

[신약개발 case studies] 흑색종치료제-vemurafenib (2)

의학약학 | 루피D몽키 (2018-03-02 09:08)

[Clinical Pharmacology]

① Reformulation

임상시험을 진행하기 위해서는 사람이 먹을 수 있도록 API (active pharmaceutical ingredient)를 적절한 제형 (formulation)으로 만드는 과정이 필요하다. 여기서 API는 완제약을 만드는 의약품 원료라고 이해를 하면 된다.

신약개발에서 formulation은 여러가지 화학물질들(주성분, 부형제 등)을 조합하여 최종적인 의약품으로 제조하는 과정을 의미하며, 또한 정제, 캡슐, 과립, 시럽, 주사 등 약물을 용도에 맞게 투여하는 제형을 의미한다.

Vemurafenib의 formulation은 일반적으로 제형 연구에 많이 쓰이는 부형제(excipients)로 이루어진 crystalline powder였다. 이것은 경구투여에 용이하게 capsule에 채워져 있었다. 이 제형은 사용하기 무난하였지만, 용해된 상태에서 안정성(stability)이 좋지 않다는 단점이 있었다. Solubility와 stability를 향상시키기 위하여, Roche에서는 microprecipitated bulk powder(MBP)로 알려진 a morphous material로 reformulation하였다. 바뀐 formulation을 이용하여 정상인 사람에게서 PK 평가를 한 결과, 놀랍게도 이전 formulation 대비 생체이용률 (bioavailability)가 6배 향상되었다 [1]. 참고로 생체이용률이란 약물을 경구투여 하였을 때, 혈액으로 도달하는 양을 의미한다. 동일 용량동 투여하였을 때 우리 몸에 흡수가 6배나 잘된다는 뜻이다. 그렇다면 당연히 같은 용량에서 보다 더 나은 약효를 기대할 수 있다.

② 임상1상

항암제 임상시험 가이드라인에 따르면 제 1상 임상시험의 주된 목적은 용량제한독성(dose-limiting toxicity)과, 다음 단계의 임상시험을 추진하기 위한 적정 용량을 결정하는 것이다. 제 1상 임상시험의 목적이 최대내약용량을 결정하는 것이므로 임상시험을 계획할 때 가장 근간이 되는 개념은, 객관적으로 측정된 시험약물의 독성의 정도가 시험약물의 적절한 허용 용량을 반영한다는 것이다.

시험 약물이 암환자의 치료에만 사용될 것이라면 암환자가 아닌 정상 성인에 대한 시험은 필요하지 않다. 또한 제 1상 임상시험은 암환자를 대상으로 실시하더라도 증상 없이 생존을 연장할 수 있는 합리적인 다른 기회가 있거나 일반적으로 사용하는 치료법 중에서 다른 치료법이 있는 환자는 참여시킬 수 없다. 제 1상 임상시험에서는 가장 적절한 항종양 효과가 있는 용량 및 용법은 명확히 확립되지 않을 수도 있다.

Vemurafenib의 crystalline powder formulation을 이용한 임상 1상 (ClinicalTrials.gov identifier: NCT00405587)이 여러 대학병원에서 solid tumours 환자를 대상으로 진행되었다. 2006년 11월에 첫 번째 환자가 모집되었고, 처음 시작 용량은 하루에 200mg이었다. 첫 번째 코호트 3명의 환자에서는 dose-limiting toxicity가 관찰되지 않았다. 다음 코호트는 400mg으로 출발하였다. 특이하게도 임상에서의 elimination half-life는 preclinical scaling analyses에서 예측했던 것 보다 길었다. 하루 한번 투여가 가능했지만, 캡슐에 들어가는 약물 양 제한 때문에, 하루 두 번 투여를 진행하였다. 용량 증가는 2배씩 진행되었고, 약물 관련 독성은 관찰되지 않았다. 용량을 점차 늘려서 하루에 1600mg까지 투여 진행하였다. 임상1상 용량증가단계에서는 BRAF-mutation-positive tumours를 가진 환자들은 모집되지 않았다.

Pharmacokinetics study에서 crystalline powder formulation에서는 혈중농도 (AUC0-24hour)가 아무리 용량을 올려도 200uM.hour 근방이었다. Preclinical study에서 tumor를 억제하는 혈중농도는 300uM.hour이었다. 효능이 나오기 위해서는 혈중농도를 300uM.hour이상으로 증가시켜야 했다.

