

## Gemtuzumab ozogamicin과 항체공학

김은영

삼성서울병원 약제부

(2009년 10월 15일 접수 · 2009년 11월 4일 수정 · 2009년 11월 22일 승인)

### Gemtuzumab ozogamicin and Antibody Engineering

Eun-Young Kim

Department of Pharmacy, Samsung Medical Center

(Received October 15, 2009 · Revised November 4, 2009 · Accepted November 22, 2009)

Gemtuzumab ozogamicin (GO) is an antibody-targeted chemotherapeutic agent consisting of calicheamicin, a potent cytotoxic antibiotic linked to a recombinant humanized anti CD33 monoclonal antibody directed against the CD33 antigen present on leukemic myeloblasts in most patients with acute myeloid leukemia (AML). GO is indicated for the treatment of patients with CD33 positive AML in first relapse who are 60 years of age or older and who are not considered candidates for cytotoxic chemotherapy. GO has shown moderate activity as a single agent in patients with CD33-positive refractory or relapsed acute myeloid leukaemia, with more promising results in acute promyelocytic leukaemia. The side effect profile may be an improvement on conventional chemotherapy, except for a higher frequency of veno-occlusive disease or sinusoidal obstructive syndrome, especially after a subsequent haematopoietic stem cell transplantation. Because of the different mechanisms of action and non-overlapping toxicities, the integration of this immunoconjugate with standard chemotherapy is a rational approach.

□ Key words - monoclonal antibodies, anti CD 33+, acute myeloid leukaemia, acute promyelocytic leukaemia, gemtuzumab ozogamicin, immunoconjugate

## 서 론

면역독소처럼 항체나 리간드에 독소(toxin)대신에 일반적으로 사용되는 약제(항암제 등)를 결합한 면역접합체(immunoconjugate)가 면역독소와 마찬가지로 현재 항암성 종양치료 약물로 개발되어 시판 중에 있다. 이 약제들의 경우 세포 내 유입이 중요하며, 면역접합체로부터 항암제의 분리가 또한 중요한 과정이 되고 있다. 대표적인 약물로 murine monoclonal antibody (mAbs, CD20-specific IgG1κ)에 방사선동위원소(<sup>90</sup>Y)를 달아 B-cell lymphoma치료에 사용하는 ibritumomab tiuxetan과 CD20-specific IgG2aλ에 <sup>131</sup>I를 접목한 tositumomab 이 있다. 이 이외에도 natalizumab처럼 humanized IgG4 antibodies를 이용하여 humanized anti-CD33항체를 만들어 이를 calicheamicin과 결합시킨 gemtuzumab ozogamicin (GO,

Mylotarg<sup>®</sup>)은 단일클론항체가 혈액, 골수, 지라, 림프절에서 백혈병성 세포에 대한 접근성이 용이하여 급성 골수성 백혈병 치료에 적합하다는 점에 착안해 Wyeth사에서 개발된 항체 공학을 이용한 항암제로 고령의 재발성 급성골수성백혈병의 치료제로써 급성골수성백혈병에 대한 표적치료제로 가장 먼저 시판허가를 받았다. 본 논문에서는 이 GO의 항체공학적 특성을 포함한 항암제로써의 작용 기전 및 관련질환과 연관된 여러 사항들에 대해 알아보려고 한다.

## 본 론

### 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukaemia, AML)

AML은 주로 노인들에서 호발되는 질환으로 환자 연령이 약 70세 전후에서 진단의 중앙값이 형성되어있다. 국내의 경우 정확한 통계가 부족하나, 2004년 미국자료를 참조해 보면 AML의 반 이상이 60세 이상에서 발생하였으며 노령화 사회의 도래와 함께 고령 환자에서의 AML의 빈도는 향후 더욱 증가할 것으로 추정된다.<sup>1,2)</sup> AML의 일반적 치료는 고용량 cytarabine (Arc-C)과 anthracycline계 항암제병용요법으로 60세 이하 젊은 환자들에게는 70~80% 관해를 유도하지만 관

Correspondence to : 김은영  
삼성서울병원 약제부  
서울특별시 강남구 일원동 50  
Tel: +82-2-3410-3377, Fax: +82-2-3410-3399  
E-mail: ginny7.kim@samsung.com

해가 이루어진 후 집중치료에 의해서는 5년간 leukaemia-free survival (LFS)은 단지 25~35%에 해당한다.<sup>3)</sup> 60세 이상 환자들의 경우 약물치료 반응률이 50%이하, 장기간 LFS는 0~15% 정도에 불과하다.<sup>4)</sup> 고령 AML환자에서의 이러한 낮은 치료률은 젊은 환자들에 비해 상대적으로 예후가 나쁜 비정상적인 백혈병 세포유전학, 백혈병의 전 단계인 골수 질환에 의한 속발성 골수성 백혈병의 가능성도 높으며, 치료 이후 조혈 기능의 회복을 지연시키는 낮은 골수보유량, 기타 공존질환 및 항암제 독성에 대한 신체 저항성 약화 등이 원인으로 분석되고 있다.<sup>5-6)</sup> 따라서 표준화된 Ara-C와 anthracyclin계통의 3+7요법 등의 완전 관해 및 완치를 목적으로 하는 적극적인 치료 대신 고령 AML환자에 대해서는 대증적 치료가 주를 이루어왔다.<sup>7-8)</sup> 최근 항암제 개발은 특정 암 세포 표면항원에만 주로 작용하는 표적항암제 개발에 관심이 집중되고 있다. 즉, 백혈구 아세포에 초점을 두어 정상조혈골수나 비 조혈세포에는 영향을 미치지 않아 정상세포를 항암제의 독성으로부터 보호하고 백혈구 아세포만을 파괴한다는 개념이다. Gemtuzumab ozogamicin (GO)는 이런 개념에서 출발하여 개발된 약물 중 고령의 AML치료에 허가 받은 약물이다.<sup>9)</sup>

