



세계에서 가장 비싼약 1위, PNH와 aHUS 치료제 솔리리스

저자 최병철

약학정보원 학술자문위원

머리말

알렉시온 파마슈티컬스(Alexion Pharmaceuticals)의 솔리리스(Soliris®, 성분명: 에쿨리주맙, eculizumab)는 보체 C5와 결합하는 인간화 단클론항체로 2007년 미 FDA와 2010년 국내에서 ‘발작성 야간혈색소뇨증(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)의 치료’에 승인되었으며, 2011년 미 FDA와 2016년 국내에서 ‘비정형 용혈성 요독증후군(atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS,)의 치료’에 추가 승인되었다.



솔리리스®주(에쿨리주맙)

발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)은 주로 야간에 용혈 현상을 일으켜 혈색소뇨를 일으키는 것을 특징으로 하는 희귀질환이다. 비정형 용혈성 요독증후군(aHUS)은 혈관에 중증 염증이 나타나면서 전신에 걸쳐 미세혈관에 과도한 혈전이 발생 하는 유전성 희귀질환이다.

이 두 질환은 말단 보체(terminal complement)의 활성을 지속적으로 조절할 수 없어 유발되는 질환이다. 현재 PNH은 특별한 치료법은 없고 대증요법만으로 유지하고 있다. 필요시 세척한 적혈구 수혈을 하거나 용혈이 있는 경우에 단기간 스테로이드제가 사용되고 있다. aHUS도 특별한 치료법이 없고 혈장 교환술, 신장투석, 간, 신장 이식 등 증상 완화와 합병증 관리를 위한 치료만이 가능했다.

솔리리스는 단클론항체로 특이적으로 보체 단백질(complement protein) C5에 높은 친화력으로 결합하여

C5a와 C5b로의 분할을 억제하여 말단 보체 복합체(terminal complement) C5b-9의 생성을 차단하여 보체의 활성을 조절한다.

이 약제를 PNH에 사용할 경우 한 바이알(300mg)당 가격은 736만원이고 2주에 한 번(900mg)씩 투여한다면 일 년에 5억원 이상 소요되는 세계에서 가장 비싼 약제이다. 하지만 지금까지 두 질환에 대한 치료방법이 없다. 따라서 매우 고가이지만 생명을 위협받고 있는 환자를 생각한다면, 이 약제는 이들 환자들에게 큰 희망이 될 것이라 생각한다.

발작성 야간혈색소뇨증(Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)은 어떤 질환인가 ?

발작성 야간혈색소뇨증(PNH)은 주로 야간에 적혈구가 파괴되는 용혈(hemolysis)을 일으켜 소변으로 혈색소(hemoglobin)가 나오는 것을 특징으로 하는 희귀질환이다. 이 질환은 주로 20대 및 30대 성인에게 발병하고 전체의 약 10%가 소아 연령에서도 발생하며 후천적 질환으로 남녀 모두 동등하게 발병된다. 이 질환은 적혈구 세포막을 구성하는 단백성분 생성 X-염색체에 돌연변이가 발생하여 면역 반응에 관련하는 보체(complement)에 의해 쉽게 야간에 용혈을 일으킨다. 이렇게 야간에 용혈 현상이 흔히 증가되는 이유는 수면 중에 일어나는 호흡성 산혈증(respiratory acidosis) 때문이라 알려져 있다.

이 질환은 많은 환자에서 phosphatidylinositol glycan class A(PIG-A) 유전자 돌연변이가 밝혀졌는데, 이는 비정상적인 조혈모세포에서 생성된 비정상 적혈구(PNH 적혈구)가 보체와의 비정상적인 반응을 일으켜 용혈 현상이 일어난다. 따라서 PNH 적혈구를 정상인에게 수혈했을 때는 적혈구 수명이 단축되지만, 반대로 정상 적혈구를 PNH 환자에게 수혈했을 경우에는 수혈한 정상 적혈구의 수명은 정상이다.

PNH 적혈구는 정상에 비하여 약간 크지만 소변을 통하여 계속적인 철분 손실이 있기 때문에 저색소성 소구성(microcytic hypochromic) 적혈구가 나타나는 경우가 많다. PNH 환자에서는 백혈구는 흔히 감소되어 있고 과립구 내 ALP(alkaline phosphatase) 수치도 낮다. 또한 혈소판 수치가 1,000~460,000/ μ l 정도로 감소되어 있고 골수검사상 적혈구 조혈 항진 현상을 볼 수 있다.

이 질환은 대부분의 경우 발병의 속도가 완만하여 초기에는 주로 피로감, 경한 만성 용혈로 인한 경미한 황달, 경미한 비장 및 간 비대 등이 나타난다. 심한 운동, 전신 감염, 전혈 수혈, 예방접종, 수술 및 월경 등의 자극이 있을 경우 용혈 현상이 심해질 수 있다. 다른 용혈성 빈혈(hemolytic anemia)과 마찬가지로 일시적인 골수기능부전증을 일으킬 수 있다.

이 질환의 합병증은 대부분 심한 용혈로 인한 혈관 내 혈전 생성, 조혈 기능의 저하로 인한 감염, 출혈 등의 합병증이 발생되며, 때로는 백혈병 및 골수섬유증(myelofibrosis) 등의 심각한 합병증이 생기는 경우도 있다.

혈전증이 있는 환자가 정상인 혹은 혈전증이 없는 PNH 환자들에 비해 더 빨리 사망하는 것은 사실이기 때문에 사망의 주된 요인은 혈전증이라 할 수 있다.

