Journal of Radiation Industry 7 (2~3) : 221~224 (2013)

Technical Paper

RI-Biomics분야 RI의 최신 동향 분석

장솔아* · 염유선 · 박태진 · 황영묵 · 윤돌미

(사)한국동위원소협회

Analysis of the Latest Trends of Radioisotope Using in RI-Biomics Fields

Sol-Ah Jang*, Yu-Sun Yeom, Tai-Jin Park, Young Muk Hwang and Dol-Mi Youn

Korea Radioisotope Association, Seoul, Korea

Abstract - RI-Biomics is a new compound word of radiation technology and Biomics related to the study of life. RI-Biomics is high radiation fusion technology by combining evaluation of pharmacokinetics *in vivo* (RI-ADME) of new drugs and medical materials using radioisotope and molecular imaging technology using nuclear medicine equipments. RI-Biomics fields are emerging with the increasing usage of radioisotopes (RI). In this paper, we investigated the latest trends of radioisotope using in RI-Biomics fields. The representative radioisotopes are ^{14}C, ^{3}H and ^{32}P for the optimization and the selection of candidates in the development process of new drugs among the RI-Biomics fields. As shown in the status of accumulated income of radioisotopes, using amounts of radioisotopes are showing a tendency to increase every year. ^{14}C is 61.6% increase of accumulated income growth rate and ^{3}H increased by 58.8% and ^{32}P increased by 33.9% in 2012 compared to 2007. These isotopes are used in a variety of fields as using of ^{14}C for microdosing test, development of [^{3}H]cholesterol absorption inhibitors, study of [^{131}I]pyronaridine tetraphosphate for malaria therapy. These are going on *in vivo* test sucessfully. So, clinical research step is expected to begin soon. Therefore, usages of radioisotopes are necessary and need for the evaluation of pharmacokinetics, optimization and the selection of new drug candidates in the development process of new drugs among the RI-Biomics fields. So, using of radioisotopes is predict to increase continuously except for primarily used ^{14}C, ^{3}H.

Key words : Radioisotope, RI-Biomics, RI-ADME, ^{14}C, ^{3}H

서 론

RI-Biomics란 방사선기술과 생명체학의 새로운 합성어로 RI-ADME, 즉, 방사성동위원소(Radioisotope, RI)를 이용한 신약 및 의료용 신소재의 체내 흡수(Absorption), 분포(Distribution), 대사(Metabolism), 배출(Excretion) 등의 생체 내 거동평가(ADME)를 보는 방사선융합기술 기반 신약평가 기술과 PET/CT, SPECT/CT와 같은 핵의학 영상장비를 이용한 분자영상기술을 접목한 신 분야이다(Global Industry Analysts, Inc. 2013).

우리나라에서는 1958년 Minnesota대학에서 들여온 우

* Corresponding author: Sol-Ah Jang, Tel. +82-2-3490-7106, Fax. +82-2-445-1014, E-mail. sol8485@ri.or.kr

Table 1. Status of the Accumulated Income of Radioisotopes in RI-Biomics fields

RI	2007	2008	2009	2010	2011	2012	CAGR (%) (2007 ~ 2011)
^{14}C	957,296	2,161,767	6,881,605	8,485,649	9,363,433	10,538,888	61.6
^{3}H	439,481,549	906,360,941	1,515,571,636	2,337,619,700	3,441,669,639	4,441,875,303	58.8
^{32}P	84,841	149,273	214,310	276,265	325,686	365,054	33.9

CAGR: Compound Annual Growth Rate
Reference: Korea Radioisotope Association '2012 Statistics on the Radiation Practices in Korea'