#### Target biology (표적부위 CD33항원)

GO가 표적으로 삼는 부위는 CD33항원으로 67 kDa의 제 1형 세포막 당단백질로 면역글로불린 관련 렉틴 (siglecs; siglec-3)의 superfamily이다.<sup>10)</sup> CD33은 초기 다분화성 조혈모세포인 골수단핵구전구체와 더 성숙한 골수세포, macrophage, dendritic cells 등에서 발현된다. 또한 전골수세포나 골수세포 같은 과립성 백혈구 전구체에 고단위로 발현되나 이 경우는 전이나 분화에 의해 감소하고 성숙한 과립성백혈구에서는 거의 발견되지 않는다. CD33은 또한 간세포에서 발현되나, 백혈구성 다기능조혈모세포에서는 발현되지 않는다.<sup>11)</sup> 약 85~90%의 성인 및 소아 AML환자들과 약 15~25%의 급성 임파성 백혈병(Acute lymphoblastic leukaemia, ALL)에서 CD33 양성이 발견되는데, 이때 CD33양성이란 백혈구아세포에 CD33항원이 적어도 20~25%이상 존재하는 것을 의미한다. 특히 AML아세포의 경우 많은 수의 CD33이 존재한다. 유동 혈구 계산법으로 보면 골수에 존재하는 한 개의 세포에 평균 10,380개의 CD33분자가 측정되었으며, 말초 혈액에 있는 세포 한 개당 9,175개의 CD33분자가 확인되었다.

#### Immuno-conjugate로서의 Gemtuzumab ozogamicin

##### 1) GO의 구조 (Figure 1)

GO의 경우 immuno-conjugate약제로 CD33항원을 타겟으로 하는 CD33단일클론 항체부위(hP67.6)과 세포 독성을 담당하는 calicheamicin과 결합되어 있다. 즉, GO는 재조합 인간화 면역글로불린 (IgG4)이 항종양성 항암제인 calicheamicin- $\gamma$ 1,

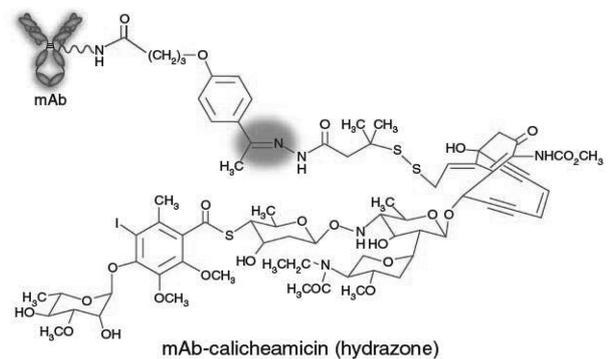


Fig. 1. GO의 구조<sup>21)</sup>

N-acetyl- $\gamma$ 1-calicheamicin dimethylhydrazone (DMH)에 AcBut 링커 (4-(4'-acetylphenoxy)butanoic acid)로 공유결합적으로 연결된 구조를 가지고 있다.<sup>12, 13)</sup> AcBut링커는 항체부위의 리신에 결합해 있고 Nac-gamma calicheamicin DMH와 hydrazone과 hydrazone을 형성한다.<sup>14,15)</sup> 이 결합체는 체내 순환하는 동안은 안정된 구조를 유지하다가 세포 내 endosome/lysosome의 산성환경에서 가수분해되어 calicheamicin이 강력한 항암 작용을 유발한다.<sup>16,17)</sup>

##### 2) CD33단일클론 항체(hP67.6)

이 약의 항체부위(hP67.6)는 쥐의 항 CD 33 antibody인 mP67.6을 complementarity determining region (CDR)-grafting에 의해 humanized하여 생성된 것으로 항체공학적으로 생성된 humanized IgG4이다.

Affinity에 관한 수치를 제시하는 문헌은 제한적이나 허가 당시 미국 FDA에 제출된 회사 자료에 의하면 hP67.6의 경우, humanized된 후에 mP67.6에 비해서 다소 affinity가 감소하였으나 면역형광검사에서 측정된 세포분포를 고려한다면 감소된 affinity가 그다지 큰 영향을 미치지 않는 것으로 보고되고 있다.<sup>14)</sup> mP67.6항체와 hP67.6항체를 비교 시 특이성 면에서는 차이를 보이지 않았고, 혈액과 골수검사에서만 유의성 없는 작은 차이를 나타낸다고 보고되었다. 약제로 전환된 GO (Nac-gamma calicheamicin DMH AcBut링커)상태의 hP67.6항체 결합성 또한 유의한 변화를 보이지 않아 세포의 특이성 면에서 mP67.6항체, hP67.6항체, GO상태의 hP67.6항체의 affinity에는 큰 차이가 없는 것으로 알려져 있다.

