

항체-약물 접합체의 개발 및 최신 동향

홍유동², 강경곤², 정재윤², 하석진^{1,2}, 임광석^{1,2*}

Antibody-Drug Conjugates: Development and Advances

Yudong Hong², Kyoung-Gon Kang², Jae-Youn Jung², Suk-Jin Ha^{1,2}, and Kwang Suk Lim^{1,2*}

Received: 2 February 2021 / Revised: 29 March 2021 / Accepted: 29 March 2021

© 2021 The Korean Society for Biotechnology and Bioengineering

Abstract: Biopharmaceutical drugs have strong therapeutic effect in various diseases such as autoimmune diseases, rheumatism and cancer due to their target specific recognition and low side effects. In particular, the most representative antibodies among biopharmaceuticals are widely used for targeted drug delivery, diagnosis and treatment. Moreover, antibody-drug conjugate (ADC) have been developed by many researchers and biopharmaceutical companies. An antibody-drug conjugate, one of the new bio anticancer drugs is composed of an antibody, cytotoxic drug and chemical linker. Antibodies accurately recognize the target cancer, and drugs induce apoptosis or death of the cancer cells. Linkers stably connects the antibody and drug until ADC go to the target cancer cells. In order to develop an ADC, it is important to correctly configure each component. Recently, the 9th ADC was approved by food and drug administration (FDA) and a lot of development of new ADC is underway. The development of ADC is expected through the introduction of new antibodies including bi-specific and drugs with new anticancer mechanisms.

Keywords: antibody-drug conjugate, antibody engineering, cancer immunotherapy, inhibitors, targeted delivery

1. INTRODUCTION

바이오횰약품은 유전자재조합 및 세포배양 등 생물공학 기

¹강원대학교 문화예술공과대학 생물공학과

¹Department of Biotechnology and Bioengineering, Kangwon National University, Chuncheon 24341, Korea

Tel: +82-33-250-6279, Fax: +82-33-243-6350

E-mail: kslim@kangwon.ac.kr

²강원대학교 문화예술공과대학 바이오헬스기기 융합기술 협동과정

²Interdisciplinary Program in Biohealth-machinery convergence engineering, Kangwon National University, Chuncheon 24341, Korea

술을 이용하여 사람이나 다른 생물에서 유래된 것을 원료 또는 재료로 하여 만든 의약품이다 [1,2]. 바이오의약품은 생물에서 유래한 물질로 제조하기 때문에 화학합성의약품과 달리 체내 대사산물이 없고, 특이적으로 작용하여 독성이 낮으며 희귀, 난치성 질환에 대해 치료효과가 뛰어나다 [3]. 이와 같은 장점으로 의약품시장에서 바이오의약품의 매출은 점점 증가해 2024년에는 3,880억 달러에 달하고 전체 의약품 대비 바이오의약품 매출의 비중은 32%를 차지할 것으로 전망된다 [4,5]. 바이오의약품의 종류에는 성분에 따라 유전자 치료제, (재조합)단백질치료제, 항체치료제, 백신 및 세포치료제 등이 있다. 이 중에서도 항체치료제는 항체 특유의 표적 특이적 인지 능력을 바탕으로 표적 항원에 선택적으로 결합할 수 있기 때문에 오래전부터 치료제로 연구 개발되어왔다 [3,6]. 단일클론항체는 지난 30년 동안 많은 연구가 이루어져 왔으며 1986년 단일클론항체의 약물 승인 이후 2017년 기준으로 약 60개의 치료용 항체가 미국식품의약품안전청 (Food and Drug Administration, FDA)의 임상 승인을 받았다 [7,8]. 항체공학 및 유전공학의 발전으로 항체 치료제는 마우스 단일클론항체(mouse monoclonal antibody)로 시작하여 키메라 재조합 항체(chimeric recombinant antibody), 인간화 항체(humanized antibody), 및 인간 항체(human antibody)로 발전해 왔다. 최근에는 이중 특이적 항체(bispecific antibody), 단일사슬가변단편(single chain variable fragment, scFv) 및 항체-약물 접합체(antibody-drug conjugate, ADC) 등이 개발되어 항체 치료제의 효과를 더욱 높이고 있다 [3,9,10]. 이와 같은 연구 성과와 기술개발로 인해 항체의약품 시장의 규모는 빠른 속도로 커지고 있으며, 2019년 전 세계 상위매출 의약품 10개 중에 무려 7개의 항체치료제가 포함되었다 [11].

항체는 항원을 표적으로 하여 진단, 치료 및 분석 등 다양한 분야에 활용되고 있다. 특히 항체의 표적에 대한 선택적 인지 능력을 기반으로 약물 전달에 많이 활용되고 있는데 그 중 대표적인 시스템이 항체-약물 접합체(antibody-drug conjugate, ADC)이다 [12,13]. ADC는 이름에서 알 수 있듯이 항체

(antibody), 약물(drug or payload), 그리고 이를 화학적으로 접합해주는 링커(linker)로 구성되어 있다. ADC는 항체를 통해 접합된 약물을 표적에 정확히 전달하여 부작용을 낮추고 그 효과를 높여 우수한 약효를 기대할 수 있다. 항체 의약품 시장의 성장 및 항체 공학의 발달과 함께 ADC 역시 빠른 속도로 성장하고 있는데 다음 장에서는 바이오의약품 시장 동향과 그 속에서 ADC의 성장을 확인해 보고자 한다.

2. 바이오의약품 시장 동향과 ADC

세계 의약품 시장 규모는 계속해서 증가하고 있으며 2019년 약 8,440억 달러에서 2024년 1조 1,810억 달러로 연평균 약 6.9%의 고성장을 전망하고 있다 [11,14]. 의약품은 제조 방식에 따라 합성 의약품과 바이오의약품으로 나뉘는데 최근 들어 생명공학 기술의 발전으로 업계에서는 점점 바이오의약품 개발에 힘을 쏟고 있는 추세이며 그 중에서도 항체의약품 시장이 가장 주목받고 있다. 이를 보여주듯 2010년 1,290억 달러로 18%였던 바이오의약품의 비중이 지속적으로 증가해 2018년에는 2,430억 달러로 28%를 차지하였다. 처음으로 매출액 상위 100대 의약품 중에서 바이오의약품의 비중이 50%를 넘어갔으며 화학의약품의 매출액을 추월하였다 [4,11]. 더 나아가 연평균 8.5%의 성장률로 2024년에는 32%를 차지할 것으로 예상하고 있다. 의약품 시장 중에서도 항암제 시장이 가장 큰 것으로 알려져 있다. 전 세계 사망 원인 중 암이 두 번째 주요 원인으로 약 960만명(2018년 기준)의 사망자가 발생한 것으로 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서 발표했다. 이는 전 세계 사망자의 6명 중 1명은 암에 의한 것으로 매우 위험한 질병이다 [15]. 이로 인해 항암제 시장의 규모는 계속 증가하였으며, 2021년에는 약 1,613억 달러의 규모가 예상된다 [16].

그 중 항체-약물 접합체 시장규모는 2017년 15.5억 달러에서 꾸준히 성장하여 2025년에는 75억달러, 2030년에는 150억 달러 이상에 달할 것으로 전망된다 [17,18]. 또한 65세 이상 인구는 2050년까지 전체 인구의 16%에 이를 것으로 예상되고 있어 점점 더 많은 질병과 암이 발병할 위험이 커지고 있어 앞으로의 시장은 점점 더 커질 것으로 생각된다. 2015년부터 항체 신약 접합체 및 관련 기술과 관련된 11,000 개 이상의 특허가 출원 또는 승인되었으며 현재 FDA의 승인을 받은 ADC는 2020년 기준 9개가 있으며 전임상 개발에는 200개가 넘는 ADC가 있다. 현재 Kadcyla® (Trastuzumab emtansine, T+DM1)이 가장 큰 비중을 차지하고 있으며, 그 뒤를 Adcetris® (Brentuximab vedotin)가 잇고 있다 [18,19]. 향후 예측을 보면 2019년도에 승인을 받은 Enhertu® (trastuzumab+deruxtecan)과 Trodelvy® (sacituzumab govitecan)의 빠른 성장을 알 수 있다. ADC의 성공적인 개발은 우수한 항암 효과와 함께 개발사에 큰 시장을 갖게 해주기 때문에 많은 다국적제약사 및 벤처기업들이 자신들만의 독자 플랫폼 기술을 바탕으로 ADC를 개발하고 있다. 다음 장에서는 이처럼 바이오의약품

시장에서 많은 관심을 받고 있는 ADC에 대해 자세히 살펴보고자 한다.

3. ADC 구조

ADC를 구성하는 요소에는 항체(antibody), 약물(drug or payload), 그리고 이를 화학적으로 연결해주는 링커(linker)가 있다 (Fig. 1) [12,13]. ADC가 치료제로 작용하기 위해서는 세 가지 구성요소가 서로 잘 조합되어야 하는데 각 구성요소가 갖고 있어야 하는 대표적인 기능은 다음과 같다. 첫째, 항체는 종양 세포 표면의 항원 또는 수용체를 선택적으로 인지하여 정확하게 표적으로 이동할 수 있어야 한다. 둘째, 항체와 함께 이동한 약물은 종양 세포 내로 도입되면 약물의 표적에 결합하여 종양세포의 사멸을 유도할 수 있어야 한다. 셋째, 항체와 약물이 종양 세포를 인지하고 세포 내로 도입되는 과정에서 링커는 항체와 약물을 안정적으로 결합하고 해리되는 기능을 갖고 있어야 한다. 이와 같이 ADC를 구성하고 있는 각 요소의 역할 및 조건이 중요함을 알 수 있다 [20].

