

Di+

|기획특집|
비소세포 폐암

1975년 4월 7일 등록 라-1872호
서울시 용산구 청파로 295-1(청파로 2가)

MMG
Medical Management Group

휴온스

원인을 잡아 치료해주는²⁾ **니조랄[®] 2%액** 케토코나졸

- ☑ 비듬
- ☑ 지루피부염
- ☑ 어루러기

• 효능·효과

효모균 (Malassezia furfur (이전명칭: Pityrosporum))에 의한
비듬, 지루피부염의 치료와 재발방지 및 어루러기의 치료

비듬 및 지루피부염		어루러기
치료	재발방지	치료
1주 2회, 2~4주간 적용	1~2주마다 1회 적용	1일 1회, 최대 3일간 적용



광고심의필: 2021-1575-000400

Reference 1) IQVIA data D01A 피부과용항진균제 중 삼푸 기준(2015~2019) 2) Narshana and Ravikumar, IJPSR, 2018; Vol. 9(2): 417-431, AN OVERVIEW OF DANDRUFF AND NOVEL FORMULATIONS AS A TREATMENT STRATEGY * 가까운 약국에서 구입하세요. * 부작용이 있을 수 있으니, 첨부된 '사용상의 주의사항'을 잘 읽고, 의사·약사와 상의하십시오. 제조자: Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse, 벨기에 © Alliance Pharmaceuticals Ltd 2019 수입자: (주)휴온스 충청북도 제천시 바이오밸리로 100 소비자 상담실: 080-447-4700

빠른 위식도역류질환 복합 치료제



에소메졸 플러스® 정

(에스오메프라졸마그네슘삼수화물 + 수산화마그네슘)

40/350mg 출시! (2022년 4월 1일)

20/350mg 허가완료 (2022년 3월 21일)



- + 세계 최초 Esomeprazole Mg + Magnesium hydroxide 복합제
- + 속방형 PPI 제제로 복용 후 약 20분 이내 최고혈중농도 도달¹⁾
- + 최적화된 수산화마그네슘 용량 복합으로 정제 크기 소형화²⁾

Hanmi 한미약품

세계적인 혁신신약 폐암치료제



렉라자[®] 정 80mg

(레이저티닙메실산염일수화물)

조건부 품목허가 획득!



Ref) 렉라자[®] 정 80mg 제품 허가사항. 식품의약품안전처, 2021.1.18

렉라자[®] 정 80mg(레이저티닙메실산염일수화물)
(비소세포폐암 치료제)
본 제제는 비소세포폐암 치료에 사용된다. 비소세포폐암은 폐암의 약 85%를 차지하며, 주로 흡연과 관련이 있다. 본 제제는 레이저티닙(Lazertinib)의 일수화물인 렉라자(Leclaza)로, 비소세포폐암의 치료에 사용된다. 본 제제는 조건부 품목허가를 획득하였으며, 임상시험 결과에 따라 품목허가 조건을 충족할 경우 품목허가를 받는다.

성분	제제명	제제명
레이저티닙메실산염일수화물	렉라자 [®] 정 80mg	렉라자 [®] 정 80mg
비소세포폐암 치료제	렉라자 [®] 정 80mg	렉라자 [®] 정 80mg
비소세포폐암 치료제	렉라자 [®] 정 80mg	렉라자 [®] 정 80mg

본 제제는 비소세포폐암 치료에 사용된다. 비소세포폐암은 폐암의 약 85%를 차지하며, 주로 흡연과 관련이 있다. 본 제제는 레이저티닙(Lazertinib)의 일수화물인 렉라자(Leclaza)로, 비소세포폐암의 치료에 사용된다. 본 제제는 조건부 품목허가를 획득하였으며, 임상시험 결과에 따라 품목허가 조건을 충족할 경우 품목허가를 받는다.

성분	제제명	제제명
레이저티닙메실산염일수화물	렉라자 [®] 정 80mg	렉라자 [®] 정 80mg
비소세포폐암 치료제	렉라자 [®] 정 80mg	렉라자 [®] 정 80mg
비소세포폐암 치료제	렉라자 [®] 정 80mg	렉라자 [®] 정 80mg

본 제제는 비소세포폐암 치료에 사용된다. 비소세포폐암은 폐암의 약 85%를 차지하며, 주로 흡연과 관련이 있다. 본 제제는 레이저티닙(Lazertinib)의 일수화물인 렉라자(Leclaza)로, 비소세포폐암의 치료에 사용된다. 본 제제는 조건부 품목허가를 획득하였으며, 임상시험 결과에 따라 품목허가 조건을 충족할 경우 품목허가를 받는다.

성분	제제명	제제명
레이저티닙메실산염일수화물	렉라자 [®] 정 80mg	렉라자 [®] 정 80mg
비소세포폐암 치료제	렉라자 [®] 정 80mg	렉라자 [®] 정 80mg
비소세포폐암 치료제	렉라자 [®] 정 80mg	렉라자 [®] 정 80mg

본 제제는 비소세포폐암 치료에 사용된다. 비소세포폐암은 폐암의 약 85%를 차지하며, 주로 흡연과 관련이 있다. 본 제제는 레이저티닙(Lazertinib)의 일수화물인 렉라자(Leclaza)로, 비소세포폐암의 치료에 사용된다. 본 제제는 조건부 품목허가를 획득하였으며, 임상시험 결과에 따라 품목허가 조건을 충족할 경우 품목허가를 받는다.

성분	제제명	제제명
레이저티닙메실산염일수화물	렉라자 [®] 정 80mg	렉라자 [®] 정 80mg
비소세포폐암 치료제	렉라자 [®] 정 80mg	렉라자 [®] 정 80mg
비소세포폐암 치료제	렉라자 [®] 정 80mg	렉라자 [®] 정 80mg

본 제제는 비소세포폐암 치료에 사용된다. 비소세포폐암은 폐암의 약 85%를 차지하며, 주로 흡연과 관련이 있다. 본 제제는 레이저티닙(Lazertinib)의 일수화물인 렉라자(Leclaza)로, 비소세포폐암의 치료에 사용된다. 본 제제는 조건부 품목허가를 획득하였으며, 임상시험 결과에 따라 품목허가 조건을 충족할 경우 품목허가를 받는다.

성분	제제명	제제명
레이저티닙메실산염일수화물	렉라자 [®] 정 80mg	렉라자 [®] 정 80mg
비소세포폐암 치료제	렉라자 [®] 정 80mg	렉라자 [®] 정 80mg
비소세포폐암 치료제	렉라자 [®] 정 80mg	렉라자 [®] 정 80mg

본 제제는 비소세포폐암 치료에 사용된다. 비소세포폐암은 폐암의 약 85%를 차지하며, 주로 흡연과 관련이 있다. 본 제제는 레이저티닙(Lazertinib)의 일수화물인 렉라자(Leclaza)로, 비소세포폐암의 치료에 사용된다. 본 제제는 조건부 품목허가를 획득하였으며, 임상시험 결과에 따라 품목허가 조건을 충족할 경우 품목허가를 받는다.

성분	제제명	제제명
레이저티닙메실산염일수화물	렉라자 [®] 정 80mg	렉라자 [®] 정 80mg
비소세포폐암 치료제	렉라자 [®] 정 80mg	렉라자 [®] 정 80mg
비소세포폐암 치료제	렉라자 [®] 정 80mg	렉라자 [®] 정 80mg

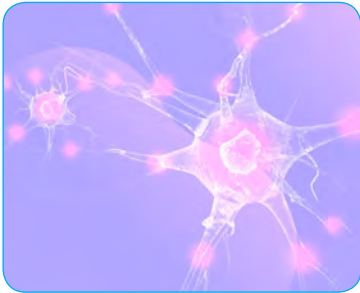
본 제제는 비소세포폐암 치료에 사용된다. 비소세포폐암은 폐암의 약 85%를 차지하며, 주로 흡연과 관련이 있다. 본 제제는 레이저티닙(Lazertinib)의 일수화물인 렉라자(Leclaza)로, 비소세포폐암의 치료에 사용된다. 본 제제는 조건부 품목허가를 획득하였으며, 임상시험 결과에 따라 품목허가 조건을 충족할 경우 품목허가를 받는다.



유희양행

DRUG INFORMATION

Contents+



기획특집 - 비소세포 폐암

- 08 진단과 치료 / 김혜련
- 16 인터뷰 / 안병철
- 19 약물작용원리 / 윤휘열·구성우
- 29 약품정보 / 류예진
- 37 부작용사례와 대처법 / 김예은
- 41 임상현장 핫이슈 / 의약정보 DI
- 49 임상DATA / 타그리소·레테브모

[SPECIAL REPORT] 신약개발 유망 바이오기업 시리즈

69 이노파마스크린

76 글로벌트렌드 / 코로나이슈

84 건강한 성형이야기 한상훈

마스크, 위기와 기회
많은 환자가 걱정하는 성형후 회복과정(1)

88 심창구 교수의 약창춘추(藥窓春秋)

‘삶 속의 작은 깨달음 1’

| 기획특집

“폐암은 ‘소세포성 폐암(SCLC)’과 ‘비소세포성 폐암(NSCLC)’으로 크게 분류하는데 이는 임상적 경과와 치료방법이 완전히 다르기 때문이다. 비소세포성 폐암은 조기에 진단하여 수술적 제거를 하면 완치를 기대할 수 있으나 소세포성 폐암은 대부분이 진단 당시에 수술적 절제가 어려울 정도로 진행되어 있는 경우가 많으며 급속히 성장하여 전신 전이가 되곤 한다.”

| 임상현장 핫이슈

국산 신약 31호 ‘렉라자(레이저티닙)’ 허가 근거가 된 LASER201 임상 최신 결과가 국제폐암연구협회(IASLC)의 공식 학회지인 흉부종양학회지(JTO, Journal of Thoracic Oncology)에 게재되는데 이어 JTO 4월호 저널로 공개됨에 따라 렉라자의 항종양 효과와 안전성이 다시금 확인되며 재조명 받고 있다.



차원이 다른

피로엔

육체피로 | 입안염 | 체력저하 | 눈의피로 | 근육통

차원이 다른

비타민

가까운 약국에서 찾아주세요



1 고탐량 활성 비타민

벤포티아민 100mg이 함유되어 있습니다.

2 빠르고 지속적인 효과

벤포티아민은 일반 티아민 대비 흡수율이 8배 더 높습니다.

3 UDCA+ 항산화성분

비타민 E 800 IU를 뿐만 아니라 UDCA 30mg, 각종 항산화 성분을 포함합니다.

4 차원이 다른 종근당의 iLet 특허공법*

알약 크기를 줄이고 감변현상과 냄새를 개선하여 복용이 훨씬 편해졌습니다. *특허 출원 제10-2020-0519508 (2020. 4. 29)

(참고문헌) 2021-1996-002100 | 벤포티아민을 사용할 수 있는 1차원성 벤포티아민 제제(특허)를 발명하고, 국내 1차원성 벤포티아민을 제조.



Candesartan 성분의 새로운 조합으로 완성된

칸타벨에이



92 해외기고 신재규

환자 중심적인 치료 (2)

96 이선희 미국변호사의 기술특허 길라잡이

Second generation 특허와 관련 출원에서의 발명자 이슈
용량 한정 특허와 명세서 기재요건

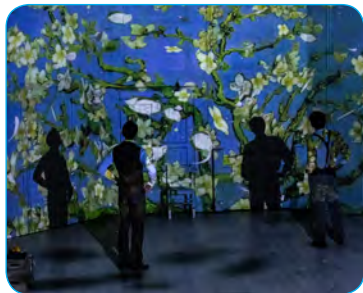


103 DATA / 자료

국내임상시험 허가현황
해외바이오의약품 임상현황
특허정보(특허목록/특허권심사정보)

130 Culture / CLASSI그널

원종원 / 커튼 콜
최윤영 / 뮤지컬 오버뷰(Musical Over:view)
박병준 / 클래스토리
박선민 / 공연예술 글로벌 Now!
윤성은 / 뮤직 in CINEMA
안현정 / 컬쳐포커스



147 독자코너

148 편집자문위원회/ 자문위원 프로필

150 과월호안내



JUNE 2022 Vol.564

| 해외기고

“환자와 투명하고 긴밀한 소통은 환자 중심적인 치료에 필수적이다. 왜냐하면 환자가 치료방법의 종류와 결과에 대해 잘 알고 있어야 건강관련종사자와 함께 치료방법을 결정할 때 합리적인 결정을 할 수 있기 때문이다.”

| 전문가 기고 / 특허 길라잡이

치료용 항체에 대한 명세서 기재요건이 엄격해지고 있고 지방법원이나 연방순회항소 법원에서 많은 치료항체 혹은 항체 서열을 포함하는 특허들이 기재요건 불비를 이유로 하여 무효화되고 있다. 최근 들어 항체 특허 뿐만 아니라 최근 작용모드와 그에 관한 질병들을 전반적으로 기재하고 있고 치료적으로 유효한 범위의 용량을 특정 질병과 관계없이 광범위하게 기재한 명세서가 특정 질병을 특정 용량으로 치료하는 방법에 대한 청구항을 뒷받침하지 못한다고 하여 무효화된 판결들이 나오고 있다.

국내 220여 제약바이오기업 주요 정보를 한 곳에 모은 ‘경영인의 필수 지침서’

한국제약바이오기업총람은 글로벌 제약사로 성장하고 있는 국내 제약·바이오 기업들의 투자정보, 취업·창업정보, 기업분석 등 핵심 정보를 통하여 성장 가능성에 대한 구체적 데이터를 제시합니다.



*상장 및 비상장 제약바이오
업체의 기업정보, 경영정보,
재무정보 주요 주주현황 등을
수록 하였습니다.

2021년판

2021 한국제약바이오기업총람

Korea Pharmaceutical & Bio Companies Guidebook

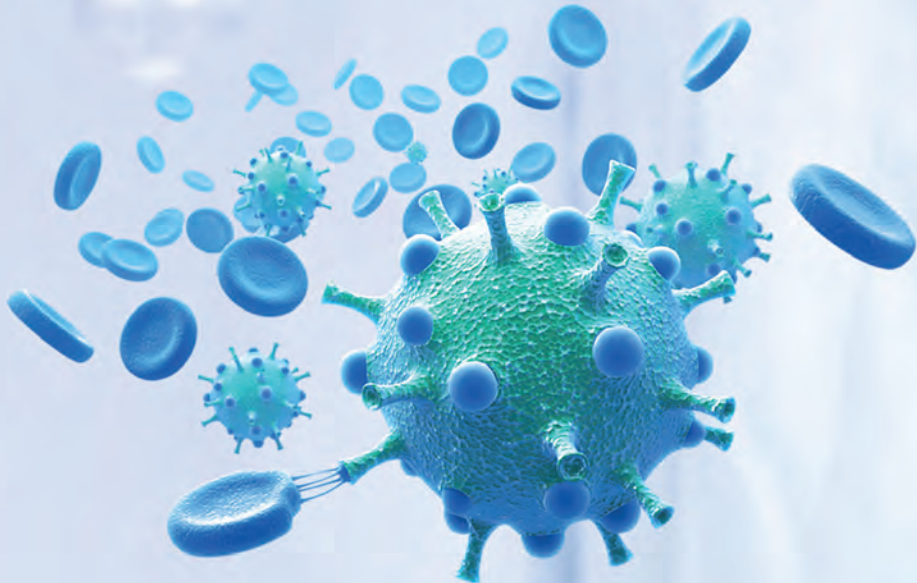
■ 판매가 50,000원 / 1018쪽

구입문의 TEL: (02) 3270-0119 FAX: (02) 3270-0139 [www.yakup.com\(Book Mall\)](http://www.yakup.com(Book Mall))

약업신문사

비소세포 폐암

폐암은 여전히 사망률 1위라는 악명 높은 암종이다. 건강검진에 저선량 흉부 CT가 도입 되면서 예전보다 조기 진단률이 높아지긴 했지만 아직까진 폐암 환자의 50~60%가 진행성 상태에서 진단받는 것이 현실이다. 또한 많은 폐암 환자들이 증상이 없는 경우나 가벼운 경우가 많아서 조기 진단이 어렵다. 이미 진단 당시 진행된 병기가 이후 완치를 위한 치료를 어렵게 함으로 예후가 안 좋고 사망률이 높은 암으로 되어 있다.





Contents

진단과 치료/ 김혜련
인터뷰/ 안병철
약물 작용원리/ 윤휘열·구성우
약품정보/ 류예진
부작용사례와 대처법/ 김예은
임상현장 핫이슈/ 의약정보 DI
임상DATA/ 타그리소·레테브모

진단과 치료



김혜련

연세대 세브란스병원

연세대학교 의과대학 졸업 MD, PhD
연세대학교 의과대학 석사, 박사 졸업
세브란스 병원 전공의
세브란스 병원 전임의
연세암병원 중양내과 부교수
● 연세대학교 의과대학 부교수

비소세포 폐암의 진단과 치료

Key Note

- 최근 폐암의 치료는 면역항암제와 표적약제의 도입으로 빠르게 발전하고 있으며 진행성 폐암에서도 놀라운 생존율의 증가가 있었음
- 진행성 폐암 진단시 표적약제를 사용할 수 있는 3~4 종류의 유전자 변이 검사와 면역수치 (PD-L1) 검사가 필수이며 첫 진단시 검사한 표적이 음성일 경우 1차 치료를 하는 중에 NGS라고 하는 정밀 유전자 검사를 진행함.
- 1차 치료로는 유전자 표적이 있는 경우 표적에 따라 표적치료제를 사용하고, 없는 경우 면역항암제와 항암제 병합요법 혹은 PD-L1 발현이 높은 경우 면역항암제 단독으로도 치료함.
- 폐암은 병의 진행이 빠르며 다양한 신약개발이 빠르게 이루어지고 있어 적극적인 신약임상의 참여가 중요한 치료옵션임.

개요

여전히 폐암은 사망률 1위라는 악명 높은 암종이다. 건강검진에 저선량 흉부 CT가 도입되면서 예전보다 조기 진단률이 높아지긴 했지만 아직까진 폐암 환자의 50~60%가 진행성 상태에서 진단받는 것이 현실이다. 또한 많은 폐암 환자들이 증상이 없는 경우나 가벼운 경우가 많아서 조기 진단이 어렵다. 이미 진단 당시 진행된 병기가 이후 완치를 위한 치료를 어렵게 하므로 예후가 안 좋고 사망률이 높은 암으로 되어 있다.

폐암의 원인과 증상

현재까지 알려진 폐암의 원인인자는 단연 흡연이다. 그러나 금연의 증가로 흡연인구가 줄어들고 있음에도 여전히 폐암 환자는 줄지 않는 것이 흡연 외 다른 복합적 원인이 존재하는 것을 방증하는 것이라 할 수 있겠다. 아직 기전이 명확히 밝혀지진 않았으나 실내 라돈 노출, 환경 오염, 간접 흡연 등이 폐암을 일으키는 것으로 생각된다. 최근 비흡연 여성의 폐암 발병이 늘어나고 있으며 특히 유전자 돌연변이가 관련성 폐암과 밀접한 관계를 보이고 있다.

폐암과 관련한 증상은 다양하게 나타날 수 있다. 그리고 가장 많은 증상은 무증상이다. 이처럼 증상이 없는 경우가 많아서 진단 당시 이미 3~4기에서 발견되는 경우가 60~70% 정도로 추정되고 있다. 증상은 기침, 가래, 호흡곤란, 흉통, 객혈 등의 호흡기 증상부터 폐암의 침범 범위에 따라 예를 들면 뼈로의 전이가 있으면 해당 부위의 통증, 뇌전이가 되어 있는 경우는 두통, 구토, 어지러움증 등의 관

런 증상들이 나타날 수 있다.

폐암의 진단 방법과 최신 검사법

예전보다 건강검진에 저선량 흉부 CT가 도입되면서 조기 진단률이 높아지긴 했지만 아직까진 폐암 환자의 60~70%가 진행성 상태에서 진단받는 것이 현실이다. 대부분 흉부 X레이와 흉부 CT를 시행하여 폐암이 의심되면 ‘물증’을 잡기 위한 조직검사가 필수적이다. 우선 기관지 내시경이나 세침흡입 검사 등의 조직검사와 병리학적 검사를 통하여 정확한 폐암의 종류를 아는 것이 무엇보다 중요하다. 폐암의 종류는 점차 세분화되고 있다. 병리학적 소견에 따라 비소세포 폐암과 소세포폐암으로 크게 나뉘고, 비소세포 폐암은 다시 편평상피세포폐암과 선암으로 대표되는 비편평상피세포 폐암으로 구분된다. 또한 최근에는 진단시에 선암의 경우 EGFR, ALK, ROS1 등의 유전자 표적 마커를 검사하여 치료방향을 결정하게 된다.

폐암이 확진되면 PET-CT와 뇌 MRI 등 전신검사를 시행해 ‘병기’를 설정한다. 이때 기수에 따라 치료방향이 달라지게 되고, 일반적으로 1~2기에서는 수술 후 재발 방지 목적의 보조 항암치료를 시행하고, 3기의 환자는 다학제적 접근이 중요하며 수술 가능성에 따라 수술을 하는 경우도 있으며 항암방사선, 면역항암제 치료를 하는 경우가 있다. 그러나 폐암은 뇌, 간, 뼈 등으로 전이가 잘되고 재발 가능성이 높다는 생물학적 특성을 갖고 있어 1기에 진단받고 수술로 근치적 절제를 했던 환자들의 약 40%에서 재발하는 경향을 보인다. 이런 이유로 최근에는 재발률을 줄이기 위해 보조 항암치료에 표적항암제나 면역항암제를 조기에 투여하는 여러 신약 임상 프로그램을 진행하고 있다.

4기 환자들은 암 진단 직후 차세대 유전자검사, 특수 혈액검사 등을 시행해 표적항암제와 면역항암제 중 어떤 약제의 치료대상이 되는지 정확히 감별해 최대한 빨리 치료를 시작하는 것이 치료 가능성을 높이는 길이다.

폐암의 항암치료 종류

폐암의 항암치료는 많은 발전이 있었다. ‘항암’ 즉 암과 대항에서 암을 사멸하고 억제하는 치료약제는 1세대 세포독성 항암제, 2세대 표적항암제, 3세대 면역항암제까지 진화가 되었고, 현재 이 3가지 축의 항암치료 전략이 폐암환자의 치료에 활발하게 사용되고 있다.

제1세대 항암제인 세포독성 항암제는 암세포를 공격하고 또한 정상세포의 분화, 분열도 같이 억제하기 때문에 부작용이 있고 일반적으로 항암치료 하면 떠오르는 구토, 구역, 탈모 등 심한 부작용을 일으키는 항암제이다.

2세대 항암제는 특정한 유전자 표적이 있는 환자군에서만 사용할 수 있고, 따라서 종양세포에서만 발현하는 특정 물질을 표적으로 삼아 공격하는 표적항암제로, 약제 효과는 좋으면서 독성은 최소화했다는 장점이 있다. 다만 어떤 항암제든 내성이 생길 수 있는데, 표적항암제도 1~2년 정도 사용하면 내성이 생긴다는 한계점이 있다.

3세대 항암제는 일반적으로 PD-1 억제제, CTLA-4 억제제와 같은 면역항암제를 통칭한다. 암환자의 종양세포환경 내부에도 면역세포가 있지만 제대로 기능을 하지 못하고 탈진상태가 된다. 면역항암제는 이러한 탈진상태의 면역세포의 기능을 회복하도록 해서 암을 공격하게 하는 역할을 한다. 이러한 3세대 면역항암제는 일부 환자에게는 장기적으로 효과가 있고 장기생존자가 있을 수 있다는 것이 큰 장점이다.

하지만 아직도 표적치료제나 면역항암제가 모든 환자에서 모두 좋은 효과를 보이지는 못하는 점과 내성이 생긴다는 점, 그리고 일부 고가 신약은 아직 보험이 되지 않아 환자들의 접근성이 약하다는 점이 한계점이라고 할 수 있다.

최신 폐암 항암약물의 치료기전 및 치료전략

먼저 진행성, 전이성 폐암환자의 치료를 중점적으로 설명하면 유전자 표적이 있는 환자군과 유전자 표적이 없는 환자군에 따라 치료 방침이 크게 구별되고, 이러한 유전자 표적의 유무가 환자의 치료 방향을 좌우하게 된다.

먼저 유전자 표적이 있는 폐암은 유전자 표적에 따른 표적치료제를 먼저 사용해야 한다. 예를 들면 전체 비소세포 폐암의 30% 정도를 차지하는 EGFR(상피세포수용체) 유전자 돌연변이가 있는 환자는 세포독성 항암제나 면역항암제가 아닌 표적치료제, EGFR 억제제를 1차 약제로 사용해야 한다. 1차 EGFR 억제제로는 1세대 약제(gefitinib, erlotinib), 2세대 약제(afatinib, dacomitinib), 3세대 약제(osimertinib)이 있다.

다른 예로 2~7%를 차지하는 ALK 유전자 돌연변이는 ALK 억제제를 1차 약제로 사용한다. 1차 ALK 억제제로는 1세대 약제(crizotinib), 2세대 약제(alectinib, brigatinib)이 있다. ROS1, KRAS G12C, RET, BRAF 등의 돌연변이가 있으면 각각의 표적의 억제제를 1차 약제로 사용해야 한다. 최근에 NGS 등의 진단기술이 발전하면서 여러 표적을 한번의 검사로 발굴하고 또한 이에 대한 표적 약제가 매우 빠르게 발전하고 있다.

두 번째로 유전자 표적이 없는 경우는 PD-L1이라는 면역 인자의 수치가 50% 이상으로 고발현이라면 PD-1 억제제를 단독으로 치료하는 것이 표준치료이며, PD-L1 발현과 상관없이 세포독성항암제와 PD-1 억제제를 병용하는 방법이 1차 치료를 위한 표준치료로 사용이 되고 있다. 예를 들면 유전자 표적이 없고 비소세포 폐암 중 선암(adenocarcinoma)의 경우 PD-L1 발현율과 상관없이 pembrolizumab과 pemetrexed+ carboplatin이 1차 약제로 사용되고 평편세포암(squamous cell carcinoma)의 경우 pembrolizumab과 paclitaxel+carboplatin이 1차 약제로 고려되고 있다. PD-L1이 50% 이상일 경우 pembrolizumab을 단독으로 사용하는 경우도 있다.

일반적으로 항암치료 하면 떠오르는 구토, 구역, 탈모 등 심한 부작용을 일으키는 항암제가 제 1세대 항암제인 세포독성 항암제이다. 그러나 폐암은 평균 발병연령이 70대이며 4기에 진단받는 경우가 많기 때문에 기존의 항암제가 가진 독성을 견디기 힘들거나 충분한 치료 효과를 얻기 어려운 환자들이 많다. 아무래도 표적항암제나 면역항암제를 쓰는 것이 치료에 더 유리하다. 그 다음 개발된 2세대 항

암제는 정상세포는 건드리지 않으면서 종양세포에서만 발현하는 특정 물질을 표적으로 삼아 공격하는 표적항암제로, 약제 효과는 좋으면서 독성은 최소화했다는 장점이 있다. 다만 어떤 약제든 내성이 생기기 쉬운데, 표적항암제도 1~2년 정도 사용하면 내성이 생긴다는 단점이 있다.

하지만 이러한 표적치료, 면역항암제 등이 환자의 생존률을 향상시켰으나 여전히 진행성 폐암의 치료는 한계가 있다. 약제가 일정 기간 반응을 보이지만 1~2년 이후 내성이 생기고 이후 내성을 극복하는 약제를 사용하는 것이 중요하다. 실제로 약제가 나와서 승인을 받을 때까지 최소 3~4년 이상의 시간이 걸리는데, 현재 개발되고 있는 신약을 사용할 수 있는 임상시험에 참여함으로써 치료효과 증가를 기대해 볼 수 있겠다.

자신에게 맞는 표적 항암약물을 선택하기 위한 검사법

유전자 표적이 있는 폐암은 유전자 표적에 따른 표적치료제를 먼저 선택해야 한다. 예를 들면 전체 비소세포 폐암의 30% 정도를 차지하는 EGFR(상피세포수용체) 유전자 돌연변이가 있는 환자는 세포독성 항암제나 면역항암제가 아닌 표적치료제, EGFR 억제제를 1차 약제로 사용해야 한다. 다른 예로 2~7%를 차지하는 ALK 유전자 돌연변이는 ALK 억제제를 1차 약제로 사용해야 한다. ROS1, KRAS G12C, RET, BRAF 등의 돌연변이가 있으면 각각의 표적의 억제제를 1차 약제로 사용해야 한다.

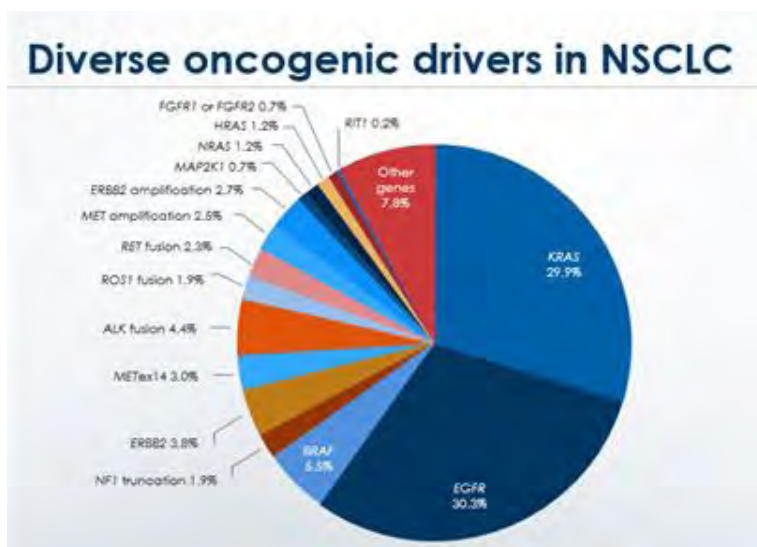


그림 1 비소세포 폐암의 표적 유전자 돌연변이 발생빈도

이처럼 일반적이고 고전적인 유전자 검사법 외에도 최근에는 NGS라는 차세대 유전자 시퀀싱 방법을 이용하여 기존의 방법으로 발견되지 않는 종양 유발과 관련된 희귀한 유전자 돌연변이를 발견하게

되고 이러한 유전자 돌연변이에 대한 표적약제가 있는 경우 혹은 신약 표적 약제에 대한 임상시험이 있는 경우에는 환자의 생존율을 높이는데 도움이 될 수 있다.

표1 비소세포 폐암의 FDA 허가 취득 표적치료제

Actionable mutation	Common Subtypes	Targeted therapies
KRAS	G12C, G12V, G12D	KRAS G12C inhibitors: Sotorasib, Adagrasib
EGFR	Deletion 19, L858R	EGFR inhibitors: Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Dacomitinib, Osimertinib
ALK	EML-ALK fusion	ALK inhibitors: Crizotinib, Ceritinib, Alectinib, Brigatinib, Lorlatinib ALK, ROS1 and pan-TRK inhibitor: Entrectinib
MET	Exon 14 skipping mutation MET amplification	MET, ALK, and ROS1 inhibitor: Crizotinib MET inhibitors: Capmatinib, Tepotinib
BRAF mutations	V600E	BRAF + MEK inhibition: Dabrafenib + Trametinib
RET	RET-KIF5B	RET inhibitors: Selpercatinib, Pralsetinib
ROS1	Variable fusion partners	Crizotinib, Ceritinib, Lorlatinib, Entrectinib, Repotrectinib, Taletrectinib
NTRK	NTRK 1, 2, 3 with different fusion partners	Pan-TRK, ALK and ROS1 inhibitor: Entrectinib Pan-TRK inhibitor: Larotrectinib
HER2	HER2 amplification HER2 Exon 20 mutation	Antibody drug conjugates: ado-trastuzumab emtansine, trastuzumab deruxtecan HER2 Exon 20 inhibitors: Mobocertinib, Pozotinib

KRAS: kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; EGFR: epidermal growth factor receptor; ALK: anaplastic lymphoma kinase; EML4: echinoderm microtubule-associated protein-like 4; BRAF: v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; HER2: human epidermal growth factor receptor 2; ROS1: c-ros oncogene 1; RET: rearranged during transfection; KIF5B: kinesin family member 5B gene; MET: c-MET; NTRK: neurotrophic tyrosine receptor kinase

폐암의 경과, 합병증 등

진행성 폐암의 치료 중에서 먼저 유전자 표적이 있는 환자의 경과에 대하여 설명하겠다. 1차로 표적 약제를 사용하는 환자의 경우 1차 약제를 사용 후 환자마다 차이가 있으나 보통 1~2 년 이후에는 내성을 경험하게 된다. 이러한 내성에 대하여 혈액 혹은 조직 검사를 통하여 내성원인에 따라 후속적인 표적치료를 받게 된다. 이때 이미 규명된 표적 약제가 있으면 치료를 하고, 그렇지 않은 경우 신약 임상시험을 통하여 효과적인 후속 약제를 사용하는 것이 중요하다.

예를 들면 EGFR 돌연변이 폐암의 경우 1세대 혹은 2세대 약제를 사용하고 내성이 생겨서 T790M이라는 돌연변이가 있으면 3세대 EGFR 억제제를 사용하는 것이 대표적인 표적약제의 치료전략이다. 현재는 3세대 EGFR 억제제를 먼저 사용을 하게 된다면 이에 대한 후속 치료는 다양한 신약 임상을 통

하여 내성 돌연변이의 원인에 따라 표적약제를 다르게 사용함으로써 내성을 극복하고자 한다.

이렇듯 특히 표적이 존재하는 환자들의 경우 1차 치료를 잘 선택해서 사용하는 것 외에도 내성이 발생하였을 시 후속 치료를 내성 돌연변이 원인에 따라 맞추어 사용하는 것이 매우 중요하다. 면역항암제의 경우에도 내성이 생길 수 있으며 최근에는 내성 발생 이후 항암제와의 병합, 다른 면역항암제와의 병합을 통해 내성을 극복하는 다양한 신약들이 개발되고 있다.

모든 항암제들은 합병증이 있다. 약제마다 합병증이 다르지만 일반적으로 최근 새롭게 도입된 표적약제, 면역항암제의 경우 과거 세포독성 항암제에 비해 부작용이 적은 편이다. 하지만 약제마다 특성이 있어 표적약제의 대표적인 EGFR 억제제는 일반적으로 피부 부작용, 설사, 피로감 등의 부작용이 있을 수 있으며 대부분은 정도가 약하게 오고 회복되는 경우가 대부분이다. 면역항암제의 대표적인 PD-1 억제제는 갑상선 기능 장애, 피부 독성이 가장 흔한 부작용이며 일부 환자에서 폐렴, 장염 등이 드물게 오는 경우가 있다. 하지만 적절한 시점에 해독제를 사용하면 호전이 되는 경우가 대부분이어서 약제를 사용하는데 큰 장애가 되지는 않는다. 폐암 전문가와 다학제가 갖추어진 병원에서 치료하는 것을 추천한다.

항암 신약 임상시험 참여방법과 과정

진행성 폐암 치료는 매우 빠르게 변화하며 진화하고 있다. 최신약제로 면역항암제, 표적치료제를 사용하지만 일정 기간 이후에는 내성이 생기고 더 이상 약제의 효과가 없으며 병이 진행되는 상황이 되기도 한다. 또한 현재 약제를 사용하더라도 기존의 치료제는 한계가 있기 때문에 신약 임상 참여에 대한 환자와 의료진의 관심이 높아지고 있다.

신약 임상시험에 참여하기 위하여는 환자의 주치의가 먼저 환자의 병기, 폐암의 종류, 유전자 변이, 전신상태를 고려하여 임상시험 중에 환자에게 가장 도움이 된다고 판단한 신약 임상에 대하여 설명을 해준다. 이후 환자가 임상참여에 관하여 충분한 시간을 갖고 동의하면 주치의가 동의 절차를 진행하고 환자의 안전을 위한 여러 검사와 절차를 거쳐서 임상시험을 통하여 신약으로 치료를 시작하게 된다.

임상시험을 위해서는 식약처와 병원 IRB(연구심의위원회)의 승인을 받은 후 약제를 들여와 암병원 임상약국에서 특별 관리를 해야 하며, 환자 관리에서도 복잡한 절차와 더욱 세심한 간호가 필요하다. 폐암센터의 의료진들은 환자에게 최선의 치료를 제공하기 위해 이 과정을 담당하고 있다.

연세암병원은 폐암환자의 최적의 치료를 위하여 종양내과, 호흡기내과, 흉부외과, 방사선종양학과, 영상의학과, 병리과 등 의료진들의 다학제 진료가 매우 활발히 진행되고 있다.

연세암병원은 다양한 신약 임상시험을 진행하고 있으며 국내에서 가장 많은 폐암 신약을 보유하고 있어 환자에게 최선의 치료를 하기 위해 부단히 노력하고 있다.

폐암의 치료는 매우 빠르게 진화하고 있으며 이러한 약제를 적시에 사용하느냐가 환자 치료의 경과에 지대한 영향을 미친다. 약제가 개발되고 실제 환자에 허가되어 사용하기까지 3~4년 이상의 긴 시간이 걸리기 때문에 이러한 신약을 임상시험 프로그램을 이용하여 환자들이 사용할 수 있도록 최선을 다하고 있다. 

참고문헌

1. Skoulidis F, Heymach JV. Nat Rev Cancer. 2019;19:495–509.
2. Jordan EJ, et al. Cancer Discov. 2017;7:596–609.
3. Frampton GM, et al. Cancer Discov. 2015;5:850–9
4. Majeed et al. J Hematol Oncol (2021) 14:108
5. NCCN guideline 2022

인터뷰

국립암센터 폐암센터 안병철 교수

”폐암, 끝날 때까지 끝난 게 아니다… 치료기술 나날이 발전하는 중”



국립암센터 폐암센터 안병철 교수

우리나라에서 독보적인 사망원인 1위는 바로 ‘암’이다. 이 중 ‘폐암’으로 인한 사망자는 10만 명 당 35.1명으로 성별을 불문하고 암으로 인한 사망자 중 가장 큰 비중을 차지한다.

금연운동의 활발한 활동으로 폐암의 주요 원인으로 꼽히는 흡연을 하는 사람들의 수는 줄어들지 몰라도, 미세먼지 등 대기오염이 날이 갈수록 심해지면서 폐암은 주요 사망원인 리스트에서 빠질 수 없을 것으로 전망되고 있다.

폐암의 발생률을 살펴보면 위암보다는 낮지만, 사망률을 살펴보면 더 높다. 폐암으로 인한 사망률이 높은 이유는 약 50% 정도의 폐암 환자들이 몸 속 다른 조직으로 전이가 진행된 4기에 주로 발견되기 때문인데, 이런 경우 5년 상대 생존율은 8.9%로 매우 낮은 수준이다.

이에 국립암센터 폐암센터 (폐)혈액종양내과 안병철 교수를 만나 폐암에 대해 알아보았다.

Q. 폐암의 정의와 종류에 대해 설명 부탁드립니다.

폐암이란 폐에 생긴 악성 종양을 말하며, 폐 자체에서 발생하는 원발성 폐암의 종류는 암세포의 크기와 형태를 기준으로 비소세포(非小細胞)폐암과 소세포(小細胞)폐암으로 구분합니다.

폐암 가운데 80~85%는 비소세포 폐암인데, 이것은 다시 선암(샘암), 편평상피세포암, 대세포암 등으로 나뉩니다. 그 나머자인 소세포 폐암은 전반적으로 악성도가 높습니다.

그렇기 때문에 발견 당시에 이미 림프관 또는 혈관을 통하여 다른 장거나 반대편 폐, 종격동(縱隔洞:

양쪽 폐 사이의 공간으로 심장, 기관, 식도, 대동맥 등이 위치함)으로 전이되어 있는 경우가 많습니다.

Q. 임상현장에서 오시머티닙(타그리소)의 뇌전이 EGFR 변이 폐암 효과를 입증하셨습니다데?

저를 포함해 연세암병원 폐암센터 종양내과 홍민희, 김혜련 교수는 중추신경계로 전이된 EGFR 변이 비소세포 폐암(NSCLC)에서 오시머티닙의 효과가 임상시험에서처럼 진료현장에서 동일한 것으로 확인했습니다. 이 연구 결과는 2021년 8월 종양학 분야 국제학술지 Cancers에 게재된 바 있습니다.

비소세포 폐암 중 EGFR 돌연변이 폐암은 동양인에서 약 40%를 차지합니다. 1, 2세대 표적항암제인 이레사와 타쎌바, 지오텍스를 사용해 치료를 진행합니다. 문제는 EGFR 돌연변이 비소세포 폐암 환자에서 많게는 40% 정도 중추신경계(CNS)로 암이 전이된다는 것입니다. 중추신경계 전이는 마비나 근육기능 이상 등 신경학적 기능장애와 기억력이나 언어능력 등 인지장애를 유발합니다. 전이된 EGFR 돌연변이 폐암에서 1, 2세대 표적항암제의 경우 혈액-뇌 장벽(BBB) 투과성이 좋지 않아 3세대 표적항암제 타그리소를 사용합니다.

Q. 실제 임상에서 효용성에 대한 연구가 무척 힘들었다는 게 사실인가요?

타그리소는 실험실 연구와 임상시험에서 뇌전이 EGFR 돌연변이 폐암에 효과적인 것으로 알려져 있는데 환자의 상태나 적응증이 달라 실제 임상에서 효용성에 대한 연구는 힘들었습니다.

이에 연구팀은 국내 31개 기관에 등록된 뇌전이를 가진 65명의 환자를 대상으로 타그리소의 실제 임상현장에서의 효용성을 평가했습니다. 65명에서 추적조사가 힘든 11명을 제외한 54명 중 뇌병변이 1cm 이상으로 CT나 MRI 등 영상촬영을 통해 측정이 가능한 환자는 16명, 뇌병변이 1cm 이하이거나 연수막 전이 등으로 측정이 힘든 환자가 38명이었습니다.

추적조사 결과 타그리소를 복용한 뇌전이 환자 54명에서 암이 줄어든 수치를 나타내는 두개 내 반응률은 38.9%, 암이 줄어들거나 크기가 유지되는 두개 내 질병조절률은 96.3%였습니다. 뇌병변 측정이 가능한 16명에서는 두개 내 반응률이 62.5%, 두개 내 질병조절률은 93.8%로 확인했습니다.

임상시험에서 75명을 대상으로 한 타그리소의 두개내 반응률은 40%, 두개내 질병조절률은 87%였습니다. 측정 가능한 뇌병변을 가진 환자 30명에서는 두개 내 반응률이 70%, 두개 내 질병조절률은 93% 수준으로 임상시험과 실제 현장에서 큰 차이를 보이지 않았습니다. 두개 내 무진행 생존기간 중간값의 경우 임상현장에서 전체 뇌전이 환자 54명을 조사했을 때 11.8개월로, 임상시험(75명)을 통해 확인된 11.7개월과 같은 수준을 보였음을 확인했습니다.

뇌전이는 EGFR 변이 비소세포 폐암에서 환자의 상태를 악화시키거나 삶의 질을 떨어뜨리는 주요한 요인입니다. 임상시험의 결과는 실제 진료현장에서 증명이 되기에는 여러 제약 요건이 많아 그동안 제대로 된 평가가 이뤄지지 않았습니다. 하지만 이 연구를 통해 임상현장에서 타그리소의 유용성을 확인할 수 있게 됐습니다.

Q. 면역항암제 ‘더발루맵’의 등장으로 인한 3기 폐암 완치 가능성은?

3기 폐암 치료제의 장기 생존율이 확인되면서 국내 암 사망률 1위인 폐암에서 사각지대에 놓였던 3기 폐암에 대한 치료 가능성이 커졌습니다.

폐암 치료는 빠르게 발전하고 있습니다. 1~2기 폐암은 완치를 목표로 수술을 진행할 수 있고 기술도 점차 발전하고 있습니다. 4기 폐암은 최근 개발된 신약으로 생존율이 점점 올라가고 있습니다.

Q. 1, 2기나 4기 폐암에 비해 3기 폐암의 치료가 어려운 이유가 있을까요?

3기 폐암은 전이 부위에 따라 수술 가능 여부가 나뉘고 치료법도 달라져 치료가 까다로운 병기로 꼽힙니다. 그중 수술이 불가능한 3기 폐암은 병의 진행을 관찰하고 기다리는 치료법이 유일한 치료법일 정도로 치료 발전이 이뤄지지 못했습니다.

이러한 이유로 수술이 불가능한 3기 비소세포 폐암의 5년 생존율은 15%에 불과할 만큼 폐암 치료의 사각지대였습니다. 다른 병기와 비교했을 때 3기 폐암은 치료 옵션이 없어 환자들이 적절한 치료를 받지 못하는 상황이었고, 의료진 또한 적기에 치료 옵션을 제공하지 못하는 실정이었습니다.

그러나 최근 면역항암제 ‘더발루맵’이 등장하면서 수술이 불가능한 3기 폐암 환자도 치료를 기대할 수 있게 됐습니다. 현재 수술이 불가능한 3기 폐암 치료에 국내 최초로 허가받은 더발루맵은 장기 생존율 데이터까지 확인해 3기 폐암의 유일한 치료 옵션으로 자리잡고 있습니다. 3기 폐암 환자도 적극적으로 치료한다면 완치를 바라볼 수 있을 것입니다.

Q. 폐암의 예방법은 어떤 것들이 있을까요?

흡연은 폐암의 가장 중요한 발병 요인입니다. 폐암 발생의 약 70%가 흡연과 연관되어 있으며 흡연자는 비흡연자에 비해 폐암에 걸릴 위험이 10배 이상 증가합니다.

그렇기 때문에 폐암 예방법 중 가장 확실한 것은 금연이라고 할 수 있습니다. 그 외에 환경적, 직업적 요인들을 가능한 한 피하거나 줄이는 것이 필요하며 어느 암에서나 마찬가지이지만 영양 섭취를 균형 있게 하여 몸의 저항력을 키우는 일 또한 중요합니다.

Q. 암 환자들에게 하고 싶은 말씀이 있다면?

처음 암에 걸렸을 때 너무 절망에 빠지는 분들이 많습니다. 어떤 단계에 있는 암 환자이든 끝날 때까지 끝난 게 아니라는 생각을 가지고, 의료진을 믿고 치료에 전념하셨으면 좋겠습니다. 폐암 환자가 완치의 희망을 가질 수 있도록 폐암 연구 및 진료에 더욱 매진하겠습니다. 감사합니다. 

최윤수 기자 jjysc0229@yakup.com

약물 작용원리



윤 휘 열
충남대학교 약학대학

충남대학교 약학대학
미국 UCSF 약학대학 방문연구원
스웨덴 웁살라대학교 박사후 연구원
JW중외제약 선임연구원
● 現 충남대학교 약학대학 약학과 부교수/바이오시용합연구센터 겸무교수



구 성 우
충남대학교

충남대학교 약학대학 약학과
충남대학교 바이오시용합학과 박사과정 중
충남대학교 약학대학 약학과 학사-석사 졸업
● 現 충남대학교 바이오시용합연구센터 및 (주)LiLac 연구원



비소세포 폐암 치료약물의 작용원리

Key Note

- 폐암은 병리조직학적으로는 ‘소세포성 폐암(small cell lung cancer(SCLC) 20%)’과 ‘비소세포성 폐암(non-small cell lung cancer(NSCLC) 80%)’으로 크게 분류하는데, 이는 임상적 경과와 치료방법이 완전히 다르기 때문이다.
- 유전자 변이가 폐암 발생 및 전이에 관여하는 것으로 알려져 있으며 면역학과 분자생물학의 발전으로 종양의 악성도와 치료반응도의 예측을 위해서 폐암의 생화학적 표지자를 활용하여 동반진단 및 개별화된 정밀약물요법의 목적으로 활용되고 있다.
- 폐암 치료에 사용하는 표적항암제로는 타이로신 키나제 수용체 종류인 상피세포 성장인자 수용체(EGFR)의 길항제로 작용하는 gefitinib, erlotinib와 혈관신생 길항제인 bevacizumab이 대표적이다. 기타약물로는 ALK, ROS1, 및 MET를 표적으로 하는 crizotinib, ALK 및 IGF-1 receptor를 표적으로 하는 ceritinib, ALK 및 RET를 표적으로 하는 alectinib이 있다.
- 면역항암제로 사용되는 면역관문 억제제 (immune checkpoint inhibitor)는 Programmed death-1 (PD-1), programmed cell death-ligand 1 (PD-L1)과 Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4)가 체크포인트 단백질로 분류되고 이를 억제함으로써 종양세포 뿐 아니라 종양 주위세포와 종양미세환경을 조절하여 그 효과를 나타낸다.

1. 개요

1.1. 폐암의 분류

폐암은 기관지, 세기관지 및 폐포 등 폐를 구성하는 조직의 상피세포에서 기원한 암 세포가 증식하여 종괴를 형성하는 악성종양이다. 폐를 구성하는 조직에서 일차적으로 발생한 원발성 폐암(폐 내에 한정되어 발견)과 폐 이외의 다른 장기에서 종양이 발생하여 혈관이나 임파선을 통하여 폐로 이동해 증식된 전이성 폐암(2차 암이라 하며 타 장기에서도 발견됨), 폐에서 발생한 원발성 폐암이 진행되어 반대쪽 폐, 나아가 임파선이나 혈액을 통하여 타 장기로 전이된(주로 뼈, 간, 부신, 신장, 뇌, 척수 등) 전이성 암으로 나눌 수가 있다. 폐암은 병리조직학적으로는 “소세포성 폐암(small cell lung cancer(SCLC) 20%)”과 “비소세포성 폐암(non-small cell lung cancer(NSCLC) 80%)”으로 크게 분류된다. 폐암을 비소세포성 폐암과 소세포성 폐암으로 구분하는 것은 임상적 경과와 치료방법이 완전히 다르기 때문이다. 비소세포성 폐암은 조기에 진단하여 수술적 제거를 하면 완치를 기대할 수 있으나 소세포성 폐암은 대부분이 진단 당시에 수술적 절제가 어려울 정도로 진행되어 있는 경우가 많

으며, 급속히 성장하여 전신 전이가 되곤 한다.

1.2. 폐암의 분자생물학

폐암에서 종양 발생에 직접적 원인이 되면서 암세포의 성장, 침윤, 진행에 강력한 영향을 미치며, 다른 세포 성장에 관여하는 다양한 신호전달체계를 교란시키는 암 유전자가 발견되었다. 표적치료제는 이 암 유전자를 표적으로 한 치료제로서, 임상에서 놀라운 항암치료 효과를 거둠으로써 암 진단과 항암 치료 원칙의 새로운 패러다임을 개척하였다. 임상현장에서는 암 유전자 검사를 통하여 치료적으로 유용한 표적약물을 선택하는데 활용될 뿐만 아니라 이와는 반대로 치료적인 이득이 없음을 예측하여 약물 사용을 회피할 목적으로도 응용되고 있다. 현재까지 응용되고 있는 폐암의 대표적인 분자유전학적 생화학적 표지자(biomarker)로는 EGFR, ALK, KRAS, BRAF, MET 등이 검증된 마커로 활용되고 있다. 이러한 유전자 변이가 폐암 발생 및 전이에 관여하는 것으로 알려져 있으며, 면역학과 분자생물학의 발전으로 종양의 악성도와 치료반응도의 예측을 위해서 위에 언급된 폐암의 생화학적 표지자를 활용하여 동반진단 및 개별화된 정밀약물요법의 목적으로 활용되고 있다. 대표적인 분자유전학적 검사에 상응하는 표적치료제들은 표1과 같다.

