



미숙아 기관지폐 이형성증 치료제 '뉴모스텝'

H-SIGHT-2015-003 | October 2015

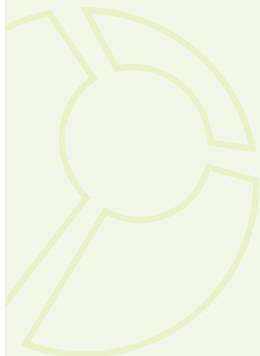


Horizon Scanning

• October 2015

미숙아 기관지폐 이형성증 치료제 '뉴모스텝'

기본정보	
Identification No.	H-SIGHT-2015-299
보고서 No.	H-SIGHT-2015-003
의료기술 유형	의약품
의료기술명	인간 제대혈 중간엽 줄기세포 Allogeneic human Umbilical Cord Blood (hUCB)-drived mesenchymal stem cell (MSC)
상품명	뉴모스텝(PNEUMOSTEM®)/메디포스트(주)(Medipost Co Ltd.)
적용대상	기관지폐 이형성증 고위험군 미숙아 (Pre-term infants at high risk for bronchopulmonary dysplasia (BPD)) - 임신주수 23 ~ 29주 - 출산시 체중 500 ~ 1,250g - 출산 후 5~14일 내 지속적인 ventilator 치료
의료기술 사용목적	기관지폐 이형성증은 미숙아의 사망과 합병증 발생의 주요 원인이지만, 현재 까지 뚜렷한 치료 방법이 없어, 기관지폐 이형성증을 예방, 치료하기 위해 개발되었음
혁신성	최초의 미숙아의 기관지폐 이형성증 치료제
국내 시장진입 예상 시점	
개발단계	연구단계 의료기술(pilot or Phase II)
국내·외 이용현황	<ul style="list-style-type: none"> - 국외 : 美 FDA에서 '희귀의약품'으로 지정(2013.12) 美 임상시험 승인 획득 (2014.9) 美 1,2상단계 총 12명의 피험자 중 4명에게 투여함(2015.3) EU EMA '희귀의약품'으로 지정(2015.7) - 국내 : 특허 취득(출원번호: 10-2007-0010191) (2008) MFDS '개발단계 희귀의약품'으로 지정(2014) - 삼성서울병원과 서울아산병원에서 총 70명의 신생아를 대상으로 제2상 임상시험을 진행해 왔으며, 최근 모든 피험자에 대한 투여를 마침. 2015년 10월경까지 앞으로 약 6개월간 의약품의 유효성 관찰 기간을 갖고, 이후 임상 데이터 확인 및 분석 작업 등을 거쳐 2016년 상반기경 임상시험 결과 보고서를 식약처에 제출할 예정임
이용가능 의료기관	상급종합병원



요약

기관지폐 이형성증은 미숙아의 사망과 합병증 발생의 주요 원인이지만 현재까지 뚜렷한 치료 방법이 없는 실정이다. '뉴모스텝'은 만삭아로부터 제대혈을 획득하여 추출한 중간엽 줄기세포를 원료로 하는 의약품으로 미숙아 기관지폐 이형성증을 예방, 치료하기 위해 개발되었다. 적용대상은 임신주수 23~29주, 출생체중 500~1,250g, 출산 후 5~14일 내 지속적인 ventilator 치료를 요하는 기관지폐 이형성증 고위험군 미숙아이다. 뉴모스텝의 안전성과 적합성을 파악하기 위한 임상시험에서 치료 6시간 이내 부작용 없이 안정적이었으며, 이후 6명에서 중대한 이상반응이 발생하였으나 이는 대조군과 유의한 차이를 보이지 않았다. 치료군은 대조군과 비교하여 질병의 중증도가 유의하게 낮게 나타났다. 뉴모스텝은 미국과 유럽에서 '희귀의약품' 지정을 받았으며, 현재 국내와 미국에서 임상시험을 진행하고 있다. 이에 따라 1~2년 이내에 뉴모스텝이 국내 의료시장에 도입되어 미숙아 기관지폐 이형성증의 예방 및 치료에 유용하게 활용될 것으로 전망된다. 다만, 동 의료기술의 유효성과 안전성에 대한 근거를 축적 및 비용 대비 효과 파악이 필요할 것이다.

