

새로운 면역억제제 Tacrolimus의 약리학적 및 임상적 효능에 대하여

한국 임상약학회 편집실
 자료제공: 한국 후지사약품(주)

I. Introduction

Tacrolimus(FK 506)는 1984년에 *Streptomyces tsukubaensis*의 발효 배지에서 처음으로 분리된 macrolide 계열의 새로운 면역억제제이다.^{1,2)}

Tacrolimus는 *In vitro* 실험에 이은 전임상시험에서 Cyclosporin보다 50-100배 더 강력한 면역억제효과가 입증되었으며,³⁾ 현재 solid organ transplantation과 같은 여러 종류의 장기이식 및 기타 이식을 받은 환자들의 면역억제제로 사용되고 있다. 1989년부터 많은 임상시험이 이루어졌고 Tacrolimus의 면역억제효과가 증명되었다.⁴⁾ 간이식 및 신이식의 일차적 치료와 구제적 치료제로써 아직은 임상적으로 더 많은 연구가 필요하나 현재 심장이식과 골수이식 후 이식편대숙주질환(GVHD), 췌장이식과 같은 적응증에도 사용중이다.

동물모델에서 체액성 면역의 일부와 거부반응, 지연성 과민반응, 콜라겐유도성 관절염, 과민성 뇌척수염 및 이식편대 숙주질환과 관계있는 세포성 면역의 대부분을 억제시키며 간, 신장, 심장, 골수, 소장과 췌

장, 폐 및 기관지, 피부, 각막, 사지 등의 이식수술을 한 동물 및 그 이식장기의 생존률을 연장시키는 것으로 나타났다. 또한 기존의 면역억제제에 비하여 내약성과 유효성이 뛰어난 것으로 평가되고 있다.

II. Chemistry

Tacrolimus는 macrolide lactone 구조로써(Fig. 1),⁵⁾ 구조식은 $C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$ 이다.

자연상태에서 Tacrolimus는 흰색 분말의 결정체이며 아세토니트릴에 녹여서 낮은 온도에 방치하면 결정이 형성되는데, 이와같은 재결정법에 의해 분자량이 822.05 dalton인 무색의 순수한 Tacrolimus를 얻을 수 있다.²⁾ Tacrolimus는 소수성이며 물과 핵산에 녹지 않으나 메탄올, 에탄올, 아세톤, 에틸 아세테이트, 클로로포름, 디에틸 에테르에는 용해된다.^{1,2)} 결정체 분말을 개에게 투여했을 때 흡수가 잘 되지 않았으나,⁵⁾ 현재는 경구 투여시 적합한 흡수율과 실온에서 안정된 hydroxypropyl methylcellulose(수용성 polymer)에

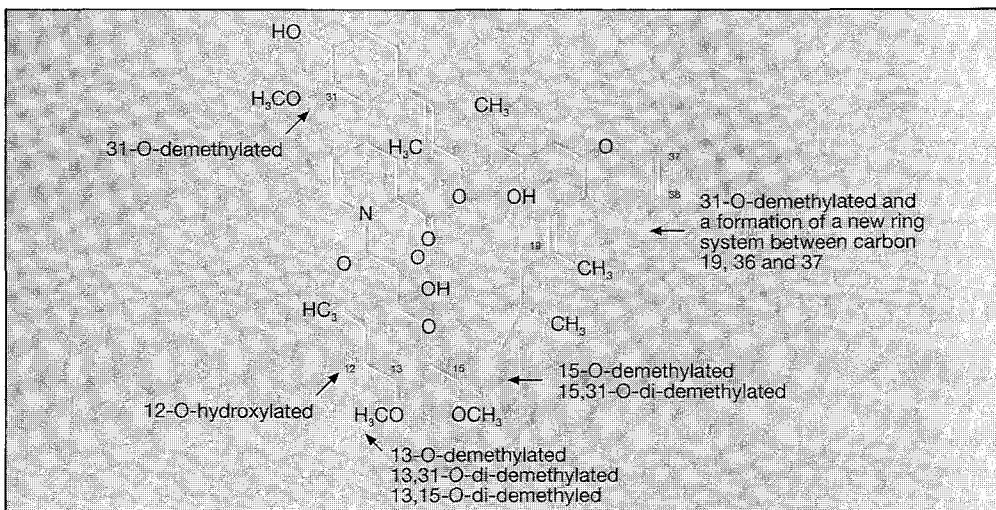


Fig. 1. The chemical structure of Tacrolimus and its metabolites.

