

신약개발 Global Trend 분석-ADC(Antibody Drug Conjugate) (2)

국가신약개발사업단 기획팀 진주연 연구원

서론

신약개발 Global Trend 분석-ADC(Antibody Drug Conjugate) 1편 에서는 ADC 치료제 허가 내역과 기술이전 현황 및 임상시험 현황에 대해서 살펴보았다. 2편에서는 ADC 구성 요소인 항체, 링커, 페이로드의 종류와 함께 글로벌 ADC 개발 동향에 대해 알아본다.

ADC는 체내 순환 시 혈액에서 안정적으로 유지되고 치료 타겟에 정확하게 도달하여 페이로드를 방출하도록 고안된다. 표적 항원 및 항체 발골, 링커의 최적화, 적절한 페이로드의 선정을 통해 ADC의 치료 효능 및 안전성을 높이기 위한 연구개발이 계속되는 가운데, 2022년에는 각 기술에 대한 글로벌 기술이전이 활발하였다.

ADC 구성요소(항체, 링커, 페이로드)별 특징 및 종류, 글로벌 기술이전

ADC는 항체, 링커, 페이로드로 구성되며 최적의 ADC 치료제는 체내 혈액에서 순환 시 혈류에서는 약물이 안정하면서 표적 세포 내에서 절단되어 페이로드를 방출한다. 각 요소는 ADC의 효능과 안전성에 영향을 미칠 수 있으며 일반적으로 ADC 개발에서는 표적 항원, 항체, 링커, 페이로드 및 접합 방법의 선택을 포함하여 모든 핵심 구성 요소를 고려해야 한다.

<표 1> ADC 치료제의 표적 항원, 링커, 페이로드별 종류

항체		링커				페이로드			
항원	암	구분	종류			구분	종류	예시	
HER2	고형암	Cleavable linker	Chemical cleavable	Acid-labile	Hydrazone	DNA alkylating agent	Auristatin	MMAE, MMAF	
Trop2	고형암				Ester		Tubulin inhibitor	Maytansinoid	DM1, DM4
Nectin-4	고형암			Reducible	Disulfide			Tubulysin	
EGFR	고형암			Enzymatic cleavable	Peptide			Valine-Citrulline	Calicheamicins
CD19	혈액암		Valine-Alanine				Duocarmycins	Duocarmycin A	
CD22	혈액암		Phenylalanine-glycine				Exatecans		
CD33	혈액암		Specific enzyme		β -glucuronide		Pyrrolobenzodiazepines	SG3199, SF2057	
CD30	혈액암				β -galactoside		Topoisomerase I inhibitor	-	Irinotecan
BCMA	혈액암				Phosphodiester			SN-38	
CD79b	혈액암		Non-cleavable linker	Thioether group			Immuno-modulator	TLR agonists	-
		Maleimidocaproyl group			STING agonists	-			

※ 출처: Zhiwen Fu(2022), Antibody drug conjugate: the “biological missile” for targeted cancer therapy

식품의약품안전평가원(2021), 항체-약물 중합체(ADC)의 연구 개발 및 규제 동향

종양 표적 항원과 ADC 간의 특이적 결합에는 항체의 역할이 중요하다. 항체는 표적세포로 페이로드를 전달하는 전달자 역할을 하며, 효율적인 세포 내재화를 촉진하고 낮은 면역원성과 긴 혈장 반감기를 가져야 한다. 승인된 ADC 약물의 표적 항원은 고형암의 경우 HER2, TROP2, Nectin-4, EGFR, 혈액암의 경우 CD19, CD22, CD33, CD30, BCMA, CD79b가 있다. 대표적인 HER2 타겟 ADC 치료제로는 아스트라제네카와 다이이찌산쿄의 엔허투(Enhertu, trastuzumab deruxtecan)가 있으며, Trop2 타겟은 길리어드의 트로델비(Trodelvy, Sacituzumab govitecan), CD19 타겟 ADC 치료제로는 ADC 테라퓨틱스의 진론타(Zynlonta, loncastuximab tesirine)가 있다.

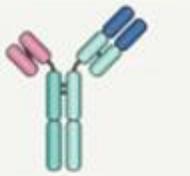
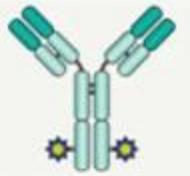
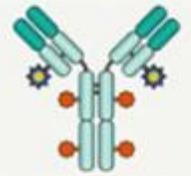
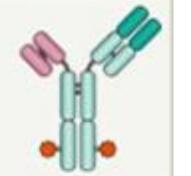
ADC의 링커는 항체와 페이로드를 화학적으로 연결하며 ADC의 안정성 및 페이로드의 방출과 관련된 핵심 요소로 ADC의 궁극적인 치료 지수를 결정한다. 링커는 ADC 응집을 유도하지 않아야 하며 혈장에서 페이로드의 조기 방출을 억제하고 원하는 표적 부위에서 활성 약물 방출을 촉진하여야 한다. 초기 ADC 링커는 불안정하고, 비특이적인 결합을 하였으나 점차 안정성이 개선되고 위치 특이적인 결합이 가능하게 되었으며, 링커는 절단 가능한 링커와 절단 불가능한 링커의 두 가지 유형으로 구분된다. 현재 혈액 내에서 안정적으로 순환하며, 종양 부위에서 정밀하게 제어되면서 약물을 방출할 수 있는 링커 기술에 대한 연구개발이 활발하다.

