생물공학제제의 약동학과 약력학

가톨릭대학교 의과대학 약리학교실

안병진, 임동석

=Abstract=

PK and PD of Biotech Drugs

Byung-Jin Ahn, Dong-Seok Yim

Department of Pharmacology, College of Medicine, The Catholic University, Seoul, Korea

Biotech drugs which have been approved since 1980's take a major portion in the pharmaceutical industry with increasing number of drugs in the market. Because ADME of biotech drugs differ from that of small molecules, many of the drugs show non-linear pharmacokinetic behaviors and PK analysis using non-compartmental methods may also give misleading parameter values. As macromolecules, the distribution may be confined to the extracellular space, however, receptor mediated endocytosis and circulation through lymphatic vessels may change the distribution profile. Another uniqueness in the PK of biotech drugs is that the drug targets (receptors) act as an elimination mechanism of the drug. Therefore, the elimination may be influenced by the effect (pharmacodynamics) of drugs and vice versa. In the development of biotech drugs, mechanism based PK-PD modeling based upon the understanding of such unique characteristics will be helpful to avoid mistakes in the clinical trial design.

서 론

과거 20년 동안 생물공학기술의 발달과 더불어 소위 생물학적 제제로 일컬어 지는 약물들의 개발이 증가 하고 있다. 미국 FDA 에서는 "치료적 생물학적제제"에 대해 질병의 예방이나 치료 혹은 인류의 손상에 사용될 수 있는 어떤 바이러스, 치료적 혈청, 독소, 항독소, 혹은 이들과 유사한 제제들로서 정의 내리고 있다. 고전적 약물들이 화학적 공정을 통해서 제조되는 것과는 달리 이들 생물학적제제는 생물학적 공정을 통해 제조되고 인간, 식물, 동물, 미생물 등의 생명체로부터 유래된다. 특히 생물공학제제는 이들 생물학 제제 중에서 생

물공학기술에 기반한 공정을 통해 개발, 제조되는 제제들로서 분류 될 수 있다. 생물공학제제는 단백질제제, 펩타이드제제, 단클론 항체, antisense oligonucleotide, gene-delivery vector (viral/ non-viral)등이 포함된다. 펩타이드 및 단백질제제의 예로서 1982년에 개발된 제조합 human insulin이 대표적이며 Erythropoietin, LHRH agonist/antagonist, FSH등이 있으며 abciximab, etanercept, trastuzumab과 같은 많은 수의 항체에서 유래한 제제들이 미국을 비롯한 세계 각국에서 시판되고 있다.

제약산업에서 고전적 약물들의 신약개발이 난관에 봉착함에 따라 제약회사 R&D의 많은 부분이 생물공학 제제들로 옮겨가고 있다. 1996년에서

교신저자: 임동석
소속: 가톨릭대학교 의과대학 약리학교실
주소: 서울특별시 서초구 반포동 505 137-701 가톨릭대학교 성의교정
전화: 02-590-1201 Fax: 02-536-2485 Email: yimds@catholic.ac.kr

1998년 까지 임상개발과정에 진입하였던 신물질의 단지 8%만이 시장에 진입하는데 성공한 반면 생물공학제제는 34%가 시장에 진입하는데 성공하였다. PHARMA 2010 보고서에 따르면 생물공학 및 유전자 관련 회사들이 전체 제약회사 R&D의 약 1/5을 차지 하고 있는 실정이고 이러한 상황은 향후 10년 동안 2배로 증가할 것으로 예상되고 있으며, 향후 10-15년 동안 개발되는 신 활성물질의 약 절반이 항체 연구로부터 유래 될 것으로 예견되었다¹⁾. 따라서 이러한 생물공학제제의 약동학과 약리학을 이해하는 것은 매우 중요한 일이라 할 수 있겠다. 하지만 이러한 생물공학제제는 기존의 화학적 약물들과는 다른 약동-약리학 양상을 보이고 특히 체내의 내인성 거대분자들과 유사한 체내 동태 및 특징을 보인다. 단백질제제의 경우에는 내인성 단백질에서처럼 비특이적 단백질해가 주된 제거 경로가 되는데 이는 간에서 산화대사에 의해 제거되는 기존의 약물들과는 대비되는 현상이다. 또한 폴리펩타이드의 종간의 유사성으로 인해 interspecies scaling시 동물의 데이터로부터의 외삽 결과가 좀 더 신뢰성 있게 쓰일 수 있다. 또 다른 특징으로는 target-mediated drug disposition으로 인해 비선형을 나타낼 수 있으며, 약리학이 약동학과 상호 의존적인 경우가 있어서 약효가 약물의 농도에 영향을 줄 수 있는 점을 들 수 있겠다.