표 1. 분자 유전학적인 검사 결과에 상응하는 표적치료제

분자유전자 검사	폐암 표적치료제
EGFR mutation	Afatinib, Erlotinib, Dacomitinib, Gefitinib, Osimertinib, Erlotinib+Ramucirumab, Erlotinib+Bevacizumab, Osimertinib
ALK mutation	Alectinib, Brigatinib, Cernitinib, Crizotinib, Lorlatinib
BRAF V600E mutation	Dabrafenib+trametinib
NTRK gene fusion	Larotrectinib, Entrectinib
PD-L1 expression 1% 이상인 경우	Pembrolizumab, Atezolizumab, Nivolumab+Ipilimumab
High level MET amplification 또는 MET exon 14 skipping mutation	Crizotinib
RET rearrangements	Cabozantinib, Vandetanib
ROS1 rearrangements	Crizotinib, Ceritinib, Entrectinib
ERBB2(HER2) mutations	Ado-trastuzumab emtansine
EGFR axon 20 insertion mutation	Amivantamab

2. 비소세포성 폐암 주요 치료약물의 종류와 작용기전

비소세포성 폐암을 치료하는 주요 약물요법 유형은 항암화학요법, 표적항암요법, 면역항암요법으로 구분할 수 있다. 항암화학요법은 주로 세포독성 항암제를 사용하여 암세포를 파괴하는 요법이며, 표적

항암요법은 폐암 세포의 성장과 관련한 생체표지자 신호를 차단하여 치료하는 방법이며, 면역항암요법은 폐암에 대항하는 신체의 자연적인 방어능력을 강화하도록 고안된 치료법이다.

2.1. 항암화학요법

항암화학요법의 치료기간과 횟수는 항암제의 종류, 치료에 대한 반응, 부작용의 정도에 따라 사용하는 처방 프로토콜(dosage regimens)이 각기 다르다. 수술요법을 하기 전에 실시하는 선행화학요법(neoadjuvant)과 수술 후에 투여하는 보조요법(adjuvant), 진행성 암환자의 경우에 실시하는 수술과는 관계없이 투여하는 1차 요법 등이 있다. 치료 기간은 대개 1~5일 정도이며 보통 3~4주 간격으로 반복투여한다. 약물의 종류에 따라서는 1~2주 간격으로 투여하는 경우가 있으며 평균 2~3주의 휴약기간을 두어 골수세포와 같은 정상세포가 회복될 시간적인 말미를 주며, 반복 투여하기 전에 이학검사 및 혈액 검사를 통해 정상세포가 충분히 회복되었는지 여부를 점검한다. 수술 후 보조요법의 경우 흔히 3~4회 정도 반복 투여하는 것이 보통이며 재발 혹은 전이가 있는 경우에는 4~6회를 반복하는 것이 일반적이다. 비소세포성 폐암에 사용되는 항암화학요법제로는 cisplatin, vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, pemetrexed 등이 있다. 비소세포성 폐암에 사용되는 항암화학요법제의 종류는 [표 2]와 같고, 주요한 작용기전은 다음과 같다.

표 2. 항암화학요법제의 종류 및 적응증, 주의사항

약물명	작용기전	독성	적응증 및 유의사항
cisplatin	DNA와 교차결합 형성하여 핵 및 세포질 단백질과 결합	신장독성, 말초감각신경병증, 이독성	신독성이 심하며 오심 구토 유발 고위험군 약물이다. 환자의 체액상태가 대단히 중요하기 때문에 투여 전후에 적절한 수액요법(0.9% sodium chloride+ 20 mEq KCl)을 실시한다
vinorelbine	유사분열 억제	골수억제, 변비, SIADH	간 기능 장애가 있는 경우 용량 조절이 필요하다. 일혈을 예방하기 위해서 IV라인을 통해서 급속 주입한다. 일혈이 발생한 경우에는 무균수로 씻어낸 후 발생한 부위를 위로 들어 올리고 얼음찜질을 한다. 중증도가 심한 경우에는 성형수술을 하기도 한다.
paclitaxel	유사분열 억제	구역, 구토, 저혈압, 부정맥, 과민반응, 골수억제, 말초감각신경병증	간 기능 장애가 있는 경우 용량을 조절한다. 허혈성 심장질환의 과거력이 있는 환자의 경우 주의가 필요하다. 과민반응의 예방을 위해서 전처치(dexamethasone 20 mg po, diphenhydramine 50 mg IV, cimetidine 300 mg IV) 한다.
docetaxel	유사분열 억제	과민반응, 신경독성, 체액저류, 부종, 골수억제	간 기능 장애가 있는 경우에는 주의해서 투여한다. 과민반응이나 체액저류의 위험성을 감감시키기 위해서 dexamethasone 8mg을 전 처치한다.
gemcitabine	DNA합성 및 복구억제: dNTP 형성감소 ribonucleotide reductase억제	구역, 구토, 설사, 골수억제	혈액학적 독성에 따라 용량을 조절한다. 신장이나 간장애가 있는 환자에게는 주의하여 투여한다. 강력한 방사선 감수성 증강 인자이다.
pemetrexed	TS억제, DHFR 및 purine nucleotide합성억제	골수억제, 피부발진, 점막염, 설사, 피로, 손발증후군	신기능 장애가 심한 경우에 한해서 용량을 조절한다. 홍수나 복수가 있는 경우에는 반감기가 길어지며 엽산 결핍이 있을 경우 독성이 증가한다. 따라서 엽산과 Vitamin B12를 보충해 줄 필요가 있다.

2.1.1. 알킬화제

친전자성인 알킬화제는 전자가 풍부한 단백질, DNA, RNA와 공유결합을 형성하여 세포의 기능을 손상시킨다. 알킬화제는 화학적 구조와 공유결합을 형성하는 기전에 따라 분류한다. Cisplatin, pemetrexed가 이에 속한다.

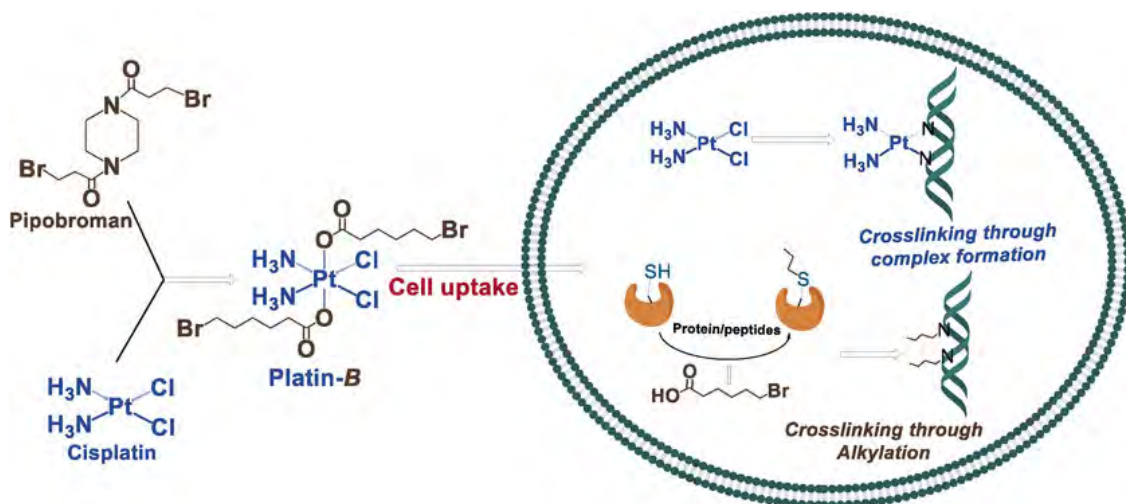


그림 1. Cisplatin의 alkylation 기전

출처: Pathak, R. K., & Dhar, S. (2016). Unique Use of Alkylation for Chemo-Redox Activity by a Pt(IV) Prodrug. Chemistry-A European Journal, 22(9), 3029-3036.

2.1.2. 튜불린 결합 약물(tubulin-binding drug)

빈카 알칼로이드(vinca alkaloids)와 택센(taxanes)이 포함되며, 식물에서 유래된 약물들이다. vinorelbine과 같은 빈카 알칼로이드는 튜불린에 결합하여 세포분열에 중요한 역할을 하는 미세소관(microtubule)의 형성을 저해한다. Paclitaxel, docetaxel과 같은 택센은 미세소관의 분해를 방지하여 정상 기능을 억제한다. 이들 항암제는 분열기에 작용하는 세포주기 특이적 항암제이다.

2.1.3. 대사억제제(antimetabolite)

대사억제제는 DNA나 RNA의 합성과정에 관련된 정상 핵산 대사체와 구조 유사성에 따라 DNA나 RNA에 정상적으로 포함되는 대사체로 잘못 인식되어 대체되거나 또는 핵심적인 효소의 촉매 부위에서 경쟁적으로 작용하여 세포를 파괴한다. DNA 합성단계인 합성기에서 최대 세포독성을 나타내므로 세포주기 특이적 항암제이다. Gemcitabine이 이에 속한다.

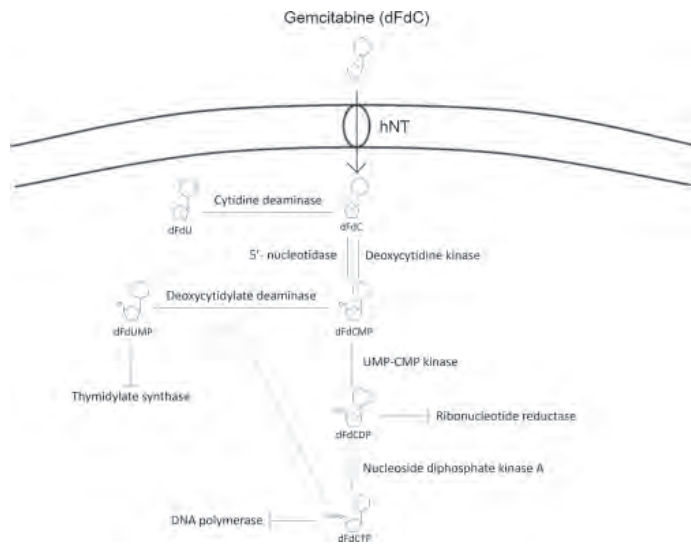


그림 2. 대표 대사억제제인 Gemcitabine 세포 내 대사 과정 및 이를 통한 DNA, RNA 저해 (hNT: human nucleoside transporter; dFdCMP: gemcitabine monophosphate; dFdCDP: gemcitabine diphosphate; dFdCTP: gemcitabine triphosphate; dFdU: 2',2'-difluoro-2'-deoxyuridine, dFdUMP: 2',2'-difluoro-2'-deoxyuridine monophosphate.)

출처: de Sousa Cavalcante, L., & Monteiro, G. (2014). Gemcitabine: metabolism and molecular mechanisms of action, sensitivity and chemoresistance in pancreatic cancer. European journal of pharmacology, 741, 8-16.

2.2. 표적항암요법

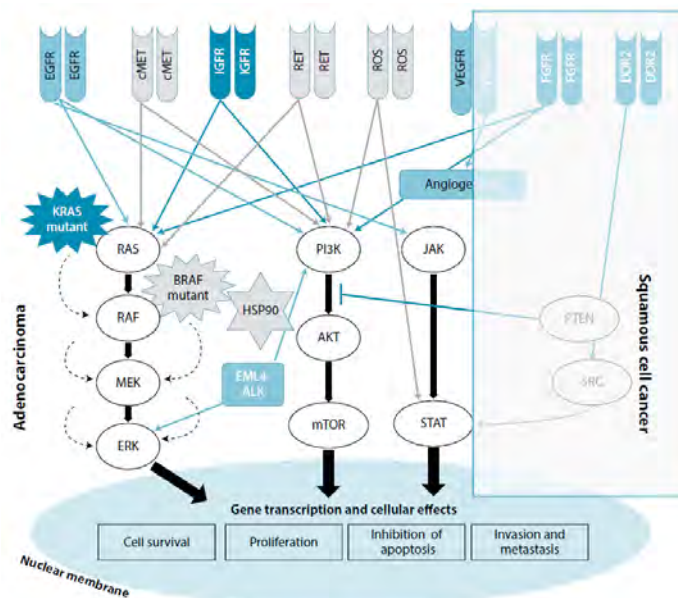


그림 3. 비소세포성 폐암(NSCLC)의 분자경로와 표적

출처: 한국임상약학회, 약물치료학 제5개정, 신일북스, 2021.

폐암에 사용하는 표적항암제로는 타이로신 키나제 수용체 종류인 상피세포 성장인자 수용체(EGFR)의 길항제로 작용하는 gefitinib, erlotinib과 혈관신생 길항제인 bevacizumab이 대표적이다. 기타 약물로는 ALK, ROS1, 및 MET를 표적으로 하는 crizotinib, ALK 및 IGF-1 receptor를 표적으로 하는 ceritinib, ALK 및 RET를 표적으로 하는 alectinib이 있다. [그림 3]은 비소세포성 폐암(NSCLC)의 분자경로와 잠재적인 표적을 보여주고 있다. 한편 afatinib, erlotinib, gefitinib, crizotinib, ceritinib 및 alectinib은 모두 경구 투여가 가능한 타이로신 키나제 길항제(Tyrosine kinase inhibitor, TKIs)로 폐암에 적응증을 갖고 있는 표적 약물들(TKIs)이다 [표 3].

표 3. 표적 항암제의 작용기전, 부작용, 사용 적응증과 주의사항

약물명	작용기전	부작용 적응증 및 주의사항
단일클론항체(MABS)		
Bevacizumab	혈관내피성장인자 (VEGF) 억제	Vascular endothelial growth factor (VEGF) 길항제로, 2006년에 절제 불가능한 국소 진행형, 재발성, 전이성 비-편평 상피세포성 폐암 치료에 미 FDA로부터 적응증을 허가받았다. 재발성, 전이성, 절제불가능성, 국소적으로 진행된 비편평 상피성 폐암의 경우 paclitaxel+carboplatin과의 병용요법이 제 1차 선택제이다. 통상적으로 15 mg/kg IV/90분, 3주 간격으로 투여한다(paclitaxel+carboplatin병용)
Cetuximab	표피성장인자 수용체 (EGFR) 억제	KRAS 야생형, EGFR를 표적으로 하는 단일클론 항체이며 최근에 cetuximab/cisplatin/vinorelbine regimen이 NCCN 지침에서 치료적 이익이 미미하다는 이유로 제외되었다.
Ramucirumab	혈관내피성장인자 수용체2(VEGFR2) 억제	Platinum기반 항암화학요법에 반응하지 않는 전이성 비소세포성 폐암에 docetaxel과의 병용요법으로 치료하며 10 mg/kg IV infusion/60분을 3주 간격으로 투여한다. 1등급 이상의 부작용을 경험한 환자의 경우에는 투여관련 부작용을 예방하기 위하여 dexamethasone+acetaminophen을 투여할 것을 권장한다.
경구용 타이로신 키나제 길항제(oral TKIs:Tyrosine kinase inhibitors)		
Afatinib	EGFR; ErbB1의 타이로신 키나제 활성 억제(제2세대 EGFR TKI)	EGFR deletion 또는 mutation (T790M mutation을 동반한 exon 19 deletions 또는 exon 21 substitution mutations)을 보이는 전이성 비소세포성 폐암의 1차 치료제이며 식전 1시간 또는 식후 3시간 공복 시에 40 mg을 경구 투여한다. 자외선 차단에 유의하며 설사가 났을 경우에는 충분한 수분을 섭취하며 경우에 따라서는 지사제 투여가 필요하다.
Erlotinib	EGFR의 타이로신 키나제 활성 억제 (1세대 EGFR TKI)	2004년에 다른 항암화학요법에 반응하지 않은 국소적으로 진행되거나 전이성 NSCLC 치료로 적응증을 미FDA로부터 허가받았다. EGFR exon 19 deletions 또는 exon 21 substitution mutations이 있는 비소세포성 폐암의 제 1차 치료제이며 150 mg을 식전 1시간 또는 식후 2시간 공복 시 복용한다. 자몽주스를 함께 먹지 말아야 하며 설사가 났을 경우에는 충분한 수분을 섭취하며 지사제가 필요하기도 하다.
Gefitinib		EGFR deletion 또는 mutation (exon 19 deletions 또는 exon 21 substitution mutations)을 보이는 진행성, 전이성 비소세포성 폐암의 1차 치료제이며 식사와 관계없이 250 mg을 경구 투여한다. 태아에게 위험하며 시력변화나 피부/눈의 황변이 있는 경우에는 의사에게 알리도록 한다.
Crizotinib	anaplastic lymphoma kinase (ALK)양성 타이로신 키나제 활성 억제(1세대 ALK TKI)	Anaplastic lymphoma kinase (ALK) 양성 전이성 또는 Reactive oxygen species 1 (ROS-1) 양성 전이성 비소세포성 폐암의 치료제이며 250 mg을 1일 2회 경구 투여한다.

약물명	작용기전	부작용 적응증 및 주의사항
Osimer-tinib	EGFR(T790M, L858R, exon 19 deletion)키나제 억제	EGFR sensitizing mutations 및 T790M mutations 두 개를 동시에 억제하는 TKI이다. 따라서 erlotinib, gefitinib, afatinib에 반응하지 않는 전이성 EGFR T790M mutation-양성 비소세포성 폐암에 대한 적응증을 미 FDA로부터 허가 받았으며 80 mg을 경구 투여한다. 피부반응을 예방하기 위한 조치가 필요하며 간질성 폐렴의 위험성이 있다.
Ceritinib	anaplastic lymphoma kinase (ALK), insulin-like growth factor 1 receptor, insulin receptor, ROS1키나제 억제(2세대 ALK TKI)	Crizotinib에 불내약성 또는 반응하지 않는 anaplastic lymphoma kinase (ALK) mutation 양성 전이성 비소세포성 폐암의 치료제이며 공복 시에 750 mg을 경구 투여한다. 자몽 주스와 병용을 피하며 태아에게 위험하다. 피부/눈의 황변이나 불규칙한 심장박동을 일으킬 수 있다.
Alectinib	anaplastic lymphoma kinase (ALK), RET키나제 억제(2세대 ALKTKI)	Crizotinib에 불내약성 또는 반응하지 않는 anaplastic lymphoma kinase (ALK) 양성 전이성 비소세포성 폐암의 치료제이며 600 mg을 1일 2회 경구 투여한다. 자외선 차단조치가 필요하며 복용중에는 피임을 하도록 한다.
Brigatinib	3세대 타이로신 키나제(ALK, ROS1, insulin-like growth factor-1 receptor, FLT-3)길항제	전이성 ALK양성 비소세포성 폐암 가운데 중앙 진행을 나타내거나 crizotinib에 불응성인 환자 치료제로서 초기 7일간 90 mg씩 1일1회 경구 복용한다. 치료 첫 1주일 동안에 새로 생긴 호흡기 증상(기침, 호흡곤란등)이 나타나면 즉시 의사에게 알리도록 하며 태아에게 위험하기 때문에 피임이 필요하다.
Dab-rafenib	3세대 타이로신 키나제(BRAF V600E, BRAF V600K, BRAF V600D, wild-type BRAF 및 CRAF 길항제)	전이성 BRAF V600E변이 비소세포성 폐암에 trametinib과 병용하는 치료제이며 이 약 150 mg 1일 2회를 trametinib 2 mg 1일 1회 경구투여와 병용하며 식후 2시간 또는 식전 1시간 전 공복에 복용한다. 캡슐을 열거나 부수거나 씹으면 안되며 이 약 복용중에는 적절한 피임을 하도록 한다. 발열, 안통, 비정상적인 출혈 등이 나타나면 즉시 의사에게 알리도록 한다.
ami-vantamab	백금 기반 화학요법 중 또는 후에 질병이 진행된 EGFR 엑손 20 삽입 돌연변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자의 치료. Mesenchymal-epithelial transition factor(MET)과 EGFR 모두를 표적으로 하는 inhibitor	기침, 변비, 구토 및 특정 혈액 검사의 변화. 환자에게 간질성 폐질환의 증상이 나타나면 리브르반트를 중단해야 하며, 간질성 폐질환이 확인되면 영구적으로 중단해야 한다. 치료 중 및 치료 후 2개월 동안 태양 노출을 제한해야 한다. Rybrent는 시력에 문제를 일으킬 수 있다. Rybrent는 또한 임신부에게 투여 시 태아에 해를 끼칠 수 있다. 따라서 치료를 시작하기 전에 가임 여성의 임신 상태를 확인해야 한다.

2.3. 면역치료제

면역체계의 중요한 역할부분은 정상세포와 이종세포(특히, 암세포)를 구별짓는 능력이며 이는 정상세포는 유지하고 이종세포를 공격하는 것이다. 이를 위하여 체내 방어시스템은 면역체계 내의 특정 분자인 checkpoints를 사용하게 된다. 암세포 역시 면역체계의 공격으로부터 자신을 보호하기 위해서 checkpoints를 활용하여 T세포의 정보 전달을 억제하게 되는데, 이를 표적으로 하는 것이 면역관문 억제제 (immune checkpoint inhibitor)이다. 주로 Programmed death-1 (PD-1), programmed cell death-ligand 1 (PD-L1)과 Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) 이 체크포인트 단백질로 분류되고, 이를 억제함으로써 종양세포 뿐 아니라 종양주위세포

와 종양미세환경을 조절하여 그 효과를 나타낸다. [그림 4]는 CTLA-4, PD-1 및 PD-L1 의 면역치료제의 표적 경로를 보여주고 있다.

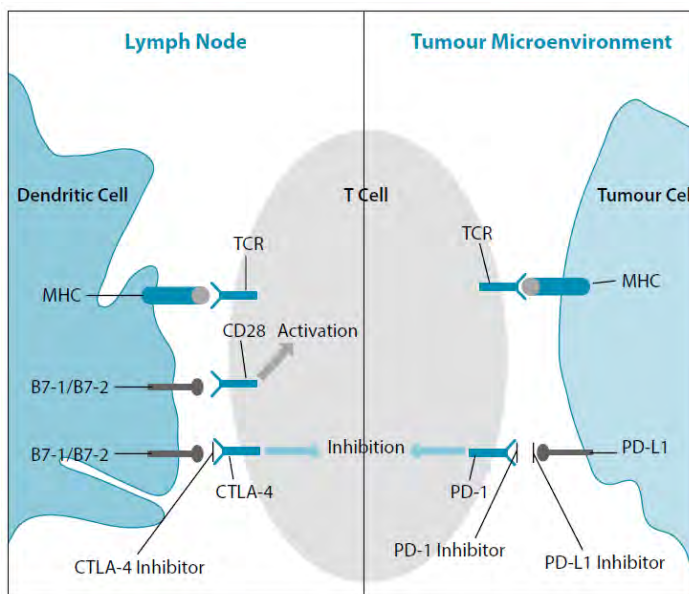


그림 4. CTLA-4와 PD-1의 면역치료제의 표적 경로 (Major histocompatibility complex (MHC), T cell receptor (TCR), B7-1 (CD80), B7-2 (CD86))

출처: Vishal Boolell, Muhammad Alamgeer, David N. Watkins, Vinod Ganju. The Evolution of Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer, Cancers 2015, 7(3), 1815-1846

2.3.1. PD-1와 PD-L1 저해제

PD-1은 활성화된 T세포 표면에 나타나는 checkpoint 단백질이며, PD-1은 원래 T세포가 정상세포를 공격하는 것을 막는 기능을 한다. 그러나 암세포는 PD-1에 결합하는 물질인 PD-L1을 발현시켜 면역세포가 자신을 유해한 세포로 인식하지 못하도록 속이는 역할을 한다. 일부 암종의 경우에는 과잉의 PD-L1을 갖고 있어서 면역체계를 교란시켜 암세포의 회피기능을 유지시켜 준다. 항 PD-1 면역치료제는 T 세포의 PD-1 수용체에 결합하여 종양세포의 PD-1 리간드(PD-L1)와 면역세포의 PD-1 수용체가 결합하는 것을 막아 최종적으로는 암세포의 회피기능을 억제하여 활성화된 T 세포가 종양세포를 공격하는 기전을 회복하게 된다. PD-1을 표적으로 하는 단일클론 항체로는 pembrolizumab, nivolumab이 시판 중이며, PD-L1 길항제로는 atezolizumab 등이 사용 중에 있다[표 3].

2.3.2. CTLA-4 저해제

CTLA-4 역시 활성화된 세포독성 T-세포에 의해 나타나서 T-세포를 억제하는 역할을 하는 T세포의 또 다른 단백질의 하나이다. CTLA-4를 표적으로 하는 약물로는 2011년 최초의 면역 관문억제제

인 ipilimumab이 시판 중이며 T-세포의 항종양 효과를 증폭시킨다. 최근에 실시한 Paclitaxel/carboplatin 병용요법에 ipilimumab을 추가한 임상 2상 시험에서 편평상피 세포암에서 무진행 생존율의 개선 효과를 보여 주었다. 그러나 이 약물들은 T 세포의 활성화 증식 등 면역체계에 대한 영향 때문에 치명적인 부작용이 나타나며 PD-1이나 PD-L1 표적 약물과 비교해도 훨씬 더 심각한 것으로 알려져 있기에 비소세포성 폐암에 단독요법보다는 Tumor mutational burden (TMB)이 높은 경우 nivolumab+ipilimumab 복합치료를 사용할 수 있다 [표 4]. **DI**

표 4. 면역 항암제의 작용기전, 부작용, 사용 적응증과 주의사항

약물명	작용기전	부작용, 적응증 및 주의사항
면역치료제(Immunotherapy)		
Nivolumab	Programmed cell death 1 (PD-1) receptor 길항제	Platinum 기반의 1차 요법 후에 반응을 하지 않는 전이성 비소세포성 폐암 환자의 후속요법제이다. 특히 EGFR 또는 ALK 양성 치료제에 반응하지 않은 경우에 투여한다. 투여 관련 부작용이 발생한 경우에는 고용량의 스테로이드를 투여해야 하며 중증도가 높은 위험성인 폐렴이나 면역반응성 부작용이 나타나는 경우에는 투여를 중지해야 한다.
Pembrolizumab		Platinum 기반의 항암화학요법에 실패한 전이성 PD-L1 양성 비소세포성 폐암의 치료제이며 보통 2 mg/kg IV/30분을 3주 간격으로 투여한다. 투여 관련 부작용이 발생한 경우에는 고용량의 스테로이드를 투여해야 하며 중증도가 높은 위험성이 폐렴이나 면역반응성 부작용이 나타나는 경우에는 투여를 중지해야 한다.
Atezolizumab		백금기반 화학요법제의 치료 중 또는 치료 이후에 질병이 진행된 국소전이성 또는 전이성 비소세포성 폐암의 치료제이며 확장병기의 소세포성 폐암의 경우 1,200 mg/IV를 60분간격에 걸쳐서 투여해야 하며 내약성이 확인되면 이후부터는 30분간에 걸쳐서 투여 가능하다.
Ipilimumab	Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) receptor 길항제	비소세포성 폐암에서 단독요법보다는 Tumor mutational burden (TMB)이 높은 경우 nivolumab+ipilimumab 복합치료를 사용할 수 있다.

참고문헌

1. 한국임상약학회. 약물치료학 제5개정. 신일북스, 2021
2. Pathak, R. K., & Dhar, S. (2016). Unique Use of Alkylation for Chemo-Redox Activity by a PtIV Prodrug. Chemistry-A European Journal, 22(9), 3029-3036.
3. Hevia, L. G., & Fanarraga, M. L. (2020). Microtubule cytoskeleton-disrupting activity of MWCNTs: applications in cancer treatment. Journal of Nanobiotechnology, 18(1), 1-11.
4. de Sousa Cavalcante, L., & Monteiro, G. (2014). Gemcitabine: metabolism and molecular mechanisms of action, sensitivity and chemoresistance in pancreatic cancer. European journal of pharmacology, 741, 8-16.
5. Kim, G., Ko, Y.T. Small molecule tyrosine kinase inhibitors in glioblastoma. Arch. Pharm. Res. 43, 385-394 (2020).
6. Vishal Boolell, Muhammad Alamgeer, David N. Watkins, Vinod Ganju. The Evolution of Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer, Cancers 2015, 7(3), 1815-1846

약품 정보

Dacomitinib



류 예 진
분당서울대학교병원

가톨릭대학교 약학과 졸업
분당서울대학교병원 레지던트 약사 수료
● 분당서울대학교병원 약제부 특수조제팀 항암조제파트



Dacomitinib tab 15 mg, 30 mg, 45 mg (비집프로정)

비집프로정(성분명: Dacomitinib)은 상피세포 성장인자 수용체(EGFR) 엑손 19 결손 또는 엑손 21 L858R 치환 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 1차 치료 목적으로 사용되는 경구용 표적 치료 항암제이며, EGFR/HER1/HER2/HER4을 비가역적으로 억제하는 tyrosine kinase inhibitor로 작용한다.

EGFR 활성 변이가 있는 비소세포폐암 환자 452명을 대상으로 한 임상 연구에서 1차 치료로 dacomitinib을 투여한 환자군이 gefitinib 투여군에 비해 무진행 생존기간(PFS, progression free survival)이 통계적으로 유의하게 연장되었다(14.7개월 vs. 9.2개월). 또한 인종에 따른 subgroup analysis 결과 아시아인과 비 아시아인에서 무진행 생존기간의 위험비는 각각 0.509 (95% CI² 0.391-0.662) 및 0.889 (95% CI 0.568-1.391)로 아시아인에서 우수한 효과를 보였다(Lancet oncology, 2017).

비집프로정은 2018년 9월 미국에서 FDA 승인, 유럽에서 2019년 4월에 EMA 승인을 받았으며 국내에서는 2020년 2월에 식품의약품안전처 허가 후 7월에 급여로 등재되었다.

성상은 파랑색의 양면이 볼록한 원형 필름코팅정이며, 15mg 함량은 'DCB 15', 30mg 함량은 'DCB 30', 45mg 함량은 'DCB 45' 표시가 되어 있다.

약품정보

1. 성분명

- Dacomitinib

2. 함량/규격

- 15 mg: Dacomitinib hydrate 15.576 mg (dacomitinib으로 15 mg)
- 30 mg: Dacomitinib hydrate 31.153 mg (dacomitinib으로 30 mg)
- 45 mg: Dacomitinib hydrate 46.729 mg (dacomitinib으로 45 mg)

3. 포장단위, 약가

- 15 mg: 30 tab/box, 16,052 원/tab
- 30 mg: 30 tab/box, 25,684 원/tab



<15mg>

<30mg>

<45mg>

¹ HER= human epidermal growth factor receptor

² CI= confidence interval

- 45mg: 30 tab/box, 32,105 원/tab

4. 약리작용

- Tyrosine kinase inhibitor: EGFR/HER1/HER2/HER4 비가역적 억제제

5. 효능/효과

- 상피세포 성장인자 수용체(EGFR) 엑손 19 결손 또는 엑손 21 L858R 치환 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포 폐암(NSCLC) 환자의 1차 치료

6. 용법/용량

- 음식물과 상관없이 매일 같은 시간에 1일 1회 45 mg
- 환자 개개인의 내약성과 안전성에 근거하여 30 mg → 15 mg로 용량 조절
- 신장장애 환자
 - 경증 또는 중등도의 신장장애 환자($\text{CrCl} \geq 30 \text{ mL/min}$): 용량 조절 필요하지 않음
 - 중증의 신장장애 환자($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$): 자료 없음
- 간장애 환자
 - 경증~중등도 간장애(Child-Pugh A, B) 환자: 용량 조절 불필요
 - 중증 간장애(Child-Pugh C) 환자: 시작용량은 1일 1회 30mg으로 조절
- 소아: 소아(만 18세 미만)에 대한 안전성과 유효성 확립 안됨
- 고령자: 고령자(만 65세 이상)에서 이 약의 시작용량 조절은 필요치 않음

7. 이상반응

- 매우 흔한 이상반응
 - 위장관: 설사(88.6%), 구내염(71.8%), 구역(20.4%)
 - 피부 및 피하조직: 발진(79.2%), 손발톱 장애(65.5%), 피부건조(33.3%), 탈모(23.1%), 가려움(22.4%)
 - 대사 및 영양: 식욕감퇴(31.8%),
 - 눈: 결막염(24.7%)
 - 검사: 아미노 전이효소 증가(22.0%), 체중감소(24.3%)
- 심각한 이상반응
 - 위장관: 설사(2.0%)
 - 호흡기: 간질성 폐질환(1.2%)
 - 피부 및 피하조직: 발진(1.2%)
 - 대사 및 영양: 식욕감퇴(1.2%)

8. 약물상호작용

상호작용 결과	대상 약물	고려사항
Dacomitinib의 혈중농도 감소	· Proton pump inhibitor	7일간 rabeprazole 1일1회 40mg 병용은 dacomitinib의 C _{max} 및 AUC _{0-96h} , AUC _{inf} 를 각각 약 51% 및 39%, 29% 감소시켰으므로 병용 금기
	· H ₂ -antagonist · 제산제	필요에 따라 사용 가능하나 H ₂ -antagonist 투여의 6시간 전 또는 투여의 최소 10시간 이후 투여
CYP2D6에 의해 대사되는 다른 약물의 노출 증가	· CYP2D6에 의해 대사되는 약물: dextromethorphan	Dextromethorphan과 병용 시 dextromethorphan의 평균 노출은 약 874% 증가함. 주로 CYP2D6에 의해 대사되는 약물과의 병용투여는 피해야 하며 만일 병용투여가 필요한 경우 권장용량은 각 약물의 설명서를 따라야 함.
위장관 P-gp, 전신 및 위장관의 유방암내성단백질(BCRP), 유기 양이온수송체(OCT)1의 활성 억제		시험관내(in vitro) 자료

C_{max}=최고 혈중농도, AUC_{0-96h}=0~96시간까지의 혈중농도 곡선하면적, AUC_{inf}= 0-∞의 혈중농도 곡선하면적, CYP2D6=Cytochrome P450 2D6
P-gp= P-glycoprotein

9. 신중투여

- 간질성 폐질환/간질성 폐렴 병력이 있는 환자: 폐 증상(예: 호흡곤란, 기침, 발열)의 급성 발현이나 설명되지 않는 악화가 나타난 모든 환자들을 주의 깊게 평가해야 함. 이러한 증상을 검사하는 동안 이 약 투여를 잠정 중단해야 함. 간질성 폐질환/간질성 폐렴이 확인되면 이 약 투여를 영구 중단하고, 필요에 따라 적절한 처치를 시작해야 함.

10. 금기

- 이 약의 주성분 또는 첨가제에 과민증이 있는 환자
- 이 약은 유당을 함유하고 있으므로 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), 총 유당분해 효소 결핍증(total lactose deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수 장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 됨.

11. 일반적 주의

- EGFR 변이상태의 평가
 - 환자의 EGFR 변이상태를 평가 시, 위음성 또는 위양성 결과를 피하기 위해 잘 검증되고 견고한 방법을 선택하는 것이 중요
- 설사
 - 이 약 투여 중 중증 설사를 포함한 설사가 매우 흔하게 보고됨. 설사는 신장에 유무와 상관없이 탈수를 초래할 수 있으며, 이는 적절히 처리되지 않으면 치명적일 수 있음.

- 이 약 투여 시작 후 2주 내에 설사의 첫 징후가 나타나면 지사제 투여와 적절한 수분보충 등의 방법으로 사전관리를 시작해야 함. 이 약의 투여중단 및/또는 용량감소가 필요할 수 있음.
- 피부관련 이상반응
 - 이 약을 투여받은 환자에서 발진, 홍반성 및 박탈성 피부상태가 보고됨.
- 간독성 및 아미노 전이효소 증가
 - 이 약을 투여하는 동안 아미노 전이효소 증가가 보고됨. 매일 이 약 45mg을 투여받은 NSCLC 환자들 중 4명의 환자(1.6%)에서 간독성이 보고되었으므로 주기적인 간기능 검사가 권장됨. 이 약을 투여하는 동안 중증의 아미노 전이효소 상승이 나타난 경우 투여를 중단해야 함.
- 시토크롬 P450 (CYP) 2D6에 의해 대사되는 약물
 - 이 약은 CYP2D6에 대사되는 다른 약물의 노출을 증가시킬 수 있음. 필요한 경우를 제외하고 주로 CYP2D6에 의해 대사되는 약물과의 병용투여는 피해야 함.
- 기타
 - 이 약과 프로톤 펌프 저해제(PPIs)의 병용투여는 피해야 함.
- 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향
 - 이 약은 운전 및 기계사용 능력에 경미한 영향을 미침.

12. 임부/수유부

- 가임여성/피임: 가임여성은 이 약을 투여하는 동안 임신을 피해야 함. 이 약을 투여 중인 가임여성은 투여 중 및 투여 완료 후 적어도 17일 동안(5회의 반감기) 적절한 피임법을 사용해야 함.
- 임부: FDA category C, 임부에서 이 약의 사용에 대한 자료가 없음. 이 약의 작용기전에 근거하면 이 약은 임부에 투여시 태아에게 위해할 수 있음. 임신 중에 이 약을 투여해서는 안 됨.
- 수유부: 이 약 및 그 대사체가 모유로 이행되는지는 알려져 있지 않음. 많은 약물이 모유로 분비되고, 모유로 이 약에 노출된 영·유아에게 중대한 이상반응의 가능성이 있으므로 이 약을 복용하는 동안 모유수유를 하지 않도록 주의해야 함.

13. 저장방법

- 기밀용기, 실온보관(1~30℃)

14. 보험기준

- 주요 암종별 항암요법

구분	세부인정기준 및 방법		
2. 비소세포 폐암 [2군 항암제를 포함한 요법]	3. 고식적요법(palliative) 가. 투여단계: 1차(first-line)		
	연번	항암요법	투여대상
	23	dacomitinib	EGFR 활성 돌연변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성

유사제제 비교

상품명		비집프로정 (Vizimpro®)	이레사정 (Iressa®)	타그리소정 (Tagrisso®)	타세바정 (Tarceva®)	지오텐트립정 (Giotrif®)
성분·함량· 제형		Dacomitinib 15 mg, 30 mg, 45 mg tab	Gefitinib 250 mg tab	Osimertinib 40 mg, 80 mg tab	Erlotinib 100 mg, 150 mg tab	Afatinib 20 mg, 30 mg, 40 mg tab
약리작용		Tyrosine kinase inhibitor				
		EGFR/HER1/HER2/ HER4 선택적 억제제	EGFR 선택적 억제제		EGFR/HER2 선택적 억제제	EGFR/HER2/HER4 선택적 억제제
효능·효과		1. EGFR 활성 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포 폐암의 1차 치료				
		-	-	2. 이전에 EGFR-TKI 로 치료받은 적이 있는 EGFR 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비 소세포 폐암	2. 이전 화학요법에 실 패한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 3. 젠시타빈과 병용하 여 국소 진행성, 수술 불가능 또는 전이성 췌 장암의 1차 치료	2. 백금 기반 화학요법 투여 중 또는 투여 이후 진행된 국소 진행성 또 는 전이성 편평조직 비 소세포 폐암
용량·용법		1일 1회 45 mg, 식사와 관계없이 복용	1일 1회 250 mg, 식사와 관계없이 복용	1일 1회 80 mg, 식사와 관계없이 복용	1일 1회 150 mg, 식전 1시간 또는 식후 2시간에 복용	1일 1회 40 mg, 식전 1시간 또는 식후 3시간에 복용
이상반응		설사, 발진, 구내염, 손발 톱 장애, 피부건조, 식욕감 퇴, 결막염, 체중감소, 탈 모, 가려움, 아미노 전이효 소 증가, 구역	설사, 피부 반응(발진, 여드름, 피부 건조, 소 양증)	설사, 발진, 손발톱주 위염, 피부 건조, 구 내염	발진, 오심, 구토, 설 사, 피로감, 호흡 곤 란, 기침	설사, 피부관련 이상사 례, 구내염, 손발톱 주 위염
급여기준		1차 치료제	1차, 2차 치료제	2차 치료제	1차 치료제	1차 치료제
상호작용		CYP2D6 기질	CYP3A4 기질			P-glycoprotein 기질
약가 (원)	단위	15 mg: 16,052 원/tab 30 mg: 25,684 원/tab 45 mg: 32,105 원/tab	31,915 원/tab	40 mg: 116,563 원/tab 80 mg: 217,782 원/tab	100 mg: 26,445 원/tab 150 mg: 29,781 원/tab	20 mg: 31,396 원/tab 30 mg: 39,242 원/tab 40 mg: 45,744 원/tab
	일	16,052 - 32,105 원	31,915 원	217,782 원	29,781 원	31,396 - 45,744 원
제조/판매		Pfizer	AstraZeneca	AstraZeneca	Roche	Boehringer Ingelheim

환자 복약지도

1. 비집프로정은 어떤 약인가요?

- 암세포 증식과 전이에 영향을 미치는 EGFR을 억제하는 표적 항암치료제입니다.

2. 이 약은 어떻게 복용하나요?

- 성인은 권장용량으로 1일 1회 45mg을 매일 일정한 시간에 복용합니다. 개인의 내약성과 안전성에 따라 30mg, 15mg로 감량할 수 있습니다.

3. 이 약을 신중 투여해야 하는 사람은 누구인가요?

- 간질성 폐질환/간질성 폐렴 병력이 있는 환자
- Dacomitinib과 약물 상호작용이 있는 약물의 병용 투여가 필요한 환자

4. 이 약을 복용하는 동안 주의해야 할 점은 무엇인가요?

- 반드시 경험있는 의사의 지시 및 감독 하에 투여합니다.
- 위산이 적어지면 약효가 감소할 수 있으므로 위산분비를 강력하게 억제하는 약물(프로톤 펌프 차단제)의 병용을 피하도록 합니다. 제산제나 H2-차단제류의 위장약은 필요에 따라 시간간격을 두고 복용 가능합니다.
- 다른 치료가 필요할 때 '비집프로 복용 중'임을 반드시 알립니다.

5. 이 약을 복용하는 동안 발생할 수 있는 부작용과 이에 대한 대처법은 무엇인가요?

- 설사가 나타날 수 있습니다. 증상이 심하면 전문가와 상의합니다.
- 피부가 건조해질 수 있으므로 예방을 위해 보습제를 사용합니다.
- 햇빛에 노출될 경우 발진 등이 나타날 수 있으므로 보호복과 자외선 차단제를 사용합니다.
- 황달 등 간기능 이상징후가 나타날 경우에는 전문가와 상의합니다.

6. 복용을 잊었을 때는 어떻게 하나요?

- 복용을 잊은 경우 추가 용량을 복용해서는 안 되며, 다음날 정해진 시간에 처방된 용량을 복용하도록 합니다.

과량 투여시의 처치

- 1일 1회 45mg을 초과하는 용량에서 관찰된 이상반응은 주로 위장관, 피부 및 전신(예: 피로, 권태감, 체중감소) 관련이었음.

- 이 약의 알려진 해독제는 없음. 이 약 과량투여의 처치는 대증요법과 일반적인 보조요법으로 구성되어야 함. DI⁺

참고문헌

1. 식약처 의약품정보방 (<http://ezdrug.kfda.go.kr>) - 비짐프로 제품설명서
2. 건강보험심사평가원 (<http://www.hira.or.kr>) - 비짐프로 급여기준정보
3. Micromedex (<http://www.micromedex.com>)
4. UpToDate (<http://www.uptodate.com>)
5. Dacomitinib versus Gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive NSCLC (ARCHER 1050): a randomized, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2017 Nov;18(11):1454-1466

부작용 사례 대처법

비집프로정의 부작용 예방 및 대처



김 예 은
숙명여자대학교 약학대학

1. 비집프로정 개요

비집프로정(Vizimpro®, 성분명 Dacomitinib 15, 30, 45mg)은 EGFR의 exon 19 deletion(del19) 또는 exon 21 missense mutation(L858R) 변이가 있는 국소 진행형 또는 전이성 비소세포 폐암(NSCLC) 환자에 대한 1차 치료제이다. 제 2세대 EGFR-TKI 표적항암제로서 exon 19 및 21 변이 EGFR을 포함한 사람 상피세포 성장인자 수용체(EGFR, HER1, ErbB1), HER2 수용체(ErbB2), HER4 수용체(ErbB4)에 선택적 및 비가역적으로 결합하여 변이로 인해 활성화된 신호 전달 경로에 대하여 정밀하고 장기적인 억제효과를 나타낸다.

분자유전학적 검사로 EGFR 변이상태가 확인된 환자에게 병의 진행이나 수용불가한 독성이 발생하기 전에 투여해야 한다. 경구제형으로 매일 같은 시간에 물과 함께 삼켜야 하고 식사와 무관하게 투여할 수 있다. 권장 시작용량은 1일 1회 45mg이고, 이상반응에 따라 1차(30mg), 2차(15mg) 용량조절이 필요하다.

비집프로정은 한국화이자제약에서 생산 및 유통 중인 신약으로서 2018년 9월 27일에 미국식품의약국(FDA), 2019년 4월 2일에 유럽의약품감독국(EMA)으로부터 승인받았으며 국내는 2020년 2월 14일에 식품의약품안전처로부터 최종 허가를 받아 급여목록에 등재되었다. 비집프로정은 미국종합암 네트워크(NCCN)와 유럽의료종양학회(ESMO) 가이드라인에서 민감성 EGFR 양성진행성, 전이성 NSCLC 제1차 치료에 각각 'Category 1', 'I, B' 등급으로 권고되어 있다.

비집프로정은 EGFR 민감성 변이 비소세포 폐암 치료의 선택권을 넓혔다는 점에서 의미가 있다. 유사 제제로 1세대 이레사(Iressa®, 성분명 Gefitinib), 타쎬바(Tarceva®, 성분명 Erlotinib)와 2세대 지오텍(Giotrif®, 성분명 Afatinib) 그리고 3세대 타그리소(Tagrisso®, 성분명 Osimertinib)가 있으나 EGFR 민감성 변이 비소세포 폐암은 1, 2세대 EGFR-TKI 치료 후 높은 확률로 제 2차 돌

연변이(T790M)로 인한 획득내성이 발생할 수 있으므로 제 1차 치료제의 다양한 선택지는 표적 항암효과를 지속시키는 데 중요한 요소가 된다.

2. 비집프로정의 부작용 예방 및 대처

비집프로정의 제 3상 임상시험(ARCHER 1050, A7471017)에서 확인된 부작용은 종류가 다양하고 용량감소와 추가적 약물치료가 필요하거나 즉각 투여중지가 필요한 중대한 이상반응 및 악화증상 등의 위험이 높았다. 가장 흔하게 발생한 이상반응은 설사(88.6%), 발진(79.2%), 구내염(71.8%), 손발톱장애(65.5%), 피부건조(33.3%) 등이며 그 외 식욕감퇴, 결막염, 체중감소, 탈모, 가려움, 아미노 전이효소 증가, 구역 등이 있었다. 용량감소가 필요했던 가장 빈번한(>5%) 이상반응은 발진(32.2%), 손발톱장애(16.5%), 설사(7.5%)였고, 가장 빈번하게($\geq 1\%$) 보고된 중대한 이상반응은 설사(2.0%), 간질성 폐질환(1.2%), 발진(1.2%), 식욕감퇴(1.2%) 등이었다. 영구적인 투여중단이 필요했던 가장 흔한(>0.5%) 이상반응은 발진(2.4%), 간질성 폐질환(2.0%)이었다.

따라서 비집프로정을 투여할 때 부작용이 발생하면 즉시 적절한 조치를 취하도록 환자의 활력징후와 임상상태를 관찰하면서 모든 환자에서 모니터링을 시행해야 하고, 필요 시 관리지침에 따라서 용량을 조절해야 한다. 설사, 피부 관련 이상반응, 구내염 및 손발톱장애의 경우 CTCAE 등급에 따라 대처법이 다르다(하단의 표 참고). 비집프로정 투여 후 발생하는 주된 부작용에 대한 예방 및 대처 방법과 주의사항은 다음과 같다.

첫째, 폐에 염증이 생기는 간질성 폐질환이 발생하면 치명적이므로 즉각 투여를 중단해야 한다. 주기적인 폐기능 검사가 필요하며 환자에게 호흡곤란, 숨참, 기침 또는 발열 증상이 발생하면 즉시 의료진에게 알리도록 복약지도한다.

둘째, 설사가 발생하면 즉시 치료해야 한다. 비집프로정을 투여하기 시작한 후 2주 내 설사의 첫 징후가 나타나면 지사제 투여와 적절한 수분보충 등으로 사전관리를 시작해야 하고 묽은 배변이 12시간 동안 중단될 때까지 지속한다. 로페라미드 같은 지사제를 투여하고, 필요 시 허가된 최고 권장용량까지 증량한다. 약의 투여중단 및/또는 용량감소가 필요할 수 있다. 환자들은 적절한 경구 수분공급이 유지되어야 하고, 탈수 환자에게는 정맥 내 수액과 전해질 투여가 필요할 수 있다.

셋째, 피부발진이 발생하면 조기치료가 중요하므로 발진이 시작되면 의료진에게 알리도록 복약지도한다. 피부건조를 예방하기 위해 보습제 처치를 시작하고, 발진이 나타나면 국소적으로 항생제, 피부연화제 및 스테로이드 처치를 시작한다. 박탈성 피부 환자에게는 경구용 항생제와 국소용 스테로이드 사용을 시작한다. 이들 중 어느 것이라도 질환이 중증도 2등급 이상으로 악화되면 광범위 경구 또는 정맥 투여 항생제의 추가를 고려한다. 햇빛에 노출되는 부위에서는 발진, 홍반성 및 박탈성 피부가 나타나거나 악화될 수 있다. 따라서 햇빛에 노출 전, 환자에게 보호복과 자외선 차단제의 사용을 권고한다.

넷째, 구내염과 손발톱장애가 발생할 수 있고 이는 설사, 피부 관련 이상반응과 마찬가지로 CTCAE 등급에 따라 권고되는 대처방안이 상이하다. 두 경우 모두 1, 2등급일 경우에는 용량조절 없이 치료를 이어갈 수 있으나, 항생제와 스테로이드의 추가 치료가 필요하며 3등급인 경우 투여를 일시 중단하고

추가적 약물요법을 시행해야 한다.

마지막으로, 주기적으로 간 기능을 검사한다. 중증의 아미노 전이효소 상승이 나타난 경우 투여를 중단해야 한다. 환자에게는 피부 또는 눈 흰자가 노랗게 되는 경우, 짙은 색 또는 갈색 소변, 밝은 색 대변 증상이 나타난 경우 의료진에게 즉시 알리도록 복약지도한다.