Reformulation을 진행한 후 다시 용량증가 PK시험을 진행하였다. 그 결과 240mg에서 300uM.ho



ur을 상회할 것으로 예측되었고, 고용량으로 갈수록 혈중농도가 증가하였다. Formulation을 통하여 PK 이슈를 해결한 것이다. 이처럼 formulation은 신약개발 후반부에 매우 중요하다.

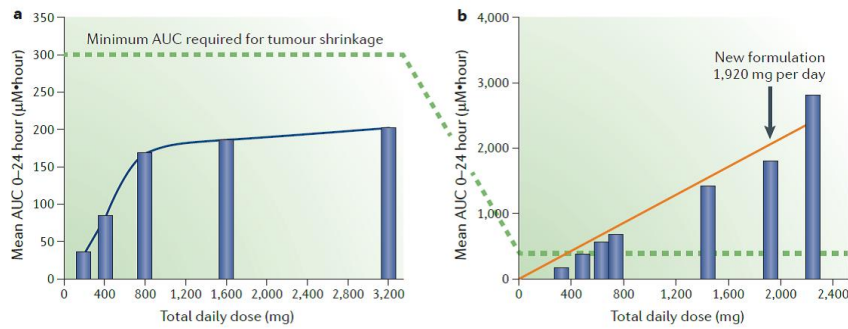


그림1. Formulation 변화에 따른 혈중농도 변화 (Nat Rev Drug Discov. 2012 Nov;11(11):873-86).

임상1상 연구에서, metastatic melanoma (전이성 흑색종) 환자에서 투여를 진행하였다. 32명의 환자를 모집하여 하루에 960mg, 하루 두번 투여하였다(ClinicalTrials.gov identifier: NCT00405587). 시험 결과, 81% unconfirmed overall response rate (객관적 반응을, 사전에 정의된 최소한의 기간동안, 사전에 정의된 양 이상의 종양 감소를 보인 환자의 비율)을 보였는데, 이전까지 유례가 없는 엄청난 치료효과였다.

③ 임상2상

132명의 환자(BRAFV600K-10명, BRAFV600E-122명)를 모집하여 약물의 유효성과 안전성을 입증하기 위한 임상2상을 진행하였다(ClinicalTrials.gov identifier: NCT00949702). 시험 결과, 6%의 complete responses(완전반응, 종양이 완전 소실되는 것)를 포함하여 confirmed overall response rate은 53%에 이르렀다. Median duration of response(치료반응기간 중간값)은 6.7달이었다.

흔한 이상반응(adverse effect)으로는 grade 1/grade 2 관절통, 발진(rash), 감광성(photosensitivity),

피로(fatigue), 탈모(alopecia)가 있었다.

[개발기간 및 교훈]

임상1상 IND (Investigational new drug application) 승인부터 FDA 허가(2011년 6월)까지는 5년이 채 걸리지 않았다. 약물 reformulation을 통한 dose escalation 기간까지 포함해서 말이다. 항암제 개발에서는 굉장히 빠르게 허가를 받은 것이다. Vemurafenib 임상을 통해 얻은 교훈은 다음과 같이 논문에 보고되고 있다.

Roche와 Plexikon의 collaboration이 시작되었을 때, Roche는 원 개발사인 Plexikon이 IND 파일을 만들고, 임상1상을 진행하기로 결정하였다. 책임감을 주어 시간 낭비를 줄이게 하기 위함이었는데, 돌이켜 생각해보면 정말 현명한 결정이었다. 왜냐하면 Plexikon 팀은 이 약물의 history를 다 꿰고 있기 때문이다. Roche같은 큰 회사들은 갑질하는 경우가 많을 수 있는데, 잘한 결정이었다.

임상 관련 정보공유와 의사결정이 Plexikon (원 개발사), Roche Molecular Systems (BRAF 진단 담당), Roche Pharmaceuticals (임상 담당) 세 군데에서 효과적으로 매우 빠르게 이루어진 점도 시간단축에 큰 요인이라고 할 수 있다. 소통이 정말 중요하다.

6곳에서 임상1상을 진행하였다. 각각의 investigators는 열정적으로 훌륭히 업무를 수행하였고, motivation되어 있었다. 그들의 긍정적인 마인드는 임상2상, 임상3상의 investigators에게도 전파되었다.

FDA, Committee for Medicinal Products for Human Use of the European Medicines Agency와 수시로 teleconference, face-to-face 미팅을 가지면서, 실시간 조정을 진행하였고, 이는 시간단축으로 연결되었다.

[작용 기전]

임상1상에서 biopsy를 통해 얻은 melanoma 환자의 tumor 조직을 이용하여 생화학적 분석을 진행하였다. ERK(Extracellular signal-Regulated Kinase) 인산화(phosphorylation)을 통한 BRAF pathway activation을 분석하였고, cell proliferation marker인 Ki-67 staining을 진행하였다. 또한 투여 전과 투여 2주후의 18F-deoxyglucose uptake의 PET imaging이 진행하였다.

