

신약개발 Global Trend 분석 - ADC(Antibody Drug Conjugate) (1)

국가신약개발사업단 기획팀 진주연 연구원

서론

항체-약물결합체(Antibody Drug Conjugates, ADC)가 차세대 항암제 플랫폼으로서 전세계적인 주목을 받고 있다. Grand view research(2022)는 ADC의 글로벌 시장 규모는 2022년 약 58.1억 달러(한화 약 7조 5912억원)에서 2026년 약 130억 달러(한화 약 16조 9856억원)로 연평균 22%의 성장률을 보이며 항암제 분야의 대세가 될 것으로 전망했다.

아스트라제네카-다이이찌산쿄의 ‘엔허투(성분명: Trastuzumab deruxtecan)’, 길리어드의 ‘트로델비(성분명: Sacituzumab govitecan)’가 올해 임상 3상 시험 결과를 통해 표준요법 대비 유의미한 임상적 이점을 제시하여 전이성 유방암의 치료 패러다임 변화 및 새로운 치료 옵션 제공의 가능성을 보여주는 등 항암 치료제로서 ADC 개발에 대한 관심은 점점 커지고 있다.

지난 11월 16일 미국 식품의약품청(Food and Drug Administration, FDA)이 이뮤노젠의 ‘엘라히어(성분명: Mirvetuximab soravtansine-gynx)’를 난소암 치료제로 가속 승인 하였고, 글로벌 제약사들의 ADC 개발 수요 증가 및 파이프라인 확보를 위한 기술 거래 또는 임상시험 수행 수는 지속적으로 증가하는 추세이다.

ADC 치료제 허가내역

2000 년 ‘마일로탁(성분명: Gemtuzumab ozogamicin)’의 첫 품목허가 이후, 2011 년 ‘에드세트리스(성분명: Brentuximab vedotin)’에서 2022 년 11 월 ‘엘라히어’에 이르기까지 현재 총 12 개의 ADC 제제가 FDA로부터 항암제로 승인을 받았다. 최근 승인 품목들은 미충족 수요가 높은 고행암(난소암, 유방암, 자궁경부암 등) 중심이며 타겟 항원은 다양하다.

엘라히어는 8년 만에 FDA에서 승인한 난소암 신약으로, 난소암의 90%에서 발현되는 FR α (Folate Receptor alpha)를 타겟으로하며, 페이로드(세포독성 약물)로는 튜블린 저해제인 DM4를 사용한다.

<표 1> FDA 승인 ADC 치료제 목록

연번	승인년도	제품명	개발사	타겟 항체	링커	페이로드	적응증
1	2000(2017*)	마일로탁(Mylotarg)	Pfizer/Wyeth	CD33	Hydrazone	Calicheamicin	급성 골수성 백혈병(AML)
2	2011	애드세트리스(Adcetris)	Seagen/Astellas	CD30	mc-VC-PABC	MMAE	재발성 또는 난치성 호지킨 림프종 및 전신 역형성 대세포 림프종(sALCL)
3	2013	캐싸일라(Kadcyla)	Genentech/Roche	HER2	SMCC	DM-1	Trastuzumab 내성 유방암
4	2017	베스폰사(Besponsa)	Pfizer/Wyeth	CD22	Hydrazone	Calicheamicin	재발성 또는 불응성 B세포 전구체 급성 림프모구 백혈병(ALL)
5	2018	루목시티(Lumoxiti)	AstraZeneca/InnatePharma	CD22	Mc-VC-PABC	Pseudotox	털세포백혈병(Hairy cell leukemia)
6	2019	엔허투(Enhertu)	AstraZeneca/DaiichiSankyo	HER2	Tetrapeptide	DXD	절제 불가능 혹은 전이성 유방암, 진행성 위암
7	2019	폴리비(Polivy)	Genentech/Roche	CD79B	Mc-VC-PABC	MMAE	미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL)
8	2019	패드세브(Padcev)	Seagen/Astellas	Nectin 4	Mc-VC-PABC	MMAE	국소 진행성 또는 전이성 요로암
9	2020	트로델비(Trodelyv)	Gilead/Immunomedics	TROP2	Carbonate	SN-38	삼중 음성 유방암
10	2021	진론타(Zynlonta)	ADC Therapeutics	CD19	Valine-Ala	PBD	미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL)
11	2021	티브닥(Tivdak)	Seagen/Genmab	TF(Tissue Factor)	Mc-VC-PABC	MMAE	재발성 또는 전이성 자궁경부암
12	2022	엘라히어(Elahere)	ImmunoGen	FR α (Folate Receptor alpha)	sulfo-SPDB	DM4	백금저항성난소암

