



말단비대증치료, 2nd Generation Somatostatin Analog 시그니포 라르

저자 **최병철**

약학정보원 학술자문위원

머리말

노바티스의 시그니포 라르(Signifor[®] LAR, 성분명: 파시레오타이드 파모에이트, pasireotide pamoate)는 소마토스타틴 유사체(somatostatin analog)로 2012년 미 FDA와 2016년 12월 국내에서 ‘수술이 적절하지 않거나 수술로 치료되지 않은 말단비대증 치료 또는 다른 소마토스타틴 유사체 약물에 의해 치료되지 않거나 정상화되지 않는 말단비대증의 치료’에 승인되었다.



Signifor[®] LAR(pasireotide pamoate)

말단비대증(Acromegaly)은 성장이 끝난 후에도 성장호르몬(growth hormone, GH)이 과잉 분비되어 신체 말단 뼈가 과도 증식하는 질환이다. 또한 손, 발, 코, 턱, 입술 등이 비대해져 특이한 얼굴 생김새가 나타나고 다양한 합병증이 생긴다.

말단비대증의 최선의 치료는 성장호르몬(GH)과 인슐린 유사 성장호르몬(insulin-like growth factor, IGF-I) 분비를 정상적으로 회복하고 뇌하수체 종양을 제거하거나 감소시켜야 한다 아울러 정상적인 잔류 뇌하수체 기능을 유지 및 재발을 방지하고 장기적으로 심장혈관, 폐 및 대사 이상 등 동반질환들을 완화시켜야 한다

현재 말단비대증의 치료약제에는 도파민 효능제, 소마토스타틴 유사체(somatostatin analogs, SSAs) 및 성장호르몬 수용체 억제제 등이 있다. 그중 SSAs로는 octreotide(산도스타틴, 산도스타틴 라르), lanreotide

autogel 등이 있는데 산도스타틴, 산도스타틴 라르는 노바티스 제품으로 특허가 만료되었다. 라르(long acting release, LAR)는 1일 2~3회 반복적인 피하주사를 필요로 했던 약제를 4주에 한번 투여로 변경시킨 서방형형태의 주사제이다.

2세대 SSA 시그니포(pasireotide) 라르는 1세대 SSA인 산도스타틴(octreotide) 라르와 비교한 임상연구에서 시그니포 라르 투여군이 산도스타틴 라르 투여군에 비해 완전 생화학적 조절(full biochemical control)에 도달한 비율이 높게 나타났다. 따라서 산도스타틴 라르 등 1세대 SSAs에 반응이 없는 환자들에게도 사용이 가능하게 되어 치료 옵션이 넓어질 것으로 보인다.

말단비대증(Acromegaly)이란 어떤 질환인가?

말단비대증은 인체 뇌 속에 있는 뇌하수체 속에서 성장호르몬(growth hormone, GH)을 분비하는 세포들이 종양을 만들게 되면 GH이 필요 이상으로 많이 분비되어 발생한다. 따라서 성장이 끝난 성인 중에서 GH이 지나치게 많이 분비되어 신체의 말단 부위가 굵어지는 질환이다.

말단비대증은 인구 100만 명당 약 60명 정도가 이 질환을 가지고 있는 것으로 알려져 있는 비교적 흔하지 않은 질환이며, 남녀가 비슷하게 걸릴 수 있고 서서히 진행되므로 잘 인식하지 못하고 지내다가 대개 40대 이후에 진단된다.

말단비대증의 증상으로 손과 발이 굵어지고 앞이마와 턱이 튀어나오면서 얼굴 모양이 서서히 변하는데, 성장이 모두 이루어진 성인에서 GH이 많이 분비되지만 키는 더 이상 커지지 않고 말단부위만이 굵어지는 증상이다. 환자들은 대개 땀을 많이 흘리고, 잠잘 때 코를 심하게 골며, 무릎이나 발목 관절에 통증이 있고, 두통을 느끼게 되는 수가 많다.

GH은 혈당을 증가시키고 체지방의 분해를 촉진시키며, 염분의 배설을 억제하는 기능이 있기 때문에 당뇨병이 생길 수 있다. 또한 피하지방층이 얇아지며 고혈압이 생길 수 있다. 뇌하수체의 종양이 커지면 두통이 생길 수도 있고, 시신경을 압박하여 시야장애를 초래할 수도 있다. 뇌하수체의 다른 호르몬 분비세포를 압박하여 파괴시킴으로써 무월경, 불임, 성욕감퇴, 추위를 많이 타는 증세나 변비, 무기력증도 나타날 수 있다.

말단비대증은 치료를 하지 않더라도 급격한 증상의 변화가 없는 경우가 많다. 하지만 당뇨병, 고혈압, 심부전증, 뇌졸중(중풍) 등의 합병증으로 사망할 확률이 정상인보다 약 3~4배 정도 높기 때문에 조기에 진단하여 종양을 제거하는 것이 중요하다.