1. 질병배경 및 질병부담

1.1. 기관지폐 이형성증

기관지폐 이형성증은 신생아 호흡곤란증후군으로 인해 인공환기요법과 산소 치료를 받았던 환자에서 발생하는 만성 폐질환으로 재태연령이 낮고 출생체중이 적은 미숙아에서 흔히 발생한다. 미숙아의 사망과 합병증 발생의 가장 중요한 원인 질환 중의 하나이며 출생 체중 1,500g 미만의 신생아의 경우 약 10~30% 정도 발생한다. 국내는 연간 약 2,400명 발생되는 것으로 추정된다. 사망률은 10~25%로 6개월 이상 호흡기 치료가 필요한 영아에서 높다. 우측 심부전, 괴사성 모세 기관지염으로 사망하는 경우도 있으나 비교적 예후는 좋은 편이다²⁾.

1.2. 질병부담

의료기술의 발달에 따라 미숙아 생존률이 증가하고 있고 이로 인해 기관지폐 이형성증의 빈도는 계속 늘어날 전망이다³⁾. 건강보험통계자료에 따르면 2014년 기준 우리나라 출생전후기 기관지폐 이형성증 환자 수는 784명으로 나타났으며, 연간 진료비용은 35억 2천만원으로 추계되었다⁴⁾.

<표 1> 국내 출생전후기에 기원한 기관지폐 형성이상 (단위 : 명, 천원)

구분	2014년		2013년		2012년	
	환자수	진료비	환자수	진료비	환자수	진료비
입원	141	2,742,965	156	2,377,192	202	2,267,671
외래	709	778,211	909	830,839	747	796,469
전체	784	3,521,176	992	3,208,030	870	3,064,141

* 출처: 건강보험심사평가원 질병 행위 통계(<http://www.hira.or.kr/>)

2. 의료기술 상세설명

‘미숙아 기관지폐 이형성증 치료제 뉴모스팀’은 만삭아(full-term infants)로부터 제대혈을 획득하여 추출한 중간엽 줄기세포를 원료로 하는 의약품(주사제)이다. 미숙아의 폐 조직을 재생시키고 염증소견을 개선시키는 효과가 있을 것으로 기대된다⁵⁾.

2.1. 시술방법

인간 제대혈 중간엽 줄기세포(1×10^7 cells/kg 또는 2×10^7 cells/kg)와 생리 식염수를 혼합하여 준비한다(2ml/kg 또는 4ml/kg). 환자는 측와위(좌측) 체위에서 준비된 주사액을 주사기에 흡인하여 gavage tube를 통하여 총 투여 용량의 반을 기관내로 투여한다. 측와위(우측) 체위로 동일하게 반복 투여하여 좌, 우 폐로 전달되게 한다. 주사제 1회 투여에 5분 이내 걸린다⁷⁾.

2.2. 관련 현황

2008년 만성 폐질환자의 폐세포를 재생시키는 동종 제대혈 유래 간엽 줄기세포치료제로 특허를 취득하였다.(출원번호: 10-2007-0010191) 뉴모스팀은 식약처로부터 ‘개발단계 희귀의약품’ 지정을 받았다. 국외에서는 FDA, EMA로부터 ‘희귀의약품’으로 지정받아 기관지폐 이형성증 치료제를 독점 판매할 수 있는 권리를 확보했다. 현재 삼성서울병원과 서울아산병원에서 제2상 임상시험을 진행 중이며, 올해 3월에 미국에서 1,2상 임상시험을 시작했다⁵⁾.

