

## PROTAC, 화학생물학적 도구를 넘어 임상 승인 약물로

Vepdegestrant (상품명: Veppanu)의 미국 FDA 승인을 통해 살펴보는  
표적 단백질 분해제 개발의 과거, 현재, 그리고 미래

경희대학교 약학대학 교수 / (주)프레이저테라퓨틱스 CSO 및 연구소장

김남중

### 1. 서론

#### [2026년 5월 PROTAC 약물인 Vepdegestrant의 미 FDA 승인]

2026년 5월, 표적 단백질 분해제 개발의 역사에 남을 중요한 이정표가 탄생했다. Arvinas와 Pfizer가 개발한 Vepdegestrant(상품명 Veppanu)가 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)으로부터 승인을 받아 실제 임상 현장에서 사용 가능하게 되었다. 적응증은 ESR1 (Estrogen Receptor 1)변이를 가진 ER (Estrogen Receptor) 양성, HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) 음성 진행성 또는 전이성 유방암이다. 이 승인은 단순히 유방암 치료제 하나가 추가되었다는 의미를 넘어서, 최초의 PROTAC(**PRO**teolysis **T**argeting **C**himer) 계열 치료제가 승인받았음을 의미한다. 이는 지난 20여 년간 학계와 산업계가 축적해 온 표적 단백질 분해(targeted protein degradation, TPD) 기술이 "개념 증명"의 단계를 지나 "허가 가능한 신약 플랫폼"의 단계로 들어섰음을 보여주는 사건이다.

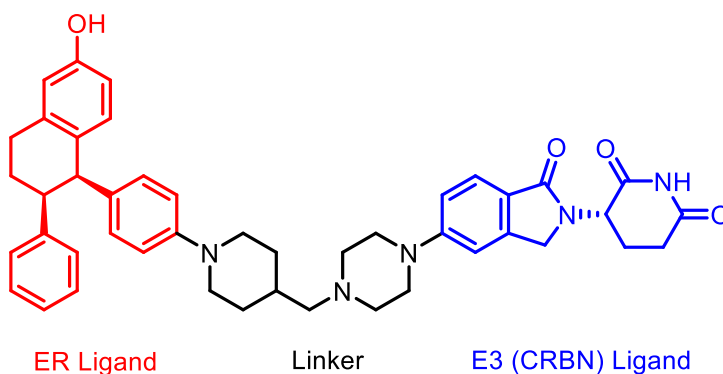


그림 1. Vepdegestrant의 화학적 구조

Vepdegestrant의 FDA 승인은 세 가지 측면에서 역사적인 의미를 지닌다.

첫째, PROTAC이라는 화학생물학적 도구가 실제 허가 의약품이 되었다. 2001년 Yale 대학 Crews 교수의 최초 개념 제시 이후 약 25년 만의 일이다. 초기 PROTAC은 세포투과성과 약물성이 낮은 화학생물학적 도구에 가까웠으나, ligand discovery, linker chemistry, E3 biology, 약물동태학적 최적화가 축적되면서 경구용 치료제로 발전했다. 이는 기초과학에서 출발한 화학생물학적 개념이 어떻게 산업적 신약 플랫폼으로 전환될 수 있는지를 보여주는 좋은 사례이다.

둘째, 단백질 분해가 임상적 이익으로 연결될 수 있음을 다시 한번 확인했다. All-trans retinoic acid/arsenic trioxide, fulvestrant, immunomodulatory imide drugs (IMiDs)가 이미 분해 기반 치료의 선례를 제공했지만, 논리적 설계에 기반한 현대적 의미의 heterobifunctional degrader가 임상시험과 허가 심사를 통과한 것은 Vepdegestrant이 첫 사례다. 이는 TPD가 더 이상 “가능성 있는 연구 분야”가 아니라 “허가 가능한 치료 모달리티”라는 사실을 보여준다.

셋째, induced proximity pharmacology의 시대를 열었다. PROTAC은 두 단백질을 가까이 오게 하여 분해라는 결과를 유도한다. 앞으로 약물은 단순히 단백질 하나에 결합해 기능을 막는 수준을 넘어, 단백질 네트워크의 공간적 관계를 재구성하는 방향으로 발전할 것이다. 분해, 안정화, 전사 조절, 세포사멸 유도, 면역 활성화 등 다양한 생물학적 사건을 “근접성”으로 제어하는 시대가 열리고 있음을 의미한다.

#### [PROTAC 승인, 신약 개발의 패러다임 전환]

기존의 저분자 신약 개발은 대부분 단백질의 기능을 억제하는 방식에 기반해 왔다. 효소의 활성 부위에 결합해 반응을 막거나 수용체의 리간드 결합 부위를 점유해 신호 전달을 차단하는 방식이 대표적이다. 이러한 접근법은 kinase inhibitor, nuclear receptor modulator, GPCR (G Protein-coupled Receptor) ligand 등 수많은 성공 사례를 만들었다. 그러나 동시에 분명한 한계도 드러났다. 단백질에 결합 가능한 활성 부위가 없거나, 효소 활성이 아닌 지지체(scaffold) 기능이 질병을 유발하여, 화합물 결합 이후에도 단백질이 여전히 복합체 형성이나 전사 조절 기능을 수행하는 경우에는 단순한 결합을 통한 억제만으로 충분한 약리효과를 기대하기 어려웠다.

