



## 고질적인 호산구성 천식치료제 Nobel Drug, anti-IL5 항체 누칼라

저자 **최병철**

약학정보원 학술자문위원

### 머리말

GSK 누칼라(Nucala<sup>®</sup>, 성분명: mepolizumab)는 세계 최초의 anti-IL5 항체로 인간화 단클론항체(humanized monoclonal antibody, IgG1 kappa)이며, 미 FDA 승인에 이어 국내에서는 2016년 4월 ‘치료 시작 시 혈중 호산구 150cells/ $\mu$ l 이상 또는 치료 시작 전 12개월 이내에 혈중 호산구 300cells/ $\mu$ l 이상의 중증 호산구성 천식을 앓고 있는 성인 환자에게 천식치료의 추가 유지요법’으로 승인되었다.



Nucala<sup>®</sup>(mepolizumab)

호산구(eosinophil)는 알레르기 질환 등 다양한 염증 질환의 병태 생리에 관여하는데, 다양한 자극에 반응하여 혈관으로부터 염증 부위로 이동하여 cytokine을 분비한다. 이는 기도의 염증 반응을 일으켜 기도의 특징적인 구조를 변화시키고 비가역적 기도협착을 일으킨다.

최근 전(前)호산구성(pro-eosinophilic) cytokine인 IL-5 등을 표적으로 한 생물학적제제의 개발이 활발해지고 있다. 현재 anti-IL5 항체인 GSK 누칼라(mepolizumab)를 선두로 하여 테바(Teva) 신퀘어(Cinqair<sup>®</sup>, 성분명: reslizumab), lebrikizumab 등이 있고, anti-IL13 항체로 tralokinumab 및 benralizumab 등이 있으며, anti-IL4 & IL13 항체로 dupilumab 등이 미 FDA에서 승인(누칼라, 신퀘어)되었거나 승인 절차 중에 있다.

누칼라는 호산구성 천식에 사용하는 첫 단클론항체로 IL5 수용체의 알파-체인에 결합하는 IL5 항체이다. 신퀘어도 인간화 anti-IL5 IgG4k 항체로 2015년 12월 미 FDA로부터 18세 이상의 호산구성 천식 치료에 승인된 바 있다.

2007년 개발된 최초의 생물학적제제 omalizumab이 알레르기 천식에 사용된 이래, 중증의 천식 치료를 위한 생물학적제제의 개발이 줄을 잇고 있다. 수년 후 이 약제들이 임상 현장에서 고질적인 호산구성 천식 치료에 좋은 결과를 도출하길 기대한다.

## 천식이란 무엇인가?

천식은 만성 기도염증을 특징으로 다양한 임상 양상을 나타내는 질환이며, 가역적인 호기 시 기류제한과 함께 시간에 따라 중증도가 변하는 천명, 호흡곤란, 가슴 답답함, 기침과 같은 호흡기 증상의 병력이 있는 질환으로 정의된다. 기도의 만성 염증은 여러 세포와 다양한 매체들이 관여하는데, 아토피와 같은 유전적인 요인과 바이러스, 알레르기 항원, 직업적 노출 등 다양한 원인에 의해서 발생한다. 가역적인 기류제한은 대부분 치료에 의해서 회복이 되지만 자연적으로 회복될 수도 있다.

따라서 천식은 반복적인 증상, 기류제한, 기도과민성, 만성염증 등이 상호작용하여 천식의 임상 증상과 중증도, 치료에 대한 반응을 결정한다. 대부분 가역적인 기류제한이 일어나지만, 오래 지속되면 기도개형이 일어나 비가역적인 기류제한이 발생할 수 있으며 고령 환자에서는 만성폐쇄성폐질환과의 감별이 필요하다.

## 천식은 어떻게 발생하는가?

천식은 다양한 염증세포와 매개체들이 관여하는 기도의 염증질환으로 특징적인 병태생리의 변화를 보이고, 이런 염증반응은 기도과민성 및 천식 증상과 밀접한 연관성을 가지고 있다. 하지만, 기도염증의 정도와 천식의 중증도 사이의 연관성은 명확하게 밝혀지지 않았다. 기도염증은 상기도와 비강을 포함한 기도 전체에 영향을 주지만, 생리적 효과는 주로 중간 크기의 기관지에서 두드러지며, 임상 양상이나 연령에 관계없이 비슷하게 나타난다.

전형적인 천식은 비만세포 활성화, 활성화된 호산구 수 및 자연살해T세포(natural killer cell, NK cell), Th2 세포 등 T림프구의 수 증가 등으로 매개체가 분비되어 염증 양상이 나타난다. 또한, 기도를 구성하는 세포가 염증 매개체를 생성하며, 다양한 기전에 의해 염증을 지속시킨다.

따라서 천식은 기도염증과 함께 기도의 특징적인 구조를 변화(기도개형, airway remodeling)시킨다. 기도개형은 질환의 중증도와 연관이 있으며, 비가역적 기도협착을 가져오기도 한다.

## 천식치료에 어떤 약제들이 사용되는가?

천식 치료약제는 조절제와 증상완화제로 나누며, 조절제는 항염증 효과를 통해 천식 증상이 조절되도록 규칙

적으로 사용하고, 증상완화제는 신속히 기도를 확장하여 증상을 개선시키는 약제로 필요할 때만 사용한다. 또한 이 약제들의 제형은 흡입제, 경구제, 주사제, 패취제 등 다양하다. 그중 주로 사용하는 흡입제는 직접 기도에 전달되어 고농도의 미세 성분의 약제가 기도점막으로 투여되므로, 전신 부작용을 최소화할 수 있다는 장점이 있다.

## ■조절제

### ▲흡입용

- 흡입스테로이드제(inhaled corticosteroid, ICS)

ICS는 지속성 천식의 치료 약제 중 가장 효과적인 항염증 약제로 가능한 모든 천식환자에서 사용할 수 있다. ICS는 천식 증상을 감소시키고 폐 기능을 개선시켜 삶의 질을 호전시킨다. 또한 기도 염증을 조절하여 기도 과민성, 악화의 빈도 및 중증도 천식으로 인한 사망을 감소시킨다. 그러나 천식을 완치시키지는 못하며 상당수의 환자에서 ICS를 중단하면 수주에서 수개월 내에 다시 천식 증상이 악화될 수 있다.

- 흡입스테로이드제와 흡입지속성베타작용제 복합제(inhaled corticosteroid/long-acting  $\beta_2$ -agonist, ICS/LABA)

중간 용량 ICS로 시작하여 천식 조절이 안되면 LABA를 추가할 수 있다. LABA 추가 요법이 ICS 단독 요법에 비해 천식 조절 상태에 더 빨리 도달한다. 따라서 천식 증상과 야간 증상을 감소시키고 천식 악화의 발생을 줄이면서 폐 기능을 호전시킨다. 아울러 SABA의 사용을 감소시키고 ICS의 용량을 줄일 수 있다.

### ▲전신용

- 경구스테로이드제(oral corticosteroid, OCS)

천식이 조절이 잘 되지 않는 경우, OCS를 장기간(2주 이상) 사용하는 경우가 있다. 그러나 부작용의 위험이 크기 때문에 가능한 한 장기간 사용을 피해야 한다. 천식 환자에서 OCS의 사용에 비해 장기간 ICS의 사용이 치료 지수(therapeutic index)가 더 좋은 것으로 알려져 있다. 만일 장기간 OCS의 사용이 필요하다면, 전신 부작용을 최소화하도록 노력해야 한다.

