

이식에서 미코페놀레이트의 사용 - *The Next Step*

한국 임상약학회 편집실

자료제공: 한국 노바티스㈜

미코페놀산(mycophenolic acid, MPA)이 강력한 면역억제제라는 사실이 발견됨으로써 이식 분야에서 미코페놀레이트가 커다란 역할을 할 수 있게 되었다. 특히 미코페놀산의 morpholino ester prodrug인 미코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil, MMF)이 사용됨으로써 동종장기이식 거부반응억제와 이식후 생존율향상이라는 커다란 발전이 이루어졌다. MMF의 개발이 안전성이 우수한 면역억제제를 찾기 위한 노력의 일환으로 이루어졌다고 한다면 내약성이 더욱 향상된 약물을 찾기 위한 연구 결과로서 미코페놀산의 장용성인 enteric coated mycophenolate sodium (*myfortic*®; 마이폴텍; 한국노바티스)이 개발되었다

MPA - 면역억제제로서의 역할

MPA는 penicillium spp가 포함된 배지에서 최초로 분리되었으며 건선 치료에 사용하였을 때 면역억제 기능이 있음이 밝혀졌다. 이식 분야에서 새로운 면역억제제로서 MPA의 효능은 새로운 작용 기전에 초점

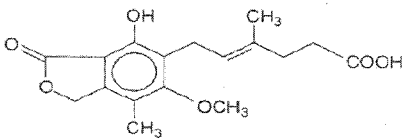
이 맞추어져 있다.

빠르게 분열하는 세포는 DNA 생성에 기본이 되는 퓨린 염기를 합성해야 한다. 퓨린 합성에는 두 가지 주요 경로가 있다. 바로 de novo pathway와 salvage pathway이다. 초기 연구에서 퓨린 대사의 유전적 결함을 관찰한 결과, 세포 종류에 따라 의존하는 퓨린 합성의 경로가 다르다는 사실을 알게 되었다. 백혈구는 다른 세포보다 de novo 경로에 대한 의존도가 높아 이 경로를 차단할 경우 정상적 기능을 하지 못했다. 백혈구는 퓨린 생합성을 거의 전적으로 de novo 경로에 의존하기 때문이다.

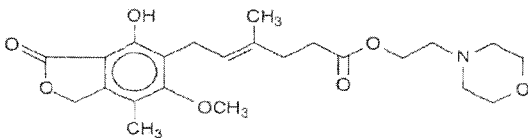
이후 진행된 연구에서 MPA가 특히 de novo 퓨린 생합성 경로를 차단한다는 사실이 밝혀졌다. MPA는 de novo 퓨린 생합성의 속도 조절 효소인 inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH)의 선택적, 가역적, 비경쟁적 저해제로서 이러한 작용을 통해 강력한 면역억제 작용을 발휘한다. IMPDH 저해는 de novo 퓨린 생합성 저해에서 중추적 역할을 하며 이를 통해 백혈구 세포의 분열을 억제하고 이식된 기관에 의한 면역 반응을 억제한다.

MPA의 면역억제 작용은 DNA 저해의 결과이지만, MPA로 인한 guanosine nucleotides의 결핍은 백혈구 결합 분자의 포도당화에도 영향을 미쳐 백혈구가 동종 이식편의 상피에 달라붙는 것을 방해하고 림프구와 단핵백혈구가 염증 부위로 모이는 것을 막아 면역 세포의 기능을 더욱 억제한다.

Mycophenolic acid (MPA)



Mycophenolate mofetil (MMF)



Enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS)

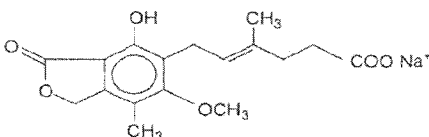


Fig. 1. MPA, MMF 그리고 EC-MPS (*myfortic*®)의 분자구조식

MMF의 임상개발

임상에서 MPA를 활용하기 위한 노력이 MPA의 합성 유도체인 MMF의 개발로 이어졌다. 생체 외 시험 결과 MMF는 독성이 낮고 안전성이 높은 강력한 면역억제제로서의 가능성이 매우 컸다.