부작용	대처 방안
간질성 폐질환 간질성 폐렴	- 간질성 폐질환/간질성 폐렴이 확인된 경우 약 투여 영구중단
설사	- 1등급: 지사제(예: 로페라미드 4 mg) 투여시작 및 설사 중에는 충분한 수분섭취 권고 - 2등급: 지사제(예: 로페라미드 4 mg, 디페녹실레이트/아트로핀) 투여시작 및 설사 중에는 충분한 수분섭취 권고, 24시간 내 완화되지 않으면 약 투여 일시중단 - 3등급 이상: 약 투여 일시중단 후 지사제 투여 및 충분한 경구 수분섭취 또는 정맥 내 수액공급, 1등급 이하로 회복 시 용량 한 단계 감소시켜 투여를 재개
피부 관련 이상반응	- 1등급 발진/홍반성 피부: 항생제, 국소 스테로이드 및 피부연화제 치료 - 1등급 박탈성 피부: 항생제, 국소 스테로이드 치료 - 2등급: 경구 항생제 및 국소 스테로이드 치료와 추가적 처치, 치료 후 72시간 지속 시 약 투여 일시중단, 1등급 이하로 회복 시 동일용량 투여 재개하거나 한 단계 용량 감소 - 3등급 이상: 약 투여 일시중단 후 광범위 경구/정맥 항생제 및 국소 스테로이드 치료 또는 지속 및 추가적 치료, 1등급 이하로 회복 시 용량 한 단계 감소시켜 투여 재개
구내염	- 1등급: 용량조절 필요 없음, 트리암시놀론이 함유된 치약으로 1일 2~3회 양치 - 2등급: 용량조절 필요 없음, 트리암시놀론이 함유된 치약으로 1일 2~3회 양치하고 경구용 항생제(예: 에리스로마이신 250~350 mg 1일 1회 또는 미노사이클린 50 mg 1일 1회 투여) - 3등급 이상: 투여 일시중단, 2등급 이하로 회복 시 용량 한 단계 감소시켜 투여 재개, 칼로리 섭취가 감소한 경우 영양상담 고려, 국소 마취제 또는 전신 진통제 투여 추가를 고려, 국소 스테로이드 치료
손발톱장애	- 1등급: 용량조절 필요 없음, 국소용 항생제(예: 클린다마이신 1%, 에리스로마이신 1%), 경구용 항생제 또는 국소용 스테로이드 치료 - 2등급: 용량조절 필요 없음, 질산은 치료를 고려 - 3등급: 투여 일시중단, 2등급 이하로 회복 시 용량 한 단계 감소시켜 투여 재개, 국소 스테로이드 및 전신 항균요법 치료, 질산은 치료를 고려 - 치료시작 1주일 내 회복되지 않을 시 균/진균 감염진단을 위한 조직검사 고려

3. 맺음

비집프로정은 제 2세대 EGFR-TKI 표적 항암 치료제로 제 1세대 약제보다 무진행 생존기간(PFS)이 더 길게 유지되는 효과를 나타내고 제 1차 치료 선택의 폭을 넓힘으로써 제 2차 돌연변이로 인한 내성 발생을 감소에 기여한다. 그러나 전반적으로 중대한 이상반응과 증상 악화 및 삶의 질 저하의 위험이

더 크다는 문제가 제기되고 있다. 따라서 약사는 복약지도를 통해 비짐프로정을 복용 중인 환자에게 나타날 수 있는 부작용 및 예상 발현시기에 대해 인지시키고, 약물 모니터링을 통해 징후 발생 시 즉각적 대처를 가능케 함으로써 환자의 안전을 확보하는 것이 무엇보다 중요하다. 

참고문헌

1. KIMS 온라인. www.kimsonline.co.kr
2. 대한민국 식품의약품안전처: 비짐프로정 45밀리그램(다코미티닙수화물) 제품허가정보
3. Micromedex (<http://www.micromedex.com>)
4. Lexicomp (<http://online.lexi.com/>)
5. NCCN Guidelines, Non-Small Cell Lung Cancer, v.3. 2020.
6. ESMO Guidelines, Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Updated version. 2020
7. Pfizer. Vizimpro: A Guide to Treatment
8. IQWiG. (2019) Dacomitinib (Vizimpro) for the treatment of advanced lung cancer: Overview
9. Zhou Q, Wu Y, Corral J, Nakagawa K, Garon E, Sbar E, Mok T. Management of common adverse events related to first-line dacomitinib use in EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: A pooled safety analysis. *Future Oncology* 2019;15(13):1481-91.
10. Ceclia B, Alessandro LI, Marcello T, Elisa G, Godefridus JP. Is there a role for dacomitinib, a second-generation irreversible inhibitor of the epidermal-growth factor receptor tyrosine kinase, in advanced non-small cell lung cancer?, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2020;21(11):1287-98.

임상현장 핫이슈



비소세포폐암 치료제 ‘렉라자’, 효과·안전성 재확인 LASER201 1/2상 임상 결과 흉부종양학회지(JTO) 4월호 게재



조병철 교수

국산 신약 31호 ‘렉라자(레이저티닙)’는 지난 2021년 1월 식품의약품안전처로부터 이전에 상피세포 성장인자 수용체(EGFR, Epidermal Growth Factor Receptor) 티로신 인산화효소 억제제(TKI, Tyrosine Kinase Inhibitor)로 치료받은 적이 있는 EGFR T790M 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포 폐암 환자의 치료를 목적으로 조건부 허가를 받았다. 그리고 같은 해 7월부터 보험 급여가 적용되면서 출시 1년도 채 되지 않는 시점에 국내 70개 이상 대부분의 병원 처방 약제 리스트에 오르는 등 기록을 세우고 있다.

뒤이어 2022년 4월 렉라자의 허가 근거가 된 LASER201 임상 최신 결과가 국제폐암연구협회(IASLC)의 공식 학회지인 흉부종양학회지(JTO, Journal of Thoracic Oncology)에 게재된 데 이어 JTO 4월호 저널로 공개됨에 따라 렉라자의 항종양 효과와 안전성이 다시금 확인되며 재조명받고 있다.

렉라자의 최신 데이터는 LASER 201 1/2상 임상연구로 국내 17개 센터에서 이전에 EGFR TKI 치료를 받고 질병이 진행된 EGFR 변이 양성 비소세포 폐암 성인 환자 78명을 대상으로 매일 1회 경구로 레이저티닙 240mg을 지속적으로 투여해 효능과 안전성을 평가했다.

임상연구 결과 베이스라인에서 T790M 양성인 환자 76명 중 1명(1.3%)은 완전관해(CR, complete response)에 도달했고 41명(53.9%)은 부분관해(PR, partial response)를 보였다. 객관적 반응률(ORR)은 55.3%로 나타났다.

무진행 생존기간 중앙값(mPFS, Median progression-free survival)은 11.1개월이었으며, 추적 관찰기간 22개월까지 전체 생존기간 중앙값(mOS, Median overall survival)은 아직 도달하지 않았다. 치료 12개월, 24개월 차에 추정되는 전체 생존기간은 89.5%, 72.7%이다.

반응지속기간 중앙값(The Median Duration of Response)은 17.7개월이었고, 12개월 또는 그 이상 레이저티닙에 반응한 비율은 27.6%(21명)였다. 질환 조절(Disease control)은 89.5%에서 달성했다. 종양 크기 변화율은 기저치 대비 50.4% 감소한 것으로 나타났다.

LASER 201 임상연구의 제 1저자로 참여한 조병철 연세암병원 교수는 “국제폐암연구협회의 공식학회지인 JTO 4월호에 렉라자 임상 결과가 공개되면서 가장 최신 데이터를 공유할 수 있게 돼 기쁘다”며 “특히 이번 1/2상 임상연구에서 뇌병변이 있는 환자에서 우수한 두개강 내 반응률과 생존기간을 확인했다”고 말했다.

이어 “실제 임상현장에서 렉라자 처방 경험도 쌓이면서 의료진이 확신을 갖고 처방할 수 있게 된 근거를 마련할 수 있게 됐다”며 “특히 이번 임상연구 최종 결과에서 주목할 점은 렉라자의 우수한 두개강 내 항종양 효과를 확신했다는 부분”라고 설명했다.

조병철 교수의 연구 결과 측정 가능한 뇌병변이 있는 환자 7명 중 14.3%(1명)은 두개강 내 완전관해(CR)를 보였고, 71.4%(5명)은 부분관해(PR)를 보였다. 두개강 내 객관적 반응률(ORR)은 85.7%로 나타났으며, 두개강 내 질환 조절률(Intracranial disease control rate)은 100%였다.

두개강 내 무진행 생존기간 중앙값(Median intracranial progression-free survival)의 경우 26.0개월이었으며, 두개강 내 반응 지속기간 중앙값(Median duration of intracranial response)은 15.1개월이었다.

한편 유한양행은 EGFR 변이 양성 비소세포 폐암 환자 1차 치료에 대한 효능과 안전성을 평가하는 다국가 3상 임상연구를 진행하고 있으며, 연말이면 3상 임상 탑라인(Top-line) 결과 공개가 예상되고 있다. 아울러 안센의 EGFR 엑손 20 삽입 변이 치료제인 이중항체 아미반타맙과의 병용요법 글로벌 3상 임상도 함께 진행되고 있다.

‘오시머티닙 드문 EGFR 변이 비소세포폐암 치료’ 관련 연구결과 조장호 인천성모병원 교수, NCCN 가이드라인 등재



조장호 교수

가톨릭대학교 인천성모병원 혈액종양내과 조장호 교수가 진행한 ‘오시머티닙의 드문 EGFR 변이 비소세포 폐암 치료’ 관련 연구결과가 미국 표준 암치료 지침(NCCN·National Comprehensive Cancer Network) 가이드라인에 채택됐다고 2022년 4월 5일 밝혔다.

NCCN 가이드라인 중에서 오시머티닙(Osimertinib)의 드문 EGFR(Epidermal Growth Factor Receptor, 표피성장인자 수용체) 변이인 S768I, L861Q, G719X 비소세포 폐암 환자가 적용 대상이다.

인천성모병원 혈액종양내과 조장호 교수는 표적항암제인 오시머티닙이 드문 EGFR 변이 비소세포 폐암 환자에 대한 효능과 안전성(Osimertinib for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial) 연구결과를 지난 2020년 미국 임상종양학회 학술지 임상종양학 저널(Journal of Clinical Oncology)에 발표했다.

조장호 교수는 2016년 3월부터 2017년 10월까지 국내 다기관에서 오시머티닙을 투여받은 드문 EGFR 변이(G719X, L861Q, S768I 등) 비소세포 폐암 환자 36명을 평균 20.6개월 추적 관찰했다.

그 결과 △전체 객관적 반응률 50% △질병 조절률 89% △무진행 생존기간 8.2개월 △반응 지속기간 11.2개월 이었고, 28명(78%)의 환자에서 중앙 감소가 나타났다. 또 9명의 뇌 전이가 발생한 환자 중 평가 가능한 5명에서 두개 내 전체반응률이 40%로 확인됐다.

조장호 교수는 “이번 연구를 통해 오시머티닙이 드문 EGFR 돌연변이가 있는 비소세포 폐암 환자에서도 유의미한 치료 효과를 보인다는 사실을 확인할 수 있었다”며 “폐암 치료 가이드라인으로 인정된 만큼 향후 많은 환자치료에 큰 도움이 될 것으로 생각한다”고 말했다.

조 교수는 “앞으로 폐암 표적치료제에 관한 치료 효과와 내성 기전 등을 지속적으로 연구해 환자들에게 새로운

치료법을 제공할 수 있도록 노력하겠다”고 덧붙였다.

한편 폐암은 조직학적 분류에 따라 소세포 및 비소세포 폐암으로 구분한다. 폐암 환자의 대부분은 비소세포 폐암으로 특히 아시아인에서 EGFR 변이 비소세포 폐암이 흔한 편이다.

이 가운데 EGFR 변이 비소세포폐암 환자의 10%에서 드문 EGFR 변이가 존재한다. 하지만 이들 드문 EGFR 변이는 엑손(Exon) 18~21번 사이에서 나타나며, 보통의 EGFR 변이 비소세포 폐암에 사용하는 표적치료제에 대한 치료 성적이 상대적으로 낮은 편이다.

유전자변이 치료제 ‘타브렉타’, 비소세포폐암 미충족 수요 해소할까? 서울아산병원 김상위 교수 “환자에 맞는 유전자 변이 표적 치료제 선택 중요”



김상위 교수

한국노바티스(대표 유병재)는 국내 최초 출시 MET 엑손 14 결손(skipping) 비소세포 폐암 치료제 타브렉타(Tabrecta, 카프마티닙)의 온라인 기자회견담회를 2022년 4월 12일 개최했다.

이날 간담회에서는 서울아산병원 중양내과 김상위 교수가 발표자로 참석, 국내 비소세포 폐암 치료환경과 타브렉타 임상연구 및 효과에 대해 소개했다.

폐암은 국내 암 발생 순위 3위인 암종으로, 그 중에서도 비소세포 폐암은 원격전이 시 5년 상대생존율이 8.9%에 불과할 정도로 예후가 좋지 않다.

김상위 교수는 “특히 대표적인 MET 변이에 해당하는 MET 엑손 14 결손 비소세포 폐암은 전체 비소세포 폐암 환자의 약 3~4% 차지하는데, 예후가 불량해 충족되지 않은 의료적 수요가 높은 질환”이라고 설명했다.

타브렉타는 MET 수용체 티로신 키나아제를 선택적으로 억제하는 기전의 약물로, 세포 내 수용체의 인산화효소 영역에 결합해 MET 인산화 반응을 차단하고 MET가 주요 하위 신호 전달 경로를 비정상적으로 활성화하는 것을 막는다. 즉, MET 엑손 14 결손 또는 MET 증폭을 보이는 폐암에서 유래된 종양의 성장을 방해하고 이를 퇴행시킨다는 것.

타브렉타는 특히 1차 치료에서 더 높은 반응률과 더 긴 반응지속기간을 나타냈다. 주요 임상인 GEOMETRY mono-1 연구에서 타브렉타를 투여한 환자 중 이전에 치료받지 않은 환자에서는 68%(95% CI; 48-84), 이전에 치료를 받은 적이 있는 환자에서는 41%(95% CI; 29-53)의 객관적 반응률(Objective Response Rate, ORR)이 나타났다.

또한 이전에 치료받지 않은 환자의 68%, 이전에 치료를 받은 적이 있는 환자의 82% 등 대부분의 환자가 타브렉타 치료 시작 후 7주 이내에 빠른 반응을 보였다. 이전에 치료받지 않은 환자의 반응지속 기간 중간값(median Duration of Response, mDOR)은 12.6개월(95% CI, 5.6-NE)이었고, 치료받은 환자는 9.7개월(95% CI, 5.6-13.0)이었다.

완전관해(Complete Response, CR)와 부분관해(Partial Response, PR), 안정병변(Stable Disease, SD)을 보인 환자 수를 모두 집계한 질병통제율(Disease Control Rate, DCR)은 이전에 치료받지 않은 환자에서 96%(95% CI, 82-100)로, 28명의 환자 중 27명의 질병이 통제되고 있는 것으로 확인됐다.

치료를 받은 적이 있는 환자의 질병통제율은 78%(95% CI, 67-87)로, 69명 중 54명의 질병이 통제되고 있는 것으로 나타났다.

타브렉타는 뇌 전이 치료에도 긍정적인 효과를 보였다.

뇌 전이가 있는 비소세포 폐암 환자 13명(이전에 치료받지 않은 환자 3명, 치료를 받은 적이 있는 환자 10명)의 두개 내 병변에 대한 객관적 반응률(intracranial ORR)을 사후 분석한 결과 완전관해를 보인 4명을 포함해 12명(92%)에서 질병 통제가 확인됐다.

해당 효과를 기반으로 타브렉타는 뇌 전이가 확인된 비소세포 폐암 치료에 MET 억제제로는 유일하게 2021 미국종합암네트워크(NCCN) 가이드라인에 등재됐다.

노바티스는 국립암센터에서 진행된 한국인 대상 후향 분석 결과에서도 타브렉타 치료를 받지 않은 환자의 전체 생존기간 중앙값은 7.5개월(95% CI, 3.2-NA)에 그친 데 반해 타브렉타 치료를 받은 환자 8명의 전체 생존기간 중간값은 21.5개월(95% CI, 20.8-NA)로 나타나 타브렉타 치료가 화학요법에 비해 전체 생존기간의 개선 효과를 가져온다는 것이 확인됐다고 전했다.

김상위 교수는 “최근 들어 타브렉타와 같은 유전자 변이 표적치료제가 국내에서도 속속 허가되고 있는 만큼 유전자 변이가 많은 비소세포 폐암의 항암 치료를 결정할 때는 환자가 가진 암의 분자병리학적 정보를 우선적으로 확인하고, 이에 맞춰 치료제를 선택해야 한다”며 “유전자 변이를 동반한 환자에서 그 유전자 변이를 타깃으로 하는 표적치료제가 좋은 효과를 보이기 때문에 해당되는 유전자 변이가 있는지에 대한 확인이 매우 중요하다”고 말했다.

한편 타브렉타는 지난해 11월 MET 엑손 14 결손이 확인된 국소진행성 또는 전이성 비소세포 폐암 치료제로 식품의약품안전처 허가를 받은 바 있다.

소세포 폐암 치료제 후보 FDA ‘희귀의약품’ 지정 토리팔리맵… 현재 소세포 폐암 치료 PD-1 저해제 부재

미국 캘리포니아주 레드우드 시티에 소재한 생명공학기업 코허루스 바이오사이언스社(Coherus BioSciences) 및 중국 제약기업 상하이 준시 바이오사이언스社(Shanghai Junshi Biosciences)는 프로그램 세포사멸 단백질-1(PD-1) 저해제 토리팔리맵(toripalimab)이 FDA에 의해 소세포 폐암 치료를 위한 ‘희귀의약품’으로 지정됐다고 2022년 4월 14일 공표했다.

FDA는 미국 내 환자 수가 20만명을 밑도는 질환들을 치료하기 위해 개발이 진행 중인 약물들을 대상으로 심사를 거쳐 제한적으로 ‘희귀의약품’ 지위를 부여하고 있다. ‘희귀의약품’으로 지정되면 세금감면과 임상시험 행정처리 비용의 면제, 7년의 독점발매기간 보장 등 개발·상용화 과정에서 다양한 인센티브를 누릴 수 있게 된다.

소세포 폐암은 종양이 빠르게 진행되는 데다 낮은 프로그램 세포사멸 단백질 리간드 1(PD-L1) 수치와 낮은 종양 침윤 면역세포 수치, 고도의 면역억제를 나타내는 등의 특성을 내포한 공격적인 종양의 일종으로 알려져 있다. 이 때문에 면역 항암제들이 소세포 폐암에 나타내는 효능이 제한적인 수준에 그치는 것으로 알려져 있다. 또한 현재까지 미국에서 소세포 폐암 치료제로 허가를 취득한 PD-1 저해제는 부재한 것이 현실이다. 소세포 폐암 환자들의 예후는 취약한 편이어서 5년 생존률이 20% 정도에 불과하고, 확장기에 소세포 폐암 환자들의 생존률은 5%를 밑돈다는 것이 전문가들의 설명이다.

PD-1 저해제의 일종인 토리팔리맵은 확장기 소세포 폐암 치료를 위한 1차 약제로 항암화학요법제(시스플라틴 또는 카보플라틴과 에토포시드)와 병용토록 하면서 플라시보 및 항암화학요법제 병용그룹과 비교평가하는 내용으로 설계된 임상 3상 시험자 무작위 분류, 이중맹검법, 플라시보 대조, 다기관 시험 건인 ‘JUPITER-08 시험’이 현재 진행 중이다. 이 시험의 일차적인 공동목표는 총 생존기간과 무진행 생존기간을 평가하는 데 두어졌다.

코허루스 바이오사이언스社의 테레사 라발리 최고 개발책임자는 “토리팔리맵과 항암화학요법제를 병용하는 요법이 탄탄한 항종양 면역성을 입증한 데다 PD-L1 수치를 낮게 나타내는 종양을 포함해 다양한 유형의 종양에서 생존기간 개선 유익성을 나타냈다”면서 “이처럼 차별화된 임상적 활성은 토리팔리맵 특유의 항원결정기 결합 및 내재화 특성에 기인한 결과일 수 있을 것”이라고 언급했다. 라발리 최고 개발책임자는 “소세포 폐암 환자들이 예후가 매우 취약한 형편이어서 이처럼 공격적인 암으로 인해 고통받고 있는 환자들을 위한 새롭고 보다 나은 치료대안을 절실히 필요로 하고 있는 것이 현실”이라고 강조했다. 이에 따라 토리팔리맵이 충분한 치료를 받지 못하고 있는 (underserved) 환자그룹을 대상으로 나타내는 효과를 평가하기 위해 상하이 준시 바이오사이언스 측과 긴밀하게 협력하고 있음을 기쁘게 생각한다고 덧붙였다.

소세포 폐암 환자들을 대상으로 한 임상시험에서 주요한 자료는 올해 하반기경 확보될 수 있을 것으로 전망하기도 했다.

상하이 준시 바이오사이언스社의 패트리셔 키건 최고 의학책임자는 “폐암이 두 번째로 빈도높게 발생하고 있는 악성종양인 데다 사망률이 가장 높게 나타나고 있지만, 다양한 하위유형의 폐암, 비소세포 폐암 및 소세포 폐암을 위한 새로운 치료제의 개발에 상당한 격차가 나타나고 있다”고 지적했다. 키건 최고 의학책임자는 또 “종양형성 변이를 동반하지 않는 비소세포 폐암의 경우 토리팔리맵을 포함해 다양한 면역 항암제들이 항암화학요법제와 병용했을 때 항암화학요법제를 단독사용한 대조그룹에 비해 생존기간 개선효과가 입증되고 있는 반면 소세포 폐암 환자들을 위한 치료대안은 항암화학요법제와 2가지 PD-L1 저해제 가운데 하나를 병용하는 요법 정도로 제한적인 형편”이라고 언급했다. 바로 그 같은 이유에서 FDA가 새로운 소세포 폐암 치료제를 개발하기 위해 우리가 각고의 노력을 기울이고 있다는 점을 인정해 준 것을 기쁘게 생각한다고 밝혔다. 무엇보다 ‘JUPITER-08 시험’에서 토리팔리맵이 항암화학요법제들에 비해 괄목할 만한 우위를 나타내는 것으로 입증될 수 있었으면 하는 바람이라고 키건 최고 의학책임자는 덧붙였다.

셀트리온, 美 암연구학회서 ‘CT-P16’ 임상 3상 결과 공개 4조원 글로벌 시장 공략, 한국, 미국, 유럽 등 각국 품목허가 신청 완료

셀트리온은 2022년 4월 13일 미국암연구학회(American Association for Cancer Research, 이하 AACR)에서 아바스틴 (Avastin, 성분: 베바시주맙, bevacizumab) 바이오시밀러 CT-P16의 임상 3상 결과를 최초 공개했다.

AACR은 글로벌 암 학회 중 하나로, 매년 열리는 학술회의를 통해 암 치료와 항암제 개발 동향, 임상결과, 혁신 의료기술 등 연구정보를 발표하고 관련 논의를 진행하고 있다. 올해는 4월 8일부터 13일까지(현지시간) 미국 뉴올리언스에서 3년 만에 대면행사로 열렸다.

셀트리온은 이번 AACR 포스터 발표를 통해 아바스틴의 대표 적응증 중 하나인 비소세포 폐암에서 환자 689명을 대상으로 피험자를 두 개 그룹으로 나눠 각각 CT-P16과 아바스틴을 병용 항암제와 함께 3주에 한 번씩 최대 6회에 걸쳐 투약(유도 시험기간: induction study period) 이후 최대 3년 동안 단독 투약하는 3상 임상의 결과를 최초 공개했다. 이번 발표에서는 임상의 1차 평가 변수인 유도 시험기간 동안의 유효성 평가 결과를 주요하게 다뤘다.

CT-P16은 투약 후 유도 시험기간 동안 오리지널 의약품 간 객관적 반응률(Objective Response Rate) 비교에서 동등성 입증에 위한 마진 구간을 만족해 오리지널 의약품과 효능 면의 동등성이 입증됐다.

오리지널 의약품 아바스틴은 다국적 제약사 로슈社(Roche)에서 개발한 블록버스터 항암제로 비소세포 폐암을 비롯한 전이성 직결장암, 전이성 유방암, 교모세포종 등 치료에 사용되며, 지난해 기준 글로벌 매출 약 4조원(30.5억 스위스 프랑)을 기록했다.

셀트리온은 글로벌 3상 임상 결과를 바탕으로 아바스틴에 승인된 전체 적응증(Full Label)에 대해 한국, 미국, 유럽 등에서 CT-P16의 품목허가 신청을 완료했다. 각국의 허가 절차가 완료되면 순차적으로 글로벌 시장에 제품을 선보일 계획이다.

셀트리온은 CT-P16이 출시되면 기존 혈액암 치료제 트룩시마와 유방암 치료제 허쥬마에 이어 세 번째 항암 항체 바이오시밀러를 확보해 강력한 포트폴리오를 구축하게 된다.

셀트리온 관계자는 “CT-P16은 대규모 글로벌 임상 3상에서 오리지널 의약품 대비 효능 동등성 입증은 물론 안전성에서 유사성을 확인한 만큼 각국 규제당국과의 협의를 통해 허가절차에도 속도를 낼 계획이다”이라며 “각국의 허가를 획득하는 대로 고품질 항암 항체 바이오시밀러의 조속한 공급이 진행될 수 있도록 최선을 다하겠다”고 밝혔다.

브릿지바이오, AACR서 ‘4세대 폐암 표적치료제’ 전임상 연구 초록 공개 BBT-207, 3세대 치료제 이후 발생하는 C797S 내성 타깃 종양 억제 효능 확인

혁신신약 연구개발 기업 브릿지바이오 테라퓨틱스는 2022년 4월 8일(현지시간) 개막한 미국암연구학회(AACR) 연례회의에서 포스터 형태로 4세대 폐암 표적치료제 후보물질 ‘BBT-207’의 전임상 연구 초록(Abstract)이 AACR 홈페이지를 통해 사전 공개됐다고 전했다.

브릿지 바이오테라퓨틱스가 자체 발굴한 신약 후보물질 ‘BBT-207’은 C797S 특이 EGFR 이중 돌연변이를 표적 치료하는 신규 상피세포 성장인자 수용체 티로신 인산화효소 억제제(EGFR TKI; Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor)이다.

브릿지 바이오테라퓨틱스에 따르면 C797S는 비소세포 폐암 치료에서 널리 쓰이고 있는 타그리스(성분명 오시머티닙) 등 3세대 EGFR 저해제 치료 이후 나타나는 내성 돌연변이이다. 타그리스가 1차 치료제로 영역을 확장해 나감에 따라 C797S 양성 이중 돌연변이 등 다양한 변이를 표적으로 하는 신규 치료옵션의 필요성이 높아지고 있는 가운데 ‘BBT-207’은 이러한 C797S를 포함한 이중 돌연변이를 타깃으로 하는 치료 옵션으로 개발되고 있다.

회사는 AACR 오프라인 행사에 참석하여 ‘BBT-207’의 종양 억제 효능 관련 전임상 연구 결과를 포스터 형태로 공개하고 연내 미국 식품의약국(FDA)에 임상시험 계획(IND)을 제출하는 것을 목표로 ‘BBT-207’의 개발을 가속하고 있다.

브릿지 바이오테라퓨틱스에서 발굴생물학을 총괄하고 있는 지미 진(Jimmy Jin) 부사장은 “C797S 이중 돌연변이를 타깃하는 ‘BBT-207’의 주요 전임상 데이터를 글로벌 학술대회를 통해 공개하게 돼 뜻깊게 생각한다”며 “다변화하는 비소세포 폐암 치료제 시장 상황 속에서 ‘BBT-176’과 동반하여 ‘BBT-207’을 통해 시장 요구에 신속하게 대응하는 전략으로 향후 의미있는 성과를 낼 수 있도록 최선을 다하겠다”고 전했다.

한편 브릿지 바이오테라퓨틱스에서는 C797S 양성 삼중 돌연변이 대상 4세대 폐암 표적치료제로 계열 내 최초(First-in-class) 임상 단계 후보물질인 ‘BBT-176’을 개발하고 있다. 이와 더불어 회사는 유전자 변이 관련 동반진단 연구를 이어 나가는 등 비소세포 폐암 분야 혁신적인 치료제 개발에 대한 노력을 강화해 나가고 있다. 

<자료정리 : 의약정보DI 편집실>

임상 DATA I

타그리소™ (EGFR-TKI 표적항암제/오시머티닙)

1. 1차 치료제로서 타그리소™의 가치

NCCN 가이드라인이 권고하는 유일한 EGFR 변이 비소세포 폐암 환자 1차 치료 선호요법

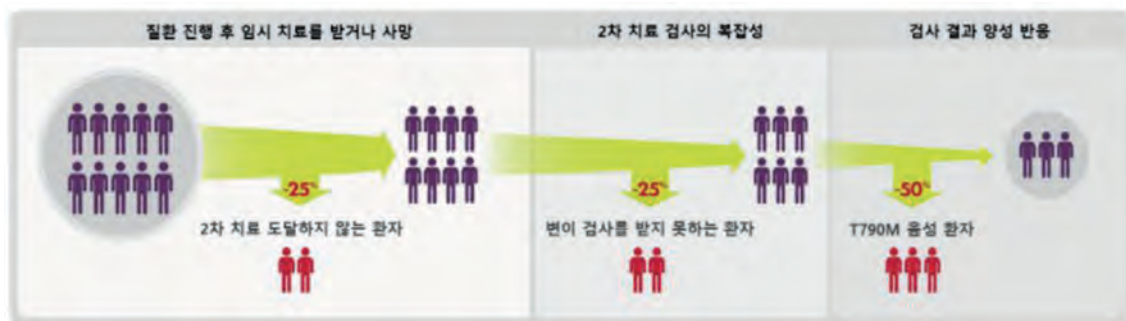
타그리소는 2018년 4월 미국 FDA, 2018년 6월 유럽연합 집행위원회(EC)에 이어 2018년 12월 한국 식품의약품안전처로부터 EGFR 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포 폐암 환자의 1차 치료제로 승인받았다.

타그리소는 T790M 변이 여부와 관계없이 EGFR 변이 비소세포 폐암 환자에게 1차 치료로 사용 가능한 최초의 3세대 EGFR-TKI 표적항암제이다.

미국 국가종합암네트워크(NCCN, National Comprehensive Cancer Network)는 비소세포 폐암 치료 가이드라인(v4.2021)을 통해 기존 치료 경험이 없는 EGFR 변이 양성 환자 1차 치료에서 타그리소를 가장 높은 권고 등급인 Category 1 중에서도 유일한 선호요법(preferred)으로 권고하고 있다.

1차 치료 적응증 승인과 NCCN 가이드라인 업데이트는 치료 경험이 없는 국소 진행성 또는 전이성 EGFR 변이 비소세포 폐암 환자 대상 1차 치료 시 기존 EGFR 티로신 키나제 저해제(EGFR tyrosine kinase inhibitors) 치료제인 게피티닙 또는 엘로티닙과 타그리소를 비교하는 3상 임상 FLAURA를 바탕으로 이뤄졌다.

한편 이전에 EGFR-TKI로 치료받은 적이 있는 환자가 질환 진행 시 생검을 통해 EGFR T790M 양성인 경우 타그리소 치료를 받을 수 있는데 이는 약 30% 정도이다. 반면 EGFR 변이 비소세포 폐암 1차 치료에서도 타그리소 사용이 가능해지면서 더 많은 환자가 타그리소의 치료적 혜택을 받을 수 있게 됐다.



2. 타그리소 1차 치료 연구 : FLAURA 3상 임상연구 결과

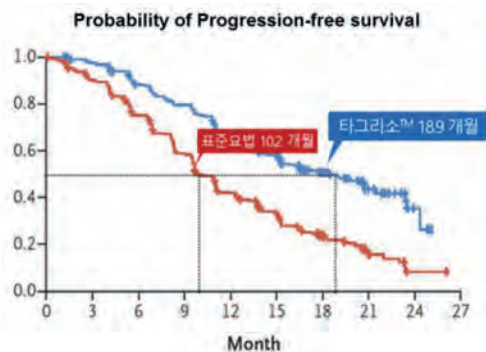
타그리소 표준치료 대비 전체생존기간, 무진행 생존기간 연장

FLAURA 임상연구 개요

FLAURA		
대상	기존 치료 경험없는 국소 진행성 또는 전이성 EGFR 변이 비소세포 폐암 환자 총 556명 - 데이터 확정시점 2017년 6월 12일/2019년 6월 25일 - 타그리소 치료군 : 279명, 표준치료 요법 치료군 277명 - 한국인 포함 아시아 환자 : 62.4%(347명/556명)	
방법	다국가, 무작위 배정, 이중맹검, 1:1 대조 임상시험 - 타그리소 치료군 : 1일 타그리소™ 80mg 투여 (279명) - 표준치료 요법 치료군 : 1일 게피티닙 250mg 또는 엘로티닙 150mg (277명)	
주요 결과	타그리소 치료군	표준치료요법 치료군
median PFS	18.9개월	10.2개월
median OS	38.6개월	31.8개월

[PFS] EGFR-TKI 표준치료요법 대비 무진행 생존기간 중앙값 8.7개월 연장, 종양감소 개선 및 치료 반응 장기간 유지

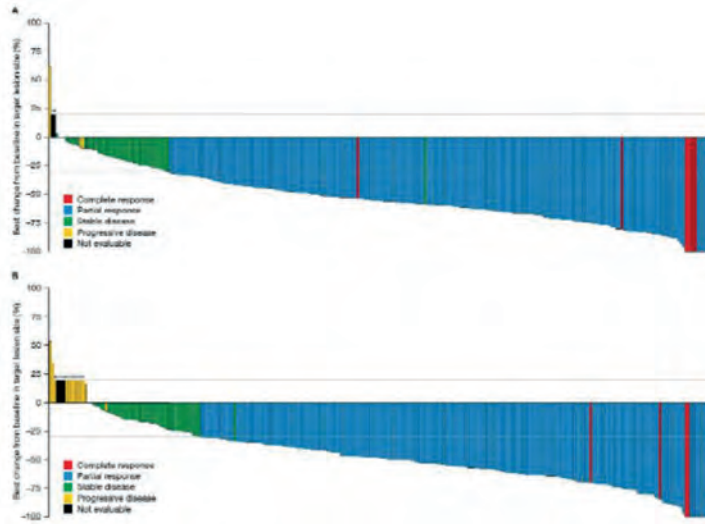
기존 치료 경험이 없는 EGFR 변이 비소세포 폐암 환자 대상으로 타그리소와 표준치료요법(게피티닙 또는 엘로티닙)의 효과를 비교한 FLAURA 3상 임상 연구(2017년 6월 12일 data cut off 기준)에 따르면 investigator assessment에 의한 타그리소 치료군의 무진행 생존 기간 중앙값(mPFS)은 18.9개월(95% CI 15.2-21.4)로, 표준치료 요법 치료군의 10.2개월(95% CI 9.6-11.1)에 비해 약 8.7개월의 유의한 연장효과를 나타냈으며, 표준치료 요법 치료군 대비 질병 진행 또는 사망의 위험이 54% 감소된 것이 확인됐다(HR 0.46; 95% CI 0.37-0.57, $P < 0.001$).



	타그리소™ (n=279)	표준요법 (n=277)
무진행 생존기간 중앙값 (mPFS) by investigator assessment	18.9개월	10.2개월
Hazard Ratio	0.46 (95% CI 0.37-0.57), $p < 0.001$	

[FLAURA 임상 결과 : 타그리소™와 표준치료 요법의 무진행 생존기간(PFS)비교]

치료 환자의 종양 반응을 살펴본 median best percentage change in target lesion size 결과 타그리스 치료환자군의 종양 반응은 -54.7%로 표준치료 요법(게피티닙 또는 엘로티닙) 치료 환자군의 -48.5% 보다 더 큰 종양 감소를 나타냈다($p=0.003$).



[FLAURA 임상 데이터 타그리스TM(A)와 표준치료 요법(B)의 Best percentage change from baseline in target lesions 비교]

타그리스의 이러한 종양 반응은 표준치료 대비 더 오랜 기간 지속되는 것으로 평가됐다. FLAURA 임상결과 타그리스 치료 환자의 반응 지속 기간(DoR, Duration of Response)의 중앙값은 17.2개월(95% CI, 13.8-22.0)로 표준요법의 8.5개월(95% CI, 7.3-9.8)보다 치료 반응이 더 오래 유지되는 것으로 나타났다.

[FLAURA 임상 결과 : 타그리스TM와 표준요법의 객관적 반응률(ORR) 및 반응지속기간(DoR)비교]

	타그리스™ (n=279)	표준치료요법(n=277)
객관적 반응률(Objective Response Rate, ORR)		
ORR(95% CI)	80%(75, 85)	76%(70, 81)
완전 반응(CR), %(n)	3%(7)	1%(4)
부분 반응(PR), %(n)	77%(216)	74%(206)
반응지속기간(Duration of Response, DoR)		
DoR 중앙값(95% CI)	17.2개월(13.8, 22.0)	8.5개월(7.3, 9.8)

중추신경계 전이 여부 및 민감성 변이 여부 등 모든 하위군에서 일관된 치료효과 확인

EGFR 변이가 확인된 진행성 비소세포 폐암 환자에 대한 타그리스의 무진행 생존기간 개선 결과는 인종, 중추신경계 전이 여부에 따라 구분된 하위군 뿐만 아니라 EGFR 민감성 변이(Exon 19 del.

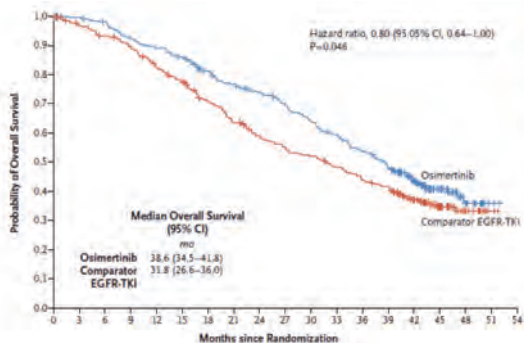
또는 L858R 변이) 여부 등 FLAURA 연구의 사전 정의된 모든 하위군에서도 일관되게 유의하게 보고되었다(HR<0.6).

FLAURA 3상 임상에 참여한 중추신경계 변이 동반 환자에 대한 하위 분석 결과에서도 타그리소군에서 질환의 진행 또는 사망 위험이 대조군 대비 52% 유의하게(nominally statistically significant) 감소하였다. 또한 새로운 중추신경계 병변 발생으로 인해 질환이 진행되는 환자는 타그리소군에서 12%, 표준치료 대조군에서 30%로 타그리소군에서 더 낮게 나타났다.

[OS] EGFR-TKI 표준치료요법 대비 전체 생존기간 중앙값 6.8개월 연장, 사망위험 20% 감소

FLAURA 연구의 2차 평가변수인 전체 생존 중앙값은(2019년 6월25일 data cut off 기준) 타그리소 치료군이 38.6개월(95% CI, 34.5-41.8)로 표준치료요법 치료군의 31.8개월(95% CI, 26.6-36.0) 대비 6.8개월 개선됐다. 사망위험은 타그리소 치료군이 표준치료요법 치료군 대비 약 20% 낮았다(HR 0.80; 95.05% CI 0.64-1.00, P<0.046)

또한 치료 3년 시점에서 타그리소는 28%의 환자가 치료를 유지하고 있었던 것에 비해 표준치료요법 치료군은 9%만이 치료를 지속하고 있었다.



	타그리소™ (n=279)	표준요법 (n=277)
전체 생존 중앙값(OS)	38.6개월	31.8개월
Hazard Ratio	0.80 (95.05% CI 0.64-1.00), P<0.046	

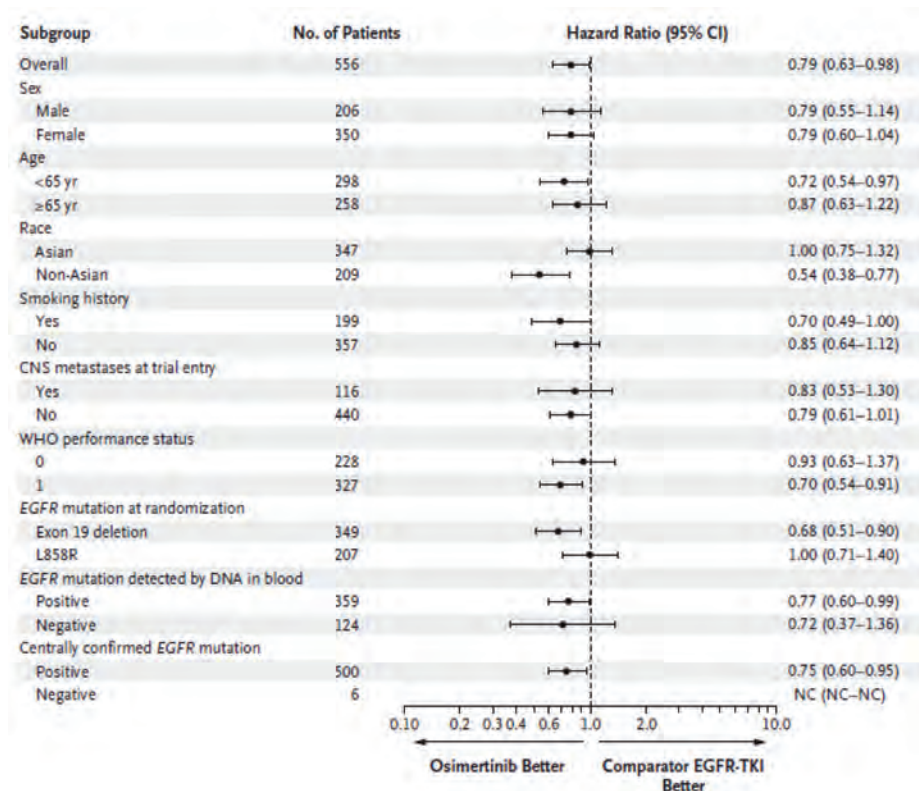
표준요법(Comparator EGFR TKI) : 엘로티닙/게피티닙

[FLAURA 임상 결과 : 타그리소™와 표준치료 요법 치료군의 전체 생존기간 중앙값(OS) 비교]

[FLAURA China] 무진행 생존기간 및 생존기간 개선 통해 전체 FLAURA 임상결과와 일관된 치료 가치 확인

FLAURA China 연구는 FLAURA 전체 임상 연구와 동일한 프로토콜의 임상으로, FLAURA 전체 연구에 포함된 중국인 환자 19명 외에 별도로 117명을 합한 136명의 환자를 분석한 것이다. 분석 결과 타그리소군의 무진행 생존기간 중앙값은 표준치료요법인 게피티닙군보다 8개월 연장됐다. (타그리소군 17.8개월 vs. 표준치료군 9.8개월) 이는 FLAURA 전체 연구 결과에서 나타난 무진행 생존기간 개선 기간(8.7개월)과 유사하게 나타났다. (PFS data cutoff : 2018년1월10 일, OS data cutoff : 2019년 6월 25일)

타그리소군의 전체 생존기간 중앙값(mOS) 또한 33.1개월로 게피티닙군(25.7개월)보다 길었다. 이는 LAURA 전체 OS 중앙값 개선(6.8개월)보다 높은 수치이다.



[FLAURA 임상 결과 : 타그리소™의 하위군별 OS 개선 효과 분석]

타그리소군의 치료 유지기간 중앙값도 게피티닙군보다 길게 나타났으며 (타그리소군 20.0개월 vs. 게피티닙군 13.6개월) 치료 2년, 3년 시점의 생존율도 4.3%, 38.6%로 표준치료군의 54.2%, 32.6% 보다 높았다.

한편 FLAURA China 연구는 FLAURA 전체 임상 연구와 동일한 프로토콜의 임상으로, 표준치료군에서 질병이 진행된 경우 T790M 변이가 확인된 환자는 2차 치료제로 타그리소 교차투여를 허용 (34%, 22명)하였음에도 타그리소 1차 투여의 생존연장을 보였다.

[FLAURA China 임상 결과 요약]

	타그리소™ (n=71)	게피티닙군 (n=65)
OS 중앙값	33.1개월(26.0~35.9)	25.7개월(19.6~32.8)
위험비(95% CI)	0.85(0.56–1.29)	
P 값	P=0.442	
PFS 중앙값	17.8개월(13.6~20.7)	9.8개월(8.3~13.8)
위험비(95% CI)	0.85(0.56–1.29)	
P 값	P=0.442	

	타그리소™ (n=71)	게피티닙군 (n=65)
치료 유지 기간		
12개월	52명(73%)	37명(57%)
24개월	27명(38%)	9명(14%)
36개월	14명(20%)	5명(8%)

FLAURA China 임상 데이터 분석 결과 타그리소의 안전성 및 내약성은 FLAURA 전체 연구와 일관되었고 안전성 관련 새로운 징후는 보고되지 않았다.

3. 타그리소™ 1차 치료의 안전성 프로파일

EGFR-TKI 표준치료요법 대비 우수한 안전성 프로파일

FLAURA 임상 결과에 따르면 Grade 3 이상의 이상사례 발현율은 타그리소군이 표준치료 요법인 엘로티닙 또는 게피티닙군 대비 낮게 나타났다(42% vs. 47%).

인과관계와 관련없이 타그리소군에서 가장 흔하게 보고된 이상사례는 설사(60%), 발진 (59%), 손톱독성(39%)이었다.

[FLAURA 임상 데이터 중 타그리소™와 표준치료 요법의 이상사례 발현빈도]

명수(전체환자 중 %)	타그리소™ (n=279)	표준치료 요법(Standard EGFR-TKI, n=277)
Any AE		
모든 이상사례	273(98%)	271(98%)
3등급 이상 이상사례	94(42%)	124(47%)
이상사례로 인한 치료 중단	41(15%)	50(18%)

타그리소의 심장독성 안전성 : EGFR-TKI 표준치료요법 비교와 일본 RWD 중심으로

FLAURA 임상 결과 타그리소 치료군의 심장독성 안정성은 대조군과 비슷하거나 우려할 만한 수준의 차이를 보이지 않았다.

Grade 3 이상의 QT 연장 발생률은 타그리소군이 1%(279명 중 4명)로 대조군의 발생률 1%(277명 중 2명)과 동일하였다. 심정지(cardiac arrest), 빈맥(tachyarrhythmia) 등은 대조군에서는 발생하지 않았으나 타그리소군에서도 277명 중 각각 1명씩 발생(<1%)하여 큰 차이를 보이지 않았다.

심장독성 안정성과 관련된 중대한 이상사례를 살펴본 결과 타그리소군의 심부작용 발생률은 개별사례마다 1% 정도로 보고되었으며, 대조군에서 타그리소군과 다른 심부작용인 심내막염(Endocarditis), 심장막염(Pericarditis), 대동맥 박리(Aortic dissection) 등이 관찰되기도 하였다. 또한 FLAURA 임상연구에서 심부전으로 보고된 1명의 환자의 경우 이전에 고혈압과 만성 심부전, 한 번의 폐부종을 앓았던 환자였다.

[FLAURA 임상 데이터 중 타그리소™와 표준치료 요법의 중대한 심부작용 발현빈도]

심장 독성 관련 중대한 이상사례	타그리소™ (n=279)	표준치료 요법(n=277)
심부정맥 혈전증 (Deep vein thrombosis)	2(1%)	0
급성심근경색 (Acute myocardial infarction)	1(<1%)	0
만성 심부전 (Cardiac failure chronic)	1(<1%)	0
빈맥 (Tachyarrhythmia)	1(<1%)	0
심근경색 (Myocardial infarction)	1(<1%)	0
심정지 (Cardiac arrest)	1(<1%)	0
심방세동 (Atrial fibrillation)	1(<1%)	0
심장 압전 (Cardiac tamponade)	1(<1%)	0
협심증 (Angina pectoris)	1(<1%)	1(<1%)
심내막염 (Endocarditis)	0	1(<1%)
대동맥 박리 (Aortic dissection)	0	1(<1%)
심장막염 (Pericarditis)	0	1(<1%)

따라서 타그리소 투약 시 심장독성 안정성과 관련하여 주의 및 모니터링이 필요하겠으나, FLAURA 연구를 통해 타그리소군에서 임상적으로 의미있는 심각한 부작용이 나타나거나 투약을 중단하는 경우는 대조군과 큰 차이가 없었다.

[일본 Real World Data 중 타그리소™의 중증 심부작용 발현빈도]

	타그리소™ (n=123)
중증 부작용 환자	6(4.9%)
급성 심근경색	1(<1%)
LVEF 감소가 동반된 심부전	3(2.4%)
심장 판막 질환	2(1.6%)

4. 타그리소™ 2차 치료 연구: AURA3, ASTRIS(리얼월드 연구) 결과

타그리소는 전세계 최초 EGFR-T790M 변이에 작용하는 표적항암제로 이전에 EGFR-TKI로 치료받은 적이 있는 T790M 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포 폐암 환자 치료에서 표준치료 요법으로 인정받고 있다.

타그리소는 EGFR 변이 비소세포 폐암 2차 치료제 중 유일하게 대규모 3상 임상연구를 통해 임상적 유용성을 입증했다. (2021년 4월 기준) 타그리소와 표준치료요법의 효과 및 안전성을 비교한 3상 임

상 AURA3 연구에서 타그리소는 표준치료 요법에 비해 높은 중양 반응을 나타냈다. 타그리소와 표준치료 요법의 효과 및 안전성을 비교한 3상 임상 AURA3 연구에 따르면 타그리소는 표준치료 요법에 비해 높은 중양반응을 나타냈다. 타그리소의 다국가 리얼월드(Real-world) 연구인 ASTRIS를 통해 전 세계 3,014명의 T790M 변이 양성 비소세포 폐암 환자들을 대상으로 치료반응 및 안전성을 평가한 바 있다.

[타그리소™ 2차 치료 AURA 3상 임상 연구 개요]

AURA3 (데이터 확정시점 2016.4.15)	대상	EGFR-TKI로 치료 후 질병이 진행된 EGFR T790M 변이 양성 비소세포 폐암 환자 총 419명(한국인 환자 72명 포함)
	방법	오픈라벨, 대조군 임상 시험 - 타그리소 치료군 : 1일 타그리소™ 80mg 투여(279명) - 표준치료 요법 치료군 : 페메트렉시드 500mg/m ² + 백금화학치료(140명)

AURA 임상 참여자 프로파일: 임상 참여 한국인 폐암 환자 비중 높아

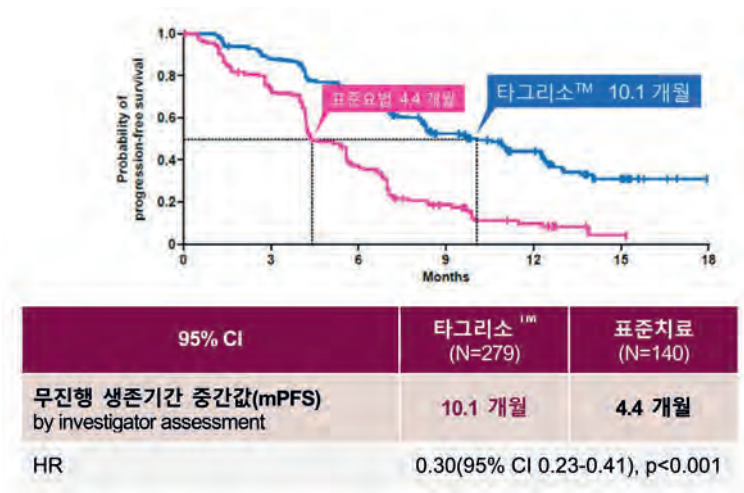
AURA 1상에 참여한 한국인 환자는 101명, 2개의 2상 임상에 참여한 한국인 환자는 66명이며, AURA3 3상 임상에도 72명의 한국 환자가 포함됨에 따라 타그리소의 임상연구에 참여한 한국인 환자는 총 239명에 이른다(2017년 7월 기준).

[타그리소™ 의 연구개발 프로그램과 한국인 참가 현황]

연구명	목적	한국 환자 수 /전체 환자 수 (비율)
AURA	[1상] EGFR-TKI 치료 경험이 있는 진행성 비소세포 폐암 환자를 대상으로 타그리소의 용량을 증량하여 안전성, 약동성을 평가	101/271(37.3%)
	[2상] EGFR-TKI 치료 경험이 있는 T790M 변이양성 진행성 비소세포 폐암 환자를 대상으로 타그리소의 용량을 결정하고 안전성, 유효성을 평가	41/201(20.4%)
AURA2	EGFR-TKI 치료 경험이 있는 T790M 변이양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포 폐암 환자를 대상으로 타그리소의 안전성과 유효성을 평가한 2상 임상시험	25/210(11.9%)
AURA3	EGFR-TKI 치료 경험이 있는 T790M 변이양성 진행성 비소세포 폐암 환자를 대상으로 타그리소와 백금기반 이중 항암화학요법의 효과를 비교평가한 3상 임상시험	72/419(17.2%)

[AURA3] 표준치료 요법 대비 무진행 생존기간 2배 이상 연장, 유의한 중양 감소

타그리소와 표준치료요법(백금기반 이중 항암화학요법)의 효과를 비교한 3상 임상 AURA3 연구에 따르면 investigator assessment에 의한 타그리소 치료군의 PFS 중앙값은 10.1개월(95% CI 8.3-12.3)로, 표준치료요법 치료군 4.4개월(95% CI 4.2-5.6)에 비해 약 6개월 연장된 것으로 나타났다. (p<0.001). (Data cut off, 2016년 4월 15일)



[타그리소TM와 표준치료 요법의 무진행 생존기간(PFS) 비교]

타그리소 치료환자의 독립적 평가에 의해 증명된 객관적 반응률(Confirmed ORR)은 71%(n=279, 95% CI 65-76)로 표준치료요법 치료 환자들의 객관적 반응률 31%(n=140, 95% CI 24-40)보다 유의하게 높은 중앙 감소효과를 나타냈다(OR 5.39; 95% CI, 3.47-8.48; p<0.001).