- 류코트리엔수용체 길항제(leukotriene receptor antagonist, LTRA) : montelukast(싱굴레어, Singulair®), pranlukast(오논, Onon®), zafirlukast(아콜레이트, Accolate®)

LTRA는 약간의 기관지 확장효과와 함께 기침을 줄이고 폐 기능을 호전시키며, 기도 염증 및 천식 악화를 감소시킨다. 따라서 경증 지속성 천식환자에서 ICS 대신 사용할 수 있으나, LTRA의 단독 사용은 저용량 ICS보다 효과는 적다. 그러나 초기 유지 치료에서 ICS를 원하지 않거나, 사용할 수 없는 환자, ICS에 심한 부작용을 보인 환자 혹은 알레르기성 비염을 동반한 환자 등의 경우 초기 유지치료로 사용할 수 있다. 특히 아스피린 과민성 천식환자에서 도움이 될 수 있다.

- Anti-IgE 항체 : omalizumab(졸레어, Xolair<sup>®</sup>)

Omalizumab은 2007년 국내에 승인을 받은 anti-IgE 항체로 혈청 IgE 농도가 상승한 환자에서 제한적으로 사용할 수 있는 최초의 생물학적제제이다. 본 약제는 ICS와 LABA로 천식조절이 되지 않고 혈청 IgE가 상승되어 있는 심한 알레르기성 천식 환자에서 사용할 수 있으며, 증상 악화, 증상완화제 사용 횟수 및 스테로이드의 용량을 감소시킨다. 본 약제는 IgE의 Fcε 수용체 1 (FcεRI)과 결합하는 부위에 작용하여 혈중 내 IgE의 수치를 낮추며 IgE와 수용체의 결합을 차단하여 염증세포의 탈과립을 억제한다.

## ■증상완화제

### ▲흡입용

- 흡입속효성베타작용제(inhaled short-acting  $\beta_2$ -agonist, SABA)

SABA는 천식의 급성 악화 시 기도 폐쇄를 완화하거나 운동유발 천식 환자에서 운동 전 처치로서 일차적으로 사용할 수 있다. SABA의 사용이 증가하면(특히 매일 사용하는 경우) 치료 단계를 높이는 것을 고려하여야 한다. 또한 SABA를 사용해도 즉각적이고 지속적인 반응을 보이지 않으면 단기간의 OCS 사용을 고려하여야 한다.

SABA 정량흡입기(metered dose inhaler, MDI)는 생명을 위협하지는 않을 정도의 급성악화에 사용할 수 있으며, 네불라이저(nebulizer)는 생명을 위협할 정도의 급성악화에 사용하는 것이 추천된다.

- 흡입속효성항콜린제(inhaled short-acting muscarinic antagonist, SAMA)

SAMA는 천식 환자에서 기관지확장제로 사용하며, SABA에 비하여 증상 완화 약제로서의 효과는 크지 않지만, 급성 천식에서 SAMA와 SABA를 같이 사용한 연구들을 메타분석한 연구에서 SAMA의 추가는 약간의 폐 기능 개선 효과가 있고 입원의 필요성을 유의하게 줄였으며 회복 기간을 단축시킬 수 있었다.

## ■기타 약제

### ▲흡입용

- 흡입지속성항콜린제(inhaled long-acting muscarinic antagonist, LAMA)

LAMA는 천식 조절이 되지 않는 성인 환자들을 대상으로 시행한 한 연구에서 salmeterol과 비슷한 기관지 확장 효과를 보였고, 또 다른 연구에서는 ICS와 LABA로 조절이 되지 않는 천식환자에 tiotropium을 추가했을 때 폐 기능을 호전시켰다. 급성 악화의 위험이 높은 중증 천식 환자를 대상으로 1년간 tiotropium을 사용 시 폐 기능을 호전시켰으며 악화의 위험을 21% 감소시켰다. 따라서 ICS/LABA 사용에도 잘 조절이 되지 않는 천식 환자에서 tiotropium의 추가를 고려할 수 있다.

### ▲전신용

- xanthine 유도체 : theophylline

Theophylline은 기관지확장제로서 일부 항염증 효과가 있다. 장기간 사용하는 조절제로서 효능에 대한 연구

는 부족하며, 일차적 조절제로서의 역할은 제한적이다. 그러나 ICS를 사용해도 천식 조절이 되지 않는 환자들에 대해서 추가 약제로 사용을 고려할 수 있다.

#### • 베타작용제

속효성경구베타작용제는 흡입제를 사용할 수 없는 극소수의 환자에게 고려할 수 있으나 부작용이 많다. 지속성경구베타작용제는 추가적인 기관지 확장효과가 필요할 때만 매우 드물게 사용할 수 있다. 패취형 지속성베타작용제(tulobuterol)은 기도폐쇄성 장애에 의한 호흡곤란 등 기관지 천식, 급성 기관지염, 만성 기관지염, 폐기종의 증상 완화에 사용한다.

#### 〈국내 흡입제 현황〉

| 구분                    | 성분명  | 작용<br>시간<br>(hrs) | 제품명                                | 허가사항                |      |
|-----------------------|--|-------------------|------------------------------------|---------------------|------|
|                       |  |                   |                                    | 천식                  | COPD |
| SABA<br>(증상<br>완화제)   | Salbutamol                                       | 0.2-6             | 벤토린 네불, 예보할러, 흡입액                  | O                   | -    |
|                       | Procaterol                                       | 중시간<br>형          | 메프친 스윙헬러                           | O                   | -    |
| SAMA<br>(증상<br>완화제)   | Ipratropium                                      | 0.2-6             | 아트로벤트 흡입액 유디비                      | O                   | O    |
| ICS<br>(조절제)          | Budesonide(micronized)                           | -                 | 풀미코트 레스플 분무용 현탁액, 터부헬러             | O                   | -    |
|                       | Ciclesonide                                      | -                 | 알베스코 흡입제                           | O                   | -    |
|                       | Fluticasone                                      | -                 | 후릭소타이드 네불, 디스커스 100, 250           | O                   | -    |
| ICS<br>/LABA<br>(조절제) | Fluticasone<br>/Salmeterol                       | -                 | 세레타이드 디스커스<br>세레타이드 예보할러           | 디스커스                |      |
|                       |  |                   |                                    | 100,<br>250,<br>500 | 250  |
|                       |  |                   |                                    | 예보할러                |      |
|                       |  |                   |                                    | 50, 125,<br>250     | -    |
|                       | Micronized budesonide<br>/Formoterol             | -<br>12           | 심비코트터부헬러<br>80/4.5, 160/4.5, 320/9 | 80, 160,<br>320     | 320  |
|                       | Beclomethasone<br>/Formoterol                    | -<br>12           | 포스터100/6 에이치에프에이                   | O                   | O    |
| LABA                  | Micronized fluticasone<br>/Micronized vilanterol | -<br>24           | 렐바100엘립타, 렐바200엘립타                 | 100,<br>200         | 100  |
|                       | Indacaterol                                      | 24                | 온브리즈                               | -                   | O    |
| LAMA                  | Aclidinium                                       | 12                | 에쿨리라 제뉴에어400                       | -                   | O    |
|                       | Glycopyrronium                                   | 24                | 씨브리흡입용캡                            | -                   | O    |
|                       | Tiotropium                                       | 24                | 스피리바 흡입용캡슐 등<br>스피리바 레스피맷          | O                   | O    |
|                       | Umeclidinium                                     | 24                | 인크루즈 엘립타                           | -                   | O    |