광범위 동물 시험을 통해 MMF의 면역억제 기능을 평가하고 MPA와 비교했을 때 경구 생체 이용률이 높다는 사실을 입증하였다. 단독으로 쓰이거나 다른 면역억제제와 함께 쓰였을 때 MMF는 심장 이식을 한 랫트와 원숭이, 대동맥 이식을 한 랫트, 랑게르한스 섬 이식을 한 마우스와 랫트, 신장과 간 이식을 한 개에서 생존을 연장시켰다. 또한 MMF를 고용량으로 쓸

경우 개의 급성 신장 이식 거부 반응과 랫트의 심장 이식 거부 반응을 회복시키는 데 효과가 있었다. 전임상 시험을 통해 MMF가 이식 거부 반응의 예방과 치료에 효과가 있음이 밝혀졌고, 독성이 낮고 안전성 프로파일이 우수하므로 MMF를 이용한 인체 임상 시험을 실시하게 되었다.

MMF의 약동학

건강한 자원자와 신장 이식 환자를 대상으로 MMF의 약동학을 평가하였다. MMF는 신속하고 완전하게 흡수되어 전신에서 광범위하게 de-estrification을 거친 후 MPA가 되었다. MPA는 100%에 가까운 전신 체내 이용률을 보였다. MPA는 거의 남김 없이 안정되고 약리학적으로 비활성인 phenolic acid glucuronide (MPAG)로 대사되어 소변으로 배설되며 배설량은 MMF 용량의 90%이다. MMF의 임상 데이터 분석에서 MPA 곡선 하 면적(AUC)이 큰 것과 급성 동종장기이식 거부 반응의 가능성이 낮은 것이 강한 연관성이 있다는 사실을 주목해야 한다. 또한 고용량의 MMF는 부작용 위험 증대와 관련이 있는데, 이로 인해 MMF 복용을 중단할 가능성도 있다.

급성 동종 이식 거부 반응의 예방을 위한 MMF

동종장기이식 초기의 급성거부반응은 이식에 따르는 가장 심각한 문제들 중 하나다. 급성거부반응은 동종장기이식 환자의 30-60%에서 발생하며 대부분 이식 후 3개월 이내에 발생한다. 또한 초기 급성거부반응 에피소드는 만성거부반응이나 이식편 소실을 유발할 수 있는 중대한 위험 요소인 것으로 알려졌다.

동종신장이식 환자의 급성 거부반응 예방을 위해 MMF의 안전성과 유효성을 평가하는 세 개의 중추적인 3상, 무작위 할당, 이중 맹검, 다기관 시험이 미국과 유럽 등에서 진행되었다. 시험 설계는 비슷하여 MMF 군은 2,000 mg/d (1000 mg bid) 혹은 3,000 mg/d (1500 mg bid)의 MMF와 면역억제치료(싸이클로스포린과 부신피질스테로이드)를 병행하였다. 유럽에서 진행된 시험에서는 MMF와 위약을 비교한 반면, 미국과 삼대륙의 시험에서는 MMF와 아자치오프린(각각 1-2g/d, 100-150 mg/d)을 비교하였다. 각 시험의 1차 평가 변수는 이식 후 6개월이 지난 시점에서 치료가 실패하거나 급성거부반응이 생김으로 입증된(biopsy-proven acute rejection, BPAR) 환자의 비율이었고, BPAR로 인한 치료실패는 환자의 사망, 이식편 소실, BPAR 이외의 원인(예를 들면, 부작용, 감염, 비순응, 불만족스러운 치료 효과)으로 인한 중도 탈락으로 정의하였다.