3.1. 항체(antibody)

강력한 세포독성약물을 특정 암세포에만 전달하기 위해서는 표적화할 항원을 결정하는 것이 ADC 개발의 첫 번째 주요 단계이다 [7,21]. 항체를 사용함으로써 표적에 대한 높은 특이성과 긴 반감기로 장기적인 전신 순환을 가능하게 하는데 이로 인해 세포독성약물을 종양세포에만 선택적으로 축적 가능하게 하고 정상조직의 노출을 최소화해 손상을 줄여 부작용을 줄이고 치료효과를 증가시킬 수 있다. 이를 위해 종양세포를 특정할 수 있는 표적 항원을 찾아야 하는데 다음과 같은 조건이 필요하다. 첫 번째로 표적 항원은 종양 세포 표면에서 균일하게 과발현 되어야 하며 정상 세포에서는 상대적으로 발현이 적거나 없어야 한다. 대표적인 예로 Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) 수용체가 있으며 HER2 양성 유방암에서는 정상 세포보다 100배 이상 더 많이 발현이 되는 것으로 알려져 있다 [21,22]. 그래서 항체를 만

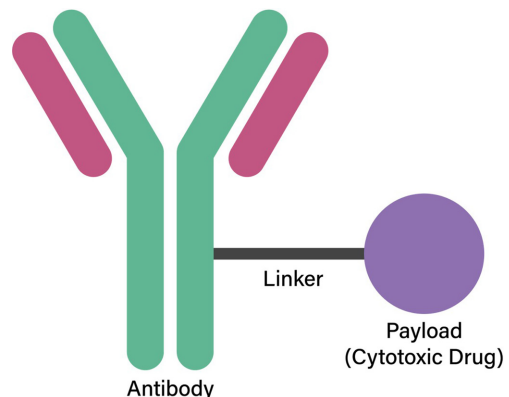


Fig. 1. Structure of Antibody-Drug Conjugates (ADC)

들기 전에 다양한 프로파일링을 통해 표적 항원의 종양 발현을 분석하여 특정 항원의 과발현을 확인하면 이 항원을 인식하는 단일 클론 항체를 생성한다. 두 번째는 항원에 대한 결합력인데 수용체를 매개로 내재화가 일어나는 항체의 특징으로 인해 항원의 에피토프 (epitope)에 결합하는 힘이 강할수록 더 많은 내재화가 일어날 수 있어 치료효과를 증가시킬 수 있기 때문이다. 추가적으로 낮은 면역원성이 있다. 초기에는 쥐를 통해 항체를 생산한 항체를 사용하여 1세대 ADC를 생산했다. 1세대 ADC는 인간에게 쥐의 항체를 주입하였는데 투여한 mouse antibody에 대한 인체내 면역 반응으로 인한 부작용 및 항체 중화작용이 발생하여 항암 효과를 보기 어려웠다. 면역 반응에 대한 문제점은 유전공학 기술의 발전에 따라 키메라 항체 (chimeric antibody), 인간화 항체 (humanized antibody) 및 완전 인간 항체 (human antibody)를 제조하게 되면서 많은 개선을 보였다 [7].

3.2. 링커 (linker)

링커는 항체와 세포독성약물을 접합시켜주는 역할로 ADC에서 가장 중요하고 복잡하다. 링커는 표적세포까지 세포독성약물을 항체에 안정적으로 접합시키고 표적 세포 내 도입 후에는 세포 내 환경(pH, 효소 농도 등)에 의해 절단됨으로써 항체에서 세포독성약물이 방출될 수 있게 한다 [12, 20]. 세포독성약물을 운반하는 링커가 불안정하면 표적 세포에 도달하기 전에 세포독성약물이 절단되어 표적 세포에 작용하는 약물 효율이 감소할 수 있고, 정상세포에도 작용하여 부작용이 생길 가능성이 있다. 가장 이상적인 링커는 혈장내 안정성이 우수하고, 적절한 환경에서 표적 세포로 세포독성약물의 방출을 가능하게 하는 링커로 ADC 개발을 하기 위한 주요 과제 중 하나이다. 현재 일반적으로 사용되는 링커는 크게 절단성 (cleavable)과 비절단성 (non-cleavable) 링커로 구분되며 대표적으로 절단성 링커 종류에는 acid-labile, oxidation-reduction reaction과 enzyme labile 링커가 있고, 비절단성 링커에는 thioether 링커가 있다 (Table 1).

3.2.1. Cleavable linker (절단성 링커)

3.2.1.1. A. Acid-labile linker

Acid-labile 링커는 화학적으로 불안정한 링커로 ADC 개발 초기에 개발되어 안정성이 낮지만 지금도 사용되고 있다. 대표적인 링커는 hydrazone 링커로 혈액의 중성 환경인 pH 7.3~7.5에서는 안정적이지만 종양세포 주변 (pH 6.5~7.2)이나 세포내 내재화가 일어나 엔도솜 (pH 5.0~6.5)과 리소솜

(pH 4.5~5.0)같은 약산성 환경에서 가수분해되어 약물을 방출하는 메커니즘을 갖고 있다 [23, 24]. 그러나 산성 상태는 종양 미세환경에 국한되어 있지 않고 종종 세포외부에서도 발견되기 때문에 비특이적 약물 방출이 일어날 수 있다. FDA가 최초로 승인한 ADC인 Mylotarg®가 hydrazone 링커를 사용한 대표적인 예이며 혈장에서의 안정성이 낮아 2010년 미국시장에서 철수하였으나 2017년 다시 재승인이 이루어졌다 [25]. 최근에는 Silyl ether 링커가 연구되고 있는데 혈장에서 높은 안정성을 가지며 혈장 반감기는 7일 이상으로 2~3일인 hydrazone 보다 크게 개선되어 새로운 링커로 기대되고 있다 [26].

3.2.1.2. B. Oxidation-reduction reaction linker

Disulfide 링커도 화학적으로 불안정한 링커의 한 종류로 산화-환원 반응을 기반으로 한다. 내재화 된 ADC는 효소에 의해 항체가 분해된 뒤 이황화 교환이나 글루타티온과 같은 환원제를 통해 링커가 분해되면서 약물이 방출된다. 글루타티온 (glutathione)은 저분자량 티올로 세포 증식 및 사멸 조절을 하며 염증 및 산화 스트레스 등으로부터 세포를 보호하는 항산화제로 알려져 있다 [27]. 글루타티온은 세포내에서 0.5~10 mM의 농도로 존재하나 저산소 상태인 종양에서는 최대 1000배 높은 농도로 존재한다 [28,29]. 혈장에서는 낮은 농도 (2~20 μM)로 존재하여 disulfide 링커는 높은 혈장 안정성을 가짐으로써 비특이적 약물방출이 줄어들어 상대적 안전하게 종양 특이적으로 반응하는 링커이다 [30].

3.2.1.3. C. Enzyme-labile linker

Peptide 링커는 단백질 분해 효소에 민감한 링커로 혈장에서 pH의 영향을 덜 받고, 혈장 내 단백질 분해 효소 억제제가 존재해 단백질 분해 효소의 영향을 거의 받지 않아 우수한 혈장 안정성을 가지며 7~10일의 반감기를 가진다 [29]. 단백질 분해 효소에는 대표적으로 cathepsin B가 있으며 세포 내에 존재한다. Cathepsin B는 침습성 및 전이성 암과 같은 특정 종양 조직과 관련이 있고 높은 수준으로 존재한다 [30,31]. Peptide 링커는 ADC가 리소솜에 내재화되면 단백질 분해 효소에 의해 인식되고 절단되는 dipeptide 또는 tetrapeptide로 구성된다. Tetrapeptide는 개발 초기에 사용되었으며 비교적 느린 약물 방출 및 소수성 약물과 결합하여 응집이 일어날 수 있는 한계가 나타났다. 이러한 문제는 Val-Cit, Phe-Lys, Val-Lys 및 Val-Ala과 같은 dipeptide linker의 개발로 해결되었으며 Adcetris®, Vedotin®과 같은 몇몇 ADC에 성공적으

Table 1. Linkers for antibody-drug conjugates

Linker type		Mechanism of Action	Example
Cleavable	Acid-labile	Acidic environment in the cytoplasm	Hydrazone, Silyl ether
	Oxidation-reduction reaction	Redox reaction by intracellular glutathione	Disulfide
	Enzyme labile	Hydrolyzed by intracellular proteolytic enzymes	Peptide, β-glucuronide
Non-cleavable		Degradation of antibodies	Thioether

로 적용되었다.

β -glucuronide 링커는 리소솜 내의 당분해효소인 β -glucuronidase에 의해 가수 분해되어 세포독성 약물을 방출하는 링커로 SeattleGenetics 사에 의해 2006년에 도입되었다 [32, 33]. β -glucuronidase는 리소솜 내부에 풍부하게 존재하며 일부 종양에서 과발현되는 것으로 알려져 있다. 이 효소는 낮은 pH에서 활성이 높으나 중성 pH에서는 10 %로 떨어지는데 이러한 특성으로 인해 β -glucuronide 링커를 가진 ADC는 혈장에서의 안정성이 향상되어 표적 외에서 약물이 방출되는 것을 방지한다. β -glucuronide 링커의 혈장 안정성을 확인하기 위해 Val-Cit 링커와 함께 쥐 혈장에서 실험을 진행하였을 때 각각 7일 후 89 %와 50 % 미만으로 β -glucuronide 링커가 훨씬 안정한 것으로 나타났으며 반감기는 약 81일과 6일로 측정되었다. 또한 β -glucuronide 링커를 가진 ADC는 세포독성약물을 고용량(최대 8개)으로 결합하였음에도 높은 안정성과 효능을 나타냈다.

