

만성콩팥병 환자의 빈혈 치료제의 최신 동향

한림대학교성심병원 신장내과

김 성 균

만성콩팥병 환자가 증가하고 있고 대다수의 환자가 빈혈을 가지고 있다는 사실 만으로도 빈혈 치료제(Erythropoiesis-stimulating agents, ESA)는 신장내과 의사나 제약회사들의 주요 관심이 되어왔고, 보다 효과적이고 편리한 빈혈치료제 개발과 안전한 사용에 대해 지난 수 십 년간 많은 연구가 진행되었고 새로운 제제들이 개발되어져 왔다. 하지만, 최근에는 경제 상황이나 보험 정책에 따라 비용효과적인 측면 또한 강조되면서 더욱 복잡하게 연구 및 개발이 진행되고 있는 것 같다. 또한, 혈색소 정상화 연구(TREAT Trial)에서 기대와는 반대로 빈혈의 완전한 교정은 이득이 없을뿐더러 오히려 해롭다는 결과가 나오면서 2000년대 후반 빈혈 치료제 사용과 개발에 새로운 어려움을 제공하게 되었다.

이를 극복하고자 기존 ESA의 구조와는 무관하나 EPO receptor에 작용(EPO mimetic peptides)하고, 작용기간이 길면서, 싸고, 간단한 PEGylated 물질인 Pegninesatide (Aflymax)이 개발되었고, 2012년 많은 기대와 함께 대규모 임상시험을 하게 되었다. 하지만 2013년 예기치 않은 중증 과민반응이 보고되면서 잠정 개발 중단되었다. 또한, Activin A pathway를 조절하는 약제들도 약제들은 골량(Bone mass)를 증가시키는 작용을 가지고 있어 좋은 기대를 가지고 나오기도 있다. 첫 번째 주자인 Sotatercept (Acceleron and Celgene Corp.)는 좋은 효과를 보이고 있으며, 걱정되던 중화항체도 보고되지 않고 있다.

향후 만성콩팥병 환자의 빈혈 치료에 가장 큰 변화를 줄 것으로 기대되고 있는 약제가 Hypoxia-inducible transcription factor (HIF) Stabilizer 들이다. 이 약제들의 가장 큰 장점은 일주일에 1-3회 투여할 수 있는 긴 반감기와 경구로 복용한다는 투여의 편리성이다. 이 약제들은 빈혈의 치료 외에 작용기전상 만성콩팥병 환자에게서 흔히 보이는 말초동맥질환의 새로운 혈관화를 통한 증상 개선, 상처 호전, 면역력 강화 등의 부수적인 효과를 보이고 있다. 또한 기존 EPO제제들과 다르게 과도한 혈색소 상승이 적고, 혈압 상승도 적으며, 만성 염증성 상태로 낮추는 등 결과적으로 우리가 EPO 치료 시 가장 걱정하는 심혈관계 질환의 발생 및 악화 줄일 수 있을 것으로 기대되어지고 있다. 실제로, 염증 반응의 표지자이자 심혈관질환의 예후 인자인 Heparin을 의미 있게 낮추는 것으로 보고되고 있다. FG-2216 (Fibrogen, Inc)이 처음으로 개발되어 임상시험에 들어갔으나 예기치 않은 전격성 간염 환자가 발생하여 개발 중지되었고, 2007년 다시 개량 신약인 FG-4592 (roxadustat)로 Phase II 연구를 시작으로 투석전, 혈액투석 및 복막 투석 환자를 대상으로 하는 2상 연구가 2012년까지 마무리되었고, 2013년부터는 AstraZeneca, Astellas와 합작하여 우리나라를 비롯하여 전세계에서 제 3상 임상연구를 진행하고 있다. GlaxoSmithKline (GSK)에서도 GSK1278863을 개발하였고, 2015년 초에 Phase IIb를 마무리하였고, 2016년부터 각각 투석전, 혈액투석 및 EPO hyporesponsives를 대상으로 대규모 Phase III 연구가 진행될 예정이다. 지금까지의 데이터를 보면, 주 1-3회 경구투여로 효과적으로 빈혈을 교정하고, 심각한 부작용은 없는 것으로 보여 2020년 전후로 임상에 실제로 사용할 수 있는 것으로 기대되고 있다.