성장호르몬(Growth hormone, GH)이란 무엇인가?

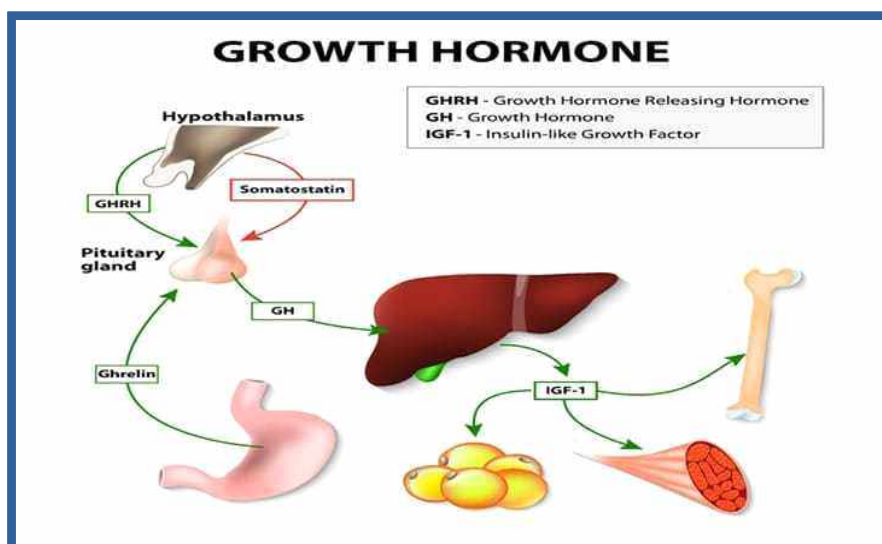
성장호르몬(GH)은 뇌하수체 전엽의 GH 분비세포(somatotropes)에서 합성 분비되는 191개의 아미노산으로 이루어진 펩티드 호르몬이다. 분비된 GH는 여러 말초조직에 위치한 GH 수용체를 통하여 성장 및 대사기능을 조절하는 작용을 나타내게 된다. GH의 합성 분비에 관여하는 모든 요소들을 성장호르몬 축(GH-axis)이라고 한다.

GH 분비의 신경내분비적 조절과 관련하여 GH 분비를 촉진하는 시상하부 호르몬인 성장호르몬분비촉진호르몬(growth hormone-releasing hormone, GHRH), ghrelin, pituitary adenylate cyclase-activating peptide, 갑상선자극호르몬방출호르몬(thyrotropin-releasing hormone, TRH) 등과 GH의 분비를 억제하는 것으로 알려진 somatostatin, neuropeptide Y(NPY), cortistatin 등이 있다.

이 중 GH 합성 분비의 제일 중요한 조절인자로 가장 잘 알려진 것은 GHRH 및 somatostatin이다. GHRH와 somatostatin은 서로 반대의 작용을 통해 GH 분비를 아주 정밀하게 유지하고 있으며 그 작용은 나이, 성별, 그리고 대사 상태에 따라 다르게 나타난다.

최근에는 위장관펩티드호르몬인 ghrelin이 GH의 분비를 증가시키는 작용이 알려졌으며, 이는 대사와 성장호르몬 축(GH-axis) 간의 중요한 연결고리 역할을 하는 것으로 생각된다. GHRH, somatostatin, ghrelin은 서로 밀접하게 연관하여 GH의 박동성 분비를 조절하는 것으로 알려져 있다.

GH의 분비는 뇌하수체 전엽에서 발현되는 시상하부호르몬에 대한 수용체의 상태에 의해서도 영향을 받는다. 또한 ghrelin, insulin-like growth factor I(IGF-I), leptin 등의 말초호르몬에 의해서도 조절되는 것으로 알려져 있다.



Growth Hormone(출처: www.anabolic.co)

▲ 성장호르몬분비촉진호르몬(Growth Hormone Releasing Hormone, GHRH)

성장호르몬분비촉진호르몬(GHRH)는 시상하부의 궁상핵(arcuate nucleus)에서 합성 분비되는 펩티드 호르몬이다. 궁상핵은 정중용기(median eminence)로 축삭을 내는데, 여기에서 GHRH가 분비되어 문맥계를 통해 뇌하수체 전엽으로 이동하여 뇌하수체 성장호르몬 분비세포의 세포막에 존재하는 GHRH 수용체와 결합하여 작용을 나타낸다. GHRH는 GH 분비소포(secretory vesicle)의 분비를 증가시킬 뿐만아니라 GH 유전자의 전사(transcription)반응도 증가시킨다.

GHRH의 작용은 adenylyl cyclase-cyclic AMP 계와 연결되어 있는 G_{α} 단백을 통해 일어난다. 세포내 cAMP의 증가는 protein kinase A를 활성화하고, 세포내 칼슘 수치를 증가시켜 GH의 분비를 증가시킨다.