타그리소의 반응지속기간 중앙값은 9.7개월(95% CI, 8.3-11.6)로, 표준치료요법의 4.1개월(95% CI, 3.0-5.6)에 비해 2배 이상 길었다.

중추신경계 전이동반 환자에서도 일관되게 대조군보다 유의한 효과 나타내

3상 임상 AURA3 연구에서 확인한 타그리소의 무진행 생존기간 개선 결과는 아시아인, 중추신경계 전이 동반 환자 등 하위그룹 분석에서도 일관되게 나타나 모든 하위그룹에서 타그리소는 표준치료요법 대비 유의한 무진행 생존기간 개선을 보였다.

타그리소와 표준치료요법의 효과를 비교한 3상 임상 AURA3 연구에서 환자의 특성에 따른 하위분석결과 타그리소는 인종, 중추신경계(CNS) 전이 여부에 관계없이 일관된 치료이점을 제공할 가능성을 확인하였다.

EGFR 변이 양성 환자의 약 24.4~28.9%는 진단 초기부터 뇌전이를 동반하며, 치료 중에도 약 44%의 환자에서 뇌전이가 발생한다. 연수막 전이(Leptomeningeal Metastases)는 뇌전이를 동반한 환자에서 흔히 발생하며, 진단이 어려우며 치료받지 못할 경우 생존기간은 4~6 주로 예후가 좋지 않다.

중추신경계 변이를 동반한 EGFR T790M 변이 양성 비소세포 폐암 환자들을 대상으로 타그리소의 효과를 평가한 AURA3에서 뇌스캔(baseline brain scan by BICR)을 통해 측정 가능한 1개 이상의 CNS전이를 가지고 있거나, 측정 불가능한 CNS 전이를 동반한 환자들 116 명을 대상으로 CNS response 하위분석(sub-analysis) 결과 타그리소는 기존 표준치료 요법인 백금기반 이중 항암화

학요법(platinumbased doublet chemotherapy) 대비 2배 이상 개선된 중추신경계 무진행 생존기간을 나타냈다. Full analysis set으로 분석한 결과 타그리소 환자군의 중추신경계 무진행 생존기간 중간값(mPFS)은 11.7개월로, 백금기반 이중 항암화학요법 치료군의 5.6 개월에 비해 유의한 연장을 나타냈다(BICR, HR0.32; 95% CI 0.15-0.69; p=0.004) (Data cut off, 2016년 4월15일)

또한 치료 반응을 평가할 수 있는 환자들 46 명 중 타그리소로 치료한 CNS 전이 환자들의 중추신경계 객관적 반응률(CNS ORR)은 70%(95% CI 51-81%)로, 백금기반 이중 항암화학요법의 31%(95% CI 11-59%)에 비해 유의하게 높았다(Odds ratio 5.13; 95% CI 1.44-20.64, p=0.015).

한편 연수막 전이를 가진 7명의 환자 중 4 명에서 치료 반응을 보였는데, 그 중 2명은 완전반응(Complete Response)이었으며, 다른 2 명은 부분 반응(Partial Response)을 보였다.

해당 하위분석은 CNS 전이를 동반한 EGFR T790M 변이 양성 비소세포 폐암 환자에서 타그리소의 임상적 유용성을 확인해 주는 것이다.

[ASTRIS] 한국인 폐암 환자 리얼월드 연구에서 확인된 타그리소 효과와 안전성

타그리소의 리얼월드(Real-world) 연구인 ASTRIS는 이전에 EGFR-TKI로 치료받은 적이 있는 T790M 변이 양성 진행성 비소세포 폐암 환자 대상으로 진행된 다국가 다기관 임상시험으로, 현재까지 가장 큰 규모로 진행된 타그리소 리얼월드(Real-world) 연구이다.

한국에서는 총 466명의 국내 환자들 ASTRIS 연구에 등록되었는데, 데이터 분석 결과 타그리소는 대규모 글로벌 임상과 일관된 반응률 및 안전성이 확인됐다. (Data cut off, 2017년 10월 20일)

치료 반응을 평가할 수 있는 환자 451명 중 320명인 71.0%(연구자 평가, 95% CI 66.5-75.1)가 타그리소 치료에 반응을 나타냈으며 24.8%(451명 중 112명)가 안정상태(stable disease)를 유지한 것으로 나타났다. 또한 질환의 진행을 보인 환자는 19명(4.2%)에 불과했다.

국내 환자 466 명의 무진행 생존기간을 평가하였을 때 연구자가 평가한 무진행 생존기간의 중앙값은 12.4개월로, 이는 전체 글로벌 데이터(11.0개월)보다 높은 수치였다. 1년 무진행 생존을 보인 환자 비율도 국내 폐암 환자가 51.1%로 글로벌 데이터 45.5%보다 높았다.

특히 중추신경계 전이 여부 확인 가능 환자 197 명 중 68.0%(134 명)에서 치료 반응률을 보였다. 그럼에도 타그리소가 71.0%의 높은 치료 반응률을 나타낸 것은 국내 중추신경계 전이 비소세포 폐암 환자에 대한 타그리소의 잠재력을 시사한 것으로 볼 수 있다.

중대한 이상사례(any serious AE, 약물과의 관련성 여부에 관계없이) 발생률은 24.9%(466명 중 116명, Full analysis set)였다.

타그리소™ 2차치료의 안전성 프로파일

AURA3 연구에 따르면 대부분의 타그리소 이상사례는 Grade 1~2로 조절가능한 내약성을 나타내 이전연구와 일관된 결과를 보였다. 가장 흔하게 나타난 이상사례는 설사(전체 41%, 3등급 이상 1%), 발진(전체 34%, 3등급 이상 1%), 피부 건조(전체 23%, 3등급 이상 0%), 손발톱 주위염(전체

22%, 3등급 이상 0%) 순이었으며, 타그리소 치료군의 Grade 3 이상 중증 이상의 이상사례 발현율은 23%로, 표준치료 요법군의 47%보다 낮았다.

[수술후 보조요법] EGFR-TKI 최초수술 후 보조요법 적응증 획득 표적항암제

타그리소는 2020년 7월 FDA로부터 완치 목적의 완전 절제술을 받은 초기 EGFR 변이 비소세포 폐암 환자의 보조 치료를 위한 혁신 치료제로 지정된 후 같은 해 12월 FDA 승인을 받았다. 우리나라 식품의약품안전처는 2021년 2월, EGFR 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이된 비소세포 폐암 환자의 완전 종양 절제술 후 보조치료로 타그리소의 사용을 허가했다. EGFR 변이 비소세포 폐암 환자의 수술 후 보조요법에 사용 가능한 EGFR TKI는 타그리소가 최초이다(2021년 3월현재) 타그리소 적응증 확대 식약처 승인은 ADAURA 3상 임상연구 결과를 기반으로 한다. ADAURA는 완전한 종양 절제술을 받은 1B, 2, 3A 병기의 EGFR 변이 비소세포 폐암 환자들을 대상으로 타그리소로 보조 치료를 시행한 3상 임상으로, 1차 평가변수인 2기~3A기 환자들의 무질병 생존율(DFS, Disease Free Survival)을 분석한 결과(수술 후) 보조요법으로 타그리소를 사용한 치료군의 재발 또는 사망위험은 위약 대비 83% 감소했다(HR 0.17; 99.06% CI 0.11, 0.26; $p < 0.001$). 2차 평가변수인 전체 환자군(1B 기~3A 기)의 DFS 분석 결과에서도 타그리소는 위약 대비 재발 또는 사망 위험을 80% 감소시켰다(HR 0.20; 99.12% CI 0.14, 0.30; $p < 0.001$). (Data cut off, 2020년 1월 17일)

이로써 타그리소는 절제술 후에도 5년 이내에 약 50% 이상이 재발을 경험하는 비소세포 폐암 치료에서 EGFR 변이 양성환자들에게 완전 종양 절제술 후 보조요법으로 표적 항암치료를 받을 수 있는 새로운 치료방법을 제시했다.

<자료제공 : 아스트라제네카>

임상 DATA II

레테브모(RET키나아제 억제제/셀퍼카티닙)

개요

일라이 릴리는 2022년 4월 1일 RET 융합-양성 비소세포 폐암 환자를 대상으로 레테브모(셀퍼카티닙 40mg·80mg 캡슐)를 연구한 제 1/2상 임상시험 LIBRETTO-001의 최신 데이터를 발표했다. 레테브모(Retevmo)는 강력한 선택적 RET 키나아제 억제제로, △전이성 RET 융합-양성 비소세포 폐암 성인 환자 △전신요법을 요하는 진행성 또는 전이성 RET-변이 갑상선 수질암이 있는 성인 및 만 12세 이상 소아 환자 △(방사성 요오드 치료가 적절하나) 방사성 요오드에 불응하고, 이전 소라페닙 및/또는 렌바티닙의 치료 경험이 있으며 전신요법을 요하는 진행성 또는 전이성 RET 융합-양성 갑상선암 성인 환자를 위한 치료제로 미국을 포함한 여러 국가에서 승인되어 있다. 이 데이터는 2022년 유럽폐암학회 연례학술대회(European Lung Cancer (ELCC) 2022)에서 발표되었다.

업데이트된 분석 결과의 경우 데이터 확정시점(data cut-off)은 2021년 7월 15일이었으며 유효성 분석에 적격한 355명의 환자를 포함하고 있었다. 분석 대상 중 247명은 1회 이상 백금 기반의 항암화학요법으로 치료받은 경험이 있는 환자였으며, 69명은 치료 경험이 없는 환자였다. 1회 이상 백금 기반 항암화학요법으로 치료받은 환자들의 치료 횟수 중앙값은 2회였으며(범위:1-15), 이 중 58%는 항 PD-1 또는 항 PD-L1 요법으로 치료를 받은 이력이 있었다. 반응은 독립 검토위원회(IRC)에 의하여 평가되었다.

이전에 백금 기반 항암화학요법으로 치료를 받은 경험이 있는 247명 환자의 객관적 반응률(ORR)은 61.1%(95% CI: 54.7-67.2%)였으며, 백금 기반 항암화학요법 치료 경험이 없는 69명의 환자의 확인된 ORR은 84.1%(95% CI: 73.3-91.8%)였다. 환자 중 26명이 기저 시점에 측정 가능한 중추신경계 전이가 있었으며, 이들의 레테브모 치료에 따른 중추신경계 ORR은 84.6%로, 22명의 환자에서 완전 관해 또는 부분 관해의 가장 우수한 전반적인 반응(confirmed best response)이 확인되었다.

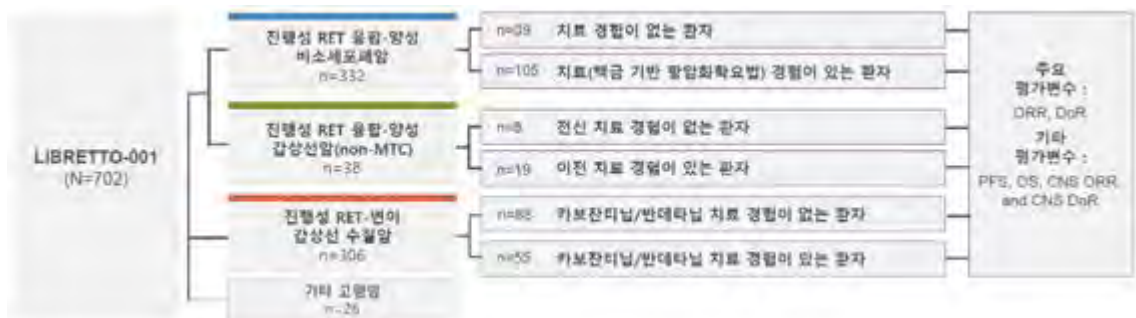
치료 경험이 없는 환자군과 백금 기반 항암화학요법으로 치료를 받은 경험이 있는 환자군 모두에서 중앙값을 약 2년간 추적관찰한 결과 이들의 반응지속기간(DoR) 중앙값은 각 20.2개월(중도절단율 55.2%; 추적관찰 지속기간 중앙값 20.3 개월) 및 28.6개월(중도절단율 60.9%; 추적관찰 지속기간 중앙값 21.2 개월)이었으며, 무진행 생존기간(PFS) 중앙값은 각 22.0개월(중도절단율 53.6%; 추적관찰 지속기간 중앙값 21.9 개월) 및 24.9개월(중도절단율 55.9%; 추적관찰 지속기간 중앙값 24.7 개월)이었다. 측정 가능한 중추신경계 전이가 있던 26명의 환자에서 레테브모 치료의 두개강 내 PFS 중앙값 결과는 19.4개월이었다. 위의 중앙값 추정치는 미완 상태이다.

본 코호트 내 환자의 안전성 결과는 레테브모의 알려진 안전성 프로파일과 일관됐다. 안전성 분석군(레테브모를 1회 이상 투여한 모든 비소세포 폐암 환자, N=356)에서 확인된 가장 흔한 이상반응(25%의 환자 이상에서 발생한 이상 사례)은 구강건조, 설사, 고혈압, ALT/AST 증가, 감각장애, 변비, 발진, 두통, 피로였다. 34명의 환자(10%)가 이상반응으로 투여를 중단했으며, 그 중 11명(3%)은 레테브모와 관련된 이상반응으로 판단되었다.

진행성 또는 전이성 RET 융합-양성 비소세포 폐암의 1차 치료로 레테브모와 기존의 표준 치료를 비교하기 위한 글로벌 무작위 제 3상 임상시험도 현재 모집 중에 있다.

레테브모는 2020년 5월 미국 FDA로부터 신속심사(Accelerated Approval)를 적용받은 최초의 RET 억제제로 승인되었으며, 2021년 2월 유럽 집행위원회(European Commission)로부터 최초로 허가를 획득했다. 레테브모는 미국에서 LIBRETTO-001 1/2상 임상시험의 평가변수인 객관적 반응률(ORR)과 반응지속기간(DoR)을 기반으로 FDA의 신속심사 규정에 따라 승인되었다. 허가된 적응증들에 대한 지속적인 승인 여부는 확증적 임상시험에서 임상적 혜택의 입증 및 설명 여부에 따라 달라질 수 있다.

LIBRETTO-001 임상 개요



[그림1] LIBRETTO-001

레테브모 허가의 기반이 된 LIBRETTO-001은 RET 유전자 변이 암 환자를 대상으로 전 세계 12개국에서 진행된 최대 규모의 오픈라벨(open-label) 1상/2상 임상 시험이다. LIBRETTO-001 임상시험은 RET 유전자 변이가 있는 진행성 또는 전이성 고형암 환자 702명을 대상으로 진행됐다. 이 중 RET 융합-양성 비소세포 폐암 환자는 332명, RET 융합-양성 갑상선암 환자는 38명, RET-변이 갑상선 수질암 환자는 306명이었다.

주요 평가변수는 독립적 검토위원회에서 평가한 객관적 반응률(Objective Response Rate, ORR)과 반응지속기간(Duration of Response, DoR)이다. 또한 무진행 생존기간(Progression Free Survival, PFS), 중추신경계 객관적 반응률(CNS ORR), 중추신경계 반응지속기간(CNS DoR)도 기타 평가변수로 확인됐다.

[표1] LIBRETTO-001 결과 요약

	RET 융합-양성 비소세포폐암		RET-변이 갑상선 수질암		RET 융합-양성 갑상선암 [†]
	치료 경험 없음 [‡]	치료 경험 있음 [‡]	치료 경험 없음 [§]	치료 경험 있음 [§]	치료 경험 있음 ⁺⁺
환자수	39명	105명	88명	55명	19명
객관적 반응률 (ORR, 95% CI)	85% (70-94)	64% (54-73)	73% (62-82)	69% (55-81)	79% (54-94)
반응지속기간 중앙값 (DOR, 95% CI)	NE ^{††} (12, NE ^{††})	17.5개월 (12, NE ^{††})	22 개월 (NE ^{††} , NE ^{††})	NE ^{††} (19.1, NE ^{††})	18.4 개월 (7.6, NE ^{††})

[†] 갑상선암: 유두암, 황색세포 암, 미분화 암, 저분화 암

[‡] 백금 기반 항암화학요법 치료 경험

[§] 반대타넵 및/또는 카보잔티넵

⁺⁺ 소라페닙 및/또는 렌바티넵 등

^{††}NE(Not Evaluated): 평가할 수 없음을 의미함

RET 융합-양성 비소세포 폐암 주요 결과

연구대상

전이성 RET 융합-양성 비소세포 폐암 환자 332명 중

이전에 백금 기반 항암화학요법 치료 경험이 없는 환자 39명

백금 기반 항암화학요법 치료 경험이 있는 환자 105명

연구방법

2017년 5월부터 2019년 12월까지 진행된 1, 2상 임상시험

1차 평가변수: 객관적 반응률

2차 평가변수: 반응지속기간, 무진행 생존기간, 중추신경계 객관적 반응률, 안전성

이전에 백금 기반 항암화학요법 치료 경험이 없는 RET 융합-양성 비소세포 폐암 환자군에서 레테브 모의 객관적 반응률은 85%(95% CI, 70-94)였다. 추적 기간(중앙값 7.4개월) 동안 79%에서 지속적인 반응을 보여 반응지속기간은 중앙값에 도달하지 않았다.

백금 기반 항암화학요법 치료 경험이 있는 환자군에서 객관적 반응률은 64%(95% CI, 54-73), 반응지속기간 중앙값은 17.5개월(95% CI, 12.0-NE)였으며, 무진행 생존기간 중앙값은 16.5개월(95% CI, 13.7-NE)이었다.

RET 융합-양성 비소세포 폐암 환자군에서 대부분의 약물과 관련된 이상반응은 별도의 용량감량이나 간섭(interruption)이 필요하지 않았다. 3등급 이상의 흔한 이상반응은 고혈압(14%), ALT 상승

(12%), AST 상승(9%)로 나타나지만, 실제로 레테브모와 관련 있는 이상반응은 고혈압(9%), ALT 상승(9%), AST 상승(6%)으로 더 낮은 수치가 확인됐으며, 2%만이 약물 관련 이상반응으로 투여가 일시 중단됐다.

LIBRETTO-001에서는 임상시험에 참여한 비소세포 폐암 환자 중 중추신경계(Central Nervous System, CNS) 전이 환자의 객관적 반응을 및 지속반응기간을 별도로 평가했다.

백금 기반 항암화학요법 치료 경험이 있고 임상 참여 당시 뇌 전이가 확인된 RET 융합-양성 비소세포 폐암 환자 80명 중 뇌 전이 부위의 측정이 가능한 환자 22명의 중추신경계 객관적 반응률은 82%(95% CI, 60-95)였으며, 이중 23%는 완전반응(Complete Response, CR)을 보였다.

모든 뇌 전이 환자의 중추신경계 무진행 생존기간 중앙값은 13.7개월(95% CI, 10.9-NE)로 확인됐다.

전체 비소세포 폐암 환자군에서의 안전성 프로파일과 비교했을 때 뇌 전이 환자에서 새로운 안전성 신호는 확인되지 않았다.

RET 융합-양성 갑상선암 주요 결과

연구대상

이전에 소라페닙 및/또는 렌바티닙 등 전신 치료 경험이 있는

진행성 또는 전이성 RET 융합-양성 갑상선암 환자 19명

연구방법

2017년 5월부터 2019년 12월까지 진행된 1,2상 임상 시험

1차 평가변수: 객관적 반응률

2차 평가변수: 반응지속기간, 무진행 생존기간, 안전성

이전에 소라페닙 및/또는 렌바티닙 등 전신 치료 경험이 있는 RET 융합-양성 갑상선암 환자군에서 레테브모의 객관적 반응률은 79%(95% CI, 54-94), 반응지속기간의 중앙값은 18.4개월(95% CI, 7.6-NE)이었다. 또한 무진행 생존기간 중앙값은 20.1개월(95% CI, 9.4-NE)로 확인됐다.

RET-변이 갑상선 수질암 주요 결과

연구대상

진행성 또는 전이성 RET-변이 갑상선 수질암 환자 306명 중

이전에 반데타닙 및/또는 카보잔티닙 치료 경험이 없는 환자 88명

반데타닙 및/또는 카보잔티닙 치료 경험이 있는 환자 55명

연구방법

2017년 5월부터 2019년 12월까지 진행된 1,2상 임상 시험

1차 평가변수: 객관적 반응률

2차 평가변수: 반응지속기간, 무진행 생존기간, 안전성

이전에 반데타닙 및/또는 카보잔티닙 치료 경험이 없는 RET-변이 갑상선 수질암 환자군에서 레테브모의 객관적 반응률은 73%(95% CI, 62-82)로 나타났으며, 이중 11%의 환자는 완전반응을 보였다. 해당 환자군에서 반응지속기간의 중앙값은 22개월(95% CI, NE-NE), 무진행 생존기간은 23.6개월(95% CI, NE-NE)로 확인됐다.

반데타닙 및/또는 카보잔티닙 치료 경험이 있는 환자군의 객관적 반응률은 69%(95% CI, 55-81)였고, 추적기간(중앙값 14.1개월) 동안 84%의 환자가 지속적인 반응을 보여 반응지속기간이 중앙값에 도달하지 않았다. 무진행 생존기간 또한 추적기간(중앙값 16.7개월) 동안 중앙값에 도달하지 않았으며, 1년 무진행 생존율은 82%였다.

레테브모는 RET 융합-양성 갑상선암 및 RET-변이 갑상선 수질암 환자군에서 대체로 낮은 등급의 독성을 보였다. 3등급 이상의 약물 관련 이상반응은 고혈압(21%), ALT 상승(11%), AST 상승(9%), 설사(6%), QT 연장(2%)이었다. 흔한 약물 관련 이상반응은 입 건조, 고혈압, AST 및 ALT 증가, 피로감, 설사, 말초 부종, 크레아티닌 증가 등이었다.

<자료제공 : 릴리>

Lilly Presents Updated Data on Retevmo® (selpercatinib) in Advanced RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) at the 2022 European Lung Cancer Congress

About LIBRETTO-001

The Phase 1/2 LIBRETTO-001 trial is the largest clinical trial of patients with RET-driven cancers treated with a RET inhibitor. The trial, which spans 16 countries and 89 sites, included a dose escalation phase (Phase 1) and a dose expansion phase (Phase 2). The primary objective was to determine ORR by independent review committee (IRC) and key secondary objectives included DoR, CNS ORR & DOR, safety and PFS.

LIBRETTO-001 continues to enroll patients with RET-altered tumors beyond lung cancer.

About Retevmo® (selpercatinib)

Retevmo (selpercatinib, formerly known as LOXO-292) (pronounced ret- tév-mo) is a selective and potent RET kinase inhibitor. Retevmo may affect both tumor cells and healthy cells, which can result in side effects. RET-driver alterations are predominantly mutually exclusive from other oncogenic drivers. Retevmo is an U.S. FDA-approved oral prescription medicine, 120 mg or 160 mg dependent on weight (<50 kg or ≥50 kg, respectively), taken twice daily until disease progression or unacceptable toxicity. Continued approval may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials.

IMPORTANT SAFETY INFORMATION FOR RETEVMO® (selpercatinib)

Hepatotoxicity: Serious hepatic adverse reactions occurred in 2.6% of patients treated with Retevmo. Increased aspartate aminotransferase (AST) occurred in 51% of patients, including Grade 3 or 4 events in 8% and increased alanine aminotransferase (ALT) occurred in 45% of patients, including Grade 3 or 4 events in 9%. The median time to first onset for increased AST was 4.1 weeks (range: 5 days to 2 years) and increased ALT was 4.1 weeks (range: 6 days to 1.5 years). Monitor ALT and AST prior to initiating Retevmo, every 2 weeks during the first 3 months, then monthly thereafter and as clinically indicated. Withhold, reduce dose or permanently discontinue Retevmo based on the severity.

Hypertension occurred in 35% of patients, including Grade 3 hypertension in 17% and Grade 4 in one (0.1%) patient. Overall, 4.6% had their dose interrupted and 1.3% had their dose reduced for hypertension. Treatment-emergent hypertension was most commonly managed with anti-hypertension medications. Do not initiate Retevmo in patients with uncontrolled hypertension. Optimize blood pressure prior to initiating Retevmo. Monitor blood pressure after 1 week, at least monthly thereafter, and as clinically indicated. Initi-

ate or adjust anti-hypertensive therapy as appropriate. Withhold, reduce dose, or permanently discontinue Retevmo based on the severity.

Retevmo can cause concentration-dependent QT interval prolongation. An increase in QTcF interval to >500 ms was measured in 6% of patients and an increase in the QTcF interval of at least 60 ms over baseline was measured in 15% of patients. Retevmo has not been studied in patients with clinically significant active cardiovascular disease or recent myocardial infarction. Monitor patients who are at significant risk of developing QTc prolongation, including patients with known long QT syndromes, clinically significant bradyarrhythmias, and severe or uncontrolled heart failure. Assess QT interval, electrolytes and TSH at baseline and periodically during treatment, adjusting frequency based upon risk factors including diarrhea. Correct hypokalemia, hypomagnesemia and hypocalcemia prior to initiating Retevmo and during treatment. Monitor the QT interval more frequently when Retevmo is concomitantly administered with strong and moderate CYP3A inhibitors or drugs known to prolong QTc interval. Withhold and dose reduce or permanently discontinue Retevmo based on the severity.

Serious, including fatal, hemorrhagic events can occur with Retevmo. Grade ≥ 3 hemorrhagic events occurred in 2.3% of patients treated with Retevmo including 3 (0.4%) patients with fatal hemorrhagic events, including one case each of cerebral hemorrhage, tracheostomy site hemorrhage, and hemoptysis. Permanently discontinue Retevmo in patients with severe or life-threatening hemorrhage.

Hypersensitivity occurred in 4.3% of patients receiving Retevmo, including Grade 3 hypersensitivity in 1.6%. The median time to onset was 1.7 weeks (range 6 days to 1.5 years). Signs and symptoms of hypersensitivity included fever, rash and arthralgias or myalgias with concurrent decreased platelets or transaminitis. If hypersensitivity occurs, withhold Retevmo and begin corticosteroids at a dose of 1 mg/kg prednisone (or equivalent). Upon resolution of the event, resume Retevmo at a reduced dose and increase the dose of Retevmo by 1 dose level each week as tolerated until reaching the dose taken prior to onset of hypersensitivity. Continue steroids until patient reaches target dose and then taper. Permanently discontinue Retevmo for recurrent hypersensitivity.

Tumor lysis syndrome (TLS) occurred in 1% of patients with medullary thyroid carcinoma receiving Retevmo. Patients may be at risk of TLS if they have rapidly growing tumors, a high tumor burden, renal dysfunction, or dehydration. Closely monitor patients at risk, consider appropriate prophylaxis including hydration, and treat as clinically indicated.

Impaired wound healing can occur in patients who receive drugs that inhibit the vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling pathway. Therefore, Retevmo has the potential to adversely affect wound healing. Withhold Retevmo for at least 7 days prior to elective surgery. Do not administer for at least 2 weeks following major surgery and until adequate wound healing. The safety of resumption of Retevmo

after resolution of wound healing complications has not been established.

Based on data from animal reproduction studies and its mechanism of action, Retevmo can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Administration of selpercatinib to pregnant rats during organogenesis at maternal exposures that were approximately equal to those observed at the recommended human dose of 160 mg twice daily resulted in embryoletality and malformations. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential and males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with Retevmo and for at least 1 week after the final dose. There are no data on the presence of selpercatinib or its metabolites in human milk or on their effects on the breastfed child or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed children, advise women not to breastfeed during treatment with Retevmo and for 1 week after the final dose.

Severe adverse reactions (Grade 3-4) occurring in $\geq 15\%$ of patients who received Retevmo in LIBRETTO-001, were hypertension (18%), prolonged QT interval (4%), diarrhea (3.4%), dyspnea (2.3%), fatigue (2%), abdominal pain (1.9%), hemorrhage (1.9%), headache (1.4%), rash (0.7%), constipation (0.6%), nausea (0.6%), vomiting (0.3%), and edema (0.3%).

Serious adverse reactions occurred in 33% of patients who received Retevmo. The most frequently reported serious adverse reaction (in $\geq 2\%$ of patients) was pneumonia.

Fatal adverse reactions occurred in 3% of patients; fatal adverse reactions which occurred in >1 patient included sepsis (n=3), cardiac arrest (n=3) and respiratory failure (n=3).

Common adverse reactions (all grades) occurring in $\geq 15\%$ of patients who received Retevmo in LIBRETTO-001, were dry mouth (39%), diarrhea (37%), hypertension (35%), fatigue (35%), edema (35%), rash (27%), constipation (25%), nausea (23%), abdominal pain (23%), headache (23%), cough (18%), prolonged QT interval (17%), dyspnea (16%), vomiting (15%), and hemorrhage (15%).

Laboratory abnormalities (all grades; Grade 3-4) $\geq 20\%$ worsening from baseline in patients who received Retevmo in LIBRETTO-001, were AST increased (51%; 8%), ALT increased (45%; 9%), increased glucose (44%; 2.2%), decreased leukocytes (43%; 1.6%), decreased albumin (42%; 0.7%), decreased calcium (41%; 3.8%), increased creatinine (37%; 1.0%), increased alkaline phosphatase (36%; 2.3%), decreased platelets (33%; 2.7%), increased total cholesterol (31%; 0.1%), decreased sodium (27%; 7%), decreased magnesium (24%; 0.6%), increased potassium (24%; 1.2%), increased bilirubin (23%; 2.0%), and decreased glucose (22%; 0.7%).

Concomitant use of **acid-reducing agents** decreases selpercatinib plasma concentrations which may reduce Retevmo anti-tumor activity. Avoid concomitant use of proton-pump inhibitors (PPIs), histamine-2

(H2) receptor antagonists, and locally-acting antacids with Retevmo. If coadministration cannot be avoided, take Retevmo with food (with a PPI) or modify its administration time (with a H2 receptor antagonist or a locally-acting antacid).

Concomitant use of **strong and moderate CYP3A** inhibitors increases seliperatinib plasma concentrations which may increase the risk of Retevmo adverse reactions including QTc interval prolongation. Avoid concomitant use of strong and moderate CYP3A inhibitors with Retevmo. If concomitant use of a strong or moderate CYP3A inhibitor cannot be avoided, reduce the Retevmo dosage as recommended and monitor the QT interval with ECGs more frequently.

Concomitant use of **strong and moderate CYP3A** inducers decreases seliperatinib plasma concentrations which may reduce Retevmo anti-tumor activity. Avoid coadministration of Retevmo with strong and moderate CYP3A inducers.

Concomitant use of Retevmo with CYP2C8 and CYP3A substrates increases their plasma concentrations which may increase the risk of adverse reactions related to these substrates. Avoid coadministration of Retevmo with CYP2C8 and CYP3A substrates where minimal concentration changes may lead to increased adverse reactions. If coadministration cannot be avoided, follow recommendations for CYP2C8 and CYP3A substrates provided in their approved product labeling.

The safety and effectiveness of Retevmo have not been established in pediatric patients less than 12 years of age. The safety and effectiveness of Retevmo have been established in pediatric patients aged 12 years and older for medullary thyroid cancer (MTC) who require systemic therapy and for advanced RET fusion-positive thyroid cancer who require systemic therapy and are radioactive iodine-refractory (if radioactive iodine is appropriate). Use of Retevmo for these indications is supported by evidence from adequate and well-controlled studies in adults with additional pharmacokinetic and safety data in pediatric patients aged 12 years and older. Monitor open growth plates in adolescent patients. Consider interrupting or discontinuing Retevmo if abnormalities occur.

No dosage modification is recommended for patients with mild to severe renal impairment (estimated Glomerular Filtration Rate [eGFR] ≥ 15 to 89 mL/min, estimated by Modification of Diet in Renal Disease [MDRD] equation). A recommended dosage has not been established for patients with end-stage renal disease.

Reduce the dose when administering Retevmo to patients with severe hepatic impairment (total bilirubin greater than 3 to 10 times upper limit of normal [ULN] and any AST). No dosage modification is recommended for patients with mild or moderate hepatic impairment. Monitor for Retevmo-related adverse reactions in patients with hepatic impairment. 

SPECIAL REPORT /

신약개발 유망 바이오기업 시리즈

제약바이오 강국을 향한 끝없는 열정과 무한도전의 현장

시리즈를 시작하며

바이오의약품을 비롯한 바이오헬스케어 산업은 각국 정부가 앞다퉀 미래 성장동력으로 육성하고 있으며 고령화와 수명 연장 등으로 관련 시장이 꾸준한 성장세를 유지하고 있다. 특히 신종 코로나바이러스 감염증(코로나19) 대유행 이후 진단키트와 항바이러스제 등 바이오헬스케어 산업에 대한 관심은 더욱 커졌고 유망 기업과 신기술, 최신 바이오텍 트렌드에 대한 안팎의 관심은 더욱 고조되고 있다.

바이오산업은 각 기업이 갖춘 기술력과 보유 신약후보물질의 성공 가능성 등이 기업 가치를 결정하는 핵심 요인으로 신약개발과 같은 결과물이 나오기까지는 10년 이상의 시간과 수 천억원의 재원이 필요하다는 전제가 있지만 우리나라의 경우 셀트리온 삼성바이오로직스 SK바이오사이언스 등 대기업이 제약바이오의 주축을 이룬 가운데 기업가치 1조원 이상의 스타트업인 차세대 유니콘 기업도 조만간 등장하게 될 것으로 예상되고 있다.

바이오의약품은 생물학적 제제, 유전자 재조합 의약품, 세포배양 의약품, 유전자 치료제를 포함하고 최근들어 면역항암제와 CAR-T 등 세포치료제, 마이크로바이옴 등으로 영역을 확대해 나가고 있다. 이에 본지는 국내 유망바이오기업에 관한 소개와 함께 이들 회사들이 추진하고 있는 신약개발 파이프라인과 임상시험 기술에 관한 주요정보를 소상하게 들여다보는 특별기획 시리즈를 시작한다. <편집자 주>



InnoPharmaScreer
(주) 이노파마스크린

이노파마스크린 /

독창적 플랫폼 기술 기반 항암 염증 질환 신약개발



강인철 대표



임형균 연구소장

회사 소개

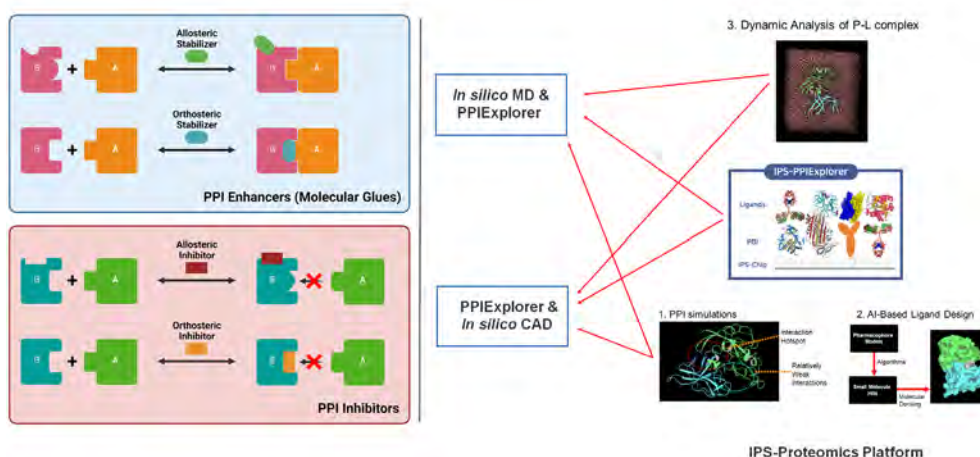
이노파마스크린은 AI 기반의 저분자 및 항체 약물 발굴 알고리즘과 단백질 상호작용 분석 시스템인 PPIExplorer을 접목한 독자적인 AI-Proteomics 통합 신약개발 시스템을 확립해, PPI(Protein-Protein Interaction, 단백질-단백질 간의 상호작용)를 조절할 수 있는 PPI inhibitor 또는 enhancer(Molecular Glue)와 같은 조절제(modulator)를 개발하고 있다.

또한 독창적이고 효율적인 플랫폼 기술을 바탕으로 다양한 질병의 원인으로 작용하는 PPI를 정확하게 표적하는 modulator 개발과 새로운 기전의 신약후보 물질의 신속한 발굴을 통해 의학적 미충족 수요가 높은 질병 치료제 개발을 목표로 하고 있다.

이를 통해 새로운 기전의 first-in-class 약물 개발을 수행하고, 개발된 파이프라인을 POC(Proof of Concept) 완료 및 임상 초기 단계에서 기술이전 하거나, 글로벌 빅파마와 플랫폼 기술 투자 및 파이프라인 공동개발을 추진한다는 계획이다.

특히 플랫폼 기술을 이용해 발굴한 IPS 화합물 중 하나인 IPS-07004는 중증 천식 및 파킨슨병을 적응증으로 새로운 기전의 first-in-class 약물로, 기존 치료에 불응하는 환자들에 대한 1st line 또는 2nd line 치료제가 될 것으로 기대되고 있다.

기술 소개



이노파마스크린은 저분자 및 항체 약물의 스크리닝과 검증을 위해 IPS-PPIExplorer 시스템과 IPS-AI Virtual Drug Design 기술(ProGlu™ 등)을 연계하는 플랫폼 기술을 활용해 PPI를 저해하거나 안정화시키는 modulator 개발 연구를 진행 중이다. 이노파마스크린의 독자적인 알고리즘을 이용해 신규 약물의 de novo design을 수행하고, 항체 구조 개선을 위한 분자 진화를 in silico 상에서 구현하고 있으며, AI 기반 가상 시뮬레이션과 PPIExplorer 기반 검증기술을 연계해 신약 후보물질 발굴 및 약물 적응증 탐색에 탁월한 통합 신약개발 플랫폼 기술을 구축했다.

1) IPS-Linker 기반의 IPS-Chip

IPS-Chip은 단백질 칩의 일종으로 단백질체 기능에 대한 기초연구, 단백질의 정량분석, 신약 후보물질 스크리닝 등에 활용될 수 있어 응용 범위가 넓은 기술이다.

효율적인 IPS-Chip을 개발하기 위해서 고정 기판에 capture 단백질의 활성구조와 활성 부위의 올바른 방향성을 유지할 수 있는 고정화 기술이 필수적이지만, 현재까지 알려진 고정화 기법의 대부분은 고정된 단백질의 올바른 방향성과 활성을 유지하는데 한계가 있었다.

이노파마스크린은 단일박막 코팅(SAM: Self Assembled Monolayer)을 형성하는 새로운 분자 Linker(IPS-Linker)를 개발해 기존 단백질 칩이 구현하지 못했던 표적 단백질의 특성에 따른 방향성(규칙적인 정렬)을 제어함으로써 민감도를 향상시키고 비 특이적 신호를 감소시킴으로써 이러한 문제를 해결했다.

2) IPS-PPI Explorer, IPS-FPPA/RPPA

IPS의 단백질 칩을 활용한 PPI Assay System을 이용해 다양한 biology에 적용해 PPI 정도를 분

석하거나, 해당 PPI 기능으로 인한 결과물을 분석할 수 있다. 따라서 신규 신약 후보물질 도출, 작용 기전 규명 및 진단 등 다양한 용도로 응용할 수 있어 사업 확장성이 높은 Platform 기술로 평가된다.

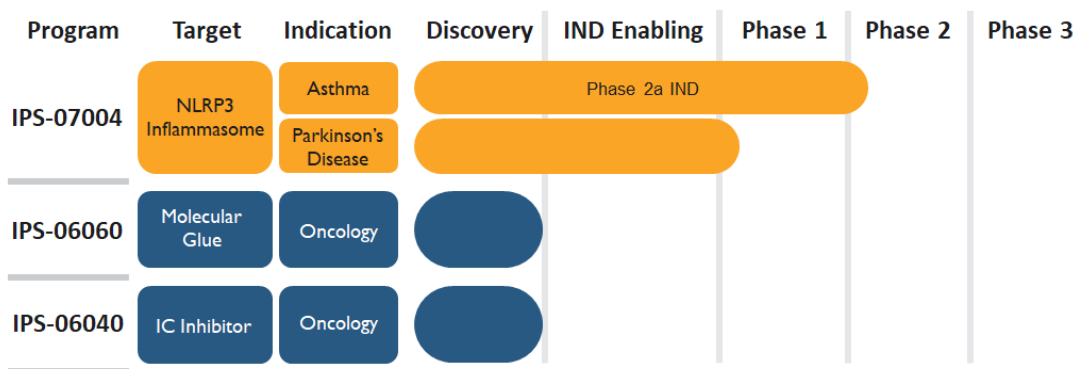
3) AI 기반의 가상 신약 디자인 기술

분자동역학(Molecular Dynamics) 기법을 적용해 원소 단위에서 표적 단백질의 열역학적 안정화 구조를 모델링함에 따라 실제 생체 내 조건에 가장 가깝게 분자 간의 상호작용이 구현 가능하다.

이노파마스크린의 TPD 발굴 플랫폼 기술인 ProGlu™를 이용해 해당 표적 단백질의 기능과 생물학적 현상에 기반해 다층의 단계로 이루어진 독자적인 알고리즘을 개발하고 있다.

단백질-단백질 간의 상호작용 접점(pharmacophore)에 대한 모델링, 약물구조의 in silico 분자 진화(genetic evolution), 분자 간의 docking simulation 등의 알고리즘을 통해 논리적으로 구현하고 있으며, 이로부터 도출된 후보물질에 대해서 high throughput IPS proteomics 플랫폼을 이용한 IPS-chip assay 방법과 연계하는 통합 스크리닝 기술을 완성했다.

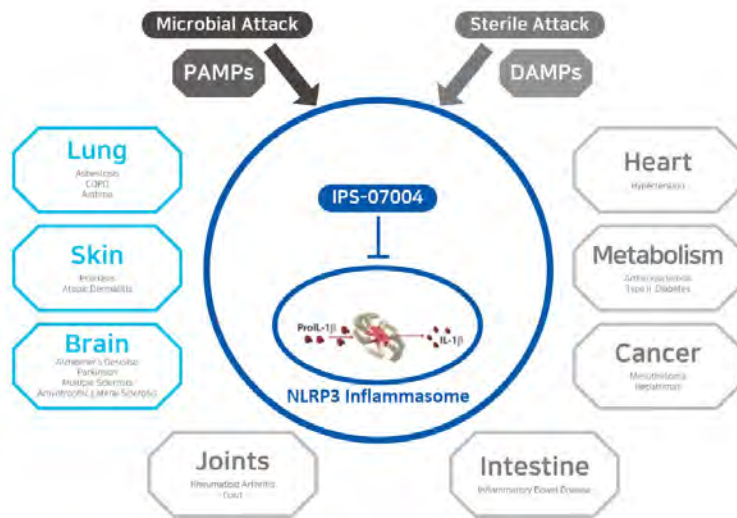
파이프라인 연구 개발 현황



1) 인플라마솜(inflammasome) 경로 표적 파이프라인

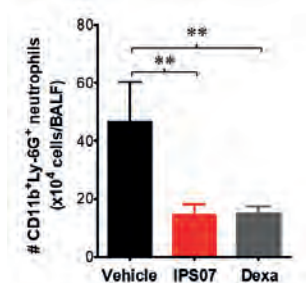
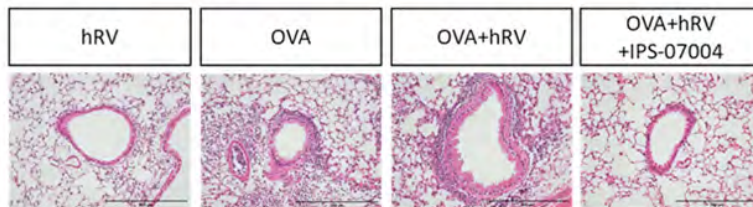
NLRP3 인플라마솜은 내재적 면역 체계의 수용체 및 센서 역할을 하며 기전의 최종 단계에서 염증성 사이토카인의 활성화를 유도한다. 최근 연구들에 의해 NLRP3 인플라마솜이 활성화되는 분자 기전이 밝혀졌으며, 이들은 면역 및 다양한 염증 관련 질환들과 관련된 것으로 보고됐다.

IPS-07004는 NLRP3 인플라마솜 활성화에 기인한 다양한 면역 염증성 질환 치료제로 개발이 가능할 것으로 기대되며, 중증 천식에 대한 비임상 효능 연구와 확보된 약물의 물성 연구(제형 및 약물의 안정성 데이터), 임상에서의 효능이 입증된다면 이를 기반으로 인플라마솜 활성화에 직접 연관된 다양한 염증성 질환들(암, 파킨슨병, 알츠하이머, 루게릭병, 포도막염, 아토피, 천식, 염증성 장질환 등)에 대한 개발을 용이하고 신속하게 확장할 수 있을 것으로 보인다.



2) IPS-07004 및 유도체, 중증 천식 치료제

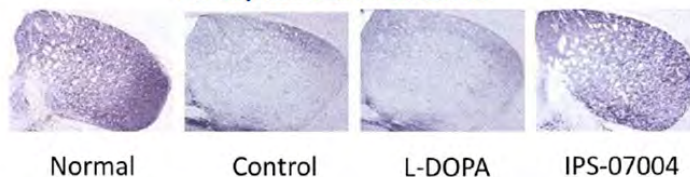
Efficacy on relieving narrowed airway



IPS-07004는 NLRP3 인플라마솜 경로의 활성을 저해하고 궁극적으로 염증반응을 유발하는 사이토카인(IL-1 β , IFN- γ)의 생성을 억제해 염증을 완화시키며, 혈액 내의 호중구(neutrophil), 호산구(eosinophil)의 항상성(homeostasis)을 회복시킴으로써 중증 천식에 대해 기존 약물과는 다른 기전으로 개발되고 있는 first-in-class 신약이다. 현재 비임상 완료 후 국내 임상 2a를 신청하고 있으며, 물질특허 확보 및 효능 향상을 위한 유도체 개발을 진행하고 있다.

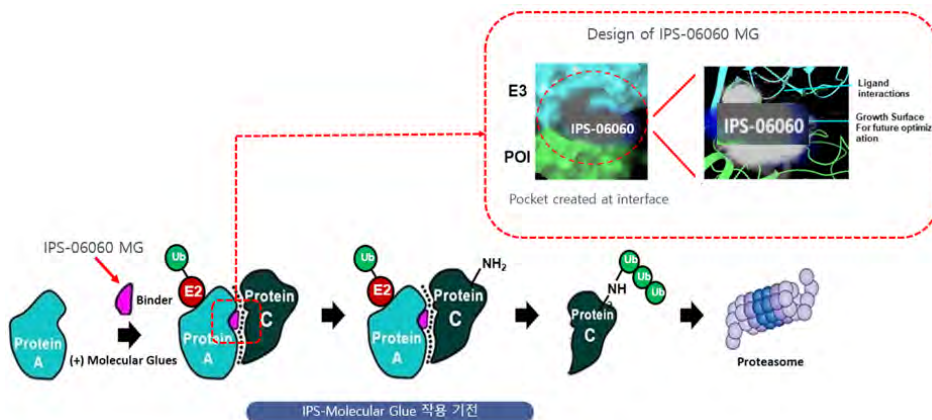
3) IPS-07004 및 유도체, 파킨슨병 치료제

TH expression in Striatum



IPS-07004의 작용기전을 확인한 결과 약물 처리군은 대조군(MPTP group)에 비해 운동능력(pole test) 향상, 흑질 내 염증성 사이토카인(IL-1 β) 발현 세포 감소, 선조체(striatum) 내의 신경세포에 의한 Tyrosine Hydroxylase (TH)의 발현 증가 등의 증상완화와 염증반응 억제가 관찰됐다. 이에 따라 파킨슨병의 증상완화 뿐만 아니라 신경세포의 사멸을 막는 근본적인 치료효과를 기대할 수 있으며, 장기간 사용으로 인한 내성과 재발률도 낮출 것으로 기대된다.

4) IPS-06060, TPD molecular Glue



IPS-06060(KRAS-degrader)는 mutant KRAS와 E3 ligase의 접착을 유도하는 molecular glue이며, proteasome을 통해 mutant KRAS 제거를 유도하고 최종적으로 암세포의 성장과 분화를 저해해 항암효과를 나타내는 신약으로 개발 중이다.

Molecular dynamics simulation 기술을 응용해 de novo design된 유효 물질 M1과 M2의 PPI enhancer로서의 역할에 의해 E3 ligase-POI 간의 결합을 안정화시키는 것을 확인했고, in vitro 및 in vivo 효능 평가를 진행 중이다.

향후 전망

이노파마스크린의 IPS-AI Proteomics 신약개발 플랫폼 기술은 국내 유수의 제약회사와 병원 등 연구기관의 신약 발굴 연구와 약물작용기전(MOA) 규명 프로젝트를 통해 기술성과 효율성을 입증한 바 있다. 이에 따라 국내외 상장제약사와의 공동연구 및 플랫폼 기술이전 가능성이 높게 평가되고 있다.

중증 천식 치료제로의 효과가 입증된 IPS-07004는 임상 2a에서 단독 또는 병용요법으로 유의미한 결과를 확보한다면 시장에서 큰 반응을 얻을 수 있을 것으로 전망되며, 임상 2a완료(POC 입증) 후 기술이전이 예측된다. 또한 IPS-07004가 파킨슨병 치료제 임상에서 새로운 기전에 대한 POC가 확인이 될 경우 CNS 약물 개발에 Specialty가 있는 다국적 제약사로 기술이전도 전망된다.

이와 더불어 이노파마스크린은 자체 신약개발을 위해서 염증의 원인이 되는 신규 분자표적을 발굴하

고, 이에 대한 저해제를 개발하고 있다. 또한 저해제의 유도체 발굴과 특정 기전에 대한 경험과 지식을 바탕으로 염증성질환 적응증을 지속적으로 확장하고 있다.

특히 오픈 이노베이션을 적극적으로 추진해 비임상 단계에서 POC가 입증된 선도물질을 조기에 기술 이전 하거나 임상 이후 단계에서 공동개발을 진행하는 사업전략을 추구하고 있다.

현재 항암 표적으로 이노파마스크린만의 독창적인 신약발굴 알고리즘(ProGlu™)을 통해 PPI에 관련된 Stabilizer(TPD molecular glue) 또는 Inhibitor를 발굴하는 프로젝트가 순항 중이며, 아울러 in silico/proteomics 플랫폼을 장점으로 개발 프로젝트에 대한 공동연구 및 파이프라인의 조기 기술이전 계획도 원활히 진행되고 있다. 

<취재·자료정리: 권혁진 기자 hjkwon@yakup.com>

Global Trend

<Special> 코로나19 이슈



‘올루미언트’ 코로나 입원환자 치료제 FDA 허가

호흡기계 보조 필요 성인 ‘코로나19’ 입원환자 치료용

일라이 릴리社 및 미국 델라웨어주 월밍튼 소재 제약 기업 인사이트 코퍼레이션社(Incyte Corporation)는 류머티스 관절염 치료제 ‘올루미언트’(바리시티닙)가 FDA로부터 일부 성인 ‘코로나19’ 입원환자들을 위한 치료제로 허가를 취득했다고 지난 5월 11일 발표했다.