이 질환은 아직까지 특별한 치료법은 없고 대증요법만으로 유지하고 있다. 필요시에는 세척한 적혈구 수혈을 한다. 비장 적출은 도움이 안 되고 용혈이 있는 경우에 단기간 스테로이드제 prednisone 등이 사용되고 있으며, 혈전증에 대해서는 지속적인 항응고 요법이 도움이 될 수 있다. 소변으로 지속적인 철 소실이 있으므로 철분 투여가 필요하다.

비정형성 용혈성 요독증후군(atypical Hemolytic Uremic Syndrome, aHUS)은 어떤 질환인가?

용혈성 요독증후군(Hemolytic uremic syndrome, HUS)은 비면역성(Coombs 검사 음성), 미세혈관병증 용혈성 빈혈(microangiopathic hemolytic anemia, MAHA), 혈소판 감소증 (thrombocytopenia) 및 신기능 저하 등을 특징으로 하는 드문 질환으로, 임상 증상과 예후에 따라 전형적 또는 설사 관련 있는 용혈성 요독증후군(STEC-HUS, Shiga toxin producing Escherichia coli-HUS)과 설사와 무관한 비정형성 용혈성 요독증후군(aHUS)으로 구분한다.

비정형성 용혈성 요독증후군(aHUS)은 혈관에 중증 염증이 나타나면서 전신에 걸쳐 미세혈관에 과도한 혈전이 발생하는 유전성 희귀질환이다. 이 질환은 약 79%가 발병 후 3년 안에 사망하거나 투석이 필요하며 영구적인 신장 손상이 발생하는 생명을 위협할 수 있다. 특히 성인에서 재발성으로 발열, 중추신경계 증상과 동반되어 나타나는 혈전성 혈소판 감소성 자반증(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)과 비슷한 임상양상을 보인다.

이 질환의 원인은 선천적 유전자 이상, 혹은 후천적 항체형성으로 인한 보체의 비정상적인 활성화에 기인한다. 대부분이 유전적으로 발생하고 감염, 임신, 분만, 수술에 의해 악화되어 발생하며 진단이 늦으면 사망에 이를 수 있으므로, 수술, 신생아, 임신, 분만 중 갑자기 신장질환과 빈혈이 발생하여 원인을 알 수 없는 환자에서 꼭 한 번 의심할 필요가 있다.

이 질환의 주요 증상으로는 빈혈, 혈소판 감소, 급성 신부전 등이 있으며, 고혈압, 의식장애, 발열 등도 나타날 수 있다. 합병증인 혈전성 미세혈관병증(thrombotic microangiopathy, TMA)은 신장, 심장, 뇌 등 주요 기관을 손상시키며 급성 신부전, 뇌졸중, 심부전 등 생명을 위협하는 다양한 합병증이 발생 할 수 있다.

이 질환의 치료에는 혈장교환, 혈장수혈, 신장투석 등이 있지만 환자의 절반은 이러한 치료에 반응하지 않아 진단 받은 지 3년 이내에 사망하거나 만성신부전으로 진행한다.

보체(Complement)란 무엇인가?

보체는 '항체의 기능을 완벽하게 수행할 수 있도록 보조하는 물질'이란 뜻이다. 생체에 침입한 항원(세균, 바이러스 등)은 항체와 반응하여 항원-항체 복합체(antigen-antibody complex)를 생성하지만, 그 자체로는 무독화가 되지 못한다. 혈청에 존재하는 보체가 항원-항체 복합체에 결합하여 반응되어야 비로소 항원이 파괴되거나 식세포(phagocyte)에 의한 탐식작용(phagocytosis)이 일어나는 것이다.

보체계(Complement system)는 선천성 면역반응의 일부로써 침입 병원체를 막고 면역 복합체와 손상된 자가세포를 제거하는 역할을 한다. 또한 장기재생을 돋고 신경을 보호하며 T 세포와 B 세포를 통해 적응성 면역반응을 일으킨다. 보체 활성화는 숙주 유기체에 유익할 수도 있고 해로울 수도 있다. 따라서 보체계는 외부에서 유입되었거나 또는 수정된 자기 표면에서 활성화되고, 손상이 없는 숙주세포에서는 억제되도록 균형을 잘 유지해야 한다. 이 같은 균형을 유지하기 위해 반드시 필요한 보체 조절인자는 가용성 조절인자(H인자, factor H)와 막 결합 조절인자로 구분된다. 보체조절인자에 결함이 발생하면 숙주세포가 손상되고 면역 잔해(immunological debris)가 축적된다.

보체계를 구성하는 보체 단백질(complement protein)은 대부분 간세포(hepatocyte)에서 만들어지며 대부분 활성이 없는 전구 단백질 상태로 존재하다 항원이 들어오면 연쇄적으로 활성화되는데, 이를 보체 활성화의 단계 과정(complement activation cascade)이라고 한다.

▲ 보체계의 활성경로

보체계의 활성경로에는 제일 먼저 발견된 경로는 고전경로(classical pathway)이고 이 후 대체경로(alternative pathway), 가장 최근에 밝혀진 것이 렉틴경로(lectin pathway)이다.

보체계를 이루는 보체 단백질은 C1~C9이며 이 숫자는 발견 순서대로 명명되었다. C 단백질 뒤에 붙는 알파벳은 단백질을 이루는 조각을 뜻한다. C1의 경우 C1q 1개, C1r 2개, C1s 2개가 결합(C1을 C1qr2s2)하여 이루어진 거대 단백질 복합체다. 단백질 조각 중 활성화된 부위에는 윗줄을 긋는다. 즉 고전경로에서는 항체에 의해 C1의 C1r과 C1s 단백질이 활성화 된다.

