



조혈모세포이식환자의 Unmet Needs 충족, VOD 합병증 치료제 데피텔리오

저자 **최병철**

약학정보원 학술자문위원

머리말

재즈 파마슈티컬스(Jazz Pharmaceuticals)의 데피텔리오(Defitelio[®], 성분명: 데피브로타이드 소듐, defibrotide sodium)는 2016년 미 FDA와 국내에서 '조혈모세포이식 후 중증 간정맥폐쇄병의 치료'에 최초로 승인된 희귀의약품이다.



Defitelio[®] (defibrotide sodium) injection

조혈모세포이식(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)은 재생불량성 빈혈 등의 골수기능부전이나 백혈병과 같은 혈액암 환자들을 대상으로 고용량의 골수억제 치료를 시행한 후 조혈모세포를 주입하여 골수기능을 회복시키는 치료 방법이다.

간정맥폐쇄병(hepatic veno-occlusive disease, VOD)은 HSCT 후 30일 이내에 특별한 징후 없이 발생할 수 있고, 빠르게 진행되어 중증 신장 혹은 폐 기능장애와 다장기부전(modulti-organ dysfunction, MOD)을 유발할 수 있는 치명적인 합병증이다. 이 합병증은 고용량의 전처치 항암요법, 전신방사선 등을 시행한 후 간에 분포하는 작은 정맥이 혈전으로 인해 막혀 주위의 간 조직에 손상을 일으키는데, 발생률은 적으나 일단 생기면 치명률이 50%에 이르므로 조기 발견과 예방이 가장 중요하다.

현재 이 질환에 사용하던 heparin, tissue plasminogen activator (tPA) 등은 일부 VOD 환자들에서 성공적인 치료가 보고되었으나 중한 출혈이 나타날 수 있어 이 중 20~50%는 사망할 수 있다.

데피텔리오는 HSCT 후 중증 VOD의 치료에 최초로 승인된 약제로 혈관이완과 혈소판응집억제작용을 증가시

키며, tPA의 기능 증가, plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1)의 감소, tissue factor pathway inhibitor의 억제작용을 통해 혈전용해작용과 항염증성, 항허혈성작용을 갖는다. 임상연구 결과 heparin이나 tPA 제제와는 달리 전신성 출혈성 부작용은 거의 없는 것으로 보고되었다.

이 약제는 그동안 치명적이었던 VOD 환자들에게 언멧 니즈(unmet needs; 미충족 수요)를 충족시키고 새로운 희망을 줄 수 있는 약제로 자리매김할 것으로 보인다.

줄기세포(Stem Cell)란 무엇인가?

줄기세포는 한 개의 세포가 여러 종류의 다른 세포를 생산할 수 있는 특이한 능력(다중분화능)을 가진 세포로 손상 받은 신체 부위의 세포들을 재생시킬 수 있다. 줄기세포(stem cell)는 기원한다는 뜻의 'stem'에서 유래하며, 일본에서는 원기세포 또는 뿌리에서 나오는 줄기라 하여 간세포(幹細胞)라고도 한다. 따라서 줄기세포는 특정한 세포로 분화가 진행되지 않은 채 유지되다가 필요할 경우 신경·혈액·연골 등 몸을 구성하는 모든 종류의 세포로 분화할 가능성을 갖고 있다.

줄기세포에는 어떤 종류가 있는가?

자가 복제와 분화 능력을 가진 줄기 세포는 크게 배아줄기세포(embryonic stem cells)와 성체줄기세포(adult stem cells)가 있으며, 역분화 줄기세포(유도 만능 줄기세포, induced pluripotent stem cells)는 일종의 유사 배아줄기세포이다. 이 중 배아줄기세포와 성체줄기세포는 자연적인 산물인데 반해 역분화 줄기세포는 체세포 생체 시계를 역으로 돌려 만든 인위적인 줄기세포이다.

배아줄기세포와 성체줄기세포 모두 장기 및 조직의 재생에 응용될 수 있다는 점은 동일하지만 세포학적 특성에 있어서는 매우 상반된 특징을 가지고 있다. 즉, 배아줄기세포는 세포증식 쪽으로 치우친 경향이 있는 반면, 성체줄기세포는 세포 분화쪽으로 기능이 발달한 양상을 보인다.

배아줄기세포는 일반적으로 수정란의 발생 초기 단계인 배반포에서 내세포괴(inner cell mass)를 분리해 세포주(cell line)를 확립하는데, 불임부부가 임신 목적으로 체외수정을 한 후 남은 잔여 배아를 이용하게 된다. 이러한 수정란 배아줄기세포 이외에 확립 방법에 따라 체세포 복제 배아줄기세포, 단성생식 배아줄기세포, 단일할구 배아줄기세포 등이 있다. 배아줄기세포는 실험실에서 무한 증식이 가능하고 신체의 모든 세포로 분화할 수 있으나, 이식 시 종양이 발생할 수 있다는 위험을 안고 있다.