이에 따라 ‘올루미언트’는 보충적 산소공급, 비 침습성 및 침습성 기계적 인공호흡 또는 체외막 산소공급(ECMO)을 필요로 하는 성인 ‘코로나19’ 입원환자들에게 4mg 권고용량을 1일 1회 14일 동안 또는 퇴원할 때까지 복용토록 하는 용도로도 사용될 수 있게 됐다.

‘적응적 코로나19 치료시험’(ACTT-2)을 총괄한 네브라스카대학 메디컬센터의 안드레 칼릴 교수는 “현재의 팬데믹 상황이 2년 이상 지속되고 있는 가운데 여전히 다수의 환자들이 ‘코로나19’로 인해 입원 중이어서 의료계의 부담을 가중시키고 있는 형편”이라면서 “이번에 ‘올루미언트’가 보충적 산소공급에서부터 기계적 인공호흡 또는 ECMO에 이르기까지 다양한 단계별 호흡기계 보조(respiratory support)를 필요로 하는 환자들을 위한 치료대안으로 사용될 수 있게 된 것을 환영해 마지 않는다”고 말했다.

‘ACTT-2 시험’은 미국 국립보건연구원(NIH) 산하 국립알러지감염성질환연구소(NIAID)로부터 연구비를 지원받은 가운데 진행된 시험레이다.

칼릴 교수는 뒤이어 “FDA가 ‘올루미언트’를 엄격하게 진행된 플라시보 대조, 이중맹검법, 시험자 무작위 분류 시험 건들로부터 도출된 결과를 근거로 사용이 적합한 환자들을 위한 치료제로 완전승인(ful approval)을 결정한 것은 고무적인 일”이라며 “현재 사용 중인 치료제들이 존재하지만, ‘코로나19’로 인해 입원한 환자에 대한 치료효과를 개선하기 위해 여전히 보다 많은 치료대안들을 시급하게 필요로 하고 있는 것이 현실”이

라고 지적했다.

FDA는 앞서 공개되었던 ‘ACTT-2 시험’과 ‘COV-BARRIER 시험’ 등 2건의 시험자 무작위 분류, 이중맹검법, 플라시보 대조 임상 3상 시험으로부터 확보된 결과를 근거로 이번 결정을 내린 것이다. 두 시험에서 ‘올루미언트’의 사용과 관련이 있을 수 있는 안전성 측면의 새로운 문제점 징후는 확인되지 않았다.

일라이 릴리社 이무놀로지 부문 및 릴리 USA의 패트릭 존슨 대표는 “전 세계 15개국 정도에서 거의 100만명에 육박하는 ‘코로나19’ 환자들이 ‘올루미언트’를 사용하는 치료를 받았다”면서 “오늘 완전승인이 이루어진 것은 입원환자들을 치료하는 데 ‘올루미언트’가 맡을 수 있는 역할에 대한 우리의 자신감과 현재도 진행 중인 ‘코로나19’와의 싸움에서 의료계와 환자들을 지원하기 위해 일라이 릴리가 부단한 노력을 기울이고 있음을 방증하는 것”이라고 강조했다.

‘올루미언트’는 지난 2020년 11월 보충적 산소공급, 침습성 기계적 인공호흡 또는 체외막 산소공급(ECMO)을 필요로 하고 ‘코로나19’ 감염이 의심되거나 확진받은 2세 이상의 소아 및 성인 입원환자들을 치료하기 위해 ‘베클루리’(렘데시비르)와 병용하는 ‘코로나19’ 치료제로 FDA로부터 ‘긴급사용 승인’(EUA)을 취득한 이래 미국에서 활발하게 사용되어 왔다.

현재 ‘올루미언트’는 다양한 단계별 산소공급 지원을 필요로 하는 2세 이상 18세 미만의 소아 입원환자들을 위한 치료용도로 ‘긴급사용 승인’ 지위를 유지하고 있다.

FDA, ‘베클루리’(렘데시비르) 소아 코로나 첫 승인

생후 28일 이상 12세 미만 · 체중 3kg 이상 환자 치료용

FDA가 길리어드 사이언스社의 항바이러스제 ‘베클루리’(렘데시비르)의 적응증 추가를 승인했다고 지난 4월 25일 발표했다.

SARS-CoV-2 바이러스 검사에서 양성을 판정받았고 생후 28일 이상이면서 체중이 최소한 3kg(약 7파운드)에 해당하는 소아 입원환자 또는 경도에서 중증도에 이르는 ‘코로나19’에 감염된 외래환자들로 입원 또는 사망을 포함한 중증으로 진행될 위험성이 높은 소아환자들을 대상으로 ‘베클루리’를 사용할 수 있도록 승인했다는 것.

FDA가 생후 28일 이상의 영·유아들을 포함한 12세 미만의 소아 연령대 ‘코로나19’ 치료제를 정식으로 승인한 것은 ‘베클루리’가 최초이자 유일하다.

이번 결정과 동시에 FDA는 앞서 12세 미만 연령대 ‘코로나19’ 환자들을 치료하기 위해 ‘베클루리’를 사용할 수 있도록 했던 ‘긴급사용 승인’(EUA) 결정을 취소했다. 지금까지 ‘베클루리’는 연령대가 12세 이상이면서 체중이 최소한 40kg(약 88파운드)에 해당하는 일부 소아 및 성인 ‘코로나19’ 환자들을 치료하기 위한 용도로 허가를 취득해 사용되어 왔다.

FDA 약물평가연구센터(CDER)의 패트리시아 카바조니 소장은 “소아들에게서 ‘코로나19’가 중증으로 나타날 수 있는 가운데 이 중 일부는 현재 사용 중인 백신 대안을 접종할 수 없는 만큼 이 연령대 소아들을 위해 효과적이면서 안전한 ‘코로나19’ 치료대안을 필요로 하고 있는 형편”이라면서 “오늘 처음으로 12세 미만 연령대를 위한 ‘코로나19’ 치료제가 허가된 것은 FDA가 그 같은 의료상의 니즈에 부응하기 위해 힘을 기울여 왔음을 방증하는 것”이라는 말로 의의를 강조했다.

‘베클루리’는 ‘코로나19’ 백신 접종 및 부스터 접종

권고 대상자들에게서 백신 접종을 대신할 수 있는 치료제는 아니다.

현재까지 FDA는 2종의 백신을 허가한 가운데 3종의 백신을 ‘코로나19’ 감염 및 입원·사망을 포함해 위중한 ‘코로나19’를 예방하는 용도로 ‘긴급사용 승인’을 결정했다.

FDA는 백신을 접종받도록 하고, 적합한 사람들의 경우 부스터 접종까지 마칠 것을 권고하고 있다.

‘코로나19’가 성인환자들과 소아환자들에게서 유사하게 진행되는 것으로 나타난 가운데 오는 ‘베클루리’의 일부 소아환자 사용을 승인한 결정은 성인 대상 임상 3상 시험 건들로부터 확보된 효능 결과 등을 참조해 도출됐다. 성인 대상 임상시험 관련정보는 FDA가 허가한 ‘베클루리’의 상품라벨에 삽입되어 있다.

FDA는 최소한 생후 28일에 도달했으면서 체중이 최소한 3kg에 해당하고 SARS-CoV-2 감염을 확진받은 경도, 중등도 또는 중증 ‘코로나19’ 소아환자 53명을 충원해 이루어진 임상 2/3상, 단일그룹, 개방표지 임상시험 결과 또한 이번 결정을 내리는 과정에서 참조했다.

시험에 충원된 소아환자들은 ‘베클루리’를 최대 10일 동안 투여받았다. 이 임상 2/3상 시험에 참여한 소아환자들에게서 나타난 안전성 및 약물체내동태는 성인환자들의 경우와 대동소이했다.

FDA는 ‘베클루리’의 주사제 제형에 한해 이번에 승인을 결정했다. ‘베클루리’를 사용했을 때 수반될 수 있는 부작용을 보면 간 손상 징후일 수 있는 간 효소 수치 상승, 혈압 및 심박수의 변화를 포함한 알러지 반응, 저산소혈증, 발열, 숨참, 숨쉬기 힘들어서 쉼쉼 거리는 천명(喘鳴), 부종, 발진, 구역, 다한증 및 오한 등이 관찰되고 있다.

AZ ‘이브실드’ 코로나 예방 최소 6개월 지속돼

노출 前 예방시험 6개월 장기 추적조사 결과 공개

아스트라제네카社は 자사의 장기지속형 항체 복합제 ‘이브실드’(틱사게비맵+실가비맵)가 임상 3상 ‘PROVENT 노출 前 예방시험’에서 나타난 상세한 결과를 지난 4월 20일 공개했다.

한 동안 ‘AZD7442’로 불렸던 ‘이브실드’가 일차적 분석에서 플라시보 대조그룹과 비교했을 때 ‘코로나19’ 감염 위험성을 77% 감소시켜 준 것으로 나타난 데다 6개월 추적조사를 진행한 결과 이 수치가 83%로 더욱 낮은 수치를 보였다는 것이다. 또한 6개월에 걸친 추적조사 기간 동안 ‘이브실드’를 투여한 그룹에서 중증 ‘코로나19’ 또는 ‘코로나19’ 관련 사망사례는 발생하지 않았다고 아스트라제네카 측은 설명했다.

이 같은 결과는 착수시점 당시 ‘PROVENT 시험’에 참여한 피험자들의 75% 이상이 감염되었을 경우 중증 ‘코로나19’로 진행될 위험성이 높은 병발질환을 나타내는 환자였음을 상기할 때 주목할 만한 것이다.

면역력 약화자들과 백신 접종 후 충분한 면역반응이 나타나지 않았던 사람들이 피험자로 충원되었다는 의미이다.

이와 함께 추가 약물체내동태 자료를 보면 ‘이브실드’는 투여 후 6개월 동안 혈중농도가 높은 수치를 유지된 것으로 나타나 1회 투여로 최소한 6개월 동안 ‘코로나19’ 감염을 예방하는 효과가 지속될 수 있을 것임을 뒷받침했다.

시험에서 도출된 자료는 의학 학술지 ‘뉴 잉글랜드 저널 오브 메디슨’에 “AZD7442(틱사게비맵+실가비맵)를 근육 내 주사했을 때 나타난 ‘코로나19’ 예방효과” 제목으로 게재됐다.

‘PROVENT 시험’을 주도한 미국 콜로라도대학 의과대학의 마리언 L. 레빈 교수(소아의학)는 “입원률과 사망률을 낮추는 데 ‘코로나19’ 백신이 고도로 효과적인

것으로 나타나고 있지만, 확진자 수가 지속적으로 늘어나고 있는 데다 면역력 약화자들과 백신 접종이 불가능한 사람들을 포함해 다수의 사람들이 여전히 높은 위험성에 직면해 있는 형편”이라면서 “이번에 ‘뉴 잉글랜드 저널 오브 메디슨’에 공개된 중요한 자료를 보면 ‘이브실드’를 간편하게 한차례 근육 내 주사하면 취약한 사람들에게 장기간 동안 예방효과를 기대할 수 있을 것이라는 확신을 갖게 한다”고 말했다.

그 뿐 아니라 ‘이브실드’는 현재 지배적인 ‘코로나19’ 변이로 창궐하고 있는 스텔스 오미크론 BA.2 변이를 중화시키는 효능도 입증되고 있다고 덧붙였다.

아스트라제네카社の 메네 팡갈로스 신약개발 담당부회장은 “이번에 공개된 자료가 백신에 충분한 반응을 나타내지 않거나 추가적인 보호조치를 필요로 하는 사람들에게서 ‘코로나19’ 감염과 중증 진행을 예방하는 데 ‘이브실드’가 도움을 줄 수 있을 것임을 뒷받침하는 입증자료에 추가될 수 있게 될 것”이라면서 “다수의 국가들에 ‘이브실드’가 공급되고 있는 가운데 노출 前 예방용도와 경도에서 중증도에 이르는 ‘코로나19’ 치료제로 각국에서 ‘이브실드’의 허가신청을 진행해 나가고 있다”고 밝혔다.

이번에 공개된 일차적 효능분석 결과를 보면 ‘이브실드’ 300mg을 1회 근육 내 주사한 후 평균 83일 동안 추적조사를 했을 때 ‘코로나19’ 감염률이 플라시보 대조그룹에 비해 77% 낮게 나타났음이 눈에 띄었다.

FDA, 존슨&존슨 ‘코로나19’ 백신 사용제한 결정

혈소판 감소 증후군 동반 혈전증(TTS) 위험성 감안

FDA는 존슨&존슨사의 ‘코로나19’ 백신 ‘얀센 COVID-19 백신’의 ‘긴급사용 승인’(EUA) 내용을 개정해 허가를 취득한 다른 ‘코로나19’ 백신들에 대한 접근성이 확보되지 않거나 임상적으로 적합하지 않은 18세 이상의 성인 및 ‘얀센 COVID-19 백신’을 접종받기로 선택했고 다른 ‘코로나19’ 백신은 접종받지 않기로 한 18세 이상의 성인들에 한해 사용토록 제한했다고 지난 5월 5일 발표했다.

보고가 이루어진 발생사례들에 대한 최신 분석, 평가 및 조사를 진행한 끝에 FDA가 혈소판 감소 증후군 동반 혈전증(TTS) 위험성으로 인해 ‘얀센 COVID-19 백신’의 ‘긴급사용 승인’ 적용을 제한하는 것이 타당하다는 결정을 내렸다는 것.

혈소판 감소 증후군 동반 혈전증은 ‘얀센 COVID-19 백신’을 접종받은 후 1~2주 정도가 지난 시점에서 희귀한 빈도로 증상이 나타나기 시작하지만 생명을 위협할 수 있는 낮은 혈소판 수치 동반 혈전증을 말한다.

FDA는 허가를 취득한 다른 ‘코로나19’ 백신들에 접근할 수 없거나 임상적으로 부적합한 18세 이상의 성인, 그리고 ‘얀센 COVID-19 백신’을 접종받기로 선택했고 다른 ‘코로나19’ 백신은 접종받지 않기로 한 18세 이상의 성인들의 경우 ‘코로나19’ 감염을 예방하는 데 ‘얀센 COVID-19 백신’이 나타내는 것으로 알려진 잠재적 유익성이 알려진 잠재적 위험성을 상회한다는 결론에 도달했다.

이에 따라 FDA는 백신 접종 의료인용 요약서(Fact Sheets)에 ‘얀센 COVID-19 백신’의 ‘긴급사용 승인’ 개정내용을 반영해 혈소판 감소 증후군 동반 혈전증 위험성을 요약한 정보가 요약서의 서두 부분에 주의문 형식으로 포함되도록 했다. 또한 ‘얀센 COVID-19 백신’의 ‘긴급사용 승인’ 개정에 관한 정보 및 낮은 혈소판 수

치 동반 혈전증 위험성 관련 최신정보가 피접종자-간병인용 요약서에 추가되도록 했다.

FDA 생물약품평가연구센터(CBER)의 피터 마크스 소장은 “우리는 ‘얀센 COVID-19 백신’이 여전히 미국 뿐 아니라 세계 각국에서 현재의 ‘코로나19’ 팬데믹 상황에 대응하는 데 상당한 역할을 하고 있다는 사실을 인지하고 있다”면서 “우리가 이번에 취한 조치는 ‘얀센 COVID-19 백신’을 접종받은 후 혈소판 감소 증후군 동반 혈전증 위험성에 대한 최신분석 결과를 반영해 해당백신의 사용을 일부 피접종 대상자들로 제한토록 한 것”이라는 말로 배경을 언급했다.

그는 뒤이어 “오늘 조치가 우리의 안전성 감시 시스템의 견고성 뿐 아니라 우리가 과학과 자료를 근거로 결정을 내리기 위해 최선을 다하고 있음을 방증한다”며 “우리는 ‘얀센 COVID-19 백신’과 접종 후 혈소판 감소 증후군 동반 혈전증 발생사례들을 대상으로 면밀한 모니터링을 진행했고, 이 같은 우리의 안전성 감시 시스템으로부터 확보된 최신정보를 활용해 ‘긴급사용 승인’ 내용을 개정한 것”이라고 경위를 설명했다.

FDA는 앞으로도 ‘얀센 COVID-19 백신’과 전체 다른 백신들의 안전성에 대한 모니터링을 지속하면서 ‘코로나19’ 팬데믹 상황이 전개되는 동안 진행해 왔던 것처럼 새로운 안전성 정보를 철저히 평가해 나갈 것이라고 덧붙이기도 했다.

한편 ‘얀센 COVID-19 백신’은 FDA가 지난해 2월 말 18세 이상의 성인들에게 1회 접종하는 ‘코로나19’ 백신으로 ‘긴급사용 승인’을 결정한 바 있다. FDA가 ‘코로나19’ 백신의 ‘긴급사용 승인’을 결정한 것은 ‘얀센 COVID-19 백신’이 3번째였다.

‘코로나19’ 백신 · 자가면역성 간염 “무관하다”

EU 안전성관리위, 인과관계 입증자료 부재 결론

유럽 의약품감독국(EMA) 안전성관리위원회(PRAC)는 ‘코로나19’ 백신 ‘코미나티’ 및 ‘스파이크백스’와 매우 드물게 발생하는 자가면역성 간염(AIH) 사이에 인과관계가 있음을 뒷받침하는 입증자료는 부재하다는 결론에 도달했다고 지난 4월 8일 발표했다.

자가면역성 간염은 면역계가 간을 공격해 손상을 입히는 중증 만성 염증성 질환의 일종으로 알려져 있다.

자가면역성 간염의 제 징후 및 증상들은 개인에 따라 다양하게 나타나는 가운데 황달, 하지부종, 복수(腹水) 및 위장관계 증상 등을 수반할 수 있다는 것이 전문가들의 설명이다.

PRAC는 의학 문헌자료와 EU 의약품 안전성 데이

터베이스(Eudravigilance)에 보고된 자가면역성 간염 발생사례, 그리고 시판허가권을 보유한 기업들이 진행해 확보한 추가자료 및 분석결과 등을 근거로 이번 인과관계가 존재하지 않는다는 결론을 도출한 것이다.

이에 따라 PRAC는 지금까지 확보된 입증자료들을 근거로 할 때 현재로서는 ‘코미나티’ 및 ‘스파이크백스’의 제품정보를 갱신하는(update) 것이 타당하지 않다고 결론지었다.

EMA는 자가면역성 간염과 관련한 새로운 보고내용의 접수 유무를 지속적으로 면밀하게 모니터링하면서 필요할 경우 적절한 조치를 취한다는 방침이다.

佛 발네바 코로나 불활화 백신 7서 정식승인

‘VLA2001’ 18~50세 연령대 28일 간격 2회 접종

영국 보건부 산하 의약품·의료기기안전관리국(MHRA)이 프랑스의 감염성 질환 예방백신 개발·발매 전문 기업 발네바社(Valneva SE)의 불활화(inactivated) 항원보강 ‘코로나19’ 백신 ‘VLA2001’을 정식으로 승인했다고 지난 4월 14일 발표했다.

이에 따라 영국은 발네바의 ‘VLA2001’을 세계 최초로 정식승인한 국가로 자리매김하게 됐다. MHRA가 ‘코로나19’ 백신을 승인한 것은 이번이 6번째이다.

또한 MHRA가 전체 바이러스(whole-virus) 불활화 ‘코로나19’ 백신을 승인한 것은 ‘VLA2001’이 처음이다.

앞서 지난 3월 초 바레인 국가보건규제기구(NHRA)가 최초로 ‘VLA2001’에 대해 ‘긴급사용 승인’(EUA)

을 결정한 바 있다.

이 같은 유형의 백신은 실험실에서 바이러스를 증식시킨 후 완전히 불활화시키므로 세포에서 감염이 이루어지거나 체내에서 복제되지 않지만, ‘코로나19’ 바이러스에 대응해 면역반응을 유도하게 된다.

이 같은 백신 제조공정은 이미 인플루엔자 백신과 소아마비 백신 등을 생산할 때 폭넓게 이용되고 있다.

의약품·의료기기안전관리국의 준 레인 국장은 “오늘 발네바의 ‘코로나19’ 백신을 승인한 것은 앞서 이 백신의 안전성, 품질 및 효능에 대해 엄격한 심사를 거친 데다 정부의 외부 전문가 자문기관인 의약품위원회(CHM)의 자문 내용 등을 참조해 이루어졌다”고 말했다.

화이자, 5~11세 코로나 부스터 샷 美 ‘EUA’ 신청

‘코미나티’ 10μg 2회 접종 후 6개월 경과시점서 진행케

화이자社 및 독일 생명공학기업 바이오엔테크社는 5~11세 연령대 소아들을 대상으로 양사의 ‘코로나19’ 백신 10μg 용량을 사용해 3차 부스터 접종을 진행할 수 있도록 해 달라는 내용의 ‘긴급사용 승인’(EUA) 신청서를 제출했다고 지난 4월 26일 발표했다.

‘긴급사용 승인’ 신청서는 임상 2/3상 시험에서 5~11세 연령대 소아들을 대상으로 화이자 및 바이오엔테크 양사의 ‘코로나19’ 백신 ‘코미나티’ 10μg을 사용해 2회 기본접종을 마친 후 6개월여가 지난 시점에서 부스터 접종을 진행했을 때 도출된 자료를 포함한 가운데 제출됐다.

5~11세 연령대 소아들을 대상으로 ‘코미나티’ 10μg

을 2회 접종하는 용도의 경우 지난해 10월 FDA로부터 ‘긴급사용 승인’을 취득한 바 있다.

신청서에 동봉된 임상 2/3상 시험은 미국, 핀란드, 폴란드 및 스페인 등에 산재한 90여 임상시험기관에서 생후 6개월에서 12세 미만의 영·유아 및 소아 최대 4,500명을 충원한 가운데 개시되었던 임상 1/2/3상 시험의 일부이다.

이 시험에서 도출된 자료를 보면 5~11세 연령대 소아들을 대상으로 ‘코미나티’ 10μg을 사용해 3차 부스터 접종을 진행한 결과 강력한 면역반응이 유도된 것으로 입증된 데다 안전성 측면에서 새로운 문제점의 징후는 확인되지 않았다.

모더나, 코로나 백신 소아 접종 FDA ‘EUA’ 신청

6개월~2세 미만 및 2세 이상 6세 미만 연령대 대상

미국 매사추세츠州 캠브리지에 소재한 차세대 전령 RNA(mRNA) 치료제·백신 개발 전문 생명공학기업 모더나 테라퓨틱스社는 생후 6개월에서 2세 미만 연령대 및 2세 이상 6세 미만 연령대 소아들을 대상으로 자사의 ‘코로나19’ mRNA 백신 ‘mRNA-1273’을 접종할 수 있도록 해 달라며 FDA에 ‘긴급사용 승인’(EUA)을 신청했다고 지난 4월 28일 발표했다.

이날 모더나 테라퓨틱스 측은 FDA 이외에 세계 각국의 보건당국들에게도 동일한 내용의 신청이 이루어졌다고 설명했다.

‘긴급사용 승인’ 신청서는 ‘mRNA-1273’ 25μg 용량을 사용해 2회 기본접종을 진행한 결과를 근거로 제출된 것이다.

모더나 테라퓨틱스社의 스테판 뱅슬 대표는 “영·유아 및 어린 소아 연령대를 대상으로 우리의 ‘코로나19’ 백신을 접종할 수 있도록 하기 위해 ‘긴급사용 승인’ 절차를 개시할 수 있게 된 것을 기쁘게 생각한다”면서 “우리가 ‘mRNA-1273’이 연소자 연령대 소아들을 SARS-CoV-2로부터 안전하게 보호해 줄 수 있을 것이라는 믿음을 갖고 있기 때문”이라고 말했다.

이 같은 믿음은 지속되고 있는 ‘코로나19’와의 싸움에서 대단히 중요한 부분일 뿐 아니라 부모들과 환자보호자들로부터 크게 환영받을 만한 일이라 할 수 있을 것이라고 덧붙이기도 했다. 이와 관련, 임상 2/3상 ‘Kid-COVE’ 시험에서 도출된 긍정적인 중간분석 자료가 지난달 23일 공개된 바 있다.

모더나, 코로나 백신 6세 미만 EU 'CMA' 신청

FDA 생후 6개월서 6세 미만 'EMA' 신청 뒤이어

미국 매사추세츠주 캠브리지에 소재한 차세대 전령 RNA(mRNA) 치료제·백신 개발 전문 생명공학기업 모더나 테라퓨틱스는 생후 6개월에서 6세 미만 연령대 소아들을 대상으로 자사의 '코로나19' mRNA 백신 '스파이크백스'('mRNA-1273') 25μg 용량을 2회 접종할 수 있도록 조건부 승인(CMA) 신청서를 유럽 의약품 감독국(EMA)에 제출했다고 지난 4월 29일 공표했다.

이날 모더나 테라퓨틱스 측의 발표는 생후 6개월에서 2세 미만 연령대 및 2세 이상 6세 미만 연령대 소아들을 대상으로 'mRNA-1273' 25μg 용량을 2회 접종할 수 있도록 해 달라며 FDA에 '긴급사용 승인'(EUA)을 신청했음을 하루 전 공표한 데 이어 나온 것이다.

같은 내용의 허가신청 건은 'mRNA-1273' 25μg 용량을 2회 기본접종한 결과를 근거로 세계 각국의 보건당국들에 제출하기 위한 절차가 진행 중이다.

모더나 테라퓨틱스사의 스테판 밴슬 대표는 "우리의 백신이 이처럼 중요한 연령대 소아들을 SARS-CoV-2로부터 안전하게 보호해 줄 수 있을 것이라는 믿음을 갖고 있다"고 강조했다. 이는 지속되고 있는 '코로나19'와의 싸움에서 중요한 개가이자 소아환자의 부모와 환자보호자들에게 특히 크게 환영받을 만한 일이라 할 수 있을 것이라고 덧붙이기도 했다.

임상 2/3상 'KidCOVE 시험'에서 확보된 긍정적인 중간분석 자료를 보면 생후 6개월에서 6세 미만 연령대 소아그룹을 대상으로 'mRNA-1273'을 2회 접종했을 때 탄탄한 중화항체 반응이 유도되었을 뿐 아니라 양호한 안전성 프로파일 입증됐다.

생후 6개월~23개월 연령대 및 2세 이상 6세 미만 연령대 하위그룹과 관련해서 사전에 규정되었던 항체역가가 'COVE 시험'에 참여했던 성인 피험자들로부터 도출된 수치와 통계적 유사성 기준을 충족하면서 일차적 시

험목표에 도달한 것.

앞서 공개되었던 시험결과들 가운데는 가정에서 '코로나19' 검사를 진행한 경우를 비롯해서 오미크론 변이가 지배적인 변이로 창궐했던 시기에 대부분 수집된 사례들을 대상으로 이루어진 긍정적인 예비적 효능분석 결과가 포함되어 있다.

분석작업이 실시간 유전자 증폭 검사(RT-PCR)에 의해 SARS-CoV-2 양성인 확인된 사례들로 제한되었을 당시 백신의 효능을 보면 생후 6개월 이상 2세 미만 연령대에서 51%, 2세 이상 6세 미만 연령대에서 37%로 괄목할 만한 수준을 유지했음이 눈에 띄었다.

이 같은 추정 효능은 성인들을 대상으로 'mRNA-1273'을 2회 접종한 후 오미크론 변이에 대해 나타낸 백신의 효능과 유사한 수준의 것으로 분석됐다. 또한 내약성 프로파일을 보면 6세 이상 12세 미만 연령대, 12~17세 연령대 및 성인들에게서 관찰된 내용과 일반적으로 궤를 같이했다.

피험자 무작위 분류, 관찰자 맹검, 플라시보 대조 확장시험으로 현재 진행 중인 'KidCOVE 시험'은 건강한 소아들을 대상으로 '스파이크백스'를 28일 간격을 두고 접종하면서 안전성, 내약성, 반응원성 및 효능을 평가하는 데 주안점이 두어져 있다.

이 시험의 피험자들은 6~12세, 2~6세 및 생후 6개월에서 2세 미만 등 3개 연령대 그룹으로 분류됐다.

'KidCOVE 시험'은 미국 국립보건연구원(NIH) 산하 국립알러지감염성질환연구소(NIAID)와 보건부(HHS) 산하 질병예방대응본부(OASPR) 직속 생물의학첨단연구개발국(BARDA)과 협력한 가운데 진행되고 있다. 

한상훈 박사의 건강한 성형이야기



한상훈
성형외과 전문의
의학박사

서울대학교 의과대학 줄
서울아산병원 성형외과 부교수
대한성형외과 정회원
미국UCLA 성형외과 연수
● 강남 레알성형외과

마스크, 위기와 기회



레알성형외과

예기치 않은 감염병으로 많은 사람들이 마스크를 써야 했던 것도 2년이 지났고 신조어도 많이 생겨났다. 우리나라에도 마스크 미인이라는 말이 통용되고 심지어 마기꾼(마스크를 벗으니 기대한 만큼 아름답지 않다 라는 뜻)이라는 말도 쓰여지고 있다.

마스크 착용을 부정적으로 여기던 때가 있다. 흉악한 일을 저지르는 악당이나 도적이 얼굴을 가리는 것과 같은 의미이다. 우리나라보다 마스크 착용에 대한 부정적인 인식이 강한 유럽 국가에선 마스크가 자유를 뺏는 것이라고 시위를 할 정도였다.

그런데 아이러니하게도 국제미용성형외과의사협회(ISAPS)에 따르면 유럽국가 중 독일은 2020년 미용성형 수술과 시술이 10만 건에 도달, 전년 대비 약 20% 증가했고 발표했다. 마스크의 착용을 자유를 뺏기는 위기라고 여기면서도 오히려 미에 대한 욕구를 해소하는 기회로 삼았다는 것이다.

서양에서는 대화를 나눌 때 눈을 똑바로 쳐다보고 해야 진실성을 갖는 것으로 생각한다. 사람의 눈은 그의 지나 감성을 표현하므로 특별한 인상을 만들어 낼 수 있다. 얼마 전 영국의 일간지에서 남녀를 대상으로 한 실험결과를 발표했다. 마스크를 쓴 여성이 더 매력적이고 호감도가 높게 나왔다는 것이다. 마스크를 쓴 사람의 눈에 시선이 집중되고 가려진 부분은 우리의 뇌가 좋은 쪽으로 과대평가한다는 설명이었다.

사람의 첫 인상을 결정짓는 건 눈이다. 눈을 보면 그 사람이 순하다 혹은 사납다 하고 판단을 하기도 하는데 실제의 성격과 일치하는 것은 아닐 것이다. 한국인의 경우 특히 눈 수술이 많은 것도 더 좋은 인상을 갖기 위한 일 것이다.

마스크 미인이 마스크를 벗으면 예쁘게 생긴 눈과는 여러 가지가 다를 수 있다. 코가 납작하고 넓다든지, 튀어나온 광대뼈, 얼굴의 주름과 늘어진 턱살 등.

마스크 미인은 인간의 상상력의 산물이다. 동심의 세계에서 찾아가는 동화의 나라는 상상력으로 만들어진 세계이다. 아마도 우리의 뇌 속에는 아름다움과 미지를 향한 열망이 어디엔가 존재하고 있는가를 생각하게 된다.

실제 마스크를 늘 쓰는 데도 얼굴 보톡스, 필러, 주름수술(안면거상술, 이마내시경)의 수요는 꾸준히 증가하고 있다. 마스크 속의 나의 모습을 보고 시술을 하는 것이지만 언젠가는 마스크를 벗을 날이 온다는 것을 예견하는 듯도 하다. 마스크로 얼굴을 가려서 편한 면도 있지만, 이제 얼굴을 드러내고 서로 소통할 수 있는 시간이어서 오기를 기대해 본다.

많은 환자가 걱정하는 성형 후 회복과정(1)

일반적으로 성형수술은 방학 때 하든지 긴 연휴나 직장에서 휴가를 받아서 하게 된다. 따라서 많은 환자가 회복기간에 대해 문의한다. 어떻게 하면 부기를 줄이고 상처도 잘 낫게 할 수 있을까? 절개 부위에 필요한 연고나 멍 크림은 발라도 될까? 수술 부위와 종류에 따라 다르고 개인 차이도 무척 크지만, 일반적으로 진행되는 수술 후 경과에 대해 알아보자.

환자들의 걱정이 가장 많은 수술 초기

(1) 부기

급성 부기는 약 1주일 정도 지속되는데 수술 후 부기는 24시간~48시간이 가장 심하다. 수술 직후에는 부기가 심하지 않지만 서서히 붓기 시작하여 약 이틀 후에 가장 심하다. 3일째 되는 날부터 부기가 가라앉기 시작하며 실밥을 제거한 후에 잠깐 부기가 올라왔다가 더 빨리 가라앉는다. 수술 한 티가 나지 않게 되려면 4주 정도가 걸린다. 2~3개월 차가 되면 비교적 자연스러운 모습이 된다. 그 이후에도 조금씩 부기가 빠지는 것이며 완전히 자리잡는 데는 수 개월이 걸린다.

(2) 흉터

수술 상처는 실밥 제거 후부터 본격적인 회복이 시작된다. 수술 직후보다 2~3개월 차에 더 빨갛고 눈에 띄는 경우가 있다. 상처의 자연스러운 회복 과정이기 때문에 걱정할 필요는 없다. 흉살도 마찬가지다. 3개월 이후부터 붉은 기가 거의 없고 약 6개월이 되면 원래 피부의 고운 상태로 되 돌아온다. 개인에 따라서 서서히 좋아지는 경우가 있고 때로는 비후성 반흔이 생길 수 있다. 심한 경우는 반흔절제술이나 레이저, 방사선 치료 등이 필요하다. 눈꺼풀은 상처가 잘 낫는 부위이며 비후성 반흔이 생기더라도 자연 치유되는 경우가 많다.

수술 후 일상생활 복귀 시기

(1) 눈, 코 수술의 경우 일상생활 복귀까지 약 1주 필요

눈이나 코 수술 후에는 약 1주일 정도 후에는 일할 수 있다. 물론 그전에도 일상생활이 가능하지만 외부활동이 많고 부기로 인한 부자연스러운 모습을 대부분의 사람들이 스스로 불편해하기 때문에 수술한 티가 작게 나고 출근하기 위해서는 약 2주 정도의 기간이 필요하다. 혹시 멍이 있는 경우 약 2~3주 지속되므로 화장으로 가리면 좋다. 피부가 매우 얇은 경우 매몰법으로 쌍꺼풀 수술을 하면 부기를 최소화 할 수 있고 회복이 무척 빠르다.

코 수술 시에는 골격 교정을 위한 절골술을 하는 경우 회복기간은 약 3주 정도이다. 코뼈의 절골술 후에도 큰 출혈이나 멍이 드는 경우는 적지만 약 3주간은 주의해야 한다. 3주 이후에는 운동도 가능하지만 부딪치지 않도록 조심해야 한다.



(2) 주름수술의 경우 일상생활 복귀까지 약 2주 필요

눈이나 코 수술보다 주름 수술은 그 범위가 무척 넓다. 환자의 연령대도 높은 편이기 때문에 여러가지 내과적인 문제를 잘 알고 있어야 한다. 피부의 두께, 지방의 처짐, 늘어진 피부의 정도 등을 파악해서 수술의 방법을 결정한다.

비교적 나이가 젊은 환자에게는 탄력이 있는 만큼 박리의 범위를 줄이거나 미니리프트를 할 수 있으며 그만큼 회복이 빠르다. 안면거상과 이마내시경을 같이 하면 부기가 오래간다. 얼굴의 부기가 빠질 때쯤 이마에서 내려오는 부기가 더해지기 때문이다. 두피에 절개 부위가 있을 때는 수술 후 48시간이 지난 후에 샴푸를 할 수 있다. 수술 1주 후 실밥을 제거하는데 피부가 얇고 출혈도 거의 없으면 2주일 쯤은 일상복귀가 가능하다. 그 반대로 피부가 두껍고 박리가 어려운 환자라면 출혈로 인한 멍이 들기도 하므로 회복기간이 약 한달 정도 걸린다. 그렇지만 그 이전이라도 가벼운 활동은 가능하다. 운동은 3주 정도 이후에 하도록 한다.

환자들이 공통적으로 걱정하는 부분은 회복기간, 멍, 부기, 흉터 등이다. 상처가 회복되는 과정은 필연적이다. 당연히 나타날 수 있는 자연스러운 회복 과정에서 나타나는 증상들이 수많은 부정적인 리뷰들로 인해 환자의 불안요소가 되곤 한다. 물론 부작용, 합병증, 회복이 너무 더디게 나타난다면 재수술이나 그에 따른 적절한 조치가 필요하다. 너무 불안해하고 걱정이 많은 환자라면 “너무 걱정하지 않으셔도 된다”고 말해주고 싶다. 환자 스스로 마음의 여유를 가지고 회복기간을 편안하게 보내는 것이 가장 좋은 회복 방법 중에 하나라는 것을 알았으면 하는 마음이다. **DI**

심창구 교수의 약창춘추(藥窓春秋)



심 창 구 교수

서울대 약학대학 명예교수
대한약학회 약학사분과학회장
전 식품의약품안전청 청장
전 한국의약품법규학회 회장

약창춘추는 심창구 교수가 지난 2007년 이후 현재까지 약업신문 지면을 통해 독자와 만나고 있는 칼럼의 제목이다.

약창춘추에 대해 심창구 교수는 “한 약학인이 연구실 유리창을 통해 바라본 세상이야기”라는 의미에서 스스로 만든 조어(造語)라고 밝히고 있다.

심 교수는 지금까지 3백여회 이상 집필을 이어온 약창춘추 코너를 통해 삶의 본질에 대한 진솔함, 과학자이자 약학전문가로서의 판단과 식견, 역사적 사고에 대한 관찰자이자 기록자로서의 역할에 충실히 임하는 모습을 보여주고 있다.

늘 유머와 재치가 넘치고, 소소한 일상의 즐거움과 행복에 대해서도 적지않은 가치를 부여하는 등 겸손함이 묻어나는 심창구 박사의 약창춘추 칼럼을 매호 소개한다. <편집자 주>

‘삶 속의 작은 깨달음 1’

서울대학교 명예교수협의회는 해마다 명예교수 6명의 글을 모아 『학문 후속세대를 위한 ‘나의 학문, 나의 삶’』이라는 제목의 책을 낸다. 나는 지난해(2021년)에 발간된 제4권에 ‘한 칸씩 오른 사다리길’이란 제목의 글을 실었다. 내가 그 글을 쓴 이유는 다음과 같다.

“나는 1983년 3월에 모교 약학대학 제약학과에 조교수로 임용되어 2013년 8월 말 교수로 정년퇴임할 때까지 30년 6개월간 교수직에 재직하였다. 그동안 나는 머리로 그다지 뛰어나지 못하고, 체력이나 노력도 부족해서 크게 자랑할 만한 업적을 내지 못하였다. 그럼에도 내가 여기에 글을 쓰는 명분은, 나 같은 사람이 걸어온 인생도 나와 비슷한 상황에 놓여 있는 후학(後學)들에게 혹시 타산지석(他山之石)이 될 수 있지 않을까 하는 기대감에서다.”

그 글에서 나는 어려서부터 오늘에 이르기까지의 나의 삶과, 그 삶을 통해 얻은 작은 깨달음들을 적어 보았다. 앞으로 몇 회에 걸쳐 그 책에 쓴 나의 글을 소개하고자 한다.

(1) 마음껏 뛰어놀던 초등학교 시절 - 어릴 땐 놀아야 한다

나는 1948년 경기도 김포군 검단면 당하리 649번지에서 태어났다. 우리 동네는 한자로는 신기(新基) 부락이지만 다들 ‘새터말’이라고 부르는, 초가집 스무 채가 전부인 작은 농촌 마을이었다. 김포군에 속해 있었지만 행정구역상 서울인 김포공항과는 당시의 감각으로는 거리도 멀었고 전기도 들어오지 않을 정도로 문명이 낙후된

오지에 가까운 마을이었다. 1991년 3월 1일 그 일대가 인천광역시에 편입되면서 덩달아 나도 인천시민이 되었다. 얼마 전 검단 신도시로 개발되면서 흔적도 없이 모습이 사라졌지만 내 마음속 우리 동네는 아직도 옛날 모습 그대로다.

나는 1954년 3월, 만 5살에 ‘창신국민학교’에 입학했다. 학교에 가려면 산을 넘고 논밭을 지나 개울을 건너 30분 이상 걸어야 했다. 나는 원래 키가 작은 집안에서 태어난 데다가 너무 일찍 학교에 들어가는 바람에 반(班)에서 제일 키가 작았다. 그 학교는 한 학년에 한 반밖에 없었기 때문에 1학년 때 만난 아이들과 6년간 같은 반에서 다녀야 했다. 우리 반 학생은 6년 내내 50여 명이었고 전교생은 300명 남짓이었다.

학교에도 전기가 들어오지 않아 전등이나 마이크 같은 것도 없었고 피아노는 커녕 제대로 된 축구공이나 야구공 같은 것도 없었다. 학교에 가서는 틈틈이 닭이나 오리, 거위, 돼지를 키웠다. 또 산에 가서 토끼를 잡아 인공적으로 흙을 덮어 만든 동굴에서 키웠고, 개울에 가서 메기 같은 물고기를 잡아 연못을 파서 길렀다. 짐승이나 물고기는 선생님들이 요리해 잡수셨을 것이다.

아이들은 집안 농사일 돕기에 바빴다. 일부 선생님은 농업학교 졸업 후 준(準)교사(?) 자격증을 딴 분이셨다. 국어 맞춤법을 정확히 모르는 선생님도 계셨다. 이런저런 이유로 학생들의 교과(敎科) 실력은 매우 낮았다. 예체능 실력은 말할 것도 없었다.

나는 그런 학교에서조차 재학 중 한 번도 1, 2등을 해 보지 못하였다. 학년이 올라가도 구성원이 바뀌지 않았기 때문에 내 등수(等數)도 거의 바뀌

지 않았다. 우리 반에서는 S란 친구가 6년간 1등을, K란 친구가 6년간 2등을 했고, 나는 졸업할 때 일종의 우등상인 국회의원상을 받는데 그쳤다. 그런데 그 벽지 학교에서 나중에 K군은 서울대 법대에 들어갔고, 나는 서울대 약대에 들어갔다. 요즘 말로 대박이 난 것이다.

한참 지나고 보니 내가 마음껏 뛰놀 수 있는 그런 초등학교에 다닌 것은 큰 축복이었다. 요즘 아이들이 주말도 없이 밤늦게까지 학원에 다니며 공부에 시달리는 것을 보면 더욱 그런 생각이 든다. 지나친 학원 수업 때문에 아이들의 건강과 발육에 지장이 생기고 나아가 창의력도 규격화되지 않을 지 심히 걱정되는 상황이다.

그래서 외쳐본다. 아이들을 마음껏 뛰놀게 하라. 아울러 바라건대 할머니 할아버지도 자주 만나게 하라.

(2) 불합격에 낙심하지 마라, 축복의 시작일지도 모른다

1960년 국민학교를 졸업하고 인천에 있는 인천중학교에 입학원서를 냈다. 길영희 선생님이 교장으로 계시는 이 학교는 인천은 물론 경기, 충청도의 인재들이 몰려드는 최고의 명문 공립 중학교였다. 그런 학교에 나와 동창 2명(L군, N군)이 겁도 없이 원서를 냈다. 내가 3명 중에 가장 성적이 좋았다. 입학시험날, 시험지를 받아보니 아는 문제가 하나도 없었다. 그래서 내 시험 결과는 당연히 불합격이었다. 나는 우리 세 명이 다 떨어진 줄 알았다. 그런데 놀랍게도 셋 중 가장 성적이 안 좋은 L군만 합격했다는 소식을 들었다. 알고 보니 담임이셨던 K선생님이 자신의 조카인 L군의 성적을 ‘전교 1등’으로 조작해 무시험으로 합격하게 한 결과였다. 인천중에는 국민학교를 전교

1등으로 졸업한 학생은 무시험으로 입학을 시켜주는 특이한 제도가 있었던 것이다.

인천중학교에 입학한 L군은 두 번 연거푸 낙제를 한 끝에 결국 퇴학을 당하고 말았다. 만약 그때 담임선생님이 나를 전교 1등으로 만들어 내가 무시험으로 합격하였다면 내 운명은 어찌 되었을까? 모르기는 해도 결말이 L군과 크게 다르지 않았을 것 같다. 그래서 그때 나를 전교 1등으로 만들어 주지 않은 담임선생님께 감사한 마음이 든다. 이 일을 계기로 나는 감당치 못할 일류 학교에 들어가는 것이 반드시 좋은 일은 아니라는 믿음을 갖게 되었다.

(3) 꿈을 갖게 해 주는 사람을 만나는 것이 중요하다

인천중학교 입학시험에 낙방한 나는 같은 인천에 있는 사립 D중학교에 입학하였다. 그 학교는 간단한 면접만으로 신입생을 뽑았다. 그 무렵 아버지는 ‘인천여상고’에 다니는 누님과 나의 공부를 위해 인천시 금곡동에 허름한 기와집 한 채를 사주셨다. 나는 그 집에서 누님이 해주는 밥을 먹으며 학교에 다녔다. 그 집은 위낙 지대가 낮은 곳에 있는 낡은 집이라 부엌 바닥은 물론 연탄 아궁이 속까지 물이 고여 연탄불이 꺼지는 날이 많았다. 지금의 기준으로 보면 거의 사람이 살 수 없는 환경이었다. 그 집에서 고등학교를 졸업할 때까지 6년 이상을 살았다.

D중학교의 한 반은 정원이 80명을 넘는 콩나물 시루였다. 나는 첫 시험에서 84명 중 50여 등을 하였다. 아무리 시골 학교 출신이긴 하지만 국민학교 때 반에서 3~4등을 하던 나에게 이 등수는 충격이었다.

당시 1살 위인 외사촌 형이 인천중학교에 다니

고 있었다. 가끔 십정동에 있는 외갓집에 가면 그로부터 인천중학교에 관한 이런저런 이야기를 들을 수 있었는데 들을수록 그 학교가 너무나 멋있어 보였다. 그래서 고등학교는 그 학교에 딸린 제물포고등학교(제고)로 진학하고 싶다는 꿈을 갖게 되었다. 그 꿈을 갖고 중학교 3년 동안 나름대로 열심히 공부하였더니 졸업 시에 우등상을 받게 되었다. 1학년 첫 시험에서 반에서 50여 등 하던 촌놈이 졸업 때에는 500여 명 중에서 5등 안에 들어 우등상을 받은 것이다.

졸업을 앞두고 3학년 담임선생님께 “제고로 진학하고 싶습니다”고 했더니 “D중학교에 딸린 D고등학교로 진학하면 장학금을 받을 수 있는데 뭐하러 제고로 가려느냐?”며 입학원서를 써 주지 않으셨다. 그러나 이미 제고에 대해 흔들릴 수 없는 환상을 갖게 된 나는 아버지를 동원(?)하여 제고 입학원서를 써 받았다.

그런데 그해인 1963년부터 고등학교 입시에 두가지 큰 변화가 생겼다. 우선 입시제도가 ‘학교별 입시’로부터, 모든 응시생이 같은 시험 문제를 푸는 ‘연합고사’로 바뀌었다. 기존의 학교별 입시는 아무래도 제고에 딸린 인천중학교 졸업생들에게 유리한 제도였다. 그다음으로 그 해부터 제고의 입학 정원이 240명에서 300명으로 늘어났다. 나는 이처럼 유리한 변화에 힘입어 꿈에도 그리던 제고에 합격하였다.

외사촌 형을 통해 제고의 꿈을 갖게 해 주시고, 나의 제고 합격을 위해 입시 제도와 입학 정원까지 늘려 주신 하나님 은혜에 감사한다. 이로써 인생에서 꿈을 갖게 해주는 사람을 만나는 것도 하나님의 은혜임을 깨달았다. 

해외기고



신재규

서울대학교 약학대학 · 동 대학원 졸업

University of Florida Doctor of Pharmacy

University of Miami Jackson Memorial Hospital Pharmacy Practice Residency

University of Florida Cardiovascular Pharmacogenomics Fellowship

● 現 University of California San Francisco 임상약학과 교수



환자 중심적인 치료 (2) - 진밀하고 투명한 의사소통의 필요성

“NP님, 제 견해로는 이제 인슐린을 시작해야 할 것 같습니다.”

NP는 일차의료제공자가 당뇨병 치료에 관해 내게 협진의뢰를 해서 만나게 된 환자이다. 3개월 전 처음 만났을 때 당화혈색소가 목표치인 7% 미만 보다 약 두 배 가량 높은 13.3%여서 나는 처음부터 인슐린을 권했었다. 하지만 NP는 식사 등 생활습관 개선요법을 우선 시도해 보고 싶어 해서 인슐린 치료를 미루었었다. 오늘 측정한 NP의 당화혈색소는 11.3%로 약간 개선되기는 하였지만 여전히 목표치와는 거리가 멀었다.

“제가 인슐린에 대해 좀 말씀드려도 될까요? 인슐린에 대해 알고 계시는 것이 인슐린을 사용할지 결정하시는데 도움이 될 것 같습니다.”

NP의 동의를 받은 나는 환자가 인슐린에 대해 알아야 할 사항에 대해서 자세히 설명해 주었다. 즉, 인슐린의 효과, 부작용, 투여방법, 하루 투여횟수, 부작용이 일어났을 때 치료방법, 정기적인 혈당측정의 필요성 등을 알려 주었다. 또 경구용 당뇨병 치료제가 있음에도 왜 인슐린이 NP에게 필요한 지에 대해서도 설명해 주었다. 그리고 NP가 인슐린에 대해 궁금해 하는 사항에 대해서 대답해 주었다.

“자, 어떻게 생각하세요? 인슐린을 시작해도 될까요?”

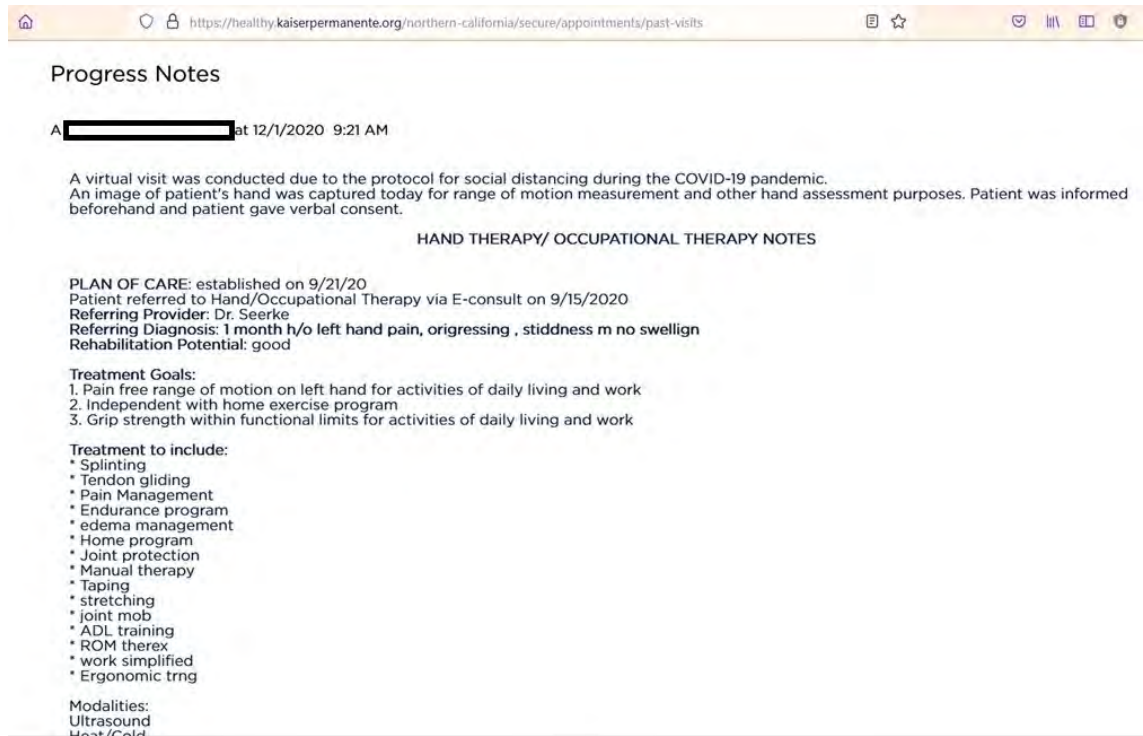
“네, 사용해 보겠습니다.”