물형 감마카운터로 [^{14}C]glucose를 이용한 기초대사에 관한 연구를 시작함으로써 방사성추적자의 원리를 이용하여 방사성동위원소(Radioisotope, RI)의 정량적 평가를 통한 생명체에 관한 연구를 처음 시작하였다(정과 이 2008; Hide Levi 1985). 이것이 바로 RI-Biomics에 관한 연구의 시초였다. 이러한 RI-Biomics는 후보 약물의 선별 효율을 획기적으로 높이고 연구의 신뢰도를 높임으로써 향후 거대 시장을 형성할 것으로 전망하고 있어 국제적으로 우위를 선점하기 위한 핵심기술 개발과 각각의 신약후보물질의 특성에 맞는 방사성동위원소를 접목하여 이용하는 것이 중요하다. 그러나 아직 인프라도 부족하고 실제 이용되는 방사성동위원소의 종류에 대한 분석이 미흡하다. 따라서 본 논문에서는 기존에 RI-Biomics 분야에서 이용되는 방사성동위원소의 최신 동향을 분석하고 향후 RI-Biomics와 관련하여 접목할 방사성동위원소에 대해 전망하였다.

본 론

RI-Biomics 관련 방사성동위원소 최신 동향

국제적 신약 가치 인증을 위한 ^{14}C

RI-Biomics 관련한 가장 대표적인 방사성동위원소는 신약개발할 때 신진대사를 조사하는 연구에 주로 추적자로 사용하고 있는 ^{14}C이다.

국내에서 (주)한국표지화합물연구소와 (주)큐라켐이 경수흑연 감속로(LWGR) 중 러시아형인 RBMK (Reactor Bolshoy Moshchnosty Kanalny)에서 ^{13}C에 중성자를 조사하여 제조한 탄산바륨($Ba_{14}CO_3$)을 수입하고 있으며, 이 탄산바륨을 원료로 하여 ^{14}C 표지화합물을 생산하여 국내뿐만 아니라 일본 등 해외에도 수출하고 있다. ^{14}C은 수년간 미국, 영국, 일본, 러시아 등에서 안정적으로 수입하고 있다. 수입량은 2007년 957,296 MBq, 2008년 1,204,471 MBq, 2009년 4,719,838 MBq로 점점 증가하여 2011년 877,784 MBq로 약간 주춤한 듯 보였지만 5,730년의 긴 반감기를 가지기 때문에 약간의 수입량 차이는 경향성에

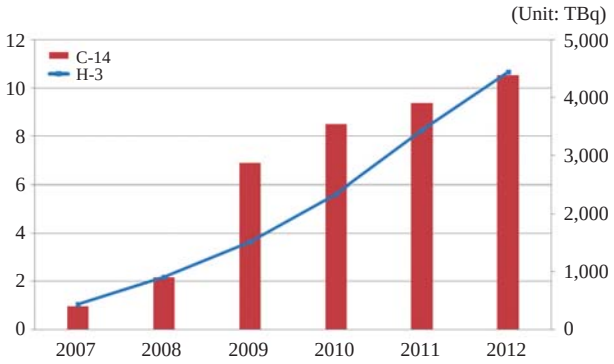

Fig. 1. Status of the accumulated income of radioisotopes in RI-Biomics fields.

큰 변화를 주지는 않는 것으로 판단된다. 그리고 누적 수입현황을 보면 2007년 957,296 MBq, 2008년 2,161,767 MBq, 2009년 6,881,605 MBq, 2010년 8,485,649 MBq, 2011년 9,363,433 MBq, 2012년 10,538,888 MBq로서 2007년 대비 연평균 성장률이 약 61.6% 증가했다. 이와 관련하여 ^{14}C 수입현황을 Fig. 1과 Table 1에 나타내었다(한국동위원소협회 2013). 또한 이러한 ^{14}C은 다른 동위원소와 비교하여 광범위하고 다양하게 쓰이고 있으며, 인간을 포함한 동물, 식물에서의 ADME 연구 즉 약물의 흡수(Absorption), 분포(Distribution), 대사(Metabolism), 배설(Excretion) 규명연구에 필수적으로 사용하고 있다. 이와 관련하여 최신동향을 Table 2에 간략하게 정리하였다(Markets and Markets 2013).