##### 3) Immunoglobulin G4

IgG4의 경우 다양한 기능들이 밝혀지고 있으며 약물개발에서의 중요한 측면을 살펴보면 IgG4 항체는 항염증 효과가 뛰어나며 immune effector functions의 recruitment가 불필요한 곳에 적용 시 선호되는 항체로 therapeutic conjugates를 목적인 곳으로 수송하는 기능 등에 사용될 수 있거나, immune effector functions의 recruitment가 바람직하지 않은 곳(e.g., cell depletion없이 receptor를 blocking하는 경우)에 사용될

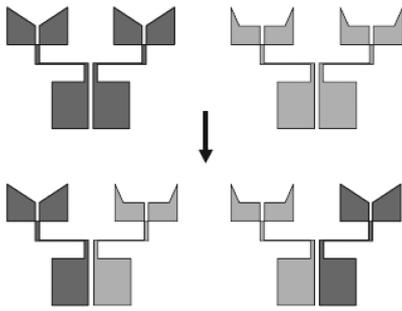


Fig. 2. Fab arm exchange of IgG4<sup>18)</sup>

수 있다.<sup>18)</sup> Natalizumab을 치료 받은 환자에서 endogenous human IgG4와 Fab arm exchange(Figure 2)가 관찰되는 것과 달리 GO의 경우 IgG4 core-hinge mutation이 되어 있어 endogenous human IgG4와 IgG의 Fab-arm exchange를 막아 *in vitro*와 mouse model에서 Fab arm exchange결과물이 거의 검출되지 않고, 이러한 변화가 GO의 약동학 및 약력학적인 측면에 영향을 주는 것으로 알려져 있다.<sup>19)</sup>

**약물 동력학 및 용량용법**

1) 약물 동력학

약물상호작용과 관련된 연구자료는 부족하나 1세에서 16세 사이의 소아 AML환자 29명을 대상으로 한 약동학 연구에서 성인과 유사한 약동학적 파라미터를 나타내었다.<sup>13)</sup> GO의 반감기는 첫 번째 용량 투여 후에 45 시간이었으나 두 번째 용량 투여 후에는 약 67시간 정도로 길어지기 때문에 약물의 체내 축적방지를 위해 GO의 투여간격을 2주 간격으로 투여하는 방법이 최종 채택되었다. AML을 가진 성인과 소아의 약동력학 연구에서 GO의 최고혈중농도(Cmax) 또한 2번째 투여 후 증가하는 것으로 나타났는데 이는 아마도 감소된 tumour burden에 의한 것으로 추정하고 있으며 GO의 경우 혈장농도와 반응 사이에는 상관성이 적은 것으로 알려져 있다. 관련 약동학 연구에서 2 compartment model을 따르며 CL과 V1은 각각 0.106 L/h, 7.05 L이었으며, 두 파라미터의 interindividual error는 각각 87 및 63%였다. 환자의 다양한 인구통계학적인 데이터는 약동학 파라미터에 영향을 미치지 않는 것으로 보인다. 첫 번째 투여 후 결합하지 않은 calicheamicin의 소실 반감기는 대략 100시간이다.<sup>14)</sup> 초기 약효의 발현은 AML의 경우 약 2주 후였으며 말초 peripheral blood smears에서 아세포의 유의한 감소가 나타난 것은 2번째 투여 이후였다. 표준 용법으로 투여 30분 이내에 80~100%의 말초 CD33과 약물이 결합하였으며 최고 효과는 표준요법을 시행한 지 11주 이내에 완전 관해가 유도되었다.<sup>8)</sup> 유효 혈중 약물의 농도는 임상적으로 정립된 것은 없으나 혈중최고 농도 도달시간은 주입 직후이었다.<sup>8)</sup>

2) 용량 용법

비록 타 약물과의 병용치료 및 다양한 적응증에 적용하려는 시도는 임상시험단계에서 진행되었거나 진행되고 있으나 승인된 적응증은 단독치료에 한한다.<sup>13)</sup> GO의 투여용량은 9 mg/m<sup>2</sup>이며 2시간 이상에 걸쳐 정맥 주입(주정맥이나 말초 정맥 둘 다 가능)하고 14일 이후에 반복 투여한다. 2번째 투여 시 혈액학적 독성에서의 완전한 회복을 필요로 하지는 않는다.

GO의 투여는 반드시 정맥주입(IV infusion)으로 투여하여야 하며 급속히 정맥 단회 투여(single bolus)되어서는 안 된다. 또한 투여 중 호흡곤란이나 저혈압이 야기된 경우는 투여를 중단하고 적절한 조치를 취해야 하며 투여부위에 대한 일혈(Extravasation)을 주의해야 한다.