미국에서 실시한 시험에서는 BPAR 에피소드 발생이나 치료 실패가 아자치오프린군과 비교했을 때 MMF

군에서 유의하게 감소했다. MMF 2000 mg/d 군의 경우 31.3% vs. 47.6% 아자치오프린($p=0.0015$), MMF 3000 mg/d 군의 경우 31.3%($p=0.0021$)였다. 이러한 사전들의 축적 발생률은 MMF군에서 극적이고 지속적으로 감소하여 6개월의 시험 기간 동안 지속되었다. 유럽에서 실시된 시험에서는 위약 투여군이 MMF 투여군에 비해 BPAR나 치료 실패 발생률이 유의하게 높았다($p<0.001$). 삼대륙 시험에서는 MMF 투여 환자가 아자치오프린 투여 환자에 비해 치료 실패 빈도가 유의하게 낮았다. 세 개의 중추적 시험 모두에서 MMF 투여 환자는 아자치오프린 투여 환자에 비해 항 거부 반응 치료와 항 림프구 글로불린 치료 요구 빈도가 낮았다.

총 1,439명이 참여한 세 시험의 결과를 1년 후 중간 분석한 결과 MMF 2,000 mg 혹은 3,000 mg/d 투여군은 위약군이나 아자치오프린군과 비교했을 때 BPAR가 유의하게 감소되었고 급성거부반응으로 인한 이식편 소실 발생률도 약 50% ($p<0.002$) 감소했다. 또한 이식 후 1년 이내에 급성 거부 반응이 발생한 환자 비율도 MMF군이 위약군이나 아자치오프린군에 비해 유의하게 낮았다($p<0.05$). 다만 이식 후 1년 이내의 생존율에 미치는 영향은 제한적이었다. 또한 거부 반응 에피소드 치료에 필요한 항림프구 글로불린 치료나 스테로이드 전체 복용 횟수도 줄어들어(아자치오프린군에 비해 MMF군에서 60%이상 감소) MMF를 투여한 환자가 경험하는 거부 반응 에피소드의 심각도가 감소한 것으로 나타났다.

항 거부반응 치료 요구의 감소는 Kobashigawa et al. 이 심장이식 환자를 대상으로 실시한 시험에서도 확

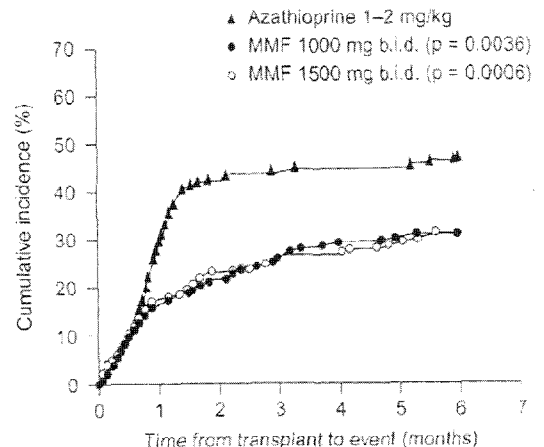


Fig. 2. 이식 후 6개월 동안에 발생한 첫번째 생검입증 급성거부반응(BPAR) 및 치료실패 누적 발생률. (Kaplan-Meier estimates)

인되어 이식 1년 후 MMF군의 사망률은 아자치오프린군에 비해 유의하게 낮았다. 간 이식 환자를 대상으로 한 시험에서도 MMF 투여군은 아자치오프린 투여군에 비해 이식 후 6개월이 지난 시점의 급성 거부 반응이나 이식편 소실 발생률이 더 낮았고, (각각 38.5% vs. 47.7%, $p < 0.003$) 항거부반응치료 요구도 낮았다.

MMF와 장기간 동종장기이식 생존율

개별적 시험에서는 MMF 치료가 신장 이식의 급성 거부 반응 발생 횟수를 유의하게 줄이는 것으로 나타났으나 장기적 이식 생존율에 미치는 영향은 입증하기가 어려웠다. 그러나 1988년에서 1997년 사이에 수집된 66,774명의 신장 이식 환자에 대한 미국 자료를 후향적으로 분석한 결과 MMF는 아자치오프린에 비해 만성 동종장기이식 거부반응의 상대적 위험을 27% 감소시키는 것으로 나타났다($p < 0.001$). 이러한 결과는 부분적으로 MMF 군에서 관찰되는 급성 동종장기이식 거부반응의 발생률 감소에 기인한다. 그 밖에 아프리카계 미국인, 이식 전 투석 기간, 연령, 허혈 상태로 있었던 시간, 이식한 기관의 기능 등과 같은 급성 거부반응과 상관 없는 요인들에도 큰 영향을 받았다. 또한 이식 후 4년 시점의 환자 생존율에 대해 카플란 마이어(Kaplan Meier) 분석을 실시한 결과 아자치오프린에 비해 MMF가 유의하게 효과적인 것으로 나타났다($p < 0.0001$). 즉, 아자치오프린 투여 환자에 비해 MMF 투여 환자의 생존율이 유의하게 높았다.