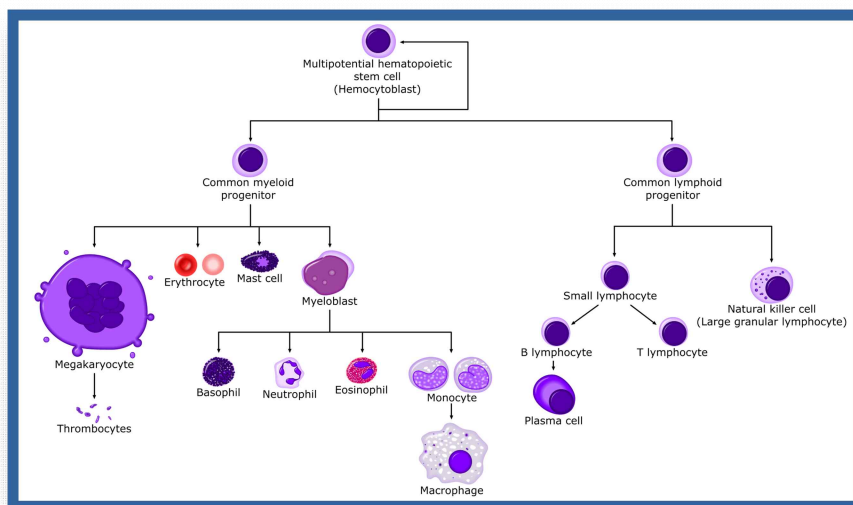
성체줄기세포는 성인의 특정 신체 조직에 존재하는 것으로 신체의 각 기관별로 고유의 줄기세포가 있다. 우리 인체 조직에는 골수, 말초혈액, 신경, 근육, 지방, 간, 피부 줄기세포 등이 존재하며 제대혈 줄기세포도 넓은

의미에서 성체줄기세포에 속한다. 성체줄기세포는 배아줄기세포에 비해 증식이 어렵다는 단점이 있으나 이식 시 종양 생성 문제, 면역 거부 반응 등의 문제는 상대적으로 적은 이점을 가지고 있다.

역분화 줄기세포는 배아줄기세포와 유사한 세포로 체세포 복제 줄기세포가 갖는 생명윤리적 문제(난자를 사용하고 배아를 파괴하는 문제)와 기술적 어려움 등을 해결하며 환자로부터 직접 줄기세포를 만들 수 있다.

조혈모세포(Hematopoietic Stem Cell, 造血母細胞)는 무엇인가?

조혈모세포는 혈액을 구성하는 세포(적혈구, 백혈구, 혈소판 등)를 생산하는 모(母)세포인데, 특징적으로 자기와 같은 세포를 만들 수 있는 자기복제능력, 말초혈액에서 보이는 혈구들로 분화할 수 있는 혈구분화능력을 갖고 있어 일생동안 지속적인 조혈이 가능하다. 대부분 조혈모세포는 주로 골수(bone marrow)에 있으나 말초혈액에도 소량 존재하고 신생아의 제대혈(탯줄과 태반에 있는 혈액)에도 존재한다. 조혈모세포에 이상이 생겨 질환이 발병할 경우 조혈모세포를 이식함으로써 질환을 치료할 수 있다.



Hematopoietic Stem Cell

조혈모세포이식(Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT)이란 무엇인가?

조혈모세포이식(HSCT)은 백혈병, 악성 림프종, 다발성골수종 등 혈액암 환자에게 강력한 항암화학요법(chemotherapy) 또는 전신방사선요법(total body irradiation, TBI)을 시행하여 암세포는 물론 환자 자신의 정상 조혈모세포까지 모두 제거한 다음 새로운 조혈모세포를 이식해 주는 치료법이다. 재생불량성빈혈, 선천성 면역결핍증 같은 비악성 혈액질환에서는 건강한 사람의 조혈모세포를 새로 심어줌으로써 질병의 완치를 가져올 수 있다.

■ 분류

HSCT는 조혈모세포의 공여자에 따라 타인으로부터 공여받는 동종조혈모세포이식(동종이식, allogeneic stem cell transplantation)과 환자 자신으로부터 공여받는 자가조혈모세포이식(자가이식, autologous stem cell transplantation)으로 분류할 수 있다. 또한 조혈모세포를 채취하는 이식원의 위치 및 공급원에 따라 골수이식(bone marrow transplantation, BMT), 말초혈액 조혈모세포이식(peripheral stem cell transplantation), 제대혈이식(umbilical cord blood transplantation)으로 분류한다.

