



## 두 번째 유전자 재조합 응고인자 IX, 혈우병 B 치료제 ‘릭수비스’

저자 **최병철**

약학정보원 학술자문위원

### 머리말

릭수비스(Rixubis®)는 혈우병 B(Hemophilia B)에 사용하는 유전자 재조합 혈액 응고인자 IX으로써, 2015년 국내에서 ‘혈우병 B 환자의 출혈 에피소드의 억제 및 예방, 혈우병 B 환자의 출혈 에피소드의 빈도 감소 및 예방을 위한 일상적 예방요법(routine prophylaxis)’으로 승인 받았다.

혈우병은 혈액을 응고해 주는 인자가 부족하여 출혈이 잘 멈추지 않는 질환으로 중증 혈우병 환자에게는 가벼운 출혈뿐 아니라 근육이나 관절 내의 자발적 출혈과 생명을 위협할만한 출혈이 나타날 수 있기 때문에 혈우병 약제들은 생명을 살리는 중요한 역할을 한다.

현재 혈우병 B에 사용하는 유전자 재조합 혈액 응고인자 IX인 베네피스(BeneFIX®)는 2006년 국내에 소개되었으며, ‘혈우병 B 환자의 출혈 에피소드의 억제 및 유지’에 사용해오고 있다.

임상연구에서 릭수비스는 혈우병 B의 예방요법으로 1주일에 2회, 6개월간 사용한 결과 연간 출혈율(annual bleeding rate, ABR)의 중간 값이 2.0이었으며 사용환자의 43%가 출혈을 보이지 않았다고 보고되었다.



Rixubis® [Coagulation factor IX(Recombinant)]

따라서, 베네피스가 소개된 후 10년 만에 승인된 릭수비스는 혈우병 B환자의 약제 선택의 폭이 넓히는데 도움이 될 것으로 예상하는데, 이는 베네피스에 비해 ‘혈우병 B 환자의 출혈 에피소드의 빈도 감소 및 예방을 위한 일상적 예방요법’에도 사용할 수 있다는 특징을 가지고 있기 때문이다.

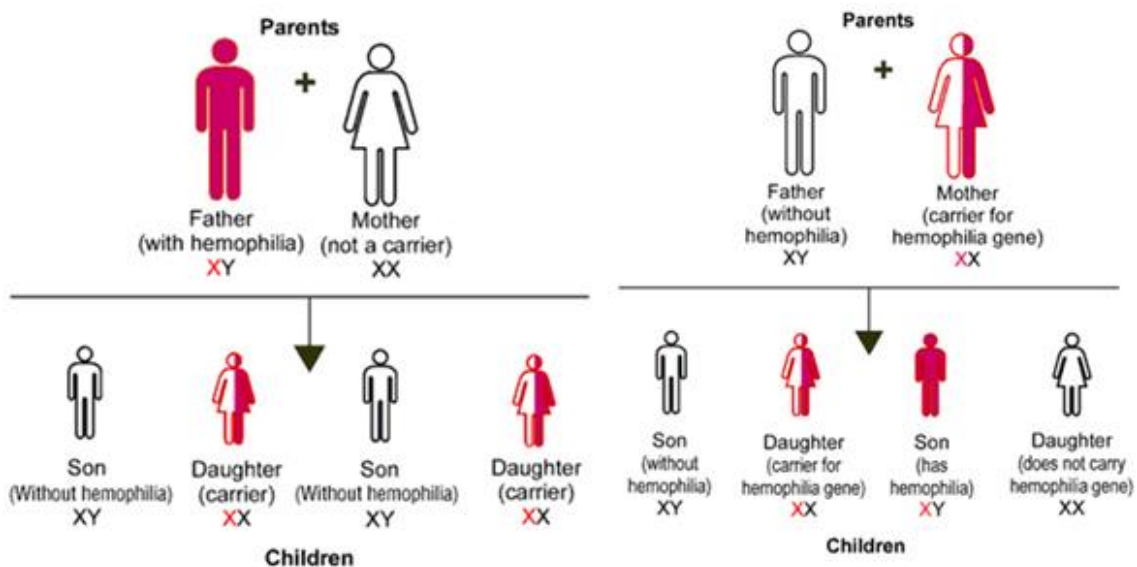
릭수비스 제조사인 박스터(Vaxter)는 혈우병 A 치료제인 애드베이트(Advate®)도 보유하고 있다.

