Market Trend and Current Status of the Research and Development of Antibody-Drug Conjugates

Sun-Il Kwon^{†,*}

Department of Biomedical Laboratory Science, Deagu Health Science University, Daegu 41453, Korea

Antibody-drug conjugates (ADCs) are drawing much interest due to its great potential to be one of the important options in cancer treatments. ADCs are acting like a magic bullet which delivers cytotoxic drugs specifically to cancerous cells throughout the body, thus attacks these cells, while not harming healthy cells. ADCs are complex molecules that are composed of an antibody having targeting capability and linked-payload or cytotoxic drug killing cancerous cells. The key factors of the success in the development of ADC are selection of appropriate antibody, cytotoxic payload and linker for conjugation. Recently there was considerable progress in ADCs development, and a large number of ADCs gained US FDA approval. About 80 new ADCs are under active clinical studies. In this review we present a brief introduction of the US-FDA approved ADCs and global situation in the clinical studies of ADC pipelines. We address an overview on each component of an ADC design such as target antigens, payloads, linkers, conjugation methods, drug antibody ratio. In addition, we discuss on the trend of ADC market where global big pharma and domestic biopharmaceutical companies are competing to develop safer and more effective ADCs.

Key Words: ADC, Antibody, Drug, Conjugate, Linker, Payload, Anti-cancer, Clinical

1. 서론

의약품 시장에서는 합성의약품과 바이오의약품이 두 축을 이룬다. 과거에는 합성의약품이 주류를 이루었으나 이제 바이오의약품이 대세이다. 바이오의약품은 그 비중이 증가하는 추세인데 2017년에는 세계 10대 블록버스터 중 8개를 차지하게 되었다(Urquhart, 2018). 2019년에는 매출액 세계 상위 100대 의약품 중 바이오의약품의 비중이 71%를 넘어서 합성의약품 매출액의 두 배를 넘었다(KoBIA, 2021). 초창기에 상용화된 바이오의약품은 항체의약품으로 단일클론항체(monoclonal antibody; mAb)가 주를 이루었다. 기존 항체의약품에서 안전성과 유효성을 개선한 혁신

신 항체의약품이 많이 연구되고 있다. 혁신 항체의약품으로는 단일클론항체를 개선한 바이오베터(biobetter), 항체를 작게 만든 항체 절편(antibody fragment), 두 가지 항원과 동시에 결합하는 이중 항체(bispecific antibody), 약물과 항체를 결합시킨 항체-약물 접합체(antibody-drug conjugate; ADC, 이하 ADC) 등이 있다.

이중 ADC는 세포독성약물의 효력을 단독 약물로 사용할 때보다 안전하게 향상시킬 수 있는 잠재력으로 주목받고 있다. ADC는 항체에 약물을 달아서 항체가 특이적으로 병소부위만 타겟팅하도록 하여 약물이 정상조직에는 전달되지 않고 병소부위에만 전달되도록 한다. 암세포의 경우 암세포 표면에 발현된 특정 항원에 특이적으로 결합하는 항체를 사용하여 독성이 강한 약물을 암세포에

Received: August 18, 2021 / Revised: September 17, 2021 / Accepted: September 27, 2021

*Professor.

[†]Corresponding author: Sun-Il Kwon. Department of Biomedical Laboratory Science, Deagu Health Science University, Youngsong-ro 15 (Taejeon-dong), Buk-ku, Daegu 41453, Korea.

Tel: +82-53-320-1302, Fax: +82-53-320-1450, e-mail: psikwon@dhc.ac.kr

©The Korean Society for Biomedical Laboratory Sciences. All rights reserved.

©This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

특이적으로 전달하여 암세포만 사멸시키게 한다. 그동안 독성이 높고 그에 따라 치료역이 좁은 것이 문제점으로 지적되어 왔으나 최근에는 독성을 줄인 차세대 ADC가 등장하여 ADC는 바이오의약품 시장의 주류 트렌드가 되고 있다.

2000년도에 미국 Wyeth(현 화이자(Pfizer)로 합병)사에서 마일로타그(Mylotag[®])로 최초의 ADC를 허가를 받은 이래로 11개의 ADC가 미국 식품의약국(U.S. Food and Drug Administration, US FDA)에서 승인을 받았는데, 근래에 들어서 2019년에는 패드세브(Padcev[®]), 폴라이비(Polivy[®]), 엔허투(Enhertu[®])가 2020년에는 트로델비(Trodelvy[®]), 블렌렙(Blenrep[®])이 2021년에는 진론타(Zylonta[®])가 연이어 승인을 받아서 ADC 임상연구에서 큰 결실을 맺고 있다. 또한 글로벌 빅파마 간의 고가의 딜이 ADC 파이프라인에서 나오고 있다. 현재 ADC는 세계적으로 약 80여개 품목에 300건이 넘는 임상시험이 진행되고 있어서 밝은 미래가 기대되고 있다. 바이오의약품 시장에서 ADC가 차지하는 비중도 더욱 커질 것으로 생각된다. 본고에서는 ADC 치료제 연구 개발의 현황과 시장 동향에 대하여 고찰해 보고자 한다.

2. ADC의 등장 배경

암의 치료에는 면역항암제가 많이 쓰이고 있지만 아직도 전통적인 화학요법제가 중요한 역할을 하고 있다. 화학요법 항암제는 주로 일반세포와 암세포를 구분하기 위하여 세포주기의 차이를 이용한다. 화학요법제는 치료효과를 얻기 위하여 보통 최대 허용량(maximum tolerated dose) 근처에서 사용된다. 화학요법제는 암세포가 표적이지만, 정상세포와 암세포의 구분이 없이 단지 빠르게 분열하는 세포를 죽일 뿐이므로 전신독성과 세포독성을 피하기 어렵다. 따라서 화학요법제인 세포독성 약물을 암세포에만 타겟팅하여 암세포만 특이적으로 사멸시키는 방법이 필요하다.

치료용 단일클론항체는 종양세포의 표면에 존재하는 항원에 특이적으로 결합하여 세포살상효과를 일으킨다. 종양세포에만 결합하므로 비특이적인 전신독성 부담을 줄여준다. 치료용 항체는 화학요법제보다 유리한 장점이 있지만 종양 특이 항체 중 소수의 항체만 암치료용으로 사용된다. 상당수의 종양 특이 항체는 항체만으로 암세포를 효과적으로 죽이지 못하기 때문이다.

강력한 살상능력을 가진 화학요법제와 암세포에만 타

Fig. 1. The structure of antibody-drug conjugates. n = DAR (drug-to-antibody ratio) (modified from Joubert et al., 2020).

겟팅을 하는 특이성을 가진 항체를 결합시킬 경우 치료 효과를 높일 수 있다. 이러한 기대와 희망으로 탄생한 것이 항체와 화학요법제를 결합시킨 항체-약물 중합체(antibody-drug conjugate, ADC)이다(Hasan et al., 2018).

3. ADC 작동원리

항체는 항원에 대하여 결합 친화력과 결합 특이성을 가지고 있다. 이를 이용하여 표적으로 정확하게 안내하는 항체에 암세포와 같은 표적세포를 파괴할 수 있는 세포독성약물(cytotoxic drugs, payload)을 단 것이 ADC이다. ADC를 만들 때에는 이 두 성분을 접합(conjugation)시키는 링커(linker)까지 포함하여 모두 세 가지 요소가 필요하다(Fig. 1) (Su and Zhang, 2021).

ADC가 작동하려면 ADC가 표적세포 내로 진입하여야 한다. 암세포와 같은 표적세포의 표면에 발현된 특정 항원에 ADC의 항체가 특이적으로 결합된 다음 세포막의 클라트린 피복 소공(clathrin-coated pit) 작동기전으로 표적세포 안으로 들어간다.

