

<https://doi.org/10.22643/JRMP.2024.10.1.63>

ADC and ARC: The Road to Coexistence

In Ho Song^{1,*}, Seung Won Kim²

¹Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Republic of Korea

²Molim, Inc., Gwanggyo-ro 145, Yeongtong-gu, Suwon, Republic of Korea

ABSTRACT

Recent advances in disease understanding have led to the discovery of new molecular targets and biomarkers. Therapeutic antibodies targeting specific molecules have been successful in the development of antibody-drug conjugates (ADCs) due to their proven clinical effectiveness and manageable toxicity. Antibody-radionuclide conjugates (ARCs), which use radionuclides instead of drugs, also show promise for their potential therapeutic effects in radioimmunotherapy. Identifying these biomarkers before treatment is increasingly important, leading to personalized medicine. Immuno-positron emission tomography (PET) using radiolabeled monoclonal antibodies is promising for non-invasively assessing target expression and distribution. It can provide valuable information for risk assessment, diagnosis, treatment selection, and evaluation of treatment response. This review discusses recent developments in ADC and ARC and aims to explore opportunities for the simultaneous progress of these drugs.

Key Words: Antibody-drug conjugates, Antibody-radionuclide conjugates, Immuno-PET, Radioimmunotherapy, Radioligand therapy

Introduction

“Magic bullet (마법 탄환)”, Paul Ehrlich가 주창한 이래로 질병을 선택적으로 표적하여 치료할 수 있다고 가정했던 이 개념은 1975년 Köhler와 Milstein이 단클론 항체 (monoclonal antibody, mAb) 개발을 위한 하이브리도마 (hybridoma) 기술을 도입하면서 비로소 실현되기 시작했다. 단클론 항체는 광범위한 의학적 적응증, 특히 종양학 분야에서 진단 및 치료제로 사용하도록 개발되어 왔으며, 많은 단클론 항체 또는 다양한 형태의 항체들이 개발되어,

2024년 기준으로 승인 및 시판 중인 항체 치료제의 수는 180여개에 달하며, 암, 면역 관련 질환, 감염성 질환 및 혈액 질환을 포함한 광범위한 질병을 대상으로 하고 있다(1).

그 중에서 현재 주목받고 있는 항체기반 약물은 단연 항체-약물 접합체(antibody-drug conjugates, ADC)일 것이다. ADC는 표적분자에 특이적으로 결합할 수 있는 항체 (mAb)에 세포독성을 가지는 약물(payload)이 링커(linker)를 통해 연결된 형태를 가지며, 이러한 복합체는 단클론 항체의 선택성을 화학요법의 세포사멸 특성과 결합하도록 설계된 새로운 종류의 항암제이다. 현재까지 총 12개의 ADC가 미 식품의약국(Food and Drug Administration,

Received: June 12, 2024 / Revised: June 24, 2024 / Accepted: June 24, 2024

Corresponding Author: In Ho Song, Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam 13620, Republic of Korea
Tel: +82-31-787-8508, E-mail: 99269@snuh.org

Copyright©2024 The Korean Society of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes

Table 1. The evolution of the ADC drug development.

	First-generation ADC	Second-generation ADC	Third-generation ADC
Antibodies	Mouse-original or chimeric humanized antibodies	Humanized antibodies	Fully humanized antibodies or Fabs
Linkers	Unstable	Improved stability: cleavable and non-cleavable linkers	Stable in circulation; precise control drugs release into tumor sites
Payloads	Low potency, including calicheamicin, duocarmycin, doxorubicin	Potency, such as auristatins, maytansinoids	High potency, such as PBDs, and tubulysin, and novel payloads like immunomodulators
Conjugation methods	Random lysines	Random lysines and reduced interchain cysteines	Site-specific conjugation
Drug-Antibody Ratio (DAR)	uncontrollable (0-8)	4-8	2-4
Representative drugs	Gemtuzumab ozogamicin Inotuzumab ozogamicin	Brentuximab vedotin Ado-trastuzumab emtansine	Polatuzumab vedotin Enfortumab vedotin Fam-trastuzumab deruxtecan
Advantages	<ul style="list-style-type: none"> • Specific targeting • Increase therapeutic window to some extent 	<ul style="list-style-type: none"> • Improved targeting ability • More potent payloads • Lower immunogenicity 	<ul style="list-style-type: none"> • Higher efficacy though in cancer cells with low antigen; • Improved DAR along with improved stability and PK/PD; • More potent payloads; • Less off-target toxicity
Disadvantages	<ul style="list-style-type: none"> • Heterogeneity; • Lack of efficacy; • Narrow therapeutic index; • Off-target toxicity as premature drug loss; • High immunogenicity 	<ul style="list-style-type: none"> • Heterogeneity; • Fast clearance for high DARs; • Off-target toxicity as premature drug loss; • Drug resistance 	<ul style="list-style-type: none"> • Possible toxicity due to highly potent payloads; • Catabolism may be different across species • Drug resistance

FDA)의 승인을 받았으며(표 2), ADC 의약품 시장은 전 세계적으로 2022년 73억 5천만 달러를 기록하며 전년대비 34.8%의 성장을 보였고, 시장규모는 2028년까지 연평균 25.4%의 성장률을 기록할 것으로 추정되고 있다.