## 혈우병(血友病, Hemophilia)이란 무엇인가?

혈우병(hemophilia)은 히랍어로 '피(hemo)를 사랑한다(philía)'라는 뜻이며, 1828년 Shönlein에 의해 Hämophilie(love of blood)라고 불리게 되었다. 혈우병은 역사적으로 19세기 말 유럽 왕가의 결혼으로 인하여 영국, 스페인, 독일, 러시아 등 왕실에서 발생하여 '왕실병(The royal disease)'이라고도 한다.

인체 내 혈액 응고인자 중 응고인자 VIII(factor VIII, FVIII)가 부족한 경우 혈우병 A, 응고인자 IX(factor IX, FIX)가 부족한 경우 혈우병 B라 하며, 응고인자 XI(factor XI, FXI)이 부족한 경우 혈우병 C이라 한다. 이 중 혈우병 A는 '고전적 혈우병'이라고도 하며 전체 혈우병 환자의 80~85%를 차지한다. 또한 혈우병 B는 약 15%를 차지하는데, 처음으로 혈우병 B로 진단을 받은 환자 이름에서 유래하여 '크리스마스병(Christmas's disease)'이라고도 한다.

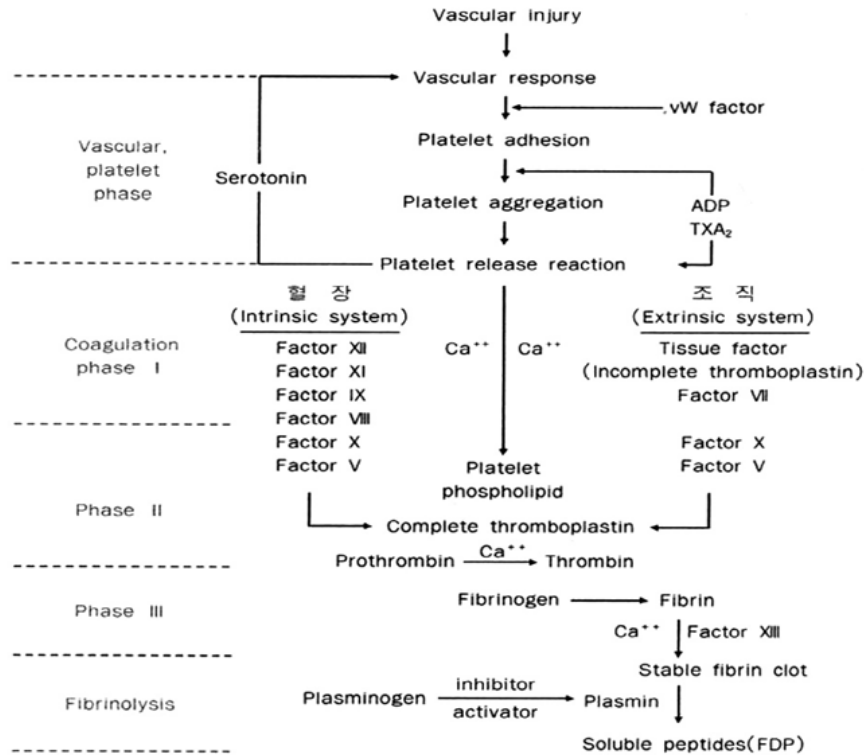
혈우병은 대부분 선천성 유전성이지만 일부의 경우 가족력 없이 자연적으로 유전자 변이가 일어났을 때 발생하기도 한다. 혈우병 A와 B의 유전자는 열성 유전이며 X 염색체에 존재하므로 남성에게서 많이 발병하며, 여성의 경우는 보인자가 되거나 태아 상태에 사망하는 경우가 많다. 하지만 혈우병 C는 4번 염색체의 이상이므로 성별과 관계없이 발생한다.



### Hemophilia Inheritance

혈우병 외에 폰 빌레블란트병(von Willebrand disease, vWD)은 응고인자 VIII와 결합하는 폰 빌레브란트인자(von Willebrand factor, vWF)가 부족한 경우로 혈우병과 유사한 부분이 있고, 그 외에 응고인자 결핍으로 prothrombin(응고인자 II) 결핍, fibrinogen(응고인자 I) 결핍 그리고 응고인자 V, VII, X, XII, XIII의 결핍도 있으나, 이들은 선천성 응고장애 질환으로는 분류되지만 혈우병에 포함시키지 않는다.