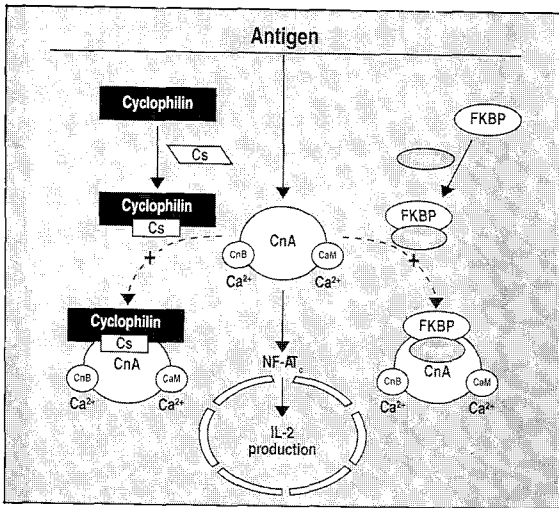


Fig. 2. Simplified model of immunosuppressant action. NF-AT_c(cytoplasmic) is maintained in the cytoplasm by phosphorylation. During T-cell activation, dephosphorylation by calcineurin (CnA, CnB) drives nuclear import. The immunophilin-drug complexes bind to calcineurin and thereby inhibit nuclear import of NF-AT_c. CS=cyclosporin; CaM=calmodulin. Adapted from Heitman et al. with kind permission.

Tacrolimus를 분산시킨 제형이 개발되었다.⁶⁾

III. Mechanism of Action

Tacrolimus의 분자구조는 Cyclosporin과 전혀 다르지만 면역억제작용 기전은 두 약물이 아주 유사하다. 두 약물 모두 IL-2 dependent T-cell 활성화를 억제하는데 특히 T-cell 활성화 초기단계에서 T-cell의 proliferation과 activation을 저해하므로써 면역억제 작용을 나타낸다. 또한 Tacrolimus는 anti-Ig antibody에 의한 TNF- α gene 복제도 방해하는데 직접적인 후기단계의 B-cell 활성화를 억제하므로써 면역억제작용을 나타낸다. 현재 Tacrolimus 작용기전의 모든 단계가 확실히 밝혀진 것은 아니지만, 세포내 결합에 따른 작용기전을 살펴보면 다음과 같다.

Tacrolimus는 immunophilin으로 알려진 세포내반응체인 cytosolic binding protein FKBP-12(FK 506 binding protein-12)와 결합한 경우에만 생물학적으로 활성화 되는데 이 활성화된 immunophilin-Tacrolimus복합체들이 IL-2의 합성시 중요한 정보전달 역할을 하는 calcineurin(calcium- and calmodulin- dependent protein phosphatase)과 결합함으로써 NF-AT(Nuclear fac-

Table 1. Comparison of pharmacokinetics of tacrolimus and cyclosporine

Condition	Tacrolimus	Cyclosporine
Absorption		
Rate	Variable	Variable
Extent	5%-67%	<5-89%
Bile	Less essential	Very essential
Small bowel	Good absorption	Poor absorption
Transplant		
Distribution		
Blood : Plasma	>12; 4-39	About 2
Depends on	Hematocrit, Temperature, Drug concentration, Plasma protein concentration	Hematocrit, Temperature, Drug concentra-
Major binding protein in plasma	α_1 Acid Glycoprotein	Lipoprotein
Metabolism		
Metabolism	>98%	>98%
Pathways	Hydroxylation, Demethylation, Conjugation	Hydroxylation, Demethylation, Conjugation
Excretion		
Parent drug	<2% in urine	<2% in urine
Metabolites	Primarily in bile	Primarily in bile
Activity		
Parent drug	Most active	Most active
Metabolites	A lot less active	Less active