이러한 결과는 신장 이식 후 MMF를 정기적으로 투여한 환자(n=8,687) 아자치오프린을 투여한 환자(n=39,006) 분석한 시험에서도 입증되었다. 이 시험에서 MMF군은 아자치오프린군에 비해 만성 거부 반응 발생 위험이 65% 감소하였다($p < 0.001$). 이와 유사한 시험에서는 49,666 명의 신장 이식 환자를 대상으로 장기적으로 MMF 혹은 아자치오프린을 투여한 후 이식된 신장의 기능을 평가하였다. 카플란 마이어 분석 결과 MMF군에서 아자치오프린군에 비해 신장 기능 악화 발생률이 유의하게 낮았다($p < 0.001$) (이식 후 3년 째 22.7% vs. 27.7%, 4년 째 29.6% vs. 36.6%). 또한 이식 후 12 개월 혹은 24개월 동안 지속적으로 MMF를 투여한 결과 신장 기능 악화 위험은 각각 16% (상대위험비 0.84, $p < 0.001$), 34% (상대위험비 0.66, $p < 0.001$)로 감소하였다.

신장 이식 후 MMF와 싸이클로스포린+프레드니솔론을 투여하거나 혹은 기존의 면역억제제(아자치오프린 포함)를 투여한 환자 1,579명을 5년 동안 후향 조사한 최근의 연구 결과 MMF 투여 환자에서 이식 생존율이 향상되었으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 이 결과를 외삽할 경우 MMF를 투여한 환자가 기존

의 면역억제제를 투여한 환자에 비해 10년 후 생존률 비율이 대략 10% 정도 높다.

MMF 내약성

연구 결과 MMF는 내약성이 좋았다. 그러나 오심, 구토, 설사, 복통 등 위장관 부작용 발생이 증가하는 경향이 나타났다. 따라서 실제 임상에 활용할 경우에는 위장관 부작용으로 인해 MMF 용량을 줄이거나 휴약하거나 또는 복용을 중단하는 경우가 있다.

위에서 언급했듯이 MPA의 AUC 수치가 높은 것은 동종장기이식 후 급성거부반응발생 가능성이 낮은 것과 관련이 있다. 따라서 위장관계 부작용을 줄이기 위해 용량을 낮출 경우 좋지 않은 결과를 낼 수 있다. 최근 신장이식 환자 721명을 대상으로 MMF 용량의 변화가 이식 후 1년 이내의 임상 결과에 미치는 영향을 알아보는 시험이 실시되었다. 총 507명(70%)의 환자가 이식 후 1년 이내에 최소한 1회 MMF 용량을 변경하였다. 또한 최초 용량 변화의 75%(378명)는 감량한 것이었고 전체 용량 변화의 21%는 위장관 부작용으로 인한 것이었다. 용량을 변경한 환자들은 변경하지 않은 환자에 비해 급성 거부 반응 발생률이 유의하게 높은 것으로 나타났다($p < 0.0001$). 이식 후 첫 해의 용량 변경은 장기적으로도 영향을 미쳐 3년 후 사망을 통해 입증된 이식 생존율이 유의하게 감소하였다($p = 0.003$). 결론적으로, 해당 신장 이식 환자군에서 이식 후 첫 해에 MMF 용량을 변경하지 않으면 이식 생존율이 높아진다고 볼 수 있다.