표적 단백질 분해제는 이 지점에서 등장한 새로운 해법이다. 질병 단백질의 기능을 잠시 억제하는 것이 아니라, 세포 안에서 그 단백질 자체를 제거한다. 이 차이는 작아 보이지만, 현재까지의 약물 작용의 철학을 바꿀 수 있다. 억제제는 기능을 억제할 뿐 병리 유발 단백질의 존재 자체를 조절할 수는 없다. 하지만, 분해제는 단백질량을 줄여 세포 내 네트워크 자체를 조율할 수 있다. 이러한 면에서 TPD는 ASO (Antisense Oligonucleotide) 와 유사하나, 병리 환경에서 번역 후 변형 (Post-translational Modification)등을 통해 단백질의 기능이 변한 경우에도 기존 저분자 약물처럼 작동할 수 있다는 점에서 차별화된 장점을 가진다. TPD는 흔히 “occupancy-driven pharmacology”에서 “event-driven pharmacology”로의 전환으로 설명된다. 약물이 표적에 지속적으로 붙어 있을 필요 없이, 표적 단백질과 세포의 분해 시스템을 근접시키는 사건을 유도하여 작동할 수 있다. 또한, 이러한 기전을 통해 이론적으로 한 분자의 분해제가 여러 표적 단백질 분자를 반복적으로 제거할 수 있다는 점에서 촉매적 약리 효과도 기대된다.

하지만 표적 단백질 분해제는 어느 날 갑자기 등장한 기술이 아니다. 표적 단백질을 분해한다는

개념은 임상적으로 오래전부터 존재해 왔다. 다만 당시에는 그것이 “분해제”라는 이름으로 불리지 않았을 뿐이다. 급성 전골수성 백혈병(acute promyelocytic leukemia, APL)에서 all-trans retinoic acid와 arsenic trioxide가 PML-RARA (Promyelocytic Leukemia and Retinoic Acid Receptor Alpha) 융합 단백질을 분해해 치료 효과를 낸다는 사실, 유방암 치료제 fulvestrant가 estrogen receptor를 분해한다는 사실, 다발성 골수종 치료제 lenalidomide와 pomalidomide가 cereblon (CRBN)을 통해 IKZF1(Ikaros family zinc finger protein 1), IKZF3 등 특정 전사인자를 분해한다는 사실은 모두 현대 TPD 개념의 임상적 전조였다. 오늘날 PROTAC의 승인이라는 사건은 이러한 선례들을 하나의 큰 흐름으로 묶어 준다. 즉, 신약 개발은 이제 단백질을 “저해하는” 기술에서 단백질을 “분해하는” 기술로 확장되고 있다.

## 2. 본론

### [단백질 분해 시스템의 발견, 세포 안의 청소 시스템에서 신약 플랫폼으로]

표적 단백질 분해제를 이해하기 위해서는 먼저 세포가 단백질을 어떻게 분해 및 제거하는지를 이해해야 한다. 생명체는 단백질을 합성하는 데 그치지 않고, 손상되었거나 수명이 다한 단백질을 지속적으로 분해 및 제거한다. 이 과정은 세포 항상성 유지에 필수적이다. 예를 들어, 잘못 접힌 (misfolding) 단백질이 축적되면 파킨슨 병과 같은 신경퇴행성 질환이 발생할 수 있고, 세포주기 조절 단백질이 적절히 분해되지 않으면 암이 생길 수 있다. 따라서 단백질 분해는 단순한 폐기 과정이 아니라 세포 운명을 조절하는 정교한 신호 체계의 일환이다.

단백질 분해에서 가장 중요한 시스템 중 하나가 ubiquitin-proteasome system (UPS)이다. 이 시스템에서 분해될 단백질은 ubiquitin이라는 작은 단백질로 표지된다. Ubiquitin은 E1 activating enzyme, E2 conjugating enzyme, E3 ubiquitin ligase의 연속 반응을 통해 표적 단백질에 부착된다. 그중 E3 ligase는 어떤 단백질을 분해할지를 결정하는 인자로, 단백질 분해 선택성 부여에 핵심적 역할을 한다. 반복적인 연속 반응을 통해 ubiquitin이 여러 개 연결된 polyubiquitin chain이 형성되면, 26S proteasome이 이를 인식해 표적 단백질을 분해한다.

이 시스템의 발견은 생명과학사에서 중요한 사건이었다. Aaron Ciechanover, Avram Hershko, Irwin Rose는 ubiquitin 매개 단백질 분해의 원리를 밝힌 공로로 2004년 노벨 화학상을 공동으로 수상했다. 흥미롭게도 노벨위원회는 당시에도 ubiquitin system이 질병 치료의 표적이 될 수 있음을 언급했다. 실제로 proteasome inhibitor인 Bortezomib(상품명: Velcade)은 다발성 골수종 치료에서 큰 성공을 거두었다. 그러나 proteasome inhibitor는 단백질 분해 시스템 전체를 억제하는 접근에 가깝다. 반면에, TPD는 이 시스템 전반을 억제하는 것이 아니라 특정 질병 단백질을 선택적으로 제거하도록 “재지정”한다. 이 점에서 TPD는 세포의 자연적 단백질 품질관리 시스템을 약물로 fine-tuning하는 정밀 의학적 접근이라 할 수 있다.

### [이전의 임상적 선례, 이미 존재했던 “분해 기반 치료”]

서론에서도 언급했듯이, 표적 단백질 분해제라는 용어가 보편화되기 전에도, 임상적으로는 질병 단백질을 줄이거나 없애는 약물이 존재했다. 이들 약물은 당시에는 분자적 기전의 이해 부족 등으로 인해 단순한 저해제 및 조절제 등으로 분류되었지만, 오늘날 관점에서 보면 “분해 기반 치료”의 선구자라 할 수 있다.

대표적인 사례가 급성 전골수성 백혈병 치료제인 all-trans retinoic acid와 arsenic trioxide이다. 해당 질환은 PML-RARA 융합 단백질이 핵심 병인 단백질로 작용한다. All-trans retinoic acid는 RARA 부분을, arsenic trioxide는 PML 부분을 표적하여 PML-RARA 단백질의 분해를 촉진한다. 이 치료 전략은 APL을 과거 치명적인 백혈병에서 높은 완치율을 기대할 수 있는 질환으로 바꾸는 계기가 되었다. 특히, 중요한 점은 이러한 전략의 치료 효과가 단순한 기능 억제가 아니라 병인 융합 단백질의 제거와 밀접하게 연관된다는 점이다. 이는 질병 유발 단백질을 직접 없애는 접근이 임상적으로 매우 강력한 약리학적 접근 전략이 될 수 있음을 일찍이 보여준 사례다.