환자와 투명하고 진밀한 소통은 환자중심적인 치료에 필수적이다. 왜냐하면 환자가 치료방법의 종류와 결과에 대해 잘 알고 있어야 건강관련 종사자와 함께 치료방법을 결정할 때 합리적인 결정을 할 수 있기 때문이다.

또 요즘 환자들은 예전과는 달리 인터넷 등을 통해 치료 방법에 대한 정보를 쉽게 얻을 수 있다. 따라서 환자들이 스스로 얻은 치료방법에 대한 정보와 건강관련 종사자가 권유한 치료방법이 다를 수 있다. 뿐만 아니라 치료방법을 결정할 때 치료방법의 부작용에 대해서도 건강관련 종사자와 충분히 상의되지 않으면 환자들은 처방받은 치료방법을 잘 따르지 않을 가능성이 높다. 따라서 환자가 여러 치료방법의 장단점에 대해 충분히 설명을 들은 다음 건강관련 종사자와 함께 치료방법을 결정하는 것이 좋은 치료결과를 낳는 방법이다.

환자와 투명하고 진밀한 소통은 치료과정 내내 이루어져야 한다. 왜냐하면 투명하고 진밀한 소통이 지속적으로 이루어질 때 환자와 건강관련 종사자 간에 신뢰가 형성되고, 이러한 신뢰가 궁극적으로 좋은 치료결과로 이어지기 때문이다.

전자의무기록은 치료기간 내내 환자와 글로 소통하는 좋은 수단 중 하나다. 특히 미국은 2021년 4월부터 환자들이 자신의 의무기록을 무료로 볼 수 있도록 법제화했다. 그래서 의원이나 병원을 방문한 다음 의사가 작성한 의무기록과 검사 결과를 환자가 온라인 등으로 접근해서 볼 수 있다. 예를 들어 보자. 나는 2020년에 손가락 근육통 때문에 카이저 퍼머난테(Kaiser Permanente) 병원에서 물리치료를 여러 번 만났었다. 아래 이미지는 내가 카이저 퍼머난테 병원의 웹사이트에 있는 내 계정에 접속해서 갈무리한 물리치료사의 의무기록이다.



이처럼 환자가 자신의 의무기록을 직접 볼 수 있도록 해 놓은 것은 건강관련 종사자와 환자간의 투명한 의사소통에 큰 도움을 준다. 또 환자가 의무기록을 읽어 볼 수 있기 때문에 의사, 물리치료사, 약사 등 환자를 직접 보고 의무기록을 남겨야 하는 사람들이 의무기록을 더 잘 쓰도록 신경을 쓸 것이다. 따라서 환자가 의무기록에 접근할 수 있도록 한 것은 의료의 질을 높이는 데에도 도움이 된다.

전자의무기록은 환자와 건강관련 종사자간의 직접적인 의사소통 수단이 될 수 있다. 예를 들어 환자는 병원의 웹사이트를 통해 자신의 의무기록 계정으로 들어가서 치료를 담당한 건강관련 종사자에게 직접 메시지를 보낼 수 있다. 샌프란시스코 종합병원의 경우 건강관련 종사자는 의무기록을 스마트폰 앱으로 접근할 수 있다. 그래서 환자가 의무기록 계정을 통해 메시지를 보내면 스마트폰 앱이 이를 바로 알려주기 때문에 건강관련 종사자는 바로 그 메시지를 읽어 보고 환자와 소통할 수 있다. 그런데 환자만 건강관련 종사자에게 메시지를 보낼 수 있는 것이 아니다. 건강관련 종사자도 환자에게 메시지를

보낼 수 있고, 이를 환자가 의무기록 계정을 통해 직접 볼 수 있다. 이처럼 전자의무기록은 환자와 건강관련 종사자간의 긴밀하고 투명한 의사소통에 아주 유용한 수단이며 환자 중심적인 치료를 수행하는 데에 큰 도움을 줄 수 있다.

전자의무기록과 같은 인프라와 더불어 환자와의 긴밀하고 투명한 소통에 필요한 것은 건강관련 종사자의 좋은 의사소통기술이다. 환자와의 소통은 주로 구두와 글로 이루어진다. 따라서, 건강관련 종사자는 구두소통능력(oral communication skills)과 글로 소통하는 능력(Written communication skills)을 잘 갖추고 있어야 한다. 즉, 환자가 이해할 수 있도록 말과 글로 전달하는 정보가 쉽고 명확하고 정확해야 하며, 잘 경청하고 공감할 수 있는 능력도 필요하다.

그런데 좋은 의사소통 기술은 공부만 잘 한다고 생기는 것이 아니다. 공부는 잘 하지만 지식을 알기 쉽게 설명하지 못하고 경청할 줄 모르거나 공감 능력이 부족한 학생들이 많기 때문에 UCSF 약대는 학생 선발단계에서부터 의사소통 능력을 입학선발의 중요한 요소로 보고 있다. 그래서 지원자들의 구두 의사소통 능력을 multiple mini-interviews라는 인터뷰 방법을 통해 평가한다. 이 인터뷰는 녹화가 되어 입학사정위원회의 교수들이 이를 보고 평가한다. 또 글로 소통하는 능력을 평가하기 위해 지원자들은 학교에 인터뷰를 하러 온 동안 에세이를 써 내야 한다.

뿐만 아니라 약대교육과정 내내 의사소통 기술이 강조된다. 그래서 모든 학생들은 실기실습(Skills lab)이라는 과목을 첫 2년 내내 수강해야 한다. 이 과목을 통해 학생들은 환자와 상담하는 법, motivational interview 기술 등 구두 의사소통 기술과 SOAP 노트 작성법 등을 배운다. 그리고 ‘Objective Structured Clinical Examinations’이라는 시험을 이용해서 의사소통기술을 평가하는데, 이것은 배우 등이 환자 역할을 맡는 시뮬레이션 시험이다. 또 의사소통 기술은 3학년 실기실습의 평가항목에서 가장 중요하게 취급되는 것 중 하나다. 뿐만 아니라 의사소통 기술은 졸업 후 과정, 가령 레지던시에 지원할 때 당락을 좌우할 수 있다.

요약하면 환자중심적 치료를 위해 환자와 건강관련 종사자 간의 긴밀하고 투명한 의사소통은 필수적이다. 건강관련 종사자는 환자에게 여러 치료방법에 대한 장단점을 알기 쉽게 설명해 주어서 환자가 치료방법을 함께 결정할 수 있도록 도와주어야 한다. 또 치료기간 내내 건강관련 종사자와 환자는 전자의무기록 등을 통해 긴밀하고 투명하게 소통할 수 있어야 좋은 치료결과를 낼 수 있다. 이를 위해 건강관련 종사자는 좋은 의사소통 기술을 가지고 있어야 하며 이는 치밀한 학생 선발계획과 교육을 통해 얻을 수 있다.

다음 편에서는 여러 직역 간의 협력에 대해 이야기해 보도록 하겠다. 

이선희 미국변호사의 기술특허 길라잡이



이선희

미국특허변호사/한국변리사

Korea Innovation Center (KIC) - DC 창업 지원/교육 멘토
재미특허협회 회장
조지타운 법대 JD
연세대 생화학과 졸업
現 Sughrue Mion PLLC (슈그루 마이온) 파트너 변호사
Hello IP Law blog (www.helloiplaw.com) editor 및 저자



이선희 변호사는 30여년 동안 한국과 미국에서 특허출원 뿐만 아니라 특허성 침해여부 및 Freedom-to-operate에 관한 전문가 감정의견을 제공하는 서비스를 해 오고 있다. 또한 생명과학, 의약품 및 재료 분야 등에서 특허출원인이 사업목적에 맞는 특허 포트폴리오를 만들 수 있도록 자문하고 있다. 이 변호사는 한미약품이 아스트라제네카를 대상으로 하여 승소하였던 미국 뉴저지 법원의 에스오메프라졸 ANDA 소송을 담당하기도 했다.

이 변호사는 2015년과 2016년, Thompson Reuters가 발행하는 Washington DC Super Lawyers Magazine에 의해 워싱턴 DC 지역 지식재산 분야의 “Rising Stars”로 선정되기도 하였다.

이 변호사는 미국지식재산변호사협회 (AIPLA) - 세계지식재산보호협회 미국 지부 (AIPPI US) 운영위원회 위원이며, 아시아·태평양 분과위원회의 공동위원장이기도 하다. 또한 재미한인특허변호사협회 회장을 역임하였고 한국 start-up들이 한국과 세계시장에 성공적으로 진출하는데 필요한 네트워크를 제공하고 현장교육을 제공하고 있는 한국혁신센터 (Korea Innovation Center) 워싱턴 지역 지도자 멘토로도 활약하고 있다.

이 변호사는 본란을 통해 현재 미국을 비롯한 글로벌시장에서 진행되는 있는 각종 특허분쟁과 소송, 각 회사의 대응전략과 법률적 의미 등에 관한 최신동향을 전문가적 판단과 해설을 통해 소개할 예정이다. <편집자주>

Second generation 특허와 관련 출원에서의 발명자 이슈 (DUEXIS® 사례)



DUEXIS®는 히스타민 H₂-수용체 차단제인 파모티딘이 내부 코어 약물질을, 그리고 비스테로이드 항염제인 이부프로펜이 외부 셸을 형성하고 있으며, 이들 사이에 Opadry® White 차단막이 존재하는 tablet-in-tablet 제형의 통증완화제이다. 이부프로펜만을 복용했을 때 경험할 수 있는 속쓰림이나 장기복용시 생길 수 있는 위궤양을 방지할 수 있다고 소개되고 있다.

미국특허 8,067,033호와 8,067,451호에 의해 보호를 받고 있고 Horizon Medicines LLC가 특

허권자이다. 이부프로펜과 파모티딘 각각은 그 효능이 이미 알려져 있었고, 이부프로펜을 정기적으로 복용하는 류마티스성 관절염 환자나 골다공증 환자의 궤양 발생을 감소시키기 위해 파모티딘을 함께 함유하는 제제도 이미 알려져 있었다. 그런데 이부프로펜과 파모티딘을 함께 함유하는 제제는 특히 고온 다습한 환경에서는 시간이 지나면서 붕해되는 문제점이 있었다.

비스테로이드 항염제의 문제점을 해결하고자 하는 목적을 갖고 2004년에 George Tidmarsh 박사와 Barry Golombik에 의해 창립된 Horizon은 이부프로펜과 파모티딘의 상호접촉면을 최소화함으로써 안정성이 놀랍게 향상된 새로운 제제를 개발하고 특허출원을 하였다.

8,067,033호 특허의 청구항 1항은 다음과 같다:

A pharmaceutical composition comprising
a first portion that comprises 800 mg ibuprofen and
a second portion that comprises 26.6 mg famotidine,
wherein the surface area of direct physical contact between ibuprofen and famotidine does
not exceed 130 mm²,
wherein no more than about 1% sulfamide is present when the composition is stored at 40 °C.
and 75% relative humidity for a period of one month,
wherein the composition is formulated so that release of both the ibuprofen and the famotidine occurs rapidly at about the same time,
wherein none of the composition, the famotidine, and the ibuprofen is enterically coated or formulated for sustained or delayed release, and wherein the composition is for use according to a TID(three times per day) administration schedule for reducing the risk of de-

veloping ibuprofen-induced ulcers in a human patient requiring ibuprofen for an ibuprofen-responsive condition.

8,067,451호 특허의 청구항 1항은 이부프로펜과 파모티딘 사이에 Opardry® White로 된 차단막을 그 구성성분을 열거하여 추가로 포함하고 있다.

2018년에 Alkem이 이부프로펜 코어와 파모티딘 셸로 이루어진 tablet 제형에 대해 ANDA 신청을 하였고, 이때 Horizon의 위 두 특허에 대해 특허침해를 하지 않거나 이들 특허가 무효라고 하는 내용의 Paragraph IV Certification도 하였다. 이에 대응하여 Horizon은 텔러웨어 지방법원에 Hatch-Waxman 규정에 따라 침해소송을 제기하였다.

Horizon은 8,067,451호의 특허출원 심사과정 중에 원 출원에 기재되어 있던 “barrier layer”를 “Opardry® White (YS-1-7003) barrier layer”로 수정하였고, 불명확성 거절이유 (미국특허법에서는 청구항에 상표명을 사용할 수 없다)를 극복하기 위하여 다시 이 제품을 구성하는 구성성분을 열거하여 추가하는 보정을 하였다. 그리고 자명성 거절을 극복하기 위하여 Opardry® White YS-1-7003 구성 성분이 선행기술에 사용된 다른 차단막과 다른 점을 주장하였다. 이에 근거하여 텔러웨어 지방법원 판사(ANDA 소송에는 배심 심리가 허용되지 않는다)는 위 특허에 언급된 “barrier layer comprising …”은 YS-1-7003의 구성성분만을 필수성분으로 하여 된 (consisting essentially of) 것으로만 제한된다고 하는 청구항 해석 판결을 내렸다. 이렇게 해석된 청구범위를 기준으로 하여 지방법원 판사는 Alkem의 제네릭 제품이 ‘451 특허의 청구항 1-3, 8-10을 침해하지 않는다고 판결하였다. 또 ‘033 특허의 청구항 1, 8, 11 및 14항이 Horizon이 출원한 선행 특허출원에 의해 자명하기 때문에 무효라고 판결하였다.

이런 지방법원 판결에 불복하여 Horizon이 연방순회항소법원에 항소를 하였지만, 항소법원에서도 지방법원의 판결을 지지하는 결정을 내렸다.

이 사건에서 관심을 끄는 부분은 상호 연관된 기술에 대해 일련의 출원을 함에 있어 먼저 출원된 내용이 후에 출원된 청구항의 선행기술이 되지 않도록 출원시점을 맞추는 것도 중요하고, 또 적어도 미국특허실무에서는 각 출원의 발명자들이 어떻게 결정되어지느냐도 아주 중요하다. 미국특허법에서는 청구항을 기준으로 하여 그 청구항에 기재된 발명을 착상(conception)한 자와 그 발명을 완성한 (완성에 필요한 해결책을 제공함으로써)(reduction to practice) 자가 발명자인 것으로 한다. 따라서 출원 심사도중에 청구항의 범위가 변경되면 이론상으로는 그때마다 발명자를 다시 검토하고 결정해야 한다.

8,067,451특허, 8,067,033특허, 그리고 ‘033 특허의 선행문헌으로 인용된 2007/0043096(Horizon이 출원인)호는 다음과 같이 발명자를 기재하고 있다:

특허/공개번호	8,067,451	8,067,033	2007/0043096(포기됨)
발명자	Tidmarsh Golombik Sharma	Xu Tidmarsh	Tidmarsh Golombik Lii
우선권주장일	2006-07-18	2007-11-30	2005-07-18
미국출원일	2007-07-17	2008-11-26	2006-07-18
공개일			2007-02-22

지방법원 소송 중에 Horizon은 ‘033 특허의 우선권 주장일로부터 1년 이내의 기간인 2007년 2월 22일에 공개된 ’096의 선행기술로서의 지위를 없애기 위해 ‘033 특허에 Golombik을 공동발명자로 추가하는 것을 명명해 달라고 요청하였으나, 지방법원은 이를 거절하였다. 연방순회항소법원도 지방법원 판사와 입장을 같이 하여 일단 등록된 특허는 진정한 발명자를 기재하고 있는 것으로 추정되며, 그 추정을 번복하여 발명자 정정을 하고자 할 때에는 “clear and convincing evidence”에 의해 진정한 발명자임을 입증해야만 하는데, 공동 발명자인 Tidmarsh의 증언만으로는 그 입증 부담을 만족시켰다고 볼 수 없다고 판시하고 있다. 그러면서, 만일 선행문헌에 기재된 정보 (이 사건의 경우 ‘096 공개에 기재된 용량과 투약 스케줄의 정보는 Tidmarsh와 Golombik이 공헌한 것이라고 주장)를 제공한 사람이면 저절로 발명자로 인정되어야 하는 것으로 치면 본 특허의 경우에는 이부프로펜과 파모티딘을 발명한 사람도 발명자로 기재되어야만 할 것이라고 하는 지방법원 판사의 말을 인용하고 있다.

그리고 또 하나, 특허심사 과정 중에 거절이유를 극복하기 위해 청구항을 보정한 것 때문에 침해소송에서 청구항이 좁게 해석되는 위험이다. 이 사건의 경우 Horizon은 자진보정을 하면서 “barrier layer”를 “Opadry® White”로 하였지만, 상표 사용에 따른 거절이유를 극복하기 위해 Opadry® White의 구성성분을 열거하는 보정을 하고, 추가적으로 이런 성분들은 선행기술에 기재된 차단막과 상이하다고 하는 주장을 한 결과 그 특허보호의 범위가 청구항에는 “comprising”으로 적혀있음에도 불구하고 이보다 좁게 “consisting essentially of”로 해석된 점이다. 특허출원을 함에 있어 발명자를 결정하는 것이나 출원의 시기와 청구항의 범위를 적절하게 정하고 출원 후에도 거절이유에 향후 해가 되지 않도록 대응하는 것이 결코 간단하지도 쉽지도 않을 뿐더러 그런 결정들이 10년 후 20년 후에 어떻게 작용을 할 지는 더 알기 어려운 일임을 다시 생각하게 된다.

용량 한정 특허와 명세서 기재요건 (Tecfidera® 사례)

지나간 컬럼들에서 치료용 항체에 대한 명세서 기재요건이 엄격해지고 있고, 지방법원이나 연방순회 항소법원에서 많은 치료항체 혹은 항체 서열을 포함하는 특허들이 기재요건 불비를 이유로 하여 무효화되고 있는 것을 설명한 바 있다.

그런데 항체 특허 뿐만 아니라 최근 작용모드와 그에 관한 질병들을 전반적으로 기재하고 있고, 치료적으로 유효한 범위의 용량을 특정질병과 관계없이 광범위하게 기재한 명세서가 특정질병을 특정 용량으로 치료하는 방법에 대한 청구항을 뒷받침하지 못한다고 하여 무효화된 판결들이 나오고 있어 주목을 끈다.

TECFIDERA®는 dimethyl fumarate를 유효성분으로 하는 성인에서 재발성 형태의 다발성 경화증을 치료하는 데 사용되는 처방약이다. 120mg 또는 240mg의 디메틸 푸마레이트를 함유하는 두 가지 강도의 경질 젤라틴 지연방출 캡슐로 판매되고 있다. Biogen International GmbH (바이오젠)에게 1년에 약 US\$ 3 billion~4 billion 규모의 매출을 올리게 하는 히트 약물이고, 20년 특허권 만료 시점이 2028년 2월 7일이다.

Mylan Pharmaceutical (마일란)이 2017년 제네릭 dimethyl fumarate(DMF)의 허가신청을 하면서 오리지널 Tecfidera를 커버하는 특허 8,399,514호 ('514 특허)에 대하여 paragraph IV certificate(즉, 특허가 무효이거나 침해가 없다고 하는 주장)를 함께 제출하였다. 이에 대응하여 바이오젠이 2017년 6월 30일 마일란이 소재한 웨스트 버지니아 북부지법에서 Hatch-Waxman의 규정에 따른 특허침해 소송을 시작하였다.

바이오젠이 침해를 주장한 여러 특허 중 '514특허의 대표적 청구항 1항은 다음과 같다:

A method of treating a subject in need of treatment for multiple sclerosis comprising orally administering to the subject in need thereof a pharmaceutical composition consisting essentially of (a) a therapeutically effective amount of dimethyl fumarate, monomethyl fumarate, or a combination thereof, and (b) one or more pharmaceutically acceptable excipients, wherein the therapeutically effective amount of dimethyl fumarate, monomethyl fumarate, or a combination thereof is about 480 mg per day.

'514특허의 최초 우선권 주장 출원인 미국가출원은 2007년에 출원되었고, '514특허는 2013년 3월 19일에 등록되었다. '514특허 명세서는 신경퇴행성 질병이나 신경염증 질환에서 Nrf2 경로를 활성화시킴으로써 얻을 수 있는 보호효과에 대한 설명을 포함하고 있고, 전반적으로 파킨슨 병, 알츠하이머 병, 헌팅턴 질병 등을 비롯하여 광범위하게 신경질환에 관하여 설명을 하고 있고, 다발성 경화증에 관하여

도 간단한 설명을 포함하고 있다.

DMF의 용량에 관하여는 다음의 한 패러그래프만이 ‘514 특허 명세서에 포함되어 있다:

For DMF or MMF, an effective amount can range from 1 mg/kg to 50 mg/kg (e.g., from 2.5 mg/kg to 20 mg/kg or from 2.5 mg/kg to 15 mg/kg). Effective doses will also vary, as recognized by those skilled in the art, dependent on route of administration, excipient usage, and the possibility of co-usage with other therapeutic treatments including use of other therapeutic agents. For example, an effective dose of DMF or MMR to be administered to a subject orally can be from about 0.1 g to 1 g per pay, 200 mg to about 800 mg per day (e.g., from about 240 mg to about 720 mg per day; or from about 480 mg to about 720 mg per day; or about 720 mg per day). For example, the 720 mg per day may be administered in separate administrations of 2, 3, 4, or 6 equal doses.

명세서에는 480 mg/day 혹은 720 mg/day의 단일 용량이 기재되어 있지 않다. 또한 다발성 경화증의 치료와 구체적으로 관련하여 DMF 용량을 기재하고 있지도 않다.

바이오젠은 2004년-2006년에 DMF 120 mg/day, 360 mg/day, 720 mg/day 용량으로 임상 2상 시험을 하였는데 720 mg/day 용량에서는 효과를 얻었지만 120 mg/day, 360 mg/day에서는 효과를 얻지 못했다. 이에 FDA는 임상 3상에서는 480 mg/day의 용량을 추가할 것을 권유하였고, 임상 3상 결과에서는 480 mg/day와 720 mg/day 용량 모두에서 치료효과가 확인되었다. 임상 3상에 들어가기 전 임상 2상의 결과를 갖고 바이오젠이 2007년 미국가출원을 하였다. ‘514특허 출원의 심사 과정 중에 임상 3상의 결과가 나왔지만, 2007년 우선권 주장일을 유지하기 위하여 바이오젠은 발명의 명칭을 다발성 경화증 치료방법으로 한정하는 보정을 하면서도 명세서는 전혀 보정을 하지 않는 전략을 선택한 것으로 보인다.

웨스트 버지니아 북부지법에서 진행된 특허침해소송은 명세서에 각각 개별적으로 포함된 기재 내용들, 즉 DMF가 Nrf2 경로를 활성화시킬 수 있다는 것, 다발성 경화증은 신경질환 중 하나인 것, 어느 특정 질병과 관련없이 단순히 유효한 DMF 양의 범위를 기재하고 있는 것들로부터는 발명자가 출원 시점에 DMF 480 mg/day의 용량이 다발성 경화증의 치료에 유효할 것이라는 발명사상을 갖고 있었다고 볼 수 없으므로 청구항들이 명세서 기재요건을 만족시키지 못하여 무효라고 하는 판결을 하였다.

연방순회항소법원도 지방법원의 판결을 지지하는 판결을 지난 11월 30일에 내렸다. 오말리 판사는 소수 의견을 통해 마일란이 ‘514 특허 명세서에 임상 3상의 데이터가 포함되어 있지 않기 때문에 기재요건을 만족시키지 못한다고 하는(잘못된) 주장을 반복적으로 함으로써 특허법상 치료방법 청구항의 명세서 기재요건의 판단은 치료효과의 유무에 맞추어져야 함에도 불구하고 임상에서의 효과 (clinical efficacy)와 치료적 효과(therapeutic efficacy)를 혼동하게 하였고, 이런 혼동이 법원의 판단에 영향을 미쳤으므로 사건을 지방법원에 내려보내 추가적인 검토를 하도록 해야 한다고 주장하기도 하였다.

한편 마일란은 ‘514특허의 청구항이 진보성이 없다는 것을 이유로 하여 미국특허청 심판원에 무효심

판 (IPR)을 신청하였었는데, 심판원은 당업자가 DMF 480 mg/day의 성공적인 치료효과를 예측할 수 없었다는 것을 근거로 '514 특허를 유지하는 심결을 한 바 있다. 이에 마일란이 연방순회항소법원에 항소를 하였지만, 항소법원은 웨스트 버지니아 지법 판결의 항소심 판결에서 '514 특허가 기재요건 불비로 무효되었으므로 별도로 심판원의 심결을 리뷰할 필요가 없다는 취지의 판결문을 냈다.

마일란의 제네릭 Tecfidera 제품은 2020년 8월 17일에 FDA의 승인을 받았다. DI⁺

국내임상시험 허가 현황

(2022.04.18 ~ 2022.05.15)

총 57건

출처 : 식품의약품안전처

제품명	성분명	임상시험 단계	의뢰자
Seribantumab	Seribantumab	2상	Medpace Inc.
DKB2201-T	DKB2201-T	1상	(주)동구바이오제약
DW5122	DW5122	1상	대원제약(주)
DW5221	DW5221	1상	대원제약(주)
뉴펜틴캡슐300mg(가바펜틴)	가바펜틴(N03AX12)	1상	(주)화이트생명과학
CT-L01	CT-L01	1상	(주)셀트리온
[177Lu]루도타다이펩	[177Lu]루도타다이펩	2상	(주)퓨처캠
AJU-C52	AJU-C52	3상	아주약품(주)
GEN3014	GEN3014	1/2상	아이엔씨리서치사우쓰코리아 유한회사
AYP-101	필수인지질성물질	1상	(주)아미팜
LEE011	LEE011	4상	한국노바티스(주)
Capivasertib (AZD5363)	Capivasertib (AZD5363)	3상	랩콤코리아 유한회사
JW0301	JW0301	1상	제이더블유중외제약(주)
PF-07265803	PF-07265803	3상	한국화이자제약(주)
온베브지주(Onbevzi inj.)	Bevacizumab	연구자 임상시험	연세대학교의과대학세브란스병원
프랄세티닙	Pralsetinib, BLU-667	3상	피피디디벨럽먼트피티아엘티디
빔스크정	lacosamide	연구자 임상시험	삼성서울병원
펙수클루정40밀리그램	펙수프라잔염산염 40mg	연구자 임상시험	재단법인아산사회복지재단서울아산병원
SPC-D-D01	시타글립틴염산염수화물, 메트포르민염산염	1상	서울제약
UI016	UI016	1상	한국유나이티드제약(주)
DWP16001	DWP16001	1상	(주)대웅제약
HUC3-342	HUC3-342	1상	(주)휴온스
KIN-2787 정	KIN-2787	1상	노보텍아시아코리아(주)
WK0202캡슐	WK0202	2a상	주식회사 나디안바이오
아트로다	Diacerhein	연구자 임상시험	학교법인 성균관대학 삼성창원병원
KCHO-1(Mecasin)정	KCHO-1(Mecasin) 건조엑스	2a상	(유)한풍제약
넥포정10/160밀리그램	넥포정10/160밀리그램	1상	영일제약(주)
GDC-1971	GDC-1971	1b상	피피디디벨럽먼트피티아엘티디
BAY 94-8862, 엠파글리플로진	BAY 94-8862, 엠파글리플로진	2상	바이엘코리아(주)
EB-203	EB-203	1상	(주)아이바이오코리아
위피드정100밀리그램(레바미피드)	레바미피드	1상	위더스제약(주)
NVP-1805	NVP-1805	1상	(주)엔비피헬스케어
AD-218	AD-218	1상	애드파마주식회사
NBTRX3	NBTRX3	3상	랩콤코리아 유한회사
BR9012	BR9012	1상	(주)보령

제품명	성분명	임상시험 단계	의뢰자
MG1113	항 조직인자제 응고억제제 재조합 인간화 항체(MG1113)	1b상	(주)녹십자
리보세라닙 (Rivoceranib)	리보세라닙 메실레이트	연구자 임상시험	한림대학교성심병원
글리타존정	피오글리타존염산염	1상	유니메드제약(주)
RO7198574	RO7198574	3b상	한국로슈
CYC140	CYC140	1/2상	아이엔씨리서치사우쓰코리아 유한회사
Oregovomab	Oregovomab	연구자 임상시험	연세대학교의과대학세브란스병원
HCP2102	HCP2102	3상	한미약품(주)
알레센자(RO542-4802/F03 and /F16)	알렉티닙(RO5424802)	3상	한국로슈
새트렐리주맙	새트렐리주맙 (RO5333787)	3상	한국로슈
1. MK-3475 (기존 임상시험약), 2. 키트루다주(팜브롤리주맙, 유전자재조합)	1. MK-3475 (기존 임상시험약), 2. 팜브롤리주맙	3상	한국엠에스디(주)
Crovalimab (RO7112689)	Crovalimab (RO7112689)	3상	한국로슈
Epcoritamab	Epcoritamab (GEN3013)	1/2상	한국애브비(주)
METi-101	락트산칼슘수화물	1/2a상	(주) 메티메디제약
AB-729 주	AB-729	2a상	노보텍아시아코리아(주)
셀렉시팍정	셀렉시팍정	3상	한국파렉셀주식회사
1. MK-4830 2. 키트루다주(팜브롤리주맙, 유전자재조합)	1. MK-4830 2. Pembrolizumab	2상	한국엠에스디(주)
NDC-002	NDC-002	1상	닥터노아바이오텍(주)
DWCLDS250	DWCLDS250	1상	대원제약(주)
영진세프디토펜피복실세립10%	세프디토펜피복실	1상	영진약품(주)
CKD-331	CKD-331	1상	(주)종근당
PV-001	PV-001	1상	(주)포스백스
엔젠시스(Engensis), VM202	간세포성장인자유전자	2a상	(주)헬릭스미스

해외 바이오의약품 임상 현황

(2022.04.11~2022.05.08)

미국 112건

출처: ClinicalTrials.gov

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05319873	Ribociclib, Tucatinib, and Trastuzumab for the Treatment of HER2 Positive Breast Cancer	Drug: Carboplatin Drug: Docetaxel Drug: Fulvestrant Biological: Pertuzumab Other: Quality-of-Life Assessment Drug: Ribociclib Biological: Trastuzumab Drug: Tucatinib	Phase 1 Phase 2
NCT04982354	Induction Therapy for Patients With FLT3 Mutated Acute Myeloid Leukemia	Drug: CPX-351 Drug: Midostaurin Drug: Busulfan Drug: Melphalan Drug: Fludarabine Biological: CD34+ selected allogeneic stem cell transplant from an HLA-compatible donor	Phase 1 Phase 2
NCT05323136	Evaluate the Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics	Drug: MT1002 for Injection	Phase 1
NCT05297903	XmAb20717 in Advanced Biliary Tract Cancers	Drug: XmAb20717	Phase 2
NCT05204160	Pembrolizumab as Salvage Therapy for the Treatment of Multiple Myeloma in Patients Progressing on CAR-T Cell Therapy	Biological: Pembrolizumab	Phase 2
NCT05191472	Pembrolizumab for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma After Anti-BCMA CAR-T Therapies	Biological: Pembrolizumab	Phase 2
NCT05139056	Multiple Doses of Neural Stem Cell Virotherapy (NSC-CRAD-S-pk7) for the Treatment of Recurrent High-Grade Gliomas	Biological: Neural Stem Cells-expressing CRAD-S-pk7 Procedure: Resection	Phase 1
NCT05071898	Pharmacogenetics of Response to GLP1R Agonists	Drug: Semaglutide Pen Injector [Ozempic]	Phase 1
NCT04965714	Nivolumab and ADI-PEG 20 Before Surgery for the Treatment of Resectable Liver Cancer	Biological: Nivolumab Biological: Pegargiminasen Procedure: Resection	Phase 2
NCT04919629	APL-2 and Pembrolizumab Versus APL-2, Pembrolizumab and Bevacizumab Versus Bevacizumab Alone for the Treatment of Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer and Malignant Effusion	Biological: Bevacizumab Biological: Pegcetacoplan Biological: Pembrolizumab Other: Quality-of-Life Assessment Other: Questionnaire Administration	Phase 2
NCT04850599	Isatuximab, Carfilzomib, and Pomalidomide for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	Drug: Carfilzomib Biological: Isatuximab Drug: Pomalidomide	Phase 2
NCT04590872	An Immunotherapy Vaccine (PlpepToIDC) for the Treatment of Patients With Type 1 Diabetes	Biological: Tolerogenic Dendritic Cell Vaccine	Phase 1
NCT05169944	Magrolimab in Children and Adults With Recurrent or Progressive Malignant Brain Tumors	Drug: Magrolimab	Phase 1
NCT05145400	Isa-Rd for Frail and/or Much Older Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma	Drug: Isatuximab Drug: Lenalidomide Drug: Dexamethasone	Phase 2

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05255484	Study of LM-108 as a Single Agent or in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid C34 Tumours	Drug: LM-108 Drug: An Anti-PD-1 Antibody	Phase 1 Phase 2
NCT04083170	Cord Blood Transplant With OTS for the Treatment of HIV Positive Hematologic Cancers	Drug: Fludarabine Drug: Cyclophosphamide Drug: Thiotepal Radiation: Total-Body Irradiation Procedure: Umbilical Cord Blood Transplantation Other: Cellular Therapy	Phase 2
NCT05327816	A Study of Various Respiratory Syncytial Virus (RSV) Pre-Fusion (preF)-Based Vaccine Formulations in Adults Aged 60 Years and Older	Biological: RSV preF-based Vaccine Drug: Placebo	Phase 1 Phase 2
NCT05315713	An Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Mosunetuzumab in Combination With Tiragolumab With or Without Atezolizumab in Participants With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma	Drug: Mosunetuzumab SC Drug: Tiragolumab Drug: Atezolizumab Other: Tocilizumab	Phase 1 Phase 2
NCT05271409	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Satralizumab in Patients With Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease	Drug: Satralizumab Other: Placebo	Phase 3
NCT05259033	A Research Study to See How Well the New Weekly Medicine IcoSema, Which is a Combination of Insulin Icodec and Semaglutide, Controls Blood Sugar Level in People With Type 2 Diabetes Compared to Weekly Semaglutide (COMBINE 2)	Drug: IcoSema Drug: Semaglutide 1 mg	Phase 3
NCT05259839	A Study to Assess Adverse Events and Change in Disease Activity of Intravenously (IV) Infused ABBV-383 in Combination With Anti-Cancer Regimens for the Treatment of Adult Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	Drug: ABBV-383 Drug: Dexamethasone Drug: Lenalidomide Drug: Pomalidomide Drug: Nirogacestat Drug: Daratumumab	Phase 1
NCT05216250	Study of BOTOX Injections to Assess Change in Disease Symptoms in Adult Participants With Upper Limb Essential Tremor	Biological: BOTOX Drug: Placebo for BOTOX	Phase 2
NCT05135091	FIH Study of NRTX-1001 Neural Cell Therapy in Drug-Resistant Unilateral Mesial Temporal Lobe Epilepsy	Biological: NRTX-1001 Procedure: Sham Comparator	Phase 1 Phase 2
NCT05211336	Venetoclax, Ibrutinib, Prednisone, Obinutuzumab, and Revlimid With Nivolumab (VIPOR-Nivo) for Diffuse Large B-cell Lymphoma Involving the Central Nervous System	Drug: Obinutuzumab Drug: Nivolumab Drug: Prednisone Drug: Lenalidomide Drug: Venetoclax Drug: Ibrutinib	Phase 1
NCT05328908	A Study of Nivolumab-relatlimab Fixed-dose Combination Versus Regorafenib TAS-102 in Participants With Later-lines of Metastatic Colorectal Cancer	Drug: Nivolumab-relatlimab FDC Drug: Regorafenib Drug: TAS-102	Phase 3

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05338775	A Study of Talquetamab and Teclistamab Each in Combination With a Programmed Cell Death Receptor-1 (PD-1) Inhibitor for the Treatment of Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	Drug: Talquetamab Drug: Teclistamab Drug: PD-1 Inhibitor	Phase 1
NCT05308225	Study to Assess Anti-CD38 Antibody Drug Conjugate in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	Biological: STI-6129	Phase 1 Phase 2
NCT05288777	Adjuvant Chemoradiation and Biomarkers of Response in High-risk Breast Cancer	Drug: T-DM1 Drug: Capecitabine Radiation: External Beam Radiation Therapy 0 Radiation: External Beam Radiation Therapy 1	Phase 2 Phase 3
NCT05192889	Trial Treating Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia With Venetoclax and Navitoclax	Drug: Venetoclax Drug: Navitoclax Drug: Dexamethasone Drug: Vincristine Drug: Pegaspargase Drug: Dasatinib Drug: Cytarabine Biological: Blinatumomab Drug: Methotrexate Drug: Mercaptopurine Drug: Cyclophosphamide Drug: Etoposide Drug: Leucovorin Drug: Intrathecal Triples Drug: Erwinia asparaginase Drug: Calaspargase Pegol Radiation: Radiation	Phase 1 Phase 2
NCT05183516	Tdap and Biomarkers of Alzheimer's Disease	Biological: tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine	Phase 1 Phase 2
NCT05182749	Safety and Efficacy of the Bacteriophage Preparation, ShigActive™, in a Human Experimental Model of Shigellosis	Biological: bacteriophage Other: Placebo	Phase 1 Phase 2
NCT05092451	Phase I/II Study of CAR.70- Engineered IL15-transduced Cord Blood-derived NK Cells in Conjunction With Lymphodepleting Chemotherapy for the Management of Relapse/Refractory Hematological Malignancies	Drug: Cyclophosphamide Drug: CAR.70/IL15-transduced CB-NK cells Drug: Fludarabine phosphate	Phase 1 Phase 2
NCT05039281	Atezolizumab and Cabozantinib for the Treatment of Recurrent Glioblastoma	Biological: Atezolizumab Drug: Cabozantinib	Phase 1 Phase 2
NCT05353647	A Gene Transfer Study Inducing Fetal Hemoglobin in Sickle Cell Disease (GRASP, BMT CTN 2001)	Biological: Autologous CD34+ HSC cells transduced with the lentiviral vector containing a shRNA targeting BCL11a	Phase 2
NCT05346809	Isatuximab During Stem Cell Collection and Transplant in Patients With Multiple Myeloma and Lymphoma	Drug: Isatuximab	Phase 2
NCT05344989	A First-in-Human Study to Assess Single Doses of APNmAb005 in Healthy Participants	Drug: APNmAb005 Drug: Placebo	Phase 1
NCT05337553	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tadalafil in Participants With Spinal Muscular Atrophy	Drug: tadalafil Drug: Placebo	Phase 3
NCT05301751	AG-73305 Single Ascending Dose Cohort Study in DME	Drug: AG-73305	Phase 2

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05337345	A Study to Evaluate the Drug Levels of Cendakimab Delivered Subcutaneously in Healthy Participants	Drug: Cendakimab	Phase 1
NCT05335356	Comparing Efficacy and Safety of Bmab1200 and Stelara in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis	Biological: Stelara Biological: Bmab1200	Phase 3
NCT05312411	A Phase I Feasibility And Safety Study of Fluorescein-Specific (FITC-Ew) CAR T Cells In Combination With Parenterally Administered Folate-Fluorescein (UB-TT170) For Osteogenic Sarcoma	Biological: SCRI-E2CAR_EGFRtv1 Drug: UB-TT170	Phase 1
NCT05293249	dMAbs in Healthy Adults	Combination Product: dMAb-1 Combination Product: dMAb-2 Combination Product: Electroporation device Drug: Hylenex Drug: Methylprednisolone	Phase 1
NCT05270057	Loncastuximab Tesirine in Combination With DA-EPOCH-R in Patients With Previously Untreated Aggressive B-cell Lymphoid Malignancies	Drug: Etoposide Drug: Doxorubicin Drug: Cyclophosphamide Drug: Rituximab Drug: Vincristine Drug: Prednisone Drug: Loncastuximab Tesirine 0.075 mg/kg by IV Drug: Loncastuximab tesirine 0.12 mg/kg by IV Drug: Loncastuximab tesirine 0.15 mg/kg by IV	Phase 1
NCT05254314	Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist in the Treatment of Adult, Obesity-related, Symptomatic Asthma (GATA-3)	Drug: Semaglutide Pen Injector 2.4 mg weekly Other: Placebo	Phase 2
NCT05253651	A Study of Tucatinib With Trastuzumab and mFOLFOX6 Versus Standard of Care Treatment in First-line HER2+ Metastatic Colorectal Cancer	Drug: tucatinib Drug: trastuzumab Drug: bevacizumab Drug: cetuximab Drug: oxaliplatin Drug: leucovorin Drug: levoleucovorin Drug: fluorouracil	Phase 3
NCT05234307	PBF-1129 and Nivolumab for the Treatment of Recurrent or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer	Drug: Adenosine A2B Receptor Antagonist PBF-1129 Procedure: Biospecimen Collection Biological: Nivolumab	Phase 1
NCT05231668	Single Ascending Dose Study of SAR439459 in Adults With Osteogenesis Imperfecta (OI)	Drug: SAR439459 Drug: Placebo	Phase 1
NCT05229900	A Study of SGN-ALPV in Advanced Solid Tumors	Drug: SGN-ALPV	Phase 1
NCT05187182	CA-4948 in Combination With FOLFOX/PD-1 Inhibitor +/- Trastuzumab for Untreated Unresectable Gastric and Esophageal Cancer	Drug: CA-4948 Drug: 5-FU Drug: Leucovorin Drug: Oxaliplatin Biological: Nivolumab Biological: Pembrolizumab Drug: Trastuzumab	Phase 1
NCT05144009	A Study of Loncastuximab Tesirine and Rituximab (Lonca-R) in Previously Untreated Unfit/Frail Participants With Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL)	Drug: Loncastuximab Tesirine Drug: Rituximab	Phase 2
NCT05092373	Tumor Treating Fields Therapy in Combination With Chemotherapy for the Treatment of Advanced Solid Tumors Involving the Abdomen or Thorax	Biological: Atezolizumab Drug: Cabozantinib S-malate Drug: Nab-paclitaxel Procedure: Tumor Treating Fields Therapy	Phase 1

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05094206	CAR20.19.22 T-cells in Relapsed, Refractory B-cell Malignancies	Biological: Dose Level -1: 0.75x10 ⁶ cells/kg CAR20.19.22 cells Biological: Dose Level 0: 1x10 ⁶ cells/kg CAR20.19.22 cells Biological: Dose Level 1: 2.5x10 ⁶ cells/kg CAR20.19.22 cells Biological: Dose expansion: The maximum tolerated dose of CAR20.19.22 cells	Phase 1
NCT05091372	Minimal Residual Disease Guided Maintenance Therapy With Belantamab Mafodotin and Lenalidomide After Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma	Drug: Belantamab mafodotin Drug: Lenalidomide	Phase 2
NCT05062317	ctDNA-Directed Post-Hepatectomy Chemotherapy for Patients With Resectable Colorectal Liver Metastases	Drug: Leucovorin Drug: 5-FLUOROURACIL Drug: Oxaliplatin Drug: Irinotecan Drug: Capecitabine Drug: Bevacizumab	Phase 2
NCT05048212	A Phase II Study of Nivolumab With Ipilimumab and Cabozantinib in Patients With Untreated Renal Cell Carcinoma Brain Metastases	Drug: Nivolumab Drug: Ipilimumab Drug: Cabozantinib	Phase 2
NCT05039736	A Phase II Study to Evaluate the Effects of Sequential Therapy With the Anti c-MET/VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI), Cabozantinib, Followed by an Anti-PD-1 Antibody (Nivolumab) in Patients With Advanced HCC Who Progressed on First-line Therapy	Drug: Cabozantinib Drug: Nivolumab	Phase 2
NCT05013216	Mutant Kirsten Rat Sarcoma (KRAS) -Targeted Long Peptide Vaccine for Patients at High Risk of Developing Pancreatic Cancer	Drug: KRAS peptide vaccine	Phase 1
NCT05006430	Safety Evaluation of Fecal Microbiota Transplantation in Severe Alcoholic Hepatitis	Biological: Fecal Microbiota Transplantation Other: Placebo	Phase 1
NCT04995536	CpG-STAT3 siRNA CAS3/SS3 and Localized Radiation Therapy for the Treatment of Relapsed/Refractory B-Cell NHL	Biological: CpG-STAT3 siRNA CAS3/SS3 Radiation: Radiation Therapy	Phase 1
NCT04992520	Controlled Human Infection Model Challenge/Re-challenge	Biological: S. sonnei 53G Biological: S. flexneri 2a 2457T	Phase 1
NCT04978324	Scaling and Root Planning With Localized Delivery of Autogenous Growth Factors- Platelet Rich Fibrin (PRF)	Biological: leukocyte platelet rich fibrin (L-PRF) Procedure: Scaling and Root Planing	Phase 3
NCT04930653	Extracorporeal Photopheresis and Mogamulizumab for the Treatment of Erythroid Cutaneous T Cell Lymphoma	Procedure: Extracorporeal Photopheresis Biological: Mogamulizumab Other: Quality-of-Life Assessment Other: Questionnaire Administration	Phase 2
NCT04903795	Bispecific T Cell Engager BRTE for Patients With Grade IV Malignant Glioma	Drug: hEGFRvIII-CD3 (BRTE) Biological: Activated Cell Therapy	Phase 1

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT04897321	B7-H3-Specific Chimeric Antigen Receptor Autologous T-Cell Therapy for Pediatric Patients With Solid Tumors (3CAR)	Drug: Fludarabine Drug: Cyclophosphamide Drug: MESNA Drug: B7-H3 CAR T cells	Phase 1
NCT04879329	A Study of Disitamab Vedotin in Subjects With HER2 Expressing Urothelial Carcinoma	Drug: Disitamab vedotin	Phase 2
NCT04876248	Belantamab Mafodotin and Lenalidomide for the Treatment of Multiple Myeloma in Patients With Minimal Residual Disease Positive After Stem Cell Transplant	Biological: Belantamab Mafodotin Drug: Lenalidomide	Phase 2
NCT04799431	Neoantigen-Targeted Vaccine Combined With Anti-PD-1 Antibody for Patients With Stage IV MMR-p Colon and Pancreatic Ductal Cancer	Drug: Neoantigen Vaccine with Poly-ICL Adjuvant Drug: Retifanlimab	Phase 1
NCT04781855	Ipilimumab, Ibrutinib, and Nivolumab for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia and Richter Transformation	Drug: Ibrutinib Biological: Ipilimumab Biological: Nivolumab	Phase 1
NCT04754321	Combining Immunotherapy Salvage Surgery & IORT Tx Persistent/Recurrent Head & Neck Cancer	Radiation: External Beam Radiation Therapy Radiation: Intraoperative Radiation Therapy Biological: Pembrolizumab Other: Quality-of-Life Assessment Procedure: Salvage Surgery	Phase 1
NCT04630847	Familial Fecal Microbiota Transplant for the Treatment of Subjects With Autism Spectrum Disorders	Biological: Fecal Microbiota Transplant	Phase 1
NCT04466566	A Study to Evaluate the Effect of Genetic Variation on Beta-cell Function During Fasting and Hyperglycemia in Nondiabetics	Other: Saline Biological: Exendin-9,39	Phase 3
NCT04329065	Concurrent WOKVAC Vaccination, Chemotherapy, and HER2-Targeted Monoclonal Antibody Therapy Before Surgery for the Treatment of Patients With Breast Cancer	Biological: pUMVC3-IGFBP2-HER2-IGF1R Plasmid DNA Vaccine Drug: Paclitaxel Biological: Trastuzumab Biological: Pertuzumab	Phase 2
NCT04266730	Trial of a Personalized and Adaptive Neoantigen Dose-Adjusted Vaccine Concurrently With Pembrolizumab	Biological: PANDA-VAC Drug: Pembrolizumab	Phase 1
NCT04093323	Polarized Dendritic Cell (aDC1) Vaccine, Interferon Alpha-2, Rintatolimod, and Celecoxib for the Treatment of HLA-A2+ Refractory Melanoma	Biological: Alpha-type-1 Polarized Dendritic Cells Drug: Celecoxib Drug: PD-1 Ligand Inhibitor Drug: PD1 Inhibitor Biological: Recombinant Interferon Alfa-2b Drug: Rintatolimod	Phase 2
NCT04059757	Fecal Microbiota Transplantation For The Treatment Of Gastro-Intestinal Acute GVHD	Biological: Fecal Microbiota Transplantation (FMT)	Phase 2
NCT03988283	Neoepitope-based Personalized DNA Vaccine Approach in Pediatric Patients With Recurrent Brain Tumors	Biological: Personalized neoantigen DNA vaccine Device: TDS-IM System Procedure: Peripheral blood draw	Phase 1
NCT05208762	A Study of SGN-PDL1V in Advanced Solid Tumors	Drug: SGN-PDL1V	Phase 1

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT03939585	Preemptive Infusion of Donor Lymphocytes Depleted of TCR + T Cells+ CD19+ B Cells Following ASCT	Biological: Cellular therapy product	Phase 1
NCT03760575	Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy and Image-Guided Surgery for Malignant Pleural Mesothelioma (MPM)	Drug: Pembrolizumab Procedure: Indocyanine Green (ICG) Image-Guided Surgery Drug: Cisplatin Drug: Pemetrexed	Phase 1
NCT03399773	Infusion of Expanded Cord Blood Cells in Addition to Single Cord Blood Transplant in Treating Patients With Acute Leukemia, Chronic Myeloid Leukemia, or Myelodysplastic Syndromes	Biological: Ex-Vivo Expanded Cord Blood Progenitor Cell Infusion Drug: Cyclophosphamide Drug: Fludarabine Drug: Thiopental Radiation: Total-Body Irradiation Procedure: Umbilical Cord Blood Transplantation Other: Laboratory Biomarker Analysis	Phase 2
NCT05354544	Evaluating Autologous Stromal Vascular Fraction in Subjects With Vocal Fold Scar	Biological: Autologous adipose derived SVF	Phase 1
NCT05312671	Atezolizumab Plus Etoposide and Platinum in Small Cell Bladder Cancer	Drug: Atezolizumab Drug: Carboplatin Drug: Cisplatin Drug: Etoposide Procedure: Cystectomy	Phase 2
NCT05231122	Pembrolizumab Combined With Bevacizumab With or Without Agonist Anti-CD40 CDX-1140 for the Treatment of Patients With Recurrent Ovarian Cancer	Biological: Anti-CD40 Agonist Monoclonal Antibody CDX-1140 Biological: Bevacizumab Biological: Pembrolizumab Other: Quality-of-Life Assessment Other: Questionnaire Administration	Phase 2
NCT04965636	Study in Pediatrics With Hypereosinophilic Syndrome (SPHERE)	Drug: Mepolizumab	Phase 3
NCT05335993	A Clinical Study Evaluating a Combination of Oregovomab and Niraparib in Adult Women With Platinum Sensitive Recurrent Ovarian Cancer.	Biological: Oregovomab Drug: Niraparib	Phase 2
NCT05332899	Influenza Human Challenge Model	Biological: Influenza Virus Type A H3N2 Challenge	Phase 1
NCT05220397	Janssen Ad26.CoV2.S Vaccine Booster in Kidney Transplant Recipients	Biological: Janssen Ad26.CoV2.S Vaccine Other: Reduction in Immunosuppression Medication Other: Maintenance in Immunosuppression Medication	Phase 3
NCT05176288	Avelumab, Palbociclib and Axitinib in Advanced RCC	Drug: Axitinib Drug: Palbociclib Drug: Avelumab	Phase 2
NCT04792502	Mosunetuzumab With Lenalidomide Augmentation as First-line Therapy for Follicular and Marginal Zone Lymphoma	Drug: Mosunetuzumab Drug: Lenalidomide	Phase 2
NCT05232916	Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of HER2/Neu Peptide GLSI-100 (GP2 + GM-CSF) in HER2/Neu Positive Subjects	Biological: Placebo Biological: GLSI-100	Phase 3
NCT05194293	Neoadjuvant Regorafenib Plus Durvalumab (MEDI4736) in Patients With High-risk Hepatocellular Carcinoma	Biological: Durvalumab Drug: Regorafenib	Phase 2