3. 대체 치료법 및 기등재 유사의료기술

현재까지 기관지폐 이형성증에 대한 확실한 예방법이나 치료법은 없는 상태이며, 제한적인 범위의 구제 치료(rescue therapy)가 진행되고 있다. 실제 임상에서는 기관지폐 이형성증을 예방하고자 하는 목적으로 출생 전후 부신피질 스테로이드 투여, 인공환기요법, 동맥관(parent ductus arteriosus, PDA)의 조기폐쇄, 출생 전후 감염의 치료, 수분 공급의 제한, 비타민A를 포함한 여러 영양소 보강 등의 방법을 사용하고 있다. 그러나 실제로 이 중 어떤 전략도 그 효과가 분명히 증명되어 있는 것은 없다⁶⁾.

4. 의료기술평가: 안전성 및 유효성 측면⁷⁾

- Chang 등(2014)은 1개 기관 총 9명의 환자를 대상으로 dose-escalation trial에서 치료제의 안전성과 적합성을 파악하기 위해 이상반응, 질환 중증도 등을 확인하였다.
- 임신주수 23~29주, 출생 체중 500~1,250g의 기관지폐 이형성증 고위험 미숙아를 대상으로 이뤄졌으며, 동일한 ventilation 환경과 중증도가 유사한 대조군과 비교했다. 처음 3명의 환자에는 저용량(1×10^7 cells/kg)을 투여했으며, 이후 6명에게는 고용량(2×10^7 cells/kg)을 투여했다.

4.1. 안전성

- 치료 6시간 이내 부작용 또는 호흡기계·심혈관계 손상은 없었으며 모두 생존하여 퇴원했다.
- 이후 6명에서 중대한 이상반응이 발생하였으나, 이는 대조군과 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았다. : PDA ligation(4명), pneumothorax(1명), periventricular leukomalacia(1명)
- 치료군은 대조군과 비교하여 Bronchopulmonary Dysplasia(BPD) 중증도가 유의하게 낮게 나타났다. (표2)

<표 2> 치료군과 대조군의 질환 중증도 비교

	치료군(MSC transplantation group)			대조군(n=18)	P
	저용량 (n=3)	고용량 (n=6)	총합 (n=9)		
사망, n(%)	0/3	0/6	0/9(0.0)	0/18(0.0)	
기관지폐이형성증(BPD), n(%)	3/3	6/6	9/9(100)	18/18(100)	
기관지폐이형성증(BPD)의 중증도, n(%)					
경(Mild)	3/3	3/6	6(67)	5(28)	0.037*
중(Moderate)	0/3	3/6	3(33)	5(28)	
심각(Severe)	0/3	0/6	0(0)	8(44)	
기관삽관 기간(Duration of intubation), d, mean±SD					
총 기간	19.7±1.2	29.0±15.1	25.9±12.8	33.6±12.9	0.19
치료약 투여 이후 기관삽관 기간	8.3±3.5	18.2±14.7	14.8±12.8	22.6±13.5	0.19
기흉(Pneumothorax), n(%)	1/3	0/6	1(11)	0(0)	0.67
치료약 투여 일 이후 동맥관 결찰술(PDA ligation after MSC transplantation or index day), n(%)	1/3	3/6	4(44)	6(33)	0.86
뇌실주변 백질 연화증 (Periventricular leukomalacia), n(%)	0/3	1/6	1(11)	1(6)	1.00
스테로이드 사용(Postnatal steroid use for BPD), n(%)	2/3	4/6	6(67)	18(100)	0.07

4.2. 유효성

- 치료군은 치료 3일 이후 대조군과 비교하여 호흡 중증도 점수가 점차 낮아지는 경향을 보였으나 유의한 차이는 없었다.
- 기도 흡입물의 싸이토카인(MMP-9, IL-6, IL-8, TNF- α , TGF- β) 수치가 치료 7일째 유의적으로 낮았다.

5 국내외 비용관련 정보

동 제품의 비용에 대한 정확한 관련 정보는 현재 확인이 불가하나, 현재 의료시장에서 줄기세포를 이용한 치료제의 rddn 통상적으로 1 vial당 500~700만원 수준이다.