▲ Somatostatin

Somatostatin은 시상하부를 비롯한 중추신경계 및 말초신경계에서 광범위하게 발견된다. 그러나 시상하부에 존재하는 뇌실주위핵(periventricular nucleus) 및 실방핵(paraventricular nucleus)에 위치한 somatostatin 합성 신경세포는 정중용기로 축삭을 내며, 여기에서 somatostatin이 문맥계로 분비되어 뇌하수체 GH 합성세포에 작용하여 GH의 분비를 조절한다. In vitro에서 somatostatin은 기저 혹은 GHRH 및 ghrelin에 의한 GH의 분비 반응을 억제한다.

Somatostatin의 작용은 5가지의 아형을 가진 somatostatin 수용체(somatostatin receptor, SSTR)에 의해 매개된다. 뇌하수체 전엽에서는 이 5가지 SSTR가 모두 발현되지만, SSTR2와 SSTR5가 뇌하수체 성장호르몬 분비세포에서 가장 많이 발현된다. SSTR2 및 SSTR5 특이성 효능제는 SSTR1, SSTR3 및 SSTR4 효능제보다 1,000배 정도 낮은 농도에서도 효과적으로 GH의 분비를 억제하므로 SSTR2 및 SSTR5가 뇌하수체 GH 분비세포에서의 somatostatin의 GH 분비 억제 작용을 매개하는 주된 수용체로 여겨지고 있다. 여러면에서 SSTR2는 일관된 결과를 보여 주지만 다른 수용체를 통한 작용은 차이가 많은 것으로 보인다. SSTR2를 통한 somatostatin의 작용은 adenylyl cyclase의억제를 통해 나타난다. 그 결과 세포내 cAMP 수치가 감소하고 칼슘 채널이 억제되며 K^{+} 채널은 활성화된다.

SSTR1는 뇌, 췌장(β cells), 위장계, 여러 종양세포, SSTR2는 뇌, 뇌하수체, 췌장(α cells), 위장계, 부신, 면역세포, 여러 종양세포, SSTR3는 뇌, 위장계, 간, 비장, 여러 종양세포, SSTR4는 뇌(다른 아형보다 적음), 위장계, 폐, 심장, 태반, 여러 종양세포, SSTR5는 뇌, 뇌하수체, 췌장(β and δ cells), 위장계, 여러 종양세포에 존재한다.

▲ 인슐린 유사 성장인자-1(Insulin-like growth factor I, IGF-I)

인슐린 유사 성장인자-1(IGF-I)은 70개의 아미노산으로 이루어진 펩티드 호르몬으로서 GH의 조절 하에 간에서 주로 생산 분비된다. IGF-I은 시상하부 및 뇌하수체에 작용하여 GH의 분비를 억제하는 긴고리 피드백 조

절(long-loop feedback mechanism)을 나타낸다.

말단비대증(Acromegaly)은 어떤 약물요법으로 치료하는가?

말단비대증은 지속적인 GH의 과다분비로 초래되는 질환으로 치료의 목표는 GH의 분비와 기능을 성별과 연령에 맞는 정상수준으로 되돌리는 것이다. 말단비대증의 치료는 뇌하수체의 종양을 제거하는 것이 우선이며, 종양이 크기 때문에 완전히 제거되지 않았을 경우에는 방사선 치료를 하고 GH 분비를 억제하는 약제를 함께 투여하기도 한다.

말단비대증의 치료는 기저 GH 수치가 2.5µg/L 미만, 연령과 성별에 따른 정상IGF-1 수치와 경구 당부하검사 후의 최저 GH 수치가 1µg/L로 정의된다. 이 두 매개변수의 정상화가 말단비대증 환자의 사망률 증가를 줄일 수 있는 가장 중요한 결정인자이기 때문에 치료의 주요 목적이 된다.

실제로 말단비대증의 생존률은 GH 및 IGF-I 과다분비 치료 후 일반인의 생존률 만큼 회복되는 한편, 이환률(폐쇄성 수면 무호흡, 손목굴증후군, 심장 기능 장애, 당뇨병)은 IGF-I 저하에 의해 현저하게 증가된다.

따라서 일반적으로 말단비대증의 최선의 치료는 GH와 IGF-I 분비를 정상적으로 회복하고 뇌하수체 종양을 제거하거나 감소시키는 것이다. 아울러 정상적인 잔류 뇌하수체 기능을 유지하고 재발을 방지하여 장기적으로 심장혈관, 폐 및 대사 이상 등 동반 현상을 완화시켜야 한다.

말단비대증(Acromegaly)에는 어떤 치료약제를 사용하는가?