HSCT는 동종골수이식으로 시작되어 동종말초혈액조혈모세포이식, 자가조혈모세포이식(말초혈액 또는 골수), 제대혈이식, 비혈연조혈모세포이식(골수 또는 말초혈액) 등을 거쳐 최근에는 부분일치가족조혈모세포이식(골수 또는 조혈모세포이식) 등이 이용되고 있다. 따라서 현재는 골수이식뿐만 아니라 말초혈액과 제대혈 내의 조혈모세포를 사용하게 되었고, 주조직적합항원(major histocompatibility complex, MHC; human leukocyte antigen, HLA) 불일치 시의 면역학적 장벽을 극복할 수 있는 방법들이 소개되면서 공여자와 수혜자 간의 HLA 일부가 불일치하더라도 이식이 가능해졌다.

▲ 공여자와 수혜자와의 관계에 따라

동종이식은 다른 사람으로부터 조혈모세포를 이식받는 경우이며 자가이식은 이식 전 환자 자신의 조혈모세포를 채집, 냉동보관하였다가 이식하는 경우이다. 또한 공여자와 환자가 혈연관계인 경우는 혈연간 동종이식, 공여자와 환자가 혈연관계가 아닌 경우는 비혈연 동종이식이라고 한다.

● 동종조혈모세포이식(동종이식)

동종이식은 환자에게 전처치(conditioning therapy)로 강력한 항암화학 및 방사선요법을 시행한 다음 조직적합항원이 일치하는 조혈모세포 공여자(가족, 타인)의 조혈모세포(골수, 말초혈액)를 채취하여 환자의 정맥에 주입하는 비교적 간단한 절차를 거친다. 동종조혈모세포 공여자 선택에는 성별, 혈액형은 상관이 없으며 HLA 형 중 A, B, DR만 일치하면 가능하다. 형제자매는 HLA형이 일치할 확률이 25%이고, 형제자매 중에 공여자를 찾을 수 없으면 국내외에서 비혈연 간 공여자를 찾을 수도 있다. 최근에는 부분일치가족조혈모세포이식(골수 또는 조혈모세포이식)을 시행할 수도 있어 동종이식이 꼭 필요한 환자에서는 대부분 이식을 시행할 수 있다.

동종이식은 강력한 전처치의 독성과 이식편대숙주병(graft-versus-host disease, GVHD)에 기인하는 높은 치명률이 단점이지만 이식된 조혈모세포에서 생성되는 공여자의 면역세포가 환자의 암세포에 대해 나타나는 이식편대종양효과(graft-versus tumor effect)는 혈액종양의 완치에 크게 기여한다. 최근에는 이식 전 전처치의 강도를 줄여서 부작용은 최소화하고 이식된 세포의 이식편대종양효과를 이용하는 비골수파괴성 조혈모세포이식(미니이식)도 널리 이용되고 있다.

● 자가조혈모세포이식(자가이식)

자가이식은 환자 자신의 골수 또는 말초혈액 조혈모세포를 채취하여 냉동 보관하였다가 전처치 요법 후 해동하여 정맥 내 주입한다. 따라서 자가이식은 엄밀히 이식이라기보다는 자신의 조혈모세포 보충이라고 하는 것이 더 적절한 표현이라고 할 수 있다.

● 미니이식(Mini-transplantation)

미니이식은 일단 공여자의 조혈모세포를 일부 이식시킨 다음 필요에 따라 공여자 림프구수혈을 보충함으로써 서서히 공여자의 혈액세포로 완전히 바꾸게 하는 기술이다.

● 연속이식(Tandem transplantation)

연속이식은 2회 연속적인 고용량 항암화학요법 및 자가 조혈모세포이식이며, 이는 이식의 효과를 높이기 위하여 수 주에서 약 6개월 이내에 연속적으로 1차, 2차 자가조혈모세포이식을 시행하는 기술이다.

▲ 조혈모세포를 채취하는 이식원의 위치에 따라

골수이식(BMT), 말초조혈모세포이식 그리고 제대혈이식으로 분류한다. 최근에는 조혈촉진인자를 이용하여 골수조혈모세포를 말초혈액 내로 가동화(mobilization)시켜 혈액 내에서 조혈모세포를 수집할 수 있다.

이 중 말초혈액 조혈모세포는 전신마취나 골수 채취에 따르는 불편이 없고, 이식 후 골수기능과 면역기능의 회복속도가 빠른 장점이 있어 최근 이용도가 증가되었다. 특히, 자가이식의 경우에는 골수 조혈모세포에 비해 암세포의 오염 가능성이 적은 장점도 있다.

■ 적응증

동종골수이식은 백혈병(급성골수성 백혈병, 급성림프구성 백혈병, 만성골수성 백혈병, 골수섬유화증 등), 악성 림프종(호지킨/비호지킨 림프종, 다발성 골수종, 골수이형성증, 고형종양 등), 비악성질환(중증재생불량성 빈혈, 발작성야간혈색소뇨증 등), 선천성질환(면역부전증, 혈색소 이상증, 판코니 빈혈, 선천성 대사이상증 등), 자가면역질환(전신홍반성낭창 등)에 사용한다.

