



가톨릭의대 인천성모병원 황형빈

## 건성안 치료에서 Cyclosporine A (CsA) 제제의 활용과 장단점



### 서론

건성안 치료에서 중요한 것은 안구표면 병변의 호전은 물론 환자의 주관적인 불편감을 경감시켜 주는 것이며, 완치가 불가능하여 장기적인 질환 조절이 필요하다는 측면에서 바라볼 때 치료 약제의 안전성은 특히나 강조되어야 할 부분이라고 생각합니다. 본 칼럼에서는 안전성과 효과가 우수한 topical CsA 제제의 특징과 장단점을 두 가지 관점에서 말씀드리고자 합니다.

### 본론

CsA는 selective T-cell immunoregulatory agent로써, steroid 제제와는 다르게

wound healing을 억제하지 않으며, 안압 상승이나 백내장을 유발하지 않기에 건성안 치료에 안전하게 쓸 수 있는 약제입니다. 즉, CsA의 전신적인 투여 시 고려해야 할 trough level 및 면역 관련 부작용을 신경 쓸 필요가 없기에 topical CsA는 임상현장에서 쉽게 접근할 수 있는 매우 안전한 약제입니다.

먼저, 안구 표면의 기회감염 측면에서 CsA 제제의 장단점을 말씀드리고자 합니다. 저희가 연구한 바에 따르면, 감염성 각막염을 일으키는 원인으로 알려진 다양한 균주가 안구표면에 정상적으로 상재하고 있습니다(그림 1).

조화롭게 유지되던 미생물 군집의 균

형이 깨질 때 안구표면 감염의 위험이 증가합니다. 때문에 topical anti-inflammatory agent는 안구표면 정상 면역을 깨뜨려 감염발생의 위험 요인이 될 수 있습니다. 역사적인 관점에서 CsA는 1970년에 스위스 바젤 산도스사의 직원들이 Wisconsin(USA)과 Hardanger Vidda(Norway)로의 business trip 중 채취한 흙 속의 *Tolyposcladium inflatum*이라는 fungus에서 발견된 항생물질로 애초에 antifungal agent로 개발이 되었지만 큰 효과가 없음이 판명된 후 장기이식 환자에서 immunosuppressive agent로 주목받게 된 약제입니다. 건성안 병리의 하나로 lacrimal gland의 lymphocyte infiltration이 밝혀진바, CsA는 이를 치료할 수 있는 효과적인 약