말단비대증의 약물치료는 전통적으로 수술후 또는 방사선 치료의 유효성을 기다리는 동안 사용한다. 하지만 수술이 금기이거나 수술이 불가능한 경우에는 우선적인 사용되어야 한다. 현재 말단비대증의 치료약제에는 도파민 효능제, somatostatin analog(소마토스타틴 유사체, SSAs) 또는 somatostatin receptor ligands(소마토스타틴 수용체 배위자, SRLs) 그리고 성장호르몬 수용체 억제제 등이 있다.

▲ 도파민 효능제(Dopamine agonists)

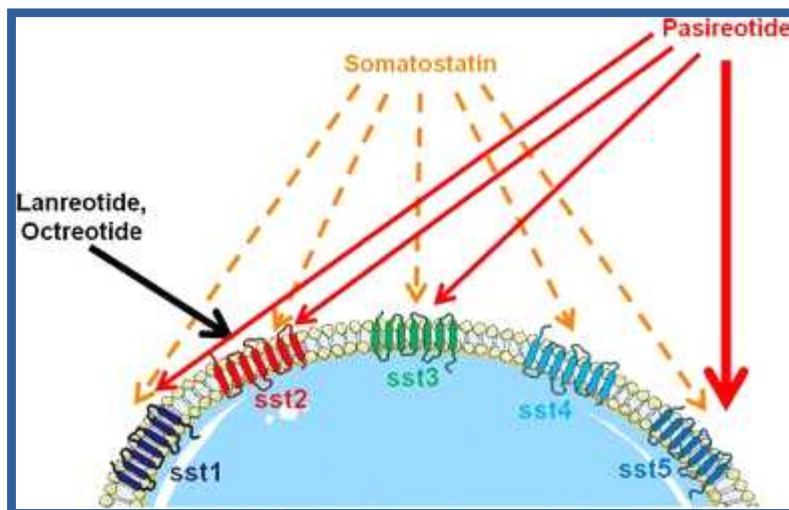
도파민 효능제에는 bromocriptine, cabergoline 등이 있다. Bromocriptine은 말단비대증 치료 환자의 10%에서만 IGF-I 농도가 정상화시킬 수 있었다. 작용 지속시간이 연장된 새로운 도파민 효능제인 cabergoline은 bromocriptin보다 더 효과적이고 내성도 더 좋다. Cabergoline은 말단비대증 환자의 약 40%가 IGF-I이 정상화되도록 하고, 순수 GH-분비 샘종을 가지고 있는 환자의 44%는 GH 농도가 2µg/L 이하로 억제하는 것으로 나타났다.

흔한 부작용으로 구토, 변비, 두통 그리고 현기증은 흔히 나타나는 도파민 약물의 유해 효과들이고, 말단비대증 치료에 있어 도파민 약물의 효능은 약한 것으로 여겨진다.

▲ 소마토스타틴 유사체(Somatostatin analogs, SSAs)

소마토스타틴 유사체(SSAs)는 소마토스타틴 수용체 배위자(somatostatin receptor ligands, SRLs)라고도 한다. SSAs에는 octreotide, lanreotide, pasireotide 등이 있다. 이 약제들은 말단비대증의 이차적인 치료 뿐 아니라, 일부 환자에서 일차적인 치료로 종양 크기의 감소와 함께 GH와 IGF-1의 분비 억제에 효과적인 것으로 보고되고 있다.

SSAs의 가장 흔한 부작용은, 보통 가벼운 증상으로 설사, 복부 불편감 그리고 구토 등이 나타난다. 담석은 흔히 무증상으로, 치료 환자의 10~20% 정도에서 발생한다.



Somatostatin analogs and Somatostatin Receptors(출처: www.researchgate.net)

- Octreotide acetate(제품명: 산도스타틴주 0.1mg, Sandostatin[®])

Octreotide은 합성 somatostatin 유사체이다. 이 성분은 효과적인 반감기가 1~3분인 천연 somatostatin과 비교하여 혈장 분해에 상대적으로 내성을 가지고 있고 2시간 반감기로 GH를 억제하는 효과가 40배 정도 강하다.

이 약제는 말단비대증 환자에서 '성장호르몬 및 somatomedin-C의 농도를 감소할 목적으로 수술, 방사선치료, 도파민 효능약 등으로 치료가 불충분한 환자, 수술받기에 부적합하거나 수술하기를 원하지 않는 환자, 방사선치료가 충분히 효과를 나타낼 때까지의 중간기간의 환자'에 승인되었다.

이 약제는 초기에는 octreotide로서 0.05~0.1 mg을 8시간 또는 12시간마다 피하주사한다. 이후 매달 간격으로 혈중 GH의 농도, 임상증상 및 내약성에 대한 효과 측정에 의하여 투여량을 재조절한다.

서방형 소마토스타틴 유사체(Somatostatin analog LAR)는 어떤 약제인가?