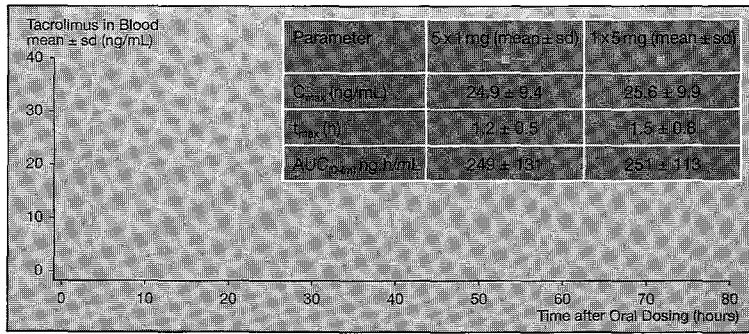


Fig. 3. Mean absorption profile of Tacrolimus (n=29).

tor of activated T-cell)의 transcriptional activity를 금지시키고, 따라서 T-cell activation과 proliferation을 억제시키므로써 면역억제작용을 나타낸다(Fig. 2).⁷⁻¹¹⁾

Tacrolimus의 IL-2 synthesis inhibition에 의한 면역억제작용은 생물학적으로만 활성화되고, 그 정도는 투여용량에 따라 의존되는 dose-related inhibitory effect를 나타낸다. 한편, Cyclosporin의 면역억제작용은 cyclophilin이라는 immunophilin에 의한다.

IV. Pharmacokinetic Properties

Tacrolimus의 약물동력학적 특징은 다양한 분석방법으로 평가되었는데¹²⁻¹⁸⁾ Tacrolimus와 Cyclosporin의 약물동력학적 특징을 살펴보면 Table 1과 같다.

경구투여시 Tacrolimus의 흡수는 환자 개개인에 따라 다양하게 나타나는데 일반적으로 생체이용률은 낮고(4-93%; 평균 25%),¹²⁾ 대부분 환자의 C_{max}(the mean maximal blood concentration)에 걸리는 시간은 약 0.5-1 시간 정도이나(Fig. 3) 경우에 따라서 완만한 흡수를 보이는 환자도 있다. Tacrolimus의 흡수율과 생체이용률은 이식장기의 종류와는 상관없이 환자에 따라 다양하게 나타난다.¹²⁾ 공복 또는 1시간 식전이나 2-3시간 식후에 흡수율이 가장 높게 나타나며 상대적으로 음식물의 섭취는 Tacrolimus의 흡수와 생체이용률을 감소시킨다(Fig. 4).¹⁹⁾ 담즙 순환이나 담즙염의 존재여부가 생체이용률에 심각한 영향을 미치지 않으므로 경구투여로의 빠른 전환이 가능하고 Cyclosporin 제제와 마찬가지로 주사제와 캡슐제를 동시 투여하는 것은 성인 간이식환자에게 적당하지 않다. 일반적으로 비슷한 혈중농도에 도달하기 위한 경구용량은 주사용량보다 3-4배 정도 더 높는데, 약물최저혈중농도는 AUC값에 잘 일치되고 약물노출량을 정확히 반영시키므로 치료용량을 결정하

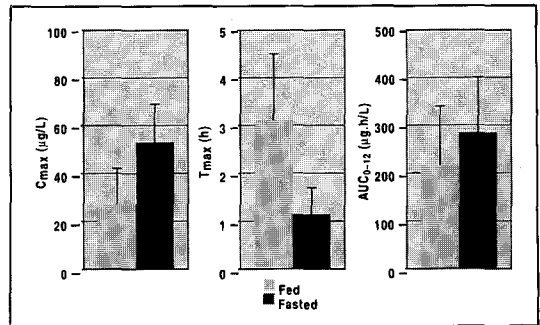


Fig. 4. Mean blood concentration time profiles of Tacrolimus following oral administration: fasted vs non-fasted state.