유방암 치료제인 fulvestrant 역시 중요한 선례다. Fulvestrant는 selective estrogen receptor degrader (SERD)로 분류된다. ER 양성 유방암에서 ER는 암세포 성장의 핵심 전사 인자로 알려져 있다. Tamoxifen 같은 selective estrogen receptor modulator (SERM)는 수용체 기능을 조절하지만, fulvestrant는 ER에 결합해 수용체의 불안정화와 분해를 유도한다. 즉, ER 신호를 억제하는 것을 넘어 ER 단백질 자체의 양을 낮춘다. Fulvestrant는 주사제라는 제형상의 한계와 약동학적 제약에도 불구하고, 유방암 치료의 주요 치료제로 자리매김하며, "수용체를 분해하는 치료"가 임상적으로 의미 있는 전략임을 입증했다. 이후 경구용 SERD와 ER 분해제 개발이 활발해지는 계기가 되었다.

또 다른 결정적 선례는 thalidomide, lenalidomide, pomalidomide로 이어지는 IMiD 계열 약물이다. Thalidomide는 역사적으로 큰 비극을 낳은 약물이었지만, 이후 나병성 결절 홍반과 다발성 골수종 치료에서 지속적으로 사용되었고, 재평가되었다. 등장 이후, 오랫동안 작용 기전이 밝혀지지 않았으나, 2010년에 CRBN이 thalidomide 계열 약물의 직접 결합 표적 단백질이라는 사실이 확인되었다. 이어 lenalidomide와 pomalidomide가 CRL4-CRBN E3 ligase의 substrate receptor인 CRBN에 결합하여 IKZF1/3 등 원래 CRBN의 기질이 아니던 단백질을 새롭게 recruiting하여 ubiquitination 및 proteasomal degradation을 유도한다는 사실이 규명되었다.

이 발견은 TPD 분야에 엄청난 충격을 주었다. IMiD는 전통적 의미의 효소 저해제가 아니었다. 약물은 E3 ligase의 표면을 바꾸어 새로운 단백질을 붙잡게 만들었고, 그 결과 특정 전사인자의 분해를 유도하였다. 이것이 오늘날 molecular glue degrader (MGD)의 핵심 개념이 되었다. Lenalidomide는 개발 당시 "분해제"로 설계된 것은 아니었지만, 결과적으로는 최초의 성공적 MGD 중 하나로 재해석되었다. 이 사례는 아래의 두 가지 중요한 교훈을 남겼다.

- ① 저분자 화합물이 단순히 단백질의 기능을 차단하는 데 그치지 않고 단백질 간 상호작용을 새롭게 유도할 수 있다.
- ② 단백질 저해가 아닌 분해가 치료 효과의 중심 기전이 될 수 있다.

### [PROTAC의 탄생과 MGD의 발전 그리고 다양한 TPD 모달리티의 등장]

PROTAC은 이러한 배경 위에서 탄생했다. PROTAC은 이름 그대로 단백질의 분해를 유도하는 키메라 분자이며, 구조적으로는 아래와 같은 세 부분으로 구성된다(그림1).

- ① 분해하고자 하는 표적 단백질에 결합하는 ligand
- ② E3 ubiquitin ligase에 결합하는 ligand
- ③ 두 ligand를 연결하는 linker

이렇게 구성된 PROTAC 분자는 표적 단백질과 E3 ligase에 동시에 결합하여 ternary complex를 형성하고, E3 ligase가 표적 단백질에 ubiquitin을 붙이도록 유도한다. 이후 표적 단백질은 proteasome에 의해 분해된다(그림2).

최초의 PROTAC 개념은 2001년 Sakamoto, Crews, Deshaies 등에 의해 보고되었다. 당시 PROTAC은 methionine aminopeptidase-2와 SCF $\beta$ -TRCP E3 ligase를 연결할 수 있는 분자로 설계되었다. 초기 PROTAC은 peptide 형태로, 세포투과성, 안정성, 약물성 측면에서 한계가 분명했다. 그러나 “질병 단백질에 E3 ligase를 인위적으로 붙이면, 세포는 그 단백질을 제거할 수 있다.”는 개념을 분명하게 제시하였고, 이는 약물 설계의 가능 범주를 크게 확장시켰다.

이후 중요한 전환점이 된 사건은 2015년 Crews 교수와 Harvard 대학의 Bradner 교수가 각각 보고한 저분자 형태 PROTAC의 등장이다. In vivo 수준에서도 약리효과를 확인한 저분자 형태 PROTAC은 peptide 기반 E3 ligand 대신 저분자 E3 ligand를 활용하면서, 약물로서의 활용가능성이 높아졌다. 특히 저분자 형태 VHL (von Hippel-Lindau) ligand와 CRBN ligand가 개발되면서 PROTAC은 화학생물학적 도구에서 신약 후보 플랫폼으로 진화했다. 이 두 E3 ligase 리간드 계열은 현재까지도 PROTAC 개발에서 가장 널리 사용되는 구성 요소이다.

PROTAC의 약리학은 저해제와 다르다. 저해제는 표적 단백질의 활성 부위를 점유해야 하므로 약물 농도와 결합 지속성이 중요한 반면, PROTAC은 표적과 E3 ligase를 근접시켜 ubiquitination을 유도하는 것이 핵심이다. 따라서 binary binding affinity만으로 활성을 예측하기 어렵다. 표적-ligand 결합, E3-ligand 결합, linker 길이와 방향성, ternary complex의 안정성, 표적 단백질의 lysine 위치, 세포 내 E3 발현량, proteasome 접근성 등이 모두 관여한다. 이 복잡성은 PROTAC 개발을 어렵게 만들지만, 동시에 기존 저해제가 구현할 수 없는 선택성과 활성을 가능하게 한다.