서방형 소마토스타틴 유사체(Somatostatin analog-Long Acting Release, SSA LAR)에는 octreotide와 lanreotide, pasireotide 등 있다. 이 약제들은 장기 작용 제제로 GH와 IGF-I 농도를 효과적이고 안전하게 억제한다. 1900년 중반부터 SSA LAR가 수술이나 방사선치료 후의 보조적인 치료로 사용되었지만 최근에는 일차적인 치료로도 고려되고 있다.

▲ Octreotide LAR(OC LAR, 제품명: 산도스타틴라르주사 10, 20, 30mg Sandostatin®)

Octreotide LAR(OC LAR)는 SSA LAR로 octreotide가 체내에서 효소에 의한 파괴를 방지할 수 있도록 중합체(polymer, poly-DL-lactide-coglycolide)의 막으로 둘러싸인 미세입자(microsphere)로 만들어서 지속적으로 혈중으로 방출되도록 하였다. 이 약제는 근육주사 직후에 octreotide가 미세입자의 표면에서 급속히 방출되어 2~3시간내에 빠르게 혈중농도가 올라갔다가 떨어져서 일주일간은 낮게 유지되다가 7~14일 사이에 그 농도가 증가되어 28~35일 동안 지속적으로 높은 농도를 유지하게 된다.

이 약제는 말단비대증의 치료에서 ‘옥트레오티드 피하 주사 표준용량으로 적절히 조절되는 환자’ 또는 ‘수술 또는 방사선 치료에는 부적절하거나 유효하지 않은 환자 또는 방사선 치료가 충분히 유효해지기 전의 잠복기에 있는 환자’에 승인되었다.

따라서 OC-LAR는 종전에 하루에 2~3회 반복적인 피하주사를 필요로 했던 octreotide의 서방형제제로 4주에 한번 투여로 여러 연구에서 octreotide와 비슷한 치료성적을 보이고 있다. 이 약제는 30mg 근육주사 후 6주 정도에서 GH의 억제 효과가 나타난다. 이러한 매 월 주사는 GH와 IGF-I의 억제를 지속하고 약 50% 환자에서 시상하부 종양의 크기를 감소시킨다.

▲ Lanreotide acetate(제품명: 소마툴린오토젤 60,90,120mg, Somatuline Autogel®)

Somatuline Autogel은 slow-release depot somatostatin 제형으로 cyclic somatostatin octapeptide 유사체이다. 이 약제는 60mg 피하주사후 GH와 IGF-I의 과분비를 억제한다. 장기간(4-6주) 투여는 약 2/3 환자에서 GH 과분비가 조절되고 된다.

이 약제는 ‘수술 및/또는 방사선 치료에 부적절한 말단비대증 치료’ 및 ‘수술 및/또는 방사선치료 등으로 성장호르몬 분비가 정상화되지 못한 말단비대증 치료’에 승인되었다.

시그니포(Signifor®, 성분명: 파시레오타이드 디아스파테이트, Pasireotide diaspertate)는 시그니포 라르와 어떤 차이가 있는가?

시그니포(pasireotide diaspertate 0.3mg)는 2012년 미 FDA와 2013년 국내에서 '수술로 치료되어질 수 없는 경우의 쿠싱병의 치료'에 1일 2회 주사하는 약제로 승인되었으며 국내에서는 희귀약품으로 지정되었다. 따라서 시그니포와 시그니포 라르와의 차이는 시그니포는 pasireotide diaspertate이며 쿠싱병에 사용하고, 시그니포 라르는 pasireotide pamoate이며 말단비대증에 사용한다는 점이다.

쿠싱병(Cushing's disease)은 부신과 뇌하수체의 이상으로 인해 부신피질 호르몬의 일종인 cortisol이 과다하게 분비되며 1만명 당 5명 이하의 비율로 나타나는 희귀질환이다. 증상으로는 생식기능 이상, 체중 증가, 골다공증, 복부비만, 포도당 과민증, 당뇨병, 고혈압, 신장결석, 성장중지, 탈모, 무기력 등이 나타나는 것으로 알려졌다.

인체의 SSTR(somatostatin receptor)에는 다른 에서 5개의 아형이 있는데, 정상적인 생리학적 상황에서 서로 다른 조직에서 발현된다. pasireotide는 이 중 SSTR1, 2, 3, 5 등 4개 수용체에 높은 친화력으로 결합한다. 이 약제는 쿠싱병 환자에서 코르티코트로프성 종양세포(corticotroph tumor cells)는 SSTR 5에서 흔히 관찰되는데, pasireotide는 이 수용체에 작용하여 ACTH 분비를 억제하여 cortisol 분비를 감소시킨다.

시그니포는 쿠싱병이 있는 162명의 사람들을 대상으로 한 3상 임상 연구에서 평가됐으며 cortisol 생성의 감소가 한 달 정도의 짧은 기간 내에 나타났다. 이 사람들 중 약 20%가 6개월 연구 말기까지 정상 범위 내의 cortisol 수치를 나타냈다.