|               |                                |          |                                       |   |   |
|---------------|--------------------------------|----------|---------------------------------------|---|---|
| LAMA/L<br>ABA | Acclidinium<br>/Formoterol     | 12<br>12 | 듀어클리어 제뉴에어400/12                      | - | O |
|               | Glycopyrronium<br>/Indacaterol | 24<br>24 | 울티브로 흡입용캡슐 110/50<br>조터나 흡입용캡슐 110/50 | - | O |
|               | Umeclidinium<br>/Vilanterol    | 24<br>24 | 아노로 엘립타                               | - | O |
|               | Tiotropium<br>/Olodaterol      | 24<br>24 | 바헬바 레스피맷                              | - | O |

## 국내 천식 진료지침(2014 개정)의 주요 내용은 무엇인가?

### ▲1단계: 필요에 따른 증상완화 흡입제(SABA)

SABA는 천식 증상의 빠른 개선에 효과적이다. 그러나 증상의 빈도가 높거나 급성악화의 위험 인자(예; FEV1이 예측치의 80% 미만이거나 최근 1년 동안 급성악화가 있었던 경우)를 가진 환자에서 추가적으로 규칙적인 저용량 ICS의 사용도 고려할 수 있다.

### ▲2단계: 저용량 조절제(ICS)+필요에 따른 증상완화 흡입제(SABA)

저용량 ICS는 전반적인 천식 조절에 가장 효과적인 약물로 가능한 모든 천식환자에서 사용할 것을 권고한다. 추가적으로 필요에 따른 SABA 사용이 권고된다. 만약 ICS를 사용할 수 없거나 사용을 꺼려하는 경우, 부작용을 심하게 경험한 환자, 또는 알레르기성 비염이 동반된 환자에서 항류코트리엔제(LTRA)의 사용도 가능하다.

### ▲3단계: 한 가지 혹은 두 가지의 조절제(저용량 ICS/LABA)+필요에 따른 증상완화제(SABA 또는 저용량 ICS+formoterol)

저용량 ICS/LABA를 유지 치료로 사용하면서 필요에 따른 SABA의 사용을 권장한다. 따라서 beclomethasone/formoterol 혹은 budesonide/formoterol은 유지 치료제 및 증상완화제의 두 가지 용도로 사용할 수 있다. 저용량 ICS를 중간용량 또는 고용량 ICS로 증량할 수 있고, 또한 저용량 ICS+LTRA(혹은 저용량 서방형 theophylline)을 함께 사용해 볼 수 있으나 LABA제를 추가하는 것보다 효과가 적다.

### ▲4단계: 두 가지 이상의 조절제(중간 혹은 고용량 ICS+LABA)+필요에 따른 증상완화제(SABA 혹은 저용량 ICS+formoterol)

저용량 ICS/LABA와 필요에 따른 SABA를 사용함에도 불구하고 잘 조절되지 않으면, 중간용량 ICS/LABA를 고려할 수 있다. 고용량 ICS/LABA를 사용할 수 있지만, ICS 증량은 부가적 이득이 적고, 부작용 위험성이 증가한다. 고용량 ICS/LABA는 중간용량 ICS/LABA 및 혹은 항류코트리엔제(혹은 서방형 테오필린)를 3~6개월 사용하여도 천식이 잘 조절되지 않을 때에만 권장된다.

### ▲5단계: 부가적 치료+필요에 따른 증상완화제(SABA 혹은 저용량 ICS+formoterol)

부가적으로 항 IgE 치료(omalizumab)는 4단계 치료에서 잘 조절되지 않는 중등증 혹은 중증의 알레르기성 천식 환자에서 권장된다. 또한 추가적으로 저용량 OCS( $\leq 7.5$  mg/일 prednisolone 등가)의 사용은 중증 천식 환자 중 일부 환자에서 효과적일 수 있지만 종종 부작용이 동반된다. 적절한 흡입기 사용과 높은 순응도