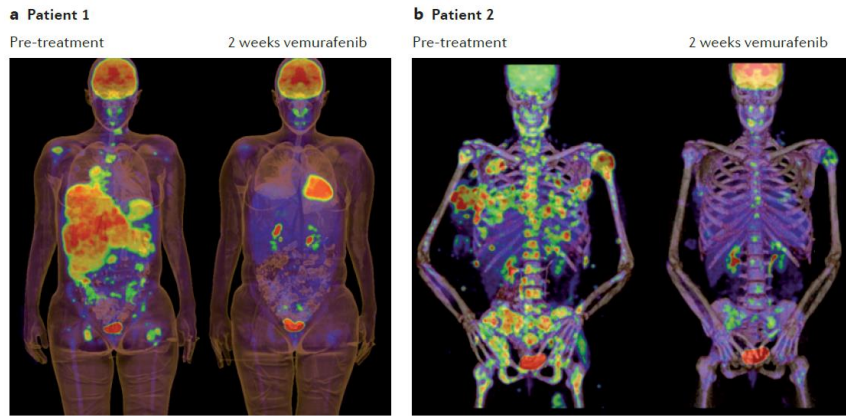


그림2. Vemurafenib 복용한 환자의 PET image (Nat Rev Drug Discov. 2012 Nov;11(11):873-86).

BRAF pathway를 50% 이상 저해한다면, 임상적으로 유의한 결과를 얻을 수 있을 것이라고 생각하였다. 하지만 놀랍게도 BRAF activation을 100% 가깝게 완전히 저해해야만 tumor를 저해하는 것으로 밝혀졌다. 이것은 매우 중요한 의미를 가진다[2].

임상결과가 발표될 때 즈음에, Vemurafenib은 구조가 알려져서 아카데미에서 Mode of Action 및 다른 질환 관련 연구를 많이 수행하였다. 아카데미에서 진행한 연구는 주로 Vemurafenib의 BRAF-mutant tumor 저해 기전과 내성기전, BRAF mutation이 없는 세포에서의 RAF저해능이다. 2년 동안 200편 이상의 vemurafenib 관련 논문이 publish되었다

많은 논문에서 vemurafenib은 melanoma, thyroid, colorectal tumor에서 유래된 여러 BRAF-mutant cancer cell line에서 MAPK pathway를 선택적으로 저해한다고 밝혔다. Cell proliferation 억제와 apoptosis induction은 세포주마다 다른 패턴을 보여주었다. Oncogenic BRAF와 metabolic pathway의 activation역시 보고되었고, 이에 따라 vemurafenib과 metabolic modulator의 combination 전략도 진행 중이다.

Zebrafish에서의 연구 결과, vemurafenib은 neural crest cell에서의 developmental pathway를 조절하는 enzyme와 interaction한다고 한다.

[내성 기전]

Melanoma cell lines는 다양하게 vemurafenib에 대한 sensitivity를 가지고 있다. 이러한 저항성은 왜 생기는 걸까?

PI3K (phosphoinositide 3-kinase)와 PTEN(phosphatase and tensin homolog)의 역할이 보고되었지만, 모든 poor한 sensitivity를 설명할 수는 없다. 관련된 factor가 많이 있을 것으로 보이며 이것은 앞으로 풀어야 할 수수께끼이다. 관련하여 한가지 밝혀진 것은 cell cycle을 control하는 tumor suppressor 단백질인 Retinoblastoma(Rb)이다[3].

앞에서 말했듯이, vemurafenib은 BRAFV400E melanoma 환자에 비해, colorectal cancer BRAFV600E 환자에서 효능이 좋지 않다. 최근 이러한 BRAF 저해의 내재적인 내성의 중요한 원인이 밝혀졌다. 바로 epidermal growth factor receptor (EGFR)의 activation이다[4]. Vemurafenib과 EGFR antagonist를 combination하면 BRAF-mutant colorectal cancer환자에서 치료효과를 개선할 수 있을 것이다. 다른 BRAF-mutant cancers에서 BRAF 저해의 내성의 원인은 아마 또다른 growth factor or receptor pathway가 key일 것이다. 앞으로 연구가 필요한 부분이다.

많은 melanoma 환자에서 vemurafenib은 뚜렷한 치료효과를 보여주지만, 1년내로 재발이 되는 경우도 있다. 이것은 약물에 대한 내성이 생기는 경우인데, 이러한 내성에 대한 메커니즘 연구가 많이 이루어지고 있다. 예상되는 첫번째 기전으로는 CRAF 발현의 증가이다[5].