## 응고인자는 어떻게 구성되는가?



Classification of Blood Coagulation Factors

인체 혈액 응고인자는 I부터 XIII까지 12개가 있으며 VI는 없다. 또한 모든 응고인자는 혈액 내에 있지만, 트롬보플라스틴(thromboplastin)은 조직에 존재하므로 조직인자(tissue factor, TF)라 한다. 1954년 응고인자 IX(Christmas factor), X(Stuart-Prower factor), XII(Hageman factor)는 로마숫자로만 표시하기로 하였다.

대부분의 응고인자는 간에서 생성되어 혈장 내에서 비활성 효소원(zymogen)으로 존재하며, 순차적으로 활성화되면서 다음 단계의 응고인자를 활성화시킨다. 활성화된 응고인자는 로마숫자 뒤에 a를 표시한다(예, Va 인자, Xa인자 등).

일부 응고인자는 다른 응고인자의 보조인자(cofactor)로 작용한다(예, Va는 Xa의 보조인자, VIIIa는 IXa의 보조인자, TF는 VIIa의 보조인자 등). 또한 응고인자 II, VII, IX, X는 활성화하는데 비타민 K를 필요로 하는데, 이러한 인자를 비타민 K 의존인자(vitamin K dependent factor)라고 한다.

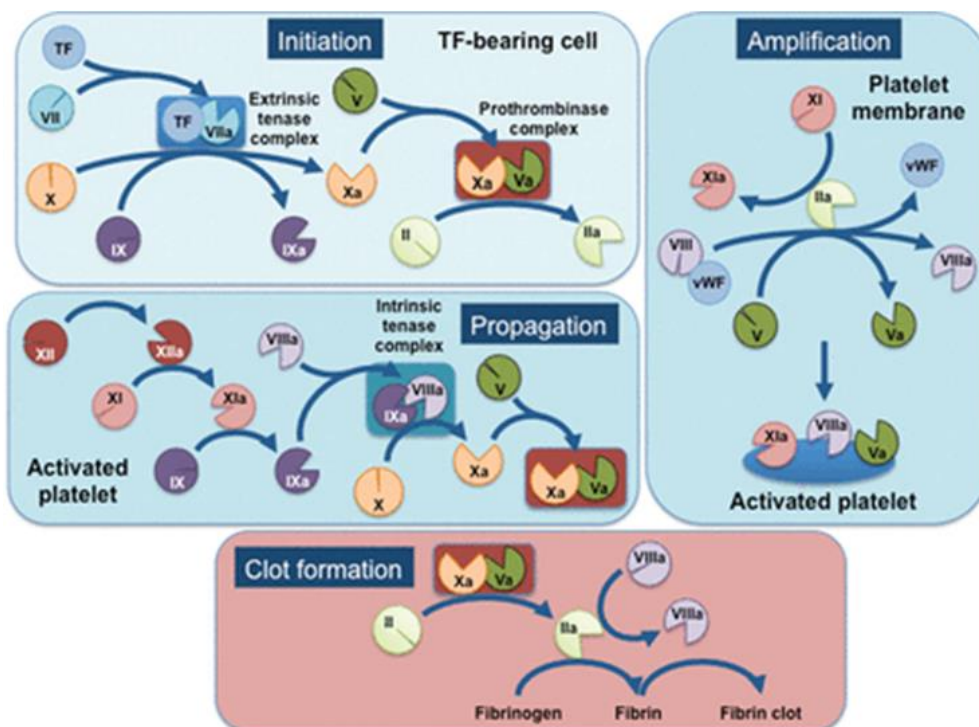
## 지혈과정은 어떻게 진행되는가?

혈관, 혈소판, 혈액 응고인자들이 서로 작용하여 혈액을 응고시켜 지혈시키는데. 이중 제일 중요한 역할을 하는 것이 응고인자들이다. 혈관이 작용을 못하거나 혈소판 기능이 떨어지면 심한 출혈이 일어나지 않지만 혈액응고인자가 감소하면 치명적인 출혈이 유발될 수 있기 때문이다. 지혈과정은 initiation(개시), amplification(증폭), propagation(전파)의 단계로 진행된다.

**Initiation**는 혈관 내피세포에서 fibroblast나 근육세포에 있는 TF(tissue factor)가 발현되면 응고인자 VII와 급속히 결합하여 TF/FVIIa 복합체가 생기고, 이것이 응고인자 X와 IX를 활성화시킨다. 활성화된 응고인자 Xa는 V를 활성화시켜 적은 양의 prothrombin을 thrombin으로 변화시키고, 이 thrombin이 다음 단계의 amplification에 중요한 역할을 담당하게 된다.