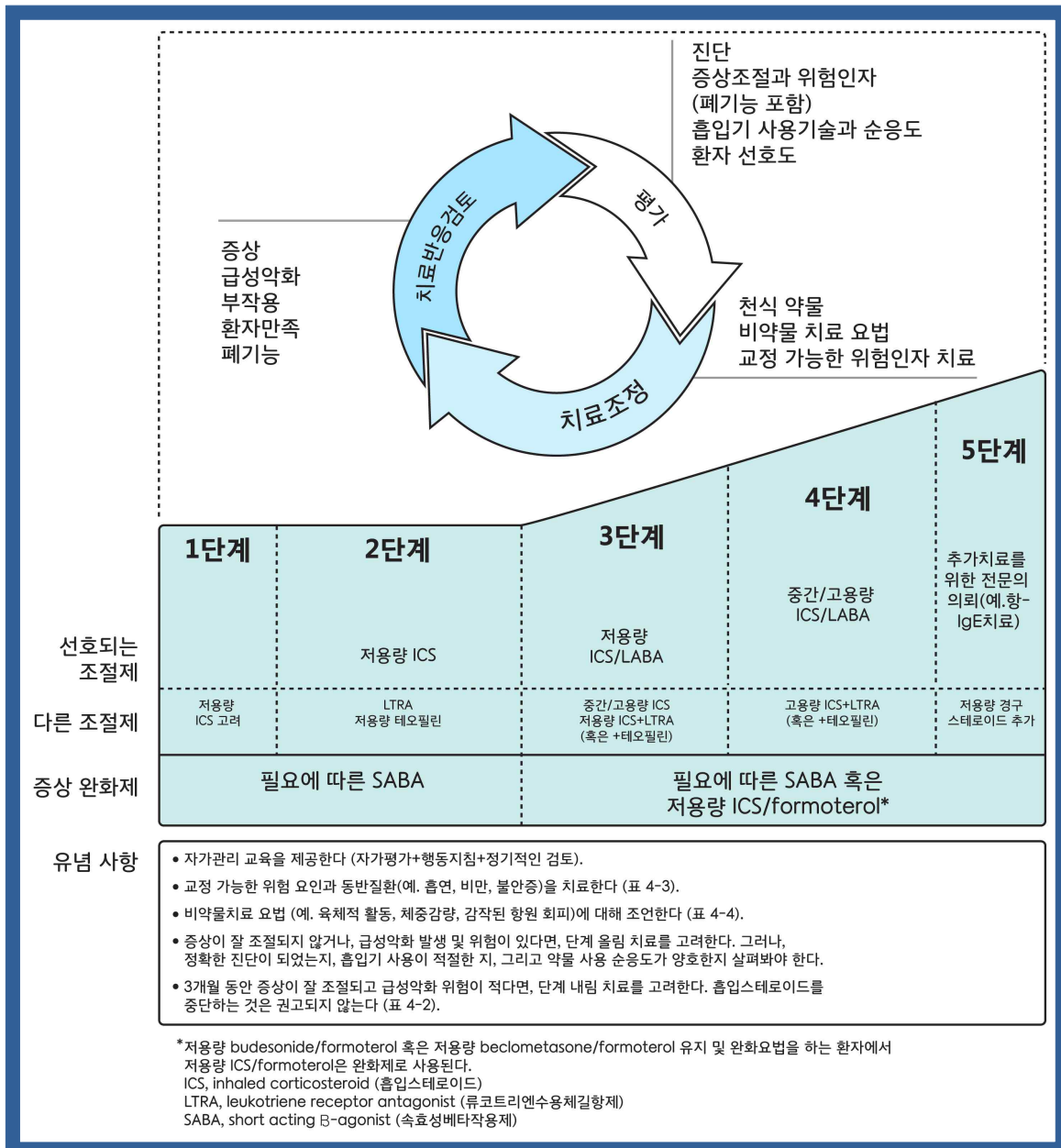


의 4단계 치료에도 불구하고 증상이 조절되지 않거나 빈번한 급성악화가 동반될 때, 그리고 다른 요인에 의한 영향이 배제된 경우에만 고려한다.

## 호산구성 천식(eosinophilic asthma)이란 무엇인가?

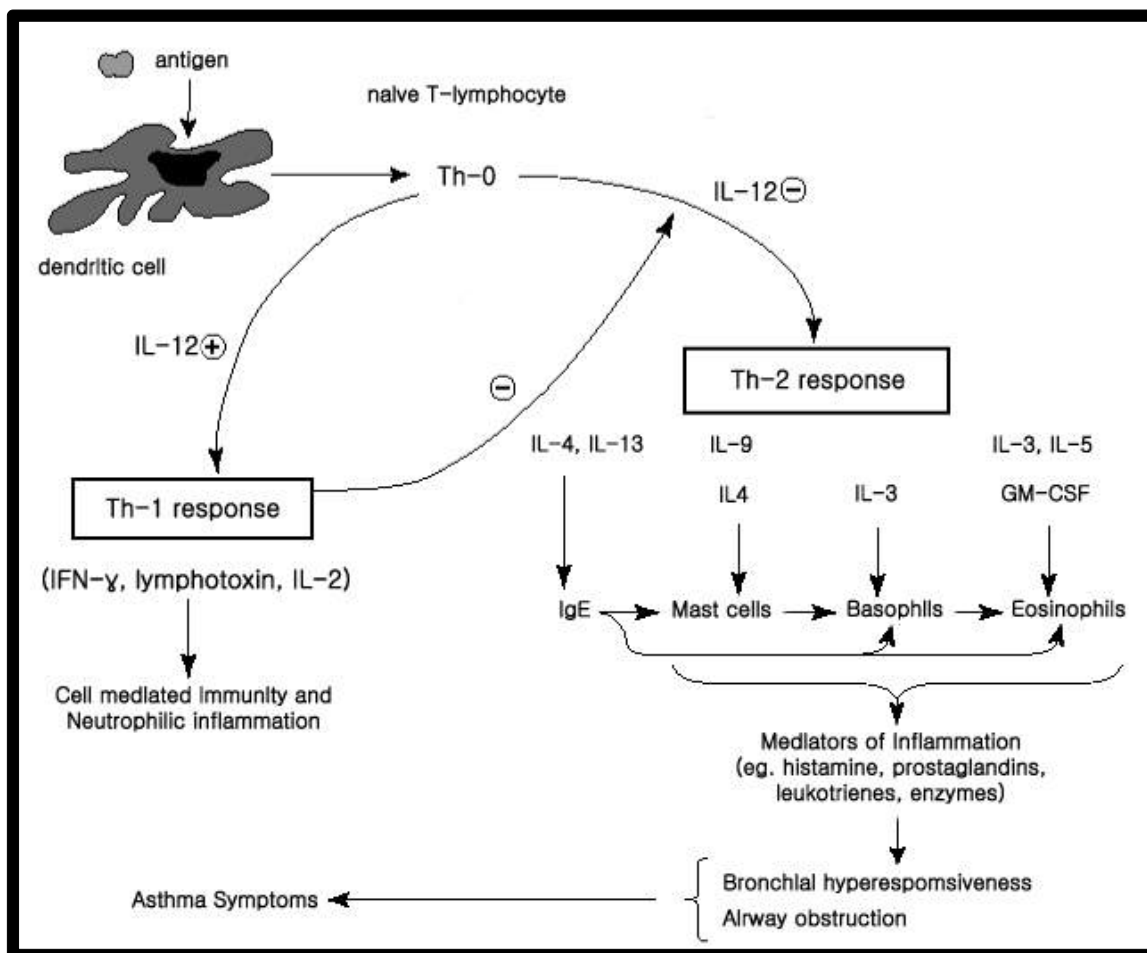
### ▲T림프구

T림프구는 Th1세포와 Th2세포로 구분하며, 천식의 염증에 중요한 역할을 한다. Th1세포는 IL-2, IFN- $\gamma$  등을 분비하여 세포 방어 기전에 관여하며, Th2세포는 IL-3, 4, 5, 6, 9, 13 등의 cytokine을 분비하여 호산구성 염증 및 B림프구의 IgE 생성을 조절하면서, 알레르기 염증반응에 관여한다.



주로 알레르기성 천식 염증 반응은 Th2세포매개로 이루어지는데, 천식환자의 경우 기도 내 T림프구 수가 증가되어 있다.

즉, 알레르기성 천식은 IgE와 관련되어 있는데, 대기 중의 알레르기 항원이 기도로 들어와 IgE를 생성하는 과정은 알레르기 항원이 항원표시세포(antigen presenting cell, APC)인 수지상세포(dendritic cell)와 결합하여 림프절로 이동하는 것으로부터 시작된다. 항원과 결합된 항원표시세포가 림프절 내의 naïve T-helper cell(Th0)에 작용하여 Th0가 Th2세포로 분화되어 각종 cytokine들을 분비한다. 이들은 각종 세포들을 자극하여 IgE 및 염증매개 물질들을 분비시켜 기관지과민성과 기도폐쇄를 일으켜 천식증상을 발생시킨다.



### ▲Cytokine

많은 염증세포(대식세포, 비만세포, 호산구, 림프구)와 상피세포 내피세포들에서 cytokine이 생성되고 분비된다. Histamine, leukotriene 등과 같은 염증 매개물질이 급성 및 아급성 염증반응과 급성악화에 중요한 역할을 하는 반면에 cytokine은 주로 만성 염증반응과 관련된다.

IL-3는 비만세포의 생존에 중요하며 IL-4는 B림프구에서의 IgE의 생성과 내피세포에서 세포부착인자(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)의 발현에 결정적인 역할을 한다. IL-13도 IL-4와 마찬가지로 IgE 생성에 중요하며 IL-5는 호산구의 분화 생존에 결정적인 역할을 한다. IL-9은 IL-4, IL-5의 반응에 대한 감수성을 증가시킨다. 대식세포와 상피세포에서 분비되는 IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , GM-CSF는 염증반응을 증폭시킨다.



