

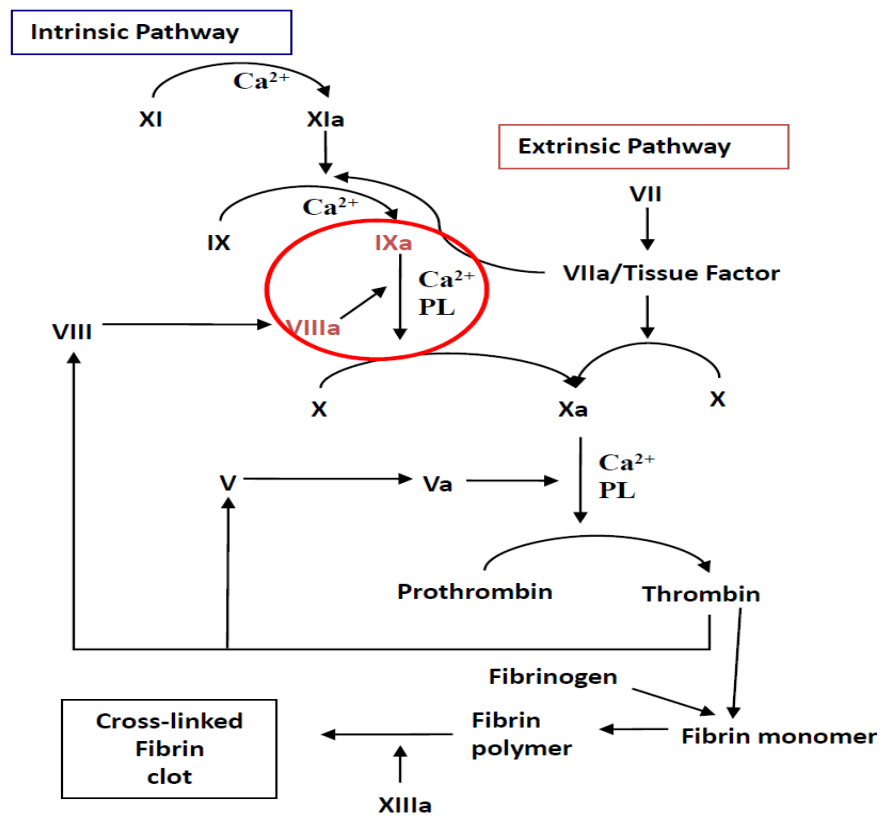
혈우병과 치료제 개발 - 삶의 질 향상과 완치를 위하여

범부처신약개발사업단 정원희 연구원

1. 질환 개요

혈우병은 혈액 응고인자 결핍으로 인한 출혈성 질환이다. 혈액 내 응고인자들은 I~XIII 인자들로 구성되어 있으며 혈우병은 해당 인자의 유전자 결함으로 발생된다. 혈우병 A는 VIII 인자 결핍 (factor VIII deficiency)이 원인이며 출생 남아 5,000명당 1명 정도에서 발생하는 것으로 알려져 있다. 혈우병 B는 IX 인자 결핍 (factor IX deficiency)이 원인이며 출생 남아 20,000명당 1명 정도에서 발생하는 것으로 알려져 있다. 전 세계적으로 약 70만 명 이상의 혈우병 환자가 있을 것으로 추산되고 있으며 국내에는 약 2,000명의 환자가 등록되어 있다.

그림 1. Coagulation and Hemophilia



출처: NIH-RAC Meeting

표 1. Hemophilia Demographics

	Hemophilia A (Classic Hemophilia)	Hemophilia B (Christmas Disease)
Portion of Hemophilic Population	80%	20%
Deficient Clotting Factor in the Body	Factor VIII (“FVIII”)	Factor IX (“FIX”)
Approx Incidence (CDC)	1 in 5,000 male births	1 in 20,000 male births
Approx Number of Hemophilia Patients in U.S.	16,000	3,300
Identified Patients Globally (WFH)	108,000	22,000
Calculated Expected Global Prevalence	680,000	170,000
70% of patients inherit Hemophilia and 30% develop spontaneous genetic mutations		

출처: Biogen Idec, Hemophilia R&D Roundtable, 2011

2. 증상

혈우병의 증상은 신체 각 부위의 출혈 시 정상적으로 지혈이 되지 않아서 나타나는 것이다. 혈중 응고인자 활성도가 1% 미만인 중증 혈우병의 경우, 외상이나 특별한 요인 없이도 자연출혈이 일어날 수 있다. 중등증 환자 (혈중 응고인자가 활성도가 1~5%)는 경한 충격이나 외상 등의 원인에 의하여 출혈이 발생할 수 있고 경증 혈우병 환자 (혈중 응고인자 활성도가 5% 초과)는 대부분 자연 출혈이 없으며 외상이나 수술 후 지혈 부전으로 진단되는 경우가 많다.