MMF 감량이 이식 결과에 미치는 영향은 213명의 신장 이식 환자를 대상으로 한 후향 시험에서도 입증되었다. 이 시험에서는 환자의 59%(126명)가 시험 기간 동안 최소한 1회 MMF 용량을 줄였고, 감량의 22.2%는 위장관 부작용에 기인한 것이었다. MMF 용량이 정상 용량(2000 mg/d) 아래로 떨어진 일수의 총합은 신장 이식 후 급성 거부 반응을 예측할 수 있는 유의한 지표로 나타났다. MMF 용량이 정상 용량 아래로 떨어진 일수가 7일이 될 때마다 거부 반응의 상대 위험비는 4% 상승했다($p = 0.02$).

MMF 용량 변경이 임상 결과에 미치는 영향은 미국 내 10개 이식 센터에서 신장 이식을 받은 환자 772 명의 기록을 후향적으로 검토한 연구에서도 뚜렷이 나타났다. 전체 환자의 50% 가량이 위장관계 부작용을 경험하였고, 그 중 39%는 MMF 용량을 조정하거나 MMF 치료를 중단하였다. 또한 급성거부반응의 전반적 발생률은 위장관계 부작용을 경험하지 않은 환자에 비해 위장관계 부작용을 경험한 환자와 MMF 용량을 조절하거나 MMF 치료를 중단한 환자에서 유의하게 높았다($p = 0.006$). 흥미로운 사실은 이 시험에서 위장관

부작용을 경험한 환자의 비용 부담이 증가했다는 것인데 주로 병원비 때문인 것으로 나타났다.

1995년에서 1998년사이 사체의 신장을 이식하고 MMF 치료를 받았으며 이식 후 1년 동안 이식 기관이 기능을 했던 환자들에 대한 US 신장 데이터 시스템(US Renal Data System,USRDS)을 분석한 결과 MMF 투여 환자의 27.4%가 위장관 부작용을 경험했고, 그 중 21.3%는 MMF 치료를 중단한 것으로 나타났다. 위장관계 부작용은 장기적 이식 생존율과 의료비용에 유해한 영향을 미쳤다. 위장관계 부작용을 경험하지 않았고 MMF 치료를 중단하지 않은 환자의 4년 후 이식 생존율은 87.1%로 위장관 부작용을 경험했으나 MMF 치료를 지속한 환자의 83.0%보다 높았다(p<0.001). 위장관계 부작용을 경험하였고 MMF 치료를 중단한 환자의 경우에는 이 비율이 70.2%로 더욱 낮았다(p<0.0001). 또한 MMF 치료 중단 발생률은 위장관계 부작용을 경험한 환자에서 더 높았고, 부작용으로 인해 이식 후 2년이 지난 시점의 비용에 4,500에서 8,000 달러의 비용이 추가로 발생했다. 결론적으로 신장 이식 후 위장관계 부작용이 나타났을 때에는 이식 생존율과 비용을 고려해야 한다.

MPS 장용정 - myfortic®

면역억제제로서 MMF가 우수하다는 것은 의문의 여지가 없지만 위장관계 부작용으로 인해 용량 조절이나 휴약이 불가피한 경우가 많다는 사실은 유효성 측면에서 중대한 문제가 된다. 따라서 용량을 조절하거나 유효성을 해치지 않는 범위에서 위장관을 보호하는 것이 바람직하다. 장용정(enteric-coated tablet)은 미코페놀레이트의 위장관계 부작용을 개선하기 위한 수단으로 개발되었다. 다시 말해 MPA 관련 상부 위장관 부작용을 개선하기 위한 목적으로 개발된 장용성 미코페놀레이트 소듐(myfortic®;마이폴릭;한국노바티스)은 MPA를 전달하는 새로운 제형이다.

