

고형암 표적 CAR-T 치료제 개발 동향

김영호 심사역 클레어보이언트벤처스
유승준 부사장 메디픽

CAR-T (Chimeric antigen receptor-T, 키메릭 항원 수용체 발현 T 세포) 치료제는 지금까지 혈액암을 대상으로 시장에 출시되어 왔다. 킴리아(CD19 CAR-T, 노바티스), 예스카타(CD19 CAR-T, 길리어드), 테카투스(CD19 CAR-T, 길리어드), 브레안지(BCMA CAR-T, BMS) 등 현재 시장에 출시된 4개 치료제 모두 혈액암을 대상으로 한다. 반면, 아직 고형암을 표적으로 하는 CAR-T 치료제는 시장에 출시되지 않았다. CAR-T 작용기전이 혈액암에서 뛰어난 항암효과를 보여줬음에도 불구하고 고형암에서 면역억제 종양미세환경(tumor micro-environment, TME), 종양세포 이질성(heterogeneity), CAR-T 세포의 전달 및 효과 지속 등 고려해야 할 점이 많기 때문이다. 본 브리프에서는 고형암을 표적으로 하는 자가(autologous) CAR-T 치료제 임상시험 동향을 살펴 보면서, 고형암 표적 CAR-T 치료제 개발 방향을 정리한다.

1. 고형암 CAR-T : 국가별 임상시험 현황

전 세계적으로 고형암 표적 CAR-T 치료제 임상시험은 198개가 실시되고 있다. 중국이 99개, 미국이 85개로 중국과 미국이 이 분야에서 주도하고 있다(표 1). 중국은 일찍이 국가 정책으로 바이오산업을 육성하면서 2017년부터 CAR-T 치료제 임상시험 건수로는 미국을 앞질러왔다¹. 하지만, 아직 EMA, FDA 등 전 세계적으로 권위 있는 규제기관으로부터 허가받은 CAR-T 치료제를 시장에 내놓고 있지 못하고 있어, 항암 면역세포치료제 시장에서 미국에게 주도권을 내주고 있다.

한편, 우리나라는 아직 임상시험에 진입한 고형암 표적 CAR-T 치료제 파이프라인이 없는 상황이다. 몇몇 기업들이 개발 중이지만 모두 전임상시험 단계에 머물러 있다(표 2). 혈액암 대상이긴 하지만 올해 초 큐로셀의 국내 임상1상 CAR-T 결과를 발표한 것을 기점으로 규제기관의 CAR-T 자료 검토 경험과 국내 GMP 시설, 개발 경험 인력 등이 쌓여가면서 국내에서도 빠른 시간 내에 고형암 표적 CAR-T 임상 파이프라인이 등장할 것으로 예상된다.

[표 1] 국가별 고형암 CAR-T 임상시험 현황²

국가	임상시험 수
중국	99
미국	85
영국	4
벨기에	3
호주	2
스위스	1
독일	1
이탈리아	1
말레이시아	1
일본	1
한국	0

[표 2] 국내 고형암 표적 CAR-T 치료제 개발 현황³⁻⁸

국내 기업	고형암	표적 항원	개발현황
GC녹십자셀	췌장암	Mesothelin	전임상
유타렉스	간암	GPC3	
셀랩메드	교모세포종	IL13Ra2	
카텍셀	대장암, 난소암, 전립선암	TAG72	
HK이노엔	유방암, 폐암, 위암	undisclosed	
셀렌진	췌장암, 난소암, 중피종	Mesothelin	

2. 고형암 CAR-T : 표적 암 항원

성공적인 고형암 CAR-T 치료제 개발을 위해서는 다양한 부분들이 고려되지만, 그 중에서도 어떤 암 항원을 표적해서 개발할지 우선적으로 고민할 필요가 있다. 표적 암 항원에 따라 치료 효과와 안전성이 달라질 수 있기 때문에 암 종과 표적 암 항원의 선정은 매우 중요한 부분이다. 그래서 연구진들은 고형암 CAR-T를 디자인하는 과정에서 다음의 내용들을 점검하고 있다. 기본적으로 고형암 CAR-T 표적으로서 이상적인 암 항원이 되려면 1) 암 세포 표면에서 균일하게 발현해야 하며, 2) 암 세포에서 oncogenic driver로서 결정적인 역할을 해야 하고, 3) 표적 항원이 정상 세포에서 발현하지 않아야 표적 암 항원으로서 고려할 수 있다. 대표적인 CAR-T 표적 암 항원으로는 간암에서 EGFR, HER2, GPC3 등이 있으며, 위암에서는 CD133, CD44v6 등이 있다. 그 밖에 대표적인 5대 고형암에서 CAR-T 표적 암 항원으로는 아래와 같다(표 3).