여기서 일반적으로 "약물"은 주로 화학요법 약물과 관련이 있지만, "약물"은 방사면역 요법 (radioimmunotherapy, RIT)을 위한 항체-방사성핵종 접합체(antibody radionuclide conjugates, ARC)에 이용되는 방사성동위원소와도 연관될 수 있다. 대표적인 ARC로, 비호지킨 림프종 치료를 위한 Zevalin™(성분명 ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan)과 Bexxar®(성분명 ¹³¹I-tositumomab)가 각각 2002년과 2003년에 FDA 승인을 받은 바 있다. 그러나 Bexxar®는 2014년 시장에서 철수하였고, Zevalin™ 역시 뚜렷한 상업적 성과를 이루지 못하고 있다.

본 종설에서는 항체를 기반으로 하는 표적약물로서, ADC와 ARC의 특징을 살펴보고, 상호보완을 위한 공존의 길을 모색해 보고자 한다.

Main Characteristics of ADCs and ARCs

1. Antibody-Drug Conjugates (ADCs)

ADC는 항체에 의해 특정 분자(예: 종양특이항원 또는 종양관련항원)를 표적하기 때문에 정상 조직에 대한 비특이적 손상을 방지하고 항체에 결합된 세포독성약물의 사용을 가능하게 한다(2). 현재까지 여러 세대별로 거치며 ADC의 형태와 기능이 개량되어 왔으며, 각 세대마다

Table 2. US FDA approval ADC.

Drug	Trade name	Target	Maker	Condition	Approval Year
Gemtuzumab ozogamicin	Mylotarg	CD33	Pfizer/Wyeth	relapsed acute myelogenous leukemia (AML)	2017; 2000
Brentuximab vedotin	Adcetris	CD30	Seagen Genetics, Millennium/Takeda	relapsed HL and relapsed sALCL	2011
Trastuzumab emtansine	Kadcyla	HER2	Genentech, Roche	HER2-positive metastatic breast cancer (mBC) following treatment with trastuzumab and a maytansinoid	2013
Inotuzumab ozogamicin	Besponsa	CD22	Pfizer/Wyeth	relapsed or refractory CD22-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia	2017
Moxetumomab pasudotox	Lumoxiti	CD22	AstraZeneca	adults with relapsed or refractory hairy cell leukemia (HCL)	2018
Polatuzumab vedotin-piiq	Polivy	CD79	Genentech, Roche	relapsed or refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)	2019
Enfortumab vedotin	Padcev	Nectin-4	Astellas/Seagen 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	2019
Trastuzumab deruxtecan	Enhertu	HER2	AstraZeneca/ Daiichi Sankyo	adult patients with unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer who have received two or more prior anti-HER2 based regimens	2019
Sacituzumab govitecan	Trodelvy	Trop-2	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	2020
Belantamab mafodotin-blmf	Blenrep	BCMA	GlaxoSmithKline (GSK)	adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma	2020 ^{a)}
Loncastuximab tesirine-lpyl	Zynlonta	CD19	ADC Therapeutics	Large B-cell lymphoma	2021
Tisotumab vedotin-tftv	Tivdak	Tissue factor	Seagen Inc	Recurrent or metastatic cervical cancer	2021
Mirvetuximab soravtansine	ELAHERE	FR α	ImmunoGen	Platinum-Resistant Ovarian Cancer	2022

^{a)}2022, withdrawn.

Source: Biochempeg Worldwide PEG Supplier home page (<https://www.biochempeg.com/article/74.html>) (Biochempeg, 2024)

ADC의 특징은 다음 표 1과 같다(3).

ADC 구성 요소 중 하나인 항체는 일반적으로 단클론 항체를 이용하며, 초기에는 마우스 유래 또는 마우스-인간 키메라 항체를 사용하였으나, 면역원성의 문제로 인해 약물의 안전성과 약의 효능을 결정하는 약동학적 특성에 영향을 미칠 수 있어, 현재는 인간에서 유래한 완전 인간 서열만으로 구성된 완전 인간화(fully humanized) 항체가 주로 사용되고 있다. 항체는 세포 특이 수용체를 인식하여

결합하는 특징을 가지기 때문에, 암이나 특정 질환에서 이러한 수용체를 비정상적으로 과발현하는 세포를 특이적으로 인식하여 ADC가 효과적으로 표적세포로 이동할 수 있게 해준다.

세포독성 약물(payload)은 항암 효과의 상당 부분을 차지하게 되며, 저분자 합성 화학물이 주로 사용된다. 항체를 이용한 정확한 표적 치료(targeted therapy)는 기존 항암제에 대비하여 암세포에 대한 선택성이 높고 전신 노출

을 최소화하여 전신 독성이 낮기 때문에(reduced toxicity) 치료 지수를 넓힐 수 있다. 1세대 ADC에서는 이미 임상이나 실제 진료 환경에서 검증된 약물을 많이 사용하였으며, 최근에는 점차 더 높은 세포독성을 보이는 약물들로 개발의 방향이 전환되고 있는 중이다. 현재 사용되고 있는 약물은 크게 2가지로 분류할 수 있으며, 미세소관 파괴 약물(tubulin inhibitors)과 DNA 변형 약물(DNA damaging agents)이 주종을 이룬다. 다른 세포독성(cytotoxic) 약물로는 DNA 이소머라제 I (DNA topoisomerase I), Toll-like receptor 7/8 (TLR 7/8) 작용약(agonist), RNA polymerase II 억제제(inhibitor)가 이용되고 있다(4-6).

링커는 항체와 약물을 결합시키는 역할로, 혈류에서 순환하는 동안 안정적으로 약물과 결합하고 있어야 하며, 표적 암세포에서는 약물을 방출하여 약물을 표적 세포에 안전하게 전달해야 한다. ADC 개발 초기 ADC 약물이 실패한 원인 중 하나는 약물의 조기방출로 알려져 있다. 이후, 새로운 링커들이 개발되면서 신규 ADC 제제는 과거에 비해 안전하고 약효도 높다. ADC에 사용되는 링커는 절단능력에 따라 비절단성(non-cleavable)과 절단성(cleavable)으로 나누어진다.