기타 GO 투여와 관련된 주의사항으로는 약물 투여 전 말초성 백혈구수를 30,000개/μl 미만으로 줄이기 위해 hydroxyurea나 leukapheresis 등의 처치를 고려해야 하며 고 뇨산 혈증을 예방을 위해 수분공급이나 요산생성을 억제하는 allopurinol등을 투여 해야 한다. 또한 주입관련 이상반응 예방을 위해 GO투여 1시간 전 diphenhydramine 50 mg, acetaminophen 650-1000 mg을 경구로 투여하며 필요 시 4시간 마다 추가 투여한다. GO를 주입하는 동안과 주입 후 4시간 동안 활력징후를 모니터링 해야 한다.

GO는 빛에 민감하므로 약 조제과정이나 투여 시 직간접적인 직사광선이나 형광등을 차단해야 하는데 실제 주입하는 동안에는 GO를 희석한 bag을 차광하도록 한다. 희석 가능한 수액은 생리식염수이며 5% 포도당이나 타 약물과 혼합은 피하고, 동일한 주입선을 통한 타 약물과 만나는 Y 사이트에서의 동시투여도 피하도록 한다.<sup>14)</sup>

**작용기전**

GO를 전신 투여시 GO의 항체부분이 골수성백혈병 아세포 표면의 CD33항원과 특이적으로 결합한 후 calicheamicins이 세포 내로 들어가는데 calicheamicins은 강력하게 DNA에 결합하는 약물로 DNA 이중 나선의 특정 부위에 작용해 손상을 일으켜 세포 사멸을 일으킨다. 더욱이 GO는 기존 항체의 기능을 그대로 유지하므로 면역 반응을 통해 항원 양성인 종양 세포에 대해 특이적인 세포 독성을 가진다. GO가 세포 내로의 투입되는 과정은 항체 흡수에 달려있는데 이러한 흡수는 세포표면의 CD33 개수에 의존한다. 일단 세포 내로 들어간 후 calicheamicins은 세포 내로 방출되어, 세포분열과정 중 G2/M기 정지를 유발하고 Chk1/Chk2 phosphorylation과/또는 연쇄 반응활성을 통해 세포 괴사를 유도한다.

**약물 개발 관련자료**

1) AML 환자에서의 Phase I 연구

**Table 1. Prognostic characteristics at entry of 142 patients with CD33 positive AML in first relapse treated with gemtuzumab ozogamicin<sup>a 20)</sup>**

|                               | Study 201 | Study 202 | Study 203 | Study 201/202/203 |
|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|-------------------|
| Accrual                       | 65        | 40        | 37        | 142               |
| Prior remission duration (mo) |           |           |           |                   |
| Mean 6±SD                     | 16±14     | 19±22     | 8.7±6     | 14.9±16           |
| Minimum                       | 6         | 6         | 3         |                   |
| Mean age SD                   | 53.5±16   | 56.6±13   | 68.5±6.3  | 58±15             |
| Minimum age                   | 18        | 18        | 60        |                   |
| Prior HSCT                    | 0         | 5         | 0         |                   |

*a* Study 202 allowed previous HSCT, and study 203 excluded patients under 60 years of age.

재발하거나 치료에 불응하는 40명의 AML 환자를 대상으로 임상시험이 진행되었다. GO의 8가지 용량(0.25, 0.5, 1, 2, 4, 5, 6, 9 mg/m<sup>2</sup>)이 검토되었고 5 mg/m<sup>2</sup>이 CD33 결합 위치에 포화되는 것으로 밝혀졌으나 최고 적응 가능용량은 9 mg/m<sup>2</sup>으로 이 용량에서는 심각한 혈액학적인 독성 없이 백혈구 아세포의 75% 이상의 CD33와 결합하였다. 환자의 약 8%는 grade 3/4의 주입관련 발열, 오한, 저혈압 등을 나타내었으며, 22%의 환자에서 grade 3/4의 간효소치 상승을 보였으나 특히 고용량인 5, 6 및 9 mg/m<sup>2</sup>에서 증가해 세 군에서는 환자의 33%에서 간효소치의 상승을 나타내었다. 백혈구 아세포는 20%의 환자에서 제거되었다. 3명(7.5%)의 환자에서 혈구수의 정상화를 이루었는데 2명은 완전관해(CR)를, 1명은 혈소판수치에선 부적절한 회복을 보였으나 이를 제외하고는 혈소판제외 완전관해(CRp)를 달성하였다(CRp라는 용어는 GO로 치료 받은 환자들 중 CR의 범주에 맞지 않는 환자들을 더 잘 표현하기 위해 실제로는 임상 2상에서 처음 도입되어 사용되었는데 CR의 범주 중 혈소판수치가 충족되지 않은 경우에 해당한다. 비록 환자가 혈소판과 적혈구 수혈에 의존적이기는 하나 GO에 의한 완전 관해의 정의는 골수에 5%이하의 아세포 존재, 절대 호중구 수가 1500개