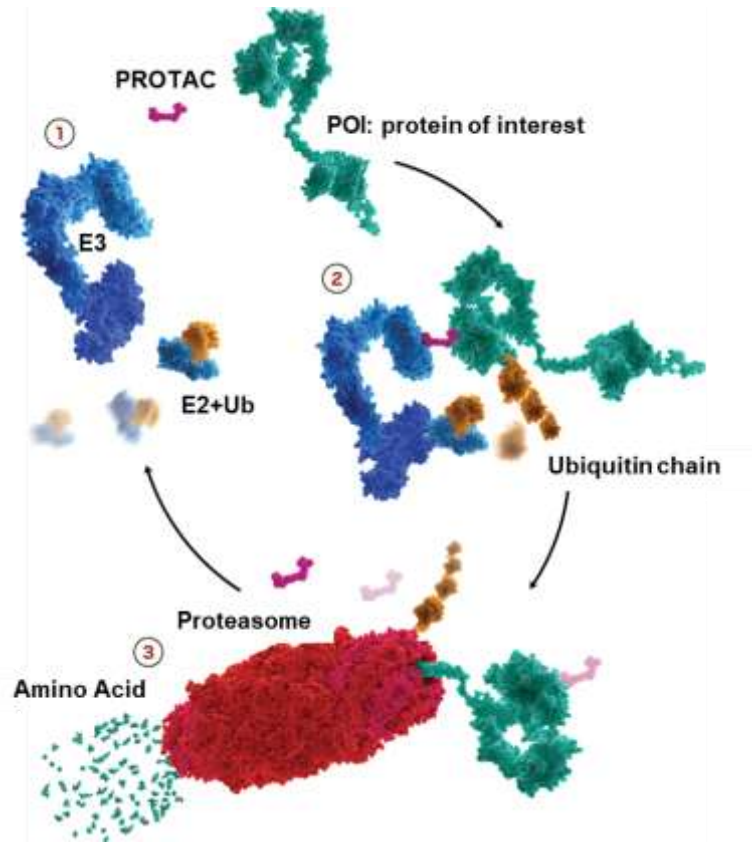


그림 2. PROTAC의 작동 모식도

PROTAC이 “두 개의 ligand와 linker로 구성된 설계형 분해제”라면, MGD는 더 작고 단순한 분자로, PROTAC과 유사하게 특정 단백질과 E3 ligase 사이의 상호작용을 유도하여 표적 단백질을 분해한다. PROTAC이 물리적으로 두 단백질을 연결하는 구조라면, MGD는 단백질 표면의 틈에 들어가 접촉제처럼 작동한다. 이 때문에 MGD는 세포투과성, 경구흡수성 등 약물성 측면에서 PROTAC보다 유리할 수 있다. 다만 약물의 논리적 분자설계가 어렵고, 어떤 neo-substrate가 분해될지 예측하기 어렵다는 한계가 있다.

IMiD 계열 약물은 MGD의 대표적 성공 사례로 볼 수 있다. Lenalidomide, pomalidomide, thalidomide는 CRBN에 결합하여 IKZF1, IKZF3, CK1 $\alpha$  (Casein Kinase CK1 $\alpha$ ), SALL4 (Sal-like protein 4) 등 다양한 neo-substrate의 분해를 유도하여, 다발성 골수종 등의 난치성 암종에 탁월한 효과를 나타낸다. 하지만, 이는 약물의 효능뿐 아니라 독성과도 연결된다고 알려져 있다. 예를 들어 SALL4 분해는 thalidomide 계열의 발생독성과 관련된 것으로 보고되었다. 따라서 MGD 개발에서는 표적 단백질만 분해하고 원치 않는 neo-substrate는 분해하지 않는 선택성 설계가 핵심이다.

최근에는 기존의 lenalidomide, pomalidomide, thalidomide를 넘어, CELMoD (Cereblon E3 Ligase Modulators)라 불리는 차세대 CRBN 조절 약물들이 개발되고 있다. Iberdomide, mezigdomide, golcadomide 등은 기존 IMiD보다 강력하고 선택적인 CRBN 기반 표적 단백질 분해 활성을 보이는 것으로 알려져 있다. 또한 GSPT1을 분해하는 CC-90009와 같은 분자, BTK 분해와 IMiD 유사면역조절 활성을 동시에 갖는 NX-2127, IKZF1/3 분해를 목표로 하는 CFT7455 등 다양한 MGD가 임상시험 중에 있다. 이러한 흐름은 MGD가 단순히 IMiD의 확장이 아니라 독립적인 신약 개발

플랫폼으로 발전하고 있음을 보여준다.

MGD의 매력은 “undruggable” 표적에 대한 새로운 접근 가능성이다. MGD는 단백질과 E3 ligase간의 새로운 상호작용을 만들어 분해를 유도할 수 있어, 기존 개념으로는 접근하기 어려웠던 전사인자나 scaffold 단백질 등 효소 활성 부위가 없고 고전적 저해제로 공략하기 어려운 질병 단백질도 표적할 수 있다. 다만 이러한 가능성을 현실로 만들기 위해서는 화학단백질체 기반 분석, 구조생물학 기반 결합양상 이해, DNA-encoded library, phenotypic screening, AI 기반 neo-substrate 예측 등 다양한 기술의 통합을 기반으로 표적 단백질을 선택적으로 분해하는 화합물 개발 전략이 필수적으로 요구된다. 즉, 직관적이며 논리적인 설계가 현재까지는 어렵다. 이는 논리적 설계가 가능한 PROTAC과는 구별되는 MGD의 단점으로 여겨지고 있다.