2. Antibody-Radionuclide Conjugates (ARCs)

ARC는 역시 항체를 기반으로 하며, 주로 베타 입자 또는 알파 입자를 방출하는 방사성핵종이 결합된 형태로, 중

양과 그 미세환경에 대한 국소적인 조사를 통해 항암효과를 나타낸다. 따라서 ARC의 효과는 방사성 핵종의 물리적, 화학적 특성에 영향을 받게 된다. 현재 주로 이용되고 있는 방사성 핵종은 다음 표 3과 같다(7).

방사성핵종의 물리적 특징은 물리적 반감기, 방출입자의 종류와 에너지, 생산방식 등을 포함하며, 이러한 요소들을 고려하여 방사성핵종의 임상적 사용을 위한 결정요소로 작용한다. 특히 반감기, 입자 종류, 평균 방출 에너지는 선량 평가와 방사면역치료의 효과를 결정하기 때문에 중요하게 고려해야 할 사항이다. 예를 들어, 현재 널리 이용되고 있는 베타입자 방출 핵종은 치료효과가 더 높을 것으로 기대하는 알파 입자로 대체될 수 있지만, 이 경우 항체의 약동학 파라미터와 방사성 핵종의 반감기가 유사해야 한다.

방사성 핵종의 화학적 특징은 방사성핵종을 항체와 결합하는 방법을 결정하는데 중요한 요소로 작용한다. Y-90, Lu-177과 같은 금속성 핵종의 표지의 경우 항체와 결합하기 위해서는 킬레이터(chelator)가 필요하며, 주로 bifunctional chelator를 사용하는 간접표지(indirect labeling) 방법을 이용한다. I-131, At-211과 같은 할로젠 화합물의 경우, 단백질 내 아미노산 중 티로신 잔기나 활성화된 주석 에스테르 시약 내 aromatic cycle과 할로젠 원소 간 산화·치환에 의해 공유결합을 형성하여 항체에 직접 표지(direct labeling)할 수 있다. 간접 표지(indirect labeling) 방법에 사용되는 킬레이터는 방사성 핵종과 강하게 결합되어야 하며, 이를 위해 방사성 핵종의 화학적

Table 3. List of radionuclides used and potentially usable for ARCs labeling.

Radionuclide	Emitted particle	Half-life (hours)	Mean energy (keV)	Mean distance in tissue (mm)	Production way
Iodine-131	β^-	192.5	191.6	0.4	Neutron reactor
Lutetium-177	β^-	149.3	149.3	0.3	Neutron reactor
Yttrium-90	β^-	64	933.7	4.2	Neutron reactor
Astatine-211	α	7.2	5869-7450	<0.1	Cyclotron
Actinium-225	α	240	5800-8400	<0.1	Cyclotron
Bismuth-213	α	46 min	5500-5800	<0.1	Cyclotron
Lead-212/ Bismuth-212	β^-/α	10.4/1	5700-6100	<0.1	Extracted from thorium-232
Thorium-227	α	448.8	5600-6040	<0.1	Neutron reactor
Terbium-149	α	4.1	4000	<0.1	Cyclotron

특성에 따라 다양한 킬레이터가 개발되어 있다. 킬레이터는 화합물의 구조에 따라 크게 polyaminocarboxylate acid derivative(DTPA)와 같은 선형 킬레이터와 cyclic polyaminocarboxylate acid derivative(DOTA)와 같은 원형 킬레이터로 나눌 수 있다. 직접 표지와 간접 표지 방법은 공통적으로 항체 내 아미노산에 접합하기 위해서는 유기 분자가 reactive group을 제공해야 하는데, 이 때 주로 라이신의 말단 amine이 사용되며, 주로 공유 결합에 의해 생성된 thiourea 또는 amide group은 쉽게 절단되지 않는(non-cleavable) 특징을 가진다.

3. Mechanism of Action

표적 암세포의 표면에 발현된 특정항원에 ADC가 특이적으로 결합한 후 클라트린 의존적 내재화(clathrin dependent endocytosis) 과정을 통해 세포 안으로 흡입된다. 세포 내로 흡입된 ADC는 클라트린에서 분리되고, 세포 내에서 다른 소포체(vesicles)와 융합된 다음, 엔도솜-리소솜(endosome-lysosome) 경로를 따르며, 특이적인 종양세포 내부 환경의 특정 요소에 의해 항체에서 약물이 분리된다. 항체에서 분리되어 활성화된 세포독성 약물은 리소솜 막을 관통하여 세포질로 이동하며 약물의 표적 분자에 결합함으로써 약리효과를 발휘하여 종양세포의 세포주기를 정지시키고 세포사멸을 유도하여 암세포를 사멸하게 된다(8). 항체와 표적항원의 결합에 의해 세포 내로 흡입되지 않는 경우, 암세포 주변환경에 의해 항체로부터 약물이 분리되어 약물 자체가 세포 내로 흡수됨으로써 약리 효과를 발휘하기도 한다(9, 10).