또한 보체가 분해되어 얻어진 조각은 보체 단백질 이름 뒤에 a나 b 등을 붙여서 표기하는데, 일반적으로 작은 조각은 a로 큰 조각은 b로 표시한다. 예를 들어 C3가 분해되어 만들어지는 단백질은 C3a와 C3b로 표시한다.

1. 고전경로(Classical pathway)

고전경로는 체액성 면역반응(humoral immune reaction)의 주요한 작용기전이 된다. 이 경로는 스스로 항원을 제거하는 기능은 없다. 따라서 항원-항체 복합체(antigen-antibody complex)가 일단 만들어지면, 이에 혈청의 C1 단백질과 반응하여 C1 단백질을 활성화시키고 활성화된 C1은 다시 C2, C4, C3를 연쇄적으로 활성화시킨다. 활성화된 C3가 다시 C5, C6, C7, C8, C9을 활성화시켜 세균 표면에 막공격복합체(membrane attack complex, MAC)을 형성하게 되며, 그 결과 세균이 죽고 항원이 제거된다.

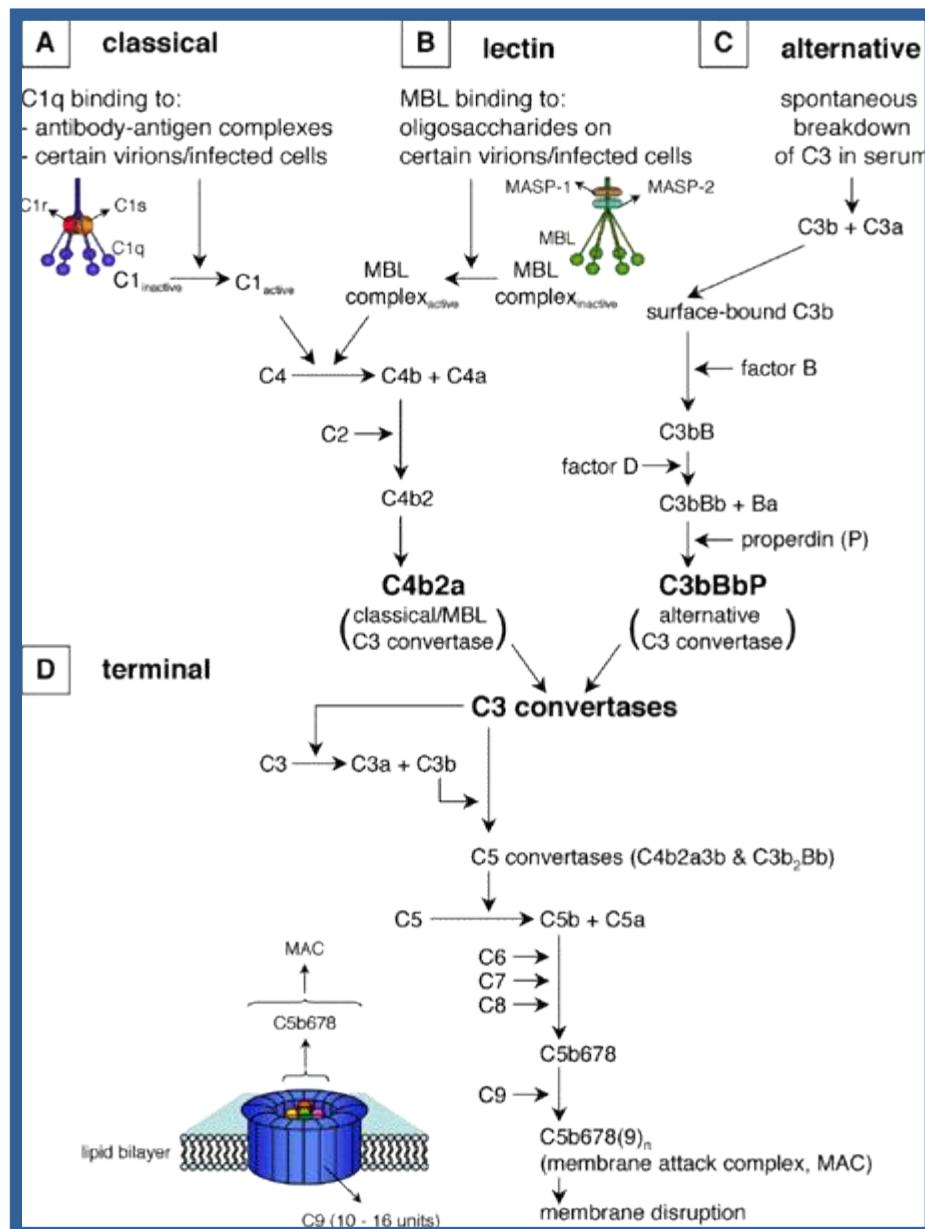
2. 대체경로(Alternative pathway)

고전경로가 항체에 의존적인 경로라면 대체경로는 항체에 비의존적이다. 항원-항체 복합체 형성과 상관없이, 병원체 세포 표면의 당 구조에 의해 활성화하기 시작한다. 먼저 혈액 중에 소량 존재하는 C3b가 미생물 표면에 결합함으로써 유도된다. C3b는 혈액중의 Factor B와 결합하면 Factor D에 의해 C3bBb와 C3bBa로 분해된다. C3bBb는 불안정하나 properidine에 의해 안정화되어 대체경로의 C3 convertase가 되고 보다 많은 C3b를 만들어내는 증폭 과정(amplification phase)에 들어간다. 그 결과 보다 많은 C3 convertase가 생성되며, 생성된 C3 convertase와 C3b가 미생물 세포 표면에 결합하여 C3bBb3b 복합체를 형성한다. 이것이 대체경로의 C5 convertase 작용을 나타내어 고전경로에서와 같이 C5를 C5a와 C5b로 분할하게 된다.