오늘날 TPD는 PROTAC과 MGD에 한정되지 않고, 세포의 분해 경로를 활용하는 다양한 플랫폼으로 확장되고 있다. 이 확장은 TPD의 표적 범위를 세포 내 단백질에서 세포막 단백질, 세포 외 단백질, 응집 단백질, RNA 결합 단백질, 심지어 특정 세포 선택적 단백질 제거 전략으로 더욱 넓히고 있는 추세이다. 우리 생체에는 PROTAC이 활용하는 UPS 외에도 단백질 분해 시스템으로 autophagy-lysosome system이 존재한다. 세포막 단백질, 세포 외 단백질, 거대 단백질 복합체, 응집 단백질 등은 proteasome이 아니라 lysosome 경로를 통해 제거되는 것이 일반적이다. 최근에는 LYTAC (LYsosome-TARgeting Chimera), AUTAC (AUtophagy-TARgeting Chimera), AUTOTAC (AUtophagy-TARgeting Chimera), ATTEC (Autophagosome-TEthering Compound) 등 다양한 lysosome 활용 분해 기술도 개발되고 있다.

LYTAC은 항체 등에 특정 리간드를 결합한 형태의 복합체로 세포 외 단백질이나 막단백질과 결합한 뒤, lysosome으로 보내 분해한다. PROTAC이 주로 세포질 또는 핵 내 단백질을 proteasome으로 보내는 데 적합하다면, LYTAC은 항체나 당쇄 리간드 등을 이용해 세포 표면 수용체 경로를 활용한다. 예를 들어, mannose-6-phosphate receptor 등을 이용해 항체에 결합한 표적 단백질을 세포 내로 유입시킨 뒤 lysosome에서 분해시키는 방식이다. 이는 세포 외 단백질이나 막단백질 등 기존 PROTAC으로 접근하기 어려운 표적에 대한 분해 가능성을 제시한다.

AUTAC, AUTOTAC, ATTEC은 PROTAC과 유사한 저분자 형태의 물질로 세포 내 단백질과 결합한 뒤, autophagy-lysosome pathway를 활용하여 분해한다. AUTAC 및 AUTOTAC은 표적 단백질에 autophagy 신호를 부여해 선택적 분해를 유도하는 개념이고, ATTEC은 표적 단백질과 LC3 등 autophagy 관련 단백질을 연결해 분해를 유도한다. 이러한 기술은 특히 응집 단백질이 중요한 신경퇴행성 질환에서 주목받고 있다. Huntington disease의 mutant huntingtin, Alzheimer disease의 tau, Parkinson disease의  $\alpha$ -synuclein 등은 proteasome보다 autophagy 경로를 통한 제거가 더 적합할 수 있기 때문이다.

이러한 전략들의 공통점은 모두 “표적 단백질과 특정 기능 유도 단백질을 근접하여 생물학적 결과를 유도한다”는 의미를 가지는 이른바, induced proximity pharmacology에 속한다는 점이다. PROTAC의 FDA 승인은 따라서 TPD뿐 아니라 이러한 induced proximity 전체 분야의 임상적 신뢰도를 높이는 사건으로 볼 수 있다.

## [임상 진입의 시대, ARV-110에서 Vepdegestrant까지]

PROTAC이 신약으로 인정받기까지 넘기 어려웠던 가장 큰 장애물은 “이 정도로 큰 분자가 실제 사람에게 투여 가능한 약물이 될 수 있는가”라는 점이였다. PROTAC은 대체로 분자량이 크고 (800 da 이상), polar surface area가 높으며, rotatable bond가 많다. 즉, 전통적 Lipinski rule of five 기준을 벗어나는 경우가 많아 경구흡수성, 조직분포, 대사 안정성에 대한 우려가 컸다. 초기에는 PROTAC이 화학생물학적 도구로는 유용하지만 실제 약물이 되기는 어렵다는 회의적 시각도 적지 않았다.

이 의문에 정면으로 도전한 대표적 기업이 Arvinas다. Arvinas는 PROTAC의 개념을 최초로 제시한 Yale University의 Craig Crews 교수팀의 기술을 기반으로 설립되었고, PROTAC 플랫폼을 산업화하는 데 앞장섰다. 2019년 Arvinas의 ARV-110 (Bavdegalutamide)가 PROTAC으로는 최초로 임상시험에 진입하면서, PROTAC의 약물로서의 개발 가능성을 제시하였다. ARV-110은 androgen receptor (AR)을 표적으로 하는 경구용 PROTAC으로, 전이성 거세저항성 전립선암 환자를 대상으로 개발되었다. 비록 허가까지 이어지지는 않았지만, 사람에게 경구투여가 가능한 PROTAC이 실제 임상에서 평가될 수 있음을 보여주었다는 점에서 의미가 크다고 볼 수 있다.

이어 등장한 Vepdegestrant (ARV-471)은 estrogen receptor를 표적으로 하는 경구용 PROTAC으로, 2026년 5월 미국 FDA의 사용 승인을 받았다. ER 양성 유방암에서는 endocrine therapy와 CDK4/6 inhibitor가 중요한 치료 축이지만, ESR1 변이는 내분비 치료 저항성과 밀접하게 연관된다. 기존 SERD인 fulvestrant는 ER을 분해할 수 있지만 주사제이며 약물 노출에 한계가 있다. Vepdegestrant는 PROTAC 방식으로 ER을 직접 ubiquitin-proteasome system에 연결해 분해시키는 전략을 취했다. FDA 승인 근거가 된 VERITAC-2 임상시험에서 vepdegestrant는 ESR1 변이 환자군에서 fulvestrant 대비 progression-free survival (PFS)을 유의미하게 개선했다. Vepdegestrant는 “ER 분해”라는 개념을 임상에 정착시킨 약물 fulvestrant와 직접 비교했을 때, 경구용 PROTAC이 기존 표준 분해제보다 임상적 이점을 제공할 수 있음을 보였다. 이는 PROTAC이 단순히 표적을 분해할 수 있다는 수준을 넘어, 적절한 환자군과 바이오마커를 선택하면 허가 가능한 수준의 치료 효과를 낼 수 있다는 점을 보인 중요한 이정표라고 볼 수 있다.

이 승인은 PROTAC 개발의 두 가지 우려사항을 아래와 같이 상당 부분 완화했다.