관절강 내 출혈은 걸어 다니기 시작하면서 체중이 다리 관절에 실려 압력이 가해지므로 발생하게 되는데, 무릎, 발목 그리고 허벅지 관절에서 주로 발생하게 되며, 성장하면서 사용이 많이 되는 어깨, 팔목 그리고 팔꿈치 관절에서도 출혈이 자주 일어난다. 같은 관절에 출혈이 반복해서 일어나면 혈관절증 (hemarthrosis)이 발생할 수 있다. 출혈은 근육 안에서도 발생될 수 있으며 통증과 함께 혈액량 감소에 의한 쇼크를 유발할 수 있다. 생명에 위협을 초래하는 출혈은 중추신경계, 기도 등의 연부조직, 위장관 등의 출혈이며 이러한 출혈들은 외상 등의 원인이 없더라도 중증 혈우병에서는 발생할 수 있고 응급 치료를 필요로 한다.

3. 진단

혈우병 A, B 모두 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 (activated partial thromboplastin time: aPTT) 이상 (연장)으로 나타난다. 혈우병의 확진은 해당 응고인자인 VIII, IX의 정량 검사에서 가능하며 보인자를 진단하기 위해 유전자 검사 방법도 활용되고 있다.

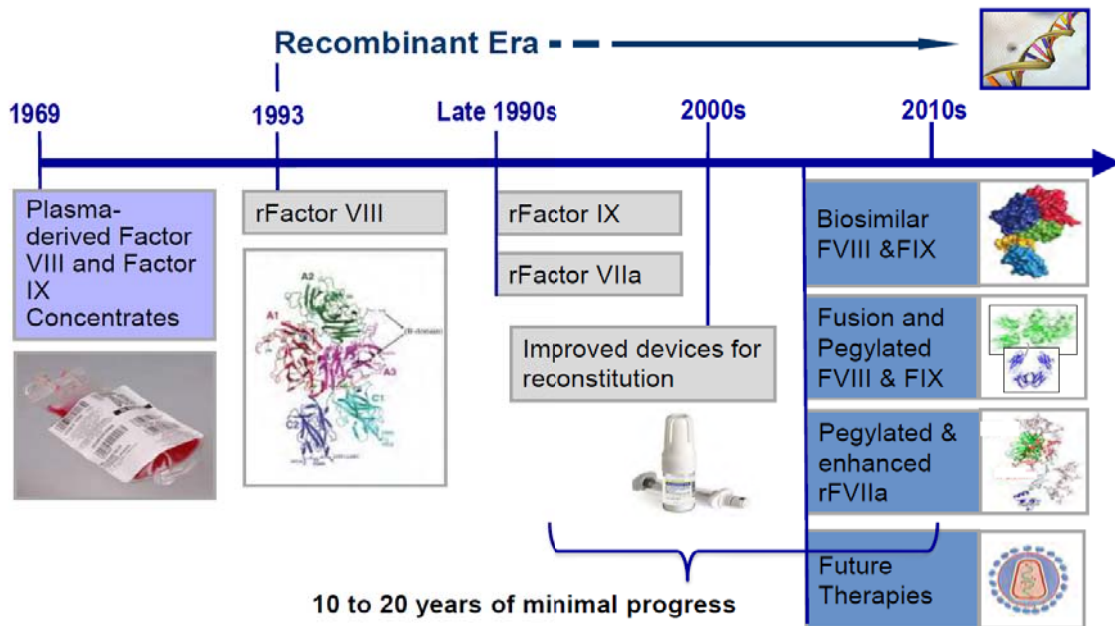
4. 치료 방법 및 치료 약물

일반적으로 혈우병 치료는 부족한 응고 인자를 보충해 주는 것으로 현재 VIII인자와 IX인자 제제가 사용되고 있으며 항체 (inhibitor, 응고인자억제인자)가 생긴 경우에는 우회 인자를 투여한다. 투여 방법도 출혈이 있을 때마다 투여하는 보충요법 (on-demand)과 평소에 출혈이 발생하지 않더라도 부족한 응고인자를 정기적으로 투여해 출혈을 예방하는 유지요법 (prophylaxis)이 있다. 세계보건기구와 세계혈우연맹은 혈우병 환자의 출혈로 인한 만성적인 관절병증을 예방하기 위해 유지요법을 권장하고 있다.