이에 생물공학제제의 약동, 약력학적 특징 및 고려해야 하는 요소 들에 대해 차례로 살펴보고자 한다.

본 론

1. 분석 시 고려 사항(Bioanalytical consideration)

생물공학제제의 약동학을 고려 하기 전에 분석

방법과 관련된 문제들이 먼저 고려 되어야 한다. 일반적으로 분석의 결과를 해석하는데 기준이 되는 요소는 정확도, 정밀도, 특이성 등으로 평가하게 되는데 펩타이드나 단백질을 측정하는 방법은 부정확하고, 정밀성이 낮고, 비특이적인 경우가 대부분이다. 특히 glycosylated, PEGylated, 혹은 다른 conjugated 생물공학제제를 분석해야 하는 경우에는 이러한 분석상의 문제는 더 심해진다. 따라서 HPLC나 GC와 같이 기존의 약물 분석에 주로 사용되었던 분석방법보다는 immunoassay나 mass spectrometry-based assay등이 사용이 필요하고 거대분자의 측정방법에 대한 validation 기준들도 최근 발표된바 있다²⁾. 일반적으로 거대분자에 대해서는 ligand-binding assay 특히 immunoassay 가 가장 많이 사용되는 방법이다. 분석방법을 결정하는 과정은 분석물질 (analyte)과 분석방법의 유용성, 시간과 비용적 조건이 고려된다. 분석방법은 일반적으로 민감도, 특이도, 선형성, 정확도, 정밀도 등의 조건을 만족하여야 하는데 민감도와 특이도의 측면만을 고려한다면 immunoassay 가 다른 분석법에 비해 우수하나 이는 분석물질의 binding action을 측정하는 간접적인 방법이다. HPLC나 LC-MS/MS 방법과 같은 크로마토그램 방법의 calibration model이 선형적인 것에 비하면 immunoassay는 비선형이다. Immunoassay는 분석방법을 수립하는데 시간이 많이 소요되지만 일단 한번 방법이 수립되면 많은 시료를 짧은 시간에 처리할 수 있어 비용-효과적인 특징이 있다³⁾.

2. 투여 경로 및 면역성(Administration route and immunogenicity)

기존의 약물들과는 달리 펩타이드나 단백질제

는 경구 투여에 의해 치료적 목적을 달성하기 어렵다. 이는 두가지 요소로 설명이 되고 있는데 위 장관의 peptidase와 protease의 높은 활성도 및 수용성 거대분자에 대한 위장관 점막의 흡수장벽이 그것이다. 따라서 정맥내 투여 (i.v.), 피하 투여 (s.c.), 근육 투여 (i.m.)등이 선호되는 투여 경로가 되며 각각의 제제에 대한 적절한 전달 체계를 개발하기 위해 생물공학제제의 물리화학적, 생물학적 특성을 신중히 고려하여야 한다. 투여 경로에 따라 제제의 작용이 상이하게 나올 수 있는데 LHRH의 경우 i.v. bolus 투여의 경우 LH와 FSH의 분비를 촉진하지만 i.m. 혹은 s.c.의 경우는 오히려 LH와 FSH의 분비를 억제하게 된다. 비강내 투여의 경우는 제제의 크기가 2 kDa까지 흡수가 가능하고 enhancer를 함께 사용한다면 6 kDa까지 흡수가 가능하다고 보고되어 있다⁴⁾. 피하 투여 후에는 모세혈관을 통과거나 혹은 림프관을 통해 전신순환에 도달하게 되는데 1 kDa이하의 약물들이 대개 모세관을 통해 전신순환에 도달하는 반면 크기가 16 kDa이상으로 비교적 큰 약물들은 주로 림프관을 통해 흡수가 일어난다. 이러한 사실은 치료적 target이 림프계 세포인 경우에 특히 중요하다⁵⁾.

생물공학제제를 만성적으로 투여할 때 자주 관찰되는 현상 중의 하나가 이 생물공학제제에 대한 항체형성이다. 이 항체 형성은 동물로부터 유래된 생물학적제제인 경우 특히 자주 부딪히는 문제이다. 이러한 항체 형성은 펩타이드나 단백질제제의 활성을 저해할 수 있으며 또한 단백-항체 복합체의 형성으로 인해 약동학적 윤곽이 변할 수 있다. 마우스에서 유래한 단클론 항체의 체내 투여에서 human antimouse immunoglobulin antibody (HAMA)가 유도 되며 이 항체는 단클론 항체의 constant portion에 대한 항체이다. 이러한 면역성

문제점을 해소하고자 유전 공학적 기법을 통해 인간면역 글로불린의 constant portion과 마우스 면역글로불린의 variable portion을 결합한 mouse-human chimeric antibody가 생산되고 있다⁶⁾.