자가말초조혈모세포이식은 악성질환(급성골수성 백혈병, 급성림프구성 백혈병, 다발성 골수종, 악성림프종 등), 고형암[유방암(제2~3기 액와 림프절 전이 10개 이상인 재발 환자), 난소암, 소세포폐암, 소아종양, 신경모세포종, 윌림스종양, 유방육종 등)에 사용한다.

제대혈이식은 조혈모세포이식의 적응이 되는 모든 질환에 성공적으로 사용되고 있다. 국내에서는 재생불량성 빈혈, 재발된 급성백혈병, 급성림프구성 백혈병에 시도되었으며, 급성림프구성 백혈병에서 성공한 사례가 있다.

■ 이식 성공률

HSCT의 성공률은 각 질환의 종류, 질환의 진행정도, 환자의 상태, 자가 및 동종이식의 여부, 혈연 및 비혈연 여부 등에 따라 많은 차이가 있다. 형제간 동종이식인 경우, 중증 재생불량빈혈 환자에서 수혈을 많이 받기 전에 이식하거나, 감염이 있기 전의 선천성 면역 결핍증인 경우는 90%의 완치율을 생각할 수 있고, 급성골수성백혈병의 일차관해 시는 75%, 급성림프모구백혈병의 일차관해 시는 65%, 만성골수성백혈병의 만성기는 70% 정도를 예상할 수 있다.

하지만 동일한 질환이더라도 비혈연 이식을 받은 경우는 상기 완치 확률에서 10~20%의 감소를 예상할 수 있다. 최근에 제대혈이식의 결과도 비혈연 골수이식에 못지않은 성적을 보여주고 있다. 자가이식은 주로 고형종양에서 많이 이용되는데, 소아에서 가장 흔한 적응증인 진행된 신경모세포종에서는 30% 내외의 성적이 보고되었다.

■ 부작용

HSCT 후 부작용으로 면역기능의 저하가 장기간 지속되면 반복적인 세균 감염이나 바이러스 감염, 진균 감염 등이 발생할 수 있다. 면역기능의 회복은 조혈모세포 이식편의 종류, 면역억제제 투여 기간, 이식편대숙주질환(GVHD) 유무 등에 따라 차이가 있고 감염 회복 정도도 차이가 있다. 동종이식의 경우에는 이식편대숙주질환(GVHD)이 발생할 수 있어 재발과 함께 이식의 성적을 좌우하는 중요 요소가 된다.

■ 감염

감염은 HSCT 후 생착(grafting) 전 가장 흔한 합병증 및 부작용이다. 이식 후 초기에는 전처치로 인하여 심한 호중구 감소, 림프구 감소, 점막염, 위장관염이 위험인자이다. 또한 HSCT의 예방을 위한 추가적인 면역억제가 감염 위험도를 더욱 증가시킨다. 따라서 HSCT 후 발열 증상이 있으면 예방적으로 항생제와 항바이러스제가 사용된다. 초기에는 세균감염, 단순포진바이러스 및 거대세포바이러스에 의한 바이러스 감염, 칸디다 및 아스퍼질루스 진균 감염 등이 주로 나타나고, 100일 이후에는 대상포진바이러스에 의한 감염, 박테리아에 의한 감염 등이 나타난다.

■ 이식편대숙주질환(GVHD)

GVHD는 HSCT에서 생착 후 가장 흔한 합병증이다. 공여자의 T 세포가 환자의 항원을 인식하여 피부, 위장관 및 간에 염증반응을 일으켜 발진, 복부통증, 설사, 황달 등이 나타난다. 또한 공여자의 T 세포는 체내에서 잔존 백혈병 세포를 공격하는 이식편대종양효과도 유도하여 병의 재발을 낮추는 역할도 한다. 이식관련 사망률은 HLA 일치 혈연 간 조혈모세포이식의 경우 20~30%에 이르며, 비혈연 간 조혈모세포이식의 경우는 이보다 더 높다.

GVHD는 이식 후 약 100일을 기준으로 급성과 만성으로 나눌 수 있으며, 급성은 피부, 간, 장 등에 주로 손

상이 오게 되며 만성은 전신에 걸쳐 자가면역질환과 유사한 형태로 나타난다.

급성은 고용량의 항암제 투여 혹은 전신방사선 조사 등의 전처치 과정에 의해 염증이 생기게 되면 공여자의 T 세포에 의해 cytokines이 분비되어 피부, 장, 간 등에 주로 염증을 일으키게 된다. 증상은 피부 발진, 심하면 물질 및 괴사가 일어나거나, 설사나 혈변을 유발하고 간효소치의 증가 및 황달을 일으킬 수 있다. 만성은 자가면역질환의 형태로 피부, 간, 눈, 구강, 폐, 소화기, 신경근육계 등에 나타날 수 있다.