MMF와 비교한 myfortic®의 약동학

분자량에 차이가 있으므로 myfortic® 720 mg에는 MMF 1,000 mg에 들어있는 MPA와 동등한 양의 MPA가 포함되어 있다. myfortic® 720 mg과 MMF 1,000 mg을 투여하여 약동학을 분석한 결과 MPA의 최대 혈장 농도(Cmax)와 노출(AUC)은 거의 비슷했다. 그러나 최대 혈장 농도에 도달하는 시간(Tmax)은 myfortic®에서 지연되었는데 이는 장용정의 원래 목적에 부합하는 것이다.

myfortic®과 MMF는 유효성과 안전성 프로파일이 유사하다

myfortic®을 이용한 두 개의 중추적인 3상, 다기관, 무작위 할당, 이중 맹검, 12 개월 시험이 최근 완료되었다. 한 시험에서는 myfortic®과 MMF의 유효성과 안전성을 de novo 신장 이식 환자를 대상으로 비교 평가하였고, 다른 시험에서는 MMF를 복용하는 안정성 신장 이식 환자가 myfortic®로 치료법을 바꾸어도 안전성에 문제가 없는지를 평가하였다.

De novo 신장 이식 환자에서 myfortic®

423명의 de novo 신장 이식 환자를 대상으로 myfortic®과 MMF의 효과 동등성을 평가하였다. 12 개월 동안 myfortic® (720 mg bid) 혹은 MMF (1,000 mg bid)를 사이클로스포린, 부신피질호르몬과 함께 복용하도록 하였다. 1차 시험 변수는 유효성이었고, BPAR 발생률, 이식편 소실, 사망, 혹은 추적 조사 실패로 평가하였다.

myfortic®군의 70.9%, MMF 군의 75.2%가 12 개월 시험을 완료하였고 중도 탈락의 대부분은 첫 6개월 이내에 발생하였다. 6개월 시점에서 효과 부족 발생률을 비교한 결과 myfortic® 25.8%, MMF 26.2%로 나타나 치료 효과는 동등하였으며, 이러한 동등성은 12개월 시점까지 지속되어 연구 종료 시 myfortic®은 28.6%, MMF는 28.1%였다. 그러나 시험 기간 동안 BPAR를 경험한 환자 중 (myfortic®22.5%, MMF 24.3%) 심각한 급성 BPAR를 경험한 환자 비율은 myfortic®군에서 더 낮았다(2.1% vs. 9.8%). 생검을 통해 입증된 만성 거부반응(biopsy-proven chronic rejection, PCR)은 두 군 모두에서 드물었으나 12개월 시점의 발생률은 myfortic® 군에서 더 낮았다(2.8% vs. 6.2%). 안전성 측면에서는 부작용의 전반적 발생률과 특성, 정확히 말해 위장관계 부작용의 발생률이 두 군에서 비슷하게

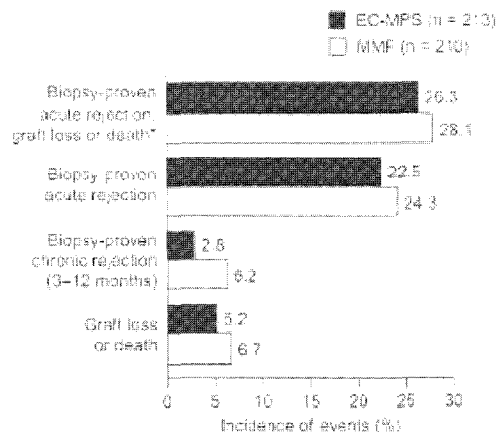


Fig. 3. De novo환자에서의 myfortic® (EC-MPS)과 MMF의 효과

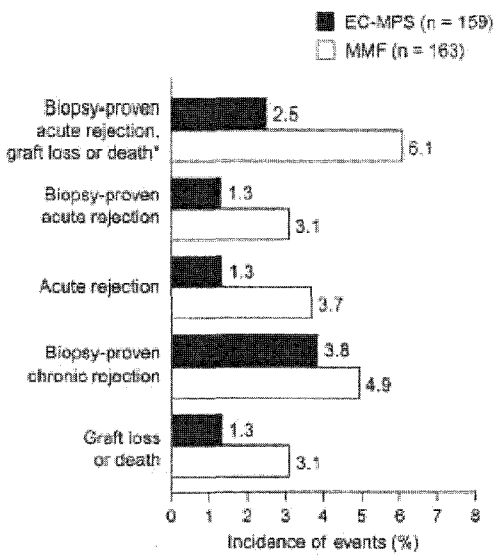


Fig. 4. Stable Maintenance 환자에서의 myfortic® (EC-MPS)과 MMF의 효과

나타났다.

