



KCB

newsletter

한국화학물은행 뉴스레터

2023년 제 1 호

한국화합물은행 뉴스레터

2023 Vol.1

발행일 : 2023년 1월
발행인 : 이미혜
편집인 : 이선경
발행처 : 한국화합물은행

한국화합물은행은 국가연구개발사업의 화합물 연구성과
관리·유통 전담기관으로 지정되어 있습니다.
[과학기술정보통신부 고시 제2022-41호]

CONTENTS

한국화합물은행 동정	한국화합물은행 소식	3
	주요 방문 인사	4
한국화합물은행 사업현황	화합물 확보 현황	5
	데이터 활용 현황	6
	화합물 활용 현황	7
화합물 활용 관리 시스템	약효시험을 위한 화합물 분양 포털 시스템	15
기고문	스마트한 맞춤형신약개발을 위한 <i>in vitro</i> ADME 연구	17
	인제대학교 의과대학 교수/(주)에스피메드 대표이사 신재국	
한국화합물은행 사업안내	화합물 기탁 절차	30
	데이터 활용 절차	31
	화합물 활용 절차	32
	제공화합물의 활용 결과(논문, 특허 등)에 대한 권리관계 규정	33
	후속연구를 위한 화합물 추가 합성 및 구매 진행 안내	33
	한국화합물은행 제공 라이브러리 종류	34

통합데이터플랫폼 기능 고도화

2022년 하반기 한국화학물은행 통합데이터플랫폼(korea.chembank.org)의 화합물 활용 신청 및 기탁 신청 기능을 고도화하였다. 활용자는 웹에서 화합물의 분양과 기탁 신청 및 진행사항의 실시간 확인이 가능하다. 또한 기탁 화합물의 구조와 분석 자료, 분양 화합물의 약효시험 결과 및 구조와 분석 등 관련 정보를 등록하고, 다운로드할 수 있다. 본 뉴스레터 15페이지 및 통합데이터플랫폼 첫 화면 상단의 화합물은행 탭에 화합물 활용관리 시스템의 상세설명이 있다.

한국화학물은행 2022년 제2회 자문위원회 개최

2022년 12월 9일 한국화학연구원 디딤돌플라자에서 한국화학물은행의 2022년 하반기 자문위원회를 진행하였다. 자문위원들의 한국화학물은행 운영 및 발전방안에 대한 의견을 수렴하여 한국화학물은행 운영에 반영할 계획이다.

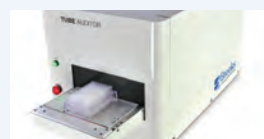
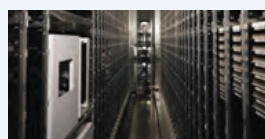
시설 및 장비 고도화

화합물 powder 보관 Cold room (냉동창고) 증설

기탁 받은 화합물 powder를 담은 바이알을 최적의 항온(-5°C) 및 습도 조건(습도 50%)에 보관하여 화합물이 변형 및 변질되지 않도록 관리하고 있다. 기존 냉동창고의 저장능력(73만여 종)이 포화됨에 따라 약 30만여종의 화합물 바이알을 저장할 수 있는 Cold room을 4700W x 8200L x 3100H(전실별도) 크기(연면적 38.54 m²)로 제작하여 설치하였다.

KCB에서 운영중인 화합물 보관, 품질분석, 관리 및 분양을 위한 장비는 표와 같으며, 지속적인 자동화와 고도화를 통해 신속하고 정확한 서비스를 제공할 계획이다.

시설/장비	도입시기	수량	용도
Cold room	2014, 2022	2 set	원시료 화합물 저온(-5°C) 보관
Sample Store- II	2014, 2017	2 set	화합물 저온저장(-20°C) 및 자동선별
UPLC-MS	2014, 2018	2 set	분자량 및 순도분석
자동분주기(Biomek CyBio)	2015, 2021	2 set	화합물 자동분주 및 plate 생성
Tube Audit	2015	1 set	화합물 품질관리(침전, 현탁, 용량)
Labeling system	2011	1 set	샘플 고유정보 기록장치
스캐너 및 리더기	2010	1 set	Tube 이력정보 관리
Barcoding system	2010	1 set	화합물 BarCode 표지
질소 충전장치	2019	1 set	튜브 개폐 시 질소 충전
자동 Decapper	2021	1 set	마스터 튜브 자동 개폐
자동 밀봉기	2021	1 set	플레이트 자동 밀봉기
분리용 고성능 액체크로마토그래피	2022	1 set	화합물의 분리 및 정제



신입직원 소개

2022년 9월 및 2023년 1월에 강수민 연구원과 권호진 연구원이 KCB에 새로 합류하여 화합물과 데이터의 정보 관리 및 물질 분양 관련 업무를 수행하고 있다.



강수민 연구원



권호진 연구원

주요 방문 인사

방문일자	방문기관
2022.07.01	충북대학교 화학과 24인
2022.07.26	(주)레드엔비아 권혜신 박사, 조용화 박사
2022.07.26	충북대학교 김흥태 교수
2022.08.03	상명대학교 이승호 교수 외 1인
2022.08.12	(주)경농 이용진 사장, 장성식 본부장, 석창수 소장
2022.08.23	전북대학교 화학과 30인
2022.08.31	삼성의료원 이정원 교수 외 5인
2022.09.27	전북대학교 화학과 26인

방문일자	방문기관
2022.10.12	(주)체크메이트테라퓨틱스 강승완 박사, 이주영 박사
2022.10.28	케미러브 서포터즈
2022.11.01	키르기스스탄 교육과학부 장관 및 공과대학교 총장
2022.11.10	(주)팜한농 이해광 박사
2022.11.15	한국생명공학연구원 김보경 박사
2022.11.17	필리핀 지식재산청 ANN EDILLON 국장 외 4인
2022.11.24	재미은퇴과학자 김원호 박사



충북대학교 화학과



(주)레드엔비아



충북대학교



(주)경농



전북대학교 화학과



삼성의료원



전북대학교 화학과



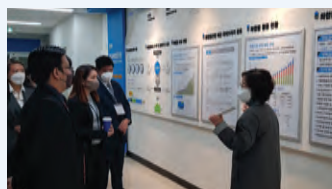
(주)체크메이트테라퓨틱스



케미러브 서포터즈



키르기스스탄 교육과학부



필리핀 지식재산청



재미은퇴과학자

한국화학물은행은 2022년 12월 31일 기준 73만종 이상의 화합물을 보유하고 있으며 다양성, 약물성, 독창성이 우수한 고수준 신약 소재 화합물 라이브러리를 제공하기 위하여 다양한 방법으로 우수한 화합물을 확보하고 있다.

1 연구성과 기탁[법적의무 기탁]

「국가연구개발사업 등의 성과평가 및 성과관리에 관한 법률」 제26조 및 연구성과 평가법 시행령 제27조에 따라 국가연구개발 사업 수행을 통해 창출된 화합물은 연구성과 관리·유통 전담기관인 한국화학연구원 한국화학물은행에 의무적으로 기탁하도록 되어 있다. 연구성과 기탁 효율제고를 위하여 2017년부터 국가연구 과제 및 사업평가에 연구성과 기탁실적을 반영하고, 전담 기관에 기탁된 성과만 인정하도록 “국가연구개발 과제평가 표준지침”이 개정되었다.

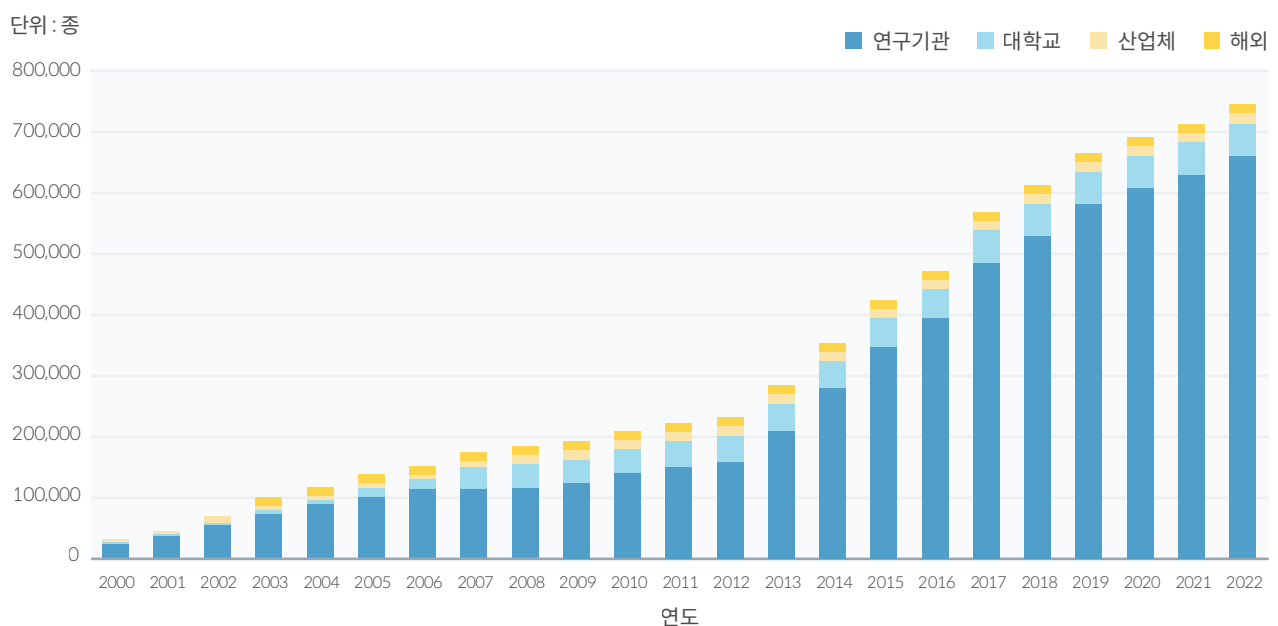
2 국내 전문가 공모 위탁합성

보유화합물의 구조 다양성 확대를 위하여 국내 합성 전문가를 대상으로 위탁합성 과제를 공모, 선정을 통하여 화합물을 확보하고 있다. 2014년부터 매년 15개 내외의 전문가 위탁합성 과제를 선정하고, 이를 통해 2022년까지 누적 19,000여종을 확보하였다. 2023년에도 전문가 위탁합성 공모를 통하여 지속적으로 화합물을 확보할 예정이다.

3 특수 골격 화합물 해외 구매

단순 기탁만으로 충족하기 어려운 화합물 다양성을 신속하게 확보하기 위하여 화학정보학 및 분자모델링 기술을 활용하여 약물성 및 다양성 극대화를 고려한 특수 골격 화합물을 해외 vendor로부터 선별하여 구매, 확보하고 있다. 2023년에도 가치가 높은 라이브러리를 지속적으로 확보하여 연구자들에게 제공할 예정이다.

화합물 확보 누계 현황 (2000 ~ 2022) 73만종 보유



한국화학물은행은 2018년부터 화합물 구조 및 공개 가능한 약효시험 데이터 정보를 제공하고 있다. 정보 제공 서비스 건수도 지속적으로 증가하고 있으며, 임상화합물, 천연물 정보 외에도 세포독성 및 대사안정성 데이터(KCB 생산데이터), Drug-likeness 정보(계산 데이터)등도 연구자들에게 제공하고 있다.

데이터 지원 현황

분류	소분류	2018-2021년	2022년
화합물 구조 정보	전체(분양 가능) 라이브러리	56건	28건
	구매화합물 라이브러리	42건	20건
	Focused 라이브러리	대표	20건
		임상화합물	18건
		천연물	16건
		Fragment	15건
		Kinase	14건
		PPI	18건
		GPCR	16건
	PharmaCore Collection	4건	1건
약효시험결과 정보	공개 가능한 정보	35건	18건

정보 제공 현황

정보 종류	2022년							
	산업체		대학교		연구기관		계	
	횟수	개수	횟수	개수	횟수	개수	횟수	개수
Hit 구조정보 및 분석 보고서	2	41	8	18	6	55	16	114
SAR 분석 구조 정보	73	9,754	76	8,044	84	7,765	233	25,563
임상화합물 정보	18	3,378	21	376	26	487	65	4,241
천연물 정보	4	13	18	1,591	8	1,623	30	3,227
세포독성(KCB 생산 데이터)	3	14	11	194	4	94	18	302
대사안정성(KCB 생산 데이터)	3	13	10	94	4	90	17	197
Drug-likeness	3	35	-	-	-	-	3	35

매년 50건 이상의 신규 작용점에 대하여 20만개 이상의 화합물이 국내 산·학·연에 제공되어 활용되고 있다. 신규과제 활용지원은 2020년 105건, 2021년 116건, 2022년 126건으로 지속된 상향세를 보이고 있다. 활용 과제 건수가 늘어나면서 분양 화합물 수도 2020년 47만개, 2021년 49만개였고, 2022년에는 100만개 이상으로 증가하였다. 2022년 신규과제 126건 중, 산업체가 49건 (39%), 대학교가 44건(35%), 연구기관이 33건(26%) 이었다. 2022년 KCB 화합물 활용 누적 과제수는 1,284건이다.