해외의 경우에도 국내 상황과 비슷한데 신약개발이나 ADME가 일부 알려진 약물이라도 새로운 용도로 사용될 때는 반드시 ^{14}C 표지화합물(^{14}C-Labeled Compounds)를 이용하여 확인되어야 국제적으로 신약으로서 가치를 인정받을 수 있기 때문에 앞으로도 ^{14}C의 사용은 계속 증가할 것으로 판단된다.

^{14}C 표지화합물은 탄산바륨을 짧게는 3~4단계 길게는 수십 단계 화학반응을 거쳐 합성하고 있다. 그리고 특히 인간 임상용 ^{14}C 표지화합물은 GMP (Good Manufacturing Practice) 과정을 통해 생산되어야 하므로 합성에 수개월이 소요되고 있으며, 가격도 수억 원에 이르고 있다. 지

Table 2. Representative Radioisotopes in fields of Development of New Drugs among the RI-Biomics fields

Radioisotope	Utilization fields	Application fields	Latest Trends
^{14}C	Development of new drugs	Using as a tracer in Metabolic and ADME research	Using ^{14}C labeleed compounds for International new drugs value at the Development of new drugs
^{3}H	Development of new drugs	Using as a tracer in Metabolic and ADME research	Usage of ^{3}H is increasing continuously
^{32}P	Genetic research of DNA, RNA sequences	Northern blot, Southern blot, Electrophoretic mobility shift assays (EMSA), Kinase assay	The most widely used in biotechnology research, used as tracer in radionuclides life, medicine, agriculture, in the field of genetics

난 과거 수년간 ^{14}C 표지화합물의 기본물질인 탄산바륨은 37 GBq당 미화 5,000불에서 10,000불 사이에 국제적으로 안정적으로 공급되다가 2010년 봄 품귀현상이 벌어진 후 2012년 상반기까지 공급 불안정 현상이 일어났고, 그 원인으로는 러시아 측 원자로의 고장 또는 의도적인 생산중단 등인 것으로 밝혀졌다. 러시아 단독생산이었던 만큼 그 파급효과는 매우 크게 작용하였다.

최근 들어 세계적인 제약업체들은 신약개발에 모든 초첨을 맞추고 있다. 그러나 ^{14}C 표지화합물이 그 개발에 걸림돌이 되거나 장기적으로는 대체연구물질을 찾지 못하면 심각한 어려움에 당면할 정도로 RI-Biomics에서 차지하고 있는 비중이 높다. 2012년도 수입량은 7억 원 규모이며, 수출량은 무려 39억 원으로 수출핵종 중 1위로 랭크되었다. 뿐만 아니라 최근 3년간 원료 수입금액 대비 수출금액이 약 6배 많은 것으로 나타나 큰 부가가치를 창출하는 품목으로 조사되었다. 따라서 상기의 여건을 감안해서 국내 자체적으로 ^{14}C 원료선원 생산에 대해 필요성이 고려되어야 할 것이며, 국내 생산을 통하여 수출과 공급이 이루어지고, 세계시장이 안정화된다면 신약개발에도 더욱 많은 투자가 이루어질 것으로 전망된다(Hide Levi 1985).

RI-ADME 연구에 사용하는 ^{3}H

^{3}H은 베타선을 방출하는 방사성 동위원소로서 생명공학이나 신약개발 등의 연구에 있어 추적자로 사용되어 신진대사를 조사하는 연구에 주로 사용되는 핵종이다. 이와 관련한 최신동향 내용을 Table 2에 간략하게 정리하였다(정과 이 2008; 한국동위원소협회 2013).

수입량을 보면 2007년 439,481,549 MBq, 2008년 466,879,392 MBq로 계속 증가하면서 2011년에는 1,104,049,939 MBq로 2007년 대비 약 20.2%의 수입량 증가를 보였을 만큼 계속적으로 수요가 증가하는 추세이다.