**Amplification**은 TF를 발현한 세포에서 적은 양의 thrombin으로 인하여 혈소판이 활성화되고, 혈소판 부착이 더 많아지게 되며, 응고인자 V, VIII와 XI가 활성화되게 된다.

**Propagation**은 FVIIIa/IXa 복합체는 응고인자 X를 활성화시키게 되고 FXa/FVa 복합체는 많은 양의 prothrombin을 thrombin으로 변화시키고, thrombin은 fibrinogen을 fibrin으로 변화시킨다. Fibrin stabilizing factor인 응고인자 XIII가 작용하면 최종적으로 fibrin clot을 형성하게 된다.



Schematic Overview of the Blood Coagulation Cascade

(출처 : [www. cardiovascres.oxfordjournals.org](http://www.cardiovascres.oxfordjournals.org))

## 혈우병은 임상적으로 어떻게 구분하는가?

### ▲응고인자 활성도에 따라

혈우병 A와 B는 혈액 중에 포함되어 있는 응고인자의 수준에 따라 중증도를 구분한다. 즉, 응고인자 VIII 또는 IX 정상치는 1unit/mL 또는 100%로 나타내는데, 그 수준(활성도)이 1% 이하이면 '중증', 1.1~5% 사이이면 '중등증', 5.1% 이상이면 '경증'이다.

중증의 경우, 외상이나 외부의 충격이 없이도 출혈을 일으킬 수 있는데, 이를 '자연출혈'이라고 한다. 중증에서는 관절 또는 연조직의 심한 출혈이 저절로 반복하여 발생하고 손상 후 또는 수술 후 심한 출혈이 발생한다.

경증의 경우, 정상 생활 중 저절로 출혈이 발생하는 경우는 드물지만 심한 손상이나 수술 후에는 과도한 출혈이 생길 수 있으며 때로는 평생 출혈 경향을 느끼지 못하는 경우도 있다. 중등증의 경우, 중간 정도의 출혈 경향을 보이며 출혈이 수술 또는 경미한 손상 후 발생한다.

### ▲출혈정도에 따라

혈우병에서 출혈은 크게 위중한 출혈과 경미한 출혈로 구분한다.

위중한 출혈(major bleeding)은 중추신경계 외상 또는 출혈(요추천자, 경막 외 마취 등 포함), 수술, 복막 뒤 공간 출혈, 마취를 포함한 발치, 심한 위장관 출혈, 상기도 및 호흡기관 출혈, 진행된 관절강 내 출혈 및 근육 출혈, 기타 임상적으로 위중한 출혈을 총칭한다.

경미한 출혈(minor bleeding)은 경한 관절강 내 출혈(대부분 자연 발생한 경우), 표재성 혈종, 구강 내 출혈, 치아 출혈, 비출혈, 경한 혈뇨 등을 말한다.

### ▲항체(응고인자 억제인자, inhibitor) 발생에 따라

항체는 응고인자 VIII 또는 IX에 대한 inhibitory Ig G antibodies를 줄인 말이다. 항체는 Ig G antibodies로써 응고기능을 중화시켜 지혈작용을 막는다.

항체 발생률의 경우, 혈우병 A에서 중증은 30% 미만, 중등증은 3%, 경증은 0.3% 정도로 총 15-20% 정도 되는 것으로 보고되어 있다. 혈우병 B에서는 1.5-3% 정도 발생하는 것으로 알려져 있다.

혈우병 환자의 일부에서, 투여한 응고인자 제제를 외부 물질로 인식하여 항체가 만들어지는 경우가 있다. 이 때 만들어진 항체는 주입된 응고인자를 무력화시켜 지혈이 되지 않는다. 항체가 생기는 대부분의 환자들은 어릴 때 항체가 생기며, 단지 몇 번의 응고인자 투여를 받고 난 후 항체를 가지게 된다. 응고인자에 대한 항체 즉 응고인자 억제인자(inhibitor) 형성은 응고인자 용량증가에도 불구하고 치료에 반응이 없을 때 의심할 수 있다.



Bethesda assay를 보면, corrected residual factor VIII activity가 100에서 50으로 줄 때 항체가 1 Bethesda Unit(BU) 있다고 말한다. 따라서 항체 역가는 보통 베데스다 역가(BU)로 표시하는데, 항체 역가 5BU/ml를 기준으로 5BU보다 낮은 경우를 저항체(low-titer inhibitor), 5BU 보다 높은 경우를 고허체(high-titer inhibitor)로 분류한다.