두번째 기전은 발암유전자인 RAS의 isoform인 NRAS의 activation이다. 게다가 platelet-derived growth factor receptor(PDGFR), insulin-like growth factor 1 receptor (IGF1R) pathway의 증가는 임상/비임상에서 보고되어 있다. 최근에는 hepatocyte growth factor (HGF)와 수용체인 MET이 vemurafenib 내성의 중요한 인자라고 보고되어 있다.

흥미롭게도, 다른 kinase inhibitors들의 내성을 초래하는 대부분의 원인과 다르게, vemurafenib은 second-site mutation을 가지고 있지 않다. 하지만 on-target genetic alteration은 BRAFV600E locus에서 확인되었다. BRAF의 RAS-binding domain truncation이며, 이것은 BRAFV600E를 항상 dimerization되게 만든다.

[Reference]

1. Flaherty, K. T. et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. N. Engl. J. Med. 363, 809–819 (2010).
2. Bollag, G. et al. Clinical efficacy of a RAF inhibitor needs broad target blockade in BRAF-mut

ant

melanoma. Nature 467, 596–599 (2010)

3. Xing, F. et al. Concurrent loss of the PTEN and RB1 tumor suppressors attenuates RAF dependence in melanomas harboring V600EBRAF. Oncogene 31, 446–457 (2012).

4. Prahallad, A. et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feed back activation of EGFR. Nature 483, 100–103 (2012).

5. Montagut, C. et al. Elevated CRAF as a potential mechanism of acquired resistance to BRAF inhibition in melanoma. Cancer Res. 68, 4853–4861 (2008).



연재중 신약 개발 성공 스토리 - case studies

루피D몽키

신약개발 업계에서 재직중인 과학자입니다.
질병으로 고통받는 사람들을 위한 신약을 개발하는 것이 꿈입니다.

[다른 연재기사 보기](#)

[전체보기 >](#)



[신약개발 case studies] 13. 칼슘 채널 차단제, 고혈압 (1)

칼슘 채널 차단제(calcium channel blocker, CCB)는 현재 한국에서 가장 많이 사용되는 항고혈압 약이다. CCB 제제는 1970년대 초부터 항고혈압 약제로 사용되기 시작되었고, 그동안 가장 다양한 약제...



[신약개발 case studies] 12. 스타틴, 그리고 리피토 (4)

마지막으로 화이자가 어떻게 리피토를 그렇게 많이 팔았는지 알아보도록 한다.작년까지 리피토의 매출은 아래와 같다.그림1. 리피토 년도별 매출보시는대로 특허가 만료되어, 2012년도에 매출이...

Year	Sales (Billion USD)
2013	1.2
2012	1.1
2011	1.0
2010	0.9
2009	0.8
2008	0.7
2007	0.6
2006	0.5
2005	0.4
2004	0.3
2003	0.2
2002	0.1
2001	0.1
2000	0.1
1999	0.1
1998	0.1
1997	0.1
1996	0.1
1995	0.1
1994	0.1
1993	0.1
1992	0.1
1991	0.1
1990	0.1
1989	0.1
1988	0.1
1987	0.1
1986	0.1
1985	0.1
1984	0.1
1983	0.1
1982	0.1
1981	0.1
1980	0.1

[신약개발 case studies] 11. 스타틴, 그리고 리피토 (3)

리피토의 탄생블록버스터 약물이란 일년에 1 billion dollar (1조) 이상 팔리는 약물을 말한다. 1996년에 서 2013년까지 가장 많이 팔린 약물 순위는 아래와 같다.보이는 대로 화이자의 리피토라는 약...

본 기사는 네티즌에 의해 작성되었거나 기관에서 작성된 보도자료로, BRIC의 입장이 아님을 밝힙니다. 또한 내용 중 개인에게 중요하다고 생각되는 부분은 사실확인을 꼭 하시기 바랍니다. [기사 오류 신고하기]

AD [국립암센터 국제암대학원대학교] 2019학년도 석사·박사 과정생 신입생 모집 - 2018.09.17(월)~10.19(금)

댓글 0

댓글등록: 로그인하여 주세요.

등록

◀ BACK ▶ TOP

동향 홈 | 동향 FAQ | 동향 문의 및 제안

BRIC 홈 | BRIC 소개 | 회원 | 검색 | 문의/FAQ | 광고 | 후원
Copyright © BRIC. All rights reserved. Contact member@ibric.org