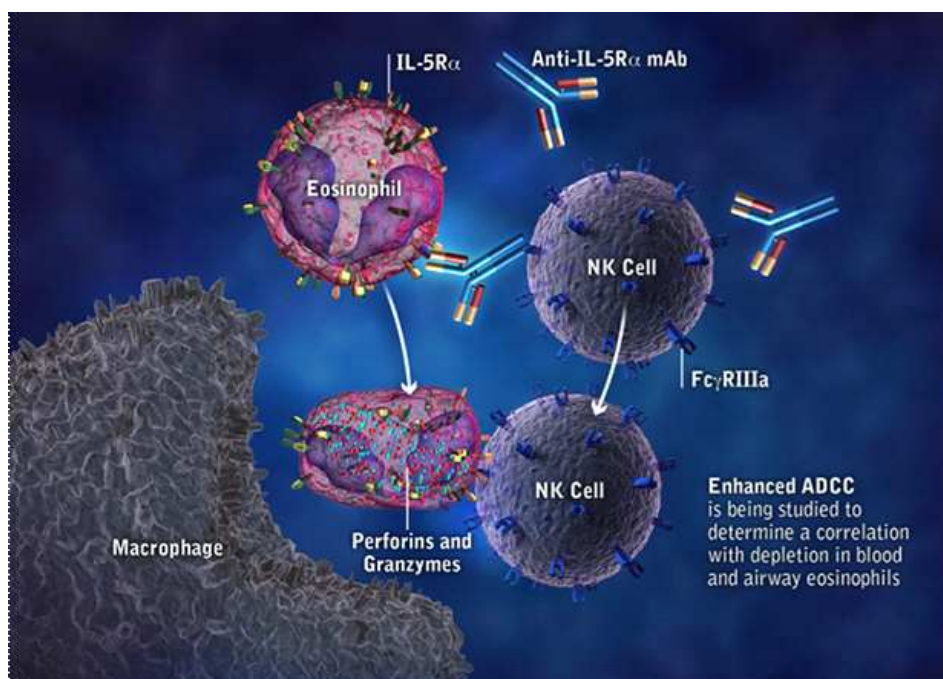
TNF- $\alpha$ 와 IL-1 $\beta$ 는 NF- $\kappa$ -B(nuclear factor  $\kappa$ B)와 AP-1(activator protein-1)을 활성화시킨다.

#### ▲Th2 cytokine(IL-5)

기도의 호산구성 염증은 천식 병인의 중요한 역할을 하며, 천식 악화의 빈도는 기도의 염증과 밀접한 관계가 있어 보인다. 호산구 염증은 Th2 cytokine에 의해 촉진된다. Th2 cytokine은 혈액과 조직 호산구의 조절에 중요한 역할을 한다.

Th2 cytokine 중 IL-5는 골수에서 호산구의 분화와 활성화를 위해 중요한 역할을 하며, 화학주성(chemotaxis), 미리 형성된 독성 과립구 단백질과 매개물질의 방출, 그리고 cytokine 합성을 초래한다. 더욱 중요한 것은 IL-5는 염증 부위에서 결정적인 생존인자 중 하나라는 점이다.

특히 IL-5의 과잉 생성은 천식을 포함한 호산구 관련 질환 환자에서 나타난다고 보고되고 있다. Th2가 주도되는 질병은 조직 호산구를 촉진하고 폐의 손상은 생검과 객담을 연구하여 정상적인 호산구가 조절되지 않는 질병의 주요 견인물질이라는 것을 보여주었다.



IL5 $\alpha$  Receptor and Anti-IL5 $\alpha$  Receptor(출처: [www.biotuesdays.com](http://www.biotuesdays.com))

#### ▲호산구(eosinophil)

호산구는 말초 백혈구(호중구, 호산구, 호염기구)의 약 2%를 차지하며 정상인에서는 5% 미만으로 관찰된다. 호산구는 정상적으로 말초 혈액에서 소량 관찰되지만, 일시적으로만 말초 혈액 내에 존재하며, 정상인에서는 주로 위장관계와 림프계 등의 조직 내에 존재한다.

호산구는 기생충 감염과 알레르기 질환 등의 다양한 염증 질환의 병태 생리에 관여한다. 다양한 자극에 반응하여 호산구는 혈관으로부터 염증 부위로 이동하게 되며, cytokine과 염증 반응에 직접적인 조절 기능을 갖는 여러 기능을 담당하고, 기도 질환을 포함한 염증 반응에서 •항원제시세포 역할 •비만세포 조절 •기도 염증 및 기도 개형을 수행한다.

- 항원제시(antigen presentation) 역할

호산구는 다양한 미생물 감염 시 항원제시세포(antigen presenting cell, APC)로서의 역할을 할 수 있다. 호산구는 T림프구의 증식, 활성화 및 Th1 또는 Th2세포의 분극화를 촉진시키는 일련의 cytokine(IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12)을 분비하며, CD4+ T-cell에서 IL-4, IL-5, IL-13의 분비를 촉진시킴이 밝혀져 있다.

#### • 비만세포 조절

호산구는 비만세포 기능의 조절 능력을 가지고 있으며, 주요기본단백질(major basic protein, MBP)에 의해 활성화되어 히스타민, PGD<sub>2</sub>, GM-CSF, TNF- $\alpha$ , IL-8을 분비한다. 또한 호산구는 신경성장인자(nerve growth factor, NGF)를 생산하며 이는 자율신경의 생존과 기능 유지뿐만 아니라 면역 조절에도 관여한다.

#### • 기도 염증 및 기도 개형(airway remodeling)

호산구는 염증의 회복과 조직 손상의 복구과정에 관여하고, 조직 내의 호산구 증가는 섬유화를 유발하는 여러 질환에서 특징적으로 나타난다. 기관지 천식에서 나타나는 기도 개형과 연관된다. 기도 개형은 기저막과 기관지 점막하층에서 기질 단백질이 증가하며, 평활근의 증가, 배상세포(goblet cell)의 과증식, 신생혈관 생성을 특징으로 한다.

호산구는 알레르기 천식 모델에서 IL-5에 대한 항체를 투여하거나 IL-5 유전자를 제거하였을 때 폐 내 호산구와 기도 개형이 억제됨을 보여주었으며, IL-5가 결핍된 쥐에서 기관지 폐포 세척액 및 기관지 주변 조직의 호산구수가 감소함이 나타났다. 이러한 현상은 폐 조직 내의 TGF- $\beta$ 1의 감소와 연관이 있으며, 호산구가 성장인자 생성의 주요 세포임을 뒷받침하고 있다.

## 호산구성 천식 치료에서 생물학적제제는 어떤 치료적 위치를 가지는가?

2014년 GINA(Global Initiative for Asthma)에서 천식은 만성기도염증을 특징으로 하는 이종성(heterogeneous) 질환이라고 정의하고 있다. 천식에 관한 연구가 진행되면서 천식 환자들이 역학, 임상 및 병태생리에서 유사성을 보이는 소위 ‘천식표현형(asthma phenotype)’이라고 불리는 군집으로 분류가 되고 있다. 천식표현형에 따른 치료방침을 권장하지 않았지만, 천식치료지침에 따른 치료에도 불구하고 치료에 반응하지 않는 중증 천식 환자가 전체 천식 환자의 10~20% 정도를 차지한다. 이러한 환자들은 고용량 흡입스테로이드와 전신스테로이드를 필요로 하는 경우가 많으며, 이로 인한 부작용과 합병증 때문에 새로운 치료방법이 필요한 상태이다. 이에 2014년 ERS/ATS(European Respiratory Society/American Thoracic Society)에서 중증 천식에 대한 새로운 정의를 제시하면서 생물학적제제를 새로운 치료법으로 언급하고 있다.