신장 이식 환자의 유지 요법으로서 myfortic®

322명의 신장 이식환자를 대상으로 myfortic®과 MMF의 안전성과 유효성을 평가하였다. MMF 1,000 mg bid와 사이클로스포틴 (부신피질 스테로이드는 병행하거나 병행하지 않음)을 복용하는 환자를 무작위 할당하여 myfortic® 720 mg bid를 투여하거나 이전 치료법을 그대로 유지하도록 하였다.

6개월 시점에서 두 군의 위장관계 부작용 발생률을 비교한 결과 myfortic® 28.9%, MMF 27.6%로 동등하게 나타났고 12개월 시점에서도 myfortic® 29.6%, MMF 24.5%로 마찬가지로였다. 첫 3개월 이내의 호중구 감소증(<1500 개/mm³) 발생은 myfortic® 0.6%, MMF 3.1%으로 두 군 모두에서 낮았으며 이러한 경향은 시험 기간 내내 지속되었다. 전반적 감염 발생률은 두 군에서 비슷하였으나 심각한 감염의 발병 수는 myfortic®군이 8.8%, MMF군이 16.0%로 (p<0.05) myfortic®군이 유의하게 낮았다. 유효성 파라미터를 분석한 결과 두 군의 유효성 프로파일은 동등한 것으로 나타났다.

이 시험에서는 안정화된 신장 이식 환자에서 myfortic®이 MMF와 동등한 정도로 안전하고 효과적인 것으로 나타나 치료 요법으로서 MMF를 복용하는 환자가 myfortic®으로 바꾸어 복용해도 안전하다는 사실이 입증되었다.

미코페놀레이트 - The Next Step

MPA의 활용과 MMF 개발은 이식 환자의 면역 억제 요법에 커다란 영향을 주었다. MMF는 최소한의 독성으로 선택적 면역 억제 효과를 나타내며 아자치 오프린보다 더욱 효과적인 것으로 나타났다. MMF의 추가가 신장 이식 1년 후 환자의 생존율 혹은 이식 생존율에 영향을 미치지 않는으나 3년 후에는 이식 생존율이 향상되는 경향을 보였다. MMF는 초기 거부 반응의 발생을 유의하게 감소시키고 장기적 이식 생존율을 향상시키므로 매우 중요한 보조 면역억제제이다. 이러한 이점에도 불구하고, MMF를 복용하는 신장 이식 환자의 위장관계 부작용 발생률은 높은 편이고, 이로 인해 MMF 용량을 줄이거나 휴약, 중단하는 경우가 많다. 위장관계 부작용은 이식 실패의 위험을 증대시키고 이식 비용을 높일 가능성이 있다. 이러한 사실은 이식 환자의 관리에서 중요한 고려 사항이며 위장관계 부작용 위험을 최소화하고 MMF 감량이나 중단을 피하기 위해 노력해야 할 것이다.

효과적으로 이식편을 보호하고 부작용 프로파일이 개선된 면역억제제를 개발하는 것이 면역억제치료의 다음 단계라고 생각된다. 그 동안의 연구 결과를 살펴 보면 myfortic®이 de novo 신장 이식 환자와 안정화된 신장 이식 환자에서 MMF와 동등한 정도로 효과가 있으며 내약성이 우수하므로, 유지 요법 중인 환자는 MMF에서 myfortic®으로 바꾸어도 안전성에 아무런 문제가 없는 것으로 보인다. 다시 말해 myfortic®은 MMF의 대체제로서 의사와 환자에게 MMF와 동등한 효과와 개선된 위장관 안전성 프로파일을 제공할 수 있다.

References

1. Sollinger HW. Mycophenolates in transplantation - the next step. *Clinical Transplantation* 2004; 18:1-8.