

아시아인 대상 신약개발에서 마모셋(Common Marmoset) 모델의 생리·약동학적 부적합성 및 비임상 대체 전략 평가 보고서

비임상 신약개발 전략 연구팀

2026년 7월 23일

1. Executive Summary (요약)

본 리포트는 동아시아인(한국, 일본, 중국) 특화 신약개발 과정에서 마모셋(*Callithrix jacchus*) 모델의 비임상 적합성을 종합 평가합니다. 분석 결과, 마모셋은 소형 크기와 원활한 번식력에도 불구하고 **대사 효소 결손(*CYP2C9*)**, **키메라 현상에 따른 면역 변동성**, **극소 체중으로 인한 채혈 및 용량 산정 한계** 등으로 인해 아시아인 대상 신약의 정량적 약동학(*PK/TK*) 및 *GLP* 독성 평가 모델로 **부적합한** 것으로 결론 내려졌습니다. 글로벌 가이드라인(*ICH S6*)에 부합하고 정밀한 인체 예측성을 확보하기 위해서는 구대륙 원숭이인 **게잡이원숭이(*Cynomolgus Macaque*)** 모델 활용이 필수적입니다.

2. 서론 (Introduction)

동아시아인은 약물 대사 효소 유전자 다형성(예: *CYP2C19* Poor Metabolizer 비율 15-20%) 및 질환 유전체 표적에서 서구인과 뚜렷한 생리적 차이를 보입니다. 비임상 영장류(*NHP*) 모델은 인체 임상시험 진입 전 안전성과 유효성을 검증하는 핵심 단계입니다. 최근 소형 영장류인 마모셋의 활용 가능성이 검토되었으나, 인체 약물 대사 모사율 및 면역학적 동질성 부족으로 인한 정량적 외삽(*Extrapolation*) 실패 사례가 보고되고 있습니다.

3. 마모셋 모델의 치명적 부적합성 및 과학적 한계

(1) 약물 대사 효소 결손 및 약동학(*PK*) 왜곡

- ***CYP2C9* 유전자 생물학적 결손:** 마모셋은 인간 및 게잡이원숭이와 달리 *CYP2C9* 효소가 아예 존재하지 않으며, 이를 마모셋 고유의 *CYP2C19* 효소가 대체 대사합니다 (*Uno et al., Xenobiotica*).
- **아시아인 *PK* 정량 예측 불가능:** 동아시아인에 빈번한 *CYP2C19* 다형성 변이 약물 및 *CYP2C9* 대사 약물의 비임상 평가 시, 마모셋 데이터는 인체 대사율을 현저히 왜곡(*Over/Underestimation*)하여 임상 실패 위험을 극대화합니다.

(2) 혈액 키메라 현상(*Hematopoietic Chimerism*)에 따른 면역 재현성 상실

- **자연 혈액 키메라 상태:** 마모셋의 95% 이상은 태아 시기 태반 혈관 융합으로 인해 이란성 형제의 혈액 줄기세포를 공유하는 키메라로 태어납니다 (*Gengozian et al., Transplantation*).
- **면역원성(*ADA*) 평가 불가:** 이로 인해 형성된 *T/B* 세포 면역 관용(*Immunological Tolerance*)은 항체 치료제, *RNA* 치료제, *ADC* 투여 시 개체 간 항약물항체(*ADA*) 생성 및 면역독성 반응의 변동성을 유발하여 비임상 데이터의 신뢰성을 떨어뜨립니다.

(3) 극소 체중(300-500g)에 따른 물리적·규제적 한계

- **연속 채혈 및 *TK* 프로파일 산정 불가:** 마모셋의 전혈량은 약 20-30mL에 불과하여 *GLP* 규격에 따른 다점 연속 채혈(*Serial sampling*) 시 빈혈 및 체중 감소를 유발합니다.

- **임상 제형·용량 스케일링 제한:** 고농도 바이오의약품이나 투약 용적이 큰 제형을 물리적으로 투여할 수 없어 임상 투여 용량(Human Equivalent Dose) 환산이 어렵습니다.

4. 게잡이원숭이 vs. 마모셋 비임상 적합성 비교

평가 항목	마모셋 (Marmoset)	게잡이원숭이 (Cynomolgus)
계통발생학적 분류	신대륙 원숭이 (남미)	구대륙 원숭이 (아시아/아프리카)
CYP2C9 효소	결손 (CYP2C19가 대체)	보유 (인간과 우수한 동질성)
면역 상태	자연 혈액 키메라 (변동성 극대)	단일 면역계 (높은 재현성)
성체 체중 / 채혈	300 500g (연속 채혈 심각한 제한)	3 7kg (GLP 연속 채혈 완벽 지원)
ICH S6 가이드라인	규제기관 부적합 판정 가능성 높음	글로벌 Standard 승인 모델

5. 아시아인 특화 신약개발 최적 비임상 전략

1. **게잡이원숭이(Cynomolgus Macaque) 중심의 비임상 체계 확립:** 인간 표적 단백질 상호동등성이 높고 약물 대사 경로가 보존된 게잡이원숭이를 메인 NHP 평가 모델로 설정해야 합니다.
2. **인간화 마우스 및 In vitro 대사 평가 연계:** CYP2C19 아시아인 유전형을 모사한 인간화 마우스 모델 및 인체 간세포(Primary Human Hepatocytes) 데이터와의 병용 검증.

6. 주요 참고 문헌 (References)

- [1] Uno Y, et al. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing cytochrome P450 enzymes in cynomolgus and rhesus monkeys and common marmosets. *Xenobiotica*. 2018;48(11):1085-1095.
- [2] Uehara S, et al. Novel Marmoset Cytochrome P450 2C19 efficiently metabolizes human P450 2C9/19 substrates. *Drug Metab Dispos*. 2015;43(11):1641-1648.
- [3] Gengozian N, et al. T- and B-lymphocyte chimerism in the marmoset. *Transplantation*. 1980;30(3):173-178.
- [4] ICH Expert Working Group. ICH S6(R1) Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals. FDA Guidance Document, 2011.