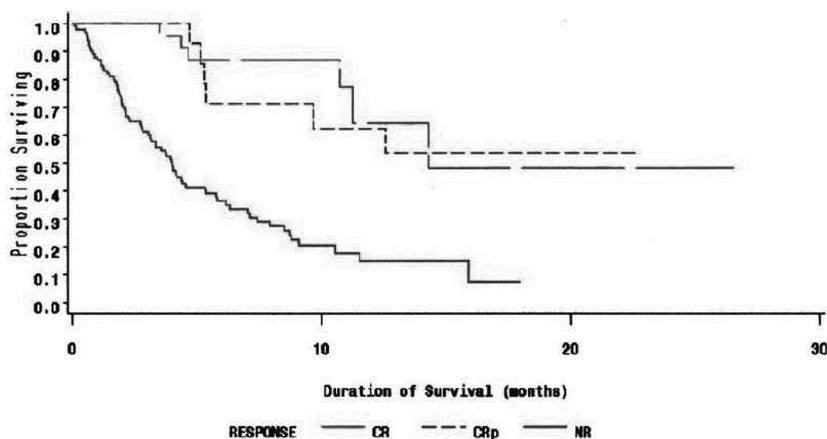
**Table 2. Response rates vs. age in Phase 2 studies of 142 patients with CD33 positive AML in first relapse treated with gemtuzumab ozogamicin<sup>20)</sup>**

| Type of remission    | 201/202/203<br>(n=142) | < 60 yr<br>(n=62) | ≥ 60 yr<br>(n= 80) |
|----------------------|------------------------|-------------------|--------------------|
| CR                   |                        |                   |                    |
| No. (%) of patients  | 23 (16))               | 11/62 (18)        | 12/80 (15)         |
| 95% CIs <sup>a</sup> | (11, 23)               | (9, 30)           | (8, 25)            |
| CRp                  |                        |                   |                    |
| No. (%) of patients  | 19 (13)                | 10/62 (16)        | 9/80 (11)          |
| 95% CIs              | (8, 20)                | (8, 28)           | (5, 20)            |
| OR (CR I CRp)        |                        |                   |                    |
| No. (%) of patients  | 42 (30)                | 21/62 (34)        | 21/80 (26)         |
| 95% CIs              | (22, 38)               | (22, 47)          | (17, 37)           |

*a* CI, confidence interval.

/mcl, 혈소판수 100,000개/mcl이상, 헤모글로빈 9 g/dl이상, 수혈 비의존적, 말초혈액에서 아세포가 검출되지 않아야 하는 경우이다).

2) 재발성, 난치성 AML 환자에서의 Phase II GO monotherapy 연구



**Fig. 3. Kaplan-Meier survival by remission status of 142 patients treated with gemtuzumab ozogamicin. CR (n= 23) and CRp (n=19) survivals appear similar, but numbers are too small for definitive conclusions.<sup>20)</sup>**

(i) 임상 2상 연구

미국과 유럽에서 실시된 3개(study 201, 202, 203, Table 1)의 다기관 임상 2상의 연구에서 첫 재발된 AML환자를 대상으로 GO단독요법이 처음 연구되었고 비슷한 결과(Table 2, Figure 3)를 보였는데 CR은 1차 불응이나 재발된 AML환자에서 13%이었고 CRp도 13%였다. 평균 연령이 61세인 총 142명의 환자들을 대상으로 1회 9 mg/m<sup>2</sup>의 용량을 1일과 15일에 투약하였다. 이 중 97명의 환자들이 재발 당시 세포유전학검사가 이루어졌는데 이들 중 39%가 poor-risk group이었고 5%가 favorable-risk group이었다. GO치료 전 첫 CR의 평균기간(CR1)은 11개월(3~17개월)이었고 94%에서 환자가 CR1후에 관해 후 치료를 받았다. 환자들 중 20%에서 질환이 진행되거나 혹은 감염으로 인해 15일째 투여되는 GO의 두 번째 용량을 투약 받지 못했다. GO에 의한 완전 관해는 16%의 환자에서 그리고 약 13%의 환자에서 CRp가 이루어졌으며, 관해의 평균유지기간은 60일이었다. 다변량 분석결과 기저 헤모글로빈 수치가 높은 경우, 순환하는 아세포수가 적을 수록, 기저 다약제저항 방출이 낮을수록 더 높은 반응률을 보였다. 생존과 관련된 다변량 분석에서 환자수행도(performance status)가 좋을수록, CR1의 기간이 길수록, 순환하는 아세포수가 적을수록, CD34발현이 안 된 환자일수록, 더 긴 생존을 예측할 수 있었다. 주입관련 독성은 첫 투여시는 34%의 환자들에게서 두 번째 주입시는 12%의 환자에서 발현되었다. 주입 후 수 시간 후에 저혈압이 4%의 환자에서 발현되었다. 골수 억제는 거의 모든 환자에서 발현되었으며(grade 3/4 호중구감소, 93%; grade 3/4 혈소판감소, 99%), 28%의 환자에서 grade 3/4의 감염이 있었다. 빌리루빈의 grade 3/4의 상승과 간 효소치의 상승이 각각 23 및 17%의 환자에서 각각 8일과 20일째 발생하였다. 두 명의 사망은 이들 부작용과 관련이 있었다.

