



Pharmacotherapy Today

발작성 야간 혈색소뇨증 최신 치료제: Iptacopan

저자 정다솜

가톨릭대학교 서울성모병원

약학정보원 학술위원

개요

발작성 야간 혈색소뇨증(Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, PNH)은 조혈모세포 수준에서 발생한 유전자(PIGA) 변이에 의해 나타나는 용혈성 질환이며, 용혈빈혈, 정맥혈전, 골수부전으로 인해 피로, 호흡곤란, 콜라색 소변, 흉통, 정맥혈전증, 폐고혈압, 신/간/골수 기능 부전 등의 합병증을 유발할 수 있는 희귀 질환이다. 기존 PNH 환자들 중 질환 활성도가 높아 보체 억제제 투여가 필요한 경우, 항 C5 치료법(Eculizumab, Ravulizumab)을 시행 중이었으나, 보체 경로의 근위부에서 Factor B를 선택적으로 억제하는 새로운 기전의 약제, iptacopan(파발타캡슐™)이 출시되어 해당 질환의 치료 지침에 변화가 생기고 있다.

국내에서는 2024년 8월 iptacopan(파발타캡슐™) 약제가 허가를 받고, 2025년 7월부터 발매되면서 기존 치료제(C3/C5 억제제, 주사제)에 불응성이거나 주사제 투여가 불가능한 환자에게 치료 선택성을 줄 수 있게 되었다.

본 리뷰에서는 발작성 야간 혈색소뇨증의 병태생리, 진단, 최신 치료 가이드라인과 함께 신약인 iptacopan(파발타캡슐™)에 대한 정보를 제공하였다.

키워드

발작성 야간 혈색소뇨증, Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, PNH, iptacopan, 입타코판, 파발타캡슐



| 발작성 야간 혈색소뇨증

(1) 발작성 야간 혈색소뇨증(Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, PNH)

① 개요

발작성 야간 혈색소뇨증은 적혈구가 용혈되어 밤중에 검은 콜라색의 소변을 배뇨하는 질환으로 백만명 당 15.9명에서 발생하는 것으로 알려진 희귀 질환이다. 전 연령대에서 발생할 수 있으나, 주로 청소년기에 진단받는 경우가 많고, 남자보다 여자에서 발생율이 약간 더 높다. 신체가 감염과 같은 스트레스 상황에 놓일 때 용혈이 발생하여 여러 종류의 혈구가 감소됨에 따라 피로, 창백함, 가쁜 호흡, 황달, 용혈성 빈혈, 범혈구감소증이 나타나며, 특히 야간에 자다가 혈색소가 섞인 검은색 소변을 배뇨하는 것이 특징적이다. 발작성 야간 혈색소뇨증 환자들은 감염, 혈전, 출혈, 백혈병이 발병할 확률이 높다.

② 병태생리

발작성 야간 혈색소뇨증은 PIGA 유전자 변이로 인해, 보체로부터 혈구세포를 보호해주는 막단백 성분(GPI-AP, 예. CD55, CD59)이 결핍되어 보체 매개성 용혈이 발생하는 질환이다. 비정상적인 줄기 세포가 스스로 복제하여 골수 세포 내에 PIGA 유전자의 돌연변이를 생성한다. 이후 적혈구 안에서 변이된 PIGA 유전자를 가진 세포가 성장하는데 이를 PNH 적혈구라고 하며, PNH 적혈구가 보체계(complement system)내의 정상 적혈구를 보호하고 있는 막단백을 손상시켜 정상 적혈구가 공격을 받게 되고, 이로 인해 발작성 야간 혈색소뇨증이 발생한다. 이러한 적혈구의 이상은 후천적이지만 조혈모세포 수준에서의 돌연변이에 의한 것이기 때문에 적혈구뿐만 아니라 과립구, 림프구, 혈소판과 이들 줄기세포에서 유래하는 전 혈구계에 영향을 미친다.