ADC가 해결해야 할 과제 중 하나는 항체와 약물을 안정적으로 연결해 주는 링커의 개발이다. 바람직한 링커는 순환과정에서 안정적이며, 종양세포 내부나 주변부에서만 약물이 방출되어 효과를 발휘해야 한다. 링커로 약물을 항체에 결합할 때, 약물이 항체의 구조적 안정성, 기질 결합 특성, 약물 동태에 영향을 주지 않아야 하며, 약물 자체의 독성효과도 유지되어야 한다. 초창기 ADC 약물이 실패한 원인 중의 하나는 약물의 조기 방출로 알려져 있다. 새로운 링커들이 개발되면서 최근의 ADC는 세포독성 약물을 항체에 결합한 형태로 특정 종양세포 사멸 효과를 증가시키기 위해 초창기 ADC에 비해 세포독성이 더 강력한 약물

을 사용하고 있다(11). 약물의 특성에 따라 표적한 세포에 독성을 나타내고, 이어서 주변의 다른 종양세포로 이동하여 추가적인 독성을 나타낼 수 있는데, 이를 “방관자 효과(bystander effect)”라고 한다.

ARC에서 일반적으로 사용하는 chelating agent들은 대개 항체와 안정적인 결합을 하고, 표지과정에서 항체의 특이성을 변화시키지 않아야 한다. ARC 역시 표적 항원을 발현하는 종양세포와 결합하고, 결합한 종양세포와 그 주변의 다른 종양세포에도 조사에 의한 효과를 발휘할 수 있으며, 이러한 현상을 “십자포화 효과(crossfire effect)”라고 한다(12). 십자포화 효과는 방사성핵종의 에너지 범위 내에서 발휘되므로, 반드시 세포 내로 항체가 흡입될 필요는 없지만, 실제 치료효과는 핵종마다 차이가 있을 수 있다.

4. ADC and combination therapy

ADC의 효능과 상업적인 기대에도 불구하고, 표적분자 양성 종양의 경우에도 대부분의 환자는 지속적인 치료 과정에서 ADC에 대한 내성이 생기게 되는 경우가 보고되고 있다. 따라서 많은 종양 유형에서 단일 치료로는 충분하지 않으며, 많은 ADC가 다른 요법과 병행하여 임상 시험을 진행하고 있다. 특히 종양이질성(tumor heterogeneity) 때문에 다양한 작용 기전을 가진 치료제를 병용함으로써 완전관해 및 완치에 도달할 가능성이 높아질 수 있다(13). 이에 따라 전임상 모델과 임상적 연구 모두에서 화학요법, 방사선치료, 내분비요법, 표적분자제제, 면역요법 등 다양한 유형의 항암제와 ADC의 병용요법을 연구되고 있다.

5. Immuno-positron emission tomography (Immuno-PET)

진단 목적으로 PET영상기법에 방사성추적자로서 항체를 이용하는 면역 PET(Immuno-PET)은 PET 스캐너의 고감도 및 해상도와 항체의 특이성을 결합하여 항체의 추적과 표적 분자의 생체 내 정량화에 대한 포괄적인 정보를 제공할 수 있는 매력적인 방법이다(14, 15). 면역 PET는 암 병기 결정, 기존 항체를 사용한 치료의 개선 및 맞춤형, 새로운 항체의 효율적인 개발에서 중요한 역할을 할 수 있다. 또한 면역 PET은 방사면역치료(radioimmunotherapy,

RIT)를 위한 환자 후보를 선정하는 데 유용할 수 있어, 치료 전후에 생체 내 항체의 표적 발현 및 약동학을 추적하여 표적 치료제의 환자 모집 및 반응 모니터링에 유용하게 이용될 수 있다.

면역 PET에 사용되는 방사성핵종은 I-124, Zr-89, Cu-64, Ga-68, F-18 등이 사용될 수 있다. 이들 중 I-124와 Zr-89는 각각 반감기가 4.18일과 78.4시간으로 항체의 긴 체내 반감기에 사용하기 적당하다. 항체에 직접 표지가 가능한 I-124와 달리, Zr-89는 Deferoxamine(DFO)와 같은 chelating agent가 필요하다(16-18). I-124는 초기 면역 PET연구에 사용되었으나, 체내에서 dehalogenation이 일어나는 등의 사용의 제한성 때문에, 현재는 Zr-89를 이용한 면역 PET연구가 보다 활발하다. 면역 PET의 대상으로 사용되는 항원의 종류는 혈관내피성장 인자(vascular endothelial growth factor, VEGF), 표피성장인자수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR), 사람 상피세포 성장인자수용체 2번(Human Epidermal growth factor Receptor 2, HER2), 세포표면항원무리 20(Cluster of differentiation 20, CD20), 암항원-125(Carbohydrate antigen-125, CA-125), 전립선특이적막항원(Prostate-specific membrane antigen, PSMA), 탄산탈수효소 4번(Carbonic anhydrase IX, CAIX), CD44 variant isoform 6(CD44v6), 암항원 19.9 (Carbohydrate antigen 19.9, CA19.9), 당단백 A33(Glycoprotein A33, A33) 등으로 다양하게 연구되었으며(19-27), 최근 CD8, CD103, Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4(CTLA-4), Programmed cell death protein 1(PD-1), Programmed Cell Death-ligand 1(PD-L1) 등을 표적으로 하는 항체를 이용하여 면역관련 세포의 추적 또는 면역관문억제제(immune checkpoint inhibitor)를 이용한 면역치료의 모니터링을 위한 연구가 진행 중이다(28-32). 따라서 면역 PET는 종양 세포 또는 면역 세포에서 과발현된 특정 항원을 표적으로 하여 암을 조기에 발견할 수 있을 뿐만 아니라 수술, 방사선 치료, 화학 요법 및 새로운 면역 요법과 같은 치료 결과를 조기에 평가하는 데에도 사용할 수 있다.