면역성 유도에 투여경로가 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 혈관의 경로가 정맥내 투여 보다 항체 형성을 더 크게 자극하는 것으로 알려져 있는데 그 기전은 생물공학제제의 순도 (purity) 때문으로 T cell에 danger signal이 전달되고 T cell이 B cell을 활성화시켜 B cell tolerance를 깨뜨리는 것과 T cell과 연관 없이 tolerance가 깨지는 경우로 생물공학제제가 침전물을 형성하면 이를 바이러스와 같이 인식함으로써 B cell이 활성화되어 항체를 형성하는 경우이다⁷⁾. 인터페론베타 (IFN- β)를 이용한 최근의 연구에 의하면 근육 투여가 피하 투여보다 항체 형성이 적게 유도 되는 것으로 보고 되었다⁸⁾. 단클론 항체제제의 경우는 면역성을 유발하는 빈도가 s.c. > i.m. > i.v. 순으로 알려져 있으며 항체제제에 대한 항체가 체내에 발현하는시간은 대략 7-10일 정도가 걸리는 것으로 알려져 있다⁹⁾. 생물공학제제의 면역성을 감소시키기 위한 다른 방법으로 polyethylene glycol (PEG)을 생물공학제제에 융합시키는 PEGylation 방법이 있는데 PEGylation으로 인해 생물공학제제의 항원성 부위가 가려지게 됨으로써 면역유도가 감소하게 된다. L-asparaginase 투여 시 흔하게 발생하는 알러지 반응은 PEGylation 기술을 이용한 pegaspargase의 개발로 알러지 반응을 줄인 성공적인 예가 될 수 있다. PEGylation의 다른 장점들로는 생물공학제제의 약동학과 물리화학적 성질들에 미치는 영향이 있다. 생물공학제제가 PEG chain과 융합하게 되면 생물공학제제의 hydrodynamic volume이 증가하게 되고 따라서 청소율이 감소하고 분포가 억제되며 따라서 체류시간이

길어지게된다. 또한 PEGylation은 단백용해를 억제하고 수용성을 증가 시킨다. Pegfilgrastim은 항암화학요법 후 발생하는 호중구감소증에 사용하는 granulocyte-colony stimulating factor인 filgrastim에 PEGylation을 한 제제로서 filgrastim의 청소율을 낮추어 호중구에 의한 청소율이 주된 청소경로가 되게 한다. 호중구감소증 상태에서는 청소기관으로서의 호중구가 부족하므로 반감기가 길어지게 된다. 이러한 filgrastim의 PEGylation은 "self-regulating pharmacokinetics" 및 피드백 메커니즘 및 체내항상성을 이용한 좋은 예라 할 수 있다¹⁰⁻¹³⁾.

단클론 항체의 흡수는 경구투여의 경우 몇몇종 (mice, rats, dogs, cows, etc.)의 신생아시기에 면역글로불린 G가 FcRn (Fc Receptor of the neonate)이라는 수용체를 통해 흡수가 일어나는 것이 보고되고 있고 사람의 경우에도 위장관 상피세포에 FcRn의 존재가 확인되었지만 영아에서 면역글로불린의 경구 투여가 면역글로불린의 농도증가를 일으키는것으로 보이지는 않는다. 단클론 항체를 근육 혹은 피하 투여 시 림프관을통해 흡수되며 최고 혈중농도 도달시간 Tmax는 약 1-8일 정도로 알려져 있고 생체이용율은 약 50-100% 정도로 보고되고 있는데 이는 많은 양의 항체 투여시 전신순환에 도달하기 전의 단백용해기전이 포화되어 나타나는 것으로 생각 되고 있다^{14,15)}. 하지만 근육, 피하 투여 시 면역글로불린 G의 수용성이 100 mg/mL로 제한적이고, 피하 주사의 경우 2.5 mL, 근육 주사의 경우 5 mL를 초과해서 투여하게 되면 통증을 유발하게 되므로 많은 양의 항체를 한번에 투여하는것은 임상적으로 부적절하다. 따라서 즉각적인 흡수가 불필요하고 항체의 용량이 500 mg을 넘지 않을 때 피하 혹은 근육 주사를 고려할 수 있으며 그 외의 경우는 정맥내 투여를 시행하게 된다.