팜리뷰 + PHARM REVIEW

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center

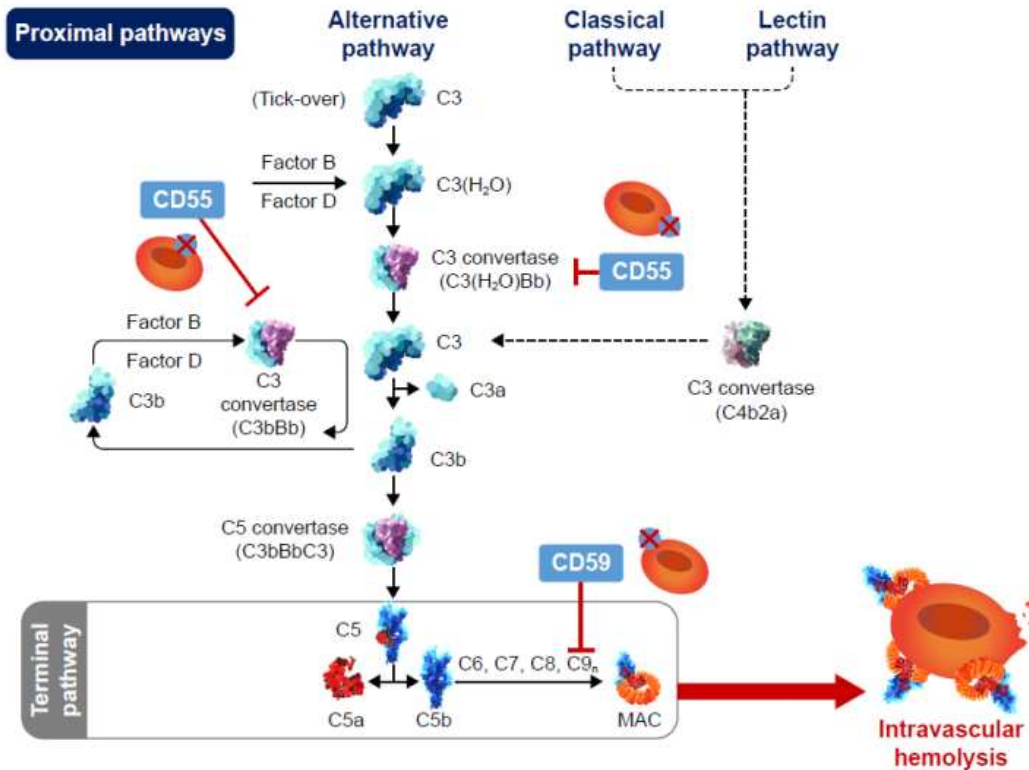


그림 1. 발작성 야간 혈색소뇨증의 병태생리(출처: *N Engl J Med* 2024;390:994-1008)

③ 증상

용혈빈혈, 정맥혈전, 조혈결핍으로 인한 증상들이 나타난다. 용혈빈혈에 의한 증상으로 피로, 가쁜 호흡 등이 나타날 수 있으며, 특징적으로 밤 혹은 이른 아침에 검은 콜라색의 소변을 배뇨할 수 있고, 50% 이하의 환자에서는 붉은 빛의 혈뇨가 관찰된다. 정맥혈전증은 주로 간정맥, 복부정맥과 뇌정맥에 발생하며, 정맥 혈전이 악화되면 생명을 위협할 수 있다. 복부정맥에 혈전이 생길 경우 1~6일 정도 지속되는 복부 통증이 나타나며 심할 경우 장폐색을 초래할 수 있다. 뇌정맥 혈전증 발생 시 경증~중증 두통이 나타날 수 있고, 유두부종이나 가성뇌종양을 초래할 수 있다. 피하정맥 침범 시 피부가 붓고, 통증이 있으며, 빨간 구진 증상이 피부의 넓은 영역에 나타나 피부괴사를 초래하여 피부이식이 필요할 수 있다. 정맥혈전증은 유럽 태생 환자들에게는 흔한 합병증이지만, 아시아 환자에서는 흔하지 않는 것으로 알려져 있다. 조혈결핍에 의한 증상으로는 빈혈이 가장 흔하며, 때로는 호중구감소, 혈소판 감소를 동반하기도 하여 무형성 빈혈과 유사한 저형성 골수 소견을 보이기도 한다.