세포 내로 함입된 ADC는 클라트린에서 분리되고, 세포 내에서 다른 소포체(vesicles)와 융합된 다음, 엔도솜-리소솜(endosome-lysosome) 경로를 따라가게 된다. 엔도솜에 도달한 다음 이곳의 특이적인 종양세포 내부 환경의 특정 요소에 의해 항체에서 약물이 분리된다. 항체에서 떨어져 독립한 자유로운 세포독성약물은 리소솜 막을 관통하여 세포질로 가게 된다. 활성화된 약물은 주변에 있는 자기 자신의 분자 타겟에 결합함으로써 약리효과를 발휘하여 종양세포의 세포주기를 정지시키고 세포사멸을 유도하여 암세포를 죽이게 된다(Hammood et al., 2021).

이러한 활동 가운데에서 일부의 세포독성약물은 수동적으로 확산되거나, 능동적으로 수송되거나, 혹은 죽은

Table 1. US FDA-approved ADCs

Drug	Maker	Condition	Trade name	Target	Approval year
Gemtuzumab ozogamicin	Pfizer/Wyeth	Relapsed acute myelogenous leukemia (AML)	Mylotarg	CD33	2017; 2000
Brentuximab vedotin	Seattle Genetics, Millennium/Takeda	Relapsed HL and relapsed sALCL	Adcetris	CD30	2011
Trastuzumab emtansine	Genentech, Roche	HER2-positive metastatic breast cancer (mBC) following treatment with trastuzumab and a maytansinoid	Kadcyla	HER2	2013
Inotuzumab ozogamicin	Pfizer/Wyeth	Relapsed or refractory CD22-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia	Besponsa	CD22	2017
Moxetumomab pasudotox	Astrazeneca	Adults with relapsed or refractory hairy cell leukemia (HCL)	Lumoxiti	CD22	2018
Polatuzumab vedotin-piiq	Genentech, Roche	Relapsed or refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)	Polivy	CD79	2019
Enfortumab vedotin	Astellas/Seattle Genetics	Adult patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who have received a PD-1 or PD-L1 inhibitor, and a Pt-containing therapy	Padcev	Nectin-4	2019
Trastuzumab deruxtecan	AstraZeneca/Daiichi Sankyo	Adult patients with unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer who have received two or more prior anti-HER2 based regimens	Enhertu	HER2	2019
Sacituzumab govitecan	Immunomedics	Adult patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) who have received at least two prior therapies for patients with relapsed or refractory metastatic disease	Trodelvy	Trop-2	2020
Belantamab mafodotin-blmf	GlaxoSmithKline (GSK)	Adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma	Blenrep	BCMA	2020
Loncastuximab tesirine-lpyl	ADC Therapeutics	Large B-cell lymphoma	Zynlonta	CD19	2021

Source:

Biochempeg Worldwide PEG Supplier home page (<https://www.biochempeg.com/article/74.html>) (Biochempeg, 2021)

세포를 통해 세포 밖으로 빠져나가게 된다. 이렇게 주변으로 퍼진 약물이 세포막으로 투과되면 인접세포에 들어가 주변세포도 같이 죽이는 주변세포살상 작용이 발생하기도 한다. 상당수의 암 특이적 항원은 암세포의 표면에 제한적으로 발현된다. 이러한 경우 ADC로 충분한 양의 세포독성약물을 암세포 내로 전달하는 것이 쉽지 않아서 대안으로 독소의 강도를 높인다. ADC에 결합되는 세포독성약물로는 일반적인 항암제보다 강한 약물이 사용되었다(Kim, 2011; Bae, 2019).

4. US FDA에서 승인된 ADC

최초로 US FDA에서 승인된 ADC는 Wyeth의 마일로타그(Mylotarg[®])인데 2000년에 승인되었다. 마일로타그는 2010년에 안전성에 대한 우려로 2010년 자발적으로 승인

철회되었다가 2017년에 재승인 되었다. 지난 20년 간 바이오제약업체가 ADC 개발 분야에 경험과 기술을 축적하면서, 그 노력이 새로운 ADC 제품의 승인이라는 성과로 나타나고 있다. 2019년 이후 다양한 ADC 치료제가 줄지어 미국 FDA에서 승인되고 있다. Table 1은 지금까지 US FDA에서 시판 승인된 11가지 ADC 제품을 종합하여 보여준다(Table 1). US FDA 승인을 획득한 대표적인 ADC를 세대별로 나누어 살펴보겠다.

4-1. 1세대 절단 링커 ADC: 마일로타그(Mylotarg[®]), 베스폰사(Besponsa[®])

마일로타그는 2000년에 급성골수구성백혈병(acute myeloid leukemia, AML)을 적응증으로 승인되었다. 마일로타그는 강력한 DNA 절단 약물인 calicheamicin을 돌연변이 항-CD33 단일클론항체인 gemtuzumab에 하이드라존 결합

(hydrazone bond)을 포함하는 절단형 링커로 결합시킨 것이다. 이 ADC는 약물 항체 비율(drug-to-antibody ratio, DAR) 값이 평균 1.5이며, 50% 정도의 결합되지 않은 항체와 섞인 혼합물이다. 세포에 들어간 후 하이드라존 결합은 엔도솜의 산성 환경에서 가수분해되어 calicheamicin의 전구체가 방출되는데 글루타치온에 의해 환원되어 자유형의 calicheamicin으로 전환된다. Calicheamicin은 DNA의 부홈(minor groove)에 결합한 후 고도의 활성 래디칼(radical)을 만든 후 DNA 이중가닥을 절단한다. 이론적으로 하이드라존은 혈류의 생리적 pH에서 안정적이고 세포 내재화 후 종양세포의 산성 환경에서만 선택적으로 가수분해되지만, 실제로는 혈장순환 중 미리 방출되어 심한 독성을 보였다. 2017년에 재승인될 때에는 용량을 낮추고 투여 간격을 조정하였다(Joubert et al., 2020).

2017년에 화이자의 베스폰사(Besponsa[®])가 급성림프구성백혈병(Acute lymphocytic leukemia, ALL) 치료 용도로 승인되었다. 여기에서도 마일로타그에서 사용된 링커와 유사한 링커가 calicheamicin을 항-CD22 IgG4, 단일클론항체에 연결하는 데 사용되었다(Jabbour et al., 2021).

4-2. 2세대 비절단 링커 ADC: 캐싸일라(Kadcyla[®])

미국 이뮤노젠(ImmunoGen)사는 글루타치온 감응성 이황화 결합(disulfide bond)을 이용하여 maytansine 유도체를 결합시키는 링커 개발에 집중하였다. 암세포의 세포질에는 혈장보다 글루타치온의 농도가 1,000배 가량 더 높아서 통제된 방출을 기대할 수 있기 때문이다. 이 과정에서 제넨텍(Genentech)과 로슈(Roche)에서 승인받은 캐싸일라의 개발이 이루어졌다. 캐싸일라에서는 항암약물인 DM1 (Mertansine; Maytansinoid DM1)을 항-HER2 단일클론항체의 라이신 잔기에 비절단 링커인 heterobifunctional thioether 링커로 결합시켰는데, 세포 내재화 후에만 약물이 효소적으로 절단되었으며, HER2 양성 유방암에 강력한 효과를 나타냈다(Barginear et al., 2013).

이 방식의 ADC는 생리적 pH에서 전하를 띄고 있어서 주변세포살상 작용이 없었다. 이 비절단 링커는 항원을 보유한 표적세포에만 선택적으로 작용하고 정상세포에서는 독성이 제한적이며, 혈류에서 링커는 절단되지 않았다(Joubert et al., 2020).

4-3. 2세대 절단 링커 ADC: 애드세트리스(Adcetris[®]), 폴라이비(Polivy[®]), 패드세프(Padcev[®])

한편 시에틀제네틱스(Seattle Genetics)사는 치료약물로

dolastatin 유도체인 MMAE (monomethyl auristatin E)를 선택하여 항-CD30 단일클론항체의 시스테인 잔기에 연결시키는 링커를 설계하여 애드세트리스를 개발하였다. 항-CD30 단일클론항체의 이황화 결합을 부분적으로 환원시킨 후 절단 링커인 heterobifunctional maleimide 링커(ValCit-PAB linker)에 결합시켰다. 이 링커는 리소솜의 cathepsin B에 감응성인 valine-citrulline 펩티드를 가지고 있어서 CD30-양성 암세포에 내재화된 후 MMAE가 방출되어 표적 암세포를 살상하게 된다.