최근 4년간 화합물 활용 현황

년도	활용과제 건수		화합물 분양 횟수		분양 화합물 개수	
	전체과제	신규과제	전체과제	신규과제	전체과제	신규과제
2019	188건	97건	306회	185회	239,034개	206,980개
2020	223건	105건	414회	254회	479,332개	423,120개
2021	213건	116건	387회	238회	491,985개	340,996개
2022	246건	126건	442회	244회	1,000,752개	245,653개

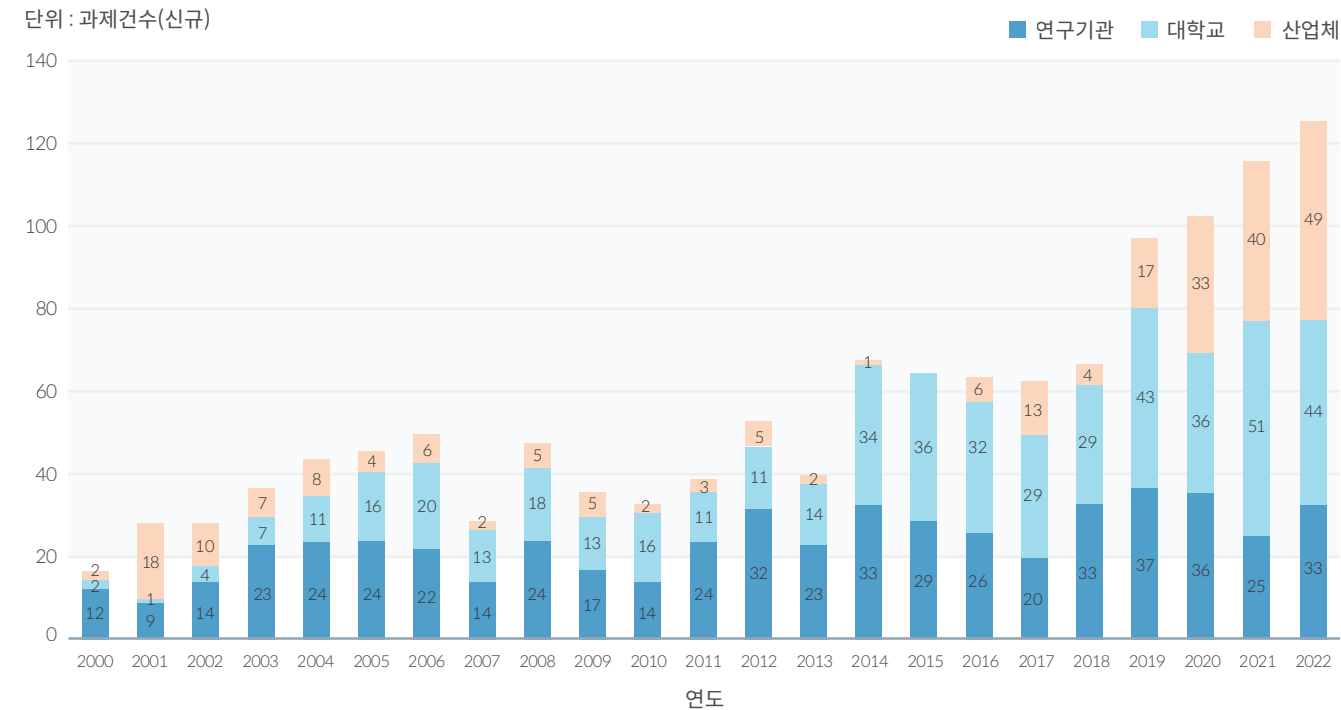
· 2022년: 442회에 걸쳐 총 1,000,752개 화합물 분양(평균 4,169개/일)

기관별 화합물 활용 현황(신규과제)

년도					
	2019	2020	2021	2022	(신규과제건수) 누적
산업체	17	33	40	49	242
대학교	43	36	51	44	494
연구기관	37	36	25	33	548
계	97	105	116	126	1,284

2019년부터 산업체 활용 비율이 꾸준히 증가하고 있다. 2018년 하반기부터 전체 분양가능한 화합물 라이브러리의 구조정보를 포함하여 활용자의 동의를 얻은 약효정보 등 한국화합물은행이 보유하고 있는 데이터를 연구자들에게 제공하고 있는데, 산업체의 경우에는 제공받은 데이터 기반으로 최적의 화합물 선별과 지식재산권 확보 전략을 수립할 수 있으므로 데이터 활용 지원 사업 확대 영향으로 산업체의 활용이 증가된 것으로 사료된다.

화합물 신규 활용 현황 (2000~2022.12.31)



기관별 화합물 분양 현황

구분	분양횟수	분양 화합물 수(개)						계
		Pre-made	일반	Active compound (AC)	Active derivative (AD)	Hit compound (HC)	Hit derivative (HD)	
산업체	141회	47,384	551,716	1,325	1,718	63	783	602,989
대학교	148회	115,368	18,434	4,870	2,605	3	412	141,692
연구기관	153회	87,781	144,260	21,495	2,377	17	141	256,071
총계	442회	250,533	714,410	27,690	6,700	83	1,336	1,000,752

2022년 분양된 화합물은 총 1,000,752개였다. 사전제작(Pre-made) 라이브러리 화합물이 250,533개였고, 자동선별(cherry-picking) 화합물이 750,219개였으며, 그 중 active compound (AC) 화합물 27,690개, active derivative (AD) 화합물 6,700개, hit compound (HC) 화합물 83개, hit derivative (HD) 화합물 1,336개가 분양되었다.

사전제작(Pre-made) 라이브러리 분양 현황

KCB는 사용자의 활용 편의를 위하여 사용목적별로 focused library를 구축하여 plate를 사전제작(Pre-made) 함으로써 활용자의 요구를 충족하는 화합물을 신속하게 제공하고 있다. 다수의 plate를 한번에 제작함으로써, freeze-thaw cycle의 반복에 따른 용해도 감소나 화합물의 변질 등을 최소화할 수 있는 장점이 있다. 대표화합물 19건, 임상화합물 18건, 천연물 13건, Kinase 8건, Fragment 2건, GPCR 2건의 pre-made set이 분양되었다.

KCB는 화학정보학 역량을 집중하고 수요자의 의견과 전문가의 자문을 적극 수용하여 pre-made set의 질적개선을 위해 지속적으로 노력할 것이다.

라이브러리 종류	96 well	384 well	분양 수(Set)
대표	16	3	19
임상화합물	17	1	18
천연물	10	3	13
Kinase	6	2	8
Fragment	2	-	2
PPI	-	-	-
GPCR	2	-	2
총계	53	9	62

화합물 활용 지원의 경제적 가치평가(2022년)

- 화합물 : 연 100만개 분양(1만원 X 100만개 = **100억원 수입대체효과**)
 - 신약개발 히트 도출 등을 고려한 화합물당 경제적 가치*는 2만원 연 100만개 분양 시 200억 분양가치
- * KOBIC 합성화합물 자원의 경제적 가치에 관한 조사연구('21)

화합물 약효데이터 수집 현황

KCB에서 분양 받은 화합물은 약효시험 후 결과정보를 KCB에 제출해야 한다. 매년 분양 화합물이 증가함에 따라 축적된 약효시험 데이터도 증가하고 있다. 축적된 데이터는 활용자의 동의 과정을 거쳐 연구자들에게 제공하고 있다.

년도	2018	2019	2020	2021	2022	누적
데이터 건수	243,001	198,528	457,565	657,670	680,363	8,417,076

화합물 활용 신규 과제 현황

구분	현황
스크리닝 type	Target 기반 스크리닝: 80건 Function 기반 스크리닝: 46건
표적질환	암(53건), 면역/염증(18건), 감염병(13건, COVID-19 4건 포함), 신경계(9건), 대사질환(2건), 심혈관계(2건), 기타(29건)

2022년 신규 약효시험 활용과제는 Target 기반 스크리닝과 Function 기반 스크리닝이 각각 80건과 46건이었다. 항암제 연구가 53건으로 가장 많았고, 면역/염증 치료제 연구가 18건이었다. 감염병 치료제 연구는 13건이고 이중 COVID-19 연구가 4건 포함되었다. 신경계 연구 9건, 대사질환 연구가 2건, 심혈관계 연구가 2건이었다.

KCB는 수요자의 요구에 맞는 화학정보학 전문 지원을 통해 화합물 선별 서비스를 제공하고 있다.

	정보 종류	산업체	대학교	연구기관	계
	지원 과제 수	14	14	8	36
지원 횟수	Pharmacophore	9	8	3	20
	분자도킹 결합모드 분석	14	12	10	36
	유도체 선별	1	9	2	12
	질병/기전/타깃클래스별 선별	1	2	-	3
	Homology model 구축	2	3	2	7
	SAR 분석	-	-	1	1
	분자동역학 모의실험	1	-	-	1
	화합물 선정	10	22	3	35
	계	38	56	21	115

화합물 활용 신규 과제 현황-하반기 53건(2022년 126건)

약효시험명	구분	적용질환
*** 유래 ***시스템을 타겟으로 하는 *** 보조제 개발	대학교	감염증
***에서 성장 억제 효과	대학교	항암제
프로그램화된 ***세포 생존능 평가 시험	산업체	간염
*** 결합 저해 화합물 스크리닝	대학교	항암제
*** 항노화 물질 발굴 연구	연구기관	기타
새로운 구조의 *** 발굴	대학교	항암제
***균의 ***억제 시험	대학교	살균제
신약개발 표적 대상 유효 물질 발굴을 위한 *** 탐색 연구	산업체	항암제
*** 저해제 개발	산업체	순환계
*** 치료제 발굴	대학교	신경계
***의 활성화제 탐색	대학교	항암제
*** 친화도 어레이	연구기관	항암제
*** 저해제 가상스크리닝 검증 실험	연구기관	순환계
*** 결합 화합물에 대한 라이브러리 스크리닝	산업체	항암제
*** 억제 또는 증진	대학교	면역
*** 상호작용을 통한 새로운 리간드 발굴	대학교	기타
***균을 대상으로 하는 ***유효약물 발굴	대학교	감염증
*** 저해제 가상탐색	연구기관	신경계
*** 저해제 가상탐색	연구기관	항암제
*** 세포주의 *** 유도 화합물 검색	연구기관	항암제
*** 저해제의 *** 억제능 확인	대학교	항암제
*** 치료제 발굴	연구기관	항암제
***의 ***을 저해하는 *** 개발	산업체	감염증
***저해제 발굴	산업체	간염
*** 개선/치료 후보물질 스크리닝	대학교	기타
***를 억제하는 *** 탐색	대학교	감염증
***의 *** 활성 저해 후보물질 개발	연구기관	감염증

약효시험명	구분	적용질환
*** 결합 저해능 평가법 구축 시험	산업체	면역
*** 증식 억제 실험	산업체	항암제
*** 저해제	연구기관	감염증
***의 직접적인 저해제 후보물질 탐색 연구	연구기관	항암제
*** 표적 항암제 발굴	대학교	항암제
*** 활용한 화합물 라이브러리 스크리닝	산업체	항암제
새로운 *** 길항제에 의한 활성화 시험	대학교	대사성질환
*** 항암제 병용 약물 발굴	산업체	항암제
새로운 인간 *** 조절 물질의 탐색	연구기관	신경계
*** 프로테아제 활성 평가	산업체	항암제
*** 타겟 약물 스크리닝	연구기관	항암제
*** 저해제 개발을 위한 *** 활성 저해 평가	산업체	항암제
***를 활용한 *** 결합 화합물 발굴	산업체	신경계
*** 작용 가능한 *** 유사체 스크리닝	대학교	기타
*** 측정 시험	산업체	기타
고효율 스크리닝을 이용한 *** 치료제 탐색	대학교	감염증
***의 직접적인 저해제 후보물질 탐색 연구	연구기관	항암제
*** 물질 스크리닝	대학교	항균제
*** 물질 라이브러리를 활용한 ***의 개발	산업체	기타
*** 면역검사법	산업체	면역
*** 저해능 실험	산업체	감염증
*** 활성 억제능 평가	산업체	기타
***를 타겟으로 하는 항생제 보조제 개발	대학교	항생제
*** 유전자 억제제 개발	산업체	항암제
*** 타겟으로 하는 *** 개선 약물 발굴	대학교	간염
*** 질환 모델에서 *** 약물의 효과	대학교	뇌졸중

활용 논문(25건)