또한 환자의 병력 상 응고인자를 주입하여도 항체역가 증가가 미미하여 저항체 상태로 유지되는 환자를 저반응자(low responder), 응고인자 주입 후에 항체치가 상승하여 한번이라도 고허체 상태가 된 환자를 고반응자(high responder)으로 분류한다.

따라서 저항체+저반응자는 응고인자 투여 후, 항체 수치가 5이상으로 올라가지는 않는 경우, 저항체+고반응자는 응고인자 투여 후, 항체 수치가 5이상으로 올라가는 경우, 고허체+고반응자는 항체 수치가 5보다 더 높으며, 응고인자 투여 후 그 수치는 훨씬 더 높이 올라가는 경우로 구분한다.

일부 환자는 응고인자 투여 후 일시적으로 항체가 발생하지만 시간에 따라 소멸되는 일시적 항체를 보이기도 하며, 일반적으로 항체환자는 지속적인 항체 발생을 보이는 경우로써, 혈우병 A에서 항체발생은 10~15% 정도이며, B에서 항체발생률은 2~3%로 매우 드물게 발생한다.

## 우리나라 혈우병 환자 현황은 어떤가?

2014년 현재 총 등록환자 수는 2,255명이며, 혈우병 A의 경우 1,635명(72.5%), 혈우병 B의 경우 396명(17.6%), vWD의 경우 107명(4.7%), 다음 I 인자 결핍증, V 인자 결핍증, VIII인자 결핍증, X 인자 결핍증, XI 인자 결핍증, XII 인자 결핍증, XIII인자 결핍증, 복합인자 결핍증, 후천성 인자 결핍증 및 기타 순으로 등록되어 있다. 이 중 여성은 141명이다.

등록된 환자 중 치료중인 환자 2,031명에서, 항체를 미보유 환자는 1,814명(89.3%)이다. 항체 보유 환자중 혈우병 A의 경우 고허체 30명(1.6%, 저항체 20명(1.2%), 일시항체 37명(2.2%)이고, 혈우병 B의 경우 고허체 4명(1.0%), 저항체 2명(0.2%), 일시항체 2명(0.2%)이며 모르는 환자 122명(6.0%)이다. 따라서 고허체 34명(1.7%)는 따로 관리할 필요가 있겠다.

## 혈우병 치료법은 어떻게 개발되었는가?

1970~2010년에 걸친 40년간의 혈우병치료제는 급진적으로 발전하였다. 1840년 혈액 내의 어떤 물질의 결핍에 의하여 출혈이 잘 생긴다는 사실이 확인되었고 1947년경 혈우병도 여러 종류가 있다는 사실이 알려졌다

으며 1960년대까지는 혈장과 전혈로만 치료가 가능하였다.

1965년 동결침전물(cryoprecipitate)에 응고인자가 많이 함유됨을 발견한 이래 응고인자 농축액이 개발되었다. 1970년대부터 국내에서도 혈장에서 추출한 해당 농축 응고인자 VIII(농축 FIX)를 개발하였다. 그러나 혈장유래(plasma-derived) 농축 응고인자는 수혈과 연관된 간염, 에이즈 등으로 인해 혈우병환자가 많은 희생을 치르는 문제가 발생했다. 그 후 점차 그 순도와 안전성이 향상되었지만 아직도 문제점은 남아있다.

즉 최근의 혈장유래 응고인자는 분획제제로써 고도로 선별된 사람혈장으로 제조되며 이들 혈장은 제조과정에서 병원균 제거 단계를 거치면서 지질-외피 보유 및 많은 외피 비보유 바이러스의 전파 가능성이 배제되어 있다.

그럼에도 불구하고 프리온(prion)과 일부 외피 비보유 바이러스 및 기타 알려지지 않은 병원균에 의한 감염 우려는 여전히 남아 있기 때문에 혈액매개 병원균의 전파 위험을 낮추고, 응고인자의 공급을 사람혈장에 의존하지 않기 위해서 유전자 재조합 제제가 개발되었다.

1993년 유전자 재조합 응고인자 시대가 열리면서 처음으로 재조합 응고인자 VIII(rFVIII)가 개발되었으며, 1990년 후반 rFIX, rFVIIa가 개발되었다. 2010년대로 들어오면서 바이오시밀라(biosimilar) rFVIII 및 rFIX 제제가 개발되고 fusion & pegylated rFVIII 및 rFIX 등이 개발이 진행되고 있다.