3. 분포 (Biodistribution)

약물의 분포용적은 지용성 및 전하와 같은 물리 화학적 특성, 단백결합 등에 의해 결정이 된다. 생물공학제제의 경우 대개 방사선동위 원소를 이용하여 체내의 분포에 대해서 연구를 하게 되는데 단백제제의 경우 크기가 크므로 체내의 분포는 주로 혈관내 및 세포외액에 한정되어 분포용적은 그다지 크지 않다. 펩타이드나 단백제제들은 일반적으로 2 구획모델에 의해 가장 잘 설명된다. 이 경우 중심구획은 혈관과 well-perfused organ (예: 간, 신장)의 간질액을 대표하고 말초분획은 피부나 활동이 많지 않은 근육의 간질액으로 설명될 수 있다. 정맥주입 후 펩타이드나 단백제제의 중심분포용적 (Vc)는 전형적으로 약 3-8 L 정도를 보이는데 이는 혈장 용적과 같거나 약간 큰 정도이다. 또한 평형상태 분포용적 (Vss)는 약 14-20 L 정도를 보이는데 이는 중심분포용적의 약 2배 정도를 차지할 뿐이다. 이러한 패턴의 분포는 somatostatin 유사체인 octreotide (Vc 5.2 - 10.2 L, Vss 18 - 30 L)와 t-PA 유사체인 125I-labeled tenecteplase (Vc 4.2 - 6.3 L, Vss 6.1 - 9.9 L) 등에서 보고 되었다¹⁶⁾. 그러나 몇몇 생물공학적 제제의 경우에서 Vss의 약동학적 계산은 문제점을 보이고 있다. 통계학적인 모멘트 이론을 이용한 Vss의 비구획 분석 (Noncompartmental analysis)에서는 약물의 제거가 중심구획으로부터 1차 소실한다고 가정한다. 이러한 가정은 생물공학제제 특히 말초분획에서 상당한 양의 단백용해가 일어나고 이로 인해 약물의 주된 소실이 말초 분획이 되는 경우에는 해당되지 아니하게 되고 따라서 문헌에 보고된 Vss의 해석에 주의가 필요하다. 생물공학제제의 분포에 영향을 미치는 다른 요소로는 제제에 특이한 단백결합을 들 수 있겠다. 단백결합

은 생물공학제제의 약리학적 활성에 영향을 줄 수 있을 뿐만 아니라 생물학적 효과에 저해 혹은 자극인으로 작용하게 된다. 예를 들어 재조합 cytokine을 혈액 내에 주입하게 되면 수용성 cytokine 수용체나 항cytokine 항체 등 다양한 cytokine 결합단백질과 결합하게 되고 이러한 결합이 저장고로 작용하게 되어 cytokine의 체류시간을 증가시킬 수도 있고 때로는 cytokine의 청소율을 증가시키는 쪽으로 작용하기도 한다¹⁷⁾. 생물공학제제의 물리화학적 성질이나 단백질결합 이외에도 site-specific and target-oriented receptor mediated uptake 역시 분포에 영향을 줄 수 있다. 예를 들어 철 (iron)의 체내 수송을 담당하는 transferrin과 같은 수송단백에 항암효과를 보이는 단백질을 결합 시킨 후 transferrin 수용체가 과발현된 암세포에서 결합 및 endocytosis 과정을 통해 항암단백을 효과적으로 암세포 내로 주입할 수 있게 된다¹⁸⁾. 이러한 수송단백의 수용체와의 결합을 이용하여 뇌-혈관장벽을 통한 치료적 단백질제제의 수송도 가능할 수 있고 그에 대한 성공적인 결과들도 발표되고 있다.

단클론 항체의 체내 분포는 대류, receptor-mediated endocytosis, 드물게 확산에 의한 조직 내로의 extravasation, 조직내에서의 분포, 조직으로부터의 제거에 의해 결정된다. 조직내로 들어간 항체는 림프관을 통해 전신순환에 도달하게 되는데 림프관의 직경이 혈관의 세포간 소공보다 크므로 간질액으로 나온 항체의 혈관으로의 uptake 청소율 보다 림프관으로의 제거청소율이 높고 따라서 평형상태에서의 혈관내 항체의 농도가 간질액에서의 항체의 농도보다 높게 된다. 조직에 결합한 항체는 receptor mediated endocytosis를 통해 세포 내로 흡입된다. 항체의 많은 비율이 조직에 큰 친화성을 보이며 결합하게 되고 따라서 분포용

적이 클 것으로 예상되고 이러한 결합능은 결국 포화되므로 용량이 증가되면 V_{ss} 에 있어 비선형성을 보이게 되어 평형상태 분포용적이 감소할 것으로 예상된다. 그러나 이러한 예상과는 달리 V_{ss} 는 작게 측정되며 (plasma 용적과 비슷하게) 또한 농도에 비의존적인 것으로 관찰된다. 이러한 작은 분포용적은 계산시 비구획 분석 (Noncompartmental analysis)을 통해 측정되는 경우가 대부분으로 이 비구획 분석에서는 위에서 언급한 바와 같이 약물의 최종제거가 중심구획으로부터 일어난다고 하는 가정에서 출발하기 때문인 것으로 보인다⁶⁾.