한국화학물은행 제공 화합물 라이브러리를 활용하여 발표된 논문 목록

No	논문명	저자	저널
1	Discovery of Mycobacterium tuberculosis Rv3364c-Derived Small Molecules as Potential Therapeutic Agents to Target SNX9 for Sepsis	Daeun Lee, Eunbi Lee, Sein Jang, Kyungmin Kim, Euni Cho, Seok-Jun Mun, Wooic Son, Hye-In Jeon, Hyo Keun Kim, Young Jin Jeong, Yuno Lee, Ji Eun Oh, Hye Hyun Yoo, Youngbok Lee, Sun-Joon Min*, and Chul-Su Yang*	<i>Journal of Medicinal Chemistry</i> 2022 , 65, 386-408
2	Discovery of a dual-action small molecule that improves neuropathological features of Alzheimer's disease mice	Min Hee Park, Kang Ho Park, Byung Jo Choi, Wan Hui Han, Hee Ji Yoon, Hye Yoon Jung, Jihoon Leed, Im-Sook Song, Dong Yu Lim, Min-Koo Choi*, Yang-Ha Lee, Cheol-Min Park, Ming Wang, Jihoon Jo, Hee-Jin Kim*, Seung Hyun Kim*, Edward H. Schuchman, Hee Kyung Jin and Jae-sung Bae	<i>PNAS</i> 2022 , 119(3), e2115082119
3	Discovery of substituted indole derivatives as allosteric inhibitors of m6A-RNA methyltransferase, METTL3-14 complex	Je-Heon Lee, Subin Kim, Mi Sun Jin, Yong-Chul Kim*	<i>DRUG DEVELOPMENT RESEARCH</i> 2022 , 83, 783-799
4	Synthesis and Structure–Activity Relationship Studies of Benzimidazole-4,7-dione-Based P2X3 Receptor Antagonists as Novel Anti-Nociceptive Agents	Jinsu Bae, Yeo-Ok Kim, Xuehao Han, Myung-Ha Yoon, Woong-Mo Kim* and Yong-Chul Kim*	<i>Molecules</i> 2022 , 27, 1377
5	Development of in vitro three-dimensional drug screening system for obesity-related metabolic syndrome	Kyoung Jin Choi, Joon Ho Lee, Sung Bum Park, Yoon-Ju Na, Won Hoon Jung, Hyuk Lee*, Ki Young Kim*	<i>Journal of Pharmacological Sciences</i> 2022 , 148(4), 377-386
6	Identification and New Indication of Melanin-Concentrating Hormone Receptor 1 (MCHR1) Antagonist Derived from Machine Learning and Transcriptome-Based Drug Repositioning Approaches	Gyutae Lim, Ka Young You, Jeong Hyun Lee, Moon Kook Jeon, Byung Ho Lee, Jae Yong Ryu* and Kwang-Seok Oh*	<i>International Journal of Molecular Sciences</i> 2022 , 23(7), 3807
7	Discovery and synthesis of 1,2,4-oxadiazole derivatives as novel inhibitors of Zika, dengue, Japanese encephalitis, and classical swine fever virus infections	Sangwoo Nam, Hyo Gyeong Na, Eun Hye Oh, Eunhye Jung, Yeon Hee Lee, Eun Ju Jeong, Yu-Da Ou, Bin Zhou, Sunjoo Ahn, Jin Soo Shin, Soo Bong Han* & Yun Young Go*	<i>Archives of Pharmacological Research</i> 2022 , 45, 280-293
8	Celastrol suppresses the growth of vestibular schwannoma in mice by promoting the degradation of β -catenin	Na Hui Kim, Minji Kwon, Jiwoo Jung, Hyo Byeong Chae, Jiwoo Lee, Yeo-Jun Yoon, In Seok Moon, Ho K. Lee, Wan Namkung, Konstantina M. Stankovic, Se A. Lee, Jong Dae Lee* & Sin-Aye Park*	<i>Acta Pharmacologica Sinica</i> 2022 , 43, 2993–3001

No	논문명	저자	저널
9	Discovery of harmalanium halides as anti-ovarian cancer agents	Yunha Choi, Sang Hee Ji, Vineet Patil, Eun Hye Kim, Hoyeong Park, Seong Hwan Kim*, Pilho Kim*	<i>Bulletin of the Korean Chemical Society</i> 2022 , 43(4), 559-563
10	Eltrombopag as an Allosteric Inhibitor of the METTL3-14 Complex Affecting the m6A Methylation of RNA in Acute Myeloid Leukemia Cells	Je-Heon Lee, Namjeong Choi, Subin Kim, Mi Sun Jin*, Haihong Shen* and Yong-Chul Kim*	<i>Pharmaceuticals</i> 2022 , 15(4), 440
11	Discovery and characterization of a potent activator of the BKCa channel that relieves overactive bladder syndrome in rats	Heeji Jo, Eun Jung Bae, Narasaem Lee, Jae Won Kwon, Suhan Cho, Sung Joon Kim, Jin Hee Ahn, Chul-Seung Park*	<i>European Journal of Pharmacology</i> 2022 , 927, 175055
12	BayeshERG: a robust, reliable and interpretable deep learning model for predicting hERG channel blockers	Hyunho Kim, Minsu Park, Ingoo Lee, Hojung Nam*	<i>Briefings in Bioinformatics</i> 2022 , 23(4), bbac211
13	Novel Thioxothiazolo[3,4-a]quinazolin-5(4H)-one Derivatives as BKCa Channel Activators for Urinary Incontinence	Eun Jung Bae, Heeji Jo, Seong Soon Kim, Dae-Seop Shin, Jung Yoon Yang, Myung Ae Bae, Pyeonghwa Jeong, Chul-Seung Park*, and Jin Hee Ahn*	<i>ACS Medicinal Chemistry Letters</i> 2022 , 13, 1052–1061
14	AIMP2-DX2 provides therapeutic interface to control KRAS-driven tumorigenesis	Dae Gyu Kim, Yongseok Choi, Yuno Lee, Semi Lim, Jiwon Kong, JaeHa Song, Younah Roh, Dipesh S. Harmalkar, Kwanshik Lee, Ja-il Goo, Hye Young Cho, Ameerq Ul Mushtaq, Jihye Lee, Song Hwa Park, Doyeun Kim, Byung Soh Min, Kang Young Lee, Young Ho Jeon, Sunkyoung Lee, Kyeong Lee* & Sunghoon Kim*	<i>Nature Communications</i> 2022 , 13: 2572
15	AI-based prediction of new binding site and virtual screening for the discovery of novel P2X3 receptor antagonists	Koon Mook Kang, Ingoo Lee, Hojung Nam*, Yong-Chul Kim*	<i>European Journal of Medicinal Chemistry</i> 2022 , 240, 114556
16	CDI Exerts Anti-Tumor Effects by Blocking the FoxM1-DNA Interaction	Woo Dae Jang, Mi Young Lee, Jihye Mun, Gyutae Lim and Kwang-Seok Oh*	<i>Biomedicines</i> 2022 , 10, 1671
17	Discovery of GSK3 β Inhibitors through In Silico Prediction-and-Experiment Cycling Strategy, and Biological Evaluation	Yuno Lee, Sae-Bom Yoon, Hyowon Hong, Hyun Young Kim, Daeyoung Jung, Byoung-San Moon, Woo-Kyu Park, Sunkyoung Lee, Hyukjin Kwon, Jihyeong Park, Heeyeong Cho*	<i>Molecules</i> 2022 , 27(12), 3825
18	Combining structure-based pharmacophore modeling and machine learning for the identification of novel BTK inhibitors	Tanuj Sharma, Venu Venkatarama Gowda Saralamma, Duk Chul Lee, Mohammad Azhar Imran, Jaehyuk Choi, Mohammad Hassan Baig*, Jae-June Dong*	<i>International Journal of Biological Macromolecules</i> 2022 , 222, 239–250

No	논문명	저자	저널
19	Anti-biofilm effects of sinomenine against Staphylococcus aureus	Su-Jin Yum, Hee Gon Jeong* & Seung Min Kim*	<i>Food Science and Biotechnology</i> 2022 , 32(1), 83-90
20	DCLK1 promotes colorectal cancer stemness and aggressiveness via the XRCC5/COX2 axis	Jee-Heun Kim, So-Yeon Park, So-El Jeon, Jang-Hyun Choi, Choong-Jae Lee, Tae-Young Jang, Hyeon-Ji Yun, Yuno Lee, Pilho Kim, Sang Hee Cho, Ji Shin Lee, Jeong-Seok Nam*	<i>Theranostics</i> 2022 , 12(12): 5258-5271
21	1,3-Dibenzyl-5-Fluorouracil Prevents Ovariectomy-Induced Bone Loss by Suppressing Osteoclast Differentiation	Hyeon Jeon, Jungeun Yu, Jung Me Hwang, Hye-Won Park, Jiyeon Yu, Zee-Won Lee, Taesoo Kim, and Jaerang Rho*	<i>Immune Network</i> 2022 , 22(5): e43
22	Pharmacological inhibition of AIMP2 aggregation attenuates α -synuclein aggregation and toxicity in Parkinson's disease	Jeong-YongShin, BinaLee, Sangwoo Ham, Ji Hun Kim, Hyojung Kim, Heejeong Kim, Min Gi Jo, Hye Jung Kim, Sang Won Park, Hee-Seok Kweon, Yong Jun Kim, Seung Pil Yun, Yunjong Lee*	<i>Biomedicine & Pharmacotherapy</i> 2022 , 156, 113908
23	A simple protein histidine kinase activity assay for high-throughput inhibitor screening	Donghee Lee, Yunmi Lee, SonHye Shin, SuMin Choi, ShinHyeon Lee, Seonghun Jeong, Soojin Jang*, Jung-Min Kee*	<i>Bioorganic Chemistry</i> 2022 , 130, 106232
24	PredMS: a random forest model for predicting metabolic stability of drug candidates in human liver microsomes	Jae Yong Ryu*, Jeong Hyun Lee, Byung Ho Lee, Jin Sook Song, Sunjoo Ahn and Kwang-Seok Oh*	<i>Bioinformatics</i> 2022 , 38(2), 364–368
25	Identification of a Target Site for Covalent Inhibition of Protein Phosphohistidine Phosphatase 1	Hyeong Jun Kim, Hoyoung Jung, Soyeon Kim, Jeong Kon Seo* and Jung-Min Kee*	<i>ACS Medicinal Chemistry Letters</i> 2022 , 13, 1911–1915

한국화합물은행(KCB)은 2022년 10월부터 약효시험을 위한 화합물 분양 신청 및 관리를 웹에서 진행하고 있습니다.

전문 포털(korea.chembank.org)을 통한 약효시험 신청 및 데이터 관리 시스템에 대해 소개하고자 합니다. 자세한 사용 매뉴얼은 포털 상단 화합물은행 탭에 이용방법이 있습니다. 각 단계별 진행사항은 신청자 및 KCB 담당자에게 이메일로 자동 발송됩니다.

1 약효시험을 위한 분양 신청

1) 계약서 검토 및 설명서 작성

KCB 홈페이지(www.chembank.org)에서 약효시험을 위한 화합물 활용 계약서를 다운로드 받아 검토하고 작성합니다. 계약은 화학(연)과 분양을 받는 활용기관 간에 체결하므로 산학협력단, 법무팀, 연구관리실 등 기관 계약 담당 조직의 계약서 검토가 필요할 것입니다. 신청하는 약효시험과 타 연구그룹이 기수행한 약효시험과의 중복성 검토를 위해 약효시험 설명서에 약효시험 방법의 작성이 필요합니다.

2) 로그인

웹페이지의 로그인 버튼을 클릭하면 NTIS와 로그인 연계 화면이 나타나며 활용 책임자의 NTIS 계정 ID로 로그인합니다. KCB는 기관 메일이 없는 경우를 제외하고는 기관 이메일을 사용합니다. NTIS 등록 메일이 상용메일(네이버, 구글 다음 등)인 경우에는 별도로 KCB 웹에 기관 메일을 등록합니다. 신청그룹 실무 담당자의 이메일(기관메일)과 전화번호 등록도 가능합니다.

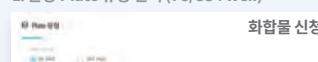
3) 약효시험 신청 등록

상단메뉴의 프로젝트 약효 신청 탭으로 들어가서 화합물 활용 신청을 클릭합니다. 작용점 분류(Enzyme-kinase, Receptor-GPCR 등), 적용 질환 분류, 스크리닝 분류(target based screening, function based screening), Assay 시스템(단백질, 세포, 미생물 등)을 기재하고 약효시험 방법을 포함한 설명서 파일을 업로드합니다.

4) 플레이트 유형 및 분양 화합물 선택

96 well 또는 384 well의 플레이트 유형을 선택하고, 사전 제작 라이브러리, 마이 라이브러리에 저장한 화합물 선택, 활용자 ID (구조 데이터 분양 시 제공), KCB에 전문가 선별 지원 요청 등의 방법으로 화합물을 선택합니다. 화합물 선택하기는 다중 선택이 가능하며, 다중 선택한 경우 배치번호가 다르게 분양됩니다.

1. 분양 Plate 유형 선택 (96/384 well)



2. 화합물 선택하기

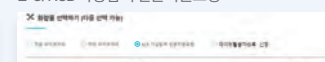
2-1. 화합물은행 Pre-made set에서 화합물 선택



2-2. 마이 라이브러리



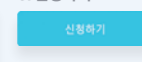
2-3. KCB 가상탐색 전문지원요청



2-4. 데이터 활용자 ID로 신청



3. 신청하기



[화합물 선택 기능]

5) KCB의 중복성 검토

KCB는 제출된 약효시험 설명서를 검토하고 타깃, 실험방법, 활용하는 라이브러리가 모두 동일할 경우에는 IP의 중복 가능성이 있으므로 조건부 승인을 안내합니다.

6) 계약 체결

2 화합물 분양

- 계약체결 후, 화합물 배치 탭으로 이동합니다.
- 신청탭에서 신청한 화합물의 배치번호를 선택하고(최초 분양 경우는 배치 1이고, 화합물 다중 선택의 경우는 선택한 수만큼 배치번호가 추가됩니다.), 수령방법, 수령지 주소 등의 정보를 입력한 후 plate 분양요청 버튼을 클릭합니다.
- 분양 신청 완료 후, 실비등록사이트를 클릭하여 활용경비의 정산을 진행합니다. (계산서 발행 및 카드결제 가능)
- 분양 화합물의 플레이트 바코드와 위치정보, 농도가 기재된 엑셀파일을 다운로드 받아(구조 정보는 약효 시험 결과가 KCB에 제출된 후 제공됩니다.), 화합물 수령 후 약효시험을 진행합니다.