애드세트리스는 2011년 역형성대세포림프종과 호지킨 림프종을 적응증으로 승인되었다. 링커가 절단된 후 방출된 MMAE는 표적세포를 파괴하고 세포막을 통과하여 주변의 암세포도 살상하므로 비균질성 림프종도 치료하는 효과를 보였다(Katz et al., 2011).

이 2세대 링커로 항암약물 MMAE를 항-CD79b 항체에 연결한 것이 제넨텍과 로슈에서 개발한 폴라이비이다. 폴라이비는 미만성 큰 B세포 림프종 병용치료제로 2019년에 승인되었다. 폴라이비의 평균 DAR 값은 3.5이다(Deeks, 2019).

시에틀제네틱스와 아스텔라스(Astellas)에서 개발한 패드세프는 같은 링커를 사용하였는데, 종전에 항-PD1/PDL1 항체로 치료를 받았던 전이성 요로상피세포암 환자를 적응 대상으로 하여 2019년 승인되었다(McGregor and Sonpavde, 2019).

4-4. 3세대 ADC: 트로델비(Trodelvy[®]) 엔허투(Enhertu[®]), 블렌렙(Blenrep[®]), 진론타(Zynlonta[®])

최근 승인된 새로운 3세대 ADC에서는 개선된 세포독성약물과 새로운 링커가 사용되었다.

이뮤노메딕스(Immunomedics)는 트로델비(Trodelvy)를 개발하는데 약간 과발현된 표적을 타겟팅을 하고, 종전의 MMAE나 DM1과 같은 약물보다 더 독성이 약한 약물을 채택하고, 약물이 세포 내부 및 세포 외부에서 모두 방출이 되게 하였다. 2020년 US FDA에서 승인을 받은 트로델비(Trodelvy)에서는 항-TROP2 단일클론항체에 세포독성약물로서 topoisomerase I 억제제인 SN-38을 polyethylene glycol (PEG)로 붙인 절단형 maleimide 링커를 사용하였다. 트로델비는 2번 이상 치료이력이 있는 재발성, 난치성 전이 3중 음성 유방암을 적응증으로 승인되었는데, 이 분야는 기존 치료제가 없는 미충족의료수요 영역이다. 링커에 PEG를 도입하여 DAR을 7.6까지 올렸다(Goldenberg and Sharkey, 2020).

다이이치산쿄(Daiichi Sankyo)는 엔허투(Enhertu)의 개발에 SN-38보다 암세포에서 10배 정도 활성이 높은 세포독성약물인 DXD (exatecan)를 사용하였다. DXD는 용해성이 좋고 비교적 안전하며 주변세포살상효과가 높아서 비균질종양의 치료에 이점이 있다. 그러나 오프타겟 효과를 줄일 수 있는 위한 반감기는 짧다. DXD는 항-HER2 항체의 시스테인 잔기에 maleimide 링커로 생접합되었는데 균질 DAR 값이 8에 달한다. 높은 DAR 값에도 불구하고 DXD가 혈장에서 21일 동안 단 2.1%만 방출되었을 정도로 안정성이 높다(Ogitani et al., 2016). 엔허투는 2019년 US FDA에서 허가를 받았는데 대상 환자는 과거 2번 이상 HER2 표적치료를 받은 전력이 있는 절제 불가능한 전이성 Her2 양성 유방암 성인 환자이다(Keam, 2020).

글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline, GSK)은 다발성골수종 ADC 신약인 블렌렙(Blenrep)을 2020년 승인받았다. 블렌렙은 항-B세포성숙화항원(B-cell maturation antigen, BCMA, CD38) 단일클론항체 ADC로서, 프로테아좀 억제제, 면역조절제를 포함해 최소 네 가지 이상의 치료를 받은 재발성 또는 불응성 다발성골수종 성인 환자의 단독 요법으로 승인받았다. 블렌렙은 전 세계에서 최초로 승인된 항-BCMA 치료제이다. 블렌렙은 약 4개의 MMAF 분자를 항-BCMA 단일클론항체의 시스테인 잔기에 비질단 protease-저항성 maleimidocaproyl 링커를 이용하여 접합시켜 놓았다(Tai et al., 2014). 블렌렙은 여러 가지 기전으로 암세포를 제거하는데, MMAF의 살상효과에 더하여 항체 의존 세포독성, 항체 의존 식세포작용 등이 관련한다(Markham, 2020).

미국 생명공학기업 ADC 테라퓨틱스(ADC Therapeutics)는 항-CD19 단일클론항체 ADC인 진론타를 2021년 5월에 승인받았다. 진론타는 두 가지 이상의 전신요법을 받은 성인의 재발성 또 불응성(t/r) 거대 B세포 림프종으로 적응증을 인정받았다. 이 승인에는 달리 명시되지 않은 미만성 거대 B세포 림프종, 저등급 림프종 및 고등급 B세포 림프종에서 발생한 미만성 거대 B세포 림프종도 포함된다. 진론타는 세포독성약물로 pyrrolbenzodiazepine (PBD) 이합체를 최초로 채택하였다. 약 2.3분자의 PBD 이합체가 cathepsin B로 절단되는 발린-알라닌 링커로 항체에 결합되어 있다. 약물이 방출되면 DNA 부호에서 두 가닥 간 교차결합을 형성하여 표적세포를 죽인다(Dean et al., 2021; Mullard, 2021).

5. 세계적으로 임상시험 중인 ADC 현황

Daen 등의 보고서에 의하면, 2021년 6월 말 기준으로 US FDA에서 승인된 11개 ADC 품목은 (Table 1) 모두 종양과 관련된 적응증으로 허가되었다. 같은 시점에서 80개 이상의 ADC 기반 치료제가 다양한 종양을 치료하기 위한 목적으로 단독 혹은 병용으로 임상시험을 진행 중이다. 임상시험 중인 ADC 대부분은 임상I상, 혹은 임상I/II 상에 있다. 약 80%는 고형종양에 대하여 안전성과 효력시험 단계에 있으며, 나머지는 혈액암과 관련이 있다. 근래 페드세프와 트로델비와 같은 ADC의 성공적인 개발에 힘입어, 전체 ADC 임상시험 중 고형암에 대한 임상시험의 비중이 점차 커지는 경향이 보인다(Dean et al., 2021).

전세계에서 진행되고 있는 임상시험을 총망라하고 있는 미국 'NIH의 ClinicalTrials.gov' site에서 2021년 8월 15일자로 'antibody drug conjugate'라는 키워드로 현재시점에서 ADC 임상시험 진행 현황을 조사하였다. 검색조건으로는 recruitment, eligibility criteria, study type, study results, study phase, fund type, study documents를 모두 'all'로 하였다. 등록된 ADC 관련 임상시험의 총 건수는 316건으로 나타났는데, 80여개 ADC 품목이 여러 지역에서 여러 가지 적응증으로 중복하여 진행되고 있는 것으로 보인다. ADC 임상건수를 'On map'으로 지역별로는 분류하였을 때, 미국 247건, 유럽 85건, 동아시아 61건, 캐나다 45건, 태평양 32건, 일본 21건, 중동 15건, 러시아 14건 등으로 나타났다. 전통적으로 바이오제약산업이 강한 북미와 유럽이 ADC 임상시험에서 중심적인 위치를 차지하고 있었다. Table 2는 임상시험 적응증(condition)을 중심으로 하는 'topic'으로 분류하여, 질환 condition별 임상건수에서 빈도가 높은 것을 추출한 것이다. 대부분의 임상시험은 종양에 대하여 시행되고 있으며, 가장 대표적인 임상 대상 질환으로는 유방신생물 67건, 비뇨생식기신생물 48건, 호지킨병 46건, 폐신생물 38건 등이었다(ClinicalTrials.com, 2021).