4. 제거 (Elimination)

단백제제나 펩타이드제제의 경우 체내에서 그들의 생리학적 기능을 파악함으로써 제제들의 체내 동태를 일반적으로 유추할 수 있다. 예를 들어 펩타이드제제의 경우 대개 호르몬으로서 작용하고 짧은 반감기를 가질 것으로 예상되는데 이는 내인성 호르몬의 수치나 기능이 대개 좁은 범위에서 조절되는데 유용하다. 반면 알부민 같은 수송단백이나 항체들은 수일 정도의 긴 반감기를 보인다. 예를 들어 respiratory syncytial virus (RSV)에 대한 humanized 단클론 항체인 SB209763의 경우 최종 반감기가 약 22-50일인 것으로 보고되고 있다¹⁹⁾.

Proteolysis: 펩타이드나 단백질제제들은 거의 대부분 내인성 혹은 식이 단백질과 같은 이화경로를 통해 대사되어 결국 아미노산이 되고 이들 아미노산은 구조적, 기능적 체내 단백질의 합성을 위한 아미노산 저장소에 들어가게 되고 신장이나 담즙 배설과 같은 비대사성 제거는 미미하다. 그러나 면역글로불린 A나 octreotide와 같은 단백질들은 담

죽으로 일정부분 배설되는데 결국 이들도 위장관 내에서 대사과정을 거치게 된다. 비특이적 단백용해가 일어나는 경우 청소율은 심박출량 (5 L/min) 을 초과하는 것으로 추정될 수 있고 단백질의 구조적 변형이 있는 경우 역시 청소율의 변화가 초래될 수 있다.

Renal elimination: 60 kDa이하의 약물의 경우 신장의 사구체를 통한 여과가 가능하지만 신세뇨관에서 재흡수 및 대사과정을 통해 다시 분해된다. 신제거의 또 다른 경로로는 사구체후 모세혈관으로부터의 추출 및 세포내 대사가 있다.

Hepatic elimination: 간대사에 의해 제거되는 경우는 인슐린, 글루카곤, epidermal growth factor (EGF), t-PA등이 있다.

Receptor-mediated endocytosis: 단백질제에 대한 target 조직에서 high affinity, low capacity binding site에 대한 단백-수용체 복합체는 세포

내에서 제거되는데 수용체의 수가 한정되어 있으므로 결국 용량비례성이 결여된 비선형 약동학 특성을 보이게 된다²⁾.

단클론 항체의 경우 완전한 형태의 면역글로불린은 신장에 의해 거의 여과되지 않고 단지 Fab 나 Fv와 같은 항체의 특정조각들이 분자량이 작아서 여과되지만 그 경우도 역시 근위세뇨관에서 재흡수 및 대사가 이루어진다. 면역글로불린들은 혈장과 빠른 평형상태에 도달하는 장소에서 주로 대사되는데 이 장소에 대한 정확한 해부학적 위치는 알려져 있지 않다. 면역글로불린 G의 경우 반감기는 대략 23일 정도로서 다른 면역글로불린의 2.5-6일에 비해 훨씬 길며 면역글로불린 G의 농도에 의존적이다²⁰⁾. 즉 면역글로불린 G의 농도가 증가하면 그 반감기는 감소하게 되는데 이는 다른 종의 동물들에서 신생아기에 면역글로불린의 위장관 흡수에 관계한다고 보여지는 FcRn이 체내에서

Figure 1. Overall scheme of antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. (FcRn: the Fc-receptor of the neonate, K_a : a second-order rate constant of association, K_d : a first-order rate constant of complex dissociation. This figure is a modification of the reference 3 (Lobo et al. 2004))

면역글로불린 G와 결합 시 면역글로불린 G의 대사를 억제하고 이 FcRn이 면역글로불린 G의 농도가 올라가면 포화됨으로써 그 반감기가 감소하는 것으로 설명되고 있다²¹⁾. 단클론 항체제 투여 시 유도되는 항체에 의한 약동학의 영향으로는 항체가 단클론 항체제에의 항원성 위치 1-2 군데에 결합하는 경우에는 그 반감기가 길어져 내인성 면역글로불린의 반감기에 도달하지만 3군데 이상 결합하게 되면 오히려 그 반감기가 짧아지는 것으로 알려져 있다. 이렇듯 생물공학제제의 체내 동태를 일률적으로 평가하는 데는 주의를 요한다²²⁾. 항체제제의 약동/약력학에 대한 개괄적인 구조를 figure 1.에 나타내었다⁶⁾.