[표 3] 5대 고형암 CAR-T 표적 암 항원²

암 종	CAR-T 표적 항원
간암	AFP/HLA-A2, CD147, GPC3, MUC1, NKG2D-Ligands, c-MET, PD-L1, B7-H3, EGFR, HER2
위암	CD133, CD44v6, CEA, claudin 18.2, EGFR, EpCAM, HER2, MUC1, NKG2D-Ligands, PSCA, ROR2
대장암	CD133, CEA, EGFR, MUC1, NKG2D-Ligands, EpCAM, HER2
유방암	CD44v6, CD70, CD133, CEA, c-MET, EpCAM, HER2, mesothelin, Nectin4, GD2, MUC1, TnMuc1, NKG2D-Ligands, ROR1
자궁경부암	GD2, PSMA, MUC1, mesothelin, CD70, CD133, CEA, EGFR, FBP, HER2, mesothelin, TnMuc1, Nectin4, NKG2D-Ligands

3. 고형암 CAR-T : 주요 임상시험 결과

혈액암에 비해 비교적 개발 속도가 느리지만, 고형암 CAR-T 치료제들에 대한 임상시험 결과들도 꾸준히 발표되고 있다. 2016년 중국의 Kaichao Feng 그룹은 임상1상에서 재발성/불응성 비소세포폐암 11명을 대상으로 EGFR CAR-T 임상1상 시험을 한 결과, 부분관해(Partial Response, PR)가 2명, 안전병변(Stable Disease, SD) 5명의 결과를 보여줘 비소세포폐암에서 EGFR CAR-T의 치료 가능성을 보여주었다⁹. 이후, 2017년에는 같은 그룹에서 EGFR CAR-T를 담도암 환자 19명에게 임상1상 시험을 진행했고, 완전관해(Complete Response, CR) 1명, SD 10명을 관찰했으며, 평균 무진행생존기간(Progression-Free Survival, PFS) 4개월의 결과를 발표했다. 해당 그룹은 비소세포폐암에 이어 담도암에서도 EGFR CAR-T 치료제에 대한 기대감을 보여줬지만, 담도암 환자에서 Grade 3 이상의 독성 환자가 3명 관찰되어 적응증 확장 면에서 우려를 자아냈다¹⁰. 한편, 같은 해 또 다른 중국의 Chengcheng Zhang 그룹에서는 전이성 대장암 10명을 대상으로 CEA CAR-T 임상1상 시험 결과를 발표했다¹¹. 해당 연구팀은 CR이나 PR과 같이 결정적인 임상효과를 보여주진 못했지만 10명의 환자 중 7명에게서 SD 결과를 보여주어 대장암에서 CAR-T 치료의 가능성을 보여줬다¹¹. 2018년에는 Yao Wang 연구팀이 CAR-T의 암 항원으로서 CD133을 처음 표적한 임상1상 시험 결과를 발표했다¹². 해당 임상시험에서는 간암 환자 14명, 췌장암 환자 7명, 대장암 환자 2명을 포함해 총 23명의 암 환자를 대상으로 시험 실시했으며, 3명이 PR, 14명이 SD 상태로 확인되었고, 3개월간의 질병조절률(Disease Control Rate, DCR)은 65.2%, 평균 PFS는 5개월의 결과를 보여주면서, 고형암 CAR-T 표적 항원으로서 CD133의 가능성을 보여주었다¹². 최근 2020년에는 Donghua Shi 그룹에서 간암 환자 13명을 대상으로 임상1상 시험을 실시한 결과를 발표하였고, 2명의 PR, 1명의 SD 결과를 확인해 GPC3 CAR-T의 항암 효과 가능성을 확인했다¹³. 이렇듯 고형암 대상 CAR-T 치료제의 임상시험 결과는 매년 구