(ii) 신속 승인(Accelerated marketing approval)

이 임상 2상의 결과는 2000년 3월 14일 Oncology Drugs Advisory Committee의 공개 회의에서 발표되었고 이 committee는 이 연구에서 보인 CRp는 CR에 준할 수 있으므로 이 둘을 합친 combined OR은 충분한 효과적인 측면에서의 근거를 제시한다고 결론을 지었다. 또한, committee는

이 약물은 60세 이상의 기존 화학요법의 다른 치료대안이 없는 relapsed AML환자에게 이 combined OR이 임상적인 충분한 지표가 될 수 있다는 성명을 발표했고, 이에 미국 FDA는 이 의견을 수용해 2달 뒤인 2000년 5월 17에 GO를 Accelerated marketing approval하였다. 이는 신약개발 신청 약 7월, 약물개발 착수 6.5년 만에 이루어진 신속하고 획기적인 승인이었다.<sup>20)</sup>

(iii) 기타 <sup>22,23)</sup>

이 초기의 결과 이후에도 더 자세한 세부 그룹들의 분석 결과와 최종 결과가 나왔다. 이 뒤의 추가적인 결과에서 보면 277명의 환자들이 GO의 표준요법(1일과 15일에 9 mg/m<sup>2</sup> 용량으로 2시간동안 정맥 주입)으로 치료를 받았으며 평균나이는 61세였다. 60세가 넘는 환자들에서 CR은 12%, CRp는 12%였다. 젊은 환자들의 경우(<60 years) 반응률이 다소 더 높은 것으로 (CR=13%, CRp=14%)나타났다. GO단독요법으로 치료 받은 환자들의 평균생존기간은 11개월이었다. 재발 없는 생존 기간의 평균은 CR환자 및 CRp 환자들에서 각각 6.4 및 4.5 개월이었다. 일부 경우에는 심각한 간 독성이 나타나기도 했으나 자가 혹은 타인 골수이식에 버금가는 우수한 생존율을 나타내었다. 비 혈액독성으로는 grade 3/4의 고빌리루빈혈증(29%)과 간효소치 상승을 나타내었다. GO단독요법의 반응률을 상승시키려는 시도가 G-CSF의 연속적인 사용과 GO치료 8명의 노인환자와 재발하거나 불응하는 AML환자들에게 시도되었다. rhG-CSF와 함께 초기에 CD33-positive cycling blasts를 증가시킨 경우 6명의 환자에서 반응이 증가되었다(CR, 4명; partial response, 2명). CRp의 임상적인 적절성과 임상적인 outcomes이 저하된 환자를 CR환자와 대응하여 277명의 환자를 대상으로 임상 2상 다기관 연구의 최종 결과보고를 발표하였다. GO에 반응한 35명의 환자는 더 이상의 치료를 받지 않았고, CR (n=17)을 이룬 환자의 경우 재발 없는 생존기간은 3~8개월, CRp (n=18)인 환자들은 2~4개월이었다(P=0.007). CR과 CRp환자 71명(35%)은 그 후에 SCT를 받았다. GO치료에 모두 반응하였다고 가정한다면, 이후의 치료에 상관없이, 일부 환자에서 이후 SCT로 인해 CR이든 CRp이든 생존에서 큰 차이가 없는 것으로 보여졌다. CRp환자가 CR인 환자보다 생존률이 짧기는

**Table 3. Response rates with monoclonal antibodies CD33 combination therapy<sup>23)</sup>**

| Trials   | n  | Regimen                 | Setting                 | ORR (%) | CR (%) |
|----------|----|-------------------------|-------------------------|---------|--------|
| Phase II | 32 | Gemtuzumab + FAC        | Relapsed/refractory AML | 34      | 34     |
| Phase II | 59 | Gemtuzumab + FAC        | Untreated AML/MDS       | 47      | 47     |
| Phase II | 19 | Gemtuzumab + ATRA       | Untreated APML          | 84      | 84     |
| Phase II | 8  | Gemtuzumab + ATRA + ATO | Relapsed APML           | 100     | 100    |

AML acute myelogenous leukemia; APML acute promyelocytic leukemia; ATO arsenic trioxide; ATRA all-trans retinoic acid; CLL 5 chronic lymphocytic leukemia; CR complete response; FAC fludarabine, cytarabine, cyclosporine ; ORR : overall response rate ; PR partial response

하나 GO에 반응하지 않는 환자들보다는 더 길었다.

### 3) 이외의 연구들

치료 받은 적이 없는 AML환자를 대상으로 GO와 타 항암제의 병용투여연구나 재발되었거나 불응성의 AML환자에서 GO와 타 항암제와의 병용요법 등의 연구가 진행되었다 (Table 3). 또한 AML환자에서 GO와 다른 항암제를 병용하는 공동그룹의 Phase III 연구들도 이루어지고 있다. Southwest Oncology Group (SWOG)은 치료 받은 적이 없는 AML환자들에서 GO병용군과 비 병용군을 무작위 로 나누어 진행한 연구로 GO를 병용하는 군의 경우 cytarabine과 daunorubicin투여시 GO를 1회 투여하고 그 후 고용량 cytarabine을 투여한 뒤 GO가 추가 투여되었다. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)은 AML환자 중 16-60세에 daunorubicin 용량 강화와 GO 공고요법을 자가SCT 전에 시도하였다. GO는 또한 3번째 코스에 1일에 무작위로 GO를 투여받거나 또는 받지 않은 APL환자에서 관해 후 치료에도 사용되었다. EORTC-LG는 64-75세의 치료 받은 적이 없는 AML환자의 무작위 3상 시험에서 표준강화 화학요법을 GO투여군과 비투여군으로 나누어 유도요법과 공고요법치료에 사용하였다. EORTC-LG와 GIMEMA 그룹은 또한 GO단독치료의 phase II/III trial (AML-19)과 standard supportive care와 intensive 항암화학요법에 적응증이 안 되는 75세 이상의 AML환자에게 시도되었다.