Fig. 1과 Table 1에서 보듯이 누적 수입 현황은 2007년 439,481,549 MBq, 2008년 906,360,941 MBq, 2012년에는 4,441,875,303 MBq로 2007년 대비 58.8%의 증가율을 보이고 있다(한국보건산업진흥원 2013). 이러한 ^{3}H 수입량의 수치상으로도 다른 방사성동위원소에 비해 월등할 뿐 아니라 ^{3}H의 사용 분야 중에서 연구 분야에서의 사용이 99.7%를 차지할 정도로 대사 연구를 하는 RI-ADME 연구에 대부분 집중되어 있다. 신약개발의 시장이 점점 커지면서 추적자로서 사용되는 ^{3}H에 대한 수요는 계속 늘어날 것으로 판단된다.

생명공학 연구에 사용하는 ^{32}P

^{32}P는 DNA 및 RNA의 표지에 이용하여 DNA, RNA 서열 연구 등 유전자 연구에 주로 사용하며, 미국, 유럽, 일본 등 전 세계적으로 생명, 약학, 농학 유전학 분야에서 광범위하게 추적자용으로 사용하고 있다. 추적자를 이용한 연구개발에 사용하는 경우 대부분 액상의 유기화합물 형태로써 해외의 원자로에서 생산하고 있는 상태이며 높은 에너지의 베타선을 방출하여 측정이 용이하므로 RI-Biomics 연구에서 현재 널리 이용 되고 있다. 이와 관련한 최신동향에 대한 간략한 내용을 Table 2에 정리하였다(정과 이 2008; 한국동위원소협회 2013).

Table 1에서 보듯이 ^{32}P의 누적수입 현황은 2007년 84,841 MBq, 2008년 149,273 MBq로 점점 증가하여 2011년 325,686 MBq, 2012년 365,054 MBq로 2007년 대비 수입량이 약 33.9% 증가하였다(한국동위원소협회 2013).

^{32}P의 실제 활용되는 연구 분야는 Northern blot, Southern blot, Electrophoretic mobility shift assays (EMSA), Kinase assay 등으로 실험에 필수적으로 이용하고 있다. 국산화 필요성과 관련해서 과거에는 국내에서 대량으로 사용하였으나 현재는 사용량이 감소하여 상대적으로 국산화가 시급한 품목은 아니지만 현재 해외 공급사가 2개사 정도로 감소하여 이들이 공급을 중단할 경우 공급 불안이 발생함을 고려해야 할 것으로 판단된다.

RI-Biomics 관련 방사성동위원소 전망

RI-Biomics 분야에서 현재 많이 사용되고 있는 핵종인

^{14}C과 ^{3}H, ^{32}P는 앞으로도 microdosing test 및 신약개발관련 임상 시험 등에 사용되어 사용량이 계속 증가할 것으로 전망하고 있다.

신약이 국제적으로 인정을 받기 위해서는 신약에 ^{14}C 표적을 붙여 위치를 추적하면서 약물 효과를 분석하고, 신약 부작용을 사전에 체크하는 microdosing test가 필수적이다. 따라서 이 분야에 사용되는 ^{14}C은 대체 불가한 핵종이다.

^{3}H은 개발 중인 콜레스테롤 흡수 억제제 (IgY 함유 난황분말)에 표지되어 비 임상에서 성공리에 연구가 진행중이고, 임상시험도 앞두고 있는 상황이라 상용화 된다면 많은 고지혈증 환자들에게 사용될 것으로 판단된다.