준히 발표되고 있으며, 고형암에서도 CAR-T 치료제 사용을 할 수 있을 것이라는 기대감을 불러 일으키고 있다. 하지만, 임상1상 이후 아직까지 후기 단계의 임상을 진행하고 있는 그룹은 많지 않은 상황이다. 아직 고형암에서 종양미세환경에 의한 면역세포 회피 및 침윤 문제, 표적 항원-음성 종양세포에 의한 암의 재발현 문제가 해결되지 못했고, 꿈의 항암제로서 암 정복 치료제로 주목 받고 있지만 개발 비용 대비 임상1상 효과가 기대에 못 미치고 있기 때문이다. 이에 따라 임상 1상을 끝마친 그룹들이 후기 임상을 진행하기 보다는 항암 효과를 높이기 위한 추가 임상1상 등을 통해 치료 전략을 다각화 하고 있는 상황이다.

[표 4] 고형암 CAR-T 주요 임상시험 결과⁹⁻¹³

암 종	임상시험 번호	항원	임상단계	환자 수	시험결과	결과발표
간암	Hepatocellular Carcinoma NCT02395250 NCT03146234	GPC3	임상1상	13	2/13 PR 1/13 SD	2020년
고형암	Hepatocellular Carcinoma, Pancreatic cancer, Colorectal Carcinoma NCT02541370	CD133	임상1상	23	3/23 PR 14/23 SD	2019년
대장암	Colorectal Carcinoma NCT02349724	CEA	임상1상	10	7/10 SD	2017년
담도암	Biliary tract cancer NCT01869166	EGFR	임상1상	19	1/17 CR 10/17 SD	2017년
폐암	Non-Small Cell Lung Cancer NCT01869166	EGFR	임상1상	11	2/11 PR 5/11 SD	2016년

4. 고형암 CAR-T 개발 동향

혈액암과 같이 고형암에서 치료 효과를 높이기 위해서는 고형암의 종양미세환경과 종양세포의 면역회피 기전을 해결할 필요가 있다. 고형암에서 종양미세환경은 CAR-T 치료제의 항암 효과에 많은 영향을 미치는데, 종양미세환경 내 억제성 세포와 사이토카인 등은 CAR-T의 활성을 떨어뜨릴 수 있고 종양세포 내로 제대로 침윤하지 못하도록 하여 CAR-T가 기능을 하지 못하게 한다. 한편, 종양세포는 CAR-T와 PD-1(Pro-grammed cell death protein 1, 프로그램화 세포 사멸 단백질 1) 상호작용에 의해 CAR-T의 면역 활성을 회피하기도 한다. 최근 많은 연구자들은 고형암에서 이러한 문제들을 해결하기 위해 1) CAR-T 유전자 편집, 2) CAR-T 투여 전 처리, 3) 면역관문억제제 병용 요법을 이용해 고형암 표적 CAR-T를 개발하고 있다.

4-1. CAR-T 유전자 편집

고형암에서 CAR-T의 활성을 개선하기 위해 자주 사용되는 방법으로 IL-12, IL-15, IL-21, IL-7과 같은 사이토카인이 이용되고 있다. CAR-T가 앞서 언급한 사이토카인을 직접 분비할 수 있도록

CAR-T 유전자를 편집함으로써, 사이토카인과 같이 역할 하여 종양미세환경 내에서 CAR-T의 활성을 개선시키는 작용기전을 갖는다. IL-7은 T 세포 생존을 증가 시키는 것으로 알려져 있으며, IL-12, IL-15 및 IL-21은 모두 면역 세포 활성을 자극하는 것으로 알려져 있다. 이 외에 종양 세포와 CAR-T 세포 사이의 PD-1 또는 CTLA-4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, 세포 독성 T림프구 관련 단백질 4) 상호작용에 의한 종양세포의 CAR-T 회피를 막기 위해 임상시험에서 여러 전략이 사용되고 있다. CAR-T의 PD-1 유전자를 knock-out 시키거나, CAR-T가 직접 anti-PD-1, anti-CTLA-4, anti-PD-L1 항체를 생성할 수 있도록 관련 유전자를 도입하여 고형암에서 CAR-T 활성을 개선시키기 위한 노력들이 시도되고 있다.