5. 비구획 분석의 문제점 (Problem of noncompartmental analysis)

위에서 언급되었던 것처럼 생물공학제제는 2구획모델에 의해 설명된다. 2구획 모델에서 평형상태 분포용적 (V_{ss})은 약물의 소실이 중심구획으로부터만 이루어진다고 가정하게 되면 다음과 같은 수식으로 표현 될 수 있다.

$$V_{ss} = V_c * (1 + k_{12}/k_{21})$$

여기서 V_{ss} 는 평형상태 분포용적, V_c 는 중심구획 분포용적, k_{12} 는 중심구획으로부터 말초구획으로 가는 1차 분포속도상수, k_{21} 은 말초구획으로부터 중심구획으로 오는 1차 분포속도상수를 나타낸다.

비구획 분석에서 평형상태 분포용적은 다음과 같이 추정된다.

$$V_{ss} = D * AUMC / AUC^2$$

여기서 AUMC와 AUC는 각각 0시간에서 무한 시간까지의 농도*시간 - 시간 곡선하 면적과 농도-시간 곡선하 면적을 나타내며, D는 투여 용량이다. 이때 AUMC와 AUC의 0시간에서 최종관찰농

도까지는 사다리꼴 공식을 이용하여 구하면 되지만 최종관찰농도 이후의 값을 구하는 데는 농도-시간 곡선으로부터 회귀직선으로부터 구한 기울기 즉 1차 소실 속도상수가 필요하게 된다. 이때의 1차 소실속도 상수는 중심구획으로부터의 소실을 대표한다. 즉 비구획 분석에 의해 V_{ss} 를 추정할 때도 역시 최종소실은 중심구획에서만 일어난다는 기본가정이 존재한다. 하지만 생물공학제제의 경우 2구획모델에서 제거가 중심구획과 말초구획에서 동시에 발생하므로 비구획 분석에서 시간-농도 곡선의 마지막 몇 포인트를 이용하여 추정하는 최종 소실속도 상수는 실제로는 중심구획과 말초구획 모두에서의 소실이 포함되어 있고 이를 구별하는 것은 불가능 할 것으로 보인다. 따라서 실제 V_{ss} 를 추정하기 위해서는 $V_{ss} = V_c * (1 + k_{12}/(k_{21}+k_{20}))$ 처럼 k_{20} 이라는 말초구획으로부터

Figure 2. The two-compartment model for pharmacokinetics of biotech drugs. The elimination occurs at the peripheral compartment as well as at the central. (V_c : distribution volume of central compartment, V_p : distribution volume of peripheral (tissue) compartment, K_{10} : elimination rate constant from central compartment, K_{20} : elimination rate constant from tissue compartment, K_{12} : distribution rate constant from central to tissue compartment, K_{21} : distribution rate constant from tissue to central compartment)

의 소실을 고려하는 것이 타당할 것으로 보인다. 이렇듯 생물공학제제의 경우 비구획 분석을 통해 추정하는 V_{ss} 는 실제의 V_{ss} 를 과소 평가할 수 있으므로 주의를 요한다 (figure 2)³⁾.

6. 종간(種間) scaling (Interspecies scaling)

신약개발과정에서 동물로부터의 전임상데이터를 임상시험에 적용하기 위한 first in human 연구에서 인간에서의 혈중농도를 예측하고 투여용량을 결정하기 위해 종의 크기에 따른 외삽 즉 allometric scaling이 필요하게된다. 예를 들어 청소울의 경우 $CL = a \times BW^b$ 로 표현될 수 있는데 여기서 a 와 b는 각 단백질에 따라 다르게 결정된다. 하지만 고전적 약물의 경우 이러한 allometric scaling은 주된 대사경로가 간세포에 의한 대사과정인 경우는 대개 부정확하거나 실패하기 쉽다. 이러한 실패는 종간의 기질 특이성, 약물대사효소 활성이나 약물수송단백의 종간의 차이에 기인한다. 그러나 펩타이드나 단백질제제의 경우 이들을 처리하는 과정이 포유 동물간에 비교적 유사하고 또한 잘 보존되어 있어 allometric scaling이 기존의 약물에 비해 좀더 정확하고 믿을만하다고 알려져 있다²³⁾. 특히 성장호르몬, t-PA, VEGF에 대한 재조합 humanized 단클론 항체의 경우 동물과 인간간에 체중의존성 allometric scaling을 통해 청소율이나 분포용적의 계산이 효과적으로 이루어 질 수 있는 것으로 보고되고 있다.