6. ADC 개발에서 고려해야할 요소들

ADC를 설계할 때에는 타겟 종양세포에 대한 특이성을 강화하고 혈장에서의 안정성을 확보하여 정상세포에 대한 독성을 줄이면서 효율적인 약물을 채택하여 종양세포 살상효과를 높이는 것이 중요하다. 이를 위해서는 ADC

Table 2. Numbers of clinical trials of ADCs by clinical conditions (extracted from the data by ClinicalTrial.gov. as of Aug. 15th, 2021) (ClinicalTrial.gov., 2021)

Conditions	Studies
Adenocarcinoma	26
Breast Neoplasms	67
Carcinoma Bronchogenic	19
Digestive System Neoplasms	24
Endocrine Gland Neoplasms	24
Gastrointestinal Neoplasms	24
Genital Neoplasms, Female	24
Genital Neoplasms, Male	13
Head and Neck Neoplasms	13
Hodgkin Disease	46
Kidney Neoplasms	14
Leukemia	33
Lung Neoplasms	38
Multiple Myeloma	20
Neuroectodermal Tumors	13
Ovarian Neoplasms	25
Pancreatic Neoplasms	10
Prostatic Neoplasms	15
Stomach Neoplasms	11
Thoracic Neoplasms	25
Urogenital Neoplasms	48

의 기본적인 구조(Fig. 1)를 형성하는 항체, 세포독성약물, 이를 접합시키는 링커, 접합 방법 등이 모두 중요한 고려 요소가 된다.

6-1. 표적 항원(target antigens)

ADC에서 항체와 표적 항원의 상호작용은 안전성을 확보하고 치료효과를 얻는데 중요하다. 항원선택의 두 변수는 종양특이성과 발현수준이다. 이상적으로는 항원이 종양에서만 특이적으로 발현되고, 정상세포에서는 발현이 없거나 최소화되는 것이다. 특이성은 독성을 줄이는데 결정적이며 ADC의 성공을 좌우한다. 암 특이 항원은 종양 세포의 표면에서 표면 수용체로 발현되거나 종양혈관계통, 종양미세환경 내부에서 발현된다. 균질 종양에서처럼 암 특이 항원이 종양조직에서 균질하게 발현되어서 모든 암세포가 약물에 반응하면 암의 치료가 쉬워진다. 비균질 종양의 경우 반응을 하지 않는 암세포가 섞여 있어서 ADC 치료 후에도 살아남는 암세포가 존재할 수 있

다. ADC가 주변세포살상효과를 가지고 있다면 이러한 비균질 종양의 문제를 극복할 수 있다(Damelin et al., 2015).

ADC에 사용되는 단일클론항체로는 IgG1, IgG2, IgG4가 사용되는데 이중 IgG1이 가장 많이 사용된다. 전통적인 ADC에서는 온전한 전체 크기의(full length) 항원이 사용되었다. 흡수와 투과를 증진시키기 위한 전략으로 보다 작은 Fab, scFv, diabody를 단일클론항체 대신 사용하는 것이 시도되고 있지만 아직은 검증과 개선이 필요하다(Li et al., 2019).

현재 임상시험 중인 ADC 중에서 뛰어난 시장성으로 인해 매력적으로 사용되는 표적 항원은 HER2로 알려져 있으며 3개의 HER2 표적 ADC가 임상3상 단계에 있다(Dean et al., 2021).

종양세포에 내부화된 항원을 표적으로 삼는 것은 세포 내 기질이 풍부한 고형종양에서 쉽지 않은 일이다. 이러한 경우 암세포보다 종양미세환경을 표적으로 삼아 접근한다. 세포 외 단백질이나 세포 외 기질의 산성물질이나 글루타치온과 같은 성분을 이용하여 세포독성약물을 세포 외에서 방출한다(Joubert et al., 2020).

6-2. 세포독성약물(cytotoxic drugs, payloads)

항체는 ADC의 효과를 결정하는데 있어서 중요한 구성물로 여겨지지만 종양세포살상을 집행하는 것은 바로 세포독성약물이다. 세포독성약물은 종양세포의 살상을 유도하는 저분자 약물(small molecule drugs)이다. ADC에 사용되는 세포독성약물은 미세소관 파괴 약물과 DNA 변형 약물이 주종을 이룬다. 미세 소관이 파괴되면 세포 분열 단계에 있는 세포가 사멸한다. DNA 변형 제제는 세포주기 와 상관없이 세포를 죽일 수 있다. 근래에 이와 다른 개념의 세포독성약물들도 개발되어 사용되고 있다(Shin et al., 2018).

6-2-1. 미세소관 파괴 약물(tubulin disrupter)

가장 많이 사용되는 미세소관 파괴 약물(tubulin disrupter, antimetabolic)은 auristatin 계열이다. Monomethyl auristatin E (MMAE, 일명 vedotin)이라 불리는 세포독성약물은 강력한 미세소관 중합 억제제이다. 이 약물은 애드세트리스와 폴라미비같은 ADC에서 dipeptide 링커에 연결되어 cathepsin B 효소에 의해 항체에서 절단되어 방출되도록 고안되었다. 다른 유도체인 monomethyl auristatin F (MMAF)도 미세소관의 중합을 억제하며, 비분해성 링커에 결합되어 세포 방출이 제한된 형태로 개발되었다. MMAF는 블

렌넵에서 사용되었다. 다른 미세소관 억제제로 maitansine 이 있는데 튜불린에 붙어서 미세소관의 조립을 억제한다. Maitansine의 유도체는 maytansinoid라 불리며 DM1, DM2, DM4 등이 있는데, 캣싸일라에서는 DM1이 사용되었다. 다른 미세소관 억제제로는 tubulysins, cryptomycins, antimetabolic EG45 억제제 등이 연구되고 있다(Kostova et al., 2021).

6-2-2. DNA 변형(DNA damaging) 약물

암세포는 빠르게 분열하므로 DNA 변형(DNA damaging) 약물도 암세포 제거에 효과적이다. DNA 변형 제제는 강력한 효력을 가지므로 ADC에 적용하면 약물의 부작용을 줄이고 효력은 높일 수 있다. DNA 변형 제제로는 calicheamicin, pyrrolbenzodiazepine (PBD), SN-38, DXD (exatecan 유도체), camptothecin (CPT)과 그 유도체 등이 있다.

Calicheamicin은 DNA 부흥에 결합한 다음 DNA 이중가닥을 잘라낸다. Calicheamicin은 마일로타그에서 사용되었다. PBD 이량체는 DNA 부흥에 결합하여 교차 공유결합을 만들어 DNA의 복제를 억제하여 암세포를 사멸시킨다. PDB는 현재 임상시험에 많이 적용되고 있으며, 2021년에 승인된 진론타에 사용되었다.

6-2-3. 기타 세포독성(cytotoxic) 약물

SN-38은 DNA 이소머라제 I (DNA topoisomerase I)을 저해하여 세포분열을 막는다. 기존에 사용된 약물에 비하여 효력이 낮아서 부작용이 적으며 DAR을 높여서 ADC의 부작용 대비 효력을 높이는데 사용될 수 있다. SN-38은 트로멜비에 사용되었다. DXD는 SN-38보다 암세포에서 10배 정도 활성이 높은 DNA 이소머라제 I 억제제로서 엔허투에 사용되었다(Kostova et al., 2021).

현재 임상시험 중인 일부 ADC는 세포독성약물로 toll-like receptor 7/8 (TLR 7/8) 작용약(agonist)을 사용한다. TLR 7/8이 자극되면 인터페론과 다른 사이토카인이 많이 생산되어서, 결과적으로 자연살상세포와 세포독성T세포가 활성화되어 암세포를 파괴한다(Frega et al., 2020).

다른 세포독성약물로는 RNA polymerase II 억제제인 amatoxin 유도체인 amanitin 종류가 있다. 현재 임상시험 중인 ADC에서 사용되고 있는데, 이 약물은 전사과정을 억제하여 단백질 합성을 막고 세포사멸을 유도한다(Figueroa-Vazquez et al., 2021).