*2017년 재승인

**고형암은 푸른색으로 표기

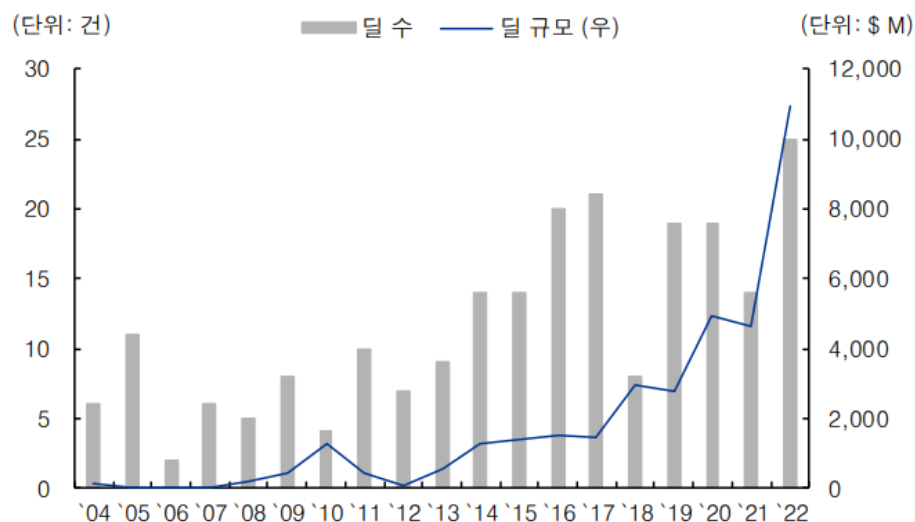
※ 출처: IBK 투자증권, 기업분석 자료(2022.11.),

D Leung(2020), Antibody Conjugates-Recent Advances and Future Innovation

기술이전 현황

ADC 치료제의 딜 수 및 규모는 꾸준히 증가하고 있으며, 2022년에는 전년도 대비 큰 폭으로 증가하였다. 딜은 시장성이 큰 고품암 분야, 안전성 측면에서 차별화 포인트를 보유한 파이프라인, 새로운 페이로드를 적용하거나 적응증 확장의 가능성이 있는 경우를 중심으로 이루어졌다.

한편 올 하반기에 GSK는 차별화된 작용기전 및 치료효능 데이터를 기반으로 Mersana Therapeutics와 전임상 단계의 후보물질 ‘XMT-2056(HER2-targeted, STING-agonist ADC)’에 대한 공동연구 및 옵션 딜을 체결했다. 이는 ‘XMT-2056’의 공동 개발 및 판매 독점 옵션권을 선금 1억 달러(한화 약 1,313억원), 옵션 행사 시 최대 13억 6000만 달러(한화 약 1조 7846억원)를 지급하는 전임상 ADC 자산에 대한 최대 규모의 딜로 주목 받았다.



[그림 1] ADC 기술 거래 동향

※ 출처: IBK 투자증권, 기업분석 자료(2022.11.)