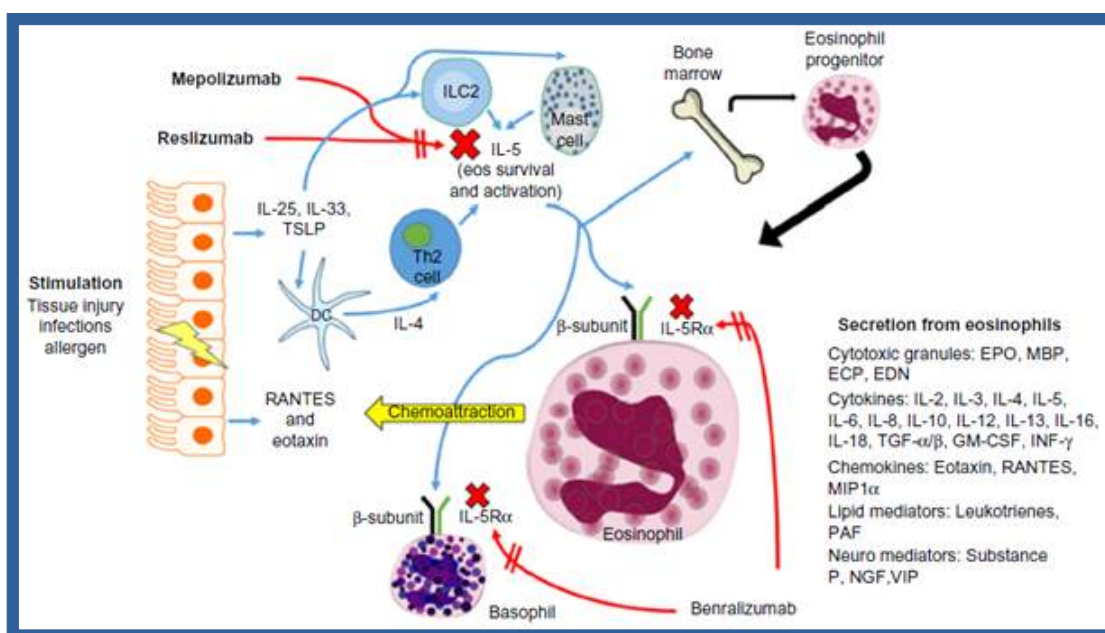
## 호산구성 천식 치료에 어떤 생물학적제제가 사용되는가?

천식 환자의 대부분은 현재 사용 가능한 약제(기관지확장제 등)들에 의해 효과적으로 조절될 수 있다. 그러나 중증 불응성 천식 환자의 일부는 치료에 있어 어려움이 있을 수 있다. 최근 중증 천식의 치료를 위한 새로운 생물학적제제들이 개발되고 있다.

• Anti-IL5 항체(anti IL-5 antibody)

Anti-IL5 항체에는 mepolizumab, reslizumab, benralizumab(미 FDA 승인 절차 중) 등이 있다. IL-5는 가장 선택성이 높다고 알려진 호산구 cytokine으로 호산구 성숙, 활성화, 생존에 중요한 역할을 한다. Anti-IL5 항체는 호산구성 염증을 보이는 환자군(eosinophilic endotype)에서 증상 호전, 천식 악화의 감소, 폐 기능 개선 등의 효과를 보인다고 할 수 있다.

Benralizumab은 IL-5의 수용체 알파 소단위에 특이적으로 결합하는(IL-5R $\alpha$ ) 단클론 항체로, IL-5가 수용체와의 결합을 방해하는 기존의 약제와 동일한 기전에 추가하여, 항체의존성 세포 매개성 세포독성(antibody dependent cellular cytotoxicity, ADCC)에 의해서 호산구와 호염구의 세포자멸사를 유도하는 기전으로 알려져 있다.



Mepolizumab, Reslizumab and Benralizumab(출처: www.dovepress.com)

• 기타

IL-13 수용체가 표적인 tralokinumab, lebrikizumab과 IL-4와 IL-13 수용체가 표적인 dupilumab이 승인 절차 중에 있고, daclizumab은 활성화된 임파구의 IL-2 수용체 사슬에 작용하는 IgG 단클론 항체로 천식 증상과 폐 기능을 호전시켰다는 임상연구가 있다.

## 누칼라·신퀘어는 언제 어떻게 승인되었는가?

▲누칼라

GSK 누칼라(Nucala<sup>®</sup>, 성분명: mepolizumab)는 IL-5 길항제 인간화 단클론항체(IL-5 antagonist humanized monoclonal antibody, IgG1 kappa)이며, 2015년 11월 미 FDA로부터 ‘호산구 표현형(eosinophilic phenotype)을 가지고 있는 12세 이상의 중증 천식 환자의 추가 유지 치료(add-on

maintenance treatment)’에 승인되었으며, 기존 지속성 천식치료제와 함께 중증 천식 수반 호흡곤란 병력을 가진 환자에게 사용할 수 있다. 이어 유럽의약품청(EMA)은 ‘중증 불응성(refractory) 호산구성 천식 성인 환자의 추가 요법(add-on therapy)’으로 승인되었다.

국내에는 2016년 4월 성인의 중증 호산구성 천식(severe eosinophilic asthma, SEA) 치료제로 ‘치료 시작 시 혈중 호산구 150 cells/ $\mu$ l 이상 또는 치료 시작 전 12개월 이내에 혈중 호산구 300 cells/ $\mu$ l 이상의 중증 호산구성 천식을 앓고 있는 성인 환자에게 천식치료의 추가 유지요법’으로 승인되었다.

본 약제는 햄스터 난소세포에 유전자재조합 DNA기술로 만들어졌으며 IL-5를 표적으로 삼는 생물학적제제로서는 유일하게 승인받은 약제이다. 본 약제는 다른 형태의 호산구 상태의 치료와 급성 기관지 수축 혹은 천식 지속상태(status asthmaticus)의 치료에는 제한적이다. 본 약제는 100mg을 매 4주 1회 대퇴부나 복부 등에 피하주사한다.

#### ▲신퀘어

테바(Teva) 신퀘어(Cinqair<sup>®</sup>, 성분명: reslizumab)는 2015년 12월 미 FDA로부터 ‘호산구 표현형(eosinophilic phenotype)을 가지고 있는 18세 이상의 중증 천식 환자의 추가(add-on) 유지 치료’에 승인받았으며 국내에는 아직 소개되지 않았다.