- ① 큰 분자량에도 불구하고 경구투여 가능성을 포함하여, 적절한 약동학과 안전성 프로파일을 확보할 수 있다
- ② 분해라는 기전이 실제 환자 예후 개선으로 연결될 수 있다.

물론 한 개 약물의 승인으로 모든 PROTAC이 성공할 것이라고 말할 수는 없을 것이다. 그러나 “PROTAC은 약물이 될 수 없다”는 회의론에 맞설 수 있는 중요한 사례가 탄생했다고 볼 수 있다.

## [신약 개발에서 TPD가 가지는 의미와 당면 과제]

기존 분해기전 약물의 임상적 성공에 이어 PROTAC이 약물 승인을 받게 됨에 따라 PROTAC을 포함한 TPD 전반에 대한 관심이 높아지며, 신약 개발 모달리티로서의 의미 또한 다시 한번 조명되고 있다. 그에 대해서 종합적으로 정리해보면 다음과 같다.

- ① Undruggable proteome에 대한 높은 접근 가능성이다. 인간 단백질 중 전통적 저분자 저해제로 공략 가능한 단백질은 제한적이다. 활성 부위가 pocket 형태로 구성되어 저분자 결합이 가능한 표적 단백질만 저해제로 접근이 가능하나, 이러한 경우는 병리 유발 단백질 중 15% 미만으로 알려져 있다. 그러나 분해제는 반드시 활성 부위를 막을 필요가 없이 표적 단백질에 결합만 가능하다면, 그 결합 부위가 기능적으로 중요하지 않아도 분해를 유도할 수 있어 약리적 억제 효과를 기대할 수 있다. 이는 transcription factor, scaffold protein, epigenetic regulator, fusion oncoprotein 등 난공불락으로 여겨졌던 표적에 새로운 접근 전략을 제공한다.
- ② 저항성 극복이다. 기존 저해제는 활성 부위 돌연변이, bypass signaling, 표적 단백질 과발현, downstream pathway 활성화 등 다양한 저항성에 취약하다. 분해제는 표적 단백질의 기능 전체를 제거하기 때문에 일부 저항성 상황에서 더 강력할 수 있다. 예를 들어 기존 kinase inhibitor에 저항성을 갖는 mutant kinase라도, 분해제가 해당 kinase 단백질 자체를 제거할 수 있다면 저항성을 우회할 수 있다. BTK (Bruton Tyrosine Kinase) degrader, AR degrader, ER degrader 개발이 이러한 논리에 기반한다.
- ③ Catalytic 또는 event-driven pharmacology의 구현이라는 점이다. 저해제는 약물이 표적에 결합해 있는 동안만 기능을 억제한다. 반면 분해제는 표적 단백질을 제거한 뒤 약물이 떨어져 나와 다음 표적 분자를 다시 분해할 수 있다는 개념적 장점이 있다. 물론 실제 세포 내에서 촉매적 turnover가 어느 정도 일어나는지는 표적과 분해제에 따라 다르지만, 이는 기존 저해제와 구별되는 중요한 약리학적 특징이다.
- ④ 정밀의학과 결합을 통한 난치성 질환 치료 가능성 강화이다. TPD는 표적 단백질의 발현량, E3 ligase 발현, 돌연변이 상태, neo-substrate profile, proteasome activity 등 다양한 생물학적 변수가 효능에 영향을 준다. 이는 개발을 어렵게 만들지만, 반대로 적절한 환자군을 정밀의학에 기반하여 선별할 수 있다면 높은 치료 효과를 기대할 수 있다는 뜻이기도 하다. Vepdegestrant의 ESR1 변이 환자군 승인은 이러한 방향성을 잘 보여준다. 앞으로 TPD 개발에서는 “어떤 분해제를 만들 것인가”만큼이나 “어떤 환자에게 투여할 것인가”가 중요해질 것이다.

하지만, TPD가 이러한 중요한 의미를 가지는 유망한 신약 개발 모달리티라고 해서 개발이 쉬운 것은 아니다. 오히려 PROTAC과 MGD는 기존 저분자 저해제보다 개발 변수가 복잡하다. 다음과 같은 변수를 고려하여 개발에 나서야 할 것이다.

- ① PROTAC의 경우, ternary complex 형성 가능성에 대한 선제적 고려가 요구된다. 표적 단백질과 E3 ligase 각각에 대한 binary affinity가 높아도 ternary complex가 불안정하면 좋은 분해제가 되기 어렵다. 반대로 binary affinity가 중간 정도여도 ternary complex가 잘 형성되어 긍정적 협응성(positive cooperativity)이 나타난다면, 우수한 분해 활성을 보일 수 있다. 따라서 기존 의약화학적 접근 전략에서 익숙한 “결합력 최적화”만으로 약리적 효능을 극대화하기가 어렵다. 즉, PROTAC 최적화는 target ligand, E3 ligand, linker를 통합적으로 탐색해야 하는 고차원적 문제다.
- ② MGD는 기존의 의약화학적 접근 방식으로 분자 설계 자체가 불가능하다. 현재까지 개발된 대다수의 MGD는 유연하게 약리 기전이 밝혀졌으며, 개발이 진행 중인 MGD 역시

논리적 설계를 기반으로 도출된 경우는 극히 소수이다. 최근 Monterosa를 비롯한 일부 바이오텍과 연구팀에서 AI 혹은 분자모델링 기반 설계 전략을 제시하고 있지만 아직은 일반화된 전략으로 보기 어렵다.