시그니포 라르(Signifor[®] LAR, 성분명: 파시레오타이드 파모에이트, Pasireotide pamoate)는 언제 어떻게 승인되었는가?

노바티스의 시그니포 라르(Signifor[®] LAR, 성분명: 파시레오타이드 파모에이트, pasireotide pamoate)는 소마토스타틴 유사체(somatostatin analog)로 2012년 미 FDA와 2016년 12월 국내에서 '수술이 적절하지 않거나 수술로 치료되지 않은 말단비대증 치료 또는 다른 소마토스타틴 유사체 약물에 의해 치료되지 않거나 정상화되지 않는 말단비대증의 치료'에 승인되었다.

이 약제는 권장 시작 용량이 40mg으로 4주에 한 번씩 근육 깊숙이 주사한다. 40mg으로 투여를 시작하여 3개월 후에 GH 및/또는 IGF-1 수치(나이, 성별로 환산한 수치)가 충분히 조절되지 않는 경우 최대 60mg까지 증량 할 수 있다.

이 약제는 혈당이 조절되지 않는 당뇨 환자에는 신중히 투여하여야 한다. 이 약제를 투여 받은 건강한 지원자 및 환자에서 혈당 수치 변화가 관찰되었다. 혈당의 상승은 이 약 투여 시작 2~3개월 이내 관찰되었다. 당뇨 발생을 비교 시 약물 치료 경험이 없는 환자에서는 투여 전 30%의 당뇨 발생율이 이 약제 투여 12개월 후 60%로 관찰되었고, 기존 somatostatin 유도체 치료 경험이 있는 환자에서는 40mg 투여군은 6개월 후

71%에서 87%, 60mg 투여군은 60%에서 84% 증가되었다.

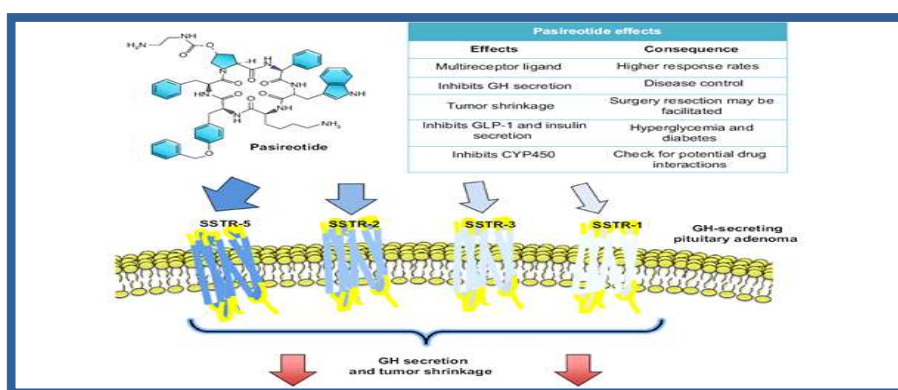
고혈당증의 발병은 인크레틴 호르몬(GLP-1과 GIP) 및 인슐린 분비 감소와 연관이 있는 것으로 보인다. 고혈당증이 발병한 말단비대증 환자의 경우, 전반적으로 항당뇨병용제에 반응을 잘 하는 것으로 나타났다. 이 약제에 대한 임상 연구에서 고혈당증으로 인하여 용량을 감소하거나 투여를 중단하는 경우는 드물었다.

따라서 혈당 조절이 잘 되지 않는 경우(당뇨 치료를 받아도 HbA1c > 8%인 경우)에는 심각한 고혈당증 및 합병증(예. 케토산증)이 나타날 위험성이 더 높을 수 있다. 혈당 조절이 잘 되지 않는 환자의 경우, 이 약 투여 시작 전과 투여하는 동안 당뇨 관리 및 모니터링을 강화하여야 한다.

시그니포 라르는 어떤 약리기전을 가지고 있는가?

시그니포 라르는 somatostatin 수용체에 효능제로 작용하여 시상하부에서 분비되는 somatostatin과 유사한 작용을 통해 뇌하수체로부터 GH의 분비를 억제한다. Somatostatin의 수용체는 여러 조직에서 발현되며 종양 세포에서도 다량 발현된다. 뇌하수체 종양으로 인한 말단비대증의 경우 GH이 다량 분비되고 기타 위장관 종양의 경우 세로토닌, 인슐린, 가스트린이 다량 분비된다. Somatostatin 유사체들은 somatostatin 수용체 (SSTR)을 활성화시켜 이러한 호르몬 분비를 감소시킨다.

인체의 SSTR에는 다른 에서 5개의 아형이 있는데, 정상적인 생리학적 상황에서 서로 다른 조직에서 발현된다. Somatostatin과 유사 구조인 octreotide는 SSRT 2에 선택적으로 친화력이 높고, pasireotide는 중 SSTR 1, 2, 3, 5 등 4개 수용체에 높은 친화력으로 결합한다.