<표 2> 2022년 ADC 기술이전 현황

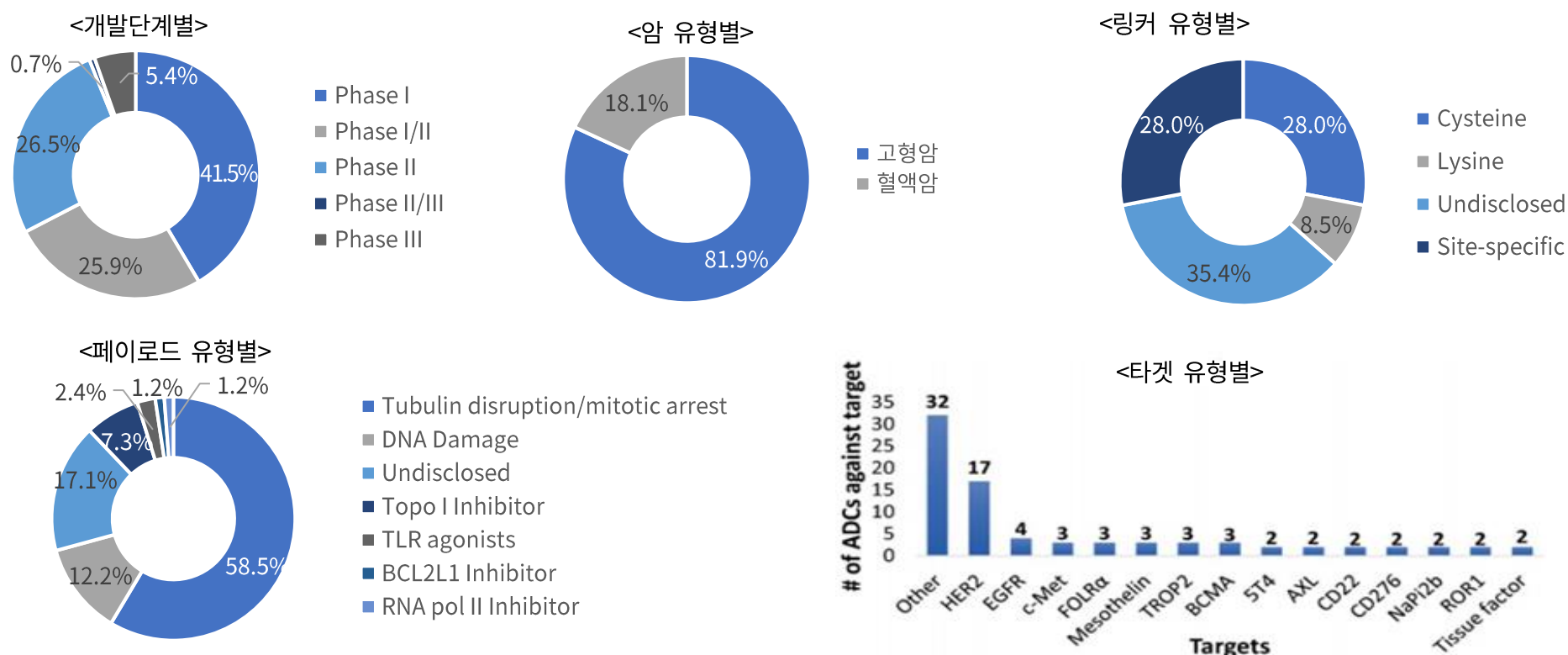
도입업체	개발사	총 거래액(\$ M)	선금금(\$ M)	기술이전 개요	일자
Genmab	Synaffix	415	4.5	ADC 항체접합 기술 GlycoConnect™ 등 3개 기술	01.04.
Merck & Co	Sichuan Kelun Biotech	936	35	SKB-264(Trop-2 ADC, 임상 1/2상)	07.26.
	Starpharma	-	-	ADC 개발: 덴드리머에 페이로드 접합하여, DAR 컨트롤하는 기술	08.19.
Janssen	Hangzhou DAC Biotech	-	-	5개 타겟에 대한 ADC 후보물질 발굴 협력, Site specific conjugation 기술, 100개 small molecule cytotoxic drug 보유	06.01.
	Mersana Therapeutics	1,040	40	Janssen 3개의 항체 제공→Mersana 3개 항체 이용한 ADC 약물 발굴, DAR 정밀제어 가능한 플랫폼 확보	02.03.
Sanofi	miRecale	4,300	30	ARC(Antibody-RNA Conjugation) + Sanofi 자체 보유 Nanobody 접목 : DUX4 ARC 개발	10.04.
	Seagen	-	-	최대 3개의 암 타겟에 대한 ADC 디자인, 상업화 (Sanofi 자체 보유한 단클론 항체+Seagen의 ADC 기술)	03.16.
Eli Lilly	ImmunoGen	1,713	13	Camptothecin 페이로드 ADC	02.15.
GSK	Mersana Therapeutics	1,460	100	XMT-2056(STING 활성화 HER2 ADC, 비임상)	08.09.
	SpringWorks Therapeutics	625	75	Blenrep+GS(gamma secretase) 병용: 부작용 감소 목적	09.07.
Astellas	Sutro Biopharma	1,357	90	iADC(immunostimulatory antibody-drug-conjugate)	06.27.

※ 출처: IBK 투자증권, 기업분석 자료(2022.11.),

바이오스펙테이터 오피니언, 2022 상반기, 글로벌딜 123건으로 본 “8 가지 시각”(2022.10.)