[플레이트 분양신청]

약효프로젝트 신청 혹은 배치추가 후, “화합물배치” 탭에서 분양 신청

- 1) 분양 신청하려는 배치를 선택
- 2) 화합물 분양 신청에서 신청 내용 확인
 - 수령 방법을 선택
 - Comments에 기타 요청사항을 기재
- 3) “Plate 분양 요청” 버튼을 클릭하여 분양 신청

3 약효시험 결과 제출 및 정보 요청

- 약효시험 완료 후, 해당 화합물 배치 페이지에 약효시험 결과 파일을 업로드합니다.
- KCB는 약효시험 결과를 확인한 후, 구조정보, 분석정보를 제공합니다. 임상 화합물 및 천연물의 경우는 CAS 번호, 물질명, 임상 단계 및 타깃과 적응 질환, 유래 등의 정보를 제공합니다.



- 1) 약효시험결과(농도파일에 작성)를 업로드시, 구조정보 및 분석정보 요청을 각 선택 기입 후, 파일을 업로드해주세요.
- 2) 구조정보 및 분석정보 확인 방법 : 요청 화합물에 대한 구조정보 및 분석 보고서 다운로드 가능

[약효시험 결과 및 정보 업로드/다운로드 시스템]

4 추가 분양 요청

- Active 화합물의 약효 검증을 위해 농도 의존성 실험을 위한 추가 분양 또는 유도체 분양 요청은 같은 프로젝트에 추가 배치로 신청합니다.
- 추가 분양 요청 후의 진행사항은 상기와 동일합니다.

KCB는 10 mg 정도의 화합물을 기탁받아 관리하고 있으므로 히트 확인을 위한 최소량만의 화합물만 분양이 가능합니다. 기전연구, 진전 약리나 동물 시험을 위한 대량의 화합물은 구매, 또는 기탁자나 합성 연구자를 통해 확보하여야 합니다. 전문 포털의 고도화로 연구자들의 편의성이 증대되기를 기대하며, 문의 또는 건의사항이 있으면 KCB에 연락주시기 바랍니다.

스마트한 맞춤신약개발을 위한 *in vitro* ADME 연구



신재국

인제대 의대 약리학/임상약리학 교실 교수
(주) 에스피메드 대표이사

1. *in vitro* ADME 필요성 및 중요성

현재 사용되고 있는 기술보다 효율적이고 스마트한 신약개발을 추진하기 위해서는, 초기 신약후보물질 탐색 및 비임상개발 전 단계에서 확보된 개발 물질의 안전성과 효능 및 약물 동태 관련 자료를 통합적이면서 기전적으로 잘 이해하고, 이를 통해 신약개발의 전략, 특히 임상 개발 및 인허가 전략에 잘 활용하여 수립하는 것이 중요하다.

잘 알고 있는 바와 같이, 약물은 효능, 안전성, 약동학(pharmacokinetics, 약어 PK, 이를 구성하는 것은 ADME: absorption, distribution, metabolism and excretion으로 이하 동일한 개념으로 활용)이 모두 다 우수한 특성을 가질 경우, 시장에서의 경쟁력을 확보할 수 있게 되며, 따라서 신약개발 과정은 이들 3가지 영역에서 해당 개발 물질의 우수성을 입증해 나가는 자료 확보의 과정이라고 할 수 있다. (그림 1)

의약품의 3요소 = 효능 ∩ 안전성 ∩ 약물동태(약동학)



· 성공적 신약 개발

효능, 안전성, ADME의 이상적 특성 갖춘 물질의 탐색과 개발

* ADME / PK

Absorption (흡수)
Distribution (분포)
Metabolism (대사)
Excretion (배설)
PK: Pharmacokinetics (약물동태학)

[그림 1] 의약품의 3요소: 효능, 안전성 및 약동학

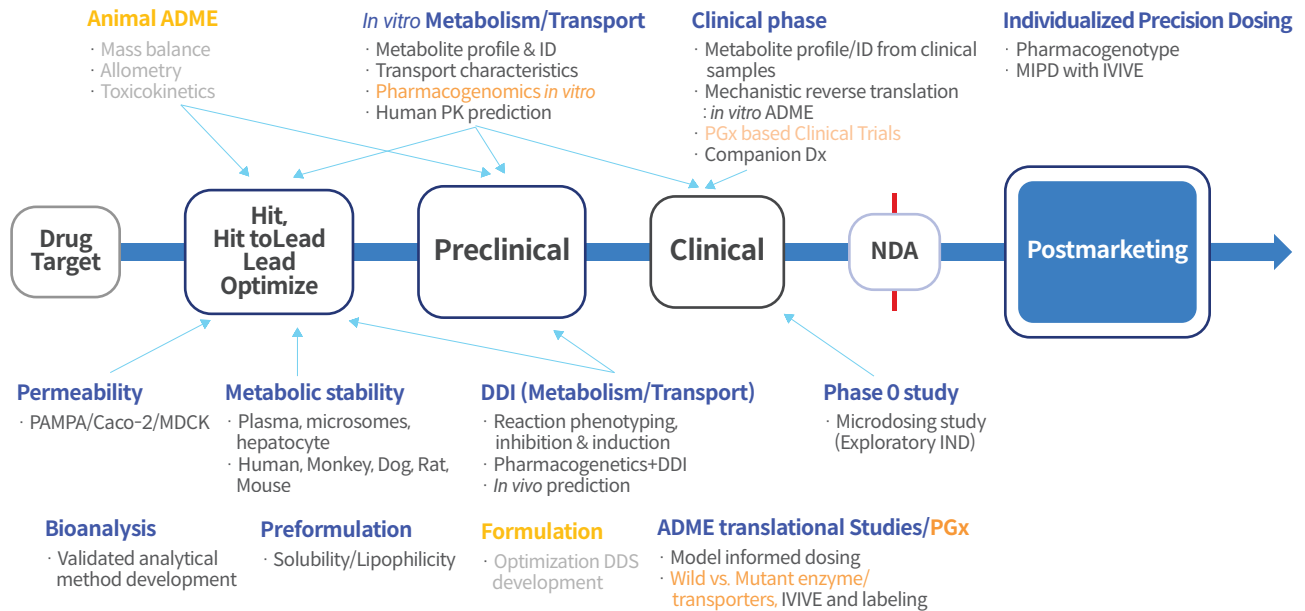
이 장에서는 약동학 연구, 특히 신약후보물질 탐색을 위한 초기 단계에서부터 이루어지는 *in vitro* ADME 연구에 대해서 소개를 하고자 한다. 신약개발 과정에서 *in vivo* animal PK 혹은 human clinical PK 자료도 함께 확보하게 되겠지만 이와 함께, *in vitro* ADME 자료는 체내 동태(ADME)를 과학적, 기전적으로 이해하고 활용함으로써, *in vitro* to *in vivo* extrapolation (IVIVE)을 통해 동물 및 인체에서의 여러가지 약동학적 특성을 예측하거나 스마트한 신약개발 전략을 계획하는데 매우 유용한 자료가 된다.

특히, *in vitro* ADME 자료를 이용한 모델 기반 임상약동/약력학 예측을 통해 임상개발에서 임상시험을 최소화하거나 매우 효율적이고 스마트한 임상개발, 임상시험 수행 전략을 수립함으로써 비용과 시간 절감은 물론 현명한 신약개발 go-no go 의사 결정에도 활용할 수 있다. 무엇보다, 개발 대상 물질의 약동학 뿐만 아니라, 생성되는 대사물이 활성 혹은 독성 물질일 경우, 이들에 대한 사전 정보 확보는 신약 개발의 전체 프레임을 바꿀 수도 있기 때문이다. 또한, 작용 부위 조직 혹은 작용 세포내 약물의 이동 및 농도를 결정할 수 있는 이들 모약물 및 대사물의 체내 동태에 대한 *in vitro* ADME 자료는 단순히 약물 동태의 중요성을 넘어서, 개발 중인 물질의 효능과 독작용 발생 관련 주요한 의사결정에 기여할 수도 있다. (그림 1 참조)

따라서, *in vitro* ADME 자료는 초기 탐색에서부터 대상 물질에 대해 간 마이크로솜 분획, 간세포 및 인간유전자발현 대사효소 및 특정 수송체 발현 세포 등을 이용한 실험실에서의 투과도, 단백질결합, 약물대사, 수송 등과 관련 이들의 기질성 여부, 약물상호작용 연구를 모약물 뿐만 아니라 확인되는 주요 대사체에 대한 광범위한 *in vitro* ADME 특성 평가 등 신약개발 과정에서 IND 혹은 NDA 자료 제출을 위한 file up의 필요성을 넘어, 기업내부의 효율적이고 경쟁력 있는 신약개발 전략에 활용되는 기반 기술이라고 할 수 있다.

즉, *in vitro* ADME 자료 확보는 GLP 독성시험처럼 IND 제출을 위한 필수 자료 확보를 위해 정해진 실험 항목을 일상적으로 수행하는 고정된 형태의 연구 개발 과정은 아니다. 이는 아주 초기 단계에서부터 임상개발에 이르기까지 전체 신약개발 단계 과정에서 해당 물질의 약동학 관련 특성을 추정 및 예측하고, 수집된 정보로부터 통합적 기전적으로 향후 임상에 활용 가능한 약동학 특성을 예측하고, 나아가서는 임상 개발 단계에서도 임상시험 시료를 이용한 대사체 연구, 약물유전체 연구, 또한 발견되는 약동학적 소견에 대한 기전적 연구를 위한 역중개 연구(reverse translational research)를 포괄하는 탐색적, 기전적 검증 연구를 아우르는 전체 개발 단계에서 다양한 이유와 목적으로 연구가 수행된다. (그림 2)

즉, 단순히 모든 물질에 대해서 똑같은 내용으로 동일한 시기에 모든 *in vitro* ADME 연구가 수행되는 것이 아니라, 물질의 특성에 따라, 보고자 하는 약동학적 특성에 대한 근거에 따라, 활용하고자 하는 자료의 목적에 따라, 다양한 연구방법과 연구 내용, 그 시기가 각각 달라질 수 있으며, 따라서 선행 연구 결과를 보고 다음 이어지는 실험 목적 및 내용을 그때 그때 정하면서 수행하여야 하는 경우가 적지 않다. 어떤 의미로는, 시작부터 끝까지 그 내용을 잘 이해하고, 전체 개발 과정에 따라 그때 그때 필요한 *in vitro* ADME 연구를 수행하고 결과 해석을 통해서 신약개발 및 IND 혹은 NDA 자료로 제출할 수 있도록 충분한 논의와 이해가 필요할 것이다.



[그림 2] 신약개발 과정 전범위에서 활용되는 *in vitro* ADME 기술의 예.
신약 개발의 초기 단계에서부터 시판 후 활용에 이르기까지 *in vitro* ADME 기술이 활용될 수 있음을 제시함.

제대로 확보된 *in vitro* ADME 자료는 해당 물질의 약동학적 특성, 특히 인체에서의 임상약동학에 대한 추정 자료로 활용되며, 따라서 First In Human (FIH) 임상시험의 첫 용량 설정에서부터 1상 임상시험의 계획 및 수행, 자료 확보와 이의 결과 해석 및 차기 신약개발 전략 수립에 활용할 수 있을 뿐만 아니라, 특수집단(노인, 소아, 신장 및 간기능 장애, 약물유전형의 개인간 차이 각각 요소 및 이들의 복합적 노출 상태) 환자 등에서의 약동학 변화 및 이에 따른 개인별 최적의 약물요법 조정 관련 각종 임상 약리학적 labeling과 관련된 자료 확보 등 해당 개발 물질의 최적의 맞춤형 신약개발 전략 수립과 진행을 위한 핵심 자료로 활용 될 수 있다. 이러한 접근은 임상개발 단계에서 임상시험을 최소화하면서, 다양한 임상적 상황에서 필요한 약물요법 조정에 대한 정보 제공이 가능하며 따라서 신약개발 비용 및 시간을 줄일 수 있는 중요 기술로 활용되고 있다.

2. *In vitro* ADME 연구 내용 소개

In vitro ADME 대표 기술을 항목별로 분류하여, 주요 요소 기술들을 포함하여 아래 표 1에 요약 정리하였다. 이미 전술한 바와 같이 실험 방법들은 그 연구 목적이나 해당 물질의 특성, 개발 전략 등에 따라 다양하게 선택되고, 또한 구체적인 실험 방법(time point, test concentration 등)도 다르게 선택되고 계획될 수 있다.

또한, *in vitro* ADME 실험은 궁극적으로 인체에서의 약동학, 즉 임상개발을 위한 자료로 활용된다는 점에서 인체 유래 실험 물질(예, 혈장, 마이크로솜, 간세포, 혹은 재조합단백효소, 수송체 발현 세포 등)을 이용한 연구가 반드시 요구되지만, 비임상 개발 단계 각 동물 종에서의 약동학/독성학 연구 과정에서 결과 해석 및 연계, 나아가서는 인체에서 약효, 독성의 발생 기전 등의 종 차이 등을 이해할 수 있도록, 다양한 종(예, mouse, rat, dog, monkey, human)에서 확보된 실험 조직(마이크로솜, 간세포 등)들에서 동시에 실험 및 비교 연구가 같이 수행될 수 있다.