3.2.2. Non-cleavable linker

비절단성 링커에는 Thioether 링커가 대표적인데 절단성 링커와 비교하여 더 높은 혈장 안정성을 갖고 있다. 비절단성 링커는 절단성 링커와는 다르게 링커 자체의 분해가 일어나지 않기 때문에 ADC 형태로 세포내 도입 이후에 항체의 분해가 이루어져야 약물의 방출이 가능한 특성을 갖고 있다. 이렇게 방출된 약물은 전하를 띠며 주변 세포로 확산(bystander effect, 방관자 효과)이 일어날 가능성이 낮다. 주변 세포에 대한 독성은 나타내는 방관자 효과는 없지만 표적 세포 내재화 후 표적 세포에만 효과가 나타나기 때문에 상대적으로 안전성이 높다는 것을 의미하며 비절단성 링커에 의해 제조된 ADC는 표적 세포내 생물학적 기전에 더 의존적임을 알 수 있다. 많은 연구에서 비절단성 링커를 갖는 ADC가 높은 안정성과 효능을 보여 ADC 개발을 위한 링커로 활용되고 있으며 현재 이 기술이 적용된 ADC는 Kadcycla[®]가 있다 [34].

3.3. Payload (cytotoxic drug)

ADC 구성에서 payload에 해당하는 cytotoxic drug은 암세포를 사멸하는 중요한 역할을 하며 약효를 나타내는 매우 중요한 구성요소이다 [4,13]. 초기 ADC는 독소루비신(doxorubicin) 및 빈블라스틴(vinblastine)과 같은 상대적으로 낮은 세포 독성을 갖는 저분자 항암제를 사용하였고 항암 효능 역시 낮았다. 그래서 더 강력한 세포독성약물을 ADC에 도입했으나 대부분은 독성이 너무 강하고 방관자 효과로 인해 정상세포에도 영향을 미쳤다. 또한 항체에 영향을 적게 주면서 약물을 결합하여야 하기 때문에 운반할 수 있는 payload의 양은 한정적이다. 이는 ADC에 적용하기 위한 세포독성약물은 낮은 농도(nM 또는 pM)에서 대부분의 종양세포를 죽일 수 있어야 하며, 약물 방출 조절이 되면서 치료효과를 나타낼 필요가 있음을 나타낸다. 따라서 payload로 적용할 수 있는 세포독성약물은 매우 다양함을 알 수 있는데 무엇보다 면역원성

Table 2. Mechanisms of cytotoxic drugs

Type	Cytotoxic drug	Mechanism of Action
DNA binding drug	Calicheamicins	DNA cleavage
	Duocarmycins	DNA minor groove alkylating agent
	PBD dimers	DNA minor groove cross-linker
Microtubule inhibitors	Auristatins	Tubulin polymerase inhibitor
	Maytansines	Tubulin depolymerisation

이 낮아야 하며 체내 순환 중에 안정적인 특성을 갖고 있어야 한다. 안정하지 않은 cytotoxic payload는 conjugate 또는 보관하는 동안 약물의 변형이 올 수 있기 때문이다. 현재 승인 또는 임상중인 ADC에서 사용되는 세포독성약물은 크게 미세소관 파괴 약물과 DNA 변형 약물 2가지로 나뉘며 최근 topoisomerase inhibitor 약물이 승인을 받으면서 다양한 기전의 약물에 대한 관심이 높아지고 있다 (Table 2).

3.3.1. DNA 변형 약물

Calicheamicin은 토양 미생물인 *Micromonospora echinospora* ssp의 발효액에서 자연적으로 발생하는 매우 강력한 DNA 손상 물질로 DNA의 홈에 결합하면 환원되어 1,4-dehydrobenzene 라디칼 중간체를 형성한 다음, deoxyribose 고리에서 수소를 제거하여 DNA 가닥을 끊는다. Calicheamicin은 여러 ADC에서 사용되고 있으며 gemtuzumab ozogamicin과 inotuzumab ozogamicin이 대표적이다 [35]. Duocarmycin과 PBD (pyrrolobenzodiazepine)는 현재 임상 개발의 초기 단계에 있으며 주목할 만한 화학 치료제이다 [36]. Duocarmycin은 DNA 가닥의 N3 위치에서 아데닌 잔기를 알킬화하여 세포 독성을 발휘하며 최근 이를 이용한 duocarmycin-trastuzumab (SYD983)이 개발되었다. PBD는 방선균에 의해 자연적으로 생성되며 DNA 홈의 특정 서열에 공유 결합하여 PBD의 C11과 구아닌 염기의 N2 사이에 아민 결합을 형성하는데 DNA 구조를 파괴하지는 않지만 DNA-PBD의 형성으로 전사 및 번역과 같은 주요 DNA 기능을 방해한다. 현재 임상 시험중인 Seattle Genetics 사의 SGN-CD70A, SGN-CD 33A 및 SGN-CD123A에 ADC 약물로 PBD dimer SGD-1882를 사용하고 있으며 방관자 살해에 관여하는 것으로 밝혀졌다. 더 나아가 indolino benzodiazepines (IGN)과 pyridine benzodiazepines (PDD) 과 같은 새로운 DNA 상호 작용제가 개발 중에 있다 [37,38].

3.3.2. 미세소관 억제제

미세소관 억제제인 auristatin과 maytansine은 세포독성약물로 널리 사용되고 있다. Auristatin은 *Dolabella auricularia* (썰기 바다 토끼) 추출물에서 분리된 해양 천연물 (dolastatin 10)의 수용성 합성 유사체이다 [39,40]. 이 화합물은 바다 토끼에 영양을 공급하는 시아노박테리아인 *Symploca hydroides* 와 *Lyngbya majuscula* 에서도 발견되었다. Dolastatin 10은 매우 낮은 농도(IC 50 nM 이하)에서 광범위한 암세포주 및 고형 종양에 대해 활성을 띠는 것으로 밝혀졌다. Dolastatin 10

은 미세소관 합성과 GTP (guanosine triphosphate) 가수 분해를 억제하여 G2/M 단계에서 세포 주기를 정지시켜 세포 사멸을 유도한다. Seattle Genetics 사에서 auristatin 유도체인 monomethyl auristatin E (MMAE)와 monomethyl auristatin F (MMAF)를 개발하여 여러 ADC에서 세포독성 약물로 사용되고 있다 [39]. MMAE는 세포막을 침투할 수 있어 항원 발현과 무관하게 주변 세포를 통해 확산되는 방관자 살해를 촉진할 수 있다. 대조적으로 MMAF는 MMAE보다 친수성을 띠어 세포막을 침투하지 못하고 독성이 낮다. Maytansinoid 유도체인 DM1 및 DM4는 Immunogen 사에 의해 개발된 미세소관 억제제이다. 에티오피아 관목인 *Maytenus ovatus* 및 *Maytenus serrata* 의 껍질에서 분리된 유사분열 억제제인 maytansine은 vinca alkaloids와 동일한 미세소관 결합 부위 및 작용 기전을 공유하여 G2/M 단계에서 세포 주기를 정지시킨다.

4. FDA approved ADC

2021년 현재 FDA의 승인을 받은 ADC 의약품은 총 9개로 최

근 3년간 7개의 의약품이 승인을 받을 만큼 많은 연구가 진행되고 있음을 알 수 있다 (Fig. 2, Fig. 3) [41]. 현재까지 승인 받은 9개의 ADC 의약품의 특성 및 적응증 등에 대해 알아보 고자 한다 (Table 3).

4.1. Adcetris® (brentuximab vedotin, Seattle Genetics/ Takeda)

Adcetris®는 anti-CD30인 brentuximab을 가지며 미세소관을 파괴하는 monomethyl auristatin E (MMAE)를 Val-Cit 링커로 연결한 ADC의약품이다 [42,43]. Adcetris®는 세포로 수용체 매개 내재화가 일어나면 단백질 가수 분해에 의해 링커는 분해되고 MMAE를 방출하여 세포 사멸을 유도한다 (Fig. 3(a)). 호지킨 림프종 (Hodgkin lymphoma) 및 역형성대세포림프종 (anaplastic lymphoma kinase, ALK)에 대한 치료제로 2011년 8월 FDA의 승인을 받았으며, 피부 T 세포 림프종 치료를 받은 환자에 대한 사용 승인을 2017년 11월에 받았다. 또한 화학 요법과 병행하여 이전에 치료되지 않은 III 기 또는 IV 기 호지킨 림프종을 가진 성인 환자 치료를 승인 (2018년 3월) 받았으며 특정 유형의 말초 T 세포 림프종이 있는 환자를 위한 화학요법과의 병용요법 승인 (2018년 11월)을 받았다 [44].