7. 노출 /반응 관계 (Exposure /response relationship)

생물공학제제는 1) target의 기능을 중화시키거

나 2) 내인성 물질과 비슷한 방법으로 수용체를 활성화시키거나 3) 특정한 세포에 독소를 전달하거나 (targeted delivery) 4) target을 변형시킴으로써 면역기능을 유도하거나 하는 등 다양한 기전을 통해 약효를 나타낸다. 중요장기에서 target의 표현이 큰 경우에는 면역기능을 유도하는 것은 바람직하지 않고 오히려 인체에 해를 줄 수도 있지만 혈액학적 악성종양의 경우는 면역기능의 유도가 매우 중요한 기전의 하나이며 이러한 기능을 최대화 시키는 것이 요구된다.

생물공학제제는 물론이고 기존의 약물에서도 약동학 및 약물의 전신노출과 약물의 유효성 및 독성을 연결시키는 노출/ 반응관계는 매우 중요하다고 할 수 있다. 특히 통합된 약동/ 약력학 모델링개념은 복잡한 노출/ 반응 관계를 기술하는데 의미 있는 수단을 제공하게 된다. 약물의 용량을 결정하거나 약물의 효과 및 독성의 개체간, 개체내 변이를 설명하는 공변량을 밝혀내는데 특히 중요하게 사용되며 이에 대한 FDA guidance 역시 제시되었다. 생물공학제제는 인간의 내인성 물질과의 구조적 유사성으로 인해 그 분자적 작용기전이 많이 이해되고 있어 이에 따른 mechanism based PK/PD 모델링이 생물공학제제의 생리적 기전을 설명하는데 자주 사용되고 있다. 이러한 mechanism based PK/PD 모델링은 기존의 경험적 모델링에 비해 다른 임상상황으로 외삽할 수 있는 능력이 향상되어 약물의 효과 및 독성을 효과적으로 예측할 수 있는 수단을 제공하고 있으며 또한 비교적 간단하게 약물의 농도와 반응과의 관계를 직접적으로 설명할 수 있게 한다.

일중변동, 내성과정 및 생리적 피드백 메커니즘을 통합한 mechanism based PK/PD 모델링의 예로서 Pechstein 등(2004)에 의해 내인성 테스토스테론에 대한 LH-RH antagonist인 cetrorelix의 효

과에 대한 모델링이 소개 되었다. 이 모델에서는 테스토스테론의 기저치에 대해 cosine-based circadian rhythm을 모델링 하였고 이러한 시간 의존성 테스토스테론 기저치의 변동을 고려한 후 실재 cetrorelix의 효과가 생리적 변동으로부터 구별될 수 있었다²⁴⁾.

결 론

지금까지 생물공학제제의 약동/약력학에 대해 개략적인 고찰을 해 보았다. 생물공학제제 역시 기존의 약물에 적용되는 약동학 및 노출/반응관계의 원칙이 적용되지만 분석방법, 약동학적 방법의 한계 및 내인성 물질과의 상호반응, 피드백 메커니즘등에 의한 약동/약력학 연계의 문제점등이 존재하므로 신약개발단계에서 이러한 문제점들에 대한 신중한 접근이 요구된다. 하지만 생물공학제제들이 향후의 신약개발과 관련 R&D 과정을 주도할 것으로 예상되는바 mechanism-based PK/PD 모델링의 꾸준한 연구 및 발전을 모색하여야 하겠다. 그럼으로써 궁극적인 목표인 맞춤형의학에 좀더 가까이 다가갈 수 있으리라 생각된다.

Acknowledgements

This study was supported by a grant from the Korean Health 21 R&D Project(A060093), Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea

참 고 문 헌

1. Arlington S BS, Hughes S, Palo J. (2002). *Pharma 2010: The threshold to innovation*. Somers, NY, IBM Business Consulting

Services..