### 4) GO관련 주요 이상반응

#### (i) GO의 내약성

GO관련 주요 이상 반응은 골수 억제, 패혈증, 간독성이었다.<sup>13-15)</sup> GO 주입관련 독성 중 오한, 발열, 저혈압은 grade 3/4의 수준이었고 그 외 고혈압, 혈당상승, 오심, 구토, 호흡곤란 등으로 대략 첫 주입 시는 30%에 달하지만 두 번째 투여 후에는 10%정도로 줄어들었다. 이 중 임상 2상 연구에서 grade 3/4의 고 빌리루빈혈증이 23%의 환자에서, 간효소치상승은 17%의 환자에서 발생되었다. 고빌리루빈혈증은 다른 원인이 없는 가운데 통증을 동반한 간 비대와 체액 저류를 동반하였다(예로, 복수나 치료 전 몸무게에 비해 5%이상의 갑작스런 체중증가 등).

#### (ii) 간정맥폐색성질환(Veno-occlusive disease, VOD)

VOD는 발현빈도나 발생시기가 예측이 곤란하며 발생 시 치사율이 높은 이상 반응이다. VOD의 명확한 기전은 아직 규명되지 않았으나 일부 GO관련 VOD를 sinusoidal obstruction syndrome 이라 명명해야 한다고 주장한 견해들을 살펴보면 대식세포 등에 의한 sinusoidal endothelial cells의 손상과 sinusoidal의 혈관 수축, 허혈성 간세포 괴사를 콜라겐을 생성해 섬유화를 유도하는 정상세포(stellate cells)활성의 관점에서 설명하고 있다.<sup>17)</sup> Tumour load가 큰 환자들에

서 GO 9 mg/m<sup>2</sup> 치료 후 VOD 발생률은 5~12%에 해당하였다. 따라서 이 VOD의 발생은 순환 tumor load와 간의 tumor load, 또는 순환하는 가용성 CD33수치 등이 GO 관련 VOD나 또는 간 독성과 상관이 있는 것으로 알려져 있다. 나이, 성별, 진단(AML vs. MDS), 항생제 병용, 주입관련 부작용의 발현여부 등과는 상관이 없었다. 또한 SCT(stem cell transplantation)를 받은 환자들에서 앞선 GO치료는 VOD에 대한 독립적인 위험인자로 작용하여 GO에 노출되지 않은 SCT환자들 보다 높았다. 그러나, 만약 3.5개월이 GO치료와 SCT사이에 경과하는 경우 간 VOD의 발생률은 현저하게 감소하였다. 간 VOD에 대해 효과적인 치료법이 개발되기 전에는, GO는 기존 간 질환자(예: 알콜 중독자, 만성 간 또는 현재 azole계 항균제나 thioguanine 복용) 또는 최근 SCT를 받은 경우는 피하도록 권하고 있다. 또한 GO로 치료받는 환자들의 경우 간 독성을 밀접하게 모니터 해야 한다. HuM195/rGel (HuM195 conjugated to the recombinant plant toxin gelonin)등과 같은 calicheamicin과 관계된 독성이 덜한 항 CD33 단일 항체들의 개발이 요구된다.

#### (iii) 항체 형성

2상 임상 시험에서 이 약에 대한 항체는 총 142명의 환자에서 발견되었고, 1상 임상시험 중 두 명의 환자에서 3회 투여 후 이 약의 calicheamicin/calicheamicin-linker부분에 대한 항체가 발견되었다. 한 명의 환자가 일시적인 발열, 저혈압, 호흡곤란을 겪었으나 다른 환자들은 임상 증후를 나타내지 않았다. 하지만 이 약의 hP67.6 항체 부분에 항체 반응을 나타낸 환자는 없었다.<sup>13,14)</sup>

## 결 론

항체공학의 발달로 개발된 GO는 처음 승인 받은 범위에서 초기에 큰 관심을 불러일으켰다. GO 단독치료로 완전 관해가 처음 재발된 환자들의 13%에서 나타났으며, 승인 받은 용량(9 mg/m<sup>2</sup>)에서 GO 치료는 간 독성의 증가율과 관계하였고 그 결과 일부 환자들에서 치명적인 VOD를 보였다. 따라서 GO는 기존에 간 장애 환자들에게는 되도록 피하도록 권고되고 있다. VOD의 위험을 줄이기 위해, GO치료와 SCT사이에는 4개월의 간격이 권장되며 모든 환자들은 간 독성에 대해서 면밀히 모니터 해야 한다. 비록 GO는 세포 내 능력을 가진 CD33 음성 암에도 효과를 나타내기는 했으나 현재로는 CD33 양성인 AML에만 권장된다. 여러 임상들에서 저 용량의 GO를 세포독성화학요법에 추가하는 것이 AML환자의 임상결과를 향상시킬 지에 대해 연구가 진행 중이며, GO치료로 이득이 있는 더 나은 subgroups을 찾고 있다. AML환자에게 적절한 용량과 투여시기에 대해 더 많은 연구들이 요구된다.