현재는 단일클론항체(monoclonal antibody) 및 유전자 재조합(recombinant) 응고인자들이 주로 사용되고 있다. 그 중 유전자재조합 제제는 세포배지나 최종 안정 산물에서 사람 또는 동물 단백질의 사용 여부에 따라 다시 구분한다.

## 혈우병의 약물치료는 어떻게 하는가?

혈우병은 출혈에 대한 치료와 합병증에 대한 치료로 대별할 수 있다. 출혈에 대한 치료로는 ▲급성 출혈의 치료, 예방적 보충요법 등이 있으며, 합병증에 관련된 치료로는 ▲항체(Inhibitor)에 대한 치료 및 ▲면역관용요법(immune tolerance induction, ITI) 등으로 구분할 수 있다.

### ▲급성출혈의 치료 및 예방

급성출혈의 치료 및 예방의 치료 목표는 환자에게 부족한 응고인자를 지혈에 적절한 수준까지 보충시키는 것이다. 응고인자 투여용량은 질환의 심한정도, 출혈부위, 출혈의 심한정도, 임상적 상황 등에 의하여 결정된다.

응고인자는 혈장유래 응고인자, 유전자재조합 응고인자, 단일클론항체 응고인자 등이 있으며 각각 장단점이 있다. 혈장유래 응고인자는 중요한 병원체들을 제거했다 하더라도 밝혀지지 않은 병원체의 제거여부를 확신할 수 없다.

• 응고인자 VIII 제제

혈장유래 응고인자에는 그린에이트에스디(GreenEight SD<sup>®</sup>, human coagulation factor VIII)가 있고, 단일클론 항체 응고인자에는 모노클레이트-P(Monoclata-P<sup>®</sup>, freeze-dried human blood coagulation factor VIII), 그린 모노(GreenMono<sup>®</sup>, human blood coagulation factor VIII)가 있으며, 재조합 응고인자에는 그린진에프(GreenGeneF<sup>®</sup>, berotocog alfa), 애드베이트(Adavate<sup>®</sup>, recombinant blood coagulation factor VIII)가 있다.

• 응고인자 IX 제제

재조합 응고인자로 베네피스(BeneFIX<sup>®</sup>, recombinant coagulation factor XI)가 있다.

▲항체(Inhibitor)에 대한 치료(우회치료, Bypassing therapy)

우회치료제(Bypassing agent)는 출혈 시 혈액 응고기전에서 필요한 응고인자를 우회하여 작용하여 해당 결핍 응고인자의 존재와 무관하게 작용하는 활성인자 및 다른 응고인자 제제를 말한다.

응고인자 치료 중 항체가 발생하면 고용량의 응고인자 투여로 적절한 응고인자 치에 도달할 수 있지만, 고용량의 응고인자 투여로도 효과가 없게 되면 우회치료제(bypassing agent)를 선택할 수 있다. 또한 저항체 상 태라도 고향체 반응군인 경우 ITI 또는 수술이 예정된 환자, 더 심각한 출혈이 우려되는 환자)에는 우회치료 제를 선택할 수 있다.

현재 응고인자 VIII 또는 IX의 억제인자 보유 혈우병 A 및 혈우병 B 환자에 사용 가능한 우회치료제로는 웨이바(FEIBA<sup>®</sup>, factor eight bypassing agent)와 노보세븐[NovoSeven RT<sup>®</sup>, activated eptacog alfa, recombinant FVII(rFVIIa)]이 있다.

웨이바는 aPCC(activated prothrombin complex concentrate) 또는 AICC(anti-inhibitor coagulant complex) 로써, vitamin K-dependent agent인 응고인자 II, VII, IX, X가 포함되어 있다. 그러므로 prothrombin을 thrombin으로 활성화하는 과정에서, prothrombinase complexes concentrator의 역할을 하는 응고인자 V 및 X, 칼슘, phospholipid 중 응고인자 X의 역할을 돕는다. 따라서 응고인자 VIII 또는 IX의 항체를 보유 혈우병 A 및 B 환자에서 출혈 에피소드, 수술 전후 관리, 출혈 에피소드의 빈도 감소 및 예방을 위한 일상적 예방요 법(routine prophylaxis)에 사용한다. 그러나 응고인자 VIII 또는 IX의 억제인자가 없는 환자에게 응고인자 결핍으로 인한 출혈 에피소드의 치료를 위해 이 약을 사용하지 않는다.