- ③ 대다수 PROTAC은 분자량이 크고 유연성이 높아 경구흡수와 조직분포 등 약물동태학적 측면에서 기존 저해제 대비 최적화 프로세스 자체가 어렵다. 다만 Vepdegestrant의 승인에서 보듯, rule of five를 벗어난 분자라고 하더라도, 적절한 conformational rigidity, chameleonicity, hydrophilicity-lipophilicity balance, transporter interaction 등을 고려한다면, 약물로서 충분히 개발될 수 있다. 향후 PROTAC medicinal chemistry는 단순한 규칙 준수가 아니라 bRo5 (beyond rule of five) 화학 공간에서의 정교한 설계로 발전해야 한다.
- ④ PROTAC과 MGD 모두 안전성과 선택성이 중요한 문제로 대두될 여지가 있다. PROTAC과 MGD를 포함하는 현존 TPD의 대다수는 E3 리간드로 CRBN ligand를 사용하는데, 이러한 경우 표적 단백질 외에도 neo-substrate 분해를 유도할 수 있다. SALL4, IKZF1/3, CK1 $\alpha$  등 원치 않는 neo-substrate의 분해는 다양한 독성 또는 면역학적 부작용으로 이어질 수 있다. VHL, IAP (Inhibitor of Apoptosis Proteins), MDM2 (Mouse Double Minute 2 homolog), DCAF (DDB1 and CUL4 Associated Factor) 등 다른 E3 ligase를 활용하는 전략도 최근 개발되고 있지만, 각 E3 ligase마다 조직 발현, 생리 기능, 독성 위험이 다르고, 이들의 활용 및 점유가 조직에 따라 부작용을 유발할 개연성이 존재한다.
- ⑤ Translational biomarker가 필요하다. 분해제가 실제 환자 조직에서 표적 단백질을 얼마나 줄일 수 있는지, 그 정도가 임상 반응과 어떻게 연결되는지, 혈액 기반 biomarker로 추적 가능할 수 있는 지 등이 중요하다. 특히 고형암에서는 종양 조직 내 약물 농도와 표적 분해를 직접 확인하기 어렵다. PET tracer, circulating tumor DNA, proteomics, single-cell 분석 등 다양한 기술이 TPD 임상개발과 결합되어야 한다.

### 3. 결론

#### [TPD의 부상이 한국 신약 개발 생태계에 주는 시사점]

TPD의 부상은 한국 신약 개발 생태계에도 중요한 기회를 제공한다. 기존 kinase inhibitor, antibody, ADC (Antibody-Drug Conjugate), cell therapy 등은 이미 글로벌 경쟁이 치열한 영역이다. 반면 TPD는 빠르게 성장하고 있지만 아직은 영역에 따라 경쟁이 치열하지 않은 부분이 많다. 새로운 E3 ligase 기반 TPD, tissue-selective TPD, CNS-penetrant TPD, covalent TPD, DAC (Degradable Antibody Conjugate) 등의 치료 플랫폼 개발 분야 뿐만 아니라, 신규 MGD 설계 기술, AI 기반 ternary complex 예측 등의 이론적 플랫폼 개발 분야는 아직 선도 기업과 후발 기업 간 격차가 크다고 볼 수 없는 영역이다.

한국은 범부처 사업에 기반하여, 의약화학, 구조생물학, 단백질체학, 암 유전체 및 임상시험 인프라를 연결할 수 있는 장점이 있다. 특히 TPD 개발에는 단일 기술보다 융합 연구가 절대적으로 필요하다. 좋은 표적 ligand를 만드는 합성화학 역량, 표적 단백질과 E3 ligase의 구조를 해석하는 구조생물학 역량, 세포 내 분해 selectivity를 확인하는 단백질체학 역량, 약물성을 개선하는 DMPK/ADMET 역량, 기초과학 분야의 성과를 임상적 성공으로 전환시킬 수 있는 중개의학적 역

량이 모두 필요하다. 이를 활발히 연계하여 TPD 기반 신약 개발 분야가 발전할 수 있도록 국가 신약 개발사업단을 비롯한 다양한 범부처적 신약 개발 지원 프로그램이 확보되는 것이 필수적일 것이다.

또한 TPD는 신경퇴행성 질환, 바이러스성 질환, 희귀질환 등에서 기존 전략과는 구별되는 한국형 전략을 만들 수 있다. 예를 들어 tau 또는  $\alpha$ -synuclein과 같은 응집 단백질 질환, 바이러스 단백질 또는 숙주 의존성 단백질을 표적으로 하는 항바이러스 전략 등 기존 TPD가 집중하고 있는 난치성 암종 치료 전략과는 구별되는 전략을 제시할 수 있다면, 글로벌 수준의 경쟁력을 확보할 수 있으리라 판단된다. 특히 한국 연구진이 강점을 가지는 의약화학적 역량, 구조생물학 및 기초 분해생물학 관련 인프라, 산학연 연계 기반 중개연구 등을 활용한다면 기존 글로벌 기업이 주로 활용하는 CRBN/VHL 중심 전략을 넘어 새로운 E3 ligase와 새로운 scaffold를 발굴할 수 있으리라 판단된다.

TPD 분야에서 중요한 것은 단순히 PROTAC 기반 약물 하나를 만드는 것이 아닐 것이다. 의미 있는 표적을 고르고, 그 표적의 임상적 병리 타당성을 입증하여, 적합한 E3 ligase와 분해 경로를 선택함과 동시에, 환자 선별 전략까지 함께 설계해야 한다. 따라서 TPD는 플랫폼 기술이면서 동시에 질환 생물학에 대한 연구가 반드시 동반되어야 하는 분야이다. 약물이 단백질을 분해할 수 있다는 사실만으로는 충분하지 않으며, 그 단백질을 분해했을 때 질병이 바뀔 수 있다는 당위가 여러 연구를 통해 뒷받침되어야 할 것이다.

