질분해제(TPD)를 항체를 통해 세포에 특이적으로 전달하는 TPD' 기술을 개발하고 있다. ORM-5029는 이 기술을 적용한 AnDC(Antibody neoDegradar Conjugate) 플랫폼의 후보물질 중 하나로 독자적으로 개발한 GSPT1 표적단백질분해제를 HER2 과발현 암세포에 특이적으로 전달해 암세포를 사멸시키는 TPD 치료제이다. 기존 합성 TPD와 기승인된 ADC(항체 약물 접합체) 대비 월등한 in vitro 및 in vivo 효능을 보여주어 '22년 내 IND를 제출할 계획이다.

[그림 11] 오름테라퓨틱 TPD 기술



7. 국내기업이 나아갈 방향

ADC의 1세대 약물은 약물의 결합 부위를 조절할 수 없어 약물-항체 비율이 다양하고 치료효과가 낮으며 심각한 부작용을 보여주었다. 2세대 ADC는 종양 표적에 대해 저분자 약물에 결합하지 않는 항체와 경쟁하는 낮은 표적 외 독성으로 인해 치료 범위가 좁다. 새로운 작용기전과 더 넓은 세포독성 범위를 가진 약물로의 확장과 명확한 약물-항체 비율로 균질한 ADC를 보장하기 위해 부위 특이적 접합이 강조된 3세대 ADC가 개발되었다. 개선된 세포독성 약물과 새로운 링커가 사용된 이뮤노메딕스의 트로델비(링커에 PEG 도입), 다이치산교의 엔허투(활성이 높은 exatecan을 페이로드로 사용), ADC 테라퓨틱스의 진론타(pyrrrolobenzodiazepine 이합체를 최초로 페이로드로 사용) 등은 모두 3세대 ADC에 속한다.²⁰

'21년 9월 기준으로 US FDA에서 승인된 ADC는 11개이며 모두 종양과 관련된 적응증으로 허가되었고 같은 시점에서 80개 이상의 ADC기반 치료제가 다양한 종양을 치료하고 위한 목적으로 단독 혹은 병용으로 임상시험을 진행 중이다. 그러나 국내기업에서 개발한 허가된 ADC는 아직 없는 상황이고 대부분 초기 선도물질 탐색 및 임상1상 단계에 머물러 있다. 미

국, 유럽 등 ADC 기술 선도국가를 뒤따라가는 추격형 산업패턴을 보이고 있어 장기적 및 단기적 관점에서 국내 기업들은 연구개발을 추진해야 한다.²

장기적 관점으로는 타겟 연구가 제일 중요하다. 이상적으로는 항원이 종양에서만 특이적으로 발현되고, 정상세포에서는 발현이 없거나 최소화되는 것이다. 특이성은 독성을 줄이는데 결정적이며 ADC의 성공을 좌우한다. 신규 타겟 연구는 어려운 과정이지만 기초과학 분야에서 지속적으로 수행해야 한다. 단기적 관점에서는 항체타겟을 제외한 페이로드와 링커에 대한 연구이다. 옴테라퓨틱은 페이로드로 표적 단백질 분해제(e.g. Protac)를 활용하고 있으며 일라이릴리는 Oligonucleotide를 사용하는 등 새로운 시도를 하고 있다.

ADC의 항체, 페이로드, 링커 모두 성공적인 ADC 개발을 위해 중요한 요소이다. 한 기업에서 모두 다 해결할 수 없으며 학계, 연구계 및 타 기업과의 협력이 필수적이다. 협력모델을 기반으로 국가 R&D 과제를 제안하고 공동연구를 수행한다면 기술 완성도의 제고와 국내에서 개발된 첫 ADC 치료제를 기대할 수 있을 것이다.

〈참고문헌〉

1. Antibody-Drug Conjugates: A Review on the Epitome of Targeted Anti- Cancer Therapy, Curr Clin Pharmacol, 2018
2. Market Trend and Current Status of the Research and Development of Antibody-Drug Conjugates, Biomed Sci Letters, 2021.09.30.
3. \$5.9 Billion Worldwide Antibody Drug Conjugates Industry to 2031 - Identify Growth Segments for Investment, Research and Markets, 2022.03.22.
4. Antibody Drug Conjugates Market Size to Reach USD 20.01 Billion in 2028 Growing at a CAGR of 25.8%, according to Emergen Research, Biospace, 2021.12.13.
5. Antibody-drug conjugates as novel anti-cancer chemotherapeutics, Biosci Rep, 2015.08
6. An Insight into FDA Approved Antibody-Drug Conjugates for Cancer Therapy, Molecules, 2021.10.26.
7. The top 10 antibody-drug conjugate contenders in 2021, fiercepharma, 2021.09.13.
8. <https://www.seagen.com/science/pipeline>
9. <https://www.adctherapeutics.com/our-pipeline/>
10. 파이프라인으로만 보는 시각에서 벗어나자, 현대차증권, 2021.05.18.
11. 'LCB14' 中2상 돌입...레고켐바이오, 마일스톤 유입, 프레스나인, 2022.01.19.
12. 레고켐바이오 홈페이지(<https://www.legochembio.com>)
13. 레고켐바이오-에이비엘 맞손 'ADC 항암제', 美서 꽃필까, 청년의사, 2022.01.03.
14. 앵티스 '3세대 ADC 링커 기술 AbClick'으로 ADC 왕좌 노린다, 약업신문, 2022.04.18.
15. 앵티스, '차세대 ADC 플랫폼' 3가지 차별점은?, 바이오스펙테이터, 2022.02.10
16. 셀트리온, 21조 규모 'ADC 신약' 시장 공략 나선다, 이코노믹리뷰, 2021.07.01.
17. 셀트리온, 英 바이오기업에 530억원 지분투자..."ADC 신약 확보", 연합뉴스, 2021.06.07.
18. 오름테라퓨틱·파맵신, 美암학회서 성과 발표, 헬로디디, 2022.04.11.
19. 오름테라퓨틱 홈페이지(<https://www.orumrx.com/pipeline-platform>)
20. Third-generation antibody drug conjugates for cancer therapy-a balancing act, Therapeutic delivery, 2016.02.19



July 2022. Issue 40

Writer

박봉현 한국바이오협회 바이오경제연구센터, 책임연구원

Reviewer

박순재 알테오젠, 대표

BIO ECONOMY REPORT

발행 : 2022년 7월 | 발행인 : 오기환 | 발행처 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터
13488 경기도 성남시 분당구 대왕판교로 700 (삼평동, 코리아바이오파크) C동 1층, www.koreabio.org

* 관련 문의 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터 e-mail : kberc@koreabio.org



한국바이오경제연구센터
KOREA BIO-ECONOMY RESEARCH CENTER

Innovating Data Into Strategy & Business