3. 렉틴경로(Lectin pathway)

렉틴경로 역시 항체 비의존적이며 비특이적인 항원 인식을 수행한다. 이 경로도 항원-항체 복합체가 관여하지 않는다는 점에서는 대체경로와 유사하다. 그러나 이 경로는 C4와 C2를 통하여 C3 convertase와 C5 convertase를 활성화한다는 점에서는 고전경로와 유사하다. 렉틴은 탄수화물과 결합하는 단백질이다. Mannose binding lectin(MBL)은 세균의 표면에 있는 당 단백질이나 탄수화물의 mannose에 결합함으로써 활성화 과정이 시작된다. MBL은 acute phase protein(급성기 단백질)의 일종으로 염증 반응 중에서 생산된다. MBL은 세균의 표면과 결합하면 MBL-associated serine protease(MASP)가 결합하게 되고, 이 MSAP는 C1과 유사한 활성을 나타내어 C4와 C2를 활성화하여 보체 활성화 과정이 시작된다.

acute phase protein(급성기 단백질)의 일종으로 염증 반응 중에서 생산된다. MBL은 세균의 표면과 결합하면 MBL-associated serine protease(MASP)가 결합하게 되고, 이 MSAP는 C1과 유사한 활성을 나타내어 C4와 C2를 활성화하여 보체 활성화 과정이 시작된다



Complement Activation Cascade

▲ 보체의 역할

1. 보체 매개성 용해(Complement mediated lysis)

보체가 미생물의 표면에 결합하여 미생물의 세포벽에 구멍을 만들어 죽이는 과정이다. 보체 활성화 과정에서 생성된 C3b나 C5b와 같은 단백질은 세포와 결합하여 MAC 형성을 유도한다. 대체경로처럼 항체와 상관없이 진행될 수 있기 때문에 미생물 감염에 대한 자연 면역 반응이다. 일반적으로 그람 음성세균은 보체에 의해 쉽게 죽지만 그람 양성세균은 비교적 저항성을 띠는 것으로 알려져 있다. 특히 그람 양성 세균의 캡슐은 C3b가 결합하는 것을 방해하는 것으로 알려져 있고 일부 미생물들은 보체 활성화를 억제하는 다양한 종류의 조절장치를 가지고 있기도 하다. 또한, 보체 활성화 과정은 항체에 의해서도 일어날 수 있기 때문에 때로는

자가항체 (auto-antibody)에 의해 유도되면 자신의 조직을 파괴하기도 한다.

2. 식균작용 증진(Opsonization)

보체 단백질은 항원의 표면에 달라붙어 옵소닌화(opsonization) 작용을 통해 식세포의 식작용을 촉진시킨다. 대식세포 또는 다형핵 백혈구(polymorphonuclear leukocytes, PMNs) 등 식세포들의 표면에는 보체를 인식하는 수용체(CR1, CD35)가 있다. 이 세포들은 항원에 달라붙어 활성화된 보체 단백질을 인식하고 추적하여 항원을 잡아먹는다. 따라서 미생물에 대한 식균작용이 증가되어 보다 쉽게 미생물을 제거할 수 있다. 이러한 현상을 식균작용증진(opsonization)이라고 한다.

3. 염증반응의 활성(Activation of inflammatory response)

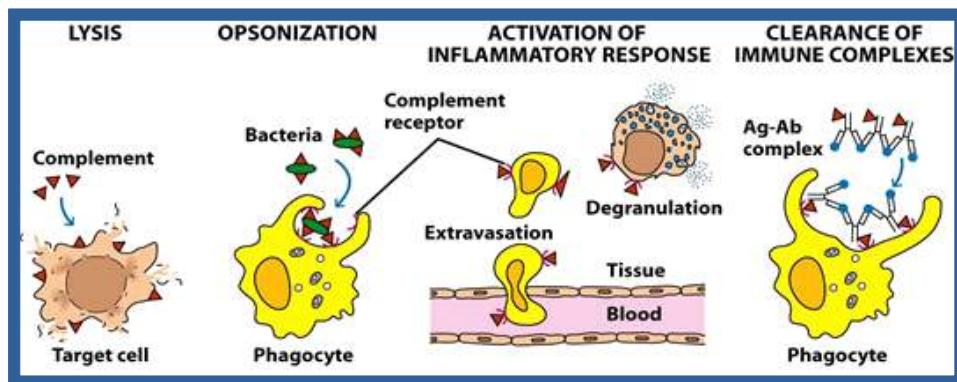
보체 활성화 과정 중 생성되는 C3a, C4a, C5a 등 작은 보체 단백질 조각들을 아나필라톡신(anaphylatoxin)이라고 부른다. 이 작은 보체 조각들은 비만세포(mast cell)나 호염구(basophil)와 결합하여 이 세포들을 활성화시켜 히스타민 등 혈관 활성 매개 물질을 만들어내어 염증반응을 진행시킨다. 이 생리 활성물질들은 평활근을 수축하고 혈관 투과성을 증가시켜 염증반응을 유도한다.