팜리뷰 + PHARM REVIEW

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center



④ 진단

용혈성 빈혈 증상이 나타날 때 의심할 수 있으며, 용혈성 빈혈의 증상으로는 혈전 형성, 혈구감소증, 혈청 내 LDH수치의 증가, 혈뇨 등이 있다. 진단 검사로는 PNH 적혈구를 찾기 위한 혈액검사, 유세포 분석검사(Flow cytometry)가 있다.

⑤ 치료

대부분 보존적 치료를 시행하여 증상 호전을 목표로 하며, 자연적으로 치료되는 경우도 있다. 증상에 따라 용혈 혈전의 위험을 감소시키는 약물치료(표1. 참고)를 시행하기도 하며, 저형성 발작성 야간 혈색소뇨증 환자나 혈전 형성이 재발하여 환자들의 생명을 위협하는 경우 골수이식을 고려해야 한다.

표1. 발작성 야간 혈색소뇨증 치료제

분류	Supportive care	C-terminal(C5) 보체 억제제	Proximal(근위부) 보체 억제제
대표 약제	수혈, 부신피질호르몬, 안드로겐, 항응고제, 철분/엽산 보충	Eculizumab(솔리리스주™), Ravulizumab(울토미리스주™)	Iptacopan(Factor B 억제제, 파발타캡슐™), Pegcetacoplan (C3 억제제, 엠파벨리주™), Danicopan (Factor D 억제제, 보이데아정™)
작용기전	용혈 증상 조절 및 합병증 관리 (병태생리 직접 차단 못함)	C5 단백질 절단을 차단하여 최종 막공격복합체(MAC) 형성 억제	보체 대체 경로 상류(Factor B, Factor D, C3)를 직접 차단
치료 효과	과거 중앙 생존기간 약 10년에 불과함	혈관 내 용혈(Intravascular hemolysis, IVH) 제어, LDH 정상화, 혈전증 위험 획기적 감소, 생존율 향상	IVH 및 C3 매개 혈관 외 용혈(Extravascular hemolysis, EVH) 동시에 차단, Hb 정상화 및 수혈 독립 달성
한계점 및 특징	완치는 조혈모세포이식(HSCT) 뿐이나 높은 위험성으로 제한적 사용	약 50% 이상에서 잔류 빈혈(Hb < 10 g/dL) 지속	PNH 적혈구 수명 연장으로 적혈구 클론 크기 증가 → BTH(Breakthrough hemolysis) 발생 시 중증도 증가 주의
필수 백신 접종	-	수막구균(N. meningitidis ACYW135 및 B) 백신	수막구균 + 폐렴구균(S. pneumoniae) + B형 헤모필루스 인플루엔자(H. influenzae B) 백신

최근 전문가 합의안에 따르면, 높은 질병 활동도 및/또는 PNH 관련 합병증(예. PNH 관련 혈전증)이 발생한 경우 수혈 필요 여부나 PNH 클론의 크기와 관계없이 C5 억제제 치



료를 고려하도록 하고 있으며, C5 억제제 치료 중 반응이 불충분하거나 혈관 외 용혈 (EVH) 발생 시 Factor B 또는 Factor D 억제제와 같은 근위부 보체 억제제로 전환하거나 추가하도록 하고 있다.

표1에 기재된 치료 중 근위부의 보체를 억제하여 용혈 위험을 감소시키는 약제는 iptacopan, pegcetacoplan, danicopan이 있다. Factor B 억제제인 입타코판 (iptacopan)은 성인 발작성 야간 혈색소뇨증 및 C3 사구체병증의 치료제로 국내에서 허가를 받았다.