본 약제는 만18세 이상 중증 천식 환자의 보조 유지요법으로 사용되며, 체중에 기반해 3mg/kg의 용량으로 매 4주 1회 정맥주사한다. 하지만 다른 형태의 호산구 상태의 치료와 급성 기관지 수축 혹은 천식 지속상태(status asthmaticus)의 치료에는 제한적이다. 또한 본 약제는 정맥주입(intravenous infusion)으로만 사용할 수 있고 일회성 정맥주사(intravenous push or bolus)로는 사용할 수 없고 아나필락시스를 관리하기 위해 의료기관에서 전문가에 의해 사용되어야 한다.

## 누칼라·신퀘어는 어떤 약제인가?

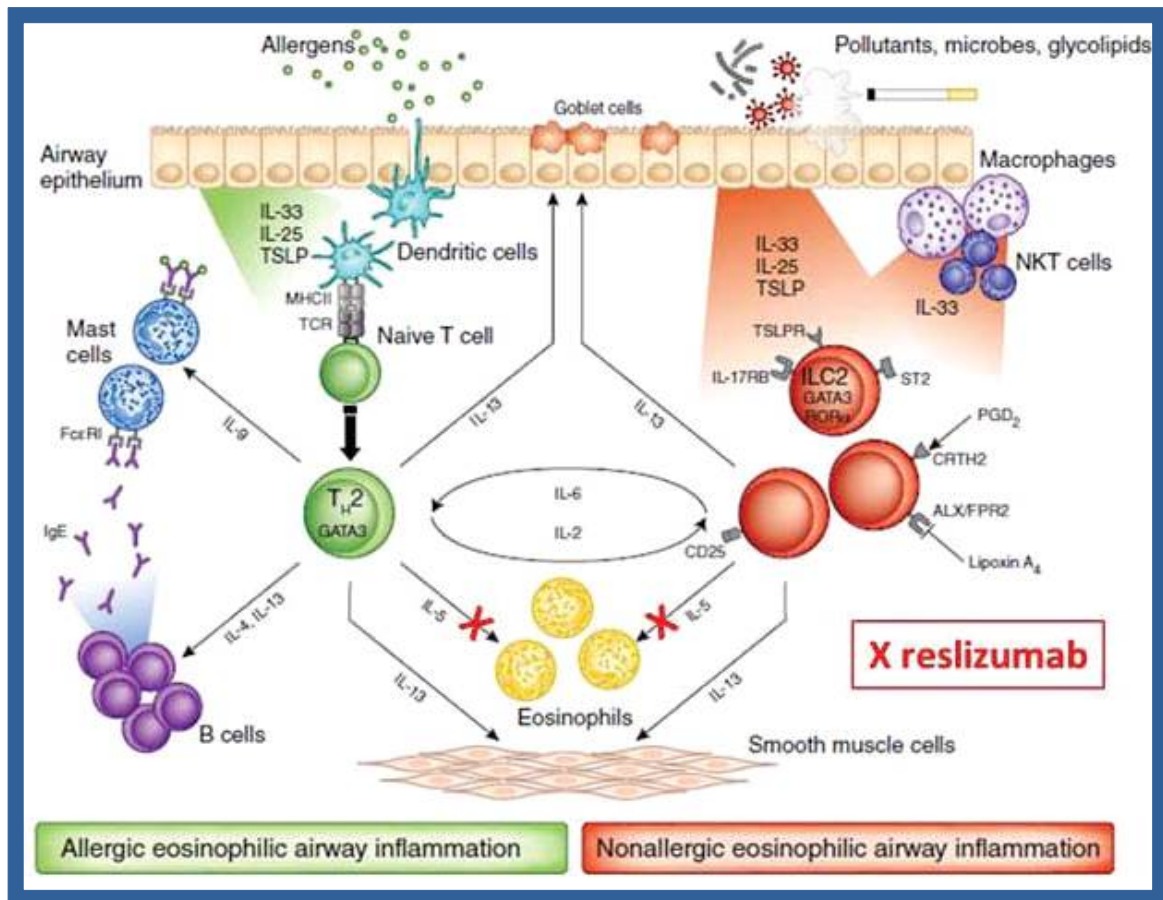
#### ▲누칼라

누칼라는 호산구 세포 표면에 표현된 IL-5 수용체 복합체  $\alpha$ -chain에 높은 특이성과 친화성으로 결합하여 IL-5 신호전달과 말초혈액 및 조직 호산구의 과잉표현을 차단한다. 따라서 폐에서 IL-5를 중화하여 호산구성 염증을 감소시켜 천식의 악화를 감소시키고 천식의 조절을 개선시킨다. 즉, 호산구 성장, 활성화, 생존을 촉진하는 주요인자인 IL-5가 그 수용체에 결합하는 것을 막아 염증 경로를 방해한다.

#### ▲신퀘어

신퀘어는 인간화 항 IL-5 단클론 항체(humanized anti-IL-5 monoclonal antibody, mAb; IgG-G4 kappa)로 랫트 항 인간 IL-5 39D10 항체 상보성 결정부위(complementarity determining regions, CDRs)를 함유하고 있다. 본 약제는 IL-5 분자에 있는 특이적 항원결정부(epitope)에 결합하고 이는 호산구성 기도 염증(eosinophilic airway inflammation)을 차단한다.





Reslizumab Action(출처: FDA Advisory Committee Briefing Document)

## 누칼라·신퀘어는 어떤 임상연구가 진행되었는가?

### ▲누칼라

누칼라 임상시험은 기존의 약제를 사용하는 천식 환자에게 본 약제를 매 4주 간격으로 부가(add-on)하면서 용량-범위 설정(dose-ranging)과 천식악화 임상시험(Trial 1), 확증(confirmatory) 시험(Trial 2와 3)을 진행하였다.

•Trial 1: DREAM(Dose Ranging Efficacy and Safety with Mepolizumab)

OCS(경구코티코스테로이드) 복용과 관계없이, 규칙적인 고용량 ICS(흡입스테로이드제)와 추가 약제(조절제)의 병용에도 불구하고 2회 이상 천식이 악화된 환자를 대상으로 52주간 용량-범위 설정과 천식악화 감소를 연구한 임상시험이다.

특히 환자는 지난 12개월 내 4개 항목 중 최소 1개를 만족하는 경우를 대상으로 하였다(①혈중 호산구 수: 300cells/mcL이거나 그 이상 ②객담 호산구 수: 3%이거나 그 이상, ③호기 시 nitric oxide 농도: 50ppb이거나 그 이상 ④규칙적으로 ICS/OCS 유지에서 25% 감소하거나 그 이하 후[규칙적인 ICS/OCS 유지용량을 25% 이하로 감소 후; 참고 원문 prompt deterioration of asthma control following a  $\leq 25\%$

reduction in regular maintenance dose of inhaled or oral corticosteroids (OCS)] 본 약제(75, 250, and 750mg) 매 4주 IV 투여군과 위약군 대비 시험 이외에도 추가하여 본 약제 75mg IV와 100mg SC 투여군과의 동력학 연구도 시행되었다.

연구 결과, 저용량에서의 치료 효과와 기저 혈청 호산구 수와의 연관성이 입증되었다. 하지만 IgE 수치 혹은 아토피 상태와의 연관성은 입증되지 않았다.