ADC의 작용 기전은 항체가 표적특이적인 결합을 통해 표적세포(암세포)에 도달하여 결합한 후, 지니고 있던 약물이 방출되면서 표적세포의 사멸을 통해 항암효과를 가지는 것이다. 앞서 언급했듯, ADC의 장점은 항체를 이용

한 정확한 표적 치료(targeted therapy)와 이로 인해 기존 항암제에 대비하여 암세포에 대한 선택성이 높고 전신 독성이 낮다(reduced toxicity)는 장점이 있다. 따라서 ADC의 치료효과는 얼마나 많은 양의 ADC가 종양에 도달하는 지에 대해 비례한다고 볼 수 있다.

표피성장인자 수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR)를 표적하는 항체인 cetuximab에 Zr-89를 표지하여 면역 PET으로 평가한 연구에서 EGFR 양성 종양에서 Zr-89로 표지한 Cetuximab의 흡수가 확인되었으나, 실제 EGFR 수준과 PET 신호 간에는 상관관계가 없었음을 확인하였다(33). 이는 항체 흡수와 생물학적 표적의 발현 수준 사이에 불일치가 있음을 시사한다. Mesothelin 표적 항체를 이용한 Zr-89 면역 PET 연구에서도 면역 PET 신호와 기존 표적발현 지표 간의 관계가 다를 수 있음을 확인하였다(34). 그럼에도 불구하고, Mesothelin을 표적으로 하는 ADC는 특정 종양 모델에서 성장 억제 효과를 보였으며, 이는 Zr-89 면역 PET 영상을 통해 확인된 항체의 종양 흡수와 상관관계가 있음을 보여주었다. 이러한 생체 내(*in vivo*) 표적분자의 발현 수준과 항체 섭취 및 효능 사이의 불일치는 항체 자체의 표적능 외 추가적인 약동학적 또는 약력학적 메커니즘이 항체의 전달과 치료 효과에 영향을 미칠 수 있음을 나타낸다. 이러한 불일치에 대한 가능성은 혈관 구조, 관류, 저산소증 및 증식의 차이를 들 수 있다(35).

면역 PET는 종양 병변 및 정상 조직에 대한 표적 수준, 접근성 및 추적에 대한 평가를 비침습적으로 영상화 하므로, 생검조직을 이용한 면역조직화학(immunohistochemistry, IHC)을 이용한 표적분자 확인 및 발현정도 평가기법과는 달리, ADC가 몸 전체에 걸쳐 표적에 도달하는지에 대한 정량적 평가 도구 역할(*“in vivo IHC”*)을 할 수 있으므로, ADC 효과의 예측 바이오마커로 기능할 수 있는 큰 잠재력을 가지고 있다. 따라서 전임상 결과와 결합된 면역 PET에서 얻은 지식은 새로운 ADC 요법의 치료 효과와 안전성을 극대화하기 위해 환자를 위한 최적의 개별화된 투여 요법을 결정하는 데 사용될 수 있을 것으로 기대되고 있다.

Market trends of ADC and ARC

ADC 의약품 시장은 전세계적으로 2022년 73억 5천만

달러를 기록하며 전년대비 34.8%의 성장을 보였고, 시장 규모는 2028년까지 지속적으로 성장하며, 연평균 25.4%의 성장률을 기록할 것으로 추정되고 있다(36). 미국 FDA 승인을 받아 시장에 출시된 ADC는 12건이며, 이 중 매출 상위 5개 제품(Kadcyla(Roche), Enhertu(Daiich-Sankyo/AstraZeneca), Trodelvy(Gilead Science), Padcev(Astellas/Seagen), Adcetris(Seagen/Takeda))이 80% 이상의 시장 점유율을 차지하고 있다(37-39).

그에 비해, 방사면역치료제로 승인된 ARC의 대표주자인 ZevalinTM과 Bexxar[®]은 상업적으로 크게 주목받지 못했다. ZevalinTM은 2003년에 매출이 1억 달러를 달성하고, 연간 5억 달러의 매출을 올릴 수 있을 것으로 예측했으나(38), 그 예측을 충족하지 못했다. 출시 후 첫 10년간 매출은 연간 1,500만 달러-3,000만 달러에 그쳤으며, 2013년부터 매출이 꾸준히 감소하였다. Bexxar[®]은 1990년대 후반 개발되어, 2000년에 Corixa에 의해 인수되어 Glaxo Smith Kline (GSK)를 통해 출시되었다. 개발 당시 1994년에 희귀의약품으로 지정되었고, 1998년에 페스트트랙으로 지정되었으나, 이후 FDA의 추가적인 정보 요청으로 승인이 지연되어 2003년이 되어서야 FDA와 유럽의약품청(European Medicines Agency, EMA)의 승인을 받았다. 그 사이, 비호지킨 림프종의 표준치료법으로 리툭산(Rituxan[®])과 화학요법이 자리잡았으며, 2005년까지 3억 5천만달러의 매출의 기대에는 훨씬 못 미쳐, 2004년 매출은 1분기 130만 달러, 2분기 220만 달러 수준에 불과했다. 결국 GSK는 매출 감소와 대체 치료제의 가용성으로 인해 Bexxar[®]의 제조를 자발적으로 중단할 것이라고 발표했다.