Iptacopan (파발타캡슐™)

(1) 개요

파발타캡슐™은 새로운 기전(Small-molecule Complement Factor B(FB) inhibitor)의 경구용 PNH 치료제로 성인의 C3 사구체병증(Complement 3 Glomerulopathy, C3G)의 치료에도 사용 가능한 약제이며, 2024년 8월 식품의약품안전처 승인을 받은 후 2025년 7월부터 시판된 전문의약품(희귀)이다.

① 성분 및 함량, 제형

- Iptacopan 200mg/C
- 흰색 또는 거의 흰색 내지 연자줏빛 분홍색 분말이 든 연노란색의 경질캡슐제

② 작용기전: Small-molecule Complement Factor B(FB) inhibitor

보체단백질 C3를 활성화시키는 Factor B를 선택적으로 억제하여 alternative pathway - dependent C3 활성을 차단함으로써 보체 매개 혈관외 용혈과 혈관내 용혈을 억제

③ 적응증

- 성인의 발작성 야간 혈색소뇨증의 치료
- 성인의 C3 사구체병증(C3G: Complement 3 Glomerulopathy)의 치료

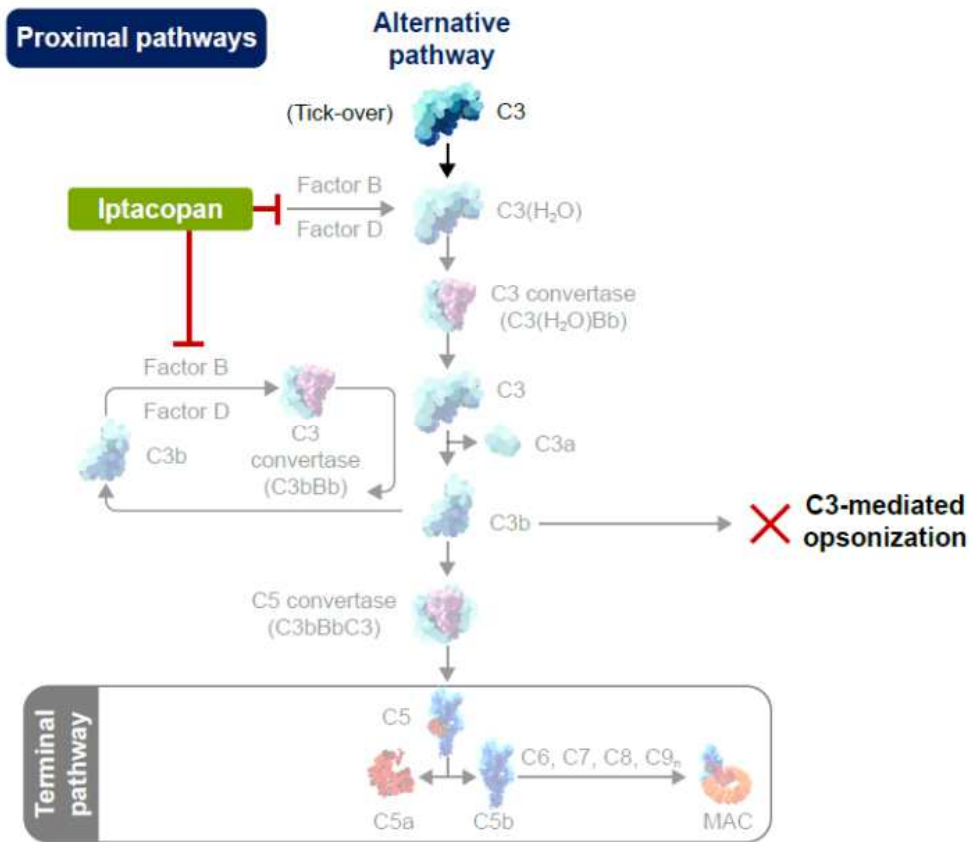


그림 2. Iptacopan 작용기전(출처: *N Engl J Med* 2024;390:994-1008)