세포자멸사(apoptosis) 경로를 타겟팅하여 세포사멸을 유

도하는 것도 좋은 암치료법이 된다. BCL-2 패밀리 단백질은 미토콘드리아 중재성 세포자멸사에 중심적인 역할을 한다. 이중 anti-apoptotic 단백질인 BCL-2, BCL-XL, MCL-1은 잘 알려진 항암 타겟이다. BCL-XL을 타겟으로 하는 약물이 ADC에 적용되어 임상시험이 진행 중이다(Zhang et al., 2020).

6-3. 링커(linkers)

링커는 ADC에서 항체와 약물을 결합시킨다. 바람직한 링커는 혈류에서는 안정적면서 표적 암세포에서는 약물을 적절히 방출하여 약물을 표적에 안전하게 전달하는 것이다. ADC 플랫폼의 개발에서 링커는 중요한 역할을 한다. 링커로 약물을 항체에 결합할 때, 약물이 항체의 구조적 안정성과 기질 결합특성과 약물동태에 영향을 주지 않아야 한다. 초창기 ADC 약물이 실패한 원인 중의 하나는 약물의 조기 방출로 알려져 있다. 새로운 링커들이 개발되면서 신규 ADC 제제는 과거에 비해 안전하고 약효도 높다.

현재 임상시험 중인 상당수의 ADC는 hydrazone, disulfide, peptide 또는 thioether 결합 등 화학적 링커를 채택하고 있다. 링커에서 약물을 방출하는 과정은 암세포 내의 특정한 pH나 효소 농도 등의 차이를 이용한다. 보통 hydrazone과 disulfide 링커는 혈장 내에서 안정성이 제한되어 있다. 반면 펩타이드 기반의 링커는 혈장 내 안정성이 우수하고 약물 방출 조절도 용이하다(Shin et al., 2018).

일부 화학적 링커는 항체와 약물의 소수성(hydrophobicity)의 균형을 조절하여 친수성 환경인 혈류 내에서 ADC의 응집을 방지한다. 친수성 링커와 스페이스(spacer)에는 cyclodextrin, polyethylene glycol (PEG) 또는 다른 중합체가 있는데, 혈류 내의 안정성과 약물동력학적 특성에 역할을 한다.

ADC에 사용된 링커는 절단능력에 따라 비절단성과 절단성으로 나뉘어진다.

6-3-1. 비절단형 링커(non-cleavable linkers)

비절단성 링커는 상대적으로 높은 혈장 안정성을 가지고 있으며 단백질분해에 저항적이다. 세포 내에 도입된 후 항체가 분해되어야 약물이 링커와 복합체 형태로 방출되는데 이 복합체가 약물활성을 가진다. Thioether 링커는 대표적인 비절단형 링커인데, 단일클론항체가 세포 내에서 비선택적으로 분해된 후에 약물이 이탈하여 방출되도록 한다. 캐싸일라(Kadcyla[®])가 비절단형 방식을 채택

하고 있다.

6-3-2. 절단형 링커(cleavable linkers)

절단형 링커는 특정 환경요소에 반응하여 절단되어 약물을 세포질로 방출한다. 절단형에는 효소 절단형과 비효소 절단형이 있다.

효소 절단형은 cathepsin B, β -glucuronidase, phosphatase, pyrophosphatase, sulfatase와 같은 효소에 의해 절단된다. Peptide 링커는 단백질 분해효소에 의해 분해되며, 혈장 내에서는 단백질 분해효소 억제제가 존재하여 혈장 안정성이 높다. ADC에 이용되는 단백질 분해효소로는 cathepsin B가 대표적이다. Cathepsin B는 종양조직에서 높은 수준으로 존재하여 ADC에게 종양 선택성을 준다. Peptide 링커는 주로 아미노산 두 개를 붙인 dipeptide로 개발되고 있으며 애드세트리스(Adcetris[®])에 적용되었다. β -glucuronide 링커는 리소좀 내에 존재하는 당분해효소인 β -glucuronidase에 의해 분해된다. β -glucuronidase는 일부 종양세포에서 과발현되어 종양 특이성을 준다.

비효소 절단형에는 산 불안정 링커(acid-labile linker)와 산화환원반응 링커(oxidation-reduction reaction linker)가 있다. 산 불안정 링커는 초창기에 개발된 안정성이 비교적 낮은 링커이지만 아직도 사용되고 있다. 대표적인 것이 hydrazone 링커로 종양세포에 내재화 된 후 엔도솜, 리소솜의 약산성 환경에서 가수분해 되어 약물을 방출한다. 산화환원반응 링커는 disulfide 링커가 대표적이다. 내재화 된 후 이황화 교환이나 glutathione과 같은 환원제에 의해 링커가 분해되면서 세포독성약물을 방출한다. Glutathione은 저산소상태인 종양세포에서는 정상세포보다 약 1,000배 정도 농도가 높아서 ADC에 종양세포 선택성을 부여한다(Hong et al., 2021; Kostova et al., 2021).

6-4. 접합 방법(conjugation methods)

지금까지 출시된 ADC들은 불균질한 혼합물들로서 항체 위에서 약물의 결합위치가 여러 군데이고 결합된 약물의 수도 불균질하다. 약물-링커 복합체가 항체에 접합되는 위치는 약물의 안정성과 약물동태학-약물동력학적 특성에 영향을 준다. ADC 제조과정에서 약물이 항체에 붙는 비율인 DAR을 통제하기 어려웠다. DAR이 높으면 혈장에서 청소(clearance)가 빨라지고, DAR이 낮으면 치료 효과가 낮았다. 또한 DAR이 불균질하게 섞여 있는 ADC에서는 투여 후에 DAR이 낮은 항체가 DAR이 높은 항체와 경쟁하여 ADC의 효과를 감소시켰다. 이러한 문제를

해결하기 위하여 위치특이적인 결합 방법이 개발되었다. 위치특이인 방법에서는 ADC의 구조와 균질성을 유지하면서, 약물을 항체의 특정한 위치에 선택적으로 결합시키고, 결합되는 약물의 수를 엄격하게 조절할 수 있게 한다. 위치특이적인 결합 방법에는 크게 자연적인 항체(native antibody)를 사용하는 방법과 공학적으로 개량된 항체(engineered antibodies)를 사용하는 두 가지 방법이 있다.

6-4-1. 자연적인 항체(native antibody)를 수식하여 위치특이적으로 생접합(bioconjugation) 하는 방법

자연적인 항체를 사용하는 것은 인공 항체를 만들 때 생기는 복잡한 돌연변이 항체 선별과정이나 배양 최적화 과정을 피할 수 있어서 편리한 방법이다. 항체에 내재적인(endogenous) 라이신, 히스티딘, 티로신, 시스테인 잔기 등에 접합시킨다. 2021년까지 승인된 모든 ADC는 이 내재적인 아미노산 잔기를 접합에 사용하였다. 번역후가공 과정에서 Fc 지역에 글리칸(glycan)을 삽입한(incorporated) 자연적인 항체도 사용되었다. IgG는 원래 당단백질이므로 각 중쇄의 N-297번 위치에 N-glycan이 존재한다. 이 글리코실(glycosyl) 자리에 링커-약물 복합체를 접합시킬 수 있다(Zhou, 2017).

전통적인 방법에서는 항체의 라이신 잔기와 시스테인 잔기에 약물을 결합시켰다. 항체에는 라이신 잔기가 여러 군데에 많이 있어서 라이신을 쓰는 방법은 불균질성(heterogeneity)을 피하기 어려웠다. 최근 대부분의 ADC는 이황화 결합 시스테인 인터체인(interchain disulfide cysteine)을 접합목적으로 사용한다. 시스테인 접합의 경우 항체 내에 시스테인의 숫자가 적어서 균질성이 좋아질 뿐만 아니라 DAR의 조절도 용이하게 하였다(Dean, 2021). 라이신과 히스티딘 잔기의 경우 불균질성 문제를 극복하기 위하여 화학적인 방법으로 항체에서 특정한 하나의 라이신 잔기나 히스티딘 잔기만을 수식하여 위치특이성을 확보하는 방법도 개발되었다(Kostova et al., 2021).

