1.10 후보물질의 혈장단백결합율의 해석에 관한 주의할 점

혈장단백질에 결합하지 않은 약물분자들만 타겟에 결합할 수 있다는 것이 이른바 free drug hypothesis이다. 어떤 용량용법으로 사람에게 투여된 약이 효과를 나타내기 위해서는 그 용량용법으로 연속 투여한 후 얻어지는 항정상태에서의 혈장 비결합약물농도(Css,u = fuⅹCtot)가 IC50, EC50, Km 등의 약력학 파라미터의 값보다 투여간격 동안 더 높게 유지되어야 한다고 볼 수 있다. 충분히 높은 혈장에서의 비결합농도(free concentration)를 확보한다는 측면에서 후보물질의 물리화학적 특성 중 혈장단백결합율이 낮은, 즉 fu가 높은 물질일수록 유리할 것이라고 흔히 짐작함으로 인해, 후보물질의 초기 스크리닝에 있어 fu가 낮은 물질을 제외시키려는 생각을 하기도 한다. 그러나 실제 시판 중인 약 성분들의 30% 가량이 혈장단백결합율이 95%이상(즉 fu < 0.05)임을 감안하면, 단순히 fu가 낮다고 좋은 후보물질이 아니라는 우려는 지나친 것이다. 중요한 것은 치료용량에서 확보되는 Css,u인데 이는 fu 뿐만 아니라 다른 여러 PK 파라미터들에 의해 결정되기 때문이다. 또한, in vitro에서 구한 IC50, EC50, Km 등은 임상시험에서 효과를 나타내는 혈장약물농도보다 훨씬 높은 경우도 약물 군별로 보고된 바 있다.(즉, in vitro IC50, EC50, Km 보다 훨씬 낮은 Css,u에서도 사람에서 충분한 약효가 나타나는 경우들: Ref) 그러므로 비임상 개발 단계에서는 in vitro 약효실험 데이터와 fu 만으로 유효농도를 추정할 수도 있지만, 질병모델동물에서 in vivo 약효실험을 수행한 후 얻어진 약효와 혈장농도의 관계로부터 사람에서의 유효용량이나 유효혈장농도를 추정하는 것이 좀 더 신뢰할 수 있는 접근법이다.

Ref: Korean J Physiol Pharmacol 2019; 23(4): 231-236