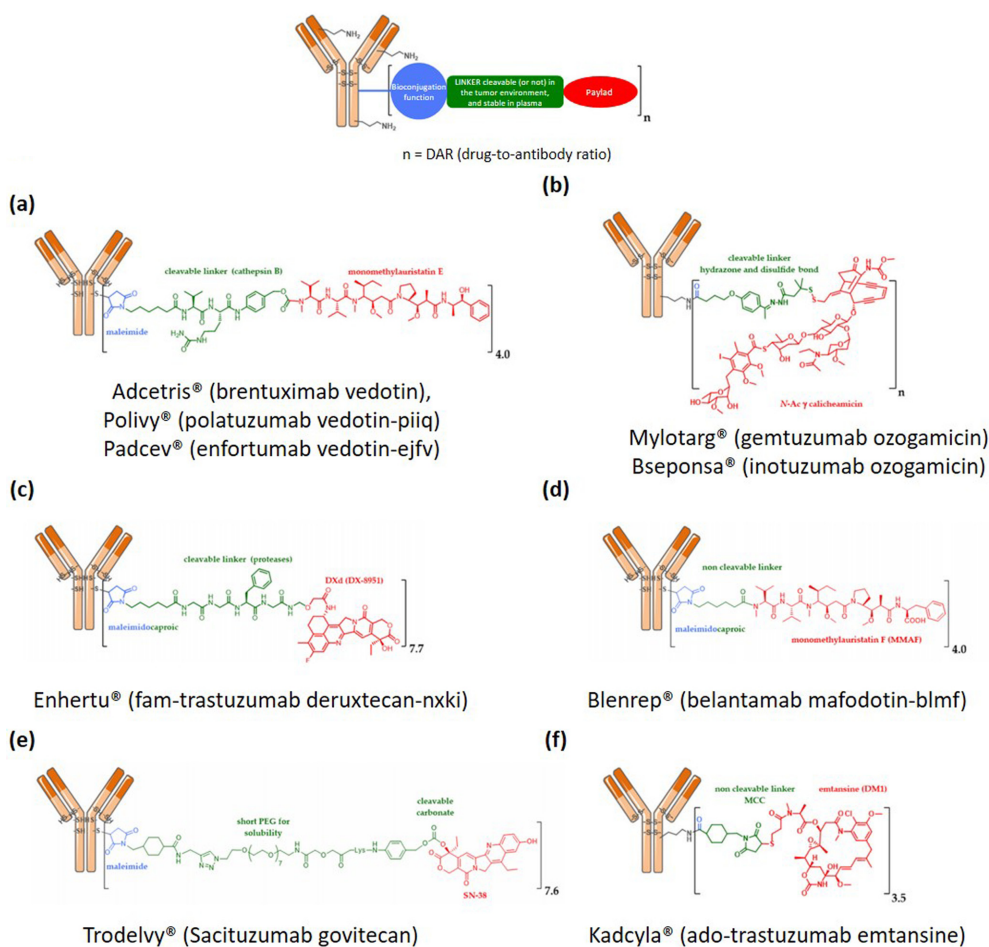


Fig. 2. Structure of FDA approved antibody-drug conjugates [41]. (a)Structure of Adcetris®, Polivy® and Padcev®. (b)Structure of Mylotarg® and Besponsa®. (c)Structure of Enhertu®. (d)Structure of Blenrep®. (e)Structure of Trodelvy®. (f)Structure of Kadcylla®.

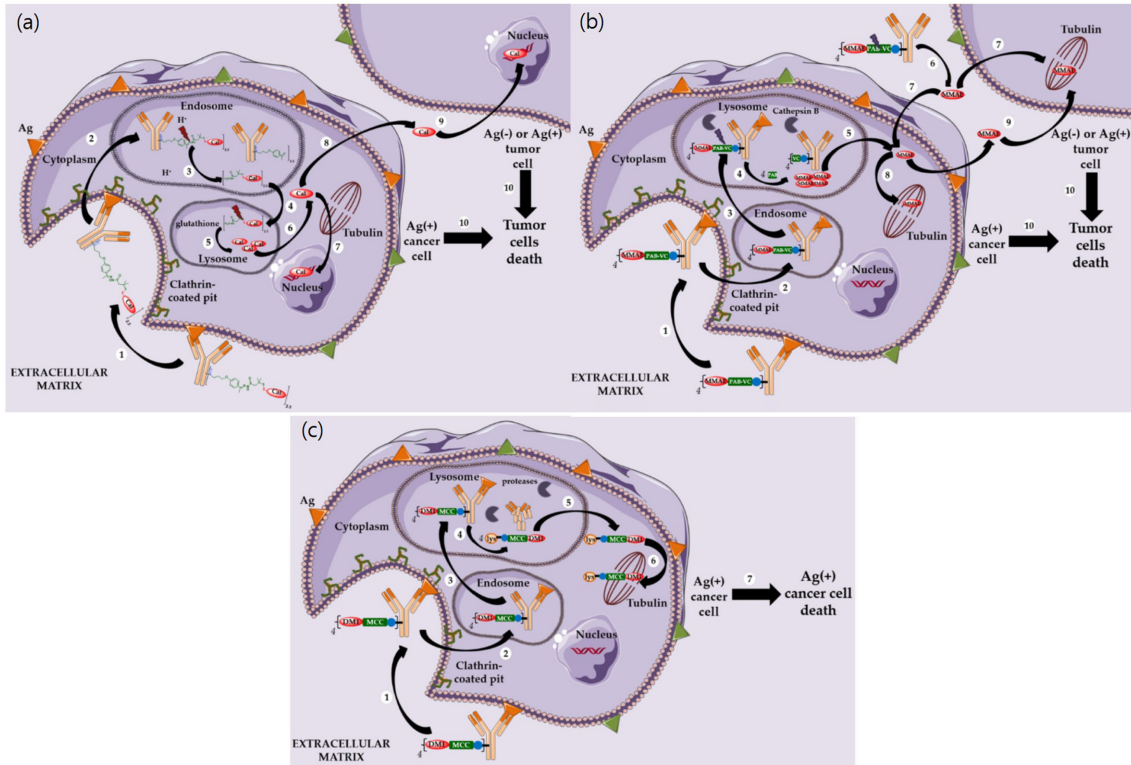


Fig. 3. Mechanism of action of FDA approved antibody-drug conjugates [41]. (a) Mechanism of action: Adcetris®, Polyvy®, Padcev® (b) Mechanism of action: Mylotarg®, Bespona®. (c) Mechanism of action: Kadcyla®.

Table 3. ADC currently approved by the FDA

Approval date	Company	Trade name	Drug	Target	Linker	Payload	Indication
11.08.19	Seattle genetics	Adcetris	brentuximab vedotin	CD30	val-cit	MMAE	HL, sALCL, MF, CTCL, pcALCL
13.02.22	Roche	Kadcyla	ado-trastuzumab emtansine	HER2	SMCC	DM-1	HER2-positive metastatic breast cancer(2 nd treatment)
17.08.17	Pfizer	Bespona	inotuzumab ozogamicin	CD22	AcBut	ozogamicin	CD22 positive ALL
17.09.01	Pfizer	Mylotarg	gemtuzumab ozogamicin	CD33	AcBut	ozogamicin	CD33 positive AML
19.06.10	Roche	Polivy	polatuzumab vedotin	CD79b	val-cit	MMAE	DLBCL
19.12.18	Seattle genetics/ Astellas	Padcev	enfortumab vedotin	Nectin-4	mc-val-cit	MMAE	Metastatic Bladder Cancer
19.12.20	AZN/Daiichi-Sankyo	Enhertu	fam-trastuzumab deruxtecan-nxki	HER2	tetrapeptide	deruxtecan	HER2-positive metastatic breast cancer(3 rd treatment)
20.04.22	Immunomedics	Trodelyv	sacituzumab govitecan-hziy	TROP2	Carbonate	SN-38	Metastatic Triple Negative Breast Cancer
20.08.05	GSK	Blenrep	belantamab mafodotin	BCMA	mc	MMAF	Multiple myeloma

4.2. Bespona® (inotuzumab ozogamicin, Pfizer)

Bespona®는 anti-CD22인 inotuzumab과 세포독성제인 ozogamicin을 AcBut 링커로 연결한 ADC의약품이다 [45,47]. Bespona®는 세포로 수용체 매개 내재화가 일어나면 링커는 리소좀의 산성 환경에 의해 분해되고 ozogamicin은 핵으로 이동하여 DNA를 분해한다 (Fig. 3(b)). 2013년 5월 재발성 또는 불응성 CD22+ 공격성 비호지킨 림프종(non-hodgikin lymphoma) 환자에서 III형 시험이 집중적인 고용량 화학 요법

의 후보가 아닌 효과 없음으로 끝났다. 하지만 2017년 유럽위원회와 FDA로부터 재발성 또는 불응성 CD22+ B 세포 전구체 급성 림프구성 백혈병 치료제(B-cell acute lymphoblastic leukemia)로 승인받았다 [48].

4.3. Mylotarg® (gemtuzumab ozogamicin, Pfizer)

Mylotarg®는 anti-CD33인 gemtuzumab과 세포독성 유도체 calicheamicin를 AcBut 링커로 연결한 접합체이다. Mylotarg®

이 세포로 수용체 매개 내재화가 일어나면 링커는 리소좀의 산성 환경에 의해 분해되고 calicheamicin은 핵으로 이동하여 DNA를 분해한다 (Fig. 3(b)) [25,46,49]. 2000년 FDA로부터 급성골수성백혈병이 재발된 60세 이상의 환자 또는 표준 화학 요법이 적용될 수 없는 사람들에게 사용하기 위해 가속 승인 절차에 따라 승인받았다 [50,51]. 승인 후 1년 이내에 골수이식이 없을 때 정맥 폐색 질환의 위험을 증가시키는 것으로 확인되어 FDA는 Mylotarg®에 대해 블랙박스 경고가 추가되었다. 무작위 3상 비교 대조 시험 (SWOG S0106)은 2004년 FDA 가속 승인 절차에 따라 Wyeth에 의해 시작되었다. 하지만 초기 독성에 대해 평가된 환자 중 Mylotarg® 요법 그룹이 표준 요법 그룹에 비해 치명적 독성율이 높아 이 연구는 중단되었다. 2010년 6월 Wyeth는 FDA의 요청에 따라 시장에서 철회되었다. 2017년 Wyeth는 이전 시험의 meta-analysis와 급성골수성백혈병을 가진 280 명의 노인을 대상으로 공개 3상 임상 시험인 ALFA-0701 임상 시험의 결과를 바탕으로 미국 및 EU 승인을 위해 다시 신청했다. 2017년 9월 FDA와 유럽연합으로부터 승인을 받았다 [52].