4-2. CAR-T 투여 전 화학요법

CAR-T 치료의 효과를 극대화하기 위한 또 다른 방법으로 CAR-T 투여 전 환자에게 lymphodepletion 처리를 하는 방법이 이용되고 있다. 해당 방법은 화학물질을 이용해 억제성 T 세포의 수를 줄임으로써 IL-7 및 IL-15 사이토카인 발현을 활용해 CAR-T의 활성을 개선시키는 방법이다. CAR-T 투여 3~5일 전에 2~4일간 화학요법을 통해 lymphodepletion(림프구 제거술)이 이루어진다. Lymphodepletion에 이용되는 화학물질로는 Cyclophosphamide, Fludarabine, Paclitaxel, Cyclophosphamide, Temozolomide 등이 있다. 대부분 Cyclophosphamide와 Fludarabine을 병용한 lymphodepletion이 이용되고 있으나(n=59), 단일 용법으로 Cyclophosphamide(n=21) 또는 Fludarabine(n=2)을 사용하는 방법도 이용되고 있다(표 5).

[표 5] 고형암 표적 CAR-T 투여 전 화학요법²

CAR-T 투여 전 화학요법	임상시험 수
Unknown	76
Cyclophosphamide + Fludarabine	59
None	25
Cyclophosphamide	21
Lymphodepleting pre-treatment	14
Temozolomide	4
Chemotherapy	4
Paclitaxel+Cyclophosphamide	3
Fludarabine	2
bis-1-nitrosourea + etoposide + arabinoside + cyclophosphamide	1

4-3. 면역관문억제제 병용 요법

고형암에서 CAR-T의 효과를 개선시키기 위한 노력으로 면역관문억제제와의 병용 요법이 시도되고 있다. 앞서, CAR-T의 PD-1 유전자 knockout 방법과 유사한 작용기전으로 종양세포가 CAR-T의 활성을 회피하지 못하도록 anti-PD-1 또는 anti-PD-L1 면역관문억제제와 같이 병용하는 방법이다. 면역관문억제제를 통한 PD-1 또는 PD-L1의 기능 억제는 CAR-T 세포가 종양 세포를 인식하여 항암 효과를 낼 수 있도록 한다. 2019년 Adusmilli PS 그룹에서는 Mesothelin CAR-T와 anti-PD-1 약물과 병용을 통해 안전성과 초기 효능을 확인한 바 있으며¹⁴, 2017년 Chong EA 연구팀은 혈액암이지만 anti-PD-1과 CD19 CAR-T의 병용 요법을 통해 면역관문억제제와의 병용 요법 전략이 가능한 것을 보여주었다¹⁵. 이 밖에도 교묘세포종에서 EGFRvIII CAR-T와 anti-PD-1 약물과의 병용 요법이 임상1상 시험(NCT03726515) 진행 중에 있는 등 CAR-T 치료의 임상적 효능을 증가시키기 위한 면역관문억제제와의 병용 요법이 최근 활발히 연구 중에 있다.

5. 맺음말

혈액암에 이어 고형암에서도 항암제가 되기 위한 CAR-T 개발이 전 세계적으로 활발하다. 고형암 CAR-T의 표적 항원의 설정, 종양미세환경을 극복하기 위한 CAR-T 유전자 편집, 면역관문억제제와의 병용 요법 등 다양한 연구들이 시도되고 있다. 이 중 고형암 CAR-T 치료제 개발 동향에서 주목할 부분은 단연 '종양미세환경 극복을 위한 CAR-T 임상 효능 개선 전략'이라고 할 수 있다. CAR-T 표적 항원을 초기 설정하는 것 또한 매우 중요하지만, 혈액암과 달리 고형암의 종양미세환경은 CAR-T의 활성을 떨어뜨려 치료제 개발을 어렵게 만들기 때문이다. 종양미세환경을 극복해야 임상적 효능을 증진시킬 수 있고, 값 비싼 CAR-T 치료제의 사용에 대한 당위성을 부여할 수 있기 때문에 개발 과정에서 이 부분을 어떻게 해결할지 연구팀들은 나름의 전략을 준비할 필요가 있다.