이처럼 항체공학의 발달은 면역반응을 이용한 항체약물 개

발뿐만 아니라 원하는 약제를 필요한 곳으로만 수송하는 능력을 가진 항체와 약제를 결합시킨 면역접합체(immunoconjugate) 약물의 개발을 통해 인류의 질병치료에 중요한 역할을 차지하게 되었다. 향후 더 많은 항체공학을 이용한 약물들의 개발이 효과를 최적화하고 부작용을 최소화하는 맞춤형 치료에 있어 핵심적인 역할을 담당할 것으로 기대된다.

## References

- Burnett AK. Transplantation in first remission of acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine* 1998; 339: 1698-700.
- Stone RM, O'Donnell MR, Sekeres MA. Acute myeloid leukemia. *Hematology (American Society of Hematology Education Program)* 2004; 98-117.
- Bross PF, Beitz J, Chen G *et al.* Approval summary: gemtuzumab ozogamicin in relapsed acute myeloid leukemia. *Clinical Cancer Research* 2001; 7: 1490-96.
- Freeman SD, Kelm S, Barber EK *et al.* Characterization of CD33 as a new member of the sialo adhesin family of cellular interaction molecules. *Blood* 1995; 85: 2005-12.
- Tehilian EZ, Beverley PC, Young BD *et al.* Molecular cloning of two isoforms of the murine homolog of the myeloid CD33 antigen. *Blood* 1994; 83: 3188-98.
- Gao Z, McAlister VC, Williams GM. Repopulation of liver endothelium by bone-marrow-derived cells. *Lancet* 2001; 357: 932-3.
- Zein N, Sinha AM, McGahren WJ *et al.* Calicheamicin gamma II: an antitumor antibiotic that cleaves double-stranded DNA site specifically. *Science* 1988; 240: 1198-201.
- Sievers EL, Appelbaum FR, Spielberger RT *et al.* Selective ablation of acute myeloid leukemia using antibody-targeted chemotherapy: a phase I study of an anti-CD33 calicheamicin immunoconjugate. *Blood* 1999; 93(11): 3678-84.
- Hamann PR, Hinman LM, Hollander I *et al.* Gemtuzumab ozogamicin, a potent and selective anti-CD33 antibody-calicheamicin conjugate for treatment of acute myeloid leukemia. *Bioconjugate Chem* 2002; 13: 47-58.
- Hamann PR, Hinman LM, Beyer CF, *et al.* An anti-CD33 antibody-calicheamicin conjugate for treatment of acute myeloid leukemia. Choice of linker. *Bioconjugate Chem* 2002; 13: 40-6.
- Lee MD, Ellestad GA, Borders DB. Calicheamicins: discovery, structure, chemistry, and interaction with DNA. *Acc Chem Res* 1991; 24: 235-43.
- Korth-Bradley JM, Dowell JA, King SP *et al.* Impact of age and gender on the pharmacokinetics of gemtuzumab ozogamicin. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 1175-80.
- Wyeth Laboratories. Mylotarg(gemtuzumab ozogamicin for injection)[online]. Available from URL: <http://www.wyeth.com>.
- product Information. Mylotarg(TM), gemtuzumab ozogamicin. Wyeth Laboratories, Philadelphia, PA, 2001.
- Leopold LH, Berger MS, Feingold J. Acute and long-term toxicities associated with gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) therapy of acute myeloid leukemia. *Clin Lymphoma* 2002; (2 Suppl 1): S29-S34.
- Sievers EL, Larson RA, Stadtmauer EA *et al.* Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3244-54.
- Tang W, Ziring D, Gershman G, French S. Role of macrophages and stellate cells in the pathogenesis of veno-occlusive disease: an electron microscopic case study. *Exp Mol Pathol* 2003; 75(3): 201-9.
- Aalberse RC, Stapel SO, Schuurmanw J *et al.* Immuno globulin G4: an odd antibody, *Clinical & Experimental Allergy* 2009; 39: 469-77.
- Aran FL, Antonio OB, Ewald TJ *et al.* Therapeutic IgG4 antibodies engage in Fab-arm exchange with endogenous human IgG4 *in vivo*. *nature biotechnology* 2009; 27(8): 767-71.
- Bross PF, Beitz J, Chen G *et al.* Approval summary: gemtuzumab ozogamicin in relapsed acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2001; 7(6): 1490-6.
- Anna MW, Peter DS. Arming antibodies: prospects and challenges for immunoconjugates, *Nature biotechnology* 2005; 23(9): 1137-46.
- Stasi R. Gemtuzumab ozogamicin : an anti-CD33 immunoconjugate for the treatment of acute myeloid leukaemia. *Expert Opin. Biol Ther.* 2008; 8(4): 527-40.
- Stern M, Herrmann R. Overview of monoclonal antibodies in cancer therapy: present and promise. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 54(1): 11-29.