4. 면역 복합체 청소(Clearance of immune complex)

항원이 체내로 침입하면 항체가 생성되고, 생성된 항체는 항원과 결합하여 항원-항체 복합체를 형성한다. 이 때 항체 자체로는 항원을 제거할 수 없기 때문에 다른 세포나 보체 등의 도움을 받아야 한다. 하지만 항원 침입이 지속적이거나 과다해지면 항원-항체 복합체가 혈중에 지속적으로 존재하게 된다. 이 복합체는 혈관 벽에 침착되어 보체를 활성화하여 혈관벽에 염증반응을 유도할 수 있다. 보체 활성화 중 생성된 C3b는 이 복합체에 결합할 수 있고, 이 복합체와 결합된 C3b는 적혈구에 있는 C3b 수용체와 결합하여 항원이 적혈구와 결합하도록 한다. 항원-항체 복합체-적혈구는 간이나 비장에서 대식세포에 의해 분해된다.

5. 기타

바이러스를 중화(viral neutralization)한다. 레트로바이러스, 풍진바이러스 등 일부 바이러스는 대체경로나 렉틴경로를 통해 보체를 활성화시킬 수 있고, 대부분의 바이러스는 항체가 결합되면 고전경로가 활성화될 수 있다. 이러한 과정 중 활성화된 C3b는 바이러스 표면에 결합하여 바이러스의 커다란 덩어리 (aggregate)를 만들어 바이러스 입자 수를 감소시키거나 바이러스 감염을 방해할 수 있다. 또한 C3b에 코팅된 바이러스에 대한 식균작용을 증가시키기도 한다.



The Multiple Function of Complement(출처: Kuby Immunology 6th)

솔리리스는 언제 어떻게 승인되었는가?

알렉시온 파마슈티컬스(Alexion Pharmaceuticals)의 솔리리스(Soliris®, 성분명: 에쿨리주맙, eculizumab)는 보체 C5와 결합하는 인간화 단클론항체로 2007년 미 FDA와 2010년 국내에서 ‘발작성야간혈색소뇨증(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)의 치료’에 승인되었으며, 2011년 미 FDA와 2016년 국내에서 ‘비정형 용혈성 요독증후군(atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS,)의 치료’에 추가 승인되었다.

▲ PNH

과거 PNH 환자에는 수혈이 치료법으로 권장되었으나 최근 연구에서 수혈이 용혈이나 PNH의 증상을 치료하지 못한다고 보고되면서 이 약제 허가사항에 ‘수혈 이력과 관계없이 높은 질병 활성을 의미하는 임상 증상이 있는 환자의 용혈에 임상적 이익이 확립되었다’가 추가되었다. 이는 수혈 이력과 관계없이 극심한 피곤함, 가슴통증, 복통 증상 등 용혈이 일어나고 있는 PNH 환자에게 치료 효과가 있다는 입증되었다는 의미로 해석할 수 있다.

이 약제의 보험 급여기준은 PNH 과립구 클론크기가 10% 이상이고 LDH(젖산탈수효소)가 정상 상한치의 1.5배 이상이며 지난 12개월 동안 적혈구 수혈(최소 4units)을 받은 18세 이상 환자다. 여기에 혈전증, 폐부전, 신부전, 평활근 연축 중 한 가지 이상 만족해야 한다. 또한 이 약제 치료를 시작하기 최소 2주전에 반드시 환자에게 수막구균 백신 접종을 시켜야 한다.

이 약제는 첫 4주간은 매 7일마다 600mg을 투여한다. 네 번째 용량 투여 7일 후에 다섯 번째 용량으로 900 mg을 투여하고, 그 후부터는 매 14일마다 900mg을 투여한다.