ADME 대 항목	세부 평가 대상	요소 실험 기술 / 키워드
Permeability Test / Absorption	Drug Absorption	Caco-2 permeability test, PAMPA
	Brain Distribution	BMEC permeability test, BUI (Brain Uptake Index) in rat
	Hepatic Excretion	Cryopreserved hepatocyte uptake, Sandwich cultured hepatocyte, 3D cultured hepatocyte
	Renal Excretion	Renal Transporter overexpressed MDCK cells, accumulation into kidney cell slices, etc
Protein binding / Distribution	Plasma protein binding	Rapid Equilibrium Dialysis (plasma, albumin, AAG), Ultracentrifugation
	Blood cell partition	<i>In vitro</i> and <i>ex vivo</i> blood cell partition
Drug metabolism study	Metabolic stability	chemical stability, plasma/blood stability, metabolic stability (plasma/blood, microsomes, S9 fraction, hepatocyte etc)
	Reaction phenotyping / metabolism kinetics	disappearance of parent compound, formation of metabolites, recombinant enzymes, microsomes, hepatocytes, S9/cytosol, phase I / II enzymes, extrahepatic metabolism: intestine, renal etc. K_m , V_{max} , Cl_{int} etc
	Metabolite profile and ID	metabolite ID and profiling, metabolic pathway (proposed) microsomes, S9, hepatocytes, species comparison etc, Human samples from clinical trials, hot and cold compounds
	Inhibitory interaction	inhibition, time-dependent inhibition; phase I / II enzymes, microsomes, S9, recombinant enzymes; IC_{50} , K_i , K_{inact} , etc, screening for the inhibitory interaction <i>in vitro</i> with probe substrate or known inhibitors
	Induction interaction	phase I / II enzymes, cryopreserved hepatocytes; mRNA, specific enzyme activity, screening for the potential inducer, drug induction interaction <i>in vitro</i> with probe substrate or known inducers
	Pharmacogenomics	<i>in vitro</i> metabolism, wild vs. mutant CYPs, UGTs, Gene-drug interaction
Drug transport study	Reaction phenotyping / substrate potential	ABC (P-gp, BCRP, MRPs, BSEP etc.) and SCL (OATPs, OCTs, OATs, MATE etc) transporters, overexpressed cell line, accumulation study, selective inhibitors, transwell culture, vesicles, ATPase, cold/hot ligand transporter kinetic study: K_m , V_{max} , Cl_{int} etc
	Inhibitory interaction	Caco-2 cells, ABC and SCL transporters overexpressed cells, transient transfection cells; IC_{50} , K_i , screening for the potential, drug interaction <i>in vitro</i> with probe substrate or known inhibitors
	Induction interaction	ABC and SCL expression, reporter gene assay, cryopreserved hepatocytes; mRNA, screening for the potential inducer, drug induction interaction <i>in vitro</i> with probe substrate or known inducers
	Pharmacogenomics	Wild and mutant transporter-expressed stable or transient transfection cells, Xenopus oocyte expression, MDR, BCRP, MRP, OATP, OCT, etc
Preclinical / Clinical samples	Metabolism, PGx, drug interaction etc	plasma, urine, feces, from clinical trials etc; metabolite ID and profiling, metabolic pathway (proposed), hot and cold compounds; Pharmacogenotype of study subjects, or genetic biomarker discovery in relation to clinical phenotype or outcome etc

※ 위 내용은 주요 일부를 저자의 편의에 따라 주로 많이 노출되는 기술을 중심으로 요약한 것으로, 일부 누락된 부분이 있을 수 있음.
매우 다양한 기술들이 실험적 단계에서 개발 및 활용되고 있음.

[표1] *In vitro* ADME 및 관련 주요 평가 대상, 요소 실험 기술 및 관련 키워드 요약

개발 물질의 약동학적 특성을 이해하기 위해서는 비임상 개발 단계에서 확보하는 동물실험 자료와 함께 기전적, 통합적으로 접근하여야 하며, 따라서 이때 확보되는 동물 실험 자료는 이러한 *in vitro* ADME 실험의 계획, 결과 해석 등에 매우 중요한 자료가 된다. 비임상 동물실험을 통해, 약동학 및 생체 유용율, 방사선 동위원소 표지 시험물질을 이용한 mass balance 조직 분포, 혹은 quantitative whole body autoradiography, bile duct cannulation 시험을 통한 담도 배설 및 enterohepatic recirculation 평가, metabolite ID, 반복 투여에 따른 대상 물질의 혈액 혹은 체내 축적, 약물상호작용, 제형 연구, 질병 동물 모델에서의 약동학 변화 등에 대한 자료 등은 동물실험을 통해서 확보하게 되며, 이는 *in vitro* ADME 자료와 함께 통합적으로 개발 물질의 IND 및 NDA를 위한 주요한 근거 설명 혹은 특성에 대한 이해와 안전하고 효과적인 임상 개발 및 설계의 근거 자료로 활용될 수 있다.

마찬가지로, 임상시험 과정에서 확보되는 혈장 및 뇨 등의 인체 시료로부터 시험 대상 물질의 인체내 약물 동태 자료를 확보할 수 있으며, 또한 약동학적 약물반응에 영향을 미치는 다양한 임상적 상황에서 약동학적 변화를 예측하고 설명하기 위한 실제 인체에서의 모약물 및 대사체의 인체내 동태를 보다 정확하게 확보할 수 있게 된다.

다음의 내용은 앞서 열거된 주요 *in vitro* ADME 요소 기술 중 일부 항목에 대해서 그 연구 내용을 간단히 요약 소개한 것으로 주요 실험 내용은 본 필자가 소속된 기관에서 주로 사용하거나 개발한 방법 등을 위주로 소개되어 있으니, 참고하여 이해하도록 하고, 이를 통해서 전반적인 개념만 제시하고자 하였음을 이해하시기 바란다.

2.1. Caco-2 cells 투과도(Permeability)

Caco-2 cells (Human colon carcinoma cell line)을 이용하여 시험 물질의 세포막 투과 특성을 평가하기 위한 실험으로, 양방향성 수송능(Bidirectional transport activity; transport activity on basal to apical and apical to basal direction)을 측정하고 세포막 투과 계수(P_{app} , Apparent permeability coefficient)를 산출한다. 잘 알려져 있는 양성대조 물질(예, mannitol; low cellular permeability, propranolol; high cellular permeability)에 대해서 동시에 수행한 실험 결과로부터 상대적 투과도를 비교 평가할 수 있다. 한편, PAMPA를 이용한 permeability 평가는 Pre-Coated PAMPA Plate System의 인공지질막을 이용 빠른 시간에 막 투과성을 스크리닝 할 수 있는 방법으로, 초기 스크리닝 혹은 위에 추가하여 수행할 수 있다.

2.2. 단백질 결합 분석(Protein binding assay)

인간 및 동물 중(human, dog, rat, mouse 등) 혈장에서 시험 물질의 혈장 단백질결합율을 평가하는 실험이다. Rapid Equilibrium Dialysis (RED) 혹은 ultracentrifugation 방법을 이용할 수 있으며, 결합분율(fb%) 또는 비결합분율(fu%) 정도를 측정하며, 결과는 저, 중, 고 단백질결합 특성을 가지고 있는 알려져 있는 대조물질(예, metoprolol, propranolol, warfarin 등)의 결과와 비교 평가 제시하는 것이 바람직하다. 필요에 따라, 혈장 이외 마이크로솜, 조직 및 혈액 등에 대해서 결합율을 평가할 수 있다.

2.3. 혈장 안정성(Plasma stability)

인간 및 동물 중(human, dog, rat, mouse 등) 혈장에서 시간에 따른 시험물질의 소실 정도를 측정하여 시험물질의 혈장내 안정성을 평가하는 실험이다. *In vitro* 혈장 안정성 시험은 37 °C에서 인간 또는 동물 혈장에 시험 물질 또는 대조군(예, procaine, enalapril, propantheline, bisacodyl 등)을 투여하여 경시적으로(예, 0, 5, 10, 30, 60, 120 min)으로 시험 물질의 농도 변화를 측정하여, 특정 시간에 남아 있는 정도(% remaining) 및 소실 반감기(half-life, $t_{1/2}$)를 산출하여 안정성을 평가한다.

2.4. 마이크로솜 안정성(Microsomal stability)

인간 및 동물(human, dog, rat, mouse 등)의 pooled liver microsomes을 이용하여 시간에 따른 시험물질의 마이크로솜 대사에 의한 소실 정도를 측정하여 해당 물질의 마이크로솜 대사 안정성을 평가하는 실험이다. *In vitro* liver microsome 안정성 시험은 시험물질 또는 대조군(예, dextromethorphan, imipramine 등)을 NADPH와 함께 37 °C에서 경시적으로(예, 0, 10, 30, 60 및 120 분) 반응을 시킨 후, 잔존하는 물질의 % 농도(% remaining), 소실 반감기 (half-life, $t_{1/2}$), 및 내인성 청소율(intrinsic clearance, Cl_{int})를 산출하여 평가한다.

2.5. 간세포 안정성(Hepatocyte stability)

인간 및 동물(human, mouse, rat, dog)의 냉동 간세포(hepatocyte)를 이용하여 시험 물질의 1, 2상 대사 등에 의한 소실을 측정하여, 시험 물질의 간세포에 의한 대사 안정성을 평가하는 실험이다. 냉동 보존된 간세포를 배양 후, 시험 물질 또는 대조군(예, 7-hydroxycoumarin, 7-ethoxycoumarin 등)을 배양액에 투입 후 경시적으로(예, 0, 10, 30, 60 및 120 분) 특정 시간 대에 대상 물질의 % 잔존 양(% remaining), 소실 반감기(half-life, $t_{1/2}$), 및 청소율(clearance, Cl_{int}) 등을 산출하여 그 정도를 평가한다.

2.6. 대사체 프로파일링 및 동정(Metabolite profiling & identification)

대사 안정성이 떨어지는 물질에 대해서는 이의 대사체를 동정하고 확인하기 위한 연구로, 인체 간 마이크로솜(Human liver microsomes) 또는 간세포(hepatocytes)를 이용하여 시험물질의 대사체 생성 profile 및 대사체 구조를 LC-MS/MS 및 LC-TOF/MS를 이용하여 분석하는 연구를 수행하게 된다. 동물 중(예, rat, mouse, dog, monkey)의 마이크로솜 또는 간세포에서도 시험물질의 대사체 생성 profile을 측정할 경우에는, 인체에서의 대사체 프로파일과 종 차이를 한꺼번에 비교 평가할 수 있다. 확보되는 대사체 동정은 이에 관여하는 대사 효소의 기질성 확인, 대사체 생성에 대한 상호작용 연구 등 많은 대사 관련 연구의 중요한 정보를 제공할 수 있다.

한편, *in vitro* 마이크로솜 및 간세포 연구 등에 추가하여, 1상 임상시험이 종료된 경우, 대상자로부터 채취한 혈장 및 뇨 시료 등을 이용해서, 인체에서 생성된 주요 대사체들에 대한 대사체 프로파일링 및 동정을 직접 수행할 수 있으며, 이 결과는 인체에서 생성된 대사체들에 대한 직접적 자료 확보 및 이를 통한 임상 개발 및 NDA 자료 확보 전략에 보다 중요한 정보를 제공할 수 있어, 글로벌 신약개발 기업 등은 이러한 자료 수집을 적극적으로 진행하고 있다. 필요에 따라서는, 개인의 약물유전형, 혹은 약물상호작용, 혹은 간 혹은 신질환, 고연령 등과 같이 개인별로 다양한 임상적 특성을 가진 환자에서 인체내 주요 대사체 농도 변화, 즉 약동/약력학에 영향을 미칠 수 있는 경우에는 직접적으로 모약물 및 대사체에 대한 직접적 임상 약동학적 연구를 추가 수행할 수 있다. 발견된 중요한 대사체에 대해서는, 이의 합성 후 이를 생성하는 과정에 대한 enzyme kinetics 혹은 약물상호작용 등 이의 생성에 영향을 미치는 요인들과 그 정도를 분석하는 실험을 역중개 *in vitro* ADME 연구 형태로 수행할 수 있으며, 이 자료는 모델 기반 신약개발 및 맞춤치료 요법 등, 스마트 효율적 신약개발 등에 다양한 임상적 상황에서의 약동/약력학을 예측하기 위한 모델링/시뮬레이션 연구 등 다양하게 활용될 수 있다.

2.7. 대사 및 수송체 기질성 평가(Reaction phenotyping for metabolism/Transport)

2.7.1. 시험 물질 소실 평가를 통한 대사 효소 기질성 평가(Reaction phenotyping using substrate depletion method)

미국 FDA 지침서에서 제시하는 주요 CYP enzyme (예, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5) 혹은 UGT enzyme에 대하여 각각의 인간 유전자재조합 대사효소(recombinant metabolizing enzymes)를 이용하여 시험 물질의 소실 정도(% remaining, half-life ($t_{1/2}$))를 평가 후, 이로부터 소실 정도로부터 해당 대사효소에 의한 약물대사 가능성을 탐색하는 방법으로, 기준을 만족할 경우 실험 물질이 해당 CYP450 혹은 UGT isoform 대사효소의 기질 가능성이 있는 것으로 추정할 수 있는 연구로, 산출되는 파라미터 값은 향후 모델 기반 임상약동학 예측을 위한 PBPK 모델링의 input 자료로도 활용될 수도 있다.