이 외에도 갑상선 암 환자 치료에 주로 이용되는 ^{131}I도 항말라리아 치료 신약 효능 평가기술 개발에 이용되어 RI-Biomics 분야에서의 활용도가 높아지고 있는 상황이다 (정과 이 2008; Hide Levi 1985). 핵의학분야에서 신약후보물질의 ADME를 확인하기 위하여 핵의학 관련한 다양한 방사성동위원소를 적용해볼 수 있을 것이다. 또한 RI-Biomics 신약개발 과정에서 궁극적으로 비 임상시험을 거쳐 임상 단계까지 가야하기 때문에 실제 임상에서 많이 사용되고 있는 방사성동위원소를 통하여 연구를 하는 것이 필요하다. 따라서 핵의학영상장비인 PET/CT 사용 방사성동위원소인 ^{11}C, ^{18}F, SPECT/CT 사용 방사성동위원소인 ^{99m}Tc과 ^{201}Ti 등을 이용하여 RI-ADME 관련하여 실험하여 실험하는 과정이 필요하다 (Hide Levi 1985; KSNM 2001; Global Industry Analysts, Inc. 2013; Markets and Markets 2013). 그러므로 다양한 방사성동의원소를 향후 RI-Biomics 분야에 접목하여 신약개발과정에서의 후보물질의 선정과 최적화 도출과정에 적절한 방사성동위원소를 선택하여 이용한다면 효율적으로 시간을 단축하고 RI-Biomics의 발전도 함께 이끌 수 있을 것으로 판단되어진다.

결 론

RI-Biomics는 방사선기술과 생명체학의 합성어로서 방사성동위원소 (RI)를 이용한 신약 및 의료용 신소재의 생체 내 거동평가 (RI-ADME)와 핵의학영상장비를 이용한 분자영상기술을 접목한 신 분야이다. 이러한 RI-Biomics 분야 중 하나인 신약 개발과정에서 후보물질의 선정, 최적화 도출, 약물의 흡수, 분포, 대사, 배설 및 약물동태 확인 등에 방사성동위원소의 활용이 매우 크다. 이때 대표적으로 사용되는 방사성동위원소는 ^{14}C, ^{3}H, ^{32}P으로서 누적 수입량 증가 현황을 보면 ^{14}C은 2007년 대비 2012년에 61.6%, ^{3}H는 58.8%, ^{32}P는 33.9%의 높은 증가율을 보였다. 그리고 국제적 신약으로서의 가치를 인정받기 위한 microdosing test에 필수적으로 이용되는 ^{14}C, 콜레스테롤 흡수 억제제 (IgY함유 난황분말)개발 등에 사용되는 ^{3}H 뿐만 아니라 갑상선 암환자 치료에 주로 사용되던 ^{131}I도 항말라리아 신약효능 평가기술 개발과 같은 RI-Biomics 연구에 사용되기 시작하였고, 임상에 적용하기 위하여 실제 의료계에서 많이 사용하는 ^{11}C, ^{18}F, ^{99m}Tc과 ^{201}Ti을 이용하는 연구도 점점 증가하고 있다. 따라서 다양한 방사성동위원소를 향후 RI-Biomics 분야에 접목하여 신약개발과정에서의 후보물질의 선정과 최적화 도출과정에 현재 많이 사용하고 있는 ^{14}C, ^{3}H, ^{32}P 뿐 아니라 적절한 방사성동위원소를 선택하여 이용한다면 효율적으로 시간을 단축하고 RI-Biomics의 발전도 함께 이끌 수 있을 것으로 판단된다.

사 사

본 기술 보고서는 미래창조과학부 원자력연구개발사업의 원자력연구기반확충사업인 ‘RI-Biomics기술 전문인력양성 및 정보시스템 구축을 통한 기술동향분석’ 과제로부터 지원받아 수행되었습니다.

참 고 문 헌

식품의약품안전처. 2005～2012. 의료기기 생산 수출・수입 실적보고.

정준기, 이명철. 2008. 고창순 핵의학 제3판. 고려의학.

한국동위원소협회. 2013. 2012년도 방사선이용통계.

한국보건산업진흥원. 2013. 의료기기 품목시장리포트.

Hide Levi. 1985. George de Hevesy : life and Work.

Global Industry Analysts, Inc. 2013. ADME-Toxicology Testing : A Global Strategic Business Report.

KSNM. 2001. Radionuclides and Radiopharmaceuticals for Therapy.

Markets and Markets. 2013. NUCLEAR MEDICINE/RADIOPHARMACEUTICALS-Global Trends & Forecast to 2017.

Manuscript Received: November 18, 2013
Revised: November 21, 2013
Revision Accepted: November 25, 2013