6 현재 진행연구

임상시험연구 데이터베이스(<https://clinicaltrials.gov>)를 통해 관련 정보를 검토한 결과 총 6편 (2015년 7월 기준)의 연구가 확인되었으며, 현재 1건의 연구가 완료되었고, 5건의 연구가 진행 중인 것으로 나타났다.

〈표 3〉 미숙아 기관지폐 이형성증 관련 임상연구^{8),9)}

단계	ID	연구명	시험 자수 (N)	대상조건	증재법	결과변수	상태
임상 1상	NCT1297 205	Safety and Efficacy Evaluation of PNEUMOSTEM [®] Treatment in Premature infants with Bronchopulmonary Displasia	9	기관지폐 이형성증 고위험군 인 미숙아	뉴모스텝	약물 부작용 (12 weeks from the day of treatment)	완료
추적 관찰	NCT0163 2475	Follow-up study of safety and efficacy of PNEUMOSTEM [®] in premature infants with Bronchopulmonary Displasia				약물 관련 부작용, 혈액검사, 흉부방사선사진, 신체 검사	진행 중
추적 관찰	NCT0202 3788	Long-term safety and efficacy follow-up study of PNEUMOSTEM [®] in patients who completed PNEUMOSTEM [®] Phase I study				약물 관련 부작용, 혈액검사, 흉부방사선사진, 신체 검사	진행 중
임상 2상	NCT0182 8957	Efficacy and safety evaluation of PNEUMOSTEM [®] versus a control group for treatment of BPD in premature infants	70	기관지폐 이형성증 고위험군 인 미숙아	뉴모스텝 vs 생리식염수	기관지폐이형성증 발생률(moderate to severe) or 사망률 (at 36 weeks PMA)	진행 중
추적 관찰	NCT0189 7987	Follow-up safety and efficacy evaluation on subjects who completed PNEUMOSTEM [®] Phase-II clinical tria				호흡관련 결과 (Respiratory outcome): readmission rate and duration of the hospital stay due to respiratory infection	진행 중
임상 2상	NCT0238 1366	Safety and efficacy of two Dose Levels of PNEUMOSTEM [®] in Premature infants at High risk for Bronchopulmonary Displasia - a US study	12	기관지폐 이형성증 고위험군 인 미숙아	뉴모스텝	약물 부작용 (84 days after treatment)	진행 중

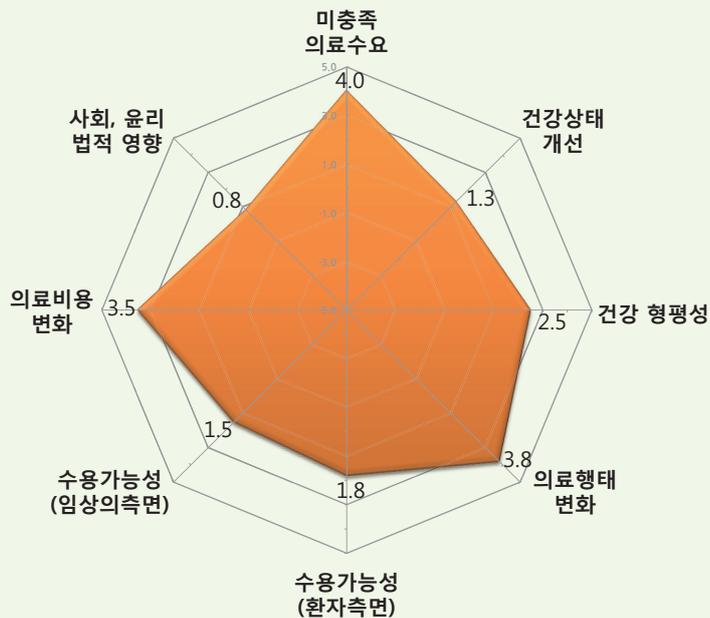
7. 전문가 자문을 통한 사회적 영향력

한국보건 의료연구원 의료기술평가 전문가풀 800여명 중 무작위로 선정된 해당 진료분야 전문가 4인의 의견을 알려 드립니다.