ADC 치료제 임상시험 현황

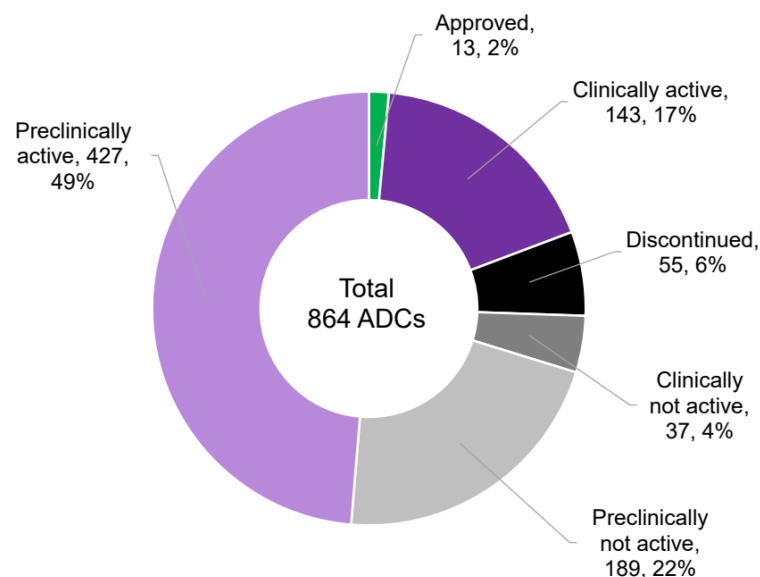
Clinicaltrials.gov 에 등록된 2021 년 기준 종양 타겟 ADC 임상연구 82 개를 분석하면, 80% 이상의 연구가 초기 임상 단계(I 상 및 I/II 상) 단계에서 진행되고 있었으며 80% 이상이 고형암을 대상으로 한다. 타겟 유형별로는 HER2 타겟이 20.7%(17 개)로 가장 많았으며, 페이로드별로는 튜블린 저해(Tubulin disruption)가 58.5%, 공개된 링커 유형별로는 Cysteine 이 28.0%가 가장 많았다.



※ 출처: Alexis Q(2021), Targeting cancer with antibody-drug conjugates: Promises and challenges

[그림 2] ADC 종양 치료제 임상연구 현황(2021)

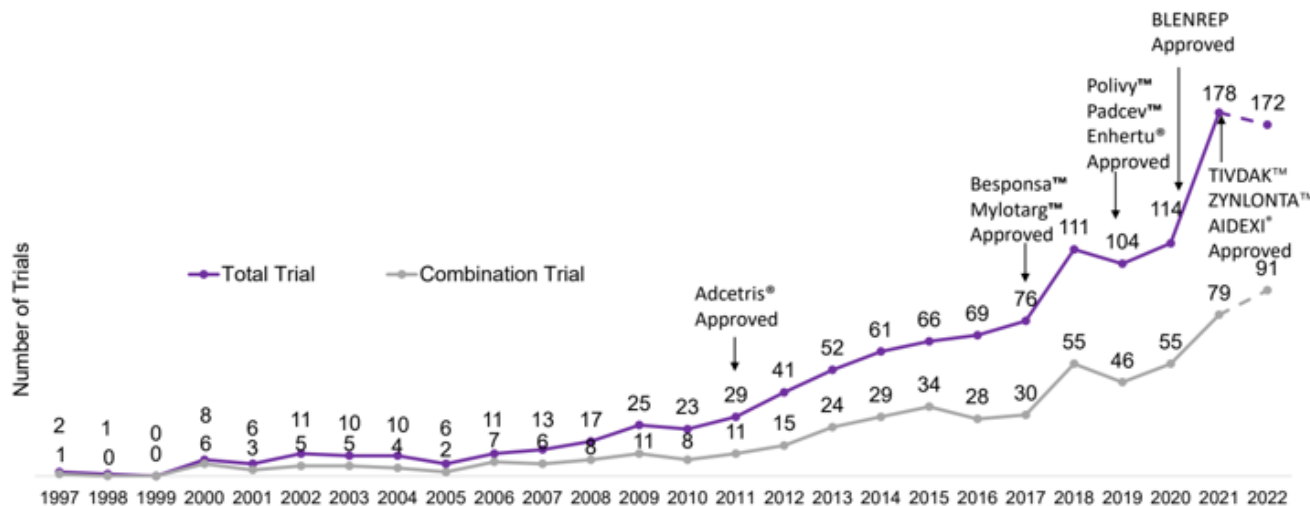
2022년 상반기 기준 글로벌 ADC 연구개발의 수는 총 864 건이며, 그 중 진행 중인 전임상(Preclinical active) 연구는 49%(427 건), 임상(Clinical active) 연구는 17%(143 건), 의약품 승인(Approved)은 2%(13 건)를 차지하는 것으로 보고 되었다. (2021년 인도의 바이오시밀러 우즈비라(성분명: 트라스트주맙 엠탄신) 1 건 포함)