2.7.2. 대사체 생성 분석을 통한 대사효소 기질성 평가(Reaction phenotyping using metabolite formation assay)

Met ID 연구 후에, 주요 관심 대상 특정 대사체 생성 과정에 관여하는 대사 효소와 이의 대사 경로 및 특성을 규명하는 연구이다. 마이크로솜 혹은 특정 재조합 단백 대사효소 등을 이용해서 선택적 대사억제 물질을 이용하여 해당 대사체 생성의 억제 정도를 보거나, 혹은 특정 CYP450 혹은 UGT 포함 1 및 2상 약물대사 재조합 단백질효소에서 해당 대사체 생성 여부 및 정도를 평가하는 방법 등이 많이 사용된다. 마이크로솜 대사 반응 조건에서는 특정 효소의 선택적 억제제를 이용한 대사물 생성 억제 정도를 평가하여, 시험물질의 대사능 억제 정도(% activity)를 산출하거나 특정 대사체 생성에 관여하는 동효소를 규명한다. 다양한 약물농도에서 수행된 실험에서는 대사물 생성 정도에 대해서 대사능을 나타내는 K_m 및 V_{max} , Cl_{int} 등을 산출할 수 있으며, 재조합 단백질효소를 이용한 실험에서도 enzyme kinetics 연구를 통한 효소 활성과 관련된 K_m , V_{max} , 이외 Cl_{int} 등의 파라미터를 산출하여 특정 동효소의 약물대사 기여도(f_m)를 산출할 수 있다.

이외에도, 방법의 복잡성과 비용 등으로 신약개발에 거의 사용되지는 않지만, 학술적 연구에서 고전적으로 잘 알려져 있는 마이크로솜 대사 반응계(microsomal reaction incubation system)에서 특정 대사효소에 의한 지표 대사경로(예, CYP2D6 – dextromethorphan O-demethylation)의 특정 대사산물 생성 속도(formation rate)와 시험 물질의 측정 대사 대사산물 생성 속도와의 상관성 연구(correlation study), 혹은 마이크로솜을 이용한 대사 반응에서 해당 효소에 대한 특정 대사 효소에 대한 항체(예, CYP3A4 antibody)를 이용한 특정 효소의 대사 억제 효과 평가 방법, 그리고 대사능 소실 혹은 현저한 감소가 있는 변이 및 야생형 유전형을 가진 인체 마이크로솜을 이용한 실험 대상 물질의 대사체 생성 변화를 측정함으로써 평가하는 기질성 연구 등 매우 다양한 방법이 가능하다. 기질성 연구에 대한 좀 더 정확한 근거를 제시 하고자 할 경우, 상기 언급된 방법 들 중에서 최소 2개 이상 방법을 사용해서 특성을 평가 하는 것이 보다 바람직하다.

2.7.3. 약물수송체 기질성 평가(Reaction phenotyping for being a substrate of drug transporters)

시험 물질의 특정 약물수송체 기질성 여부를 평가하고, 기질성이 확인된 경우에는 이의 약물 수송 동태(transport kinetics)를 평가한다. 주요 세포 내에서 세포외로 수송에 가능한 ABC 배출 수송체(efflux transporter, P-gp, BCRP, MRP2, BSEP 등) 및 세포내로 수송하는 SLC 흡수 수송체(uptake transporter, OATP1B1/1B3/2B1, OCT1/2, OAT1/3, MATE1/2K)를 과발현 시킨 세포주를 이용 시험 물질이 세포 내로 uptake 또는 세포 외로 efflux되는 속도를 측정하여 기질성을 평가한다. 기질성의 평가는 각각 산출되는 Efflux ratio ($P_{app\ BtoA} / P_{app\ AtoB}$) 또는 uptake ratio (transporter vs. control) 로 평가하고, K_m , V_{max} 등 kinetic parameter 를 산출할 수 있다.

2.8. 약물대사 억제 상호작용 평가(Drug Metabolism inhibition)

2.8.1. 가역적 약물대사 억제 상호작용 평가(Reversible inhibition of drug metabolism)

시험 물질의 체내 약물 대사 억제상호작용 가능성을 평가하는 것으로, 간 마이크로솜을 이용하여 특정 CYP450 동효소(isozyme, 예, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, 그리고 CYP3A4)에 의한 지표 약물대사 경로(probe metabolic pathway, 예, CYP1A2 catalyzed phenacetin O-deethylation)에 대해서 대사 억제 정도를 측정한다. 사용되는 CYP450 및 UGT 지표 약물대사경로는 참고 문헌에서 확인할 수 있다.

시험 물질의 대사 억제 능력 평가는 이미 잘 검증 되어 있는 9가지 CYP450 동효소 및 6가지 UGT 동효소 등에 대해서 해당 기질 약물들을 동시 투여 후(cassette dosing) 한꺼번에 검색하는 방법 혹은 연구 목적에 따라, 각각 개별 단일 효소 기질 별로 각각 약물반응 시킨 후에 대사물의 억제 정도를 평가하는 방법을 각각 사용할 수 있으며, 대사 억제 정도는 IC_{50} 로 산출한다. 대사 억제 능력이 비교적 큰 경우, 혹은 연구 목적에 따라 해당 물질의 약물상호작용 정도 및 향후 상호작용 여부에 대한 계량적 평가 및 MIVE를 위한 K_i 값 및 R1-value 값(미국 FDA 약물상호작용 평가 지침서 참조) 등의 산출을 위해 다양한 시험물질 및 표지 기질 물질의 농도에서 수행되는 full enzyme inhibition study 및 microsomal protein binding study 등을 추가로 수행할 필요가 있다.

2.8.2. 시간-의존적 약물 대사 억제 상호작용 평가(Time-dependent inhibition)

약물대사 효소 억제 능력이 있는 물질에 대해서는, 추가로 억제 기전이 비가역적 약물 대사 억제 기전에 의한 것인지를 평가하고자 하는 실험이다. 이는 시험 물질을 마이크로솜 반응계에서 NADPH 투여되거나 투여되지 않은 조건에서 30분 pre-incubation 한 경우 경우와 그렇지 않은 경우의 대사 억제 효과를 측정함으로써, 시간-의존적 대사 억제 효과 특성을 평가하게 된다. 많은 경우, CYP450 대사 효소들에 대해서 이루어지며, 일차적으로 IC_{50} shift를 산출하여 이러한 특성을 평가하고, 만일 IC_{50} shift값이 1.5 fold 이상 인 경우에는, FDA 지침서에서 제시된 바와 같이 R2-value 산출을 위해 full inhibition study를 통한 K_i / k_{inact} 산출 및 microsomal binding assay를 수행 하게 된다.

2.9. 약물수송체 억제 상호작용 평가(Drug Transporter inhibition)

2.9.1 가역적 약물수송체 상호작용 평가(Reversible drug transporter inhibition)

약물의 체내 동태에 영향을 줄 수 있는 주요 약물 efflux transporters (예, P-gp, BCRP, MRP2, BSEP) 및 약물 흡수 수송체(uptake transporters, OATP1B1/1B3/2B1, OCT1/2, OAT1/3, MATE1/2K)를 과발현 시킨 세포주를 이용하여 시험 물질이 이들 수송체 활성화에 미치는 영향을 평가한다. 시험 물질이 투여되지 않은 경우의 수송능을 기준으로 농도 의존적인 % activity 자료로부터 IC_{50} 를 산출하고, 잘 알려져 있는 대표적인 억제 물질과 비교할 수 있다. 만일, 수송체 억제능이 비교적 큰 경우에는, 추가로 full transporter inhibition study를 하고 K_i 값을 산출할 수 있다.

2.9.2 시간-의존적 수송체 억제 효과 평가(Time-dependent inhibition of transporters)

최근, FDA 2020년 지침서에서 제시된 바와 같이 시험 물질이 OATP 수송체(예, OATP1B1/1B3)에 대한 강한 억제 효과가 측정 되었을 경우에는, 시험 물질의 시간-의존적 억제효과의 추가적인 평가를 권고하고 있다. 시험물질의 IC_{50} 농도(또는 최대 저해 농도)에서 60분간 pre-incubation과 no pre-incubation 조건에서 OATP1B1/1B3의 수송 활성 저해 정도를 측정하고 IC_{50} shift를 산출한다.

2.10. 약물대사효소 및 수송체 유도 상호작용 연구 (Induction study for drug metabolizing enzymes/transporters)

각각 다른 제공자(3명 이상)에서 추출된 cryopreserved human hepatocyte를 seeding 후 37 °C, CO₂ incubator에서 배양하면서 세포 안정화가 된 이후, 시험 물질을 독성을 나타내지 않는 최고 농도까지 다수 농도 범위에서 48시간 처리 후, 주요 약물 대사효소(예, CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 혹은 추가 CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7 등)와 인체 간 발현 주요 약물 수송체(예, MDR1, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OCT1등)의 mRNA 발현 정도를 측정하여 시험 물질의 유도능을 평가할 수 있다. 이때, mRNA 발현이 시험 물질 농도 의존적으로 증가하고, 용매만 투여된 vehicle control 군에 비해서 2배 이상 증가하거나, 양성 대조군 대표 약물대사유도 물질의 mRNA 발현 대비 20% 이상 증가할 경우, 약물대사 유도 가능성이 있을 것으로 판단할 수 있다. 이 결과가 만일, 단 한 개의 donor 간세포에서 발견되더라도 *in vitro* 대사 유도 물질로 고려할 수 있으며, 향후 *in vivo* 연구에서 유도 가능성에 대해서 평가할 필요가 있다. mRNA 발현 측정에 추가하여, 대표적인 핵수용체에 의한 유전자 발현 대표 CYP450 대사 효소에 대해서는, 대사능의 유도를 직접 평가할 수 있으며, 이때 CYP1A2, CYP2B6 및 CYP3A4의 대표 기질 물질의 투여 후, 이들 효소에 의한 대사물 생성의 유도 정도를 평가할 수 있다.

이외, 대표 nuclear receptor 인 PXR, CAR, AhR 등의 luciferase promotor assay 등을 통해 유도 발현 잠재력의 탐색, 특히 초기 다수 물질의 동시 스크리닝 등에 활용할 수 있다. 아울러, 시험 물질이 투여된 실험동물의 간, 장, 신장 등 조직을 이용해서 대사 및 수송체 등의 발현 유도능을 *in vivo*에서 평가할 수도 있다.

2.11. 이 외 *in vitro* ADME 연구 방법의 예시

개발 물질의 특성 혹은 필요에 따라, 아래와 같이 다양한 *in vitro* ADME 연구를 추가적으로 활용할 수 있으며, 아래와 같이 가능한 실험들의 예시를 제시하였다.

1) 시험 물질의 *in vitro* 약물유전학 연구 (*In vitro* ADME for the involvement of pharmacogenetic effect on the test substrate)

· 야생 및 변이 유전자 발현 약물대사 및 수송체를 이용한 *in vitro* ADME 연구 (*In vitro* ADME for wild vs. mutant enzymes and transporters)

유전자 변이 기능이 알려져 있는 대표적 약물대사효소(예, CYP2D6*10, CYP2C19*3) 및 수송체(예, SCLO1B1*15) 에서 시험 물질의 약물대사 및 수송능의 변화 정도를 평가. 직접적으로는 개발 물질의 *in vitro* ADME 특성의 변화 정도를 정량적 비교, 이로부터 PBPK model informed PK 예측 등에 활용 가능하며, 향후 임상 개발 전략 활용 혹은 임상시험 없이 *in vitro* ADME 자료로부터 IVIVE를 통해 확보된 자료로 labeling 등을 위한 NDA 자료 등 다양하게 활용 가능.

· *In vitro* gene-drug interaction 연구

변이 및 야생형 재조합 약물대사효소 및 수송체 세포(transient transfection, or stable cell line)에서 약물상호작용 연구를 수행 하므로써, 변이 약물유전형 및 약물상호작용의 상호 복합적 효과에 대한 대사 및 수송능의 변화를 정량적으로 평가하고, 이러한 자료로부터 임상 약동학적 특성의 변화 등을 예측하고 보다 안전하고 보다 많은 labeling 정보를 확보할 수 있도록 스마트한 임상 개발 계획 및 진행에 활용 가능(IVIVE). 기존의 확보된 *in vitro* ADME 정보로부터 해당 물질의 약물유전학적으로 영향을 받을 가능성을 추정할 수 있으며, 이 경우에 이러한 비임상 및 임상연구 필요성을 개발 전략에 반영할 수 있음.

2) Multiple Drug interaction potential 평가

2가지 이상의 억제 혹은 유도 약물에 의한 상호작용에 대한 정량적 평가 등이 필요할 경우, 상기 제시된 연구 방법에 대한 연장 선상으로 평가 가능.

3) Blood to plasma ratio 평가

혈액과 혈장 간의 약물의 분포 측정

4) Non-CYP-mediated enzyme 평가(reaction phenotyping)

FMO, SULT, NAT, CES, AO/XO 등 기질성 평가

5) 반응성 대사체(Reactive metabolite) 생성 평가

약물에 의한 피부, 간, 조혈 독작용 발생과 관련이 있을 수 있는 반응성 대사체 생성 가능성을 평가하기 위한 방법. 단백질 혹은 DNA 등에 공유결합 할 수 있는 물질의 생성을 보는 실험으로, 예로 reduced glutathione을 이용한 반응성 대사물의 Glutathione (GSH) conjugation 생성을 측정하는 실험이 비교적 상용적으로 활용되고 있음.