Effects of Pasireotide Pamoate(출처:www.dovepress.com)

시그니포 라르의 허가임상은 어떻게 진행되었는가?

▲ 이전에 약제 치료를 받은 적이 없는 말단비대증 환자(Drug-Naïve Patients with Acromegaly)

이전에 약제 치료를 받은 적이 없는 말단비대증 환자 358명을 대상으로 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 활성 대조군 3상 임상시험으로 SIGNIFOR LAR의 안전성과 유효성에 대해 임상연구가 진행되었다. 실험군인 SIGNIFOR LAR 투여군은 40mg에서 60mg 까지 증량하였고, octreotide LAR를 활성 대조군(active comparator)으로 하여 20mg에서 30mg까지 증량하여 12개월 간 에서 관찰하였다.

1차 유효성 평가지표(biochemical control)는 12개월 시점에서 $GH < 2.5 \mu g/L$ 이면서 연령 및 성별을 고려한 IGF-1 수치가 정상인 경우 조절되었다고 판단하였다. 연구결과(Table 4, Figure 3, 4), SIGNIFOR LAR 투여군은 31.3%이었고 활성 대조군 19.2%이었다. 이는 SIGNIFOR LAR 군에서 대조군에 비해 유의하게 1차 유효성 평가변수인 Biochemical control 달성률이 높게 관찰되었다.

Table 4 - Results at Month 12 in Drug-Naïve Patients Study

	SIGNIFOR LAR (40-60mg) N=176	Active Comparator ^{&} N=182
GH<2.5mcg/L and normalized IGF-1*	31.3%**	19.2%
GH<2.5mcg/L and IGF-1 ≤ULN	35.8%	20.9%
Normalized IGF-1	38.6%**	23.6%
GH<2.5 mcg/L	48.3%	51.6%

* Primary endpoint (patients with IGF-1<lower limit of normal (LLN) were not considered as “responders”)
ULN = Upper limit of normal
** p-value <0.01 for treatment difference
& The maximum dose approved for use in the United States was not used in this trial but the majority of patients were receiving the dose most commonly used in the United States to treat acromegaly

Figure 3: Mean GH (mcg/L) Levels by Visit in Drug Naïve Patient Study*

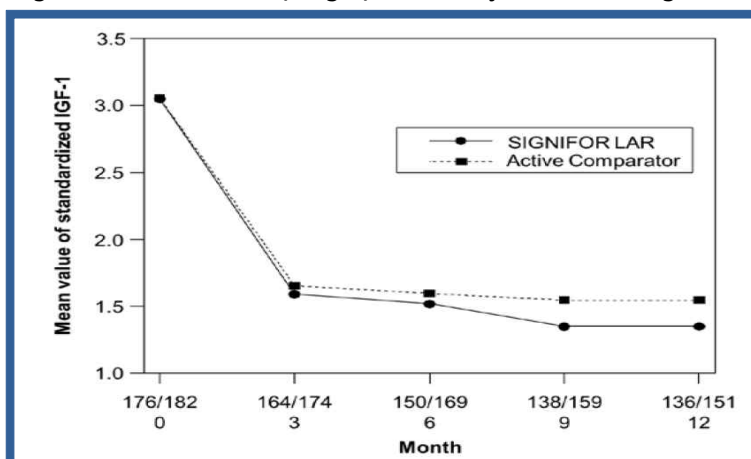
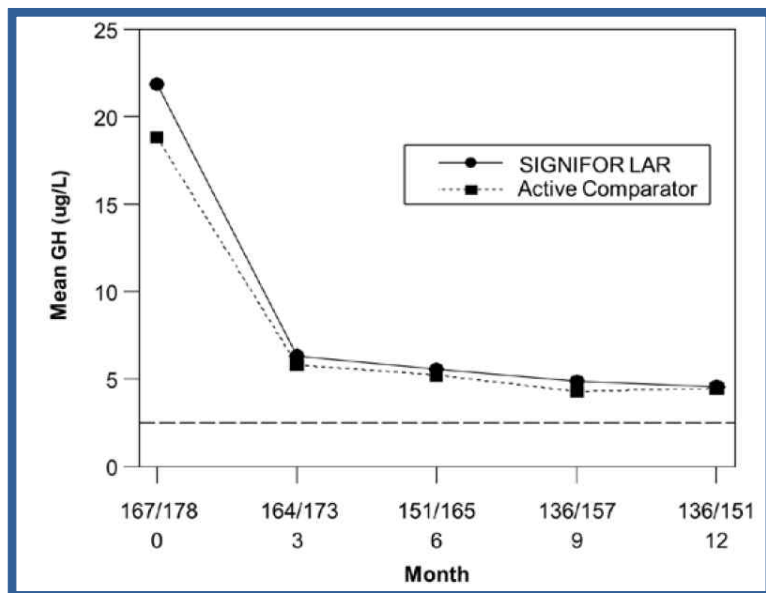


Figure 4: Mean Standardized IGF-1 Levels* By Visit in Drug Naïve Patient Study**



▲ 다른 로 소마토스타틴 유사체로 적절히 조절되지 않는 말단비대증 환자(Patients with Acromegaly Inadequately Controlled on other Somatostatin Analogs)

18세 이상의 남성 혹은 여성으로 적절히 조절되지 않는 말단비대증 환자를 대상으로 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 활성 대조군 3상 임상시험으로 SIGNIFOR LAR의 안전성과 유효성에 대해 임상연구가 24주간 진행되었다.