■ 기타

전처치에 사용되는 약제와 전신방사선조사(TBI)로 인해 범혈구감소증과 비혈액학적 합병증이 일어날 수 있다. 가장 흔한 문제는 점막염으로 구강인두의 통증, 구토, 복부 통증 등의 증상을 유발한다. 약 10%의 환자에서 간비대, 황달 및 체액 저류를 동반한 간정맥폐쇄병이 발생하는데 치명적인 합병증이다.

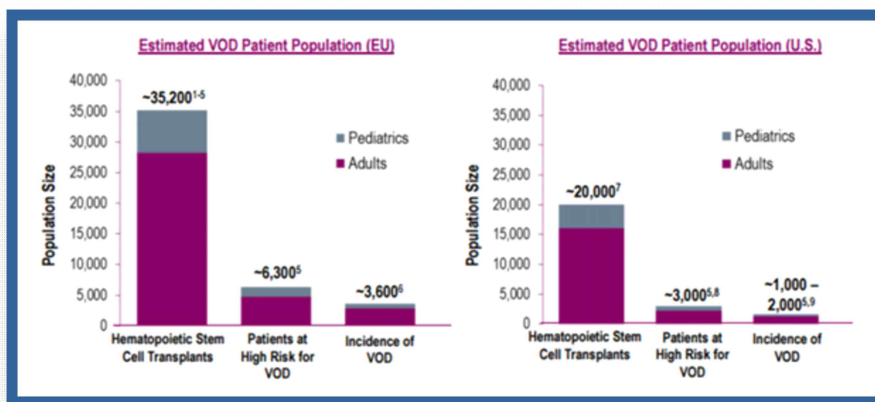
간정맥폐쇄병(Hepatic Veno-occlusive Disease, VOD)는 어떤 질환인가?

간정맥폐쇄병(VOD)은 굴혈관폐쇄증후군(sinusoidal obstruction syndrome, SOS)이라고도 하는데, 조혈모세포이식술 후 30일 이내에 생길 수 있는 질환 중 하나로 매우 치명적인 초희귀질환(ultra-rare disease)이다. 이 합병증은 고용량의 전처치 항암요법(busulfan, cyclophosphamide 등), 전신방사선(TBI) 등을 시행한 후 간에 분포하는 작은 정맥이 혈전으로 인해 막혀서 주위의 간 조직에 손상을 주어서 발생하는 합병증이다. 발생률은 낮으나 일단 발생하면 치명률이 50%에 이르므로 그 예방 및 조기 발견이 매우 중요하다.

간정맥폐쇄가 생긴 경우 황달이 생기고 간이 커지며 복부의 간이 있는 부위(오른쪽 윗부분)가 아프고, 배가 불러올 수 있으며 급격한 체중의 증가가 나타난다. 대부분 회복되며 심한 황달에도 불구하고 간부전으로 사망하는 경우는 드물고 신부전이나 호흡부전으로 사망하는 경우가 더 많다.

VOD의 주요 위험인자는 최근 gemtuzumab-ozogamicin 투여, 이전 병력, 이미 존재하는 간질환, C형간염, 간섬유화 등이다. VOD의 위험도를 줄이는 방법은 총 방사선 조사량을 줄이는 것이고 고용량 cyclophosphamide 등과 같은 간독성이 심한 약제를 사용 시 다른 간독성이 있는 약제를 피하는 것도 도움이 된다.

외국의 경우 매년 HSCT 환자가 EU 약 35,000명과 미국 약 20,000명으로 집계되는데, 이 중 고위험군 VOD 환자가 EU 약 6,300명과 미국 3,000명에 이른다.



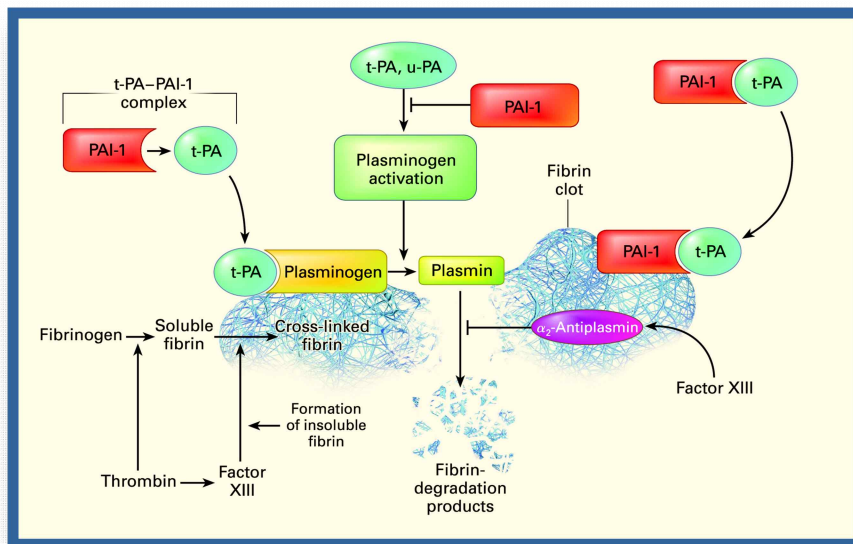
Hepatic Veno-occlusive Disease (출처: Jazz Pharmaceuticals)

간정맥폐쇄병(VOD)에는 어떤 약제를 사용하는가?