는데 있어 약물최저혈중농도의 사용이 가능하다.

Tacrolimus는 지용성으로 V_{ss}(a large volume of distribution at steady state)값은 대략 1300 L로써 세포 내에 광범위하게 분포되나 혈액에서의 V_{ss}값은 4.8 L로 혈액량과 비슷하므로 투약후 혈중농도는 매우 높게 나타난다. 약 72%-99%가 혈장단백질과 결합하지만 Cyclosporin과는 달리 혈장의 lipoprotein fraction과는 별로 연관성이 없다. 또한 혈장단백질과의 결합이 >50 µg/L의 농도에서 포화되며 주로 albumin 및 α₁-acid glycoprotein과 결합한다. 동물의 경우 주로 폐, 비장, 심장, 신장, 췌장, 뇌, 근육 및 간에 분포하고, 태반을 통과하며 모유에서도 검출되었다.¹²⁾

Tacrolimus는 경구 및 정맥투여후에 주로 간에서 Cytochrome P450 3A enzyme system에 의해 대사되는데 demethylation과 hydroxylation이 주된 대사경로이다. 따라서 Cytochrome P450 3A enzyme system에 의해 대사는 약물들과의 상호작용이 가능하므로 이런 약물들과 함께 사용할 때는 주의를 요한다. Cytochrome P450 3A enzyme system에 의해 생성되는 대

사물들은 대략 15종류가 있는데 이들중 13-O-demethyl-tacrolimus가 주된 대사물이며 활성형 대사물은 31-O-demethyl-tacrolimus (Fig. 1)이다.

동물실험에 의하면 Tacrolimus 대사물의 주된 배설 경로는 담즙이다.¹²⁾ 간이식 환자의 경우 clearance가 정상적인 간기능을 가진 환자에 비해 감소하는데, renal clearance는 total body clearance의 1% 미만이며 정맥투여량 가운데 1% 미만만이 대사되지 않은 형태로 뇨로 배설된다. Elimination half-life ($T_{1/2}$)는 간이식 환자의 경우 11.7 hrs, 신장이식환자의 경우 15.6 hrs 이며 total body clearance는 간이식환자의 경우 4.05 L/hr, 신장이식환자의 경우는 6.7 L/hr이다. 또한 간 또는 신장이식을 받은 소아는 initial dose의 복용량을 성인보다 1.5-2배의 고용량으로 복용해야 하는데 이것은 소아의 약물제거율이 성인보다 더 높기 때문이다.¹²⁾

V. Clinical Efficacy

Tacrolimus는 간이식 및 신이식 환자에게 이식수술 후 바로 투여하는 일차적 치료제인 동시에 급성 거부반응이나 약물의 독성에 대한 구제적 치료로 쓰일 수 있다. 그밖에 여러가지 다양한 형태의 이식수술, 예를 들면 심장, 폐, 심장-폐, 체장, 신장-체장 및 소장이식에 도 사용하고 있으며 골수이식 후 이식편대숙주질환 (GVHD) 예방효과도 가지고 있다. 급성 거부반응의 예방효과와 스테로이드 사용량의 감소 면에서 Cyclosporin 보다 우수한 것으로 나타났다. 유럽과 미국의 대규모 무작위 간이식 시험에 의하면, 만성 거부반응 역시 Tacrolimus를 투여한 환자에서 발병률이 낮게 나타났다.^{20,21)} 그러나, 환자생존률 및 장기생존률은 두 약물이 유사하였는데 환자생존률이 Tacrolimus-80%와 Cyclosporin-75%에 달했으며 Cyclosporin을 복용한 환자들이 치료도중에 심각한 저항성 거부반응을 나타낼 경우 Tacrolimus로 전환하여 치료하였다. Cyclosporin 투여시 다모증, 잇몸비대증, 변비, 고지혈증, 고콜레스테롤혈증 등의 발생과 특히, 심장이식 환자의 경우에 고혈압 발병률이 매우 높는데 이러한 부작용들이 문제 될 수 있는 환자들에게 있어 Tacrolimus는 매우 유용하며 steroid-resistant 거부반응과 OKT3에 반응하지 않는 난치성 거부반응에 효과가 있는 것으로 나타났다.^{22,23)}