응고인자 보충 의약품으로는 인간 혈장으로부터 추출한 혈장유래 제제와 유전공학 기술을 이용하여 제조하는 유전자재조합 제제가 있다. 혈액응고인자는 정맥주사로 직접 주입하기 때문에 감염을 최소화 하는 기술이 중요하다. 따라서 혈우병 A 치료제인 VIII인자 유전자재조합 제제가 처음 출시된 이후, 1세대에서 3세대 유전자재조합 제제에 이르기까지 감염 가능성을 차단하려는 여러 기술들이 진보해왔다. VIII인자 제제로는 GreenMono[®], Monoclate-P[®], Advate[®], Kogenate FS[®], GreenGene F[®], Xyntha[®] 등이 있고 IX인자 제제로는 Facnyne[®], BeneFIX[®], Rixubis[®] 등이 있다. 한편, A형 혈우병에서 10~15%, B형 혈우병의 2~3%의 환자에서 응고인자에 대한 항체가 형성되는 것으로 알려져 있으며 고향체 환자에 대해서는 활성화 프로트롬빈 복합체인 FEIBA[®], 활성화 VII인자 재조합 제제인 Novoseven[®] 과 같은 우회약제 (bypassing agent)를 투여하거나 면역관용요법 (immune tolerance induction therapy)을 수행한다.

최근에는 Fc Fusion, PEGylation 등 단백질 공학 기술을 활용하여 반감기를 연장시키고자 하는 연구가 진행되고 있다. 또한 바이러스를 이용한 유전자 운반, 세포 기반 유전자 치료, 바이러스 이외의 유전자 운반체, 돌연변이 수정 등의 유전자 치료에 대한 연구도 진행 중에 있다.

그림 2. Modern Evolution of Hemophilia Treatment



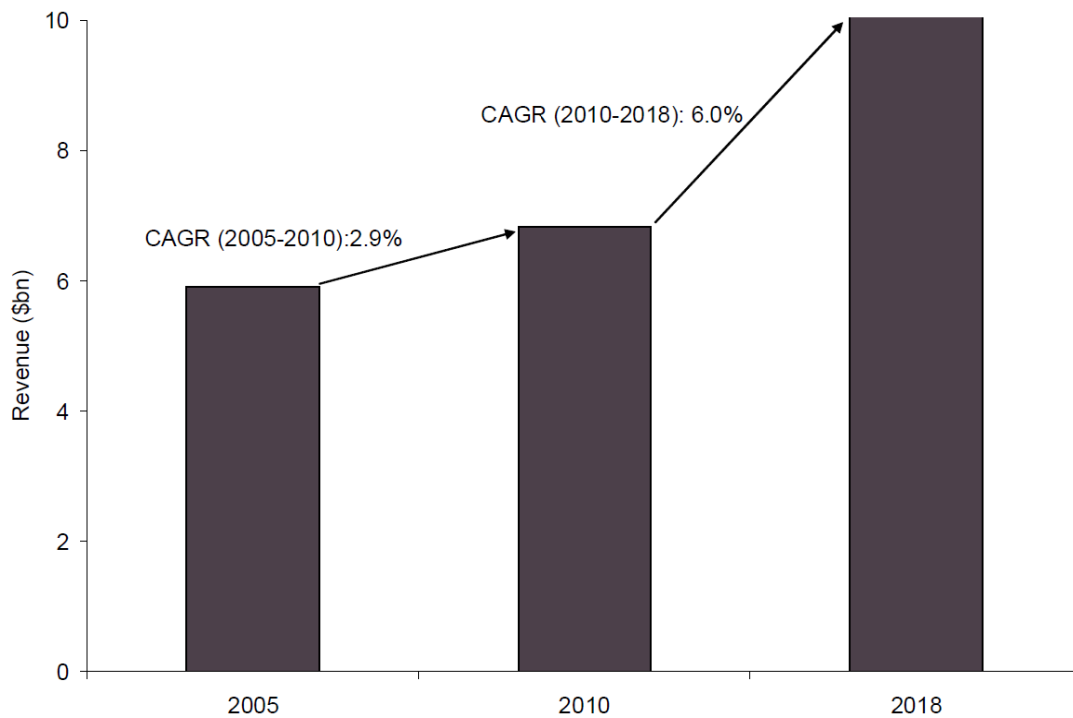
출처: Biogen Idec, Hemophilia R&D Roundtable, 2011

5. 혈우병 치료제 시장 전망

5.1 성장 예측

2010년 글로벌 혈우병 시장 규모는 약 \$6.8 billion 규모로 연 평균 6.0% 성장하여 2018년에는 \$10.9 billion에 이를 것으로 예측된다. 혈우병 A의 경우 2010년 약 \$6.0 billion에서 연 평균 6.1% 성장하여 2018년에는 \$9.6 billion에 이를 것으로 예측되며 혈우병 B의 경우 2010년 약 \$868.4 million에서 연 평균 5.7% 성장하여 2018년에는 \$1,352.9 million에 이를 것으로 예측된다.