4.4. Kadcyla® (ado-trastuzumab emtansine, Roche/Genentech)

Kadcyla®는 anti-HER2인 trastuzumab과 세포독성약물 DM-1을 SMCC 링커로 연결한 접합체이다 [13,22,34]. Kadcyla®가 세포로 수용체 매개 내재화가 일어나면 링커는 리소좀의 산성 환경에 의해 분해되고 DM-1이 tubulin과 결합되어 암세포의 유사 분열 정지 및 사멸이 일어난다 (Fig. 3(c)). 2013년 FDA, 영국, 및 EU로부터 HER2 양성 및 전이성 유방암 환자의 치료제로 승인을 받았다 [53,54]. 2019년 FDA로부터 neoadjuvant taxane 및 trastuzumab으로 치료 후 잔류 침습성 질환이 있는 HER2 양성 초기 유방암 환자의 보조 치료제로도 승인을 받았다.

4.5. Polivy® (polatuzumab vedotin, Roche)

Polivy®는 anti-CD79b인 polatuzumab과 미세 소관을 파괴하는 MMAE를 val-cit 링커로 연결한 접합체이다. 세포로 수용체 매개 내재화가 일어나면 리소좀 단백질 분해 효소에 의해 링커가 분해되어 MMAE가 방출되고 세포의 분화를 저해하여 세포자멸사를 유도한다 (Fig. 3(a)) [55,56]. 또한 bendamustine, rituximab과 병용 투여를 통해 대형 B세포 림프종 (Large B cell lymphoma) 확산 치료제로 FDA (2019년 6월) 및 유럽연합 (2020년 1월)의 승인을 받았다 [57].

4.6. Padcev® (enfortumab vedotin, Seattle genetics/Astellas)

Padcev®는 anti-Nectin-4인 enfortumab과 미세 소관을 파괴하는 MMAE를 mc-val-cit 링커로 연결한 접합체이다. 세포로 수용체 매개 내재화가 일어나면 리소좀 단백질 분해 효소에 의해 링커가 분해되어 MMAE가 방출되고 세포의 분화를 저해하여 세포자멸사를 유도한다 (Fig. 3(a)) [58,59]. 임상 1상 결과가 2016년에 보고되었으며, PD-1 또는 PD-L1억제제 및 platinum-containing chemotherapy를 받은 진행성 또는 전

이성 요로상피세포암 (urothelial Carcinoma) 환자에 대한 치료제로 승인을 2019년 12월 FDA로부터 받았다 [60].

4.7. Enhertu® (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki, Daiichi-Sankyo/AstraZeneca)

Enhertu®는 anti-HER2인 trastuzumab과 Topoisomerase I 억제제인 deruxtecan을 tetrapeptide 링커로 연결한 접합체이다 [61,62]. 세포로 수용체 매개 내재화가 일어나면 리소좀 효소에 의해 링커가 분해되어 deruxtecan이 방출되면 topoisomerase I을 억제하여 세포가 사멸된다. 2019년 12월 FDA로부터 절제 불가능 또는 전이성 유방암 환자 184 명을 대상으로 한 임상 시험 결과를 바탕으로 승인을 받았다 [62].

4.8. Trodelvy® (sacituzumab govitecan-hziy, Immunomedics)

Trodelvy®는 anti-TROP2인 sacituzumab과 topoisomerase I 억제제인 govitecan을 Carbonate 링커로 연결한 접합체이다. 세포로 수용체 매개 내재화가 일어나면 가수분해를 통해 링커가 분해되어 govitecan이 방출되면 topoisomerase I을 억제하여 세포가 사멸된다 [63,64]. 2013년 FDA로부터 비소세포 폐암 (Non-small cell lung cancer, NSCLC), 소세포 폐암 (Small cell lung cancer) 및 전이성 삼중 음성 유방암 (Metastatic triple-negative breast cancer, metastatic TNBC)에 대한 잠재적 치료제로 패스트 트랙 지정되었다 [65]. 이후 두번의 사전 치료를 받은 metastatic TNBC 환자 108명을 대상으로 한 다기관 단일군 임상시험 (NCT01631552)인 IMMU-132-01의 결과를 바탕으로 2020년 4월 FDA로부터 metastatic TNBC 치료제로 승인을 받았다 [63].

4.9. Blenrep® (Belantamab mafodotin, GlaxoSmithKline)

Blenrep®은 anti-BCMA인 Belantamab과 세포독성제인 monomethyl auristatin F (MMAF)를 mc 링커로 연결한 접합체이다 [66,67]. Blenrep®이 B세포 성숙화 항원에 결합하면 세포로 내재화되고 단백질 분해 절단을 통해 MMAF가 방출된다. 세포내에서 방출된 MMAF는 미세 소관 네트워크를 파괴하여 세포주기 정지 및 세포자멸사가 일어난다. 2020년 8월 재발 및 난치성 다발성 골수종 (multiple myeloma) 치료를 위한 약물로서 미국과 유럽연합에서 승인을 받았으며 최초로 승인 받은 anti-BCMA 치료제이다 [68].

5. 항체-약물 접합체 개발 동향

암 치료를 위해서는 기본적으로 수술적 요법, 화학치료 요법 및 방사선 치료요법이 대표적으로 사용되며 각 치료 요법은 많은 발전을 보였으며 완치율 및 환자 생존율을 크게 향상시켰다 [2, 12]. 특히 화학치료요법은 기존 항암제에 약물 전달 시스템 및 표적 전달체가 적용되면서 부작용은 낮추고 그 효과는 증대되었다. 또한 새로운 기전을 활용한 약물들이 밝혀지면서 항암 화학요법은 바이오의약품의 증가세에도 지

속적으로 성장하고 있다 [11]. 항체-약물 접합체(ADC)는 화학약물의 표적전달을 통한 약물 효능 극대화의 대표적인 시스템이다 [41]. 초기 ADC의 결과는 실망스러웠지만 연구자들과 제약회사들의 지속적인 연구 개발은 ADC의 효능을 개선하였고 현재 9개의 약물의 승인을 받아 치료제로 사용되고 있다. 다양한 항체의 적용, 링커의 개선 및 적용 약물의 확대 등을 통해 항체-약물 접합체 시장은 지속적으로 확대될 것으로 예상된다 [3,19]. 단일 클론 항체의 표적화 개선, 이중 표적화 및 내재화 능력을 활용하는 기존의 바이오 제약회사들부터 스타트업 바이오벤처들까지 이들이 개발하고 있는 항체, 약물 및 링커에 대한 기술이 빠르게 성장하고 있다.

5.1. 항체-약물 접합체 개발

항체-약물 접합체에 대한 연구개발이 다양하게 진행되고 있으며 항체-약물 접합체를 직접 개발하거나 이를 위한 원천기술에 대한 많은 연구가 보고되고 있다 [10,12,46]. 항체에 약물을 결합시키고 안정적으로 전달하기 위해 링커에 대한 플랫폼 기술이 있다. 그 중 Smart enzyme으로 불리는 GlyCLICK (Genovis)는 GlycNATOR와 함께 항체 (IgG)의 특정한 위치에 원하는 물질의 conjugation을 가능하게 한다 [69,70]. GlyCLICK는 deglycosylation, azide activation, CLICK Reaction 의 총 3 단계 과정으로 이루어져 있다. 이와 같은 GlyCLICK 효소의 조합은 항체당 2개의 표지를 생성하여 민감하고 균일한 접합자를 제공할 수 있으며, GlyCLICK은 다양한 키트 형식으로 제공되어 항체의 특정부위에 사용자의 선택적인 표지가 가능하게 한다. 또한 유전자 근육 질환 치료를 위해 항체-올리고 접합체 (Dyne Therapeutics)가 개발되었으며 유전자 근육 질환에 효과적으로 적용될 것으로 기대되고 있다.

링커와 함께 어떤 payload를 선택하여 약효를 높여주는 것도 항체-약물 접합체 개발에서 중요한 부분이다. 항체-염색체 접합체 (Rakuten Medical)를 표피성장인자 수용체 (EGFR)에 결합시키고 염료를 690nm에서 활성화 시키면 선택적인 종양 세포 사멸을 유도할 수 있다 [71,72]. 이는 종양 주위의 건강한 조직에 대한 암의 특이적 사멸을 가능하게 하고 광면역 요법 플랫폼 기술을 통해 cetuximab-IR700 conjugation을 이용하여 재발성 경부암 치료에 대한 임상 3상이 진행되고 있다 [73,74]. 또한 올리고 뉴클레오타이드 (Avidity Biosciences)를 payload로 적용하여 DNA 또는 RNA를 표적으로 하면서 유전자 발현을 조절한다 [3,71]. 항체의 세포 및 조직 선택성을 갖는 올리고 뉴클레오타이드 서열을 조절함에 따라 근육, 심장, 간, 종양 및 면역세포에서 그 효과를 기대할 수 있다. 이와 함께 Toll like receptor (TLR) 작용제와 같은 강력한 면역 자극 payload를 종양 표적화 항체에 연결시키는 방법으로 전임상 연구에서 HER2 표적으로 하는 BDC-1001 (Bolt Biotherapeutics)의 항암 효능이 입증되었다 [75]. 이는 선천적 면역 시스템의 활성을 유도하여 큰 종양에 대한 완전한 T-cell 매개 면역 반응을 유도하는 것을 보여주었다. 수지상세포를 강력하게 활성화 시켜 T cell에서 Th1/CTL 기전을 가동시키는 ImmunoTAC™ (Silverback Therapeutics)이 보고되었

다 [76]. HER2 양성 유방암에서 TLR8 작용제의 전신 전달이 골수 세포를 강력하게 활성화 하여 암을 죽이고 종양 미세환경을 재 프로그래밍하여 치료제의 활성을 높여주었다. 또한 전임상중인 magenta therapeutics의 ADC인 MGTA-117 (CD117-amantin)은 1회 투여로 숙주의 조혈모세포를 99% 이상 제거하여 기증자의 조혈모세포의 신속하고 효율적인 생착이 가능함을 보여주었다 [77]. 이처럼 ADC를 통한 면역기전 활성화 및 이용을 통해 항암 효과를 높여주고 있다.