VOD 예방에 heparin, t-PA, ursodeoxycholic acid, prostaglandin E1, pentoxifylline 등이 도움이 되는지에 대해서는 여러 대조연구에서 유의한 효과가 없었다. 지금까지 heparin, tPA (tissue plasminogen activator) 등의 약제로 일부 환자에서 성공적인 치료가 보고된 바 있으나 중증 출혈이 발생할 수 있으며 출혈성 부작용 발생 시 20~50%의 높은 사망률을 보인다.

Heparin은 혈관내피세포 표면에 결합하여 thromboplastin의 생성을 막고 antithrombin III (AT III)와 결합하여 thrombin의 작용을 차단하여 응고효소(factor IIa, Xa, XIa, XIIa, IXa)의 활성을 억제함으로써 항응고작용을 나타낸다. 이 약제의 부작용으로는 헤파린 유도 저혈소판증(heparin-induced thrombocytopenia, HIT), 골다공증, 피부괴사, 탈모, 과민반응이 있으며, heparin의 효과를 반전시킬 필요가 있을 경우 해독제 protamine sulfate를 사용한다.

조직 plasminogen 활성화제(tissue plasminogen activator, t-PA)는 혈관내피세포에서 분비되어 생체 내에서 혈전 형성을 방지하는 t-PA를 유전자 재조합한 생물학적 혈전용해제(recombinant t-PA, rt-PA)이다. 이 약제는 fibrin을 용해하는 plasmin을 만들기 위해 필요한 plasminogen을 활성화시켜 항혈전작용을 나타낸다.



t-PA and PAI-1 (출처: www.rarecoagulationdisorders.org)

따라서 전신적 중증 출혈 없는 항혈전작용을 위해 t-PA를 증가시키고 plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1)를 감소키는 새로운 기전의 약제 개발이 요구된다.

데피텔리오는 언제 어떻게 승인되었는가?

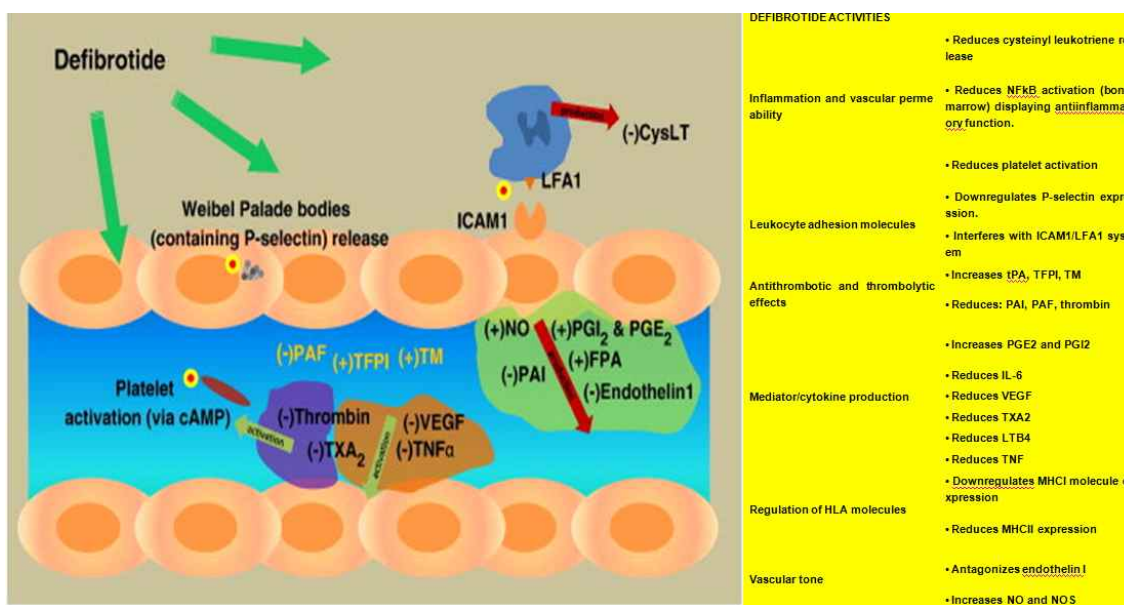
재즈 파마슈티컬스(Jazz Pharmaceuticals)의 데피텔리오(Defitelio[®], 성분명: 데피브로타이드 소듐, defibrotide sodium)는 2016년 3월 미 FDA에서 신속심사(expedited review program)를 통해 희귀의약품(rare drug)으로 ‘조혈모세포이식 이후 신장 또는 폐기능 부전을 가진 성인 또는 소아 환자의 간정맥폐쇄병(VOD) 또는 굴혈관폐쇄증후군(sinusoidal obstruction syndrome, SOS)의 치료’에 승인된 최초의 VOD 치료제이며, 국내에서는 2월 ‘조혈모세포이식 후 중증 간정맥폐쇄병의 치료’에 승인되었고 희귀의약품으로 지정되었다.