④ 용법 및 용량

- 200mg bid, 식사와 관계없이 복용
- 복용을 놓친 경우: 가능한 빨리 1회 복용량을 복용(다음 복용 일정 바로 전이라도) 후 정규 복용 일정 재개
- (PNH 환자) 항 C5 치료법(Eculizumab, Ravulizumab)에서의 전환:
Eculizumab 마지막 투여 후 1주 이내, Ravulizumab 마지막 투여 후 6주 이내 이 약 투여 시작

⑤ 주요 이상반응

- (>10%) 바이러스감염, 비인두염
- (1~10%) 상기도감염(9%), 이상지질혈증(6%), 복통(6%), 오심(3%), 현기증(3%)
- (<1%) 균혈증, 폐렴



⑥ 금기

- 이 약 및 이 약의 첨가제에 과민반응 환자
- 수막구균 및 폐렴구균에 대한 백신접종 받지 않은 환자 중 이 약물 치료를 지연하는 위험이 해당 피낭성 세균 감염 발생 위험을 상회하지 않는 경우
- 폐렴구균, 수막구균, B형 헤모필루스 인플루엔자 등의 피낭성 세균에 의해 유발된 중대한 감염

⑦ 주의

- 투여 시작 최소 2주 전 피낭성 세균(폐렴구균, 수막구균 포함)에 대한 백신 접종 필요, B형 헤모필루스 인플루엔자 백신 접종 권장
- 치료 중단 시 마지막 투여 후 최소 2주간 용혈 징후 및 증상 모니터링
- 혈중 콜레스테롤 및 혈압 모니터링
- 중증 신장애/간장애: 투여 비권장
- 임부: 동물실험에서 최대 권장 투여량(200mg bid)의 5~8배까지 유해한 배태자 독성 나타나지 않았음.
- 수유부: 안전성 미확립(치료 중~최종 투여 후 5일 동안 수유 중단)
- 18세 미만 소아: 안전성 및 유효성 미확립

⑧ 상호작용

Iptacopan은 CYP2C8(Major), CYP2D6(Minor), UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8의 기질이다.

- 강력한 CYP2C8 억제제(예: Gemfibrozil): 이 약의 노출 증가, 병용 피할 것
- 강력한 CYP2C8 유도제(예: Rifampicin): 이 약의 노출 감소, 병용주의
- OATP1B1/1B3 억제제(예: Cyclosporin): 이 약의 노출 증가

팜리뷰 + PHARM REVIEW

©Copyright All Rights Reserved © Korea Pharmaceutical Information Center



⑨ 약동학

흡수	- Onset: ~2시간 - Tmax: ~2시간
분포	- 분포: ~288L - 단백 결합률: 75~93%
대사	- 주로 간의 CYP2C8 효소(98%)를 통해 대사되며, CYP2D6 효소(2%)를 통한 대사도 일부 나타남. UGT1A1, UGT1A3 및 UGT1A8 효소에 의한 글루쿠론산화를 통해 2단계 대사를 거침.
배설	- 반감기: (Terminal) ~25시간 - 청소율: 8L/시간 - 배설: 대변 72%, 소변 25%