VI. Tolerability

Tacrolimus와 관련된 부작용은 약물의 최적용량에

매우 큰 영향을 미친다. 현재 사용되는 용량은 초기 임상시험 동안에 사용된 양보다 훨씬 적는데 이것은 여러 부작용을 최소화하기 위한 것이다. 거부반응 및 독성발현 비율은 약물의 최저 혈중농도와 관련이 있으므로 최저혈중농도(C_{10})를 0.5-2.0 ng/ml가 되도록 조절하는 것이 매우 중요하다. 이식의 종류가 부작용에 심각한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났으며, 치료 후 1년이 지나자 새로운 부작용을 거의 경험하지 못했다.

Tacrolimus 부작용은 Cyclosporin과 같은 다른 면역억제제들이 일반적으로 가지고 있는 것과 비슷한다.²⁶⁾ 신경독성, 신독성, 감염과 압 발병율의 증가, 당뇨, Epstein-Barr virus와 연관된 림프구증식성 질환을 일으킬 수 있다.³⁾ 가장 일반적으로 나타나는 부작용은 진전, 두통, 설사, 오심 및 신기능 이상이며 고칼륨혈증, 저마그네슘혈증 및 고노산혈증이 보고되었고,¹⁹⁾ 심각한 감염(Cytomegalovirus infection, Pneumonia, Sepsis)들의 발병률이 다른 면역억제제에 비해서 낮게 나타났으나 감염에 따른 위험이 크므로 주의해야 한다.

신이식 환자의 경우 당뇨병이 18%에 달했으나, 인슐린 투여로 회복되어 최종적으로 10% 정도의 환자만이 남아 있었다.²⁷⁾ 이식환자에게 고혈압은 일반적으로 나타나는 합병증으로 Tacrolimus를 복용하는 대부분의 환자는 그 증상이 매우 경하게 나타나지만 때에 따라서 항고혈압 치료를 필요로 한다. 심혈관계 질환은 Cyclosporin과 유사하게 보고되었는데 협심증은 Tacrolimus 투여에서, 부정맥은 Cyclosporin투여에서 더 많이 보고되었다.

Tacrolimus의 overdose에 대해서는 잘 알려져 있지 않으며 약물의 과용량을 피하기 위해서는 혈중농도의 측정과 함께 과용량으로 인한 증상들을 파악하여야 하는데 특히, 간기능이 저하되어 있거나 다른 면역억제제로부터 Tacrolimus로 전환하여 치료하는 경우에는 더욱 주의해야 한다. 과용량의 증상으로는 nephrotoxicity, neurotoxicity, diabetes mellitus, hypertension, electrolyte disturbances 등이 있다. Tacrolimus의 antidote는 현재 존재하지 않으며 과용량시 일반적인 보조요법과 대증요법만이 가능하다.

소아는 성인보다 고용량이 필요하나 tolerability는 성인과 소아가 유사하며 림프구증식성 질환에 대한 위험성은 소아가 더 크지만,³⁾ 소아 환자의 약물에 대한 경험이 증가함에 따라 그 비율이 감소하고 있다.

*In vitro*와 동물실험에서 Tacrolimus사용이 적정치료 용량에서는 mutagenicity, carcinogenicity, teratogeni-

city에 직접적인 영향을 미치지 않는 것으로 나타났으나 사람에게 있서는 Tacrolimus 또는 macrolide계열의 약물에 과민증이 있는 환자, K⁺-sparing diuretics를 투여 중인 환자, 임부 및 수유부에 대한 사용을 금하고 있다.