ZevalinTM과 Bexxar[®]의 상업적 부진에는 공통적으로 다음과 같은 이유들이 있었다. 치료당 약 2만5천달러 수준으로 경쟁약물이었던 리툭산에 비해 고가이긴 했지만, 1회 치료인 점을 감안하면, 리툭산과 화학요법의 전체 치료 기간(4개월) 동안의 비용은 비슷한 수준이었다. 그러나 방사능에 대한 대중의 인식과 두려움, 치료와 모니터링을 위한 병원의 제한성, 선량평가의 복잡성 등으로 표준치료법에 비해 선호도가 떨어지는 결과를 가져왔다(40). 이러한 제한성 때문에 우수한 치료효과가 기대됨에도 사용빈도는 전체 lymphoma 환자의 10%에도 미치지 못하게 되었다(41).

Emerging radioligand therapy market

최근 방사성의약품 분야에서는 ARC 보다는 Radioligand therapy (RLT)의 약진이 두드러진다. 대표적으로 신경내분비종양(neuroendocrine tumor)에서 과발현되는 소마토스타틴 수용체(somatostatin receptor, SSTR)를 표적하는 ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (Lutathera[®], Novartis), ¹⁷⁷Lu-DOTATOC이 현재 임상시험 중에 있으며, 전립선암에서 과발현되는 전립선특이적막항원(PSMA)을 표적하는 다양한 진단용 리간드(⁶⁸Ga)Ga-PSMA-11, ¹⁸F-DCFPyL, ¹⁸F-PSMA-1007 등)가 개발되어 있다. Lu-177을 표지한 [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 (PluvictoTM, Novartis)과 ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T (¹⁷⁷Lu-PNT2002, Point Biopharma)가 전립선암 치료를 위한 방사성의약품으로 개발되었으며, 최근 미국 FDA와 국내 식품의약품안전처가 전립선암 치료 희귀의약품으로 플루빅토주를 허가하였다(41, 42). PluvictoTM는 2022년 4분기에만 1억 8천만 달러의 매출을 기록하였고, 2023년 4분기에는 53% 증가한 2억 7300만 달러의 매출을 달성하였다. 이러한 흐름을 고려할 때, 방사성의약품 시장도 이제 거대 다국적제약사의 관심을 받고 있으며, 빠르게 확대될 것으로 예상된다.

Next steps for ARCs

항체공학기술의 발달도 지속적으로 이루어져 다양한 적응증에 대한 항체가 개발되어 있다. 기존의 Lu-177, Y-90 등 베타선 방출 핵종보다 강력한 치료효과가 기대되는 Ac-225 등의 알파 입자 방출 핵종을 이용한 ARC의 개발도 꾸준히 이루어지고 있다. 골수성 백혈병(myeloid leukemia) 환자를 대상으로 한 ²²⁵Ac-lintuzumab의 임상 1상 시험에서 3 μCi/kg까지 안전성이 입증되었다(43). PSMA 표적 항체 J591에 Ac-225를 표지한 ²²⁵Ac-huJ51의 임상 1/2상 시험에서 기존 ¹⁷⁷Lu 또는 ²²⁵Ac를 표지한 PSMA 리간드 치료에서 부작용으로 지적되는 침샘에 대한 독성은 현저히 감소한 것으로 나타나 알파 입자 방출 핵종을 이용한 방사면역치료에 대한 기대감을 높였다(44, 45). 방사성의약품 시장에 대한 높은 관심과 시장의 흐름과 맞추어 ARC를 이용한 지속적인 관심과 연구가 이어져야 우수한 효능을 가진 ARC 의약품의 상업적 성공을 위한 발판을 마련할 수 있을 것이다.

Conclusion

ADC와 ARC 모두 표적치료분야에서 우수한 효능이 보고되어 임상시험에서의 기대를 가지게 한다. 그러나 ADC에 비해 ARC가 방사면역치료분야에서 상업적인 부진을 겪는 가운데, ARC의 다른 활용가능성으로 면역 PET이 ADC에 적용 가능할 것으로 기대한다. 표적 치료에 사용되는 것과 동일한 항체를 사용하여 동시에 수행되는 면역 PET은 특히 종양에 대한 표적능 및 흡수율, 치료반응 가능성에 대한 예측을 통한 환자군 선별에 이용될 수 있다. 높아지고 있는 방사성의약품에 대한 시장의 기대, 알파 입자 방출 핵종의 보급과 더불어, 제약회사가 ARC 개발을 위해 방사성핵종 생산업체, 이용가능한 병원과 긴밀한 관계를 맺고 두 제품을 모두 활용한 임상 개발이 이루어진다면 보다 정밀한 치료와 관리가 이루어질 것으로 기대한다.

Acknowledgments

이 논문은 과학기술정보통신부 개인기초연구(2022R1F1A1064049)의 지원에 의하여 이루어졌으며 다른 이해관계는 없음.

References

1. The Antibody Society. Therapeutic monoclonal antibodies approved or in regulatory review.(date accessed); www.antibodysociety.org/antibody-therapeutics-product-data
2. FitzGerald DJ, Wayne AS, Kreitman RJ, Pastan I. Treatment of hematologic malignancies with immunotoxins and antibody-drug conjugates. *Cancer Res* 2011;71(20):6300-9.
3. Fu Z, Li S, Han S, Shi C, Zhang Y. Antibody drug conjugate: the "biological missile" for targeted cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther* 2022;7(1):93.
4. Kostova V, Désos P, Starck JB, Kotschy A. The Chemistry Behind ADCs. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021;14: 442.
5. Frega G, Wu Q, Le Naour J, Vacchelli E, Galluzzi L, Kroemer G, Kepp O. Trial Watch: experimental TLR7 /TLR8 agonists for oncological indications. *Oncoimmunology* 2020;9:1796002.
6. Figueroa-Vazquez V, Ko J, Breunig C, Baumann A, Giesen N, Pálfi A, Müller C, Lutz C, Hechler T, Kulke M, Müller-Tidow C, Krämer A, Goldschmidt H, Pahl A, Raab MS. 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;20:367-78.