그림 3. Hemophilia Therapeutics Market, Global, Revenue and Forecasts (\$bn), 2005-2018

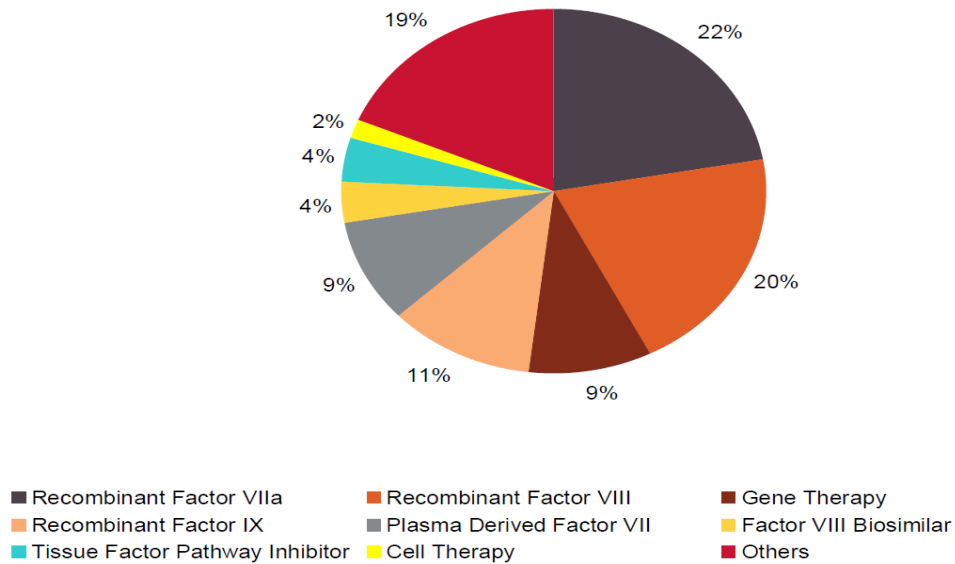


Sources: World Federation of Health (WFH), Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Cost of Care and Quality of Life for Patients with Hemophilia Complicated by Inhibitors: The COCIS Study Group, Journal of the American Society of Hematology (ASH), Smith P et al. Episodic versus prophylactic infusions for hemophilia A: a cost-effectiveness analysis, The Journal of Pediatrics Volume 129, Page 424-431, 1996 The United States Food and Drug Administration (FDA), The United States Patent and Trademark Office (USPTO), European Medicine Agency (EMA), GlobalData Epidemiology-based Market Forecasting Model, Primary Research Interviews, Company Annual Reports.

5.2 파이프라인 분석

VIIa, VIII, IX 등의 유전자재조합 파이프라인이 다수를 차지하고 있으며 유전자 치료제, 세포 치료제 등도 개발 중에 있다. 이들 중 15개는 first-in-class 이고 19개는 product extension, 20개는 me-too 물질로 분류된다.

그림 4. Hemophilia Therapeutics - Clinical Pipeline by Mechanism of Action, 2011



Sources: GlobalData, Pharma eTrack from GlobalData, ClinicalTrials.gov, Company Websites

표 2. Hemophilia Therapeutics – Technology Trends Analytics Framework – Description, 2011

	Description	Products	Target Unmet Needs
First-in-class (15)	• Ataluren enables the formation of a functioning protein	• Ataluren	• Treat the underlying cause and can provide complete cure for hemophiliacs
Product Extension (19)	• NecLip Plasma-derived FVIII formulated with NecLip liposome	• NecLip-pdFVIII (LongAte)	• Provides longer duration of action, and decrease the number of infusions required
Me-too (20)	• B-domain-deleted human cell line recombinant Factor VIII	• Human-cl rhFVIII	• Improved safety and reduced immunogenicity
	• Recombinant factor IX	• IB1001	• Increase efficacy and safety