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05345769	Safety and Efficacy of AM712 in Patients With nAMD	Biological: AM712(ASKG712)	Phase 1
NCT05164133	A Study Evaluating Tocilizumab in Pediatric Patients Hospitalized With COVID-19	Drug: Tocilizumab	Phase 1
NCT05060003	Tiragolumab Plus Atezolizumab Versus Atezolizumab in the Treatment of Stage II Melanoma Patients Who Are ctDNA-positive Following Resection	Drug: Atezolizumab Drug: Tiragolumab Device: Signatera Assay	Phase 2
NCT05347095	A Study of Guselkumab in Participants With Fistulizing, Perianal Crohn's Disease	Drug: Guselkumab Drug: Placebo	Phase 3
NCT05327114	Efficacy and Safety Study of Nipocalimab for Adults With Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)	Drug: Nipocalimab Drug: Placebo	Phase 3
NCT05066698	ST266 Eyedrops for the Treatment of Persistent Corneal Epithelial Defects	Biological: ST266 Other: 0.67% Sodium Chloride Ophthalmic Solution Biological: Open-label ST266	Phase 2
NCT05347771	Prevention of Asthma Exacerbations Using Dupilumab in Urban Children and Adolescents	Drug: Dupilumab Drug: Placebo	Phase 2
NCT05034874	Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety and Efficacy of IXT-m200	Drug: IXT-m200 Other: Placebo	Phase 2
NCT04919512	A Study of TAR-200 in Combination With Cetrelimab and Cetrelimab Alone in Participants With Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder	Drug: TAR-200 Biological: Cetrelimab	Phase 2
NCT04634604	A Randomized Trial of Low-Dose Bevacizumab vs Laser for Type 1 ROP	Drug: Bevacizumab Procedure: Laser	Phase 3
NCT04634578	Bevacizumab Treatment For Posterior Zone I ROP	Drug: Bevacizumab	Phase 2
NCT05345171	Clinical Study of DTX301 AAV-Mediated Gene Transfer for Ornithine Transcarbamylase (OTC) Deficiency	Genetic: DTX301 Other: Placebo Drug: Oral Corticosteroids Drug: Placebo for oral corticosteroids Drug: Sodium Acetate	Phase 3
NCT05340309	Subcutaneous Atezolizumab for the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer	Biological: Atezolizumab and Recombinant Human Hyaluronidase Other: Survey Administration	Phase 2
NCT05269004	A Rollover Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Ocrelizumab In Patients With Multiple Sclerosis	Drug: Ocrelizumab	Phase 3
NCT05098210	Personalized Neo-Antigen Peptide Vaccine for the Treatment of Stage IIIC-IV Melanoma or Hormone Receptor Positive Her2 Negative Metastatic Refractory Breast Cancer	Biological: Neoantigen Peptide Vaccine Biological: Nivolumab Drug: Poly ICLC	Phase 1
NCT05039073	Brentuximab Vedotin and Nivolumab for the Treatment of Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma Previously Treated With Brentuximab Vedotin or Checkpoint Inhibitors	Drug: Brentuximab Vedotin Procedure: Hematopoietic Cell Transplantation Biological: Nivolumab Other: Quality-of-Life Assessment Other: Questionnaire Administration	Phase 2

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT04994808	Treosulfan-Based Versus Clofarabine-Based Conditioning Before Donor Hematopoietic Stem Cell Transplant for the Treatment of Myelodysplastic Syndromes, Chronic Myelomonocytic Leukemia, or Acute Myeloid Leukemia	Drug: Clofarabine Drug: Fludarabine Procedure: Hematopoietic Cell Transplantation Radiation: Total-Body Irradiation Drug: Treosulfan	Phase 2
NCT04904302	Sitravatinib and Nivolumab for the Treatment of Metastatic or Advanced Clear Cell Renal Cell Cancer	Biological: Nivolumab Other: Quality-of-Life Assessment Other: Questionnaire Administration Drug: Sitravatinib	Phase 2
NCT04872790	Venetoclax, Dasatinib, Prednisone, and Rituximab for the Treatment of Newly Diagnosed or Relapsed Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia	Drug: Dasatinib Drug: Methotrexate Drug: Prednisone Biological: Rituximab Drug: Venetoclax	Phase 1
NCT05327530	A Study of the Safety and Efficacy of Various Combinations of Avelumab as Therapy in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma (JAVELIN Bladder Medley)	Drug: Avelumab Drug: Sacituzumab Drug: Govitecan Drug: M6223 Drug: NKTR-255	Phase 2
NCT05232825	A Phase III, Non-Inferiority, Randomized, Open-Label, Parallel Group, Multicenter Study To Investigate The Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety And Radiological And Clinical Effects Of Subcutaneous Ocrelizumab Versus Intravenous Ocrelizumab In Patients With Multiple Sclerosis	Drug: Ocrelizumab IV Drug: Ocrelizumab SC Drug: Methylprednisolone IV Drug: Diphenhydramine IV Drug: Dexamethasone given orally Drug: Desloratadine given orally	Phase 3

영국 11건

출처: ClinicalTrials.gov

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05315713	An Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Mosunetuzumab in Combination With Tiragolumab With or Without Atezolizumab in Participants With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma	Drug: Mosunetuzumab SC Drug: Tiragolumab Drug: Atezolizumab Other: Tocilizumab	Phase 1 Phase 2
NCT05324943	A Gene Therapy Study in Patients With Gaucher Disease Type 1	Genetic: FLT201	Phase 1 Phase 2
NCT05345691	Comparison of Efficacy, Pharmacodynamics, Safety, and Immunogenicity Between Bmab 1000 and Prolia® in Postmenopausal Women With Osteoporosis	Biological: Bmab 1000 Biological: Prolia®	Phase 3
NCT05255653	Refining Adjuvant Treatment In Endometrial Cancer Based On Molecular Features	Drug: Olaparib Radiation: Pelvic external beam radiotherapy Drug: Chemotherapy Drug: Durvalumab Drug: Medroxyprogesterone Acetate Drug: Megestrol Acetate Other: Observation	Phase 2 Phase 3

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05224505	GNT0006 Gene Therapy Trial in Patients With LGMDR9	Other: GNT0006 Other: Day 0: Placebo Other: Day 0: GNT0006 Other: Day 365 (year 1): Placebo Other: Day 365 (year 1): GNT0006	Phase 1 Phase 2
NCT05347095	A Study of Guselkumab in Participants With Fistulizing, Perianal Crohn's Disease	Drug: Guselkumab Drug: Placebo	Phase 3
NCT04919512	A Study of TAR-200 in Combination With Cetrelimab and Cetrelimab Alone in Participants With Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder	Drug: TAR-200 Biological: Cetrelimab	Phase 2
NCT04732416	HM15136 Treatment for 8 Weeks in Subjects Aged ≥2 Years With Congenital Hyperinsulinism (CHI)	Drug: HM15136	Phase 2
NCT05243797	A Study of Teclistamab in Combination With Lenalidomide Versus Lenalidomide Alone in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma as Maintenance Therapy Following Autologous Stem Cell Transplantation	Drug: Teclistamab Drug: Lenalidomide	Phase 3
NCT05318534	Safety, Tolerability, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Study in Healthy Male and Female Subjects	Drug: GL-0719 Drug: Placebo	Phase 1
NCT05233397	ACTEMRA® for the Treatment of Pediatric Adamantinomatous Craniopharyngioma	Drug: Tocilizumab	Phase 2

프랑스 16건

출처: ClinicalTrials.gov

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05310643	Nivolumab and Ipilimumab in Patients With dMMR and/or MSI Metastatic Colorectal Cancer Resistant to Anti-PD1 Monotherapy	Drug: Nivolumab Drug: Ipilimumab	Phase 2
NCT04074096	Binimetinib Encorafenib Pembrolizumab +/- Stereotactic Radiosurgery in BRAFV600 Melanoma With Brain Metastasis	Radiation: Stereotactic radiosurgery (SRS) Drug: Binimetinib Oral Tablet Drug: Encorafenib Oral Capsule Drug: Pembrolizumab	Phase 2
NCT05242445	A Study of Cetrelimab in Participants With Chronic Hepatitis B Virus Infection	Drug: Cetrelimab Drug: Placebo	Phase 1
NCT05328908	A Study of Nivolumab-relatlimab Fixed-dose Combination Versus Regorafenib TAS-102 in Participants With Later-lines of Metastatic Colorectal Cancer	Drug: Nivolumab-relatlimab FDC Drug: Regorafenib Drug: TAS-102	Phase 3
NCT05282901	Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Combination With Lenvatinib in Metastatic Uveal Melanoma Patients (PLUME)	Drug: Pembrolizumab 25 MG/1 ML Intravenous Solution	Phase 2

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05338775	A Study of Talquetamab and Teclistamab Each in Combination With a Programmed Cell Death Receptor-1 (PD-1) Inhibitor for the Treatment of Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	Drug: Talquetamab Drug: Teclistamab Drug: PD-1 Inhibitor	Phase 1
NCT05329792	L19IL2/L19TNF in Skin Cancer Patients	Drug: L19IL2/L19TNF	Phase 2
NCT04651439	Severe Bullous Drug Eruption and Filgrastim	Drug: Filgrastim Drug: Placebo	Phase 2 Phase 3
NCT05224505	GNT0006 Gene Therapy Trial in Patients With LGMDR9	Other: GNT0006 Other: Day 0: Placebo Other: Day 0: GNT0006 Other: Day 365 (year 1): Placebo Other: Day 365 (year 1): GNT0006	Phase 1 Phase 2
NCT05337137	A Study of Nivolumab and Relatlimab in Combination With Bevacizumab in Advanced Liver Cancer	Drug: Relatlimab Drug: Nivolumab Drug: Bevacizumab Other: Placebo	Phase 1 Phase 2
NCT04919512	A Study of TAR-200 in Combination With Cetrelimab and Cetrelimab Alone in Participants With Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder	Drug: TAR-200 Biological: Cetrelimab	Phase 2
NCT05347095	A Study of Guselkumab in Participants With Fistulizing, Perianal Crohn's Disease	Drug: Guselkumab Drug: Placebo	Phase 3
NCT04980222	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Glofitamab in Combination With Rituximab (R) Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (CHOP) in Circulating Tumor (ct) DNA High-Risk Patients With Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma	Drug: Glofitamab Drug: Tocilizumab Drug: Doxorubicin Drug: Vincristine Drug: Prednisone Drug: Rituximab Drug: Cyclophosphamide	Phase 2
NCT05345171	Clinical Study of DTX301 AAV-Mediated Gene Transfer for Ornithine Transcarbamylase (OTC) Deficiency	Genetic: DTX301 Other: Placebo Drug: Oral Corticosteroids Drug: Placebo for oral corticosteroids Drug: Sodium Acetate	Phase 3
NCT05327114	Efficacy and Safety Study of Nipocalimab for Adults With Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)	Drug: Nipocalimab Drug: Placebo	Phase 3
NCT05255653	Refining Adjuvant Treatment in Endometrial Cancer Based On Molecular Features	Drug: Olaparib Radiation: Pelvic external beam radiotherapy Drug: Chemotherapy Drug: Durvalumab Drug: Medroxyprogesterone Acetate Drug: Megestrol Acetate Other: Observation	Phase 2 Phase 3

독일 15건

출처: ClinicalTrials.gov

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05237713	Efficacy and Safety of Canakinumab for the Treatment of Anemia in LR-MDS Patients	Drug: Canakinumab Injection	Phase 2
NCT05315713	An Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Mosunetuzumab in Combination With Tiragolumab With or Without Atezolizumab in Participants With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma	Drug: Mosunetuzumab SC Drug: Tiragolumab Drug: Atezolizumab Other: Tocilizumab	Phase 1 Phase 2
NCT05271409	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Satralizumab in Patients With Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease	Drug: Satralizumab Other: Placebo	Phase 3
NCT05259839	A Study to Assess Adverse Events and Change in Disease Activity of Intravenously (IV) Infused ABBV-383 in Combination With Anti-Cancer Regimens for the Treatment of Adult Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	Drug: ABBV-383 Drug: Dexamethasone Drug: Lenalidomide Drug: Pomalidomide Drug: Nirogacestat Drug: Daratumumab	Phase 1
NCT05324943	A Gene Therapy Study in Patients With Gaucher Disease Type 1	Genetic: FLT201	Phase 1 Phase 2
NCT05242445	A Study of Cetrelimab in Participants With Chronic Hepatitis B Virus Infection	Drug: Cetrelimab Drug: Placebo	Phase 1
NCT05328908	A Study of Nivolumab-relatlimab Fixed-dose Combination Versus Regorafenibor TAS-102 in Participants With Later-lines of Metastatic Colorectal Cancer	Drug: Nivolumab-relatlimab FDC Drug: Regorafenib Drug: TAS-102	Phase 3
NCT05338775	A Study of Talquetamab and Teclistamab Each in Combination With a Programmed Cell Death Receptor-1 (PD-1) Inhibitor for the Treatment of Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	Drug: Talquetamab Drug: Teclistamab Drug: PD-1 Inhibitor	Phase 1
NCT04377334	Mesenchymal Stem Cells (MSCs) in Inflammation-Resolution Programs of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Induced Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)	Biological: MSC	Phase 2
NCT04808245	A Multicenter Phase I Peptide Vaccine Trial for the Treatment of H3-Mutated Gliomas	Drug: Tecentriq 1200 MG in 20 ML Injection Biological: H3K27M peptide vaccine Other: Imiquimod (5%)	Phase 1
NCT04919512	A Study of TAR-200 in Combination With Cetrelimab and Cetrelimab Alone in Participants With Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder	Drug: TAR-200 Biological: Cetrelimab	Phase 2
NCT05347095	A Study of Guselkumab in Participants With Fistulizing, Perianal Crohn's Disease	Drug: Guselkumab Drug: Placebo	Phase 3

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05018585	Diamyd Administered Into Lymph Nodes in Individuals Recently Diagnosed With Type 1 Diabetes, Carrying the HLA DR3-DQ2 Haplotype	Biological: Recombinant human glutamic acid decarboxylase (rhGAD65) formulated in Alhydrogel® Dietary Supplement: Colecalciferol 2000 IU Biological: Placebo for recombinant human glutamic acid decarboxylase (rhGAD65) formulated in Alhydrogel®	Phase 3
NCT05327114	Efficacy and Safety Study of Nipocalimab for Adults With Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)	Drug: Nipocalimab Drug: Placebo	Phase 3
NCT05345171	Clinical Study of DTX301 AAV-Mediated Gene Transfer for Ornithine Transcarbamylase (OTC) Deficiency	Genetic: DTX301 Other: Placebo Drug: Oral Corticosteroids Drug: Placebo for oral corticosteroids Drug: Sodium Acetate	Phase 3

중국 45건

출처: ClinicalTrials.gov

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05327582	An Open-label, Phase I/II Study of PLENA Regimen in Patients With Unresectable Pancreatic Cancer or BTC	Drug: Durvalumab Drug: Lenvatinib Drug: Nab paclitaxel	Phase 1 Phase 2
NCT05322499	Phase II Clinical Study of Camrelizumab Combined With Chemotherapy or Anlotinib in Advanced Esophageal Squamous Cell Cancer	Drug: Camrelizumab Drug: Irinotecan Drug: Paclitaxel Drug: Paclitaxel-albumin Drug: Docetaxel Drug: Anlotinib	Phase 2
NCT05271409	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Satralizumab in Patients With Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease	Drug: Satralizumab Other: Placebo	Phase 3
NCT05259033	A Research Study to See How Well the New Weekly Medicine IcoSema, Which is a Combination of Insulin Icodec and Semaglutide, Controls Blood Sugar Level in People With Type 2 Diabetes Compared to Weekly Semaglutide (COMBINE 2)	Drug: IcoSema Drug: Semaglutide 1 mg	Phase 3
NCT05325528	Study of Tislelizumab in Combination With SOX for the Treatment of Gastric Cancer With Liver Metastases	Drug: Tislelizumab in Combination with Oxaliplatin and Tegafur	Phase 2 Phase 3
NCT05323890	Tislelizumab Combined With Neoadjuvant Radiotherapy and Chemotherapy for Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma	Drug: Tislelizumab Combined With Neoadjuvant Radiotherapy and Chemotherapy	Phase 2
NCT05341193	PD-1 Blockade and Bevacizumab Replace Cisplatin in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma	Drug: Bevacizumab + Toripalimab + gemcitabine, adjuvant with Bevacizumab and Toripalimab Drug: Bevacizumab + Toripalimab + gemcitabine, adjuvant with Toripalimab	Phase 1 Phase 2

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05266846	Pembrolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy for ALK-rearranged NSCLC With Persistent 5' ALK	Drug: Pembrolizumab Combined With Bevacizumab and Chemotherapy	Phase 2
NCT05263960	A Study of CM350 in Patients With Advanced Solid Tumors	Drug: CM350_group 1 Drug: CM350_group 2 Drug: CM350_group 3 Drug: CM350_group 4 Drug: CM350_group 5a Drug: CM350_group 5b Drug: CM350_group 6a Drug: CM350_group 6b Drug: CM350_group 7 Drug: CM310_group 8 Drug: CM350_MTD level Drug: CM350_MTD-1 level	Phase 1 Phase 2
NCT05250843	TACE/HAIC Combined With Lenvatinib and Sintilimab in Neoadjuvant Therapy for Intermediate-stage HCC	Procedure: TACE/HAIC Drug: Lenvatinib Drug: Sintilimab Procedure: liver resection	Phase 2 Phase 3
NCT05354089	A Study of COVID-19 mRNA Vaccine (SYS6006) in Chinese Healthy Adults Aged 18–59 Years	Biological: 20 µg dose of SYS6006 Biological: 30 µg dose of SYS6006 Biological: 50 µg dose of SYS6006 Drug: Placebo	Phase 1
NCT05352516	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of HLX14 vs. Denosumab Prolia® in Postmenopausal Women With Osteoporosis at High Risk of Fracture	Biological: HLX14 Biological: Prolia®	Phase 3
NCT05348811	HAIC Combined With Donafenib and Sintilimab for Unresectable ICC	Drug: HAIC combined with donafenib and sintilimab	Phase 2
NCT05348122	A Study of TG103 Injection in Type 2 Diabetes Subjects	Drug: TG103.Q2W Drug: TG103.QW Drug: Placebo.Q2W Drug: Placebo.QW	Phase 2
NCT05342389	Camrelizumab Combined With Apatinib Versus Apatinib Alone in the Third-line Treatment of Metastatic Gastric Cancer	Drug: Camrelizumab Drug: Apatinib Mesylate	Phase 2
NCT05339685	A Study of BL-M02D1 in Patients With Locally Advanced or Metastatic Triple Negative Breast Cancer or Other Solid Tumors	Drug: BL-M02D1	Phase 1
NCT05337267	Phase I Study of Sintilimab in Healthy Chinese Male Subjects	Drug: sintilimab (after the change) Drug: sintilimab (before the change)	Phase 1
NCT05332210	Evaluate the Safety of HBM9161 (HL161) Subcutaneous Injection in Patients With Generalized Myasthenia Gravis	Drug: HBM9161 Injection (680mg) Drug: HBM9161 Drug Product (340mg)	Phase 3
NCT05328440	First-line Treatment of Dapiciclib Combined With Pyrotinib for HER2+ Advanced Breast Cancer (DAP-Her-02)	Drug: Pyrotinib Maleate Drug: Dapiciclib-sethionate Tablets Drug: Inetetamab Drug: Fulvestrant	Phase 2
NCT05325229	A Study of Docetaxel for Injection (Albumin-bound) in Combination With Bevacizumab in Patients With Ovarian Cancer	Drug: Docetaxel for injection (Albumin-bound) Drug: Bevacizumab	Phase 2
NCT05316480	Nimotuzumab in EGFR Highly Expressed Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms	Drug: Nimotuzumab	Phase 2

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05303038	Cryoablation Combined WithTirelizumab and Bevacizumab in LiverMetastatic TNBC Patients Failed byMultiline Therapy	Combination Product: CryoablationCombined with Tirelizumab andBevacizumab	Phase 2
NCT05296603	Efficacy and Biomarker Explanation ofIBI-322 Plus Lenvatinib on ExtensiveStage Small Cell Lung Cancer	Drug: IBI-322 Plus Lenvatinib	Phase 2
NCT05296278	Efficacy and Biomarker Explanation ofIBI-322 +Lenvatinib Plus Platinum BasedChemotherapy on ALK-RearrangedNSCLC	Drug: IBI-322 Plus Lenvatinib andPlatinum	Phase 2
NCT05295212	Efficacy and Biomarker Explanation onResectable Non-Small Cell Lung Cancer	Drug: Atezolizumab	Phase 2
NCT05290090	ZR2 Followed by Immunochemotherapyin Elderly Patients With Newly-diagnosed DLBCL	Drug: Rituximab, Lenalidomide,Zanubrutinib and RCHOP	Phase 2
NCT05244213	Neoadjuvant Immunotherapy in EGFR-mutant Localized NSCLC	Biological: Sintilimab Drug:Carboplatin Drug: Nab paclitaxel	Phase 2
NCT05214976	A Trial of Camrelizumab for Injection inCombination With Famitinib MalateCapsule and Paclitaxel ForInjection(Albumin Bound) in AdvancedSolid Tumors of Patients	Drug: Camrelizumab for Injection,Famitinib malate capsule, Paclitaxel ForInjection(Albumin Bound)	Phase 2
NCT04508842	CD19/CD22-Dual-STAR-T for PatientsWith B Cell Acute Leukemia(B-ALL)	Biological: CD19/CD22-Dual-STAR-T	Phase 1
NCT05333276	Clinical Trial of the TQB3602 CapsuleCombined With AK105 Injection inPatients With Advanced Cancers	Drug: TQB3602 Capsule + AK105Injection	Phase 1
NCT05302284	A Study of RC48-ADC Combined WithToripalimab For First-line Treatment ofUrothelial Carcinoma	Drug: RC48-ADC Drug: Toripalimab Drug:Gemcitabine Drug: Cisplatin Drug:Carboplatin	Phase 3
NCT04077866	B7-H3 CAR-T for Recurrent or RefractoryGlio-blastoma	Drug: Temozolomide Biological: B7-H3CAR-T	Phase 1 Phase 2
NCT05313282	A Trial of Hepatic Arterial InfusionCombined With Apatinib andCamrelizumab Versus Apatinib andCamrelizumab for C-stagedHepatocellular Carcinoma in BCLCClassification	Combination Product: Hepatic ArterialInfusion combined with Apatinib andCamrelizumab Combination Product:Apatinib combined with Camrelizumab	Phase 3
NCT05046314	A Clinical Study of TK216 in PatientsWith Relapsed or Refractory Ewing'sSarcoma	Biological: TK216+Vincristin	Phase 2
NCT05327114	Efficacy and Safety Study ofNipocalimab for Adults With ChronicInflammatory DemyelinatingPolyneu-ropathy (CIDP)	Drug: Nipocalimab Drug: Placebo	Phase 3
NCT05353257	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of HLX10 in Combination With Chemotherapy and Concurrent Radiotherapy in Patients With Limited-Stage Small Cell Lung Cancer	Drug: HLX10 Drug: carboplatin/ cisplatin-etoposide Radiation: Thoracic radiotherapy Drug: Placebo Radiation: Prophylactic Cranial Irradiation (PCI)	Phase 3

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05240612	A Clinical Pharmacological Study of MT-3921 in Subjects With HTLV-1 Associated Myelopathy (HAM)	Biological: MT-3921 Biological: Placebo	Phase 1
NCT05198557	A Study of MT-0551 in Patients With Systemic Sclerosis	Drug: Inebilizumab Drug: Placebo	Phase 3
NCT05258279	Lenvatinib in Combination With Carboplatin Pemetrexed and Pembrolizumab for NSCLC With EGFR Mutations	Drug: Pembrolizumab Drug: Lenvatinib Drug: Carboplatin Drug: Pemetrexed	Phase 2
NCT05347095	A Study of Guselkumab in Participants With Fistulizing, Perianal Crohn's Disease	Drug: Guselkumab Drug: Placebo	Phase 3
NCT05327114	Efficacy and Safety Study of Nipocalimab for Adults With Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)	Drug: Nipocalimab Drug: Placebo	Phase 3
NCT05345171	Clinical Study of DTX301 AAV-Mediated Gene Transfer for Ornithine Transcarbamylase (OTC) Deficiency	Genetic: DTX301 Other: Placebo Drug: Oral Corticosteroids Drug: Placebo for oral corticosteroids Drug: Sodium Acetate	Phase 3
NCT05313906	RC48 Plus AK105 and Cisplatin in Advanced Gastric Cancer	Drug: RC48+AK105+cisplatin	Phase 2
NCT05241899	A Phase II Clinical Study of Fruquintinib Combined With RC48 in the Treatment of Previously Treated HER2-positive Locally Advanced or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (G/GEJ) Cancer	Drug: Fruquintinib + RC48	Phase 2
NCT05047250	A Study of Atezolizumab Compared With Platinum Doublet Chemotherapy for PD-L1 Highly Expressed, Chemotherapy-Naïve Patients With Stage IV Non-Squamous or Squamous Non-Small Cell Lung Cancer	Drug: Atezolizumab Drug: Pemetrexed Drug: Carboplatin Drug: Cisplatin Drug: Gemcitabine Drug: Paclitaxel	Phase 3

일본 4건

출처: ClinicalTrials.gov

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05271409	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Satralizumab in Patients With Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease	Drug: Satralizumab Other: Placebo	Phase 3
NCT05214794	An Open-label, Phase 2 Study to Assess the Efficacy and Safety of Nemolizumab in Subjects With Systemic Sclerosis	Drug: nemolizumab	Phase 2

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT04945018	A Study of iPS Cell-derived Cardiomyocyte Spheroids (HS-001) in Patients With Heart Failure (LAPiS Study)	Biological: HS-001 CS Device: HS-001-Dneedle, HS-001-D Adaptor	Phase 1 Phase 2
NCT05328908	A Study of Nivolumab-relatlimab Fixed-dose Combination Versus Regorafenibor TAS-102 in Participants With Later-lines of Metastatic Colorectal Cancer	Drug: Nivolumab-relatlimab FDC Drug: Regorafenib Drug: TAS-102	Phase 3

의약품 특허목록

2022.04.01 ~ 2022.04.30

총 11건

출처 : 식품의약품안전처

제품명	주성분	특허권 등재자	등재특허권자	등재특허 번호	등재일자	존속기간 만료일
탁자이로주(라나델루맵)	라나델루맵	한국다케다제약(주)	다케다 파머수티컬 컴패니 리미티드	10-2209796-0000	2022-04-29	2034-02-18
탁자이로주(라나델루맵)	라나델루맵	한국다케다제약(주)	다케다 파머수티컬 컴패니 리미티드	10-2203880-0000	2022-04-29	2034-03-04
탁자이로주(라나델루맵)	라나델루맵	한국다케다제약(주)	다케다 파머수티컬 컴패니 리미티드	10-2169651-0000	2022-04-29	2032-05-15
탁자이로주(라나델루맵)	라나델루맵	한국다케다제약(주)	다케다 파머수티컬 컴패니 리미티드	10-2011156-0000	2022-04-29	2033-04-20
제네프리필름코팅정 200/100/50밀리그램(사쿠비트릴·발사르탄나트륨염수화물)	사쿠비트릴·발사르탄나트륨염수화물	한국산노스(주)	노파르티스 아게	10-2159601-0000	2022-04-28	2033-08-22
엔트레스토틸름코팅정 200/100/50밀리그램(사쿠비트릴·발사르탄나트륨염수화물)	사쿠비트릴·발사르탄나트륨염수화물	한국노바티스(주)	노파르티스 아게	10-2159601-0000	2022-04-28	2033-08-22
스킬라렌스장용정30밀리그램(디메틸푸마르산염)	디메틸푸마르산염(미분화)	코오롱제약(주)	알미랄, 에스.에이.	10-2353201-0000	2022-04-13	2034-12-05
스킬라렌스장용정120밀리그램(디메틸푸마르산염)	디메틸푸마르산염(미분화)	코오롱제약(주)	알미랄, 에스.에이.	10-2353201-0000	2022-04-13	2034-12-05
심비코트라피렐러흡입제 80/2.25마이크로그램	부데소니드, 포르모테롤푸마르산염수화물	한국아스트라제네카(주)	아스트라제네카 아베	10-0947168-0000	2022-04-13	2023-01-29
라보니디정	콜레칼시페롤농축분말, 라록시펜염산염	(주)유한양행	주식회사 유한양행/애드파마 주식회사	10-2351931-0000	2022-04-07	2040-12-30
레코벨프리필드펜(폴리트로핀델타)(유전자재조합)	폴리트로핀델타	한국페링제약(주)	웨링 비.브이.	10-2353144-0000	2022-04-05	2032-08-08

특허권 직접관련성 심사정보

탁자이로주 <특허 제2209796호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항	
청구항 32	혈장 칼리크레인(pKal)- 매개 장애를 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 조성물로서, 상기 조성물은 혈장 칼리크레인 결합제, 브래디키닌 B2 수용체 길항제 또는 C1-INH 대체 물질인 치료제를 포함하되, 상기 대상체는 기준값과 비교하여 포획 시약에 결합할 수 있는 기능적 C1-INH의 감소한 수치를 갖고, 상기 포획 시약은, i) XII 인자의 활성 형태 또는 이의 C1-INH-결합 단편; ii) 혈장 칼리크레인의 활성 형태 또는 이의 C1-INH-결합 단편, 또는 iii) i)과 ii)의 조합을 포함하는, 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과
청구항 33	제32항에 있어서, 상기 대상체는 인간 유전성 혈관부종(HAE) 환자인, 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과
청구항 34	제32항 또는 제33항에 있어서, 상기 치료제는 DX-88, DX-2930 또는 EPIKAL-2인, 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량

탁자이로주 <특허 제2203880호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항	
청구항 19	대상체의 pKal 매개 질환을 치료하는데 사용하기 위한 억제학적 조성물로서, 상기 조성물은 pKal 저해제 및 억제학적으로 허용되는 담체를 포함하되, 상기 대상체는 기준값으로부터 벗어나는, 개열된 HMWK의 값, 온전한 HMWK의 값 또는 둘 다를 가지고, 상기 대상체는 기준값 위의 개열된 HMWK의 값을 가지며, 상기 pKal 저해제는 DX-2930, DX-88, 또는 EPIKAL-2인, 억제학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과

탁자이로주 <특허 제2169651호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항	
청구항 1	항제 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 대상체에서 부종을 치료 또는 예방하기 위한 약학적 조성물로서, 여기서 상기 항체는 EVQLLESQGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYIMMWVRQAPGKGLEWVSGIYSSGGITVYADSVKGRFTISRDN-SKNTLYLQMNSLRRAEDTAVVYCAVRRIGVPRRDEFDIWGQGTMTVTVSS의 아미노산 서열을 가지는 중쇄 가변 도메인; 및 DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPD-DFATYYCQQYNTYWTFGQGTKVEIK 또는 DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPD-DFATYYCQQYNTYWTFGQGTKVEIK의 아미노산 서열을 가지는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인, 약학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 3 제1항에 있어서, 상기 항체가 전장(full length) 항체인, 약학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 4 제1항에 있어서, 상기 항체가 IgG인, 약학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 5 제1항에 있어서, 상기 항체가 혈장 칼리크레인에 결합하고 억제하는, 약학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 6 제1항에 있어서, 상기 항체가 IgG1인, 약학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

탁자이로주 <특허 제2011156호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 1 인간 혈장 칼리크레인의 활성 형태에 결합되는 항체로서, 상기 항체는 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYIM-MWVRQAPGKGLEWVSGIYSSGGITVYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAYRRIGVPRRDEFDI-WGQGTMTVSS 의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인, 및 DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAW-YQQKPGKAPKLLIYKASTLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDFFATYYCQQYNTYWTFGQGTKVEIK 또는 DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDFFATYYCQQYNTYWTFGQGTKVEI 의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인, 항체.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 3 제1항에 있어서, 상기 항체가 IgG 인, 항체.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 4 제1항에 있어서, 상기 항체가 혈장 칼리크레인에 결합되고, 혈장 칼리크레인을 저해하는 것인, 항체.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 5 제1항에 있어서, 상기 항체가 IgG1인, 항체.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 6 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 항체 및 억제적으로 허용가능한 담체를 포함하고, 피험체에서 혈장 칼리크레인 관련 장애를 예방 또는 치료하기 위한 약제학적 조성물로서, 상기 혈장 칼리크레인 관련 장애가 유전성 맥관부종인 약제학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

- 효능·효과

제네프리50.100.200 <특허 제2159601호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항	
청구항 1	중성 엔도펩티다제 억제제 전구약물인 N-(3-카르복시-1-옥소프로필)-(4S)-(p-페닐페닐메틸)-4-아미노-(2R)-메틸부탄산 에틸 에스테르 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하며, 안지오텐신 수용체 차단제인 발사르탄 또는 그의 제약상 허용되는 염을 또한 포함하고, 여기서 상기 중성 엔도펩티다제 억제제 전구약물 및 안지오텐신 수용체 차단제는 트리소듐 [3-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-에톡시카르보닐-1-부틸카르바모일) 프로피오네이트-(S)-3'-메틸-2'-(펜타노일 2''-(테트라졸-5-일레이트)비페닐-4'-일메틸 아미노)부티레이트]헤미펜타히드레이트(LCZ696)의 형태로 존재하는 것인, 인간 환자에서 심방 확장 및/또는 재형성을 특징으로 하는, 박출 계수 보존된 심부전 (HF-PEF)인 질환의 치료, 예방 또는 진행의 지연에서 뉴욕 심장 협회 (The New York Heart Association: NYHA) 분류의 개선, 안정화 또는 악화 지연에 사용하기 위한 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과
청구항 2	제1항에 있어서, 질환의 치료, 예방 또는 진행의 지연이 인간 환자의 좌심방 부피, 좌심방 부피 지수 (LAVI) 및/또는 좌심방 크기의 감소를 특징으로 하는 것인, 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 효능·효과
청구항 4	제1항 또는 제2항에 있어서, 질환의 치료, 예방 또는 진행의 지연이 혈장 N-말단 프로-B형 나트륨 이뇨성 펩티드 (NT-프로BNP)의 수준의 감소를 특징으로 하는 것인 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 효능·효과
청구항 6	제1항 또는 제2항에 있어서, 박출 계수 보존된 심부전 (HF-PEF)을 앓고 있는 환자의 뉴욕 심장 협회 (NYHA) 분류의 개선을 위한 것인 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 효능·효과
청구항 7	제1항 또는 제2항에 있어서, 1일 2회 투여되는 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량

엔트레스토50.100.200 <특허 제2159601호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항	
청구항 1	중성 엔도펩티다제 억제제 전구약물인 N-(3-카르복시-1-옥소프로필)-(4S)-(p-페닐페닐메틸)-4-아미노-(2R)-메틸부탄산 에틸 에스테르 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하며, 안지오텐신 수용체 차단제인 발사르탄 또는 그의 제약상 허용되는 염을 또한 포함하고, 여기서 상기 중성 엔도펩티다제 억제제 전구약물 및 안지오텐신 수용체 차단제는 트리소듐 [3-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-에톡시카르보닐-1-부틸카르바모일) 프로피오네이트-(S)-3'-메틸-2'-(펜타노일 2''-(테트라졸-5-일레이트)비페닐-4'-일메틸 아미노)부티레이트]헤미펜타히드레이트(LCZ696)의 형태로 존재하는 것인, 인간 환자에서 심방 확장 및/또는 재형성을 특징으로 하는, 박출 계수 보존된 심부전 (HF-PEF)인 질환의 치료, 예방 또는 진행의 지연에서 뉴욕 심장 협회 (The New York Heart Association: NYHA) 분류의 개선, 안정화 또는 악화 지연에 사용하기 위한 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과
청구항 2	제1항에 있어서, 질환의 치료, 예방 또는 진행의 지연이 인간 환자의 좌심방 부피, 좌심방 부피 지수 (LAVI) 및/또는 좌심방 크기의 감소를 특징으로 하는 것인, 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 효능·효과

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 4	제1항 또는 제2항에 있어서, 질환의 치료, 예방 또는 진행의 지연이 혈장 N-말단 프로-B형 나트륨 이뇨성 펩티드 (NT-프로BNP)의 수준의 감소를 특징으로 하는 것인 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 효능·효과
청구항 6	제1항 또는 제2항에 있어서, 박출 계수 보존된 심부전 (HF-PEF)을 앓고 있는 환자의 뉴욕 심장 협회 (NYHA) 분류의 개선을 위한 것인 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 효능·효과
청구항 7	제1항 또는 제2항에 있어서, 1일 2회 투여되는 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량

스킬라렌스장용정30.120밀리그램 <특허 제2353201호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 1	(a) 디메틸 푸마레이트, (b) 프룩토오스, 락토오스, 이염기성 인산칼슘, 만니톨, 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 희석제, (c) 미세결정성 셀룰로오스 및 (d) 크로스카르멜로오스 나트륨을 포함하는 위-내성 약학적 조성물로서, 트리에틸 시트레이트를 포함하는 코팅으로 코팅된 위-내성 약학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 2	제1항에 있어서, 디메틸 푸마레이트가 위-내성 코팅으로 커버되지 않은 것인 위-내성 약학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 3	제1항 또는 제2항에 있어서, (a) 디메틸 푸마레이트, (b) 락토오스, (c) 미세결정성 셀룰로오스 및 (d) 크로스카르멜로오스 나트륨을 포함하는 위-내성 약학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 4	제1항 또는 제2항에 있어서, (e) 하나 이상의 활택제 (glidant) 를 추가로 포함하는 위-내성 약학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 5	제4항에 있어서, 활택제 (e) 가 인산칼슘, 규산칼슘, 분말 셀룰로오스, 규산마그네슘, 삼규산마그네슘, 이산화규소, 탈크, 콜로이드성 실리카, 콜로이드성 무수 실리카 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 위-내성 약학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 6	제1항 또는 제2항에 있어서, (f) 하나 이상의 윤활제 (lubricant) 를 추가로 포함하는 위-내성 약학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 7	제6항에 있어서, 윤활제 (f) 가 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 술페이트, 마그네슘 라우릴 술페이트, 나트륨 벤조에이트, 칼륨 벤조에이트, 경질 (light) 미네랄 오일, 경화된 식물성 오일, 글리세린 모노스테아레이트, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴팔미토스테아레이트, 스테아르산, 아연 스테아레이트, 및 이들의 혼합물로 부터 선택되는 위-내성 약학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 8	제1항 또는 제2항에 있어서, (c) 미세결정성 셀룰로오스 대 (b) 희석제의 중량비가 2:5 내지 5:2 범위인 위-내성 약학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 9	제1항 또는 제2항에 있어서, 조성물이 경구로 투여되는 위-내성 약학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 10	제1항 또는 제2항에 있어서, 정제 형태의 위-내성 약학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 11	제 10 항에 있어서, 코팅 전 정제의 총 중량을 기준으로, 하기를 포함하는 위-내성 약학적 조성물: (a) 20-30 중량%의 디메틸 푸마레이트; (b) 25-35 중량%의 락토오스, 프룩토오스, 이염기성 인산칼슘, 만니톨, 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 희석제; (c) 35-45 중량%의 미세결정성 셀룰로오스; (d) 1-10 중량%의 크로스카르멜로오스 나트륨.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 12	제 11 항에 있어서, (e) 하나 이상의 활택제를 추가로 포함하는 위-내성 약학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 13	제 11 항에 있어서, (f) 하나 이상의 윤활제를 추가로 포함하는 위-내성 약학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 14	제 11 항에 있어서, 코팅 전 정제의 총 중량을 기준으로, 하기를 포함하는 위-내성 약학적 조성물: (a) 25 중량%의 디메틸 푸마레이트; (b) 30 중량%의 락토오스; (c) 40 중량%의 미세결정성 셀룰로오스; (d) 4 중량%의 크로스카르멜로오스 나트륨; (e) 0.5 중량%의 하나 이상의 활택제; (f) 0.5 중량% 하나 이상의 윤활제.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 15	제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 류마티스 관절염, 다발성 경화증 (MS), 근위축성 측삭경화증, 크론병 (Crohn's disease), 궤양성 대장염, 전신 홍반 루푸스 (SLE), 중증 근무력증, 급성 횡단성 척수염, 특발성 혈소판감소성 자반증, 쇼그렌 증후군 (Sjogren's syndrome), 자가면역성 용혈성 빈혈 (AIHA), I 형 당뇨병 또는 건선으로부터 선택되는 염증성 또는 자가면역성 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 위-내성 약학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 효능·효과 - 성상

심비코트라피헬러흡입제80 2.25마이크로그램 <특허 제1456728호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항	
청구항 1	포르모테롤, 부데소나이드, HFA 227, PVP 및 PEG를 포함하며, PVP가 0.001 중량(w/w)%의 양으로 존재하는 것인 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량
청구항 2	제1항에 있어서, PVP가 PVP K25인 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량
청구항 3	제1항 또는 제2항에 있어서, PEG가 PEG 1000인 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량
청구항 4	제1항 또는 제2항에 있어서, PEG가 0.3 중량(w/w)%의 양으로 존재하는 것인 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량
청구항 5	제1항 또는 제2항에 있어서, 포르모테롤이 그의 푸마르산 이수화물 염의 형태인 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량
청구항 6	제1항 또는 제2항에 있어서, 포르모테롤이 단일 R,R-거울상이성질체 형태인 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량
청구항 7	제1항 또는 제2항에 있어서, 부데소나이드가 그의 22R-에피머인 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량
청구항 8	제1항에 있어서, 포르모테롤, 부데소나이드, HFA 227, PVP 및 PEG를 포함하며, PVP가 0.001 중량(w/w)%의 양으로 존재하고, PEG가 0.3 중량(w/w)%의 양으로 존재하는 것인 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량
청구항 9	제3항에 있어서, 포르모테롤이 그의 푸마르산 이수화물 염의 형태인 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량
청구항 10	제1항 또는 제2항에 있어서, 호흡기 장애의 치료 또는 예방을 위한 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과
청구항 11	제1항 또는 제2항에 있어서, 천식, 비염 또는 COPD의 치료 또는 예방을 위한 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과
청구항 12	제1항 또는 제2항에 있어서, 천식의 치료를 위한 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과
청구항 14	제1항 또는 제2항에 있어서, 천식, 비염 또는 COPD의 치료를 위해 가압 계량 투여 흡입기로부터 흡입되는 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과 - 성상

라보니디정 <특허 제2351931호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항	
청구항 1	D50 값이 3~8 μm 이고 D90 값이 8~15 μm 인 라록시펜 염산염 45 mg; 및 폴리소르베이트, 라우릴황산나트륨, 및 이들의 혼합물로부터 선택된 계면활성제 2~5 mg을 포함하고, pH 1.2의 수성 매질에서 대한민국 약전에 따라 수행된 용출시험에서 60분에서의 용출률이 40~45 %인 약학 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량
청구항 2	제1항에 있어서, 약학 조성물의 제형이 과립, 정제, 또는 캡슐제인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.
직접관련 허가사항	- 성상
청구항 3	제2항에 있어서, 약학 조성물의 제형이 정제인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.
직접관련 허가사항	- 성상
청구항 4	제1항에 있어서, 라록시펜 염산염의 D50 값이 4~5 μm 이고 D90 값이 10~12 μm 인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량
청구항 10	제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 유당, 미결정 셀룰로오스, 인산수소칼슘, 만니톨, 및 소르비톨로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택된 부형제; 크로스포비돈, 크로스카르멜로오스 나트륨, 전분글리콜산나트륨, 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘, 및 전호화 전분으로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택된 붕해제; 포비돈, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히프로멜로오스, 및 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨으로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택된 결합제; 또는 스테아르산 또는 이의 염, 콜로이드성 이산화규소, 탭크, 및 글리세릴베네이트로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택된 활택제를 추가로 포함하는 약학 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량
청구항 11	제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 비타민 D로서 에르고칼시페롤 또는 콜레칼시페롤을 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량
청구항 12	제11항에 있어서, 비타민 D로서 콜레칼시페롤을 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량

레코벨프리필드펜 <특허 제2353144호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항	
청구항 1	혈청내 AMH 수준이 15 pmol/L 미만인 환자의 조절된 난소 자극(COS; controlled ovarian stimulation)에 의한 불임 치료에 사용하기 위한 재조합 난포 자극 호르몬 (FSH)을 포함하는 산물(product)로서, 상기 재조합 FSH는 1차의 조절된 난소 자극 사이클에서 11 내지 13 μg 의 1일 용량 또는 이와 등가의 1일 용량으로 환자에게 투여되고, 추가의 조절된 난소 자극 사이클에서의 용량은 상기 1차 사이클에서의 환자의 실제 난소 반응에 따라 조정되고, 상기 재조합 FSH는 $\alpha 2,3$ -시알화 및 $\alpha 2,6$ -시알화를 포함하되, 총 시알화 중 50 내지 99%는 $\alpha 2,3$ -시알화이고 1 내지 50%는 $\alpha 2,6$ -시알화인, 산물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과 - 용법·용량
청구항 2	제1항에 있어서, 상기 불임 치료가 환자의 혈청내 AMH 수준을 결정하는 단계, 및 혈청내 AMH 수준이 15 pmol/L 미만인 환자에게 상기 용량을 투여하는 단계를 포함하는 것인, 산물.
직접관련 허가사항	- 효능·효과 - 용법·용량

CLASSI그널

원종원

원종원의 커튼 콜

최윤영

뮤지컬 오버뷰 (Musical Over:view)

박병준

박병준의 클래스토리

박선민

박선민의 공연예술 글로벌 Now!

윤성은

윤성은의 뮤직 in CINEMA

안현정

안현정의 컬처포커스

원종원의 커튼 콜



원종원

순천향대 공연영상학과 교수/
뮤지컬 평론가, jwon@sch.ac.kr

원종원씨는 한국외대 재학 시절, 영국을 여행하다가 만난 뮤지컬의 매력에 빠져 활동을 시작했다. 뮤지컬 저변을 확대하고자 국내 최초로 PC 통신을 통해 동호회를 결성, 관극운동을 펼쳤다. TV의 프로듀서와 일간지 기자, 특파원을 거쳤으며, 현재 일간지와 경제지 등 여러 매체에 뮤지컬 관련 칼럼을 연재해오고 있다. 대학(순천향대 공연영상학과) 강단에 서고 있는 지금도 자타가 공인하는 뮤지컬 마니아이자 전문 평론가로 지면과 방송 등을 종횡무진 누비고 있다.

천재 화가의 비극적 삶을 무대로 만나다_ 뮤지컬 빈센트 반 고흐

학창시절 배낭여행으로 들렸던 남부 프랑스의 프로방스 지방은 지금도 눈에 선하다. 작열하는 태양이 정말 시간을 멈춰버릴 듯한 느낌 때문이다. 주도인 엑상프로방스를 중심으로 개성 넘치는 아름다운 도시들이 이어지며 관광객의 발길을 유혹한다.

많은 유럽의 지역들이 그렇지만, 종교와 왕권이 대립하던 유럽 역사와 관계된 장소를 찾아돌아보는 것은 재미있는 여행방법이다. 유럽사에서는 한때 군주가 종교를 넘어서는 힘을 얻어 두 명의 교황이 존재했던 시절이 있었다. 그 시절 프로방스 지방엔 왕이 임명한 ‘또 다른 교황’이 머물렀는데, ‘아비뇽 유수’로 잘 알려져 있는 도시 아비뇽이 그 배경이다. 공연 좋아하는 사람들에게 ‘아비뇽 연극제’로도 유명한데, 축제가 열릴 때면 아비뇽의 교황청을 중심으로 오래된 시가지와 길거리에 가득한 인파 속에 휩싸여 실험적이고 도전적인 공연들을 여럿 만끽할 수 있다. 아름다운 항구도시 마르세이유에서는 해산물 요리인 ‘부이야베스’를 즐길 수 있고, 남의 고대 원형경기장을 찾아 투우를 관람할 수도 있다.

그래도 프로방스에서 가장 잊지 못할 도시를 한 곳만 꼽으라면 아마 아를일 것이다. 지중해를 향해 도도히 흐르는 론 강을 중심으로 전형적인 남부 프랑스의 정취를 느낄 수 있어 일년 사시사철 관광객이 끊이지 않는다. 아



를은 특히 그림 좋아하는 사람들에게겐 각별한 곳이다. 바로 고흐가 말년을 보냈던 도시이기 때문이다. 거리를 걷다보면 정말 고흐의 그림 속 풍경 같은 정취들을 어렵지 않게 만날 수 있다. 쇠구슬 놀이인 페탕크를 하는 사람들, 뜨거운 햇볕 아래 강렬함을 뽐어내는 해바라기 등을 낚고 놓고 바라보다보면 정말 누구라도 예술적 영감을 자극받을 것 같은 감흥에 휩싸인다. ‘스테리 스테리 나잇’이란 첫 소절 노랫말로 유명한 돈 맥클린의 노래 ‘빈센트’와 FM 라디오 프로그램 제목으로 쓰였던 ‘별이 빛나는 밤’의 진짜 배경인 좁다란 골목길 레스토랑, 또 빨래하는 처자들이 있던 랑글루아 다리 등은 위대한 천재화가의 흔적을 직접 만날 수 있는 감동이 살아 숨 쉬는 곳이다. 굳이 고흐의 맹렬한 추종자가 아니더라도 충분히 흥미롭고 이색적인 시간을 보낼 수 있는 프랑스 여행의 백미다.

요즘 우리 공연가에 프로방스와 아를, 그리고 고흐를 만날 수 있는 뮤지컬 한 편이 큰 인기다. 창작 뮤지컬 ‘빈센트 반 고흐’다. 비운의 화가였던 빈센트와 화상(畫商)이었던 테오, 단 두 명의 배우가 100분가량 무대 속 이야기를 통해 고흐의 작품과 예술세계, 비참했던 생애와 눈물 자아내는 죽음을 절절히 펼쳐낸다. 형 빈센트와 동생 테오는 실제로 700여통이 넘는 편지를 주고받을 정도로 형제애가 두터운 사이였는데, 뮤지컬에서는 이를 마치 2인칭 관찰자 시점처럼 상황을 구현하며 객석의 호기심을 충족시켜 준다. 형의 자살 이후 마치 시들여가는 꽃잎처럼 시름시름 앓다가 마침내 형처럼 세상을 떠나는 테오의 모습에 객석 곳곳에서 흐느낌이 들리는 것은 이 작품이 그만큼 대중적 소구와 감성적 공유에 효과적인 완성도를 이뤄냈음을 미루어 짐작케 한다.