신약 개발의 역사는 표적을 이해하고, 그 표적을 조절하는 방법을 확장해 온 역사다. 초기 약물은 생리활성을 관찰하면서, 경험적으로 사용되어 왔다. 이후 수용체 및 효소와 약물의 상호작용이 개념적으로 정립되면서 현재의 표적 기반 신약 개발이 발전할 수 있었다. 그러한 신약 개발의 역사에서 TPD가 이제 본격적으로 등장한 것이다. 하지만, TPD가 신약 개발 분야가 직면한 모든 문제의 해답은 아니다. 앞서 언급한 대로 약리기전의 이해에 대한 복잡성(ProTAC, MGD), 논리적 설계의 난해(MGD), 약물동태학적 한계(ProTAC), 확인되지 않은 안전성(ProTAC, MGD), 정밀도학적 불확실성(ProTAC, MGD) 등 아직은 TPD에게 많은 문제가 남아 있다. 그러나 신약 개발의 큰 전환은 항상 이러한 불확실성 속에서 시작되었다. 최초의 kinase inhibitor, 최초의 antibody, 최초의 ADC, 최초의 RNA 치료제 모두 초기에는 다양한 회의론을 마주했다. ProTAC 역시 이제 그 관문을 하나 넘어섰다고 볼 수 있다.

Vepdegestrant의 승인은 끝이 아니라 시작이다. 앞으로 더 많은 표적, 더 다양한 E3 ligase, 더 정교한 구조적 완결성을 지닌 TPD, 더 안전한 TPD가 등장할 것이다. 표적 단백질 분해제는 암 치료를 넘어 염증질환, 신경퇴행성 질환, 감염질환, 희귀질환으로 확장될 가능성이 있다. 중요한 것은 이 기술을 단순한 유행으로 보는 것이 아니라, 단백질 항상성이라는 생명현상의 핵심 원리를 약물화하는 새로운 문법으로 이해하는 일일 것이다.

한국 신약 개발 생태계 역시 이 전환점에서 적극적인 역할을 모색해야 한다. TPD는 아직 완성된 분야가 아니며, 이를 기회로 발전적 전환점으로 삼아야 할 것이다. 새로운 화학 구조, 새로운 E3 ligase, 새로운 질환 표적, 새로운 분석 기술을 가진 연구자와 기업에게 새로운 신약 개발의 문이 열릴 것이다. 최초의 ProTAC 승인은 세계 신약 개발사에서 하나의 장을 담은 사건이 아니라, 단백질을 제거하는 치료제의 시대가 본격적으로 시작되었음을 알리는 신호가 될 것이다.

## [참고문헌]

1. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves vepdegestrant for ER-positive, HER2-negative, ESR1-mutated advanced or metastatic breast cancer. Published May 1, 2026. Accessed May 31, 2026.
2. Arvinas, Inc. Arvinas Announces FDA Approval of VEPPANU™ (vepdegestrant) for the Treatment of ESR1m, ER+/HER2– Advanced Breast Cancer. Press release. Published May 1, 2026. Accessed May 31, 2026.
3. Sakamoto, K. M.; Kim, K. B.; Kumagai, A.; Mercurio, F.; Crews, C. M.; Deshaies, R. J. Chimeric molecules that target proteins to the Skp1–Cullin–F box complex for ubiquitination and degradation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2001, 98(15), 8554–8559. doi: 10.1073/pnas.141230798.
4. Wang, G. Fulvestrant as a reference antiestrogen and estrogen receptor (ER) degrader in preclinical studies: treatment dosage, efficacy, and implications on development of new ER-targeting agents. *Translational Cancer Research* 2020, 9(8), 4464–4468. doi: 10.21037/tcr-20-2166.
5. Ito, T.; Ando, H.; Suzuki, T.; Ogura, T.; Hotta, K.; Imamura, Y.; Yamaguchi, Y.; Handa, H. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science* 2010, 327(5971), 1345–1350. doi: 10.1126/science.1177319.
6. Lu, G.; Middleton, R. E.; Sun, H.; Naniong, M.; Ott, C. J.; Mitsiades, C. S.; Wong, K. K.; Bradner, J. E.; Kaelin, W. G. Jr. The myeloma drug lenalidomide promotes the cereblon-dependent destruction of Ikaros proteins. *Science* 2014, 343(6168), 305–309. doi: 10.1126/science.1244917.
7. Krönke, J.; Udeshi, N. D.; Narla, A.; Grauman, P.; Hurst, S. N.; McConkey, M.; Svinkina, T.; Heckl, D.; Comer, E.; Li, X.; Ciarlo, C.; Hartman, E.; Munshi, N.; Schenone, M.; Schreiber, S. L.; Carr, S. A.; Ebert, B. L. Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells. *Science* 2014, 343(6168), 301–305. doi: 10.1126/science.1244851.
8. Nobel Prize Outreach. The Nobel Prize in Chemistry 2004: Aaron Ciechanover, Avram Hershko and Irwin Rose — for the discovery of ubiquitin-mediated protein degradation. Accessed May 31, 2026.
9. Békés, M.; Langley, D. R.; Crews, C. M. PROTAC targeted protein degraders: the past is prologue. *Nature Reviews Drug Discovery* 2022, 21, 181–200. doi: 10.1038/s41573-021-00371-6.
10. Laramy, M. N. O. B.; Luthra, S.; Brown, M. F. Delivering on the promise of protein degraders. *Nature Reviews Drug Discovery* 2023, 22, 410–427. doi: 10.1038/s41573-023-00652-2.

11. Zhong, G.; Chang, X.; Xie, W.; et al. Targeted protein degradation: advances in drug discovery and clinical practice. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2024, 9, 308. doi: 10.1038/s41392-024-02004-x.
12. Kim, J.; Byun, I.; Kim, D. Y.; Joh, H.; Kim, H. J.; Lee, M. J. Targeted protein degradation directly engaging lysosomes or proteasomes. *Chemical Society Reviews* 2024, 53, 3253-3372. doi: 10.1039/D3CS00344B.
13. Tan, X.; Huang, Z.; Pei, H.; Jia, Z.; et al. Molecular glue-mediated targeted protein degradation: A novel strategy in small-molecule drug development. *iScience* 2024, 27(9), 110712. doi: 10.1016/j.isci.2024.110712.
14. Mullard, A. First PROTAC gains FDA approval, bolstering targeted protein degradation and induced proximity ambitions. *Nature Reviews Drug Discovery* 2026. Published May 8, 2026. doi: 10.1038/d41573-026-00078-6. Online ahead of print.