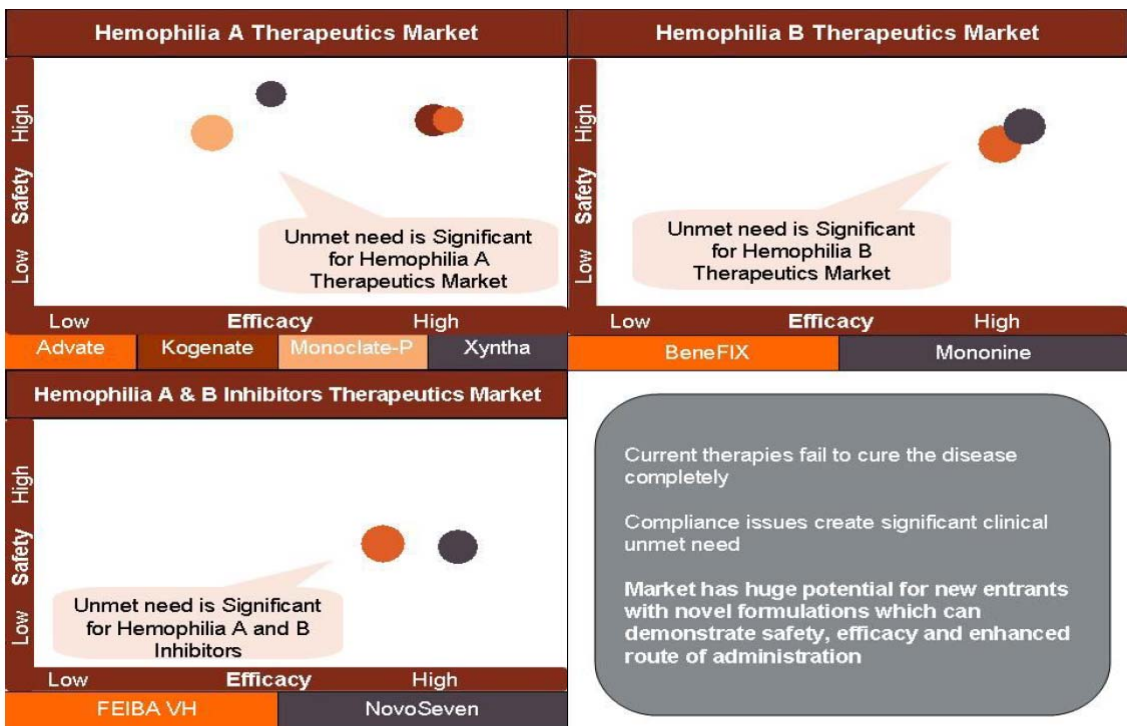
Sources: GlobalData, Pharma eTrack from GlobalData

Note: Only forerunner pipeline candidates are displayed in the table

5.3 미충족 의학적 수요

현재의 치료제는 혈우병을 완치시키지 못하고 있으므로 유전자 치료와 같이 근본적인 치료 방안에 대한 수요가 존재한다. 또한 혈우병 환자들의 삶의 질 개선을 위해 기존 치료제보다 안전하고 반감기가 길며, 보다 편리한 방법으로 투여 할 수 있는 치료제 개발에 대한 수요 또한 존재한다.

그림 5. Opportunity and Unmet Need in the Hemophilia Therapeutics Market, 2011



Sources: GlobalData Epidemiology-based Market Forecasting Model, Primary Research Interviews, KOL (key opinion leader) Interviews

5.4 미래시장 전망

혈우병 치료의 패러다임이 보충요법에서 유지요법으로 변화함에 따라 단백질 공학을 통해 환자의 투약 편의성을 증대시킨 약물들이 곧 출시될 예정이다. 또한 아직 개발 초기 단계에 있으나 유전자 치료제를 비롯한 다수의 first-in-class 약물이 개발 중에 있기 때문에 혈우병 치료제 시장 경쟁은 더욱 치열해질 것으로 전망되며 미충족 의학적 수요를 해결하기 위한 치료 옵션 또한 다양해질 것으로 기대된다.

<참고 문헌>

Young Shil Park, Recent advance of pharmacotherapy in hemophilia. J Korean Med Assoc 2009; 52(12): 1201-1206

Hwi-Joong Yoon, Treatment of bleeding in hemophilia. J Korean Med Assoc 2007; 50(9): 815-822

Pharma e-track "Hemophilia Therapeutics - Pipeline Assessment and Market Forecasts to 2018

박소연, A research on Korean hemophilia's prevalence and realities. Public Health Weekly Report, KCDC 2011; 4(22)

Datamonitor Healthcare - Hemophilia Pipeline

Korea Hemophilia Foundation, 2012 혈우병 백서

Korea Hemophilia Foundation, 코헴 130호

Biogen Idec, Hemophilia R&D Roundtable, 2011