5.2. 항체

항체는 항체-약물 접합체에서 약물을 표적으로 정확히 전달해주는 역할을 하며 세포 내재화에 중요한 역할을 한다 [7,13]. 항체-약물 접합체 개발 회사들은 주로 항체에 약물을 정확히 결합시키거나 안정적으로 결합하는 링커를 개발하는데 초점을 맞추고 개발하고 있다. 이렇게 개발된 링커들은 항체 개발 회사들의 신규 항체들에 적용이 되는데 최근 연구되고 있는 항체들에 대해 알아보면 다음의 특징을 갖고 있다.

암세포의 항원을 인지한 항체는 약물과 함께 세포 내재화가 일어나야 한다. 암세포에서 세포 내재화를 높이기 위해 이중특이성 항체(bispecific antibody)가 개발되고 있다. Medimmune과 Astrazeneca에서 개발 중인 MEDI4267 (Trastuzumab-META)은 HER2에서 두 개의 비중첩 에피토프를 표적으로 하는 2중 파라토프 항체 (biparatopic antibody)가 HER2 수용체 클러스터링을 유도하고 이를 통해 세포 내재화, 리소좀 trafficking 및 분해를 촉진함을 보여주었다 [78,79]. 또한 종양 표적 항체와 함께 리소좀 마커인 CD63 또는 APLP2, 프로락틴 수용체를 도입한 이중특이성 항체는 종양항원인식과 함께 단일 항체 대비 세포 내재화가 향상되는 것을 보여주었다. HER2를 표적으로 하는 trastuzumab과 CD63의 bispecific ADC (HER2xCD63-duostatin-3, Creative biolabs)가 있는데 정상 조직으로 전달을 낮춰주고 암세포 특이적으로 전달하게 해 강력한 항암효과를 보여주었다 [80].

이중항체는 표적과 내재화에 집중을 했다면 항체 자체에 대한 연구도 많이 진행되고 있다. 항체의 기본 치료기전인 세포 매개 세포 독성 (ADCC), 항체 의존성 세포 매개성 식균 작용 (ADCP) 및 보체 의존성 세포 독성 (CDC)을 강화시키기 위해 Fc 부위 당화, 단백질 조작 (mogamulizumab, obinutuzumab), 및 보체 C1q의 결합 증가된 항체의약품이 개발되고 있다 [81, 82]. 또한 항체 가변부위에 견결된 펩타이드가 단백질 분해효소에 의해 분해되기 전까지 표적과의 결합을 약화시키는 기전을 갖는 프로바디 (Probody, 항체 전구약물)는 종양 특이적인 항암효과를 나타낼 수 있다. CytomX therapeutics와 ImmunoGen이 개발중인 CX-2009 (Probody drug conjugate, PDC)는 anti-CD166 probody와 DM4가 결합된 형태 (Praluzatamab-Ravtansine)로 정상세포 표적 능력을 낮추고 CD166발현 종양을 표적할 수 있는 새로운 시스템으로 임상 1/2를 진행 중이다 [83].

이외에도 항체의 표적화 및 세포 내재화를 높이기 위해 새로운 암세포 특이적 수용체를 개발하고 있으며 내인성 단백

Table 4. Combining antibody-drug conjugates and other drugs

Company	Trade Name	Indication	Progress
Roche	Polivy® Bendamustine®	Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma	FDA approval in June 2019
Seattle genetics	Adcetris® Keytruda®	Locally advanced and metastatic urothelial cancer	FDA Breakthrough Therapy Designation in February 2020
Seattle genetics	Padcev® Keytruda®	Locally advanced or metastatic urothelial cancer	FDA approval in February 2020
Seattle genetics	Padcev® Keytruda®	Advanced urinary tract cancer	FDA accelerated approval in April 2020
Daiichi-Sankyo	U3-1402 Tagrisso®	Advanced metastatic non-small cell lung cancer with EGFR gene mutation	Clinical contract with AstraZeneca in August 2020

질의 활성을 모방하는 이중항체가 도입되어 기존 혈우병 치료제의 출혈 후유증을 개선한 Hemlibra (emicizumab)이 승인을 받았다 [84]. 또한 클러스터링을 통한 수용체 활성화를 위해 리간드-수용체의 복합체를 형성하는 TNF 수용체에 대한 항체 작용제 연구가 활발히 진행되고 있으며 세포내 표적 항체 개발을 통해 치료 가능한 표적을 확장중에 있다. 이처럼 표적능력, 투여방법 개선 및 체내 효율 향상에 대한 항체 개선 연구는 향후 다양한 항체-약물 접합체 개발에 많은 영향을 줄 것으로 기대된다.

5.3. 병용투여

새로운 항체-약물 접합체의 개발도 진행되고 있지만 이와 함께 현재 승인받은 항체-약물 접합체와 면역관문억제제인 anti-PD1과의 병용요법이 관심을 받고 있다 (Table 4). 많은 제약사들이 공동 연구를 통해 병용 요법에 대해 임상 시험을 진행했으며 결과가 계속 발표되고 있다. 면역관문억제제는 암세포를 표적으로 해야한다는 기존 항암 항체 치료제에서 새로운 항체 치료제 개발의 길을 확장시켰다. 현재 면역관문억제제로는 Anti-CTLA4인 Ipilimumab (Yervoy®), Anti-PD1인 Nivolumab (Opdivo®)과 Pembrolizumab (Keytruda®) 그리고 anti-PDL1인 Atezolizumab (Tecentriq®), Avelumab (Bavencio®), 및 Durvalumab (Imfinzi®)가 대표적이며 이중 Nivolumab과 Pembrolizumab은 2019년 세계 10대 매출의약품에 들어갈 만큼 많이 사용되고 있다 [9,85].

시애틀 제네틱스 (Seattle genetics)와 일본의 아스텔라스 파마 (Astellas Pharma)에서 공동 개발한 Pedcev®(enfortumab vedotin)은 머크사의 anti-PD1 면역관문억제제인 키투르다 (Keytruda®, Pembrolizumab)와 병용하는 요법으로 미치료 국소진행성 또는 전이성 요로상피암 환자를 대상으로 유효성을 평가하고 있다 [86,87]. 임상 1b/2 초기 결과를 보면 73.3%의 좋은 ORR을 보이고 있다. 2019년 6월 FDA는 재발성/불응성 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL) 성인 환자의 치료제로 Genentech의 POLIVY와 bendamustine, Rituxan을 병용하는 치료요법을 승인했다 [88]. 또한 2020년 2월 FDA

가 1차 환경에서 cisplatin-based chemotherapy를 받을 수 없는 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 요로피암 환자의 치료를 위해 Pedcev®와 Keytruda®의 병용투여를 승인했다. 2020년 4월에는 Seattle genetics가 진행성 요로 세포 암에 대한 1차 치료로서 Keytruda®와 ADC 치료제인 Pedcev® 병용 치료에 대한 FDA의 가속 승인 경로를 승인받았다. 2020년 8월 다이이찌산쿄는 EGFR 유전자 변이를 갖는 진행성 및 전이성 비소세포폐암 환자를 대상으로 현재 개발 중인 HER3 항체-약물복합체 (ADC) ‘U3-1402’와 아스트라제네카의 EGFR 티로신кина아제 (TKI) 억제제 Tagrisso와 병용요법을 평가하는 임상에 관한 계약을 아스트라제네카와 체결했다. 이처럼 많은 제약회사들이 공동 연구를 통해 병용 요법에 관심을 갖고 연구를 진행하고 있으며 특히 항체-약물 접합체와 면역관문억제제 (Immune checkpoint inhibitor) 병용 요법이 많이 진행되고 있다.

면역관문억제제의 우수한 효능을 기반으로 항체, 화학약물, 수술 및 방사선 요법과의 병용 요법에 대한 연구가 많이 진행되고 있으며, 항체-약물 접합체의 고휘감 효능을 향상시키기 위한 임상 시험도 함께 진행중이다. 면역관문억제제에 대한 환자의 반응, 저항성 및 병용요법에 대한 많은 연구를 토대로 항체-약물 접합체와의 병용 요법의 효능 향상을 기대할 수 있다 [89,90].

6. CONCLUSION

바이오의약품은 지난 30년 동안 빠르게 성장을 해왔으며 그 중 항체를 기반으로 하는 의약품은 항체치료제, 면역항암제 및 항암면역세포치료제로 의약품 시장을 주도하고 있다. 항체, 링커 및 세포독성약물로 구성된 항체-약물 접합체는 초기 실패를 딛고 항체 공학의 발전에 따라 많은 연구 개발이 이루어지고 있다. Mylotarg®를 시작으로 Kadcyla®의 큰 성공을 통해 항체-약물 접합체 시장은 내년 36%의 성장이 예상되고 있고 118건의 임상시험 (2018년)이 진행되고 있다.