•Trial 2: MENSA(Mepolizumab as Adjunctive Therapy in Patients with Severe Asthma)

Trial 2와 3은 선별검사에서 혈중 호산구 150cells/mcL이거나 그 이상(시험 6주 이내) 또는 등록 12개월 이내 300cells/mcL이거나 그 이상의 환자를 대상으로 하였다.

Trial 2는 OCS 복용과 관계없이, 규칙적인 고용량 ICS와 추가 약제(조절제)의 병용에도 불구하고 2회 이상 천식이 악화된 환자를 대상으로, 32주간 본 약제 75mg 매 4주마다 IV 투여하고 위약군과 비교하였다. 연구 결과, 투여 방법에 관계없이(정맥 또는 피하주사) 천식 악화의 감소와 폐 기능의 호전 및 OCS 사용량을 감소시킨다는 결과가 보고되었다.

•Trial 3: SIRIUS(Steroid Reduction with Mepolizumab Study)

Trial 3는 천식 조절을 유지하기 위하여 규칙적인 고용량의 ICS와 추가 약제(조절제)의 사용에도 불구하고 매일 OCS가 필요한 환자에서 24주 후 OCS 감량 여부에 대한 임상시험이다. 연구 결과, 본 약제는 위약군 대비 2.39배 OCS 용량이 감소하였다(95% CI, 1.25-4.56; P =.008).

결론적으로, 본 약제의 투여 용량 및 투여방법은 100mg을 매 4주에 한 번 피하(SC)주사하는 것으로 결정되었으며, 혈중과 객담 호산구를 감소시킨다는 점도 확인되었다. 또한 가장 흔한 부작용( $\geq 5\%$ )으로는 두통(19%), 주사주위 반응(8%), 요통(5%), 그리고 피로감(5%) 등이 관찰되었다.

▲신케어

12세 이상 환자를 대상으로 4가지 임상시험(Study I-IV)을 16주에서 52주에 걸쳐 진행하였다. Study I과 II의 일차 평가항목(primary endpoint)은 52주 치료기간 중 천식 악화의 빈도였다. Study III과 IV의 일차 평가항목은 16주 치료기간 중 폐 기능(forced expiratory volume in 1 second, FEV1)의 변화였다.

•Study I과 II

혈중 호산구 수 최소 400/mcL(투약 3-4주 전 이내)이면서 지난 12개월간에 걸쳐 OCS가 필요한 천식 악화가 최소 1회 이상 있었던 환자를 대상으로 52주간 임상시험이 진행되었다. 대다수 환자들(82%)은 중간-고용량의 ICS+LABA를 사용 중이었으며, OCS 복용군(11%)은 prednisone 1일 10mg까지(또는 동등량)로 유지 중이었다. 본 약제 투여군(3mg/kg, q4wks, 총 13회)과 대조군 대비 비교하였다.

연구 결과, 본 약제 투여군(62%, 75%)은 대조군(46%, 55%) 대비 천식 악화 비율이 현저하게 감소되었다. 즉, OCS 복용이 요구되거나 입원 또는 응급실 방문 등 악화 증상이 감소하였다.

•Study III



혈중 호산구 수 최소 400/mcL(투약 3-4주 전 이내)인 환자를 대상으로 16주간 임상시험이 진행되었으며, 유지용 OCS 사용은 허락되지 않았다. 본 약제 3mg/kg 또는 저용량 0.3mg/kg을 q4wks, 총 4회 투여 후 서로 비교하였다. 연구 결과, 저용량 0.3mg/kg 투여군은 3mg/kg 투여군 대비 FEV1과 혈중 호산구 감소가 적었다.

#### •Study IV

혈중 호산구 수 최소 400/mcL(투약 3-4주 전 이내)인 환자를 대상으로 16주간 임상시험이 진행되었으며, 유지용 OCS 사용은 허락되지 않았다. 본 약제 3mg/kg 투여군과 위약군, 총 4회 투여 후 서로 비교하였다. 연구 결과, 두 군 간의 치료 효과가 관찰되지 않았다.

결론적으로, 본 약제는 혈중 호산구 수치가 높은 천식 환자를 대상으로 천식 악화를 최대 59% 낮추며, 폐 기능, 증상 및 천식과 관련된 삶의 질을 유의하게 개선시킨다고 볼 수 있다. 아울러 가장 흔한 이상반응(발생을 2% 이상)은 구강인두 통증이었고, 아나필락시스(anaphylaxis)는 시험 전체(n=1,028)에서 0.3% 발현되었다. 12-17세 대상 환자에서의 사용은 입증되지 못했다.

## 결론

중증 천식은 천식 환자의 5% 정도이며, 이 중 60%가 호산구성 천식 환자인 것으로 알려져 있다. 그동안 기관지확장제 등 흡입용 치료제를 고용량 사용해도 호산구성 중증 천식 환자에게는 증상 조절이 힘들어 천식 발작의 빈도가 증가하였다.

특히 경구스테로이드제나 고용량 흡입스테로이드제와 같은 치료제에도 불구하고 증상조절이 되지 않아 지속적으로 객담 호산구 수 증가를 보이는 환자들에서는 특별히 천식 유발의 기저원인을 표적으로 하는 약제가 중요한 옵션이 될 것이다.

세계 최초 anti-IL5 항체인 누칼라는 미 FDA에서 '호산구 표현형(eosinophilic phenotype)을 가지고 있는 12세 이상의 중증 천식 환자의 추가(add-on) 유지 치료'로 승인되었지만, 국내에서는 '치료 시작 시 혈중 호산구 150cells/ $\mu$ L 이상 또는 치료 시작 전 12개월 이내에 혈중 호산구 300cells/ $\mu$ L 이상의 중증 호산구성 천식을 앓고 있는 성인 환자에게 천식치료의 추가 유지요법'으로 승인되었는데, 이는 허가 임상시험을 근거로 좀 더 구체적으로 적응증을 승인한 것으로 보인다.

본 약제와 미 FDA에서만 승인된 신케어를 허가사항을 토대로 비교해보면, 본 약제는 12세 이상의 환자에게 100mg을 매 4주 1회 대퇴부나 복부 등에 피하주사한다. 반면, 신케어는 18세 이상의 천식 환자에게 체중에 기반해 3mg/kg의 용량으로 매 4주 1회 정맥주입(IV infusion)으로만 사용할 수 있고, 일회성 정맥주사(IV push 또는 bolus)로는 사용할 수 없다. 또한 약제는 의료기관에서 전문가에 의해 사용되어야 한다. 따라서 신케어는 본 약제에 비해 약제 사용이 불편할 수 있어 환자의 순응도가 떨어질 것으로 예상된다.

누칼라 외에도, 현재 수종의 단클론항체들이 혈중과 객담 호산구 감소 등에 대한 임상연구가 진행되고 있고 이를 기반으로 수년 이내에 임상 현장에 등장할 것으로 보인다. 따라서 이 약제들이 기존의 약제로 조절되지 않는 중증의 호산구성 천식 환자들에게 새로운 희망이 되길 바란다.

## 참고자료

식약처 허가사항

미 FDA 허가사항(Mepolizumab, Reslizumab)

Allergy Asthma Respir Dis 2(5):317-325, November 2014

천식 진료지침 2014 개정

Tuberculosis and Respiratory Diseases Vol. 60. No. 4, Apr. 2006

기타 인터넷자료