7. Chatal JF, Kraeber-Bodéré F, Bodet-Milin C, Rousseau C. Therapeutic Immunoconjugates. Which Cytotoxic Payload: Chemotherapeutic Drug (ADC) or Radionuclide (ARC)? *Current Cancer Therapy Reviews* 2016;12(1):54-65.
8. 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
9. Senter PD, Sievers EL. The discovery and development of brentuximab vedotin for use in relapsed Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. *Nat Biotechnol* 2012;30(7):631-7.
10. Gébleux R, Stringhini M, Casanova R, Soltermann A, Neri D. Non-internalizing antibody-drug conjugates display potent anti-cancer activity upon proteolytic release of monomethyl auristatin E in the subendothelial extracellular matrix. *Int J Cancer* 2017;140:1670-9.
11. Beck A. Review of antibody-drug conjugates, Methods in molecular biology series: a book edited by Laurent Ducry. *MAbs* 2014;6:30-3.
12. Widel M. Radionuclides in radiation-induced bystander effect; may it share in radionuclide therapy? *Neoplasma* 2017;64(5):641-54.
13. Pomeroy AE, Schmidt EV, Sorger PK, Palmer AC. Drug independence and the curability of cancer by combination chemotherapy. *Trends Cancer* 2022;8:915-29.
14. Van Dongen GA, Visser GW, Lub-de Hooge MN, de Vries EG, Perk LR. Immuno-PET: a navigator in monoclonal antibody development and applications. *Oncologist* 2007;12:1379-89.
15. Knowles SM, Wu AM. Advances in immuno-positron emission tomography: antibodies for molecular imaging in oncology. *J Clin Oncol* 2012;30:3884-92.
16. Verel I, Visser GW, Boellaard R, Stigter-van Walsum M, Snow GB, van Dongen GA. ⁸⁹Zr immuno-PET: comprehensive procedures for the production of ⁸⁹Zr-labeled monoclonal antibodies. *J Nucl Med* 2003;44(8): 1271-81.
17. Vosjan MJ, Perk LR, Visser GW, Budde M, Jurek P, Kiefer GE, van Dongen GA. Conjugation and radiolabeling of monoclonal antibodies with zirconium-89 for PET imaging using the bifunctional chelate p-isothiocyanatobenzyl-desferrioxamine. *Nat. Protoc* 2010;5(4):739-43.
18. Perk LR, Vosjan MJ, Visser GW, Budde M, Jurek P, Kiefer GE, van Dongen GA. p-Isothiocyanatobenzyl-