⑩ 유효성 및 안전성 관련 연구

출처	PNH granulocyte clone size 10% 이상, Hb<10g/dL이면서 Anti-C5(Eculizumab or Ravulizumab) 6개월 이상 투여한 성인 PNH 환자 대상 Iptacopan(n=62) vs. Anti-C5(n=35) 24주 투여의 유효성 및 안전성 평가, 무작위 배정, open-label, 다기관, 3상 연구(<i>N Engl J Med.</i> 2024 Mar 14;390(11):994-1008.)
주요 내용	- 24주차에 수혈 없이 Hb가 기준선 대비 2g/dl 이상 증가한 환자의 비율은 82.3% vs. 2.0%(차이: 80.3% [95% CI: 71.3-87.6, p<0.0001])였고, 수혈 없이 Hb≥12g/dl 유지된 환자의 비율은 68.8% vs. 1.8%(차이: 67.0% [95% CI: 56.3-76.9, p<0.0001])로 나타나 iptacopan 투여군에서 유의하게 높았다. - 전체 치료 관련 이상반응은 82% vs. 80%로 두 군 간 유사하였으며, 가장 흔한 이상반응으로 두통(16% vs. 3%), 설사(15% vs. 6%), 비인두염(11% vs. 6%), 오심(10% vs. 3%) 등이 보고되었다.

⑪ 급여 정보(고시 제2025-102호 「Iptacopan 경구제」 참고)

- 허가사항 범위 내 아래 기준 투여 시 요양 급여 인정, 이외 전액 본인부담

가. 발작성 야간혈색소뇨증(PNH)

1) 투여 대상: 아래 중 하나에 해당

(1) PNH granulocyte clone size≥10%, LDH≥1.5×ULN, C5 억제제(Eculizumab 또는 Ravulizumab)를 금기 등으로 투여할 수 없는 만 18세 이상에서 혈전증/폐부전/신부전/평활근연축 중 하나에 해당하는 경우

(2) C5 억제제를 6개월 이상 급여로 투여하였으나 Hb<10g/dL 또는 부작용 등으로 교체 투여 필요한 경우

2) 치료 평가: 6개월마다 모니터링하여 투여 유지 여부 평가

팜리뷰 + PHARM REVIEW

©Copyright All Rights Reserved © Korea Pharmaceutical Information Center

⑫ 발작성 야간 혈색소뇨증 치료제 비교표

상품명(예시)		파발타캡슐	엠파벨리주	솔리리스주	울토미리스주
제약회사		한국노바티스	한독	한독	한국아스트라제네카
성분 및 함량		Iptacopan 200mg/C	Pegcetacoplan 1,080mg/20ml/V	Eculizumab 300mg/30ml/V	Ravulizumab 300mg/3ml/V, 1,100mg/11ml/V
제형		경구제	주사제 (자가주사 O)	주사제 (자가주사 X)	주사제 (자가주사 X)
작용기전		Complement Factor B inhibitor	Complement C3 inhibitor	Complement C5 inhibitor	
적응증	PNH	O	O	O	O
	aHUS*	-	-	O	O
	NMOSD**	-	-	O	O
	기타	C3 사구체병증	-	-	AchR 항체 양성 전신중증근무력증(부가요법)
보험인정기준 (PNH)		PNH granulocyte clone size가 10% 이상, LDH $\geq$ 1.5 $\times$ ULN, C5 억제제(eculizumab 또는 ravulizumab)를 금기 등으로 투여할 수 없는 만 18세 이상 혈전증/폐부전/신부전/평활근연축 중 하나에 해당	PNH granulocyte clone size가 10% 이상, LDH $\geq$ 1.5 $\times$ ULN, 만 18세 이상 혈전증/폐부전/신부전/평활근연축/임신 및 산후 3개월 이내 중 하나에 해당	PNH granulocyte clone size가 10% 이상, LDH $\geq$ 1.5 $\times$ ULN, 만 18세 이상 혈전증/폐부전 /신부전/평활근연축 중 하나에 해당	PNH granulocyte clone size가 10% 이상, LDH $\geq$ 1.5 $\times$ ULN, 만 18세 이상 혈전증/폐부전 /신부전/평활근연축 중 하나에 해당
		C5 억제제 6개월 이상 급여 투여하였으나 Hb < 10g/dL 또는 부작용 등으로 교체투여 필요시	C5 억제제 3개월 이상 급여 투여하였으나 Hb < 10.5g/dL 또는 부작용 등으로 교체투여 필요시	-	Eculizumab 주사제 6개월 이상 급여 투여 중 LDH $\leq$ 1.5 $\times$ ULN인 경우
용법 (PNH, 성인)		200mg bid PO	주 2회(D1, D4) 1,080mg SC, 30~60분간	첫 4주간 600mg 주 1회 → 유지 900mg 2주마다 IV inf. 35분 이상	체중에 따라 초기용량 1회 투여 → 2주 후부터 유지용량 8주마다 IV inf. 25~55분 이상 *용량: (40 $\leq$ BW<60) 2,400mg→3,000mg (60 $\leq$ BW<100) 2,700mg→3,300mg (BW $\geq$ 100) 3,000mg→3,600mg
이상반응 (>10%)		바이러스감염, 비인두염	주사부위반응, 감염, 설사, 복통, 호흡기감염, 바이러스감염, 저칼륨혈증, 사지통증, 피로, 기침, 피부발진, 관절통, 두통	고혈압, 저혈압, 두통, 설사, 구토, 오심, 상기도감염, 빈혈, 요로감염, 복통, 신생물, 신부전, 안질환, 말초부종, 발열, 감염, 불면, 백혈구감소증, 피부발진, 피로, 무력증, 위장염, 요통, 저칼륨혈증, 관절통, 근골격계통증, 현기증, 소양증, 단백뇨, 인플루엔자, 근경련	상기도감염, 두통, 설사
약가		486,946원/C	3,408,625원/V	3,600,000원/V	(300mg) 5,044,087원/V (1,100mg) 17,149,895원/V
8주 약가 (PNH/유지/60kg)		54,537,952원	54,538,000원	43,200,000원	51,449,685원
보관방법		실온	냉장, 차광보관	냉장, 차광보관	냉장, 차광보관