전술했듯이 무대에는 단 두 명의 배우만 등장한다. 하지만 뮤지컬에 나오는 인물은 이들만이 아니다. 물론 테오가 선보이는 1인 다역의 멀티 캐릭터도 인상적이어서 다양한 캐릭터들이 마치 등퇴장한 듯한 재미를 쏠쏠히 즐길 수도 있지만, 그보다 더 큰 비중을 지닌 제 3의 주인공이 또 있다. 바로 고흐의 작품들이다. 처음 공연장에 들어서면 하얀 세트만이 덩그러니 놓여있어 밋밋하게 보이기까지 하지만, 그러나 극이 시작되면 다양한 색감과 이미지들로 치장되며 화려하게 변신한다. 3D 매핑 기술을 활용해 황량해보이던 무대 세트에 수십 점에 이르는 고흐의 작품들을 쉬지 않고 투사시키기 때문이다.

경우에 따라서는 돌출되는 간단한 세트 이동을 활용해 단순히 이미지의 투영만이 아니라 입체적인 공간 감각을 구현해내기도 한다. 예를 들어, 유명한 그림 ‘아들의 침실’에 그려진 바로 그 가구가 무대에서 실재하는 듯한 이미지로 재현되기도 한다. 정말 아를에 있는 그의 방에 들어선 것 같은 착각마저 든다. 그림 속 인물의 표정 변화나 재배치의 재미를 통해 작품과 작가간의 교류를 형상화하는 장난스런 표현도 흥미롭다. 비주얼적인 완성도만 보자면 가히 뮤지컬을 통한 미술 관람이라는 색다른 즐거움으로도 인정할만하다. 물론 극 전개에 따라 작품의 탄생이나 뒷이야기 등도 함께 이해할 수 있어 매력적이다.

뮤지컬의 초반부에선 그림을 활용해 이미지를 완성해내는 비주얼적인 볼거리가 관심을 끈다면, 중반 이후부터는 묵직한 스토리의 힘이 감동을 자아낸다. 예술에 대한 열정이 대중으로부터의 외면받자 점차 정신적 방황을 겪게 되는 모습이나 높은 도수로 악마의 술이라 불렸던 압상트에 얹힌 일화들, 고갱과의 만남과 좌절, 스스로 귀를 잘라버린 유명한 사건 등이 무게감 있게 펼쳐진다. 장면 장면마다 시대를 잘못 태어난 천재 화가의 심리적 갈등과 방황이 안타깝다. 극적 상상력이 이야기의 재미를 높여주기도 한다. 결국 스스로의 환각에 싸여 잘못된 삶의 선택을 하는 과정에 대한 묘사는 단연 압권이다. 광기에 싸여 세상을 노래하던 그가 무대 뒤편으로 사라지고 총소리와 함께 너른 별판위로 날아오르는 까마귀 무리가 하얀 세트를 가득 메운다. 흡사 아키로 쿠로사와 감독의 영화 ‘꿈’에서 고흐의 작품들 속으로 들어가 그와 만나는 주인공의 마음까지도 연



상케 한다.

아름에 가면 정말 고희의 그림과 똑같이 꾸며놓은 장소도 있다. 화려한 색감과 강렬한 이미지를 그림 속 풍경 그대로 고스란히 재연해놓은 생폴 정신병원의 앞마당 정원이다. 고희 그림의 강렬한 색채가 정원의 화초들에 똑같이 채색돼 방문객들의 눈길을 끈다. 고희가 바라봤던 세상의 빛깔이 정말 그림 속 이미지와 엇비슷했을 것이라는 추론의 반영이다. 정신병의 영향이거나 압상트로 인한 알콜 중독이 빚어낸 환각이라는 설도 있다. 하지만 이런 주장의 진위여부를 따지는 것보다 쓸데없는 호기심도 세상엔 없을지 모른다. 그저 그가 머물고 생활하며 그림을 그렸던 그 별판과 거리, 자연을 거닐며 뮤지컬을 통해 만났던 장면들과 선율을 떠올려보는 것만으로도 충분히 감동 넘쳐날 체험이기 때문이다. 무대로나마 그 감흥을 맘껏 즐겨보길 추천한다.

최윤영의 뮤지컬 오버뷰(Musical Over:view)



최윤영

최윤영씨는 인천국제공항 아나운서와 경인방송 라디오 리포터 등 방송 활동과 더불어 문화예술공연 전문 진행자로 다양한 무대에 선바 있다. 현재는 미디어 스피치 커뮤니케이션 교육을 담당하고 있으며 고려대학교 언론대학원 졸업 후 공연 칼럼니스트로서 칼럼을 기고해왔고, 네이버 오디오클럽 '최윤영의 Musical Pre:view' 채널을 운영중이다.

무대 위로 펼쳐진 감각의 대향연, 뮤지컬 '킹아더'

뮤지컬 '킹아더'가 3년 만에 더 화려해진 모습으로 돌아왔다. 세계에서 가장 유명한 기사 전설인 '아더왕' 이야기를 바탕에 두고 현대적 감성을 더해 재해석했는데, 프랑스 뮤지컬 특유의 매력을 잘 살리면서도 누구나 이해하기 쉽도록 단순하게 구성해 좋은 반응을 이끌었던 작품이다. 무엇보다 생동감 가득한 퍼포먼스와 독특하면서도 세련된 음악은 '킹아더'만이 가진 매력을 한층 끌어올리는 데 주요한 역할을 했다. 그만큼 인상적인 장면과 중독성 있는 멜로디라인이 강렬한 이미지를 심어준 덕분에 재연을 기다리는 관객들도 많았다.

특히 이번 '킹아더'는 초연에 비해 달라진 부분이 적지 않아 더욱 흥미롭다. 가장 먼저 눈에 들어오는 부분은 바로 무대의 변화다. 2019년에 선보였던 무대 디자인은 무대 절반을 감싸는 반원형 형태의 계단식 구조가 중심이 돼 다양한 배경과 소품이 계속해서 바뀌는 모양새였다. 하지만 이번 2022년 '킹아더'는 상대적으로 배경을 단순화하는 데 주력한 모습이다. 대신 훨씬 강렬하고 다채로운 느낌을 주는 조명들을 적재적소에 활용함으로써 금속 소재의 무대 세트를 현란하게 비추며 멋스러운 분위기를 강화했다.

스토리에도 속도감을 더하고 약간의 변주를 가미했다. 전설의 명검 엑스칼리버에 얽힌 이야기는 워낙 잘 알려진 내용이기 때문에 혼란스러운 나라를 바로 세우기 위해 검이 스스로 주인을 결정했다는 내용만 알아도 사실 충분하다. 다만 극 초반부 서사가 꽤 줄어들다 보니 묵동이었던 아더가 검을 뽑기까지의 과정과 주변 인물의 과거 사연이 생략된 부분은 보기에 따라 다소 아쉽다 느낄 수도 있다. 여기에 오직 한국 공연에서만 만날 수 있는 넘버 '아더의 기도'가 추가되면서 왕이 품은 의지와 고뇌를 부각했는데, 덕분에 모든 것을 건 인물의 여정에 더 깊이 몰입할 수 있게 됐다.

야심 찬 변화만큼이나 돋보이는 출연진 역시 눈길을 끈다. 우선 엑스칼리버가 선택한 운명의 주인공 아더 역에는 송원근, 고훈정, 이충주가 캐스팅됐다. 그중 '킹아더' 초연 당시 멜레아강을 연기했던 이충주는 이번 재연에서 상대역인 아더를 맡아 묵직한 운명을 짊어진 왕의 발자취를 설득력 있게 풀어냈다.

아더에게 복수하기 위해 찾아온 의문의 여인 모르간 역은 정영주, 최현주, 홍륜희가 맡았고, 엑스칼리버를 뽑는 데 실패하면서 왕위와 사랑까지 잃게



킹아더 포스터_알앤디웍스 제공



킹아더_알앤디웍스 제공

되자 분노의 복수를 감행하는 멜레아강은 김찬호, 백형훈, 김진욱이 연기한다. 또 백의의 기사 랜슬롯 역으로 임병근, 이승현, 노윤이 무대에 올라 충직한 기사도 정신의 전형을 보여준다. 그리고 운명으로 엮인 사랑의 주인공 ‘귀네비어’ 역에 린지, 이지수, 이지연이 함께하며, 아더가 진정한 왕으로 거듭날 수 있도록 나침반 역할을 하는 마법사 멀린 역은 김태한과 지혜근이 맡아 뮤지컬 ‘킹아더’를 완성한다.

원했으나 얻지 못한 자와 원하지 않았으나 얻게 된 자 사이에 벌어진 틈은 모든 비극의 시작이자 동시에 나라를 구원할 원동력으로 작용한다. 신으로부터 정해진 운명이 있을지라도 인간이 어떤 선택을 하느냐에 따라 결과가 바뀐다는 이야기는 모두에게 진한 잔상을 남기는 대목이다. 지독하게 얽힌 운명은 벗어나려 애쓸수록 복수와 파멸을 재촉하지만, 미래를 알게 됐다 하더라도 과거를 반복하지 않고 나의 길을 가겠다 다짐하는 모습도 인상 깊다. 자세히 보면 ‘킹아더’에 등장하는 인물들은 저마다 다른 상처를 품고 있어 더 안타깝다. 그래서 후반부로 갈수록 서로 다를 수밖에 없던 입장을 조금이나마 이해하게 되고, 모든 캐릭터의 행복을 진심으로 바라게 된다.

주요 등장인물들이 풀어가는 스토리와 넘버 사이를 가득 채우는 앙상블의 무대도 잊지 못할 명장면이다. 온몸 가득한 에너지와 절도 있는 움직임은 보는 이로 하여금 미처 깨어나지 못한 감각들을 짜릿하게 깨운다.

지난 3월 22일 서울 대학로 홍익대 아트센터에서 개막한 뮤지컬 ‘킹아더’는 오는 6월 6일까지 공연될 예정이다. 이번 기회를 통해 무대 위로 펼쳐진 온갖 감각의 대향연을 꼭 만끽해 보길 바란다.

박병준의 클래식스토리



박병준

박병준씨는 음악학자이자 음악칼럼니스트로 오스트리아 그라츠 국립음악대학교에서 비올라를 전공했으며 같은 대학에서 박사학위(음악학)를 취득했다. 현재는 광명 심포니 오케스트라 비올라 수석 연주자로 활동하고 있다.

전원 교향곡 이전의 전원 교향곡

과학이 발전하면서 우리는 이전보다 더 많은 것들을 알아가고 있지만 자연에 대한 경의는 그럼에도 불구하고 줄지 않는 것 같습니다. 아니, 오히려 알면 알수록 자연에 대해 경탄하게 되지요. 문학과 미술 등 많은 분야에서 경이로운 자연을 표현해왔고 이는 음악에서도 마찬가지입니다. 자연을 그려낸 많은 명곡들 중에서도 손꼽히는 곡이 바로 베토벤(L. v. Beethoven, 1770-1827)이 작곡한 교향곡 제 6번 전원(Sinfonia Pastorale)이라는 것에 이의를 제기할 사람은 없을 것입니다. 1808년 초연된 <전원 교향곡>은 총 5개의 악장으로 이루어져 있고 각 악장마다 베토벤이 직접 붙인 제목들이 붙어 있지요. 널리 알려진 그 제목들은 다음과 같습니다.

1악장: 시골에 도착했을 때 즐거운 감정이 일어남

2악장: 시냇가에서의 풍경



작곡가 유스틴 하인리히 크네히트 (출처: [wikidata.org](https://www.wikidata.org))

3악장: 마을 사람들의 즐거운 모임

4악장: 뇌우, 폭풍

5악장: 목동의 노래. 폭풍이 지나간 후의 기쁘고 감사한 감정.

베토벤은 작품의 1악장 악보에 “(음악적)회화 보다는 감정의 표현(Mehr Ausdruck der Empfindung als Malerei)”이라고 적어놓으며 이 작품이 자연을 그저 단순히 묘사하기만 한 작품으로 여겨지는 것을 경계했습니다. 그 자신이 회화적인 음악을 비웃었던 것도 이러한 메모 작성의 한 이유였을 것입니다. 그러나, 베를리오즈(H. Berlioz, 1803-1869)가 <전원 교향곡>을 가리켜 “이 놀라운 풍경화는 푸생이 구성하고 미켈란젤로가 그려내기라도 한 것 같다.”고 감탄한 것에서도 알 수 있듯이, 이 작품에서 나타나는 자연에 대한 묘사 자체도 매우 뛰어나지요. 2악장 끝에 등장하는 유명한 새소리의 묘사나 4악장에서의 폭풍 장면은 이러한 대표적인 예라고 할 수 있겠습니다.

자연에 대한 묘사의 측면에서, <전원 교향곡>의 모델이 되는 것으로 여겨지는 작품들이 있습니다. 베토벤의 스승이기도 했던 하이든(F. J. Haydn, 1732-1809)의 오라토리오<천지창조/Die Schöpfung>와 <사계/Die Jahreszeiten>, 그리고, 유스틴 하인리히 크네히트(J. H. Knecht, 1752-1817)의 교향곡<자연의 음악적 초상 혹은 대교향곡/Le Portrait musical de Nature ou Grande Symphonie>입니다.

하이든과는 달리 크네히트는 우리에게 친숙한 작곡가가 아닙니다. 독일 남부 출신인 그는 작곡가이자 오르간 연주자, 그리고 음악 이론가였으며 또한 교사이자 교회의 음악감독이기도 했습니다. 제목부터 베토벤의 <전원 교향곡>을 연상시키는 크네히트의 교향곡 <자연의 음악적 초상>은 베토벤이 아직 고향인 본을 떠나 빈으로 오기 전인 1784년에 발표되었습니다. <전원 교향곡>이 작곡되기 20여년 전이었지요. <자연의 음악적 초상>이라는 제목에 걸맞게 이 작품에서도 <전원 교향곡>에서 들을 수 있는 새소리와 시냇물, 그리고 폭풍 등에 대한 묘사가 있습니다. 그런데, 이 작품에서 <전원 교향곡>과 관련하여 무엇보다 주목할 부분은 바로 작품의 구성이 아닐까 합니다.

교향곡 <자연의 음악적 초상>은 <전원 교향곡>처럼 5악장으로 되어 있는데, 베토벤이 훗날 그랬던 것처럼 크네히트도 각 악장마다 제목을 붙였지요. 짙막한 베토벤의 제목들과는 달리, 크네히트의 제목들은 상당히 긴 편인데, 그 제목들과 그 흐름은 <전원 교향곡>과 굉장히 유사합니다. 이를 요약하면 다음과 같습니다: ‘해가 빛나고 부드러운 바람이 불며, 새가 지저귀는 아름다운 곳에서(1악장), 서서히 폭풍이 다가오고(2악장), 강력한 폭풍이 몰아치다가(3악장) 서서히 잠잠해진 후(4악장), 자연은 창조주에게 달콤하고 평안한 노래로 감사한다(5악장).’ 또, 폭풍이 서서히 다가오는 것을 묘사한 2악장부터 폭풍이 끝나고 창조주에게 자연이 부르는 노래가 들어있는 5악장에 이르기까지 악장 사이에 쉼 없이 계속해서 음악이 이어지는 것도 <전원 교향곡>의 3악장에서 5악장까지의 흐름과 같은 것을 볼 수 있습니다.

<전원 교향곡>보다 20년 정도 앞서 작곡된 이 작품을 보며 가장 궁금한 것은 이것이 아닐까 싶습니다. ‘베토벤은 크네히트의 이 작품을 알고 있었을까?’ 베토벤이 이에 대해 언급한 기록은 없습니다. 하지만 베토벤과 이 작품 사이의 연결고리는 찾을 수 있습니다. 영국의 학자 그로브(G. Grove, 1820-1900)는 그의 유명한 저서 <베토벤과 그의 9개의 교향곡들>에서 베토벤의 초기 작품인 세 개의 <선제후 소나타>와 크네히

트의 교향곡이 1784년에 같은 출판사에서 출판되었고 이 두 작품의 광고가 같은 페이지에 실렸다고 적었습니다. 그로브는 아마도 어린 베토벤이 크네히트의 교향곡의 각 악장 제목들을 이를 통해 알았을 것이라 추측했지요. 베토벤 전기를 쓴 솔로몬(M. Solomon, 1930-2020)도 이 견해를 따랐습니다. 물론 이와는 결이 다른 견해도 있는데 음악학자 게크(M. Geck, 1936-2019)는 각 악장에 붙인 베토벤의 제목들과 고전적·낭만적 문학과와의 유사성을 언급하며 베토벤이 <전원 교향곡>을 작곡할 때 크네히트의 작품을 알고 있었는지는 상관이 없다는 견해를 비추었습니다.

‘전원 교향곡 이전의 전원 교향곡’이라 할 수 있는 크네히트의 <자연의 음악적 초상>과 베토벤의 <전원 교향곡>을 비교하며 감상해 보는 것은 흥미롭습니다. 그리고, 그 흥미로운 비교에서 새삼스레 드는 생각은 베토벤의 <전원 교향곡>이 얼마나 위대한 작품인가 하는 것이지요. 이 위대한 작품이 어느날 갑자기 하늘에서 뚝 떨어진 것처럼 탄생한 것이 아니라 그 탄생에 이르기까지 영감을 준 인물들과 작품들이 있었다는 사실은 우리에게 웬지 모를 겸허함을 느끼게 합니다. 그렇게 영감을 주고 받으며 지금까지 이어져왔던 음악의 역사의 흐름이 앞으로도 풍성하게 이어져 가기를 기대합니다.

추천영상: 크네히트의 교향곡 <자연의 음악적 초상> 전곡입니다. 25분 정도 연주되는 이 작품을 감상하며, 베토벤의 <전원 교향곡>과의 유사성을 찾아보는 것도 흥미로울 듯합니다.

<https://www.youtube.com/watch?v=vo6Q-6FAsL0>

박선민의 공연예술 글로벌 Now!



박선민

박선민씨는 한국예술종합학교(예술경영)와 홍콩과학기술대학(MBA)을 졸업한 후 미국 뉴욕필하모닉 기획팀 및 싱가포르 IMG Artists에서 근무한 바 있다. 현재는 선아트 매니지먼트 대표를 맡고 있으며 한양대학교에 출강 중이다.

세대를 아우르는 음악 3 - 베네수엘라 ‘엘 시스템아’

“책 속의 글자도 쉬어가는 곳이 있고, 자동차가 달리는 고속도로에도 쉬어가는 곳이 있고, 해님도 달님도 쉬어가는 곳이 있고 바람도 쉬어가는 곳이 있다. 마음이 아픈 사람도 지금 쉬어가는 중이다.”

일상에 심포가 필요한 청소년들에게 쉬어가는 곳을 만들어주는 음악교육 프로그램이 있다. 베네수엘라 빈민가에 무방비로 노출된 청소년들의 범죄율을 낮추기 위해 경제학자이자 음악가 호세 안토니오 아브레우 박사가 창단한 음악 프로그램이 바로 그것이다. ‘베네수엘라 아동 및 청소년 오케스트라의 국민적 시스템’을 위한 국가재단’이라는 긴 정식명칭 대신 엘 시스템아(el Sistema)로 잘 알려져 현재는 한국, 미국, 캐나다, 영국, 포르투갈, 필리핀, 페루, 독일까지 전 세계 청소년 오케스트라의 신화이자 모델로 자리잡았다. 2021년 1만2천여 명의 청소년, 성인들이 모여 ‘세계 최대 오케스트라’라는 기네스북에 도전하며 다시 한번 전 세계에 화제를 불러일으켰던 엘 시스템아는 어디서부터 시작되었을까?

엘 시스템아는 대략 40년을 거슬러 1975년 허름한 차고에서 시작된다.



시몬 볼리바르 청소년 교향악단



엘 시스템아

음악제, 잘츠부르크 음악제에서 엘 시스템아의 최정상 청소년 교향악단적인 시몬 볼리바르 청소년 교향악단에서 연주하며 그 실력을 인정받고 있다. 그 밖에 엘 시스템아의 교육 과정을 마친 졸업생들은 프로그램의 원리 및 교육 방법을 잘 알기 때문에 교사가 되어 다시 아이들을 지도하기도 하고, 이곳에서 사용하는 악기의 수리와 제작을 담당하는 아카데미에서 일하기도 한다. 그리고 몇몇은 모두의 예상을 훌쩍 넘긴 세계적인 스타로 발돋움하기도 했다. 첫 번째 대표주자로 LA 필하모닉의 상임지휘자 구스타보 두다멜이 있다. 그는 베네수엘라의 작은 도시 바르키시메토 출신으로 음악가인 부모님 밑에서 성장해 엘 시스템아에서 본격적으로 지휘를 수학, 18세에 시몬 볼리바르 청소년 오케스트라의 음악감독이 되었다. LA 필하모닉의 음악감독으로 취임한 이후에는 Youth Orchestra of Los Angeles를 창단, 현재는 미국 내 많은 청소년 오케스트라에 그 선한 영향력을 발휘하고 있다. 콘트라베이스 주자인 에딕슨 루이스도 엘 시스템아를 통해 전문 연주자로 성장해 최연소 베를린 필하모닉 자리를 꿰찬 엘 시스템아의 성공 신화 주인공 중 한 명이다. 그는 엘 시스템아가 추구하는 목표 그대로 빈민가의 어려운 가정환경에서 거칠게 성장하던 중 엘 시스템아를 통해 음악을 접하고 전문 음악가의 진로까지 개척할 수 있었던 대표 사례로, 처음에는 주위의 권유로 엘 시스템아에 참여했다. 본격적으로 음악에 즐거움을 느낀 그는 비올라를 거쳐 콘트라베이스로 전공을 바꾸고 15세에 미국의 폴리스 국제 콩쿠르 1위, 17세에 최연소 베를린 필하모닉 단원으로 멋지게 성장했다.

이 외에도 플루티스트 페드로 에우스타체, 바이올리니스트 겸 지휘자인 에드워드 폴가르, 오보이스트 겸

경제학자이자 이상주의였던 호세는 11명의 청소년들을 모아놓고 총 대신 악기를 손에 쥐어주었다. 그렇게 시작된 작은 소리가 2015년에는 베네수엘라 전역에 400여 개의 센터와 85만 명의 아동이 함께 하는 거대한 울림이 되었다.

현재는 유아기부터 청소년기까지 프로그램이 더욱 체계화되어 단계적 레퍼토리 체계에 따라 오케스트라의 레퍼토리를 배워나간다. 유아기에는 노래로 접하기 시작해 아동기부터는 본격적으로 오케스트라에 참여하게 되는데, 이때부터는 3개월마다 레퍼토리를 하나씩 완성해 연주하는 것을 목표로 한다. 참여 청소년들은 자연스레 빈민가 거리를 방황할 시간에 안전한 센터에서 하루에 4시간씩 연습에 참여하게 된다. 특히 오케스트라에서 뛰어난 성과를 보여주는 아이들은 지역의 대표 청소년 교향악단에서 연주할 기회를 얻기도 하니, 자연스레 자신의 재능을 발견하고 전문 음악인으로서 진로를 개척하는 길이 열리는 셈이다.

이 프로그램을 통해 뽑힌 청소년들은 세계적인 클래식 축제인 BBC 프롬스 외에도 스위스의 루체른

지휘자인 나탈리아 루이스-바사 등이 엘 시스템아의 수혜자로 해외 활동을 활발히 하고있는 음악인들로 손꼽힌다.

엘 시스템을 거쳐간 많은 이들은 공통된 목소리로 “오케스트라 과정을 통해 ‘가족’의 소속감을 경험하며 성장할 수 있었다”고 말한다. 함께 음악을 만들어간 시간은 안전한 환경을 제공받는 것 이상으로 무엇과도 바꿀 수 없는 값진 성장의 경험이라는 것이다.

이처럼 엘 시스템아는 정서적 안정부터 진로 문제까지 모두 안전한 환경과 체계적인 프로그램을 제공한다면 누구나 해결 가능한 과제임을 보여주었다.

‘오케스트라’는 여러 악기가 모여 하나의 소리를 만들어낸다. 다양한 정체성이 함께 어우러져 하나의 음악을 만들어낸다. 엘 시스템아는 그들이 음악을 통해 사회에서 협동하고 서로를 이해하는 법, 그리고 책임감을 느끼도록 해 주었다. 그리고 그들의 삶에 정신적인 ‘심표’를 만들어 주었다.

현재 우리나라에서 청소년기에 악기를 배우는 대부분은 입시 제도를 위한 경우가 많다. 따라서 음악을 통해 느끼는 즐거움보다 합격을 위한 압박감 속에 있는 경우가 많다. 불합격의 절벽으로 떨어지지 않기 위해 실 새 없이 연습하고 또 연습하지만, 그들이 진정으로 음악을 즐길 여유가 있는가에 대한 질문에 누구도 쉬이 답할 수 없는 것이 우리의 현주소이다. 엘 시스템아는 이런 음악교육에도 반문을 던져준다. 음악이 청소년들의 정서적 안정을 돕고 있는가? 함께 연주하고 완성해나가는 울림을 통해 음악을 즐겁게 경험하고 자신의 재능을 발견하는가? 진정한 음악교육은 이 질문에 자신 있게 대답해줄 수 있어야 한다고 믿는다.

우리의 음악교육 역시 진정한 역할과 기능을 재정립할 때가 왔다. 47년의 명맥을 이어오며 질적, 양적인 성장을 거듭하는 엘 시스템아에 참여한 이들의 생생한 증언을 통해 우리의 청소년 음악 프로그램의 현주소는 어디인지, 또 앞으로 나아갈 방향이 어디인지 진지하게 고찰할 차례이다.

윤성은의 뮤직 in CINEMA



윤성은

윤성은씨는 영화평론가이자 방송인으로 현재 다양한 매체에 영화음악 칼럼과 짧은 영화소개 글을 기고하고 있다.

어느 예술가의 초조한 시간, ‘틱, 틱... 뼉!’

예술가라면 대개 가난을 경험해야 하던 시절이 있었다. 그들은 자유로운 영혼이라는 말이 무색하게도 집세를 못 내 주인에게 매일 시달리고, 마약의 유혹과 에이즈의 공포에 잠식당해 있으면서도 저마다 자기가 믿는 예술이라는 종교를 향해 모든 것을 내려놓은 사람들이었다. 이러한 순수 예술가들은 화려한 도시의 한 켠에 그림자처럼 존재해왔다. 푸치니의 오페라 ‘라보엠’이 19세기 초반 파리 뒷골목 가난한 예술가들의 삶을 그렸다면, 뮤지컬 ‘렌트’는 그것을 20세기 중반 뉴욕에서 살아가는 예술가들의 버전으로 변형시킨 것이다. 브로드웨이에서 상연되어 토니상과 드라마 부문 풀리처상까지 수상했던 이 작품의 작곡가이자 작사가는 안타깝게도 36세의 나이로 생애를 마친 조너선 라슨이다. 그는 ‘렌트’의 첫 프리뷰 전날 밤, 드레스 리허설을 한 후 집에서 찻잔에 물을 따르다 대동맥혈전으로 세상을 떠났다.

그의 유작이 되어 버린 ‘틱, 틱... 뼉!’은 마치 그런 비극이 있을 것이라고 예견한 것만 같은 작품이다. 막 서른 살이 된 조너선 라슨이 자신의 이야기를 들려주는 방식으로 진행되는 이 자전적 1인극은 강렬한 록음악과 친근한 발라드가 공존하는 작품으로 전체적으로 사운드의 공명이 큰 ‘렌트’와는 또 다른 매력을 갖고 있다. 영화판 ‘틱, 틱... 뼉!’은 배우이자 음악감독인 린-마누엘 미란다가 연출하고 넷플릭스에서 제작했다. 조너선 라슨이라는 인물과 그의 작품세계 대한 이해도가 높은 영화로 오스카상 2개 부문의 후보에도 이름을 올린 바 있다. 수상에는 실패했지만 노래, 춤, 연기까지 혼신의 힘을 다한 앤드류 가필드는 더 많이 주목 받아야 마땅하다.

주인공 ‘존’(앤드류 가필드)은 식당 웨이터로 일하면서 8년 동안이나 준비한 뮤지컬 ‘슈퍼비아’의 워크숍 공연을 앞두고 불안과 신경과민에 시달린다. 때마침 여자친구는 다른 지역으로 떠난다고 하고, 에이즈에 걸린 친구들도 하나씩 숨을 거두는 상황에서 마지막 곡이 써지지 않는 그는 일분일초가 초조하기만 하다. 예술가의 숙명이라고 해야 할까. 그를 구원한 것이 결국 그 답답함에서 우러나온 선율이었다는 것은 아이러니하다. 조너선 라슨을 그토록 괴롭혔던 여주인공의 노래, ‘Come To Your Senses’는 워크숍 장면에서 공개되는데, 자칫 평범할 수 있는 선율의 발라드가 여배우(바네사 허진스)의 맑은 목소리와 현실 여자친구를 교차시키는 편집을 통해 힘있게 연출되었다. 공연예술과 영화의 묘미를 동시에 느낄 수 있는 작품이다.

윤성은의 Pick 무비

그래도, 우리는 가족 '봄날'

가족이란 단어만큼 이중적인 감정을 불러일으키는 것도 없다. 목숨까지 내어줄 수 있을 것처럼 사랑스러웠다가도 남에게는 함부로 못할 날카로운 말로 가슴에 비수를 꽂기 일쑤인 것이 가족이다. 비혼과 저출생, 1인 가구의 시대에는 핏줄보다 자주 만나는 친구나 이웃이 곧 가족이라는 말이 점점 더 기정사실화 되어 간다. 그리고 보면 명절에도 여행을 다니는 인구가 많아졌다. 벌써 경조사 외에 진짜 가족이 필요한 날은 사라져 버린 것이 아닐까.

여기, 부고 때문에 오랜만에 모인 가족들이 있다. 왕년에 큰 형님으로 힘 깨나 썼던 '호성'(손현주)은 출소한 지 얼마 안 되어 아버지의 장례식장에서 가족들을 만난다. 어머니에게는 여전히 눈에 넣어도 안 아픈 자식이지만 동생 '중성'(박혁권)은 형이 사고라도 칠까 안절부절이고, 결혼을 앞둔 딸 '은옥'(박소진)과 배우를 꿈꾸는 아들 '동혁'(정지환)은 아버지가 부끄럽기만 하다. 호성은 가족들의 눈치 속에서 예전에 자기를 따르던 조폭들을 하나 둘 부르기 시작한다. 곧 장례식장 복도는 업소에서 보낸 화환으로, 빈소는 조폭들이 피우는 담배 연기로 자욱한데, 아들과 부조금을 세던 호성은 기상천외한 사업을 떠올린다. 곧 호성의 주관으로 장례식장에서는 밤새 한 판 게임이 벌어지고 여러 지역에서 모인 조폭들 사이에는 긴장감이 돌기 시작한다.

'봄날'(감독 이돈구)은 가족들과 오랜만에 만나 서먹서먹한 장남 호성과 그가 만들어낸 장례식장의 엉뚱한 풍경, 그리고 그것을 바라보는 가족들의 시선을 현실적이면서도 유머러스하게 담아낸 작품이다. 이 영화에 (살아서) 등장하는 3대에는 혼인 관계가 없고 모두 유전자를 공유한 직계가족이다. 해준 것 없어도 올 아버지니까 제대로 상을 치러드리고 싶고, 전과자라도 가족이라서 남이 욕하면 화가 나고, 조폭일지언정 무슨 짓을 해서라도 자식들에게만큼은 인정받고 싶은 각 인물들의 심리가 잘 살아있다. 근래 장례식장을 배경으로 한 가장 유쾌

한 블랙코미디로 소개할 수 있을 만큼 씩씩한 감정까지 웃음으로 감싼 솜씨가 300만원 짜리 장편데뷔작('가시꽃')으로 베를린영화제에 초청받았던 이돈구 감독의 재능을 다시 느끼게 한다.

코로나 사태로 가정의 달을 무색하게 지낸 지 3년째, 이번 달에는 부모님과 나들이라도 갈 수 있을까. 여의치 않다면 팝콘을 먹으면서 '봄날'처럼 신파 없는 가족 영화 한 편 같이 보는 것도 좋은 생각일 것이다.



안현정의 컬러 포커스



안현정

안현정씨는 예술철학전공 철학박사 출신의 문화평론가이자 방송인으로 현재 성균관대학교박물관 학예관, 유증재단 이사, 고려사이버대학교 문화예술경영학과 겸임교수를 맡고 있다.

도심 속 낭만정원, 五感만족 전시 'TEAMBOTTA' "21세기 MZ아트 아방가르드, 만춘(晩春)의 문화체험"

성수동 한복판 서울숲 바로 옆에 자리한 갤러리아포레 지하에는 다양한 융복합예술을 한자리에서 선보이는 '보타니컬아트 팀보타전시회 TEAMBOTTA BOTANICAL ART EXHIBITION : 탐의 숲'이 한창이다. 이를 기획한 디자인오키즘(DESIGNOKISM)은 조경 전문회사다. 국립한글박물관 조경(2015), 예술의전당 예술가의 숲(2016), SM엔터테인먼트 실내 조경(2017), BOTANICA-PURPLE ELEPHANT(2018), 팀보타 63 보타닉 이펙트(2020) 등을 기획연출하며 꾸준히 입지를 다져왔다. 이번 전시는 단순한 조경 작업을 넘어 예술과의 결합으로 영역을 확장한 시도지만 이전에 비해 더욱 넓어지고 깊어졌다.



팀보타 포스터

- 전시 기간 : 2022.03.20 ~ 08.20.
(오전 10시 ~ 오후 9시/입장 마감 오후 8시)
- 전시 장소 : 서울시 성동구 서울숲2길 32-14(성수동1가, 갤러리아 포레) G층 1관

자연의 웅장함과 신비로움을 그대로 담은 <팀보타 머스타드 블루 ‘탐의 숲’>은 자연을 소재로 한 설치 미술을 도심 속 숲으로 안내해 관람객들이 직접 체험하고 느낄 수 있는 ‘체험형 오감전시’다. 보는 것뿐만 아니라 식물의 향까지 그대로 재현하는 이색적인 경험은 숲속의 방, 뿌리의 방 등 총 6개의 방 속에서 마치 미야자키 하야오 감독의 만화 속 판타지 세상에 온 듯 한 착각을 불러일으킨다. 전시에 함께한 신세계인터내셔널의 연작(YUNJAC)은 ‘자연이 만든 작품’이라는 의미를 브랜드에 담은 화장품 브랜드로 자연의 순환과 생명 에너지를 전시와 더불어 구현한다. 재생하는 자연을 보여주기 위해 이끼를 주된 테마로 선보인 작업들도 주목할 만한데 최근 미술시장에서 큰 인기를 끌고 있는 양종용 작가의 ‘이끼시리즈’와 협업해 산불피해로 고통받고 있는 강원도 산지에 이끼기증 운동을 전개할 예정이다.



<팀보타 탐의 숲> 전시 내부연출 (출처: TEAMBOTTA 인스타그램)

MZ세대 ‘SNS 인증샷 성지’ 21세기 아방가르드의 선두에 서다

디지털 대전환과 코로나19 팬데믹을 거치며 MZ세대들의 향유지향이 온오프라인을 함께 보여주는 것이 일반화되었다. 오프라인 전시를 갈망하던 사람들은 다양한 전시 속에서 현장감 넘치는 가상체험을 만날 수 있다. 팀보타가 안내하는 자연의 세계는 현실에서 만날 수 없는 피톤치드 가득한 숲 속으로의 여행을 보여준다. 재미있는 것은 그 안에서 다양한 아트콜라보가 대중성과 예술성을 아우른 체험을 제공한다는 것이다. 1차 미디어아트 시즌에서는 미디어아티스트 한호작가와 콜라보를, 2차시즌에서는 서울예대 조상 교수와의 콜라보를 진행할 예정이



양종용 작가의 <이끼 달항아리>



<팀보타 탐의 숲> 맨션나인 전속작가들 NFT (출처: TEAMBOTTA 인스타그램)

다. 한국을 대표하는 차세대 지휘자 아드리엘 김이 이끄는 ‘오케스트라 디 오리지날’과의 숲속 판타지 음악 여행도 예정돼 있다. 무엇보다 고무적인 것은 이영선 대표가 이끄는 맨션나인의 전속작가들과 함께 NFT 아트를 단돈 2천원대에 소장할 수 있는 기회가 제공된다는 것이다. 몽환적 늪지와 은은하게 깔린 안개 사이로 느껴지는 숲의 향연, 나무를 테이블 삼아 블랜딩한 시그티쳐 티가 연작의 전초 라인에서 모티브를 따온 향과 어우러져 ‘묘한 향연’을 펼친다.

팀보타는 관통하는 스토리텔링은 역시 ‘내가 탐하는 모든 것’을 드러내 ‘나 자신’을 들여다보라는 ‘자전적 미학에세이’다. 스토리부터 컬러까지 전시 내 다양한 구성요소에 현대를 신화한 상징적 모티브가 가득차 있다. 그리고 그 해석은 오롯이 관람객들의 몫이다. 기존 아카데미한 전시들이 작가위주의 일방향적 전시체험을 강조했다면 이 전시는 어떻게 읽어내느냐에 따라 다양한 발견이 가능한 전시다. 직접적인 노출을 최소화하면서 관객들이 자신의 감각을 최대한 드러내도록 유도하는 ‘전시’를 매개한 ‘자기발견의 장’인 것이다. 팀보타는 트렌드를 주도하는 MZ세대만의 ‘힙한’ 공간이 아니다. 새로운 아방가르드를 통해 혁신적인 예술 체험을 원하는 우리 모두의 욕망을 충족시키는 전시이기 때문이다. **DI**

DI독자가 보내온 단소리 · 쓴소리

월간 의약정보DI는 독자 여러분께 올바른 정보를 전하고자 노력하겠습니다. 또한 독자 여러분의 제보, 기사 문의, 의견, 비판을 언제나 환영하며 본 란을 통하여 독자의 의견을 소개하고자 합니다. 의약정보 내용 중 필자에게 문의하고 싶은 내용이 있으신 경우 메일이나 월간 의약정보DI 인터넷 게시판의 Q&A란을 이용하여 보내주시면 편집실에서 필자에게 질의하여 답변을 보내드리고 좋은 내용은 본란에 소개할 것입니다. 독자 여러분의 많은 참여 바랍니다.

보내실 곳: 월간 의약정보DI 인터넷 게시판(www.yakup.com/pharminfo)
월간 의약정보DI 편집실(news@yakup.co.kr)

<당첨되신 분께는 문화상품권을 보내드립니다.>

독자 당첨자

김정철

경기 성남시



2022년 7월호 기획특집 천 식

지난 호(2022년 5월호/ 전립선암)를 읽고...

전립선암은 남성 암종 발생률이 폐암에 이어 두 번째로 높은 암이라고 한다. PSA 혈액검사 수치와 직장수지검사, 초음파검사로 선별하고 치료법은 호르몬치료와 수술치료가 있다. 약국에서 전립선 암 예방을 위해 동물성 지방을 줄이고 다양한 항산화 영양소를 복용할 수 있는 식습관 개선과 정기검사 권유 정도의 복약지도를 할 수 있겠다. 전조증상이 별로 없는 질환인 만큼 빈뇨·혈뇨 증상이 있는지, 있으면 정기검사를 받아 볼 것을 자주 언급 해주면 도움이 되겠다. 코로나바이러스 감염증이 감소세에 접어들어 변화가 일고 있다. 감염병 등급도 내려가고 비대면 진료에 대한 화두도 여러 논란을 불러 일으켰다. 환자에게 보다 안전한 약물사용 환경이 조성되기를 기대한다. _문 정 원

세월이 흐르면 건강함과 거리가 멀어져 가는 것은 어쩔 수 없는 것 같다. 약국가에도 배뇨증상 곤란을 호소하는 환자분들이 많이 보이는 것 같다. 기본적인 활동에 대한 불편함을 인지할 수 있는 때가 오면 점점 평소 아무 걱정없이 누리던 삶이 소중하게 느껴질 때가 있다. 암발병률이 증가하는 나이대로 진입을 하게 되면서 걱정해야 할 것들이 많아지는 때가 온다. 우리는 항상 그때에 대한 대비가 필요한 실정이다. 암에서는 항상 말하는 것이 조기진단 및 치료가 미래의 예후를 결정하는 큰 인자중의 하나라고 한다. 산업사고 예방이론에서 말하는 1:29:300의 하인리히 법칙을 암검진에도 적용하여 조기의 진단 및 검진을 향한 개인과 사회적인 노력이 계속되어야 미래에 발생할 큰 불행을 막을 수 있을 것이다.

_전 민 우

“DI⁺에서 모니터링 선생님을 모집합니다.”

1. 모니터링 방법

- 기간: 1년
- 마감일: 매달 10일
- 분량: 10 point로 작성 시 A4 1장 이내
- 신청하실 곳: news@yakup.co.kr / 02-3270-0242

2. 특전

- 모니터링 활동기간중 의약정보 무료제공

3. 모니터링 내용

- 아래의 내용을 참고해서 자유롭게 모니터링 해주시면 됩니다.
- 1) 의약정보에 실린 특집 및 연재 주제에 대한 적절성, 부적절성에 대한 개인 의견
- 2) 도움이 된 내용, 없었으면 하는 내용에 관한 의견
- 3) 포함되었으면 하는 코너에 대한 의견
- 4) 잘못된 기사 또는 오타
- 5) 표지 및 디자인에 대한 의견
- 6) 기타 의견

의약정보 편집자문위원 프로필

올해로 창간 47주년을 맞은 월간 의약정보(DI)는 신규 콘텐츠를 보강하고 새로운 지면구성과 편집디자인을 통해 최고의 의약계 학술잡지로 다시 태어납니다. 창간 47주년 특집호(2022년 5월호~7월호) 발간을 계기로 혁신항암제·바이오의약품 기획 등 새로운 콘텐츠와 편집을 통해 문화체육관광부 선정 우수콘텐츠 잡지로서의 품격과 신뢰를 계속 이어나갈 계획입니다. 특히 본지 편집자문위원은 의계와 약계를 대표하는 중진 원로급 인사들로 의약정보의 발전과 내용보강을 위해 그동안 의료현장과 연구실에서 축적해 온 지혜와 경험을 공유해 주실 것으로 기대됩니다. 독자여러분의 지속적인 성원과 관심을 다시한번 부탁드립니다.<의약정보DI>



김 영 조

<김영조 심혈을 기울이는
내과 원장>

학력

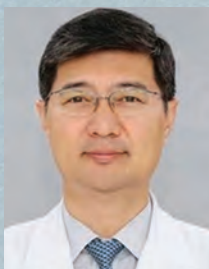
- 경북대학교 의과대학 졸업
- 중앙대학교 대학원 의학석사(내과)
- 중앙대학교 대학원 의학박사(내과)

주요경력 및 수상내역

- 영남대학교 내과과장 및 순환기 분과장
- 일본국립순환기센터 연구원
- Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital 방문교수
- 순환기연구재단 이사장, 대구경북 순환기학회 회장, 영남중재시술학회 회장, 대구경북내과학회 이사장, 대한고혈압학회 부회장, 대한임상노인의학회 회장, 영남대학병원 신용협동조합 이사장, 대한심장학회 회장, 심근경색연구회 회장.
- 대한심장학회 학술상, 대구광역시 의사회 학술상

저서(공동저서)

- 심근경색증(2016), Advances in the Diagnosis of Coronary Artery Disease (2013), Artery Disease(2013), 우리가족 주치의(2011)
- 수필집 : '심장, 마음을 말하다' '자율신경계와 심혈관 질환'



백 정 흠

<가천대길병원 교수>

학력

- 한양대학교 의대 졸업
- 한양대학교 대학원 의학 석.박사 취득

진료과목

- 외과 대장항문클리닉
- 세부전공 : 복강경 대장암수술, 복강경 직장암수술, 대장암, 직장암, 항문암, 재발성 대장암 다학제, 직장암선행치료, 항암화학요법 항문 질환(치질, 치열, 치루, 직장탈 등) 종양외과학

주요경력 및 수상경력

- 세계 3대 인명사전 '마르크스 후즈 후(Marquis Who's Who)' 2013, 2014, 2015년 연속 등재
- 2013 가천대학교 가천학술상 수상
- 2015 대한종양외과학회 국제학술대회 SISSO2015 Outstanding Poster Award 수상
- (현) 가천대 길병원 국제의료센터장, 대한대장항문학회 상임이사, 대한종양외과학회 상임이사, 대한로봇대장수술연구회 실무위원, 대한외과학회 논문심사위원, 보건복지부 신의료기술평가위원회 전문위원, 식약청 정부의료기기위원회 전문가
- (역) 대한임상종양학회 총무이사, 경인 대장항문학회 포럼 회장, 가천대 의학전문대학원, 임상수기센터장, 대한대장항문학회 섭외홍보이사, 대한대장항문학회 학술이사, 미국 Cleveland Clinic Foundation 대장항문과, 최소침습수술센터 연구원, 미국 City of Hope National Medical Center, 종양외과 및 로봇수술센터, 아시아내시경복강경외과학회 정회원 (ELSA).



선우 성

<울산의대 서울아산병원 교수>

- 학력**
- 서울대학교 의과대학 졸업
 - 서울대학교 보건학 석사
 - 서울대학교 의학 박사
- 경력**
- 미국 미네소타 주립의대 가정의학과 연수 / 울산의대 서울아산병원 전임강사, 조교수, 부교수, 교수 / 대한가정의학회 학술이사, 수련이사, 이사장 / 대한임상건강증진학회 회장/ 질병관리본부 검진기준 및 질관리반 자문위원장 / 국민건강보험 전문평가위원 / 보건복지부 신의료기술평가위원회 위원 / 아산사회복지재단 의료복지자문위원 / 국립암센터 국가암검진 질관리위원회 분과위원 / 식품의약품안전처 중앙약사심의위원회 전문가
- 수상내역**
- 2003년 대한가정의학회 학술상 / 2007년, 2016년 울산의대 올해의 교수상 / 2012년 대한가정의학회 학술교육상 / 2013년 대한임상건강증진학회 학술상 / 2014년 대한적십자사 박애장 은장 / 2015년 보건복지부 장관 표창(국가건강검진 관련)
- 저서**
- 한국인의 평생건강관리 / 한국인의 건강증진 / 가정의학 / 고지혈증과 동맥경화증/꼭 알아야 할 남편건강 지키기 / 인턴진료지침서 / 최신 가정의학 / 의료커뮤니케이션 /건강검진 내비게이터 / 심뇌혈관질환 1차예방 가이드라인 / 암경험자와 가족 진료; 일차진료를 위한 가이드 / 근거중심의 암생존자 관리/암경험자 건강관리 가이드 / 유방암 경험자 건강관리 가이드.



유 봉 규

<가천대약대 교수>

- 학력**
- 서울대학교 약학대학 졸업
 - 충북대학교 대학원 약학과 졸업(약학박사)
 - 미국 뉴욕주 Albany College of Pharmacy, PharmD.
- 경력**
- (전)가천대 약학대학 학장
 - (역) FIP(세계약학연맹) 지역약국분과 상임이사, 한국약학교육협의회 약사국시위원장, 대한약국학회 회장, 한국약학교육협의회 국시위원장, 건강보험심사평가원 비상근심사위원, 영남대학교 약학대학 교수, 미국 위스콘신주립대학교 약학대학 Research Associate
- 주요연구**
- Pharmacokinetics and Pharmacodynamics
 - Development of transdermal drug delivery system
 - Enhancement of bioavailability of bioactive materials
- 저서**
- 약물치료학, 대한민국약전해설서, 약물치료핸드북, 처방조제 및 복약지도, 약국실무 가이드라인, 건강기능식품 질환별 활용법



최 동 훈

<세브란스용인병원 병원장>

- 학력**
- 연세대학교 의학과 학사 (1988)
 - 연세대학교 대학원 의학석사 (1996)
 - 연세대학교 대학원 의학박사 (2003)
- 연구 관심분야**
- 말초동맥질환, 대동맥 질환, 줄기세포치료
- 교육 및 연구 경력**
- 2003.3-2005.2 미국 유타대학교 Research Associate
 - 2010.3-현재 연세대학교 의과대학 내과학교실 교수
 - 2010.7-현재 세브란스병원 심혈관계응급성평가센터 부센터장
 - 2012.9-2016.8 세브란스 심장혈관병원 진료부장
 - 2013.3-2016.8 세브란스 심장혈관병원 심장내과장
 - 2016.9-현재 세브란스 심장혈관병원 원장
 - 2016.9-현재 연세의대 심혈관연구소 소장
- 학술 관련 경력**
- 대한심장학회 대외협력위원회 위원 / 대한내과학회 내과분과전문의 순환기분과위원회 위원 / 건강보험심사평가원 진료심사평가위원회 중앙분과위원회 비상근심사위원 / 대한심장학회 기초과학연구회 회장 / Fellowship, European Society of Cardiology



2005년, 2015년, 2017년, 2020년 문화체육관광부 선정
우수콘텐츠잡지

2021.5월~
2022.5월



동맥경화

5월



뇌졸중

6월



심근경색

7월



제 1형 당뇨병

8월



제 2형 당뇨병

9월



백신(대상포진)

10월

전립선암



11월



통증(말초신경병증)

12월



파킨슨병

1월



간질환 (C형 간염)

2월



이상지질혈증

3월



불면증

4월



면역항암제

의약정보

2022 | 06 Vol. 564

발행·편집·인쇄인

대표이사

주간

외신

통합영업마케팅

편집디자인

출력·제판·인쇄

편집자문위원회

등록번호

발행

함용헌

함태원·함성원

이종운

이덕규

김성준, 함택근, 김훈희, 김진영

Real Communication

YSP

김영조(김영조 심혈을 기울이는 내과 원장)

백정흥(가천대길병원 교수)

선우성(서울아산병원 교수)

유봉규(가천대약학대학 교수)

최동훈(세브란스용인병원 병원장)

용산라00145

(주)메디칼매니지먼트그룹 (04309) 서울특별시 용산구 청파로 295-1(청파동 2가)

TEL. 02-3270-0200 (news@yakup.co.kr)

FAX. 02-3270-0159 / www.yakup.com/phaminfo

제 49권 6호(통권 564호) 2022년 6월 1일 발행(월 1회 1일 발행)

[월간 의약정보]는 한국간행물 윤리위원회의 윤리강령 및 실천 요강을 준수합니다.

[월간 의약정보]의 기사나 학술원고의 저작권은 자사에 있습니다.

[월간 의약정보]는 독자 여러분의 제보, 기사문의, 의견 또는 평가를 환영합니다.

| 구독문의 : 02-3270-0115 | 광고문의 : 02-3270-0117

| 월간구독료 : 9,000원

전국지사·지국안내

서울·경기
인천·부천
대전·충남
충북·전남
서울 서부
여수·순천
목포·제주
강원

02-
3270-0115

경남 : 055-757-1695 / 010-4527-1695

대구·경북 : 053-754-3329 / 010-2511-6664

부산·울산 : 051-622-5936 / 010-4554-8170

활성의 차이가 효과의 차이

고함량 활성 비타민 B로
임팩트 있는 효과를!

고활성 비타민으로
빠른 흡수!

활성형 벤포티아민(B1),
티아민성피드 대비 생체이용률
(AUC, AREA UNDER THE CURVE) 8배 우수

1분에 1개씩 판매되는
비타민

드서본 분들이 추천하는 이유를 직접 확인해보세요!
2020년 임팩타민 프리미엄정 / INS DATA 기준

편리한 복용!

느티른 색소, 냄새 최소화, 목 넘김 편한 E코팅
기술로 복용 편의성 UP



가까운
약국에서
구입하세요

☑ 육체피로 ☑ 눈의피로 ☑ 근육통, 관절통, 신경통 ☑ 구내염

부작용이 있을 수 있으니 첨부된 사용 상의 주의사항을 잘 읽고, 의사 약사와 상의하십시오

광고심의필 2022-1619-003000

슈가논은 강력한 혈당 강하와 함께 혈당변동성을 개선시킵니다.¹



강력한 혈당 강하



높은 목표혈당 도달률



24시간 적정혈당 유지