노보세븐은 활성형 유전자 재조합 VII 응고인자로써, platelet을 활성화시키고 X번 응고인자를 활성화시켜 결국 prothrombin을 활성화시키게 된다. 따라서 응고인자 VIII 또는 IX에 대한 항체가 5BU 초과인 선천적 혈우병 환자, 응고 VIII 또는 IX의 투여에 2차 면역학적 기억 반응이 강하게 나타날 것으로 예상되는 선천적 혈우병 환자, 후천적 혈우병 환자, 선천적 응고인자 VII 결핍 환자, GP IIb-IIIa 그리고/또는 HLA에 대한 항



체를 가지고, 현재 혈소판 수혈 불응증이 나타나거나 과거력이 있는 글란즈만 혈소판무력증(Glanzmann's thrombasthenia) 환자에서 출혈 시 치료 및 수술 또는 침습적 시술 시 출혈의 예방에 사용한다.

- 면역관용유도요법(immune tolerance induction, ITI)

항체가 발생한 환자에서 항체를 없애기 위한 방법이다. 이 치료는 초기에 시작할 수록 효과가 좋으며 응고인자뿐 아니라 면역억제제(예 ritximab 등)를 포함한 다양한 프로토콜이 존재하여 일률적으로 용량을 제시할 수 없다. 장기적인 경우에는 ITI로 근본적으로 해결하기도 한다.

ITI에 사용하는 약제로써, 그린에이트(GreenEight®)는 응고 인자 VIII 결핍환자에 대해 혈장중의 응고인자 VIII를 보충하여 출혈을 억제하고, 이뮤네이트(Immunate®)는 사람혈액응고 VIII인자와 vWF 복합체제로써 폰 빌레브란트 질병(vWD) 환자의 치료에 사용한다,

#### ▲기타 혈액질환

사람 피브리노겐인 파이브리노겐(Fibrinogen®, dried human fibrinogen)은 외과처치, 선천성 저·무 피브리노겐혈증 등의 저피브리노겐혈증에 사용한다.

## 릭수비스는 언제 어떻게 승인되었나?

박스터(Vaxtor)의 릭수비스(Rixubis®)주는 노나코그 감마(nonacog gamma)를 주성분으로 하는 재조합 응고인자 IX(recombinant human coagulation factor IX)로써, 미 FDA 2013, 국내는 2015년 4월 '혈우병 B 환자의 출혈 에피소드의 억제 및 예방 및 혈우병 B 환자의 출혈 에피소드의 빈도 감소 및 예방을 위한 일상적 예방요법(routine prophylaxis)'에 승인되었으며 혈우병 B 환자의 면역관용유도에는 사용되지 않는다.

릭수비스는 유전자재조합 응고인자 IX(recombinant human coagulation factor IX)로써, 415개 아미노산을 가진 단쇄(single-chain) 정제 당단백질로써 CHO(Chinese hamster ovary) 세포 주(cell line)에서 재조합 DNA 기술로 제조한다.

제조 과정상 인간 단백질 및 동물 단백질은 추가되지 않았으며, 제조공정상 두 단계의 독립적인 바이러스 불활성화 및 감소 단계, 즉 solvent detergent(S/D) 처리와 15nm 나노여과를 포함하고 있다.

## 릭수비스는 어떤 약제인가?

혈우병 B 치료 가이드라인에서 rFIX(recombinant factor IX concentrates) 또는 바이러스 불활성화 단계를 거친 pdFIX(plasma-derived factor IX concentrates)를 추천하고 있다.

릭수비스는 rFIX로써 제조과정에서 인간 또는 동물 단백질이 사용되지 않아 안전성이 더 우수하고, 회복율이 1에 가까워 생물학적으로 pdFIX 제제에 근접하다는 장점이 있다. 또한 licensed rFIX인 베네픽스와의 생물학적 동등성이 입증되었고, 안전성 및 유효성 측면에서 비열등함이 입증되었다.

참고로, 베네픽스는 '혈우병 B(선천성 IX인자 결핍증 또는 크리스마스병(Christmas disease) 환자의 출혈 에피소드(episodes)의 억제 및 유지(외과적 수술 시 출혈억제 및 유지 포함)'에 사용하는 약제이다.