이 약제는 권장용량은 6시간 간격으로 6.25 mg/kg (25 mg/kg/일)을 두 시간에 걸쳐 정맥 주입한다. 또한 최소 21일간 투여하고 중증 간정맥폐쇄병의 증상 및 증후가 소실될 때까지 투여를 지속한다.

데피텔리오는 어떤 약리기전을 가지고 있는가?

데피텔리오는 돼지의 조직에서 얻은 single-stranded polydeoxyribonucleotide로 혈전용해작용과 항염증성 및 항허혈성작용을 가지고 있다. 이 약제는 plasmin의 효소 활성을 증가시켜 fibrin 혈전을 가수분해(fibrinolysis)시키며 prostacyclin의 혈관이완과 혈소판응집 억제작용을 증가시킨다.

이 약제의 내피세포(endothelial cell, EC)에 대한 약리작용은 일차적으로 인체 미세혈관 내피세포에서 유도 되는데, tPA와 thrombomodulin 발현을 증가시키고 vWF (von Willebrand factor)와 PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1)의 발현은 감소시킨다. 즉, 내피세포 활성화(EC activation)은 감소시키고 내피세포 매개 fibrin 용해작용(EC-mediated fibrinolysis)을 증가시킨다. 이로 인해 화학요법제, TNF- α , 혈청 결핍(serum starvation) 및 관류(perfusion)에 의한 손상으로부터 내피세포를 보호할 수 있다.



Activities of Defibrotide (출처: Vascular Pharmacology)

또한 시험관 내에서 adenosine 수용체 A1과 A2에 친화성이 있어 thrombin 길항작용을 나타내고 전임상연구에서 손상된 미세혈관계를 보호하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 그러나 heparin이나 tPA와는 달리 전신성 출혈성 부작용은 거의 없는 것으로 알려져 있다.

데피텔리오는 어떤 임상연구가 진행되었는가?

데피텔리오의 임상연구는 전향적인 임상연구(Study 1과 Study 2)와 동정적 사용승인계획*(expanded access program, EAP)을 위한 임상연구(Study 3)가 진행되었다. 환자 대상은 HSCT 후 28일째 다기관 기능손상(폐, 신장 혹은 모두)으로 진단되고 빌리루빈 최소 2 mg/dL 이상과 HSCT 후 21일째 간비대, 복수 및 5% 이상 체중 증가 중 최소 2개 이상으로 평가된 간정맥폐쇄병(VOD)이었다.

데피텔리오의 효능은 HSCT를 받은 후 다기관손상(multi-organ dysfunction, MOD)을 동반한 VOD 528명의 환자들을 대상으로 이 약의 권장용량인 6.25 mg/kg을 6시간마다 투여 받은 환자들에 대한 3건의 임상시험 자료를 토대로 이루어졌다.

Table 3: Baseline Demographics of Patients Treated with DEFITELIO at 6.25 mg/kg Every 6 Hours

Data Source	Study 1	Study 2	Study 3
Design	Prospective	Prospective	Expanded Access Study
Number of patients	102	75	351
Median age (years) (range)	21 years (<1, 72)	32 years (<1, 61)	15 years (<1, 69)
Age, n (%)			
< 17 years	44 (43%)	22 (29%)	189 (54%)
≥ 17 years	58 (57%)	53 (71%)	162 (46%)
Race, n (%)			
White	77 (75%)	61 (81%)	237 (68%)
Black/African American	6 (6%)	6 (8%)	21 (6%)
Asian	4 (4%)	2 (3%)	15 (4%)
Other	15 (15%)	6 (8%)	78 (22%)
Gender, n (%)			
Male	64 (63%)	41 (55%)	184 (52%)
Female	38 (37%)	34 (45%)	167 (48%)
Median number of days on treatment (days) (range)	21.5 days (1, 58)	19.5 days (3, 83)	21.0 days ^a (1, 93)
Type of graft, n (%)			
Allograft	90 (88%)	67 (89%)	317 (90%)
Autograft	12 (12%)	8 (11%)	34 (10%)
Ventilator or Dialysis Dependent at Study Entry, n (%)	34 (33%)	8 (11%)	149 (42%)

^a Duration of treatment from first dose to last dose is presented because days without treatment were not captured for the expanded access study.