6) Human hepatocyte sandwich culture/3 dimensional culture

Human hepatocyte를 2D (sandwich culture) or 3D collagen culture condition으로 배양하여, 조직내 간세포와 유사한 구조 (tight junction, canalicular membrane 형성)를 형성 한후 시험 물질의 *in vitro* biliary excretion 정도를 측정, overall hepatic disposition 정도 평가, 간독성 연구 등에 다양하게 활용될 수 있는 실험 방법.

7) Xenopus oocyte transporter expression system

SLC 약물 수송체의 기질성 및 약물상호작용 평가에 Xenopus Oocyte 발현 시스템을 이용할 수 있음. wild 및 mutant gene cRNA 를 발현시켜서 기질성 및 상호작용 평가 등에도 활용 가능 함.

2.12. 생물학적 제제의 *in vitro* ADME 연구

Peptide 제제는 저분자 화합물에 거의 준하여 *in vitro* ADME 실험을 수행할 수 있으며, antibody-drug conjugate (ADC)의 경우에는 각각 저분자 약물 및 항체에 별도로 평가하게 되며, 저분자 물질에 대해서는 위 언급된 *in vitro* ADME 실험을 수행하면 된다.

항체의약품, 단백질의약품, 세포치료제, 유전자 치료제 등 기타 생물학적 제제의 경우, *in vitro* ADME 접근은 매우 제한적이다. 다수의 연구는 약물상호작용 평가 등에서 연구되고 있으며, 약물 혹은 수송체들의 *in vitro* 억제, 유도, down regulation 평가 등이 수행되고 있다. (US FDA draft guidance, DDI assessment for therapeutic proteins guidance for industry, August 2020)

Cytokines (예, peginterferon) 혹은 cytokine level을 증가시키는 물질의 약물대사효소 발현의 down regulation, cytokine level을 감소시키는 물질(예, TNF 억제제)의 CYP 발현 증가 등에서는 세포 수준의 연구가 가능 하다.

3. 맺음말

최근 한국의 신약개발 경쟁력이 획기적으로 증대되고, 국내에서는 물론 미국 FDA 등 국외 규제기관에서 신약 허가를 득한 경험들이 있음에도 불구하고, 여전히 국내에서 *in vitro* ADME에 대한 전문성과 경험을 가진 분들은 매우 제한적이라고 할 수 있다. 특히, 아직 경험이 제한적인 신약개발 벤처 기업에서는 이러한 자료의 확보에 대한 내부 방침은 물론, 미국 FDA 등과의 IND 논의 과정에서 요구되는 물질의 *in vitro* ADME 특성과 이를 이용한 기전적 체내 동태 설명 요구 사항 등에 대해 문제 해결에 어려움을 호소하는 경우가 다수 발생하는 것도 사실이다.

일부에서는 이미 국외 비임상 연구 개발 CRO를 통해서 해당 실험을 수행하고 해당하는 자료를 가지고 있지만, 이에 대한 결과 해석이나 이에 대한 활용으로 연결되지 못하는 경우도 있고, 일부는 단편적인 조각의 *in vitro* ADME 자료만 있어서, 개발 물질의 ADME 특성을 통합적으로 설명할 수 없거나, 때로는 현재의 개발 단계 혹은 해당 물질의 특성을 고려할 때 현재 단계에서는 굳이 이 자료가 꼭 필요하지 않음에도 실험 결과를 이미 확보하고 있는 경우도 있다. 이는, *in vitro* ADME 연구를 마치 routine 하게 수행해야 하는 GLP 독성 시험처럼 IND file up을 위해서 각각 필요한 것으로 잘못 이해하여, CRO에서 리스트 되는 실험 항목에 대해서 패키지 형태로 의뢰함으로써 발생하거나, 개발 물질의 특성을 충분히 고려하지 않은 상태에서 *in vitro* ADME 연구 수행 목적을 명확하게 하지 않은 채로 자문에 따라 관행적으로 연구 개발을 의뢰함으로써 일부 발생할 수 있을 것으로 사료된다.

In vitro ADME 연구는 IND를 위해 일상적으로 확보하는 실험 결과의 취합이 아니라, 해당 물질의 특성과 개발 단계, 그리고 목적에 따라서 그 실험 내용과 계획이 다르게 고려되어야 할 필요가 있다. 예를 들면, 대사 안정성 실험에서 해당 물질의 대사에 의한 소실이 거의 관찰되지 않는데, 이에 대해서 특정 효소의 기질성 평가를 하거나, 대사체 규명을 위한 연구를 동시에 의뢰하기 보다는, 먼저 대사 안정성을 보고, 이에 따라 그 다음 대사체 규명 혹은 대사에 관여하는 효소 규명을 해 볼 필요 있다. 그리고, 이의 기질성을 알게 되면 향후 희생자(victim)로서 가해자(perpetrator)인 대표 대사 억제제 혹은 유도제와의 상호작용 가능성에 대한 *in vitro* 약물상호작용을 고려하고, 이 경우 실험 계획은 얻고자 하는 자료의 종류에 따라, 단순히 상호작용 가능성을 탐색하는 것인지 혹은 IC₅₀, K_i와 같은 파라미터 산출을 통해서 IVIVE를 통해 임상 약동학적 변화를 예측하고자 하는 것인지, 혹은 실제 병용 가능성이 있는 약물과의 임상적 상호작용을 예측하기 위한 PBPK 모델링을 통해서 임상시험 대신에 labeling에 필요한 자료를 확보하고자 하는 것인지 등 연구 목적에 따라, 실험 계획이 상당히 달라 질 수 있는 것이다. 나아가서는 초기 *in vivo* 동물 약동학 연구에서 얻어지는 자료는 *in vitro* ADME 자료와 서로 통합적으로 개발 물질의 약동학 특성을 기전적으로 이해하는데 도움이 될 수 있으며, 이들 자료는 상호 보완적으로, 통합적으로 대상 물질의 효율적 구체적 개발 전략 확보에 잘 활용될 수 있다.

뿐만 아니라, 해당 개발 물질의 적응증, 작용부위 등과 개발 단계에 따라 또한 *in vitro* ADME 연구 범위 및 실험 항목의 우선 순위, 수행 연구 내용 등이 다양하게 설계될 수 있다. 예를 들면, 뇌에서 작용하는 물질이라면, 뇌조직으로의 약물 분포와 관련된 정보를 수집하기 위한 BBB에서 약물의 투과와 관련되는 brain microvascular endothelial cell (BMEC) 시스템의 투과도 실험, 약물의 efflux에 관여하는 수송체 기질성 등에 대한 연구가 필요할 것이다. 물론, 무엇보다 소동물에서 뇌조직으로의 약물 분포를 보는 연구 결과에 대한 기전적 이해를 통해 향후 다양한 임상적 상황에서 예상되는 뇌조직으로의 해당 물질 이동에 대한 설명 자료에 일부 활용될 것이다. 만일, 개발 물질이 활성 혹은 독성 대사물을 생성한다면, 이들의 체내 분포에 대한 기전적 연구가 꼭 넓게 이루어져야 할 것이다.

간세포에서 추가 대사과정에 대한 규명, 이들 대사체 들의 혈액, 나아가서는 뇌로의 분포 가능성과 기전, 대사체들의 담도로의 배설

기전, 혹은 혈액내에 존재 하는 대사물의 신배설에 관여 하는 기전을 연구 하기 위한 대사 및 수송체 기질성, 혹은 나아가서 이들의 약물상호작용 유발 잠재력 등에 *in vitro* ADME 정보가 필요할 수도 있으며, 이에 대한 통합적 이해를 통해서 향후 임상 개발 단계에서 cold 혹은 hot ligand를 이용한 인체 대사 연구 혹은 이들의 분포, 배설에 영향을 미치는 임상적 조건(예, 대사 및 수송체 약물상호작용, 개인의 약물유전형, 간기능 및 신기능 장애) 등에 대해서 평가 하기 위한 임상시험의 구체적 설계 혹은 이를 최소화 하고 PBPK modeling 등을 이용한 모델 기반 신약개발 등 개발 전략 및 이들의 임상시험의 목적 및 연구 내용 설계, 결과 해석과 활용 등에 폭 넓게 이용 되게 될 것이다.

따라서, *in vitro* ADME 연구는 단순히 IND 혹은 NDA file up을 위한 단편적 실험을 수행하는 것이 아니라, 전체 신약개발 과정에서 필요한 개발 물질 및 주요 대사체 들의 체내 동태와 관련하여 개인 환자별로 다양한 임상적 상황에서 약동/약력학적 변화를 설명하고 예측하기 위한 자료 수집의 과정으로 이해할 필요가 있다. 이러한 점에서, 일상적인 ADME 연구 이외에, 개발 물질의 여러가지 약동, 약력학 특성에 따라서 다양한 형태의 *in vitro* ADME 연구 전략이 필요할 것이며, 해당 물질의 특성과 개발사의 개발 전략(적응증, 라인센스 아웃, 인허가 및 임상개발 전략 등)에 따라 그리고 그때 그때 발견되는 비임상 및 임상에서의 이슈를 해결하기 위한 약동학적 관련 문제 해결을 위한 수단으로도 활용될 수 있으므로 이는 신약개발 시작부터 개발 종료 시점까지, 전 과정에서 개발사와 이를 수행 하는 CRO 기관이 한 팀이 되어서 같이 자문하고 검토하는 전략적 접근이 도움이 될 것이다.

한 가지 더 강조하고 싶은 것은, 일부 *in vitro* ADME의 실험 방법에 대해서, 일부 의뢰사의 경우, 대사 안정성 실험에서 특정 한 개 시간만 분석하기를 원하거나 혹은 한 개 약물 농도에서 대사 기질성 평가 등, 대사 혹은 수송 유도 실험에서 측정 대상 mRNA의 개수를 비용 절감의 목적으로 줄여서 요구하는 경우들이 자주 있다. 이러한 접근은, 그 비용이 획기적으로 줄어 들 수도 없을 뿐만 아니라, 실험을 통해서 확보되는 정보를 보다 정확한 대사 안정성 평가, 농도에 따른 대사 기질성의 차이에 대한 평가 등 개발 물질의 약동학적 특성을 보다 명확하게 파악할 수 없다는 점 이외에도, 대사능 혹은 수송능 kinetic parameter 값들을 이용한 모델 기반의 신약개발 접근을 통한 비임상 및 임상개발 단계의 경제적, 효율적 개발 전략에 필요한 자료를 제대로 확보하지 못하게 될 수 있다. 가능하다면, 같은 주제의 실험을 정확하게 한 번 수행함으로써 결과가 애매 하거나 매우 제한적인 정보의 이해로 인해 이후 개발 과정에서의 발생하는 비효율적인 반복적 실험을 최소화하는 것이 바람직할 것이다.

마지막으로 국내 신약개발, 특히 소규모 신약개발 벤처 기업 혹은 연구실 등에서 *in vitro* ADME 연구 관련 경험하게 되는 내용을 아래 요약 공유하여 신약개발 과정에서 향후 전략 수립에 참고가 될 수 있도록 개인적 소견을 제시하고자 한다.

- 대부분의 신약개발 기업의 경우, 해당 기업 내부에 *in vitro* ADME는 물론 약동학 연구 개발의 전문가 풀이 전무 하거나 매우 제한적이며, 따라서, 이러한 개발 전략을 자문 혹은 국외 전문 CRO 들에게 내용에 대한 충분한 상담 없이 마치 GLP 독성 시험 의뢰하듯이 일괄 의뢰하는 경우가 일부 있는 것 같다.
- 외부기관에 연구 개발 의뢰시에 해당 물질의 특성을 잘 이해하고 이에 맞추어 어떤 항목을, 어느 시기에, 수행 목적을 잘 정리해서 수행하는 경험과 지식이 제한적인 경우가 적지 않다. 가능한, 개발 물질에 대한 충분한 설명을 통해서 전문가 혹은 CRO 기업과 상담을 충분히 해서 의사 결정을 할 필요가 있으나, 언어 소통과 해당 분야 전문성 부족 등의 이후로 국외 기업의 일상적인 서비스 패키지 견적에 따라 수행되는 경우도 적지 않다. 이때, 이로부터 확보되는 결과의 해석, 활용 방안에 대한 이해와 전략이 제한적이어서, 자료 활용이 극히 제한적 이거나 그냥 보관하게 되는 경우가 적지 않은 것으로 추정된다.
- *In vitro* ADME 자료는 물론 약동학 연구는 국외에서 GLP 규제가 요구되는 것은 아니다. 하지만, 한국에서는 임상시료에서 수행하는 모든 연구는 GCLP 기관 인증 혹은 이에 따른 규제를 요구한다. 실험 내용이나 목적에 따라서 분석법의 타당성 검증 (validation)이 필요하지 않은 경우가 대부분인데, 따라서 신약개발 하는 경우에, 항상 GLP 독성과 같은 핵심 자료 수집과 제출을

위한 연구와 혼동하여, 다양한 탐색적, 기전적 연구 계획이나 해석이 필요한 *in vitro* ADME 연구도 독성연구 등 다른 항목으로 GLP 인정을 받은 국외 기관에서 수행하는 것으로 오해하는 경우도 발생한다. 한편, 국내의 규제도 탐색적 연구에 해당하는 이러한 *in vitro* ADME 연구에 대해서는 인체 시료를 이용하는 모든 연구로 확대해서 인허가 및 규제를 과도하게 적용할 경우, 보다 많은 자료와 정보 수집을 통해서 통합적으로 이 물질의 특성을 이해하는 연구개발이 위축되거나 국가 산업 경쟁력에 영향을 줄 가능성이 있음을 고려 하여, 재고되어야 할 부분들이 있을 것으로 사료된다.