6-4-2. 공학적으로 가공된 항체(engineered antibody)를 사용하여 위치특이적으로 생결합(bioconjugation) 하는 방법

공학적 항체는 DAR을 다루기가 용이하여 이 방법으로 하면 보다 균질한 ADC를 만들기 쉽다. 자연적인 혹은 인공적인 아미노산 잔기를 항체의 특정 위치에 넣어서 약물동태학-약물동력학적 특성을 좋게 할 수 있다.

먼저 효소적인 방법이 있는데, 항체에 유전공학적으로

삽입한 아미노산 tag를 이용하여 약물을 고도로 선택적으로 접합시킬 수 있다. 이 tag는 formylglycine-generating enzyme (FGE), microbial transglutaminase (MTG), sortase, 혹은 tyrosinase와 같은 효소가 특이적으로 인식하여 위치 특이적인 접합을 가능하게 한다. SMARTag®이라 불리는 방법에서는 위치특이적인 접합을 위하여 aldehyde tag를 붙였다. 단일클론항체의 특정 부위에 있는 시스테인에 aldehyde인 formylglycine을 붙여서 이곳에 접합을 하도록 한다(Jain et al., 2015).

두 번째로는 시스테인 공학적인 방법이 있는데, Thiomab® 기술은 이황화 결합에 참여하지 않은 공학적으로 삽입된 시스테인을 이용하여 위치특이적으로 결합하여 균질성을 확보해준다. Thiomab® 기술은 항-MUC16 단일클론항체에서 처음 보고되었는데 중쇄의 116번 알라닌을 시스테인 잔기로 유전공학적인 방법으로 치환하였다(Junutula et al., 2008).

또 다른 방법은 비정규 아미노산을 항체에 넣어 위치 특이적인 접합을 하게 하는 것이다. 이때 삽입되는 인공 아미노산은 약물-링커 혼합체가 선택적으로 접합이 되도록 독특한 화학 구조를 가진 것으로 한다. 비정규 인공 아미노산은 면역원성을 일으킬 수도 있어서 유의해야 하는데, lysine의 cyclopropene 유도체, selenocysteine과 같은 것들이 사용되었다(Kostova, 2021).

6-5. 약물 항체 비율(drug-to-antibody ratio, DAR)

약물항체 비율인 DAR은 ADC 개발에서 약물동태학적 특성과 생체 내 분포를 결정하는 매우 중요한 특성이다. DAR이 높을 ADC일수록 *in vitro* 시험에서는 효능이 높게 나왔다. 그러나 정작 높은 DAR을 가진 ADC가 기대와 달리 생체 내 효능이 낮게 나오는데, 그 이유는 결합된 약물이 많은 ADC일수록 혈장 청소율이 높기 때문인 것으로 추정되었다. 이에 따라 한동안 ADC 제제의 DAR은 2~4 정도로 맞추어 왔다.

소수성(hydrophobicity)으로 인한 문제도 존재한다. 주로 사용되는 상당수의 세포독성약물과 링커가 소수성이다. 이 때문에 ADC가 응집하거나, 표적 항원에 대한 친화력을 상실하거나, 혈장 청소율이 높아지는 등의 문제가 발생한다. Sulfonate 혹은 polyethylene glycol (PEG)을 함유한 친수성 링커는 소수성 링커로 인한 문제점을 해결해준다. PEG 링커는 수용성이며, 독성이 낮고 또한 면역원성이 낮은 장점이 있다.

DAR이 4 정도가 최적이라고 오랫동안 생각해왔었는데

사실 이는 MMAE나 DMI을 약물로 쓰는 2세대 링커에 해당되는 경우이며 3세대 링커에서는 DAR이 높은 것이 더 좋다고 한다(Joubert et al., 2020; Shin et al., 2018). 근래에 승인된 ADC는 DAR 값이 거의 8에 달하는 것이 많으며, 현재 임상시험 중인 신규 ADC들은 DAR 값이 1에서 15까지 다양하다고 한다(Dean et al., 2021).

7. 글로벌 빅파마 바이오제약사의 ADC 진출 현황

제약업종 시장조사분석기관인 이밸류에이트파마(Evaluate Pharma)에 따르면, 글로벌 ADC 치료제 시장 규모는 2019년 27억달러에서 2026년 248억달러로 성장할 것으로 전망된다. 연평균 37%로 성장을 하여 7년 만에 시장 규모가 무려 9배 이상으로 팽창할 전망이다(Evaluate pharma, 2020).

ADC 신약이 US FDA에서 연이어 승인되고 있고, ADC의 미래 전망이 한층 밝아지자 글로벌 제약사들이 ADC 치료제 개발에 경쟁적으로 진출하고 있다. 세계적인 거대 제약사들은 ADC를 개발하는 제약회사나 ADC에 특화되어 있는 바이오기업에 투자하거나 이를 인수하는 전략적인 제휴 관계를 맺어서 ADC 시장에 진입하고 있다. 최근에 일어난 ADC와 관련된 빅딜은 다음과 같다.

2020년 7월 영국 아스트라제네카(AstraZeneca plc)가 일본 다이이찌산쿄(Daichi Sankyo)의 ADC 후보물질인 DS-162에 대해 총 60억달러 규모의 공동 개발 계약을 체결했다. DS-162는 Trop-2에 특이적인 항체에 약물을 결합한 ADC이며 미일 양국에서 비소세포암과 유방암에 대하여 임상시험을 진행 중이다(Yoo, 2020).

2020년 9월 미국 제약사 길리어드 사이언스(Gilead Sciences)는 미국의 바이오기업 이뮤노메딕스(Immunomedics)를 약 210억달러에 인수하였다. 길리어드는 이를 통해 이뮤노메딕스의 ADC 치료제를 보유하게 되어 바이오의약품 시장의 지배력을 높였다. 앞서 이뮤노메딕스(Immunomedics)는 2020년 4월 US FDA에서 트로텔비를 유방암 치료제로 승인받았다(Jang, 2020).

2020년 9월 미국 MSD (Merck Sharp & Dohme)는 미국 시애틀 제네틱스(Seattle Genetics)와 ADC 유방암 치료제를 공동 개발한다고 발표했다. MSD가 시애틀 제네틱스에 계약금으로 6억달러, 단계별로 기술료로 최대 26억달러를 지급하는 계약이다. 별도로 10억달러 상당의 지분투자도 포함되어 총 42억달러에 달하는 대규모 투자이다. 두 회

사는 유방암과 기타 종양 두 가지에 대해 임상 2상을 단계인 ADC 치료 후보물질 '라디라투주맙 베도탄'을 공동으로 개발하여 상용화한다(Lee, 2020).

2021년 6월 미국 브리스톨마이어스스퀴브(BMS)는 일본 에자이(Eisai)와 고형종양 ADC를 개발하기 위해 협력 관계를 맺었다. ADC인 MORAb-202을 공동으로 개발하고 공동으로 상업화하는 글로벌 전략적 제휴이다. MORAb-202는 에자이가 자체 개발한 항체인 항-엽산 수용체 알파(FR α) 항체에 항암제인 에리불린(eribulin)을 효소 절단형 링커로 결합한 것이다. BMS는 에자이에게 연구개발 비용 2억 달러를 포함해 6억 5000만 달러를 지급하며, 향후 개발, 승인, 상업적 이정표의 달성에 따라 최대 24억 5000만 달러를 추가로 지불하기로 했다(Park, 2021).

8. 국내 바이오제약업계의 ADC 개발 현황

ADC가 최근 안전성과 효과 측면에서 검증이 되고 성공 가능성이 높아지자 국내 기업들도 ADC 시장의 선점을 위해 경쟁에 뛰어들고 있다. 바이오벤처뿐만 아니라 일부 제약 대기업에서도 ADC 치료제 개발 대열에 참여하고 있다.