페이로드는 표적세포에 작용하여 내재화된 후 세포독성을 발휘한다. ADC의 약 2%만이 정맥내 투여 후 표적에 도달할 수 있어 페이로드로 사용되는 약물은 높은 효능을 가지면서 생리학적 조건에서 안정적으로 유지되며 항체와 결합할 수 있는 기능 그룹이 있어야 한다. 현재 ADC에 사용되는 페이로드는 주로 튜블린 억제제, DNA 손상제, Topoisomerase I 억제제 등이며, 최근에는 이 외에도 새로운 메커니즘을 가진 다양한 페이로드를 적용하려는 시도가 이루어지고 있다. 암세포를 타겟하는 항체에 약물을 결합시켜 면역 체계를 자극하는 면역자극 항체 접합체(iSACs: Immune-stimulating antibody conjugates)가 그 중 하나이다. 기존의 ADC가 암세포를 직접적으로 사멸시키는 개념이라면 iSAC는 면역자극 약물을 붙인 항체를 통해 면역 체계를 활성화하여 항암 효과를 얻는다. iSAC의 경우 페이로드로 TLR agonist와 STING agonist가 연구개발 되고 있고, 2022년 STING 관련 2개의 글로벌 딜이 주목을 받았다.

2022년 8월, GSK는 머사나 테라퓨틱스와 HER2 타겟-STING 활성화 ADC인 전임상 후보물질 'XMT-2056'에 대해 선금 1억 달러(한화 약 1313억 원), 옵션 행사 시 최대 13억 6000만 달러(한화 약 1조 7846억원)를 지급하는 빅딜을 체결하였고, 더불어 12월에는 독일 머크도 머사나 테라퓨틱스와 XMT-2056을 대상으로 8.3억 달러(한화 약 1조 원) 규모의 기술이전 계약을 체결하였다. XMT-2056의 항체는 기존의 항 HER2 항체들(Pertuzumab 또는 Trastuzumab)과는 다른 신규 항원을 인식하며, XMT-2056은 FDA로부터 위암 치료를 위한 희귀의약품으로 지정되었다.

그 밖에도 2022년에는 ADC 기술을 확보하고자 하는 달이 활발하게 진행되었다. 2월 머사나 테라퓨틱스는 얀센과 10억 달러(약 1조 2474억 원) 규모의 ADC 공동개발 및 라이선스 계약을 체결하였고, 3월에는 사노피가 미레콜과 ARC(Antibody-RNA Conjugation) 기술에 대한 공동개발 계약을 4.3억 달러(약 5366억 원) 규모로 체결하였다. 10월에는 이중항체와 함께 ADC 플랫폼을 보유한 자임웁스가 재즈파마슈티컬스에 HER2 이중항체 자니다타맵(Zanidatamab)을 17억 6250만 달러(약 2조 2000억 원)에 기술이전 하는 빅딜로 주목을 받았다. 또한 시나픽스는 2022년 12월, 암젠과 20억 달러(약 2조 5000억 원) 규모의 옵션 계약을 통해 글라이코 커넥트(GlycoConnect) 기술, 하이드로스페이스(Hydrospace) 플랫폼, 링커-페이로드 결합체(toxSYN) 기술을 포함한 ADC 플랫폼 기술을 라이선스 아웃하였다.

한편, 수트로 바이오파마는 항체 또는 페이로드의 다양화를 통한 항체 접합체(Conjugated antibody)를 소개하였다. 항체의 경우, 항원과 immune cell engager를 연결한 이중특이성 항체가 제시되었고 페이로드의 경우, 단일항체 또는 이중특이성 항체에 앞서 소개 하였던 면역증강제와 세포독성 약물을 동시에 접합하는 경우 등이 제시 되었다.

	Bispecific antibody		Conjugated antibody		
Modality	Immune cell engager		ADC or ISAC	iADC	Bispecific ADC
Target	Tumor or stromal antigen	Immune cell engager	Tumor antigen	Tumor antigen	Dual tumor antigens
Structure					
Drug properties	Optimized format and affinity; improved specificity for optimized therapeutic window		ISAC: Immune-stimulating ADC: targeting novel payloads	Site-specific dual drug conjugate with complementary modalities (TME modulator ± immune modulator)	Enhanced tumor targeting of cytotoxic payloads

[그림 1] ADC 개발 현황 및 구조

※ 이미지 출처: Nature article, Precision protein engineering to target oncology(Sutro Biopharma)

<문의>

국가신약개발사업단 기획팀 진주연 연구원 (jyjin@kddf.org)

<Reference>

Zhiwen Fu(2022), *Antibody drug conjugate: the “biological missile” for targeted cancer therapy* D Leung(2020), *Antibody Conjugates-Recent Advances and Future Innovation*

바이오스펙테이터, 재즈, 자임웁스서 'HER2 이중항체' 17.6억弗 사들여

식품의약품안전평가원(2021), 항체-약물 중합체(ADC)의 연구 개발 및 규제 동향

암젠, 시나픽스와 ADC 기술 라이선싱 계약

Nature article, *Precision protein engineering to target oncology*(Sutro Biopharma)