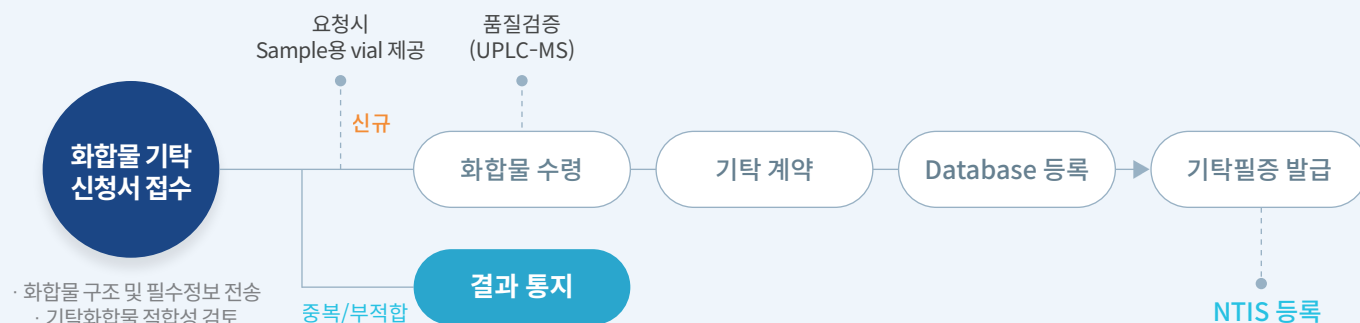
- 목적 지향적 *in vitro* ADME 연구 디자인 및 이의 수행에 좀 더 관심을 가져야 할 것이다. 이를 통해, 연구 결과의 즉각적인 기전적 이해와 신약개발을 효율적으로 수행하기 위한 개발 전략, 비임상 및 임상시험 디자인 등에 이를 반영하여 향후 IND 및 NDA 등에 활용 가능한 정보를 수집할 수 있도록 연결되어야 할 필요가 있다. 특히, 최근 PBPK 모델링/시뮬레이션 자료는 향후 labeling에 최소한의 임상시험 혹은 임상시험 없이 바로 활용될 수 있으므로, 여기에 필요한 *in vitro* ADME 자료를 확보하기 위한 전략은 그때 그때 관련 전문가들의 논의를 통해서 필요한 자료를 생성한다면 훨씬 더 효율적인 개발 전략이 될 수 있을 것이다. *In vitro* ADME 연구는 자료 생산부터 이의 활용 방안을 잘 고려해서 접근할 필요가 높은 연구 분야이라고 할 수 있다.
- 이러한 점에서, 이 분야 전문가 풀이 충분하지 않은 소규모 신약개발 기업은 특정 물질 개발의 아주 초기 단계부터 개발 전 단계에 걸쳐서, B2B 형태로 자문 및 연구 개발 수행 계약을 해서 하나의 Unit처럼 같이 연구 수행해 나가는 전략이 도움이 될 수 있을 것으로 사료된다.

4. 참고 자료(일부 대표 참고 자료)

- Guidance for Industry: Drug interaction studies-Study design, data analysis, and implications for dosing and labeling recommendations. FDA, CDER, February 2012.
- *In vitro* Metabolism- and Transporter-mediated Drug-Drug interaction studies, Guidance for Industry. FDA, CDER, October 2017.
- *In vitro* Drug Interaction studies-Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions, Guidance for Industry. FDA, CDER, January 2020.
- 약물상호작용연구 및 표시 기재 가이드라인, 식품의약품안전평가원, 2015.12
- 스마트한 맞춤형신약 개발을 위한 비임상ADME 연구 서비스 소개. (주)에스피메드

화합물 기탁 절차

문의 E-mail. chembank@kRICT.re.kr Tel. 042-860-7190 Web. www.chembank.org 통합데이터플랫폼. korea.chembank.org



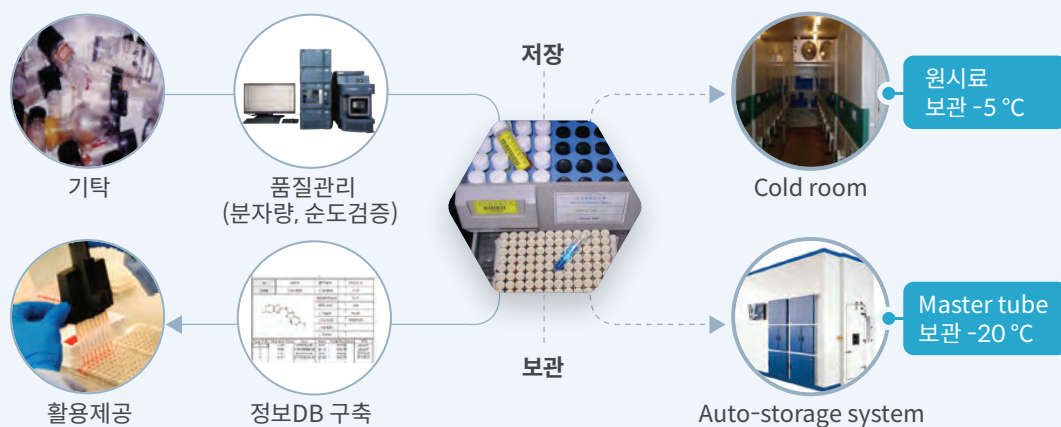
기탁화합물 범위 및 기준

- 범위 유기합성 화합물 및 단일성분 천연물
- 품질기준 화합물 양 > 10 mg (권장), 순도 > 80% (한국화합물은행에서 UPLC-MS로 검증)
¹H-NMR 자료 제출

기탁자 혜택

- 기탁화합물에 대한 활용 결과 도출시 그 결과를 통보 받을 수 있다.
- 기탁화합물의 활용결과 Hit가 도출된 경우
 - 활용자와 협의하여 후속연구에 공동연구자로 참여할 수 있다.
 - 활용결과를 논문 또는 특허로 출판할 경우: 기탁자의 기여도에 따라 공동저자 또는 공동출원인으로 참여 할 수 있다.
 - 기탁화합물의 활용결과 수익이 발생할 경우: 기탁자의 기여도에 따라 수익의 일부를 분배 받을 수 있다.

화합물 보관 및 관리체계



문의 E-mail, chembank@krikt.re.kr Tel. 042-860-7190 Web, www.chembank.org 통합데이터플랫폼, korea.chembank.org



정보제공 데이터 종류

분류	소분류
화합물 구조 정보	전체(분양 가능) 라이브러리
	구매화합물 라이브러리
	대표 라이브러리
	임상화합물 라이브러리
	천연물 라이브러리
	Focused 라이브러리
	Fragment 라이브러리
	Kinase 라이브러리
	PPI 라이브러리
	GPCR 라이브러리
	PharmaCore Collection
약효시험결과 정보	공개 가능한 정보

- 데이터 정보는 USB로 제공됩니다.
- 데이터 활용 계약의 종료 시, 반드시 데이터의 폐기 및 해당 USB를 반납하여야 합니다.



화합물 사용료 규정

- 화합물은 무상으로 제공합니다.
- 화합물 제공에 수반되는 실비용(plate, 분주기 tip, 튜브 cap 등)은 활용자가 부담합니다.
- 중소 / 벤처 / 대학교 / 연구원은 실비의 50%만 활용자가 부담합니다.

화합물 분양실비 부과

* 부가세 별도

Plate 종류	Plate 개수	단가	대기업 / 중견기업	중소 / 벤처 / 대학교 / 연구원
96-well (80종 / 1Plate)	1	23,400원	23,400원	11,700원
384-well (320종 / 1Plate)	1	89,400원	89,400원	44,700원

- 대표화합물(7,040종) 중소 / 벤처 / 대학교 / 연구원 기준 : 96-well (1,029,600원) / 384-well (983,400원)
- 화합물 분양 배송비용은 활용자가 부담합니다.

규정목적

- 한국화합물은행은 기탁자들이 기탁한 화합물을 바탕으로 운영되고 있습니다.
- 기탁자들의 화합물 기탁을 장려하고, 동시에 화합물 사용자들의 불편함을 최소화하기 위하여 한국화합물은행이 제공한 화합물을 활용하여 도출된 연구결과(논문, 특허 등)의 권리관계는 아래와 같은 규정을 적용합니다.

규정내용

활용결과(논문, 특허 등) 권리관계 규정 내용

1. 기탁자가 단순기탁 이외의 추가적인 기여가 없는 경우에는 화합물 기탁자를 논문의 사사(acknowledgement)에 기재하는 것이 "원칙"입니다.
2. 기탁자가 추가적인 기여(유도체 합성 제공, 관련 정보제공 등)가 있을 경우에는 기여정도에 따라 기탁자를 논문 공저자 및 특허 공동발명인(공동출원인)으로 "포함"을 장려합니다.
3. 기탁자가 "물질특허"가 있는 경우, 활용결과에 대한 "용도특허"는 사용자(발견자)가 취득할 수 있습니다.

* 활용기관은 한국화합물은행의 라이브러리를 활용한 연구결과를 논문, 특허 등에 발표 또는 공개할 경우 "한국화합물은행 제공 화합물을 사용하여 연구가 진행되었다."는 사사 또는 문구를 기재하여야 합니다.

* 한국화합물은행은 화합물 활용에 관한 지적재산권(intellectual property)에 관여하지 않습니다.

한국화합물은행 활용결과와 권리 규정은

과학계에서 통용되는 연구결과 기여도에 대한 "연구윤리 기본원칙"을 따르고 있습니다.

후속연구를 위한 화합물 추가합성 및 구매 진행 안내

1. 한국화합물은행은 소량의 화합물(10 mg)만 기탁 받아서 보유하고 있으며, 최대한 많은 연구자들의 활용을 위해 1차 스크리닝 및 Hit 화합물의 검증에 필요한 최소량만 제공하고 있습니다. 진전단계(*in vivo* 실험 및 약물성/독성 시험 등) 실험에 필요한 충분한 양의 화합물은 서비스하고 있지 않습니다.
2. 진전단계의 실험을 위하여 화합물이 추가적으로 더 필요한 경우에는 아래의 방법을 이용하시기 바랍니다.
 - 1) 구매 가능한 화합물은 구매하여 사용(구매처 정보제공)
 - 2) 화합물 원기탁자와 협의하여 공동연구 진행
 - 3) 자체 연구진 또는 전문가를 활용한 합성 진행
3. 한국화합물은행(KCB) 활용 화합물 중에서 상용 화합물의 구매를 원하시는 경우, KCB에서 구매한 vendor 정보를 제공해 드립니다. 화학물질의 해외 구매 시 화평법 및 화관법에 대한 신고 및 등록 의무를 사전에 반드시 확인 바랍니다.
(화학물질정보처리시스템, <https://kreachportal.me.go.kr>)

전체 Library

화합물 수: 73만종

기본 제공량: 5 μ L
(DMSO 용액, 평균농도 5 mM)



공동 활용을 통한 화합물 및
활용데이터 가치 재창출

**We take care of
your compounds and
Create new value!**



화합물 기탁 · 활용 · 데이터 문의

- 홈페이지 : www.chembank.org / 통합데이터플랫폼 : korea.chembank.org
- 주소 : 대전광역시 유성구 가정로 141 한국화학연구원 한국화합물은행(우.34114)
- 전화 : 042-860-7190 / 팩스 : 042-860-7096 / E-mail : chembank@krikt.re.kr

담당업무	이름	전화	E-mail
사업책임자	이선경	042-860-7148	leesk@krikt.re.kr
의약화학	이현규	042-860-7016	leehk@krikt.re.kr
화학정보학 / 분자모델링	이윤호	042-860-7453	yunolee1@krikt.re.kr
화학정보학 / 분자모델링	조남철	042-860-7093	nccho@krikt.re.kr
대외협력 / 정보관리	황순희	042-860-7190	chembank@krikt.re.kr
화합물관리	김선우	042-860-7171	swkim@krikt.re.kr
화합물관리	권호진	042-860-7149	hjkwon89@krikt.re.kr
데이터 / 화합물 정보관리	이유리	042-860-7092	yurilee@krikt.re.kr
데이터 / 화합물 정보관리	강수민	042-860-7014	smkang@krikt.re.kr
LC/MS 분석	이수연	042-860-7747	suyoun@krikt.re.kr
LC/MS 분석	김수희	042-860-7070	rlatngml@krikt.re.kr

Vol.1

한국화학물은행
뉴스레터
KCB newsletter 2023년 제1호

한국화학물은행은 국가연구개발사업의 화합물
연구성과 관리·유통 전담 기관으로 지정되어 있습니다.
[과학기술정보통신부 고시 제2022-41호]