애플티스는 ADC 개발에 전문화된 기업으로 자체 개발한 링커 플랫폼 기술인 AbClick[®]을 보유하고 있다. AbClick[®] 기술에서는 항체에 아미노산을 삽입하거나 교체하는 변이과정 없이 광조사만으로 세포독성약물을 항체의 특정 라이신에 선택적으로 결합시킨다. 이 기술은 DAR을 쉽게 조절할 수 있으며, 항체의 특정 부위에 변이를 일으키지 않기 때문에 적용분야가 넓다. 애플티스는 이 플랫폼과 신규 항체를 이용해 위암, 삼중음성유방암 및 비소세포폐암 등에 대한 신약후보물질을 개발하고 있다(Lee, 2020).

인투셀은 ADC 개발 기업으로 오프스 링커(ortho hydroxy-protected aryl sulfate (OHPAS[®]) linker)라는 고유의 링커를 보유하고 있다. 다른 링커는 주로 아민(amine)기를 가진 약물만을 연결할 수 있지만 OHPAS[®]는 페놀(phenol)류 약물에도 연결할 수 있다. 페놀기는 다양한 약물류가 가지고 있어서 여러 분야의 약물을 손쉽게 연결할 수 있다. 따라서 항암제뿐만 아니라 다른 질환 치료 연구에도 응용이 될 가능성이 높다(Hong, 2020).

레고캠바이오사이언스는 ConjuALL[®]이라는 자체 ADC 플랫폼 기술을 개발하였는데, 잠재력을 인정받아 다수의 해외 빅파마에 라이선싱 되었다. ConjuAll[®] 플랫폼은 위치 특이적인 접합을 통해 특정 부위에만 링커와 약물이 결합

될 수 있다. 링커가 우수하여 혈중 안정성이 높고 타겟에서 약물을 효과적으로 방출한다. 또한 결합약물로 기존 PBD toxin의 한계를 극복한 PBD prodrug toxin을 가지고 있다(Bae, 2019). ConjuALL[®]은 위치특이적인 접합 기술을 통해 DAR을 2 혹은 4로 일정하게 조절한다. ConjuALL[®]의 링커는 절단형 링커로 선택성이 높다. 레고캠바이오는 익수다테라퓨틱스와 2020년 2건을 계약했고 2021년에는 타겟을 3개에서 6개로 확장하였다(Choi, 2021).

바이오시밀러의 세계적인 강자인 항체 바이오의약품 기업 셀트리온도 ADC 분야에 진출하였다. 셀트리온은 캐나다 아이프로젠(iProgen Biotech)과 4종의 ADC 신약개발을 진행 중이다. 셀트리온의 항체 기술과 아이프로젠의 ADC 플랫폼 기술, ADED[®]를 결합시켰다. 셀트리온은 2021년 영국 ADC 기업 익수다 테라퓨틱스(Iksuda Therapeutics)에도 지분 투자 형태로 협력을 시작했다(Seo, 2021).

알테오젠은 자체 개발한 NexMab[®] 기술을 기반으로 하여 난소암 치료제로 사용할 항체를 개량해 결합력을 높인 신규항체를 개발했다. 이 항체로 ADC 난소암 치료제 ALT-Q5를 개발할 예정이다. 이 항체는 난소암세포 표면에 존재하는 FOLR1 (folate receptor alpha)에 특이적으로 결합하여 FOLR1의 활성을 차단한다(Ha, 2021).

한미약품은 레고캠바이오와 협력을 통해 이중항체 ADC 항암제를 개발하고 있다. 북경한미가 개발한 이중항체 플랫폼인 펜탐바디를 적용하는데, 펜탐바디는 하나의 항체가 서로 다른 2개의 표적에 동시에 결합하여, 단일항체로 접근이 어려운 암종에 효과가 있을 것으로 기대된다(Hwang, 2021).

이중항체 전문기업인 에이비엘바이오도 ADC 플랫폼을 개발하고 있다. 에이비엘바이오는 독성항암제를 기존 방식과 다르게 항체의 N-말단에 붙였다. 이 NTERM (N-terminal selective conjugation method, NTERM[®]) 방법은 기존의 ADC 방식에 비해 안정적이며 독성 부작용이 낮아 치료용량범위를 확장시켰다. 에이비엘바이오는 또한 레고캠바이오와 협력관계를 통하여 자신의 이중항체 플랫폼에 레고캠바이오의 ADC 기술을 접목하여 항암제 LCB71을 개발하고 있다(Kim, 2021).

9. 논의

ADC는 기존 항암화학요법의 강항 독성 문제를 해결해 줄 것이라는 기대로 출발했다. 초창기에 승인된 ADC 항암제들은 항암효과를 높이면 독성이 심해지고, 반대로 안

전성을 높이면 항암효과가 충분히 발휘되지 못해 치료영역이 좁아지는 난관이 있었다. 그러나 새로운 기술이 등장하면서 ADC 약물의 치료영역이 넓어지고, 종양 반응율도 높아지고 있다.

세포독성약물 payload 부분에서 개선이 많이 이루어지고 있다. 새로운 기전의 ADC용 세포독성약물이 다양하게 개발되고 있다. 과거에는 효능을 높이기 위해 세포독성 효과가 높은 약물을 사용했으나, 근래에는 독성이 낮은 약물을 사용하고, DAR를 높이려는 경향이 나타난다.

연구의 관심이 전달성이 우수한 링커에도 쏠리고 있다. 링커는 혈류 내에서는 약물을 딱 잡아 안정성이 높고, 표적세포에서는 정확하게 방출되어 정밀성이 높아야 한다. Mersana Therapeutics 사의 경우 특수한 화학링커를 이용해 15개 이상 독신을 전달하는 ADC 플랫폼 기술을 Takeda와 함께 개발 중이다. Sorrento Therapeutics 등 다른 여러 기업도 새로운 기전의 ADC용 링커를 개발 중이다. 독특한 링커를 개발하면 독점적인 물질특허를 확보할 수 있는 장점도 있다(Kim, 2018).

세계적으로 다양한 ADC제제의 임상시험 연구가 진행되고 있다. 초창기에 비해서 ADC 제제가 적용되는 적응증이 확대되고 있다. ADC는 주로 항암제로 개발되었지만 최근에는 면역이나 감염증에도 적용하는 연구가 진행되고 있다(Jun, 2020).

암을 치료하는 데 선택할 수 있는 항암제는 여러 가지가 있다. 그러나 단독요법으로 극적인 효과를 볼 수 있는 항암제는 그리 많지 않기 때문에 두 가지 이상을 섞어서 쓰는 병용요법이 많이 연구되고 있다. ADC는 항암화학요법과 표적항암제의 장점을 동시에 가진 특성으로 인하여 면역관문 억제제와의 병용요법제로 개발될 가능성도 있다. 많은 ADC가 면역관문 억제제와의 병용요법에 대한 파트너로의 개발되고 있다.

새로운 ADC 제제들은 새로운 개념의 약물을, 새로운 타겟팅 항체에, 새로운 링커로 결합하여 만들어진 다. 세계의 ADC 회사들은 새로운 세포독성약물, 새롭고 다양하고 안정적인 링커, 새로운 위치특이적 생접합 기술 등의 기반 기술을 개발하고 있다. ADC 개발을 위한 툴박스 속에 새롭고 유용한 연장들이 하나씩 채워지고 있다. 항체공학 기술이 발달하여 다양한 항원에 대한 항체도 확보되어 적용할 수 있는 타겟도 확장되고 있다. 선택할 수 있는 툴박스 속의 연장이 많아지면서 ADC로 촉망되는 신약을 개발할 수 있는 여건이 무르익어가고 있다(Bae, 2019).

종양은 개별화된 질환이라 일컬어질 만큼 유전적으로

복잡하고 다양하다. 각 종양의 분자생물학적 기전에 따라서 접근을 세분화하여 종양별로 최적의 약물, 링커, 항체, 접합기술 등을 조합할 수 있을 것이다. 맞춤의학 시대에 걸맞은 다양한 ADC 기반 치료제가 개발되어서 앞으로 각종 암을 치료하고 미충족의료수요를 해결하는데 기여할 것을 기대한다.

ACKNOWLEDGEMENT

None.