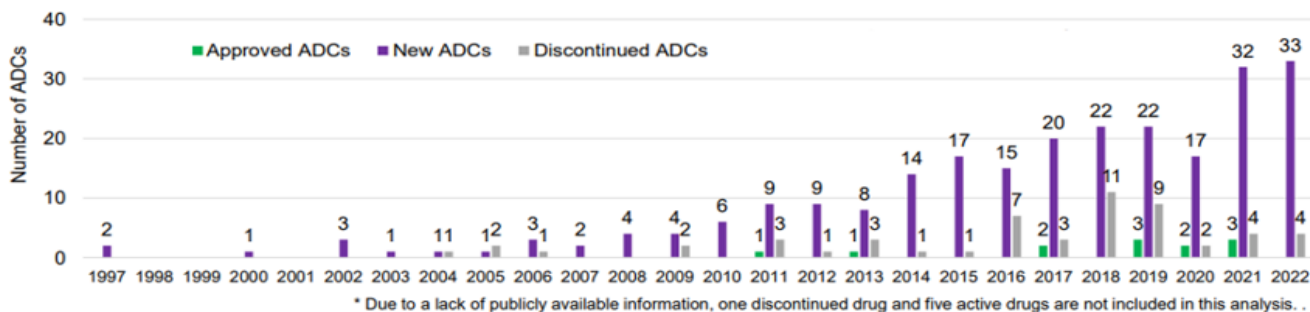
[그림 3] ADC 연구개발 현황 (2022년 상반기 기준)

※ 출처: BEACON ADC Targeted Therapies, ADC mid-year review: full landscape 2022

1997 년 이후로 ADC 임상시험 수는 증가 추세이며, 특히 2010 년부터 급증하여 2022 년 상반기에는 91 건의 병용요법을 포함하여 172 건의 연구가 진행 중이었다. (그림 4) 2022 년 상반기의 FIH(First in human trial)는 33 건으로 2~3 년 전 대비 10 건 이상으로 그 수가 증가하였다. (그림 5)



[그림 4] 연도별 ADC 임상시험 수(1997~2022)



[그림 5] 연도별 ADC 연구개발 현황(승인, 신규 FIH, 중단)

※ 출처: BEACON ADC Targeted Therapies, ADC mid-year review: full landscape 2022

적응증 확장을 포함하여 현재 임상 3 상을 진행하고 있는 ADC 치료제 파이프라인은 총 16 개로 확인된다.

<표 3> 임상 3상 및 적응증 확장 단계의 ADC 파이프라인 목록

연번	개발단계	제품명/물질명	개발사	타겟	구분
1	적응증 확장(PDUFA 23.02)	Trodelvy	Gilead	Trop 2	고형암
2	적응증 확장(임상 3 결과 Readout 23년)	Enhertu	AstraZeneca/DaiichiSankyo	HER2	고형암
3	Pre-Registration(PDUFA 23.05.12)	trastuzumab duocarmazine	Byondis	HER2	고형암
4	임상3상	ARX-788	Ambix Biopharma	HER2	고형암
5	임상3상	BAT-8001	Bio-Thera Solutions	HER2	고형암
6	임상3상	datopotamab deruxtecan	Daiichi Sankyo	Trop 2	고형암
7	임상3상	iodine i 131 apamistamab	Actinium Pharmaceuticals	CD45	혈액암
8	임상3상	patritumab deruxtecan	Daiichi Sankyo	HER3	고형암
9	임상3상	SHRA-1811	Jiangsu Hengrui Medicine	HER2	고형암
10	임상3상	SKB-264	Merck & Co	Trop 2	고형암
11	임상3상	TAA-013	TOT Biopharm	HER2	고형암
12	임상3상	telisotuzumab vedotin	AbbVie	c Met	고형암
13	임상3상	TLX-591	Telix Pharmaceuticals	PSMA	고형암
14	임상3상	tusamitamab ravtansine	Sanofi/ImmunoGen	CEACAM5	고형암
15	임상3상	upifitamab rilsodotin	Mersana Therapeutics	NaPi2b	고형암
16	임상3상	zilovertamab vedotin	Merck & Co	ROR1	혈액암

※ 출처: IBK 투자증권, 기업분석 자료(2022.11.)

<문의>

국가신약개발사업단 기획팀 진주연 연구원 (jjin@kddf.org)

Reference

IBK 투자증권(2022), 기업분석 자료

D Leung(2020), Antibody Conjugates-Recent Advances and Future Innovation

바이오펙테이터 오피니언, 2022 상반기, 글로벌딜 123 권으로 본 “8 가지 시각”(2022.10.)

BEACON ADC Targeted Therapies, ADC mid-year review: full landscape 2022

Alexis Q(2021), Targeting cancer with antibody-drug conjugates: Promises and challenges