이중항체 및 세포 내재화 개선 항체의 개발과 안정성 및 접합 부위 특정 링커의 개발로 새로운 항체-약물 접합체가 개발되고 있다. 또한 기존 tubulin 저해 및 DNA 변형 약물에서 Topoisomerase 저해제로 약물이 확대되고 있어서 항체-약물 접합체에 대한 관심이 더욱 높아지고 있다. 이와 함께 면역관문억제제와의 병용 요법 활성화에 따라 기존 항체-약물 접합체의 적용증은 더욱 확대될 것으로 예상되고 있다. 기능성 항체와 새로운 약물의 등장, 그리고 이를 연결하는 안정적인 링커를 통해 완성되는 항체-약물 접합체는 개별 개발도 중요하지만 각각을 전문적으로 개발하고 있는 연구자 및 회사들의 협력이 더욱 중요할 것으로 예상된다. 많은 제약사들이 개방형 혁신(open innovation)을 통해 의약품 개발을 활성화하고 있기에 항체-약물 접합체도 많은 발전이 기대되고 이를 토대로 다양한 암을 치료할 수 있기를 기대한다.

Acknowledgements

This study was supported by National Research Foundation of Korea (NRF, 2017R1C1B5074521, 2019R1F1A1059737). Figure 1 was designed by Gaeun Choi (Kangwon National University, Korea). We are sincerely grateful for her illustration work.

REFERENCES

- Elgundi, Z., M. Reslan, E. Cruz, V. Sifniotis and V. Kayser (2017) The state-of-play and future of antibody therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev.* 122: 2-19.
- Scott, A. M., J. D. Wolchok and L. J. Old (2012) Antibody therapy of cancer. *Nat Rev Cancer.* 12: 278-287.
- Lu, R. M., Y. C. Hwang, I. J. Liu, C. C. Lee, H. Z. Tsai, et al. (2020) Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. *J Biomed Sci.* 27: 1.
- Schirmacher, V. (2019) From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review). *Int J Oncol.* 54: 407-419.
- Korea, T. e.-i. b. o. (2019) Global biopharmaceutical industry trends and prospects.
- Weiner, G. J. (2015) Building better monoclonal antibody-based therapeutics. *Nat Rev Cancer.* 15: 361-370.
- Singh, S., N. K. Kumar, P. Dwiwedi, J. Charan, R. Kaur, et al. (2018) Monoclonal Antibodies: A Review. *Curr Clin Pharmacol.* 13: 85-99.
- Jain, M., N. Kamal and S. K. Batra (2007) Engineering antibodies for clinical applications. *Trends Biotechnol.* 25: 307-316.
- Gong, J., A. Chehrizi-Raffle, S. Reddi and R. Salgia (2018) Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations. *J Immunother Cancer.* 6: 8.
- Lambert, J. M. and C. Q. Morris (2017) Antibody-Drug Conjugates (ADCs) for Personalized Treatment of Solid Tumors: A Review. *Adv Ther.* 34: 1015-1035.
- Evaluate (2020) EvaluatePharma World Preview 2020, Outlook to 2026. pp. 1-32.
- Diamantis, N. and U. Banerji (2016) Antibody-drug conjugates--an emerging class of cancer treatment. *Br J Cancer.* 114: 362-367.
- Lambert, J. M. and A. Berkenblit (2018) Antibody-Drug Conjugates for Cancer Treatment. *Annu Rev Med.* 69: 191-207.
- Kesik-Brodacka, M. (2018) Progress in biopharmaceutical development. *Biotechnol Appl Biochem.* 65: 306-322.
- Organization, W. H., Cancer. <https://www.who.int/>.
- Research, Z. M., Cancer Drugs Market All Set to Reach USD 161.30 billion by 2021. <https://www.zionmarketresearch.com/>.
- Research, G. V., Antibody Drug Conjugates Market size, Industry growth report, 2025. <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/antibody-drug-conjugates-market>.
- CPhI (2018) Pharmar's year of accelerated innovation & convergence.
- Zhao, P., Y. Zhang, W. Li, C. Jeanty, G. Xiang, et al. (2020) Recent advances of antibody drug conjugates for clinical applications. *Acta Pharm Sin B.* 10: 1589-1600.
- Drake, P. M. and D. Rabuka (2017) Recent Developments in ADC Technology: Preclinical Studies Signal Future Clinical Trends. *BioDrugs.* 31: 521-531.
- Hudis, C. A. (2007) Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med.* 357: 39-51.
- Loibl, S. and L. Gianni (2017) HER2-positive breast cancer. *Lancet.* 389: 2415-2429.
- He, X., J. Li, S. An and C. Jiang (2013) pH-sensitive drug-delivery systems for tumor targeting. *Ther Deliv.* 4: 1499-1510.
- Wang, Y., S. Fan, D. Xiao, F. Xie, W. Li, et al. (2019) Novel Silyl Ether-Based Acid-Cleavable Antibody-MMAE Conjugates with Appropriate Stability and Efficacy. *Cancers (Basel).* 11.
- Baron, J. and E. S. Wang (2018) Gemtuzumab ozogamicin for the treatment of acute myeloid leukemia. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 11: 549-559.
- Wu, G., Y. Z. Fang, S. Yang, J. R. Lupton and N. D. Turner (2004) Glutathione metabolism and its implications for health. *J Nutr.* 134: 489-492.
- Rao, N. V., S. R. Mane, A. Kishore, J. Das Sarma and R. Shunmugam (2012) Norbornene derived doxorubicin copolymers as drug carriers with pH responsive hydrazone linker. *Biomacromolecules.* 13: 221-230.
- Pillow, T. H., J. D. Sadowsky, D. Zhang, S. F. Yu, G. Del Rosario, et al. (2017) Decoupling stability and release in disulfide bonds with antibody-small molecule conjugates. *Chem Sci.* 8: 366-370.
- Sanderson, R. J., M. A. Hering, S. F. James, M. M. Sun, S. O. Doronina, et al. (2005) In vivo drug-linker stability of an anti-CD30 dipeptide-linked auristatin immunoconjugate. *Clin Cancer Res.* 11: 843-852.
- Koblinski, J. E., M. Ahram and B. F. Sloane (2000) Unraveling the role of proteases in cancer. *Clin Chim Acta.* 291: 113-135.
- Bian, B., S. Mongrain, S. Cagnol, M. J. Langlois, J. Boulanger, et al. (2016) Cathepsin B promotes colorectal tumorigenesis, cell invasion, and metastasis. *Mol Carcinog.* 55: 671-687.
- Bargh, J. D., A. Isidro-Llobet, J. S. Parker and D. R. Spring (2019)