CONFLICT OF INTEREST

The author certifies that I have no affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest or non-financial interest in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

REFERENCES

- Bae JJ. The history of Artillery is repeated. ADC, The anticancer drugs loaded with warheads. MediGate News. 2019. 4. 12.
- Barginear MF, John V, Budman DR. Trastuzumab-DM1: a clinical update of the novel antibody-drug conjugate for HER2-overexpressing breast cancer. Mol Med. 2013. 18: 1473-1479.
- Biochempeg, Worldwide PEG Supplier home page. 11 FDA approved ADC, An overview. (<https://www.biochempeg.com/article/74.html>) as of 2021. 8. 15.
- Choi SJ. The reason why LegoChemBio is a must-go-restaurant of Bio Industry. PharmNews. 2021. 3. 22.
- ClinicalTrials.com. <https://www.clinicaltrials.gov/> as of 2021. 8. 15.
- Damelin M, Zhong W, Myers J, Sapra P. Evolving Strategies for Target Selection for Antibody-Drug Conjugates. Pharm Res. 2015. 32: 3494-3507.
- Dean AQ, Luo S, Twomey JD, Zhang B. Targeting cancer with antibody-drug conjugates: Promises and challenges. MAbs. 2021. 13: e1951427(23 pages).
- Deeks ED. Polatuzumab Vedotin: First Global Approval. Drugs. 2019. 79: 1467-1475.
- Evaluate pharma 2020. <https://www.evaluate.com/thought-leadership/vantage/evaluate-vantage-2021-preview>.
- Figueroa-Vazquez V, Ko J, Breunig C, et al. HDP-101, an Anti-BCMA Antibody-Drug Conjugate, Safely Delivers Amanitin to Induce Cell Death in Proliferating and Resting Multiple Myeloma Cells. Mol Cancer Ther. 2021. 20: 367-378.

- Frega G, Wu Q, Le Naour J, et al. Trial Watch: experimental TLR7 /TLR8 agonists for oncological indications. *Oncoimmunology*. 2020. 9: 1796002.
- Goldenberg DM, Sharkey RM. Sacituzumab govitecan, a novel, third-generation, antibody-drug conjugate (ADC) for cancer therapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2020. 20: 871-885.
- Ha SJ. Alteogen, developing ovarian cancer drug, ALT-Q5 with ADC biobetter technology. *Health In News*. 2021. 7. 6.
- Hammood M, Craig AW, Leyton JV. Impact of Endocytosis Mechanisms for the Receptors Targeted by the Currently Approved Antibody-Drug Conjugates (ADCs)-A Necessity for Future ADC Research and Development. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021. 14: 674.
- Hasan M, Alam S, Poddar SK. Antibody-Drug Conjugates: A Review on the Epitome of Targeted Anti-Cancer Therapy. *Curr Clin Pharmacol*. 2018. 13: 236-251.
- Hong ST. Intocell, ADC, Drug linked with linker technology, kills cancer cells selectively. *HelloDD*. 2020. 12. 28.
- Hong YD, Kang KG, Jung JY, Ha SJ, Lim KS. Antibody-drug conjugates: Development and advances. *Korean Soc for Biotech & Bioeng J*. 2021. 36: 87-98.
- Hwang JJ. K-bio develops Drug + antibody, the next generation new drug ADC. *Economic Review*. 2021. 7. 30.
- Jabbour E, Paul S, Kantarjian H. The clinical development of antibody-drug conjugates - lessons from leukaemia. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021. 18: 418-433.
- Jang YS. Gilead tries to merge US Immunomedics at 230 billion dollars. *ChosunBiz*. 2020. 9. 13.
- Jain N, Smith SW, Ghone S, Tomczuk B. Current ADC Linker Chemistry. *Pharm Res*. 2015. 32: 3526-3540.
- Joubert N, Beck A, Dumontet C, Denevault-Sabourin C. Antibody-Drug Conjugates: The Last Decade. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020. 13: 245.
- Jun SM. antibody drug market, Watch immunocytokine-ADC therapy. selective effect on cancer cells. *Yakup.com*. 2020. 10. 21.
- Junutula JR, Raab H, Clark S, et al. Site-specific conjugation of a cytotoxic drug to an antibody improves the therapeutic index. *Nat Biotechnol*. 2008. 26: 925-932.
- Katz J, Janik JE, Younes A. Brentuximab Vedotin (SGN-35). *Clin Cancer Res*. 2011. 17: 6428-6436.
- Keam SJ. Trastuzumab Deruxtecan: First Approval. *Drugs*. 2020. 80: 501-508.
- Kim MK. Trends for Antibody-drug Conjugates for Therapy). *Biochemistry and Molecular Biology News*. 2011. 31: 43-52.
- Kim MK. The key of next generation ADC platform is linker. The linker determines efficacy and toxicity. *DailyPharm*. 2018. 9. 18.
- Kim SM. ABLBio improved half-life and toxicity with ADC platform NTERM[®]. *BioSpectator*. 2021. 4. 48.
- KoBIA (Korea Biomedicine Industry Association). Global biopharmaceutical market trend. *Biopharmaceutical industry*. 2021. as of 2021.8.8https://www.kobia.kr/sub01/sub01_2.php
- Kostova V, Désos P, Starck JB, Kotschy A. The Chemistry Behind ADCs. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021. 14: 442.
- Lee HK. MSD reinforces to collaborate with Seattle Genetics on anticancer drugs. *Medical News*. 2020. 9. 15.
- Lee YJ. Toward the unicorns.. Selection of the first baby 40 unicorns. *Doctor's News*. 2020. 6. 30.
- Li Z, Li Y, Chang HP, Chang HY, Guo L, Shah DK. Effect of Size on Solid Tumor Disposition of Protein Therapeutics. *Drug Metab Dispos*. 2019. 47: 1136-1145.
- Markham A. Belantamab Mafodotin: First Approval. *Drugs*. 2020. 80: 1607-1613.
- McGregor BA, Sonpavde G. Enfortumab Vedotin, a fully human monoclonal antibody against Nectin 4 conjugated to monomethyl auristatin E for metastatic urothelial Carcinoma. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019. 28: 821-826.
- Mullard A. FDA approves ADC Therapeutics' loncastuximab tesirine, ushering in a new cytotoxic payload. *Nat Rev Drug Discov*. 2021. 20: 414.
- Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, et al. DS-8201a, A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res*. 2016. 22: 5097-5108.
- Park BJ. ADC. the war searching optimum combination of antibody-linker-payload. *Health Care Herb Hit News*. 2021. 7. 27.
- Seo YS. Celltrion invests 47 million dollars to Iksuda Therapeutics to have ADC. *BioSpectator*. 2021. 6. 7.
- Shin SH, Park MH, Byeon JJ, et al. Market Trends of antibody-drug conjugate and its new platform technologies. *Yakhak Hoeji*, 2018. 62: 158-170.
- Su D, Zhang D. Linker Design Impacts Antibody-Drug Conjugate Pharmacokinetics and Efficacy via Modulating the Stability and Payload Release Efficiency. *Front Pharmacol*. 2021. 12: 687926.
- Tai YT, Mayes PA, Acharya C, et al. Novel anti-B-cell maturation antigen antibody-drug conjugate (GSK2857916) selectively induces killing of multiple myeloma. *Blood*. 2014. 123: 3128-3138.

Urquhart L. Market watch, Top drugs and companies by sales in 2017. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2018. 17: 232.

Yoo JH. The war against cancer. ADC (antibody-drug conjugate) is coming. *Chosun Daily*. 2020. 9. 24.

Zhang X, Liu X, Zhou D, Zheng G. Targeting anti-apoptotic BCL-2 family proteins for cancer treatment. *Future Med Chem*. 2020. 12: 563-565.

Zhou Q. Site-Specific Antibody Conjugation for ADC and Beyond.

Biomedicines. 2017. 5: 64.

<https://doi.org/10.15616/BSL.2021.27.3.121>

Cite this article as: Kwon SI. Market Trend and Current Status of the Research and Development of Antibody-Drug Conjugates. *Biomedical Science Letters*. 2021. 27: 121-133.