## 릭수비스는 언제 어떻게 치료하는가?

혈우병 B는 X 염색체를 통해 유전되는 출혈성 질환으로 응고 IX 인자의 선천적 결핍으로 인해 발생한다. 응고 IX는 비타민 K 의존성 혈액응고 단백질로서 주로 간에서 합성이 일어나고, 간세포에서 응고인자 IX를 혈장으로 직접 분비한다. 응고인자 IX가 결핍되면 트롬빈 생성이 감소하고 혈괴가 안정적으로 형성되고 유지될 수가 없게 된다.

릭수비스를 투여하면 혈장 내에 부족한 응고인자 IX가 일시적으로 보충된다. 약제 투여 후 혈장 내 응고인자 IX 농도가 상승하게 되고, 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT, activated partial thromboplastin time)이 저하되어 환자의 혈액 응고 결함이 일시적으로 개선할 수 있다.

## 릭수비스의 임상연구는 어떤가?

허가 임상연구는 전향적으로 ▲12세 이상의 이전에 치료 경험이 있는 환자를 대상으로 출혈의 예방 ▲12세 이상의 이전에 치료 경험이 있는 환자를 대상으로 출혈의 치료 ▲12세 미만의 이전에 치료 경험이 있는 환자를 대상으로 출혈의 예방 ▲12세 미만의 이전에 치료 경험이 있는 환자를 대상으로 출혈의 치료 ▲수술 중 출혈 관리로 구분하여 진행하였다.

연구 결과, 릭수비스를 예방요법의 경우 1주일에 2회, 6개월간 사용한 결과 연간 출혈율(annual bleeding rate, ABR)의 중간 값이 2.0이었으며 사용환자의 43%가 출혈을 보이지 않았다. 특히 12~65세 남성환자 73명의 연간출혈율은 75% 감소한 것으로 나타났다. 따라서 예방요법은 출혈 에피소드 감소에 효과적이었으며, 출혈이 있을 때마다 보충요법(on-demand) 으로도 우수하였다.

부작용으로 환자들은 9인자 응고인자에 대한 억제인자를 생성하지 않았으며 과민성 쇼크사례도 보고되지 않았다. 다만 1명의 환자가 퓨린에 대한 일시적 인자를 생성했고 임상 연구 중 대상의 1% 를 초과하여 관찰된 가장 일반적인 부작용으로는 미각이상, 사지통증 및 퓨린 인자에 대한 양성반응이 있었다.

## 결론

혈우병 B는 혈액응고인자 IX가 결핍되어 생기는 드문 유전성 출혈장애로, 혈우병 A보다 훨씬 드물게 발생하는 것으로 알려져 있다. 중증 혈우병 B의 전형적 특징은 반복적인 관절 내로의 자연출혈이며, 이는 어린 나이에 관절염과 변형을 야기한다. 적절한 치료를 받지 못하면 예후가 좋지 않다.

현재 혈우병 B에 사용하는 유전자 재조합 혈액 응고인자 IX인 베네피스(BeneFIX®)는 2006년 국내에 소개되었으며, '혈우병 B 환자의 출혈 에피소드의 억제 및 유지'에 사용해오고 있다.

릭수비스는 베네피스와 비교하여 차이가 거의 없고 단지 '혈우병 B 환자의 출혈 에피소드의 빈도 감소 및 예방을 위한 일상적 예방요법'에도 사용할 수 있다는 특징을 가지고 있다.

혈우병에 사용하는 약제는 한 명이 쓸 혈장분획제제를 만드는데 수 천명의 혈장이 필요하기 때문에 가격이 매우 비싸고, 유전자 재조합 제제는 값은 더 비싸지만 혈액제제보다 감염 우려 등 안전성이 뛰어나 환자들이 당연히 선호하고 있다.

유전자 재조합 제제는 출혈 발생시 가능한 조기에 치료하는 것이 합병증 최소화에 도움이 되며 충분한 용량과 기간을 투여해야 하나 고가의 약제가 투여되는 점에서 제한 없는 약제투여는 사실상 불가능하다.

앞으로, 획기적인 저렴한 약제가 개발되어 출혈의 공포에 시달리는 혈우병 환자에게 안심하고 사용할 시기가 오기를 기대한다.

## 참고자료

식약처 허가사항

J Korean Med Assoc 2007; 50(9): 815-822

J Korean Med Assoc 2009; 52(12): 1201-1206

J Korean Soc Neonatol 2011;18:1~5

2014 혈우병 백서, 한국혈우재단

기타 인터넷 자료