2. Tang L, Persky AM, Hochhaus G and Meibohm B (2004). "Pharmacokinetic aspects of biotechnology products." *J Pharm Sci* 93(9): 2184-204.
3. Meibohm B (2006). *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of biotech drugs : principles and case studies in drug development*. Weinheim, Germany, Wiley-VCH.
4. Handelsman DJ and Swerdloff RS (1986). "Pharmacokinetics of gonadotropin-releasing hormone and its analogs." *Endocr Rev* 7(1): 95-105.
5. Supersaxo A, Hein WR and Steffen H (1990). "Effect of molecular weight on the lymphatic absorption of water-soluble compounds following subcutaneous administration." *Pharm Res* 7(2): 167-9.
6. Lobo ED, Hansen RJ and Balthasar JP (2004). "Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics." *J Pharm Sci* 93(11): 2645-68.
7. Kessler M, Goldsmith D and Schellekens H (2006). "Immunogenicity of biopharmaceuticals." *Nephrol Dial Transplant* 21 Suppl 5: v9-12.
8. Perini P, Facchinetti A, Bulian P, Massaro AR, Pascalis DD, Bertolotto A, Biasi G and Gallo P (2001). "Interferon-beta (INF-beta) antibodies in interferon-beta1a- and interferon-beta1b-treated multiple sclerosis patients. Prevalence, kinetics, cross-reactivity, and factors enhancing interferon-beta immunogenicity in vivo." *Eur Cytokine Netw* 12(1): 56-61.
9. Schellekens H (2002). "Immunogenicity of therapeutic proteins: clinical implications and future prospects." *Clin Ther* 24(11): 1720-40; discussion 1719.
10. Harris JM, Martin NE and Modi M (2001). "Pegylation: a novel process for modifying pharmacokinetics." *Clin Pharmacokinet* 40(7): 539-51.
11. Graham ML (2003). "Pegaspargase: a review

- of clinical studies.*" *Adv Drug Deliv Rev* 55(10): 1293-302.
12. Zamboni WC (2003). "Pharmacokinetics of pegfilgrastim." *Pharmacotherapy* 23(8 Pt 2): 9S-14S.
13. Roskos LK, Lum P, Lockbaum P, Schwab G and Yang BB (2006). "Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of pegfilgrastim in healthy subjects." *J Clin Pharmacol* 46(7): 747-57.
14. Lin YS, Nguyen C, Mendoza JL, Escandon E, Fei D, Meng YG and Modi NB (1999). "Preclinical pharmacokinetics, interspecies scaling, and tissue distribution of a humanized monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor." *J Pharmacol Exp Ther* 288(1): 371-8.
15. Vaishnav AK and TenHoor CN (2002). "Pharmacokinetics, biologic activity, and tolerability of alefacept by intravenous and intramuscular administration." *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 29(5-6): 415-26.
16. Chanson P, Timsit J and Harris AG (1993). "Clinical pharmacokinetics of octreotide. Therapeutic applications in patients with pituitary tumours." *Clin Pharmacokinet* 25(5): 375-91.
17. Piscitelli SC, Reiss WG, Figg WD and Petros WP (1997). "Pharmacokinetic studies with recombinant cytokines. Scientific issues and practical considerations." *Clin Pharmacokinet* 32(5): 368-81.
18. Li H, Sun H and Qian ZM (2002). "The role of the transferrin-transferrin-receptor system in drug delivery and targeting." *Trends Pharmacol Sci* 23(5): 206-9.
19. Meissner HC, Groothuis JR, Rodriguez WJ, Welliver RC, Hogg G, Gray PH, Loh R, Simoes EA, Sly P, Miller AK, Nichols AI, Jorkasky DK, Everitt DE and Thompson KA (1999). "Safety and pharmacokinetics of an intramuscular monoclonal antibody (SB 209763) against respiratory syncytial virus (RSV) in infants and young children at risk for severe RSV disease." *Antimicrob Agents Chemother* 43(5): 1183-8.
20. Waldmann TA and Strober W (1969). "Metabolism of immunoglobulins." *Prog Allergy* 13: 1-110.
21. Brambell FW, Hemmings WA and Morris IG (1964). "A Theoretical Model of Gamma-Globulin Catabolism." *Nature* 203: 1352-4.
22. Rehlaender BN and Cho MJ (1998). "Antibodies as carrier proteins." *Pharm Res* 15(11): 1652-6.
23. Wills RJ and Ferraiolo BL (1992). "The role of pharmacokinetics in the development of biotechnologically derived agents." *Clin Pharmacokinet* 23(6): 406-14.
24. Pechstein B, Nagaraja NV, Hermann R, Romeis P, Locher M and Derendorf H (2000). "Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of testosterone and luteinizing hormone suppression by cetrorelix in healthy volunteers." *J Clin Pharmacol* 40(3): 266-74.