- desferrioxamine: a new bifunctional chelate for facile radiolabeling of monoclonal antibodies with zirconium-89 for immuno-PET imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(2):250-9.
19. Nagengast WB, de Vries EG, Hospers GA, Mulder NH, de Jong JR, Hollema H, Brouwers AH, van Dongen GA, Perk LR, Lub-de Hooge MN. In vivo VEGF imaging with radiolabeled bevacizumab in a human ovarian tumor xenograft. *J Nucl Med* 2007;48(8):1313-9.
 20. Nayak TK, Garmestani K, Milenic DE, Brechbiel MW. PET and MRI of metastatic peritoneal and pulmonary colorectal cancer in mice with human epidermal growth factor receptor 1-targeted ⁸⁹Zr-labeled panitumumab. *J Nucl Med* 2012;53(1):113-20.
 21. Dijkers EC, Oude Munnink TH, Kosterink JG, Brouwers AH, Jager PL, de Jong JR, van Dongen GA, Schröder CP, Lub-de Hooge MN, de Vries EG. Biodistribution of ⁸⁹Zr-trastuzumab and PET imaging of HER2-positive lesions in patients with metastatic breast cancer. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87(5):586-92.
 22. Natarajan A, Gambhir SS. Radiation dosimetry study of [⁸⁹Zr]rituximab tracer for clinical translation of B cell NHL imaging using positron emission tomography. *Mol Imaging Biol* 2015;17(4):539-47.
 23. Sharma SK, Sevak KK, Monette S, Carlin SD, Knight JC, Wuest FR, Sala E, Zeglis BM, Lewis JS. Preclinical ⁸⁹Zr immuno-PET of high-grade serous ovarian cancer and lymph node metastasis. *J Nucl Med* 2016;57(5):771-6.
 24. Holland JP, Divilov V, Bander NH, Smith-Jones PM, Larson SM, Lewis JS. ⁸⁹Zr-DFO-J591 for immunoPET of prostate-specific membrane antigen expression in vivo. *J Nucl Med* 2010;51(8):1293-300.
 25. Stillebroer AB, Franssen GM, Mulders PF, Oyen WJ, van Dongen GA, Laverman P, Oosterwijk E, Boerman OC. ImmunoPET imaging of renal cell carcinoma with ¹²⁴I- and ⁸⁹Zr-labeled anti-CAIX monoclonal antibody cG250 in mice. *Cancer Biother Radiopharm* 2013;28(7):510-5.
 26. Viola-Villegas NT, Rice SL, Carlin S, Wu X, Evans MJ, Sevak KK, Drobnjak M, Ragupathi G, Sawada R, Scholz WW, Livingston PO, Lewis JS. Applying PET to broaden the diagnostic utility of the clinically validated CA19.9 serum biomarker for oncology. *J Nucl Med* 2013;54(11):1876-82.
 27. O'Donoghue JA, Smith-Jones PM, Humm JL, Ruan S, Pryma DA, Jungbluth AA, Divgi CR, Carrasquillo JA, Pandit-Taskar N, Fong Y, Strong VE, Kemeny NE, Old LJ, Larson SM. ¹²⁴I-huA33 antibody uptake is driven by A33 antigen concentration in tissues from colorectal cancer patients imaged by immuno-PET. *J Nucl Med* 2011;52(12):1878-85.
 28. Ogasawara A, Kiefer JR, Gill H, Chiang E, Sriraman S, Ferl GZ, Ziai J, Bohorquez SS, Guelman S, Wang X, Yang J, Phan MM, Nguyen V, Chung S, Yu C, Tinianow J, Waaijer SJH, De Crespigny A, Marik J, Boswell CA, Zabka T, Staffin K, Williams SP. Preclinical development of ZED8, an ⁸⁹Zr immuno-PET reagent for monitoring tumor CD8 status in patients undergoing cancer immunotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023;50(2):287-301.
 29. Kol A, Fan X, Wazynska MA, van Duijnhoven SMJ, Giesen D, Plat A, Van Eenennaam H, Elsinga PH, Nijman HW, de Bruyn M. Development of ⁸⁹Zr-anti-CD103 PET imaging for non-invasive assessment of cancer reactive T cell infiltration. *J Immunother Cancer* 2022;10(12):e004877.
 30. Miedema IHC, Wijngaarden JE, Pouw JEE, Zwezerijnen GJC, Sebus HJ, Smit E, de Langen AJ, Bahce I, Thiele A, Vugts DJ, Boellaard R, Huisman MC, Menke-van der Houven van Oordt CW. ⁸⁹Zr-Immuno-PET with Immune Checkpoint Inhibitors: Measuring Target Engagement in Healthy Organs. *Cancers (Basel)* 2023;15(23):5546.
 31. Puyalto A, Rodríguez-Remírez M, López I, Iribarren F, Simón JA, Ecay M, Collantes M, Vilalta-Lacarra A, Francisco-Cruz A, Solórzano JL, Sandiego S, Peñuelas I, Calvo A, Ajona D, Gil-Bazo I. A novel [⁸⁹Zr]-anti-PD-1-PET-CT to assess response to PD-1/PD-L1 blockade in lung cancer. *Front Immunol* 2023;14:1272570.
 32. Kelly MP, Makonnen S, Hickey C, Arnold TC, Giurleo JT, Tavaré R, Danton M, Granados C, Chatterjee I, Dudgeon D, Retter MW, Ma D, Olson WC, Thurston G, Kirshner JR. Preclinical PET imaging with the novel human antibody ⁸⁹Zr-DFO-REGN3504 sensitively detects PD-L1 expression in tumors and normal tissues. *J Immunother Cancer* 2021;9(1):e002025.
 33. Aerts HJ, Dubois L, Perk L, Vermaelen P, van Dongen GA, Wouters BG, Lambin P. Disparity between in vivo EGFR expression and ⁸⁹Zr-labeled cetuximab uptake assessed with PET. *J Nucl Med* 2009;50(1):123-31.
 34. Terwisscha van Scheltinga AG, Ogasawara A, Pacheco G, Vanderbilt AN, Tinianow JN, Gupta N, Li D, Firestein R, Marik J, Scales SJ, Williams SP. Preclinical Efficacy of an Antibody-Drug Conjugate Targeting Mesothelin Correlates with Quantitative ⁸⁹Zr-ImmunoPET. *Mol Cancer Ther* 2017;16(1):134-42.
 35. De Bree R, Kuik DJ, Quak JJ, Roos JC, van den Brekel MW, Castelijns JA, van Wagtenonk FW, Greuter H, Snow GB, van Dongen GA. The impact of tumour volume and other characteristics on uptake of radiolabelled

- monoclonal antibodies in tumour tissue of head and neck cancer patients. *Eur J Nucl Med* 1998;25(11):1562-5.
36. Antibody–Drug Conjugates: A Comprehensive Review. *Mol Cancer Res* 2020;18 (1): 3-19.
 37. Antibody Drug Conjugates Report, Evaluate, 2024.2.23.
 38. ADC Market Will Remain Hot in Oncology, Reaching \$30B by 2028: Report, BioSpace, 2024.3.1.
 39. Berenson A. Market Forces Cited in Lymphoma Drugs' Disuse. New York, NY: New York Times 2007.
 40. NBC News. Smart-Bomb' Drugs for Lymphoma Underused. New York, NY: NBC News 2007.
 41. "FDA approves Pluvicto for metastatic castration-resistant prostate cancer", U.S. Food & Drug Administration 2022
 42. "식약처, 전립선암 환자에 새로운 치료 기회 제공", 식품의약품안전처 보도참고자료 2024
 43. Jurcic JG, Rosenblat TL. Targeted alpha-particle immunotherapy for acute myeloid leukemia. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014:e126-31.
 44. Tagawa ST, Thomas C, Sartor AO, Sun M, Stangl-Kremser J, Bissassar M, Vallabhajosula S, Huicochea Castellanos S, Nauseef JT, Sternberg CN, Molina A, Ballman K, Nanus DM, Osborne JR, Bander NH. Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeting Alpha Emitter via Antibody Delivery for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Phase I Dose-Escalation Study of 225Ac-J591. *J Clin Oncol* 2024;42(7):842-51.
 45. Ostuni E, Taylor MRG. Commercial and business aspects of alpha radioligand therapeutics. *Front Med (Lausanne)* 2023;9:1070497.