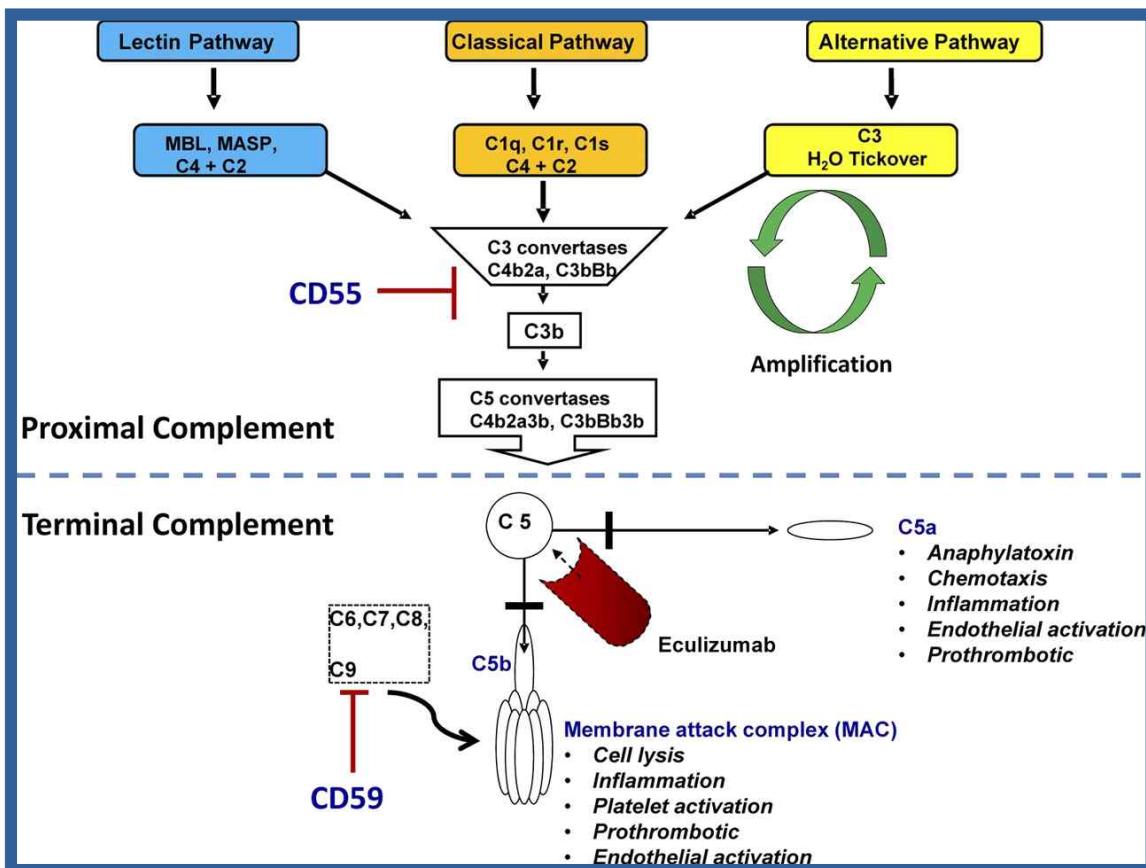
▲ aHUS

이 약제는 만 18세 이상의 환자일 경우 첫 4주간은 매 7일마다 900mg을 투여한다. 네 번째 용량 투여 7일 후에 다섯 번째 용량으로 1200 mg을 투여하고, 그 후부터는 매 14일마다 1200mg을 투여한다. 만 18세

미만의 환자일 경우 체중에 따라 투여한다.

솔리리스는 어떤 약리기전을 가지는가?

솔리리스는 최초의 말단 보체 억제제(terminal complement inhibitor)이며, 특이적으로 보체 단백질(complement protein) C5에 높은 친화력으로 결합하여 C5a와 C5b로의 분할을 억제하여 말단 보체 복합체(terminal complement complex) C5b-9의 생성을 차단한다. 하지만 말단 보체의 활성차단과 C5b-9의 생성은 수막구균 감염의 위험을 일으킬 수 있다.



Eculizumab(출처: www.bloodjournal.org)

▲ PNH

이 약제는 PNH 환자에서 말단 보체 매개성 혈관 내 용혈(terminal complement mediated intravascular hemolysis)을 억제한다.

유전적 돌연변이를 가지고 있는 PNH 환자는 비정상적인 RBC(PNH RBC)의 생성을 유도하는데, 이는 PNH RBC이 지속적인 말단 보체-매개성 파괴에 민감성이 나타나면서 말단 보체 억제제로서의 결함을 가진다. PNH 세포의 파괴와 손실(세포 내 용혈)은 RBC 수의 감소(빈혈)과 피로감, 기능의 결핍, 통증, 검은 소변, 단기 호흡 및 혈전을 일으킨다.

▲ aHUS

이 약제는 aHUS 환자에서 보체 매개선 혈전성 미세혈관병변(TMA)을 억제한다. aHUS에서 보체 활동 조절 인자의 결손은 조절 불가능한 말단 보체 활동을 유도하고 결과적으로 혈소판 활성, 내피세포 손상과 TMA를 일으키기 때문이다.

이 약제는 친혈전성 및 친염증성 과정을 억제해 전신에 걸쳐 소혈관 내부에서 세포손상이 나타나거나 신부전, 기타 장기손상 등이 나타나지 않도록 함으로써 aHUS를 억제한다. 또한 aHUS에서 만성신질환으로의 진행을 50% 이상 감소시키며 신장이식 환자의 재발과 환자의 사망률을 현저히 감소시킨다고 알려졌다. 하지만 이미 장기손상이 많이 진행된 만성신부전 환자의 경우는 투여해도 신장기능이 정상으로 회복되기는 어렵다.

솔리리스의 허가 임상연구는 어떻게 진행되었는가?

▲ PNH

용혈을 동반한 PNH 환자에 대한 솔리리스의 안전성 유효성 연구는 무작위 배정, 이중맹검, 위약군 대조로 26주간 시행한 Study 1, 52주간 시행한 Study 2와 장기 연장연구(extension stud)가 있다. 모든 환자는 솔리리스 투여 전 수막구균 백신(meningococcal vaccination)을 투여되었다. 또한 솔리리스 투여군 환자 모두에게 약제를 처음 4주간 매 7 ± 2 일마다 600mg을 투여하고 7 ± 2 일후 900mg을 투여한 다음, 이어 나머지 기간은 매 14 ± 2 일마다 900mg을 투여하였다.

■ PNH Study 1

Study 1은 지난 12개월 동안 수혈 4회 이상, flow cytometry로 최소 10% 이상, 혈소판 수치 최소 100,000/microliter 이상의 PNH 환자를 대상으로 하였으며, 솔리리스 투여군 43명, 위약군 44명이였다.

연구결과, 솔리리스 투여군은 대조군에 비해 헤모글로빈이 현저하게 감소되면서 안정해졌고 RBC 수혈의 필요성도 감소하였다. 또한 LDH 등도 현저하게 감소하였다.