VII. Dosage and Administration

신장이식후 거부반응을 억제하기 위하여 일반적으로 신이식 2일 전부터 1회 0.15 mg/kg으로 1일 2회 경구투여하고, 수술 후 초기에 1회 0.15 mg/kg으로 1일 2회 경구투여한 후 서서히 감량한다. 유지용량은 1회 0.06 mg/kg을 1일 2회 경구투여하는 것을 표준으로 하지만 환자의 증상과 부작용의 발현에 따라 적절히 조정해야 한다.

간장이식시에는 보통 초기에 1회 0.15 mg/kg으로 1일 2회 경구투여한다. 이후 서서히 줄여나가 1일 0.10 mg/kg을 투여하는 것을 표준으로 하되 환자의 증상과 부작용의 발현에 따라 적절히 증감한다.

경구투여에 따른 흡수가 일정하지 않아 개인차가 있으므로 환자의 상태에 따라 혈중농도를 측정하여 최저혈중농도(C₀)를 0.5-2.0 ng/ml로 유지하도록 투여량을 조절한다. 특히 이식 수술 직후나 투여시작 직후에는 자주 혈중농도를 측정하는 것이 바람직하며, 신장질환 환자에서의 투여시 Tacrolimus가 대부분 간에서 대사되므로 비록 용량조절이 필요없다 하더라도 신장기능의 monitoring은 반드시 필요하며, 간기능 저하환자는 투여량의 하향조절이 꼭 필요하다.

Tacrolimus는 정맥투여에서 경구투여로의 전환이 용이하므로 장기적 정맥투여로 인한 환자의 morbidity와 hospitalization을 감소시킬 수 있다. 또한 acute, chronic, refractory acute, corticosteroid-resistant acute rejection에 단독요법 또는 병용요법으로 사용할 수 있으며, corticosteroid의 투여량을 현저히 감소시킬 수 있어 약물부작용을 감소시킬 수 있다. 이러한 corticosteroid 투여량의 감소는 성장기 소아환자에게 있어서 중요한 장점이 될 수 있다. 또한, 이식장기의 기능 및 생존률이나 환자의 생존률을 증가시키는 것으로 나타나며, 기존의 면역억제제 사용에 따른 문제점이 나타나는 여러 환자들의 치료 및 삶의 질적인 향상에 많은 도움이 되는 새로운 면역억제제로 사료된다.

Reference

1. Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. I. Fermentation, isolation, and physicochemical and biological characteristics. *J Antibiot* 1987; 40: 1249-55.
2. Tanaka H, Kuroda A, Marusawa H, et al. Physicochemical properties of FK-506, a novel immunosuppressant isolated from *Streptomyces tsukubaensis*. *Transplant Proc* 1987 Oct; 19(Suppl) 6: 11-6.
3. Peters DH, Fitton A, Plosker GL, et al. Tacrolimus. A review of its pharmacology, and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation. *Drugs* 1993 Oct; 46: 746-94.
4. Michael W, Uwe C. A risk-benefit assessment of tacrolimus in transplantation. *Drug safety* 1995; 12(5): 348-57.
5. Goto T, Kino T, Hatanaka H et al. FK 506: historical perspectives. *Transpl Proc* 1991; 23(6): 2713-7.
6. Honbo T, Kobayashi M, Hane K, Haka T, Ueda Y. The oral dosage form of FK-506. *Transpl Proc* 1987; 14(5; Suppl 6): 17-22.
7. Peters DH, Fitton A, Plosker GL, Faulds D. Tacrolimus: a review of its pharmacology, and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation. *Drugs* 1993; 46(4):746-94.
8. Fruman DA, Klee CB, Bierer BE, Burakoff SJ. Calcineurin phosphatase activity in T lymphocytes is inhibited by FK 506 and cyclosporin A. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 3686-90.
9. Clipstone NA, Crabtree GR. Identification of calcineurin as a key signalling enzyme in T-lymphocyte activation. *Nature* 1992; 357: 695-7.
10. OKeefe SJ, Tamura J, Kincaid RL, Tocci MJ, O'Neill EA. FK506- and CsA-sensitive activation of the interleukin-2 promoter by calcineurin. *Nature* 1992; 357: 692-4.
11. Flanagan WN, Corthesy B, Bram RJ, Crabtree GR. Nuclear association of a T-cell transcription factor blocked by FK-506 and cyclosporin A. *Nature* 1991; 352: 803-7.
12. Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus. *Clin Pharmacokinet* 1995 Dec; 29: 404-30.
13. Firdaous I, Hassoun A, Otte JB, et al. HPLC-microparticle enzyme immunoassay specific for tacrolimus in whole blood of hepatic and renal transplant patients. *Clin Chem* 1995 Sep; 41: 1292-6.
14. Gonschior A-K, Christians U, Winkler M, et al. Simplified high-performance liquid chromatography-mass spectrometry assay for measurement of tacrolimus and its metabolites and cross-validation with microparticle enzyme immunoassay. *Ther Drug Monit* 1995 Oct; 17: 504-10.
15. Taylor PJ, Jones A, Balderson GA, et al. Sensitive, specific quantitative analysis of tacrolimus (FK506) in blood by liquid chromatography electrospray tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 1996 Feb;

1. Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, et al. FK-506,

- 42: 279-85.
16. Winkler M, Christians U, Baumann J, et al. Evaluation of the Pro-Trac tacrolimus monoclonal whole-blood enzyme-linked immunosorbent assay for monitoring of tacrolimus levels in patients after kidney, heart, and liver transplantation. *Ther Drug Monit* 1996 Dec; 18: 640-6.
 17. Lee JW, Sukovaty RL, Farmen RH, et al. Tacrolimus (FK506): validation of a sensitive enzyme-linked immunosorbent assay kit for and application to a clinical pharmacokinetic study. *Ther Drug Monit* 1997 Apr; 19: 201-7.
 18. MacFarlane G, Scheller D, Ersfeld D, et al. A simplified whole blood enzyme-linked immunosorbent assay (ProTrac II) for tacrolimus (FK506) using proteolytic extraction in place of organic solvents. *Ther Drug Monit* 1996 Dec; 18: 698-705.
 19. BeDell LS, editor. *Mosbys Complete Drug Reference. Physicians GenRx.* 7th ed. St. Louis (MO): Mosby, 1997; 1945-8.
 20. The US multicenter FK 506 liver study group. A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *N Engl J Med* 1994; 331: 1110-5.
 21. European FK 506 multicenter liver study group. Randomized trial comparing tacrolimus (FK 506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. *Lancet* 1994; 344: 423-8.
 22. Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet J-P, et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection. *Transplantation* 1997; 64 (3): 436-43.
 23. McDiarmid SV, Busuttil RW, Ascher NL, et al. FK506 (tacrolimus) compared with cyclosporine for primary immunosuppression after pediatric liver transplantation: results from the U.S. Multicenter Trial. *Transplantation* 1995 Feb 27; 59: 530-6.
 24. Ellis D, Shapiro R, Jordan ML, et al. Comparison of FK506 and cyclosporine regimens in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 193-200.
 25. Lewis WD, Jenkins RL, Burke PA, et al. FK 506 rescue therapy in liver transplant recipients with drug-resistant rejection. *Transpl Proc* 1991; 23: 2989.
 26. Caroline MS, Karen LG, Jane CG. Tacrolimus: An update of its pharmacology and clinical efficacy in the management of organ transplantation. *Drugs* 1997 Dec; 54 (6): 925-75.
 27. Shapiro R, Jordan ML, Scantlebury VP, et al. A prospective, randomised trial of FK 506/prednisolone vs FK 506/azathioprine/prednisolone in renal transplant patients. *Transplant Proc* 1995 Feb; 27: 814-7.