*aHUS: atypical Hemolytic Uremic Syndrome, **NMOSD: Neuromyelitis optica spectrum disorder



약사 Point

- Iptacopan은 기존 치료에 불응성인 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH) 환자에서 사용할 수 있다.
- 최초의 경구용 PNH 치료제로 1일 2회, 식사와 관계없이 복용 가능하며, 복용을 잊었을 경우에는 가능한 빨리 1회 복용량을 복용(다음 복용 일정 바로 전이라도) 후 정규 복용 일정을 재개한다.
- 기존 항 C5 치료법(Eculizumab, Ravulizumab) 투여 환자가 이 약으로 전환 시 Eculizumab 마지막 투여 후 1주 이내, Ravulizumab 마지막 투여 후 6주 이내 투여 시작한다.
- 강력한 CYP2C8 억제제와 병용 시 이 약의 노출이 증가하므로 병용을 피한다.
- 복용 기간 중 혈중 콜레스테롤 및 혈압 모니터링이 필요하며, 중단 시 마지막 투여 후 최소 2주간 용혈 징후 및 증상을 모니터링 해야 한다.

참고문헌

1. 질병관리청 희귀질환헬프라인(helpline.kdca.go.kr)
1. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (N Engl J Med. 2024 Mar 14;390(11):994-1008.)
2. UpToDate™(uptodate.com)
3. Expert Consensus on the Diagnosis and Monitoring of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): An Algorithmic Approach in an Era of New Treatments (Eur J Haematol. 2026 Aug 31.doi: 10.1111/ejh.70294.)
4. 의약품안전나라(nedrug.mfds.go.kr)
5. 건강보험심사평가원 누리집(www.hira.or.kr)
6. Lexidrug™(online.lexi.com)

본 문서의 내용은 집필자의 개인적인 의견으로 (재)약학정보원의 공식적인 견해와는 무관함을 알려드립니다. 본 문서는 학술적인 목적으로 제작되었으며, 문서 내용의 도용·상업적 이용은 원칙적으로 금지하고 있습니다(마케팅 목적 활용 금지, 내용 변경 금지, 출처 표시).