미숙아 기관지폐 이형성증 치료제 ‘뉴모스탬’은 치료방법이 없는 환자들에게 치료대안이 될 수 있을 것으로 기대된다. 질환의 만성화로 인해 진행되는 확률을 낮춰줄 수 있으며, 다양한 합병증을 감소시키는데 기여가 가능할 것으로 생각된다. 치료방법이 어렵지 않으며, 치료과정에 위험성이 없는 편으로 판단된다.

그러나 현재까지의 임상 근거가 부족하여 줄기세포 치료제에 대한 과도한 기대일 수도 있다. 특히 장기적 관점에서의 효과 및 합병증에 대한 평가가 더욱 필요하며, 본인의 것이 아닌 생물학적 제제에 대한 확실한 안전성이 증명되어야 할 것이다. 또한 비용 효과성에 대한 검토도 필요하다.

이에 따라 전문가들은 현재까지의 임상적 근거는 부족하지만 미숙아 기관지폐 이형성증 치료제로 긍정적인 치료 모델이며 향후 대규모의 RCT 연구를 통해 안전성 및 효과성에 대한 근거 축적과 비용효과성 검증이 필요하다고 논의하였다.



〈그림 5〉 미숙아 기관지폐이형성증 치료제 ‘뉴모스탬’의 잠재적 영향력 분석^㉔ 결과

㉔ 본 그래프는 해당 진료분야 전문가들이 선택적 망막치료술에 대한 긍정적 또는 부정적 잠재적 영향력을 7가지 지표별로 ±1~5점의 강도로 평가한 결과의 평균을 제시한 것임

참고문헌

- 1) <http://www.amc.seoul.kr/asan/healthinfo/disease/diseaseDetail.do?contentId=31989>
- 2) 최창원. 기관지폐이형성증의 예방과 치료. HANYANG MEDICAL REVIEWS Vol. 29 No. 4, 2009.
- 3) http://www.cdc.go.kr/CDC/cms/content/05/14505_view.html
- 4) 건강보험심사평가원. 요양기관업무포털(2014). <http://www.hira.or.kr/main.do>
- 5) <http://www.medi-post.co.kr/pneumostem/>
- 6) 김병일. 새로운 유형의 기관지폐이형성증의 임상적 특성, 역학, 병리기전에 대한 국내외 최근 연구동향. Korean Journal of Pediatrics Vol. 52 No. 1, 2009
- 7) Chang YS, et al. Mesenchymal stem cells for bronchopulmonary dysplasia: phase 1 dose-escalation clinical trial. J Pediatr. 2014 May;164(5):966-972.
- 8) <https://clinicaltrials.gov>
- 9) Ahn SY, Chang YS, Park WS. Stem cell therapy for bronchopulmonary dysplasia: bench to bedside translation. Journal of Korean medical science. 2015;30:509-5013.

이 보고서는 국내·외에서 개발되는 유망의료기술에 대한 정보를 객관적으로 제공하기 위한 목적으로 제작되었습니다. 보고서의 내용은 동 기술 관련 연구문헌 및 의료기술평가 보고서를 참고하였으며 해당 의료분야의 전문가 자문을 통해 도출된 연구 결과물입니다.

한국보건 의료 연구원 및 해당 집필 연구진은 특정 회사와 이해관계가 없음을 알려드립니다.

H-SIGHT





NECA H-SIGHT
한국보건의료연구원 신개발 유망의료기술 탐색

-
- 발행인: 임태환
 - 발행처: 한국보건의료연구원 신개발 유망의료기술 탐색연구팀
 - 주소: (100-705) 서울특별시 중구 퇴계로 173(충무로 3가) 남산스퀘어 7층
 - TEL: (02) 2174-2700
 - FAX: (02) 747-4918
- <http://www.neca.re.kr/hsight/>