연구 결과, 이 약제로 치료받은 환자들 중 Study 1에서 38% (95% CI: 29%, 48%), Study 2에서 44% (95% CI: 33%, 55%), Study 3에서 45% (95% CI: 40%, 51%)가 HSCT 후 100일 동안 생존한 것으로 나타났다.

반면, 지금까지 발표된 문헌들에 대한 조사작업과 환자자료를 분석한 결과 HSCT 후 100일이 경과한 시점에서 지지요법(supportive care) 또는 이 약 이외의 다른 약제들을 투여받았던 중증 VOD 환자들의 생존율은 21~31%에 머물렀다.

임상시험 도중 가장 흔한 부작용으로는 저혈압, 설사, 구토, 구역, 비출혈 등이 보고됐으며 중증 부작용으로는 저혈압과 폐포출혈 등이 보고되었다. 출혈 합병증이 나타났거나 항응고제를 복용 중인 환자들에게는 이 약제를 사용해선 안 된다.

*동정적 사용승인 계획(同情的使用承認計劃, Expanded Access Program, EAP)

동정적 사용승인 계획(EAP)은 불치병에 걸렸거나 암 말기인 환자가 적절한 치료제가 없어 치료를 포기할 상황에 이를 경우 당국이 시판승인 전의 신약을 무상으로 공급해 치료기회를 주는 제도를 말하며, 동정적 사용 프로그램이라 한다. 이 프로그램은 시판허가가 나지 않은 상태이지만 기존 치료제로 만족할 만한 효과를 기대하기 어려운 환자를 대상으로 치료 기회를 제공하기 위해 무상으로 공급하는 방식이다.

신약에 대한 임상시험을 마쳤을 경우 시판될 때까지 약물을 무상 제공할 수 있도록 한 인도적 차원의 제도적 장치인데, 무상공급 기간은 국내에 정식 수입허가가 나기까지 한시적으로 적용된다. 비록 안전성과 유효성이 완전히 입증되지 않은 임상시험 단계의 신약이지만, 기존의 치료법으로는 치료가 불가능한 환자에게 인도적 차원에서 마지막 치료 기회를 주기 위해 주치의 등의 책임 아래 환자의 동의 절차를 거쳐 제한적으로 사용하도록 하고 있다.

결론

간정맥폐쇄병(VOD)은 조혈모세포이식술(HSCT) 후 30일 이내에 생길 수 있는 합병증 중 하나로 매우 치명적인 질환이다. VOD는 정맥의 일부가 폐쇄되어 부종을 유발하면서 간 내부의 혈류량을 감소시켜 간 손상이 수반되게 하는 특성을 나타낸다. HSCT 후 VOD가 나타나는 환자들은 2% 이하이지만, 일단 발병하면 80% 정도의 환자들은 생존하지 못한다.

지금까지 이 질환에 heparin, tPA (tissue plasminogen activator) 등의 약제로 일부 환자에서 성공적인 치료가 보고된 바 있으나 중증 출혈이 발생할 수 있으며 출혈성 부작용 발생 시 20~50%의 높은 사망률을 나타낼 수 있다.

데피텔리오(Defitelio[®], 성분명: 데피브로타이드 소듐, defibrotide sodium)는 최초의 VOD 치료제로 미 FDA 승인을 받았는데, 이 약제는 혈전용해 작용과 항염증성 및 항허혈성 작용을 갖는다. 허가 임상연구 결과

이 약제 치료군 중 38~45%가 HSCT 후 100일 동안 생존한 것으로 나타났으며, 기존의 치료약제에 비해 전신 출혈 등의 부작용이 없었고 흔한 부작용으로는 저혈압, 설사, 구토, 구역, 비출혈 등이 보고되었다.

이 약제는 6.25 mg/kg (25 mg/kg/일)을 두 시간에 걸쳐 정맥 주입하여 최소 21일간 투여해야 하는데, 미국의 연간 도매인수 비용(wholesale acquisition cost)으로 계산하면 200 mg (또는 2.5 mL vial)당 825달러(약 830,000원)이므로 70 kg의 성인 환자라면 1일 약값이 7,425달러(약 7,500,000원)이고 21일간 투여하면 1억6천만 원이 소요된다.

따라서 이 약제는 VOD 치료에 승인된 최초이자 유일한 약제이지만 출혈 합병증이 나타났거나 항응고제를 복용 중인 환자들에게는 사용할 수 없고 또한 고가로 인해 접근이 힘들 수 있다.

앞으로 새로운 기전의 좀 더 안전하고 저렴한 약제들이 개발되어 VOD 환자의 치료제 선택의 폭이 넓어지길 기대한다.

참고자료

식약처 허가사항

미 FDA 허가사항

Vascular Pharmacology 59 (2013) 1-10

J Korean Med Assoc 2011 May; 54(5): 450-453

대한내과학회지: 제 78 권 제 5 호 2010

각종 인터넷 자료