환자 대상은 2시간 평균 GH 수치가 2.5 µg/L보다 크고 IGF-1이 성별 및 나이로 보정된 정상범위 최대치의 1.3배를 넘어가는 경우로 octreotide 30mg 혹은 lanreotide 120mg를 단독요법으로서 6개월이상 지속적으로 투여받은 환자이었다. 아울러 GH 수용체 길항제 혹은 도파민 수용체와 somatostatin analogs의 병용요법을 투여받은 환자도 선정가능하나 스크리닝 8주전에 해당 약제의 투여를 중지하였다.

연구결과, 1차 유효성 평가지표(biochemical control)는 24주째 평균 GH<2.5 µg/L, 그리고 IGF-1의 정상화에 도달한 환자의 비율은 SIGNIFOR LAR 40mg 투여군 15.4%, SIGNIFOR LAR 60mg 투여군 20%, 활성 대조군 0%이었다(Table 5).

Table 5 - Results at 6 months in Inadequately Controlled Patient Study

	SIGNIFOR LAR 40 mg N=65	SIGNIFOR LAR 60 mg N=65	Continued Pre-Trial Therapy Control Arm* N=68
GH<2.5 mcg /L and normalized IGF-1*	15.4%	20.0%	0%
Normalization of IGF-1	24.6%	26.2%	0%
GH<2.5 mcg /L	35.4%	43.1%	13.2%

* Primary endpoint (patients with IGF-1< lower limit of normal (LLN) were not considered as "responders").
 & For one of the active comparators, the maximum dose approved for use in the United States was not used in this trial but the majority of patients were receiving the dose most commonly used in the United States to treat acromegaly.

결론

말단비대증은 성장호르몬과 인슐린 유사 성장인자-1(IGF)의 과잉생성으로 인해 나타나는 내분비계 장애의 일종이다. 말단비대증 환자에서 수술이 불가능하거나 수술에 실패한 경우 대부분 octreotide LAR와 lanreotide LAR를 사용하고 있다. 하지만 성장호르몬 최저 수치가 2.5 µg/L 미만으로 떨어지지 않거나 혈청 IGF-1 농도가 정상수치 상한값의 약 1.3배 미만으로 떨어지지 않는 경우 용량의 증량 또는 다른 약제로의 전환을 고려할 수 있다.

시그니포 라르(Signifor® LAR, 성분명: pasireotide pamoate)는 소마토스타틴 유사체(somatostatin analog)로 '수술이 적절하지 않거나 수술로 치료되지 않은 말단비대증 치료 또는 다른 소마토스타틴 유사체 약물에 의해 치료되지 않거나 정상화되지 않는 말단비대증의 치료'에 승인되었다. 이 약제는 월 1회 근육 내에 투여하는 서방제(long acting release, LAR) 타입의 약제이다.

기존 소마토스타틴 유도체는 소마토스타틴 수용체(SSTR) 1~5종 2번 수용체에 크게 작용하며 시그니포 라르는 1, 2, 3, 5번에 작용한다. 따라서 성장호르몬 억제효과가 큰 수용체는 2, 5번 수용체인 것으로 알려져 있으므로 1세대 소마토스타틴 제제에 충분히 반응하지 않는 환자에서 효과를 기대할 수 있다.

시그니포 라르는 고용량 octreotide LAR와 lanreotide LAR를 대조군으로 하여 수행된 다기관, 무작위, 이중 맹검 3상 임상시험에서 biochemical control, IGF-1, GH control, 종양크기의 감소 평가 시 octreotide 및 lanreotide 투여군에 비하여 유의미한 임상효과를 보여주었지만 이상반응으로 고혈당 발생은 대조군에 비해 높게 나타났다.

시그니포 라르는 octreotide LAR와 lanreotide LAR의 최대 용량에 충분하지 못한 효과를 보이는 환자들에게는 치료 대안으로 예상할 수 있지만 임상적 효과 및 부작용 면에서 아직 부족한 부분은 있으므로 더 많은 임상연구가 필요할 것으로 보인다.

참고자료

미 FDA 허가사항

국내 허가사항

대한소아내분비학회지 : 제 15 권 제 3 호 2010

대한내분비학회지: 제20 권제4 호2005

각종 인터넷 자료