Table 8: PNH Study 1 Results

	Placebo N = 44	Soliris N = 43
Percentage of patients with stabilized hemoglobin levels	0	49
Packed RBC units transfused per patient (median) (range)	10 (2 - 21)	0 (0 - 16)
Transfusion avoidance (%)	0	51
LDH levels at end of study (median, U/L)	2,167	239
Free hemoglobin at end of study (median, mg/dL)	62	5

■ PNH Study 2 and Extension Study

Study 2는 지난 24개월 동안 수혈 1회 이상, 혈소판 수치 최소 30,000/microliter 이상의 PNH 환자를 대상으로 하였으며 52주간 진행되었다. 환자들은 항혈전제나 스테로이드제 복용환자도 포함되었다.

연구결과, 솔리리스투여군에서 혈청 LDH 측정에 의해 혈관 내 용혈의 감소가 보이면서 유지되었는데. 이는 RBC 수혈과 피로감이 감소되었다고 판단된다.

또한 187명의 솔리리스 투여군이 장기 연장연구에 등록되었고 모든 환자들에서 혈관 내 용혈의 감소가 10-54개에 걸쳐 유지되었다.

▲ aHUS

aHUS 환자의 안전성 유효성을 평가하기 위한 임상 연구는 3개의 단일군 연구(single arm study)중 2개는 전향적 연구(aHUS 연구 Study 1, 2)와 1개 후향적 연구((aHUS Study 3)가 진행되었다. 솔리리스 투여 전 수막구균 백신을 투여하거나 백신 접종 후 2주간 예방적 항생제를 투여하였다. 또한 모든 연구에서 성인과 사춘기 환자에게 약제를 처음 4주간 매 7 ± 2 일 마다 900mg을 투여하고 7 ± 2 일후 1,200mg을 투여한 다음, 이어 나머지 기간은 매 14 ± 2 일 마다 1,200mg이 투여하였다. Study 3은 40kg 이하의 소아 aHUS를 대상으로 하였다.

약제의 유효성은 TMA(thrombotic microangiopathy, 혈전성 미세혈관병변) 평가기준을 기반으로 하였다. TMA의 평가기준(endpoint)은 임상 시작시점(baseline)로부터 혈소판 수치의 변화, 혼모글로빈 정상화(최소 4주간 혈소판과 LDH 수치의 안정한 상태 유지), 완전한 TMA 반응(최소 4주간 혈청 크레아티닌 25% 감소와 정상화된 혈소판 수치의 유지), TMA가 없는 상태(임상 시작점으로 부터 혈소판 25% 감소된 상태, 혈장 교환술, 혈장 수혈 또는 새로운 투석 요구가 12주간 없는 상태), 매일 TMA 중재 빈도(혈장 교환술, 혈장 수혈 횟수, 또는 매일 매 환자에서 요구되는 새로운 투석의 횟수)이다.

■ aHUS Study 1

Study 1은 환자 선별 시 최소 4회 이상 PE(plasmapheresis or plasma exchange; 혈장 교환술)/PI(fresh frozen plasma infusion, 혈장 수혈)에도 불구하고 TMA의 증상이 있는 aHUS 환자가 등록되었다. 솔리리스 투여군은 최소 26주 동안 약제를 투여하였다. 첫 26주 투여 종료 후 대부분 환자가 연장연구로 등록되었다. Study 1에서 약제 평균 사용기간은 38주(2-64주)이었다.

마지막 약제 투여 종료 후 말단 보체(terminal complement)의 활동의 감소와 혈소판 증가가 관찰되었다. 이는 보체 매개 TMA를 감소시켰고 임상 시작부터 26주 까지 평균 혈소판 수의 증가를 보여주었다. eGFR에 의해 평가된 신장 기능이 개선되었다. 임상연구 전 투석이 필요했던 5명 중 4명은 약제 투여 중 중단이 가능했다.

결과적으로 이 약제의 반응은 보체 조절 인자 단백질(complement regulatory factor protein)을 부호화(encoding)하는데 돌연변이가 확인된 환자와 아닌 환자에서 비슷하였다.

Table 10: Efficacy Results for aHUS Study 1 in PE/PI-Resistant aHUS

Efficacy Parameter	aHUS Study 1 N=17
Change in platelet count from baseline through week 26 ($\times 10^9/L$), least square mean (95% CI) ¹	73 (40-105)
Hematologic normalization ² , n (%)	13 (76)
Median Duration of hematologic normalization, weeks (range) ²	37 (25, 62)
Complete TMA response, n (%)	11 (65)
Median Duration of complete TMA response, weeks (range) ²	38 (25, 56)
TMA event-free status, n (%)	15 (88)
Efficacy Parameter	aHUS Study 1 N=17
Daily TMA intervention rate, median (range)	
Before eculizumab	0.88 (0.04, 1.59)
On eculizumab treatment	0 (0, 0.31)
Change in eGFR (mL/min/1.73 m ²) at 26 weeks, median (range)	+20 (-1, 98)
eGFR improvement ≥ 15 mL/min/1.73 m ² , n (%) ²	9 (53)
Median duration of eGFR improvement, days (range) ²	251 (70-392)

¹ Calculated at each post-dose day of measurement (excluding Days 1 to 4) through Week 26 using a repeated measurement ANOVA model.

² At data cut-off (September 8, 2010).

■ aHUS Study 2

Study 2는 보통 TMA가 진행되지만 혈액학적인 증상이 보이지 않는 만성 PE/PI이 경험하는 환자를 대상으로 하였다. 이 약제를 최소 26주간 투여되었다. 26주 종료 후 모든 환자들은 연장연구에 등록하였으며 약제 투여 평균기간은 약 40주(26주 - 52주)이었다.