최근에는 종양미세환경 내에서 유전자 편집된 CAR-T의 항암효과를 높이기 위하여 Laser pulse, Gold nanorods를 이용한 heat-controllable CAR-T를 개발 하는 새로운 컨셉도 등장했다. 열에 반응하는 유전자 스위치와 항암 유전자를 CAR-T에 도입한 다음, 열을 이용해 종양미세환경 내 CAR-T의 항암 유전자 발현을 유도하는 메커니즘이다. 체내 깊숙이에 존재하는 고형암에 적용하기에는 아직 기술적 한계가 있지만, 이렇듯 종양미세환경 극복을 위한 새로운 접근 방법들이 시도되고 있음을 주목할 필요가 있다¹⁶.

앞서가고 있는 해외 연구팀들을 살펴보면 고형암 CAR-T 개발을 위해 먼저 탐색적 임상1상을 실

시하여 용량 확인과 안전성을 확인한 다음, 후속적으로 항암 효능을 증진시키기 위한 다양한 개발 전략이 반영된 후속 임상1상을 추가하는 경우가 많은 편이다. 국내 연구팀들 또한 이러한 개발 흐름을 파악해 고형암에서 CAR-T의 효능을 증진시킬 수 있는 나름의 차별성과 후속 임상 전략에 대한 고민과 개발 로드맵을 갖추고 있을 필요가 있다.

〈 참고자료 〉

1. 한국바이오협회, 2021, 미·중 바이오의약산업 패권 경쟁 속 우리의 기회
2. Cancers, 2020, The landscape of CAR-T cell clinical trials against solid tumors-a comprehensive overview
3. 바이오스펙티어, 2021, GC녹십자셀, '메소텔린(MSLN) CAR-T' 국내 특허등록
4. 한국경제 바이오인사이트, 2020, 유틸렉스, 내년도 다수의 연구개발 모멘텀에 주목
5. 더벨, 2020, 유영제약서 독립한 셀렙메드, 승부수는 'CAR-T'
6. 매일경제, 2021, 헬릭스미스, 美 바이오기업으로부터 CAR-T 기술 회수
7. 팜뉴스, 2021, CAR-T 치료제 가속 페달, 진격의 'HK이노엔'
8. 조선일보, 2021, 고형암 'CAR-T' 치료제 개발 중... "체장암 등 난치성 질환 정복할 것"
9. Science China Life Science, 2021, Chimeric antigen receptor-modified T cells for the immunotherapy of patients with EGFR-expressing advanced relapsed/refractory non-small cell lung cancer.
10. Clinical Cancer Research, 2018, Phase I study of chimeric antigen receptor-modified T cells in patients with EGFR-positive advanced biliary tract cancers.
11. Molecular Therapy, 2017, Phase I escalating-dose trial of CAR-T therapy targeting CEA(+) metastatic colorectal cancers.
12. Oncolmmunology, 2018, CD133-directed CAR-T cells for advanced metastasis malignancies: a phase I trial.
13. Clinical Cancer Research, 2020, Chimeric antigen receptor-glypican-3T-cell therapy for advanced hepatocellular carcinoma: results of phase I trials.
14. Journal of Clinical Oncology, 2019, Regional delivery of mesothelin-targeted CAR T cells for pleural cancers: safety and preliminary efficacy in combination with anti-PD-1 agent.
15. Blood, 2017, PD1 blockade modulates chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells: refueling the CAR
16. Georgia Tech's Research News, 2021, Heat-Controllable CAR T-Cells Destroy Tumors and Prevent Relapse in New Study

Writer

김영호 클레어보이언트벤처스, 심사역

Reviewer

유승준 메디픽, 부사장

BIO ECONOMY BRIEF

발행 : 2021년 10월 | 발행인 : 고한승 | 발행처 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터
 13488 경기도 성남시 분당구 대왕판교로 700 (삼평동, 코리아바이오파크) C동 1층, www.koreabio.or.kr
 * 관련 문의 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터 e-mail : Koreabio1@koreabio.org