- Cleavable linkers in antibody-drug conjugates. *Chem Soc Rev.* 48: 4361-4374.
33. Burke, P. J., J. Z. Hamilton, T. A. Pires, J. R. Setter, J. H. Hunter, et al. (2016) Development of Novel Quaternary Ammonium Linkers for Antibody-Drug Conjugates. *Mol Cancer Ther.* 15: 938-945.
34. Teicher, B. A. and J. H. Doroshow (2012) The promise of antibody-drug conjugates. *N Engl J Med.* 367: 1847-1848.
35. Ricart, A. D. (2011) Antibody-drug conjugates of calicheamicin derivative: gemtuzumab ozogamicin and inotuzumab ozogamicin. *Clin Cancer Res.* 17: 6417-6427.
36. Elgersma, R. C., R. G. Coumans, T. Huijbregts, W. M. Menge, J. A. Joosten, et al. (2015) Design, Synthesis, and Evaluation of Linker-Duocarmycin Payloads: Toward Selection of HER2-Targeting Antibody-Drug Conjugate SYD985. *Mol Pharm.* 12: 1813-1835.
37. Smith, S. W., V. Jammalamadaka, D. Borkin, J. Zhu, S. J. Degrado, et al. (2018) Design and Synthesis of Isoquinolidinobenzodiazepine Dimers, a Novel Class of Antibody-Drug Conjugate Payload. *ACS Med Chem Lett.* 9: 56-60.
38. Tiberghien, A. C., J. N. Levy, L. A. Masterson, N. V. Patel, L. R. Adams, et al. (2016) Design and Synthesis of Tesirine, a Clinical Antibody-Drug Conjugate Pyrrolobenzodiazepine Dimer Payload. *ACS Med Chem Lett.* 7: 983-987.
39. Akaiwa, M., J. Dugal-Tessier and B. A. Mendelsohn (2020) Antibody-Drug Conjugate Payloads; Study of Auristatin Derivatives. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 68: 201-211.
40. Mendelsohn, B. A., S. D. Bamscher, J. T. Snyder, Z. An, J. M. Dodd, et al. (2017) Investigation of Hydrophilic Auristatin Derivatives for Use in Antibody Drug Conjugates. *Bioconjug Chem.* 28: 371-381.
41. Joubert, N., A. Beck, C. Dumontet and C. Denevault-Sabourin (2020) Antibody-Drug Conjugates: The Last Decade. *Pharmaceuticals (Basel).* 13.
42. Vaklavas, C. and A. Forero-Torres (2012) Safety and efficacy of brentuximab vedotin in patients with Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma. *Ther Adv Hematol.* 3: 209-225.
43. Senter, P. D. and E. L. Sievers (2012) The discovery and development of brentuximab vedotin for use in relapsed Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. *Nat Biotechnol.* 30: 631-637.
44. Richardson, N. C., Y. L. Kasamon, H. Chen, R. A. de Claro, J. Ye, et al. (2019) FDA Approval Summary: Brentuximab Vedotin in First-Line Treatment of Peripheral T-Cell Lymphoma. *Oncologist.* 24: e180-e187.
45. Al-Salama, Z. T. (2018) Inotuzumab Ozogamicin: A Review in Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Target Oncol.* 13: 525-532.
46. Coats, S., M. Williams, B. Kebble, R. Dixit, L. Tseng, et al. (2019) Antibody-Drug Conjugates: Future Directions in Clinical and Translational Strategies to Improve the Therapeutic Index. *Clin Cancer Res.* 25: 5441-5448.
47. Paul, M. R., V. Wong, P. Aristizabal and D. J. Kuo (2019) Treatment of Recurrent Refractory Pediatric Pre-B Acute Lymphoblastic Leukemia Using Inotuzumab Ozogamicin Monotherapy Resulting in CD22 Antigen Expression Loss as a Mechanism of Therapy Resistance. *J Pediatr Hematol Oncol.* 41: e546-e549.
48. Lamb, Y. N. (2017) Inotuzumab Ozogamicin: First Global Approval. *Drugs.* 77: 1603-1610.
49. Jen, E. Y., C. W. Ko, J. E. Lee, P. L. Del Valle, A. Aydanian, et al. (2018) FDA Approval: Gemtuzumab Ozogamicin for the Treatment of Adults with Newly Diagnosed CD33-Positive Acute Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res.* 24: 3242-3246.
50. Medeiros, B. C., T. N. Tanaka, L. Balaian, A. Bashey, A. Guzdar, et al. (2018) A Phase I/II Trial of the Combination of Azacitidine and Gemtuzumab Ozogamicin for Treatment of Relapsed Acute Myeloid Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 18: 346-352 e345.
51. Bross, P. F., J. Beitz, G. Chen, X. H. Chen, E. Duffy, et al. (2001) Approval summary: gemtuzumab ozogamicin in relapsed acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res.* 7: 1490-1496.
52. Fostvedt, L. K., J. E. Hibma, J. C. Masters, E. Vandendries and A. Ruiz-Garcia (2019) Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling to Support the Re-approval of Gemtuzumab Ozogamicin. *Clin Pharmacol Ther.* 106: 1006-1017.
53. Traynor, K. (2013) Ado-trastuzumab emtansine approved for advanced breast cancer. *Am J Health Syst Pharm.* 70: 562.
54. Ballantyne, A. and S. Dhillon (2013) Trastuzumab emtansine: first global approval. *Drugs.* 73: 755-765.
55. Sehn, L. H., A. F. Herrera, C. R. Flowers, M. K. Kamdar, A. McMillan, et al. (2020) Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 38: 155-165.
56. Palanca-Wessels, M. C., M. Czuczman, G. Salles, S. Assouline, L. H. Sehn, et al. (2015) Safety and activity of the anti-CD79B antibody-drug conjugate polatuzumab vedotin in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1 study. *Lancet Oncol.* 16: 704-715.
57. Deeks, E. D. (2019) Polatuzumab Vedotin: First Global Approval. *Drugs.* 79: 1467-1475.
58. Challita-Eid, P. M., D. Satpayev, P. Yang, Z. An, K. Morrison, et al. (2016) Enfortumab Vedotin Antibody-Drug Conjugate Targeting Nectin-4 Is a Highly Potent Therapeutic Agent in Multiple Pre-clinical Cancer Models. *Cancer Res.* 76: 3003-3013.
59. Takahashi, S., M. Uemura, T. Kimura, Y. Kawasaki, A. Takamoto, et al. (2020) A phase I study of enfortumab vedotin in Japanese patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *Invest New Drugs.* 38: 1056-1066.
60. Chang, E., C. Weinstock, L. Zhang, R. Charlab, S. E. Dorff, et al. (2020) FDA Approval Summary: Enfortumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *Clin Cancer Res.*
61. Bartsch, R. (2020) Trastuzumab-deruxtecan: an investigational agent for the treatment of HER2-positive breast cancer. *Expert Opin Investig Drugs.* 29: 901-910.
62. Keam, S. J. (2020) Trastuzumab Deruxtecan: First Approval. *Drugs.* 80: 501-508.
63. Wahby, S., L. Fashoyin-Aje, C. L. Osgood, J. Cheng, M. H. Fiero, et al. (2020) FDA Approval Summary: Accelerated Approval of Sacituzumab Govitecan-hziy for Third Line Treatment of Metastatic Triple-negative Breast Cancer (mTNBC). *Clin Cancer Res.*

64. Ozaki, Y., J. Masuda and T. Takano (2019) Sacituzumab Govitecan-hziy in Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 380: 2382.
65. Bardia, A., I. A. Mayer, L. T. Vahdat, S. M. Tolaney, S. J. Isakoff, et al. (2019) Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 380: 741-751.
66. Sheikh, S., E. Lebel and S. Trudel (2020) Belantamab mafodotin in the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. *Future Oncol.* 16: 2783-2798.
67. Tzogani, K., K. Penttila, J. Lahteenhuo, T. Lapvetelainen, L. Lopez Anglada, et al. (2021) EMA Review of Belantamab Mafodotin (Blenrep) for the Treatment of Adult Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Oncologist.* 26: 70-76.
68. Markham, A. (2020) Belantamab Mafodotin: First Approval. *Drugs.* 80: 1607-1613.
69. Toftevall, H., H. Nyhlen, F. Olsson and J. Sjogren (2020) Antibody Conjugations via Glycosyl Remodeling. *Methods Mol Biol.* 2078: 131-145.
70. Duivelshof, B. L., E. Desligniere, O. Hernandez-Alba, A. Ehkirch, H. Toftevall, et al. (2020) Glycan-Mediated Technology for Obtaining Homogeneous Site-Specific Conjugated Antibody-Drug Conjugates: Synthesis and Analytical Characterization by Using Complementary Middle-up LC/HRMS Analysis. *Anal Chem.* 92: 8170-8177.
71. Balintova, J., M. Welter and A. Marx (2018) Antibody-nucleotide conjugate as a substrate for DNA polymerases. *Chem Sci.* 9: 7122-7125.
72. Beck, A., L. Goetsch, C. Dumontet and N. Corvaia (2017) Strategies and challenges for the next generation of antibody-drug conjugates. *Nat Rev Drug Discov.* 16: 315-337.
73. Sato, K., R. Watanabe, H. Hanaoka, T. Harada, T. Nakajima, et al. (2014) Photoimmunotherapy: comparative effectiveness of two monoclonal antibodies targeting the epidermal growth factor receptor. *Mol Oncol.* 8: 620-632.
74. Sato, K., K. Ando, S. Okuyama, S. Moriguchi, T. Ogura, et al. (2018) Photoinduced Ligand Release from a Silicon Phthalocyanine Dye Conjugated with Monoclonal Antibodies: A Mechanism of Cancer Cell Cytotoxicity after Near-Infrared Photoimmunotherapy. *ACS Cent Sci.* 4: 1559-1569.
75. Frega, G., Q. Wu, J. Le Naour, E. Vacchelli, L. Galluzzi, et al. (2020) Trial Watch: experimental TLR7/TLR8 agonists for oncological indications. *Oncimmunology.* 9: 1796002.
76. Zhao, D., S. J. Klemperer and J. Chao (2019) Progress and challenges in HER2-positive gastroesophageal adenocarcinoma. *J Hematol Oncol.* 12: 50.
77. Ilic, D. and M. Liovic (2020) Industry updates from the field of stem cell research and regenerative medicine in June 2020. *Regen Med.* 15: 2145-2152.
78. Lumachi, F. (2016) Editorial: Adjuvant Systemic Treatment Strategy for Early Breast Cancer. *Med Chem.* 12: 257-260.
79. Li, J. Y., S. R. Perry, V. Muniz-Medina, X. Wang, L. K. Wetzel, et al. (2016) A Biparatopic HER2-Targeting Antibody-Drug Conjugate Induces Tumor Regression in Primary Models Refractory to or Ineligible for HER2-Targeted Therapy. *Cancer Cell.* 29: 117-129.
80. de Goeij, B. E., T. Vink, H. Ten Napel, E. C. Breij, D. Satijn, et al. (2016) Efficient Payload Delivery by a Bispecific Antibody-Drug Conjugate Targeting HER2 and CD63. *Mol Cancer Ther.* 15: 2688-2697.
81. Duvic, M., M. Evans and C. Wang (2016) Mogamulizumab for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: recent advances and clinical potential. *Ther Adv Hematol.* 7: 171-174.
82. Marcus, R., A. Davies, K. Ando, W. Klapper, S. Opat, et al. (2017) Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med.* 377: 1331-1344.
83. Yap, M. L., J. D. McFadyen, X. Wang, M. Ziegler, Y. C. Chen, et al. (2019) Activated platelets in the tumor microenvironment for targeting of antibody-drug conjugates to tumors and metastases. *Theranostics.* 9: 1154-1169.
84. Lenting, P. J., C. V. Denis and O. D. Christophe (2017) Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood.* 130: 2463-2468.
85. Park, Y. J., D. S. Kuen and Y. Chung (2018) Future prospects of immune checkpoint blockade in cancer: from response prediction to overcoming resistance. *Exp Mol Med.* 50: 109.
86. Alt, M., C. Stecca, S. Tobin, D. M. Jiang and S. S. Sridhar (2020) Enfortumab Vedotin in urothelial cancer. *Ther Adv Urol.* 12: 1756287220980192.
87. Maas, M., V. Stuhler, S. Walz, A. Stenzl and J. Bedke (2020) Enfortumab vedotin - next game-changer in urothelial cancer. *Expert Opin Biol Ther.* 1-9.
88. Betts, K. A., P. O. Thuresson, F. Felizzi, E. X. Du, I. Dieye, et al. (2020) US cost-effectiveness of polatuzumab vedotin, bendamustine and rituximab in diffuse large B-cell lymphoma. *J Comp Eff Res.* 9: 1003-1015.
89. Patel, S. A. and A. J. Minn (2018) Combination Cancer Therapy with Immune Checkpoint Blockade: Mechanisms and Strategies. *Immunity.* 48: 417-433.
90. Minn, A. J. and E. J. Wherry (2016) Combination Cancer Therapies with Immune Checkpoint Blockade: Convergence on Interferon Signaling. *Cell.* 165: 272-275.