연구결과, 이 약제의 반응은 보체 조절 인자 단백질을 부호화하는데 돌연변이가 확인된 환자나 아닌 환자에서 비슷하였다. 마지막 이 약제 투여 종료 후 말단 보체의 활동의 감소와 혈소판 증가가 관찰되었다. 또한 보체 매개 TMA 증상을 감소시켰는데, 이는 임상시작부터 26주까지 평균 혈소판 수치에서 증가에서 확인되었다.

Table 12: Efficacy Results for aHUS Study 2 in PE/PI-Sensitive aHUS

Efficacy Parameter	aHUS Study 2 N=20
TMA Event-free status n (%) (95% CI) ¹	16 (80) (56 - 94)
Daily TMA intervention rate, median (range)	
Before eculizumab	0.23 (0.05, 1.09)
On eculizumab treatment	0
Change in platelet count from baseline through week 26 ($\times 10^9/L$), least square mean (95% CI) ¹	5 (-17.5 - 28)
Hematologic normalization ² , n (%)	18 (90)
Median duration of hematologic normalization, weeks (range) ³	38 (22, 52)
Complete TMA response, n (%)	5 (25)
Median duration of complete TMA response, weeks (range) ³	32 (12, 38)
Change in eGFR (mL/min/1.73 m ²) at 26 weeks, median (range)	+5 (-1, 20)
eGFR improvement ≥ 15 mL/min/1.73 m ² , n (%)	1 (5)

¹. Calculated at each post-dose day of measurement (excluding Days 1 to 4) through Week 26 using a repeated measurement ANOVA model.

². In aHUS Study 2, 85% of patients had normal platelet counts and 80% of patients had normal serum LDH levels at baseline, so hematologic normalization in this population reflects maintenance of normal parameters in the absence of PE/PI.

³. At data cut-off (October 10, 2010).

■ aHUS Study 3

Study 3는 후향적(retrospective) 임상연구로 전향적인(prospective) 임상연구 Study 1과 2의 2건과 비슷한 유효성의 결과를 보여 주었다.

(allosteric binding)하여 PTH를 조절하는 칼슘유사체(calcimimetics)이다. 이 약제는 CaSR에 결합하여 세포 외 칼슘에 의해 수용체의 활성을 증가시킨다. 부갑상선 주세포(chief cells) 표면에 있는 CaSR의 활성은 PTH 분비를 감소시킨다.

결론

보체 매개 용혈(Complement mediated cell lysis)은 면역반응의 보체 조절 기능의 손상에서 기인하며, 이에 의해 발작성야간혈색소뇨증(PNH)과 비정형 용혈성 요독증후군(aHUS) 등이 발생한다.

PNH은 심한 용혈로 인한 혈관 내 혈전으로 급성신부전이나 조혈기능 저하에 따른 잦은 감염, 출혈 등의 합

병증을 유발할 수 있다. 또 적절한 시기에 치료하지 않으면 백혈병이나 골수섬유증과 같은 심각한 합병증을 일으켜 사망할 수 있다. 환자 3명 중 1명은 진단 후 5년 내 사망한다. aHUS은 약 79%가 발병 후 3년 안에 사망하거나 투석이 필요하며 영구적인 신장 손상이 발생하여 생명을 위협할 수 있다. 또한 합병증인 혈전성 미세혈관병증(thrombotic microangiopathy)은 신장, 심장, 뇌 등 주요 기관을 손상시키며 급성 신부전, 뇌졸중, 심부전 등 생명을 위협하는 다양한 합병증이 발생 할 수 있다.

솔리리스(Soliris®, 성분명: 에쿨리주맙, eculizumab)는 보체 C5와 결합하는 인간화 단클론항체로 2007년 미 FDA와 2010년 국내에서 ‘발작성 야간혈색소뇨증(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)의 치료’에 승인되었으며, 2011년 미 FDA와 2016년 국내에서 ‘비정형 용혈성 요독증후군(atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS,)의 치료’에 추가 승인되었다.

이 약제는 면역반응이나 알러지 반응의 매개물질인 보체에 작용하는 최초의 말단 보체 억제제(terminal complement inhibitor)이며, 특이적으로 보체 단백질(complement protein) C5에 높은 친화력으로 결합하여 C5a와 C5b로의 분할을 억제하여 말단 보체 복합체(terminal complement complex) C5b-9의 생성을 차단한다.

현재 이 약제는 2주마다 투여하는 약제이지만 약효를 더 오래 지속시키는 약제가 개발 중이라 한다. 일명 제2의 솔리리스라 불리는 ‘ALXN1210’는 장기 지속형 약제로 미 FDA로 부터 희귀의약품으로 이미 지정받았다고 한다. 또한 이 약제는 두 질환에 대한 적응증 외에도 더 많은 보체 관련 질환에 대한 임상연구가 계속 진행되고 있는 것으로 보인다.

그런데 약값이 문제다. 이 약제는 세계에서 가장 비싼 약제이다. 국내에서 한 바이알(300mg)당 가격은 736만원이고 2주에 한 번(900mg)씩 투여를 받을 경우 일 년에 5억원 이상 비용이 소요된다. 앞으로 바이오시밀러 등 약제들과 새로운 기전의 약제들이 등장해야 약값이 저렴해 질 것으로 예상하고, 이는 더 넓은 대상의 환자들에게도 혜택을 줄 것이라 생각한다.

참고자료

식약처 허가사항

미 FDA 허가사항

Korean Journal of Pediatrics Vol. 50, No. 10, 2007

각종 인터넷 자료