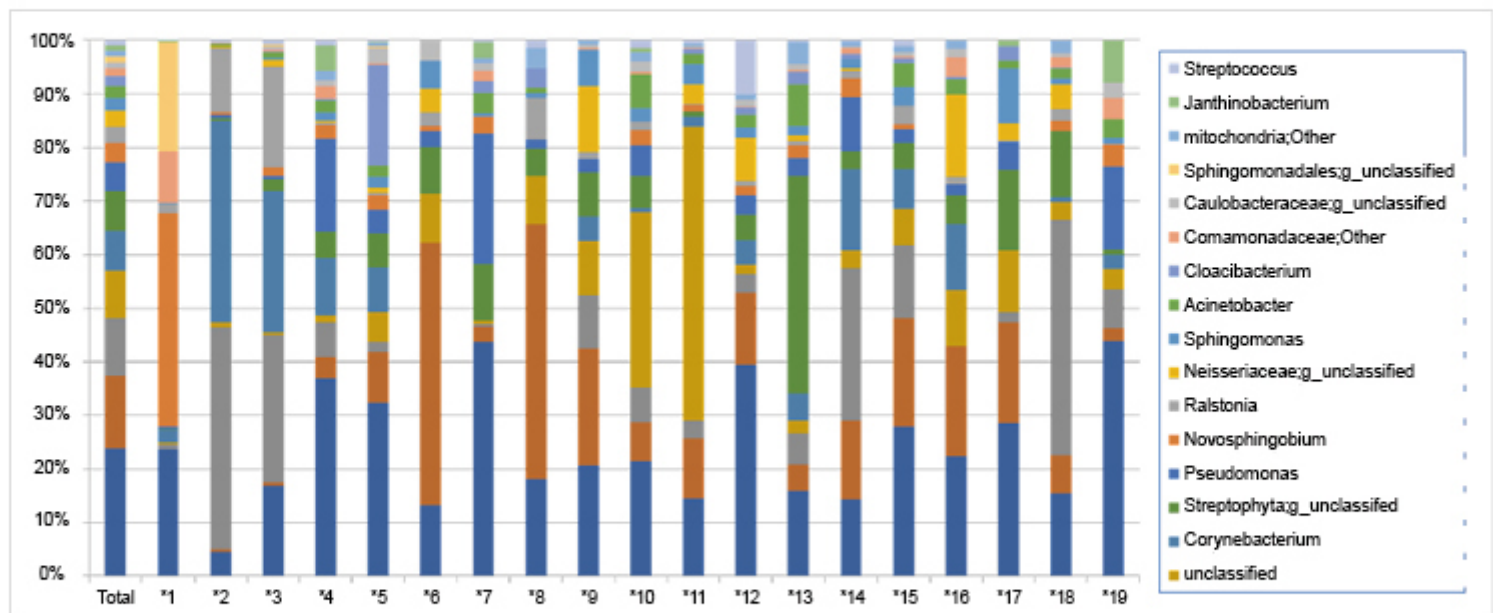


그림 1. DNA deep sequencing을 통한 건강한 성인의 ocular surface microbiome.

제임과 동시에 임상현장에서 안구 표면의 fungal infection이 우려되는 상황에서도 안전하게 사용할 수 있는 장점이 있습니다. 물론 bacterial infection을 치료하는데 있어 antigen presentation의 T-cell immunity와 phagocytosis의 B-cell immunity가 중요하고, CsA는 이 중 주로 T cell의 기능을 억제하기에 세균감염에 부정적인 영향을 미치지 만, 안과 영역에서 훌륭한 점안 항생제들이 많아 비교적 수월하게 감염을 조절할 수 있으므로, 안구표면의 세균감염을 염려하여 CsA의 사용을 제한할 필요는 없다고 생각합니다. 다만 HSV나 CMV 감염의 과거력이 있는 환자에서는 CsA의 사용에 주의를 기울여야 합니다. 쇼그렌, 류마티스 관절염, SLE와 같은 자가면역 질환은 건성안을 흔히 동반하고, 치료목적의 면역억제제를 복용하는 경우가 많습니다. 때때로 이들 환자에서 HSV나 드물게 CMV infection이 안과적으로 병발하는 경우가 있는데, 특히 HSV감염의 초기 각막병변의 양상은 건성안으로 인한 각결막 병변과 감별하기 어려울 수 있습니다. 이러한 경우 topical CsA가 부적절하게 투여되면 HSV나 CMV 감염이 악화될 수 있고, 때로는 초기 HSV의 각막병변이 geographic ulcer로까지 진행되는 경우도 경험할 수 있기에 주의하여야 합니다. Topical CsA는 안구에서 국소적으로 T cell의 proliferation과 antigen sensitization을 억제하기 때문에 HSV와 CMV의 replication을 촉진시켜 keratitis의 악화, 때로는 uveitis와 endothelitis를 유발하기도 하므로 기왕력이 있는 환자에서 CsA의 사용은 특별한 주의가 필요합니다.

둘째, CsA는 각결막표면에서의 흡수율이 낮아 이를 높이고자 하는 다양한 제

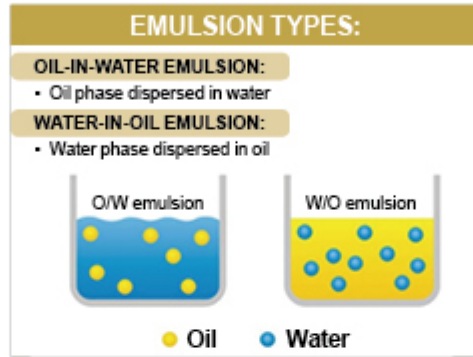


그림 2. Emulsion의 2가지 종류.

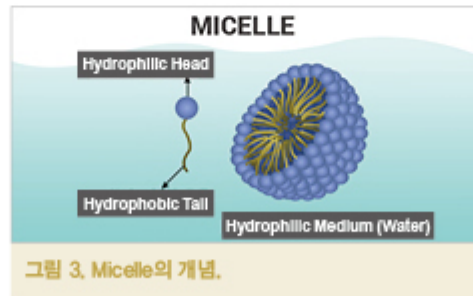


그림 3. Micelle의 개념.

형이 존재하기에 이에 대한 이해가 필요합니다. 약물전달체계(drug delivery system, DDS)를 연구하는 분들에게 CsA는 ophthalmic DDS의 textbook이라고 일컬을 정도로 다양한 제형이 존재하며, 이는 CsA가 매우 유용한 약제임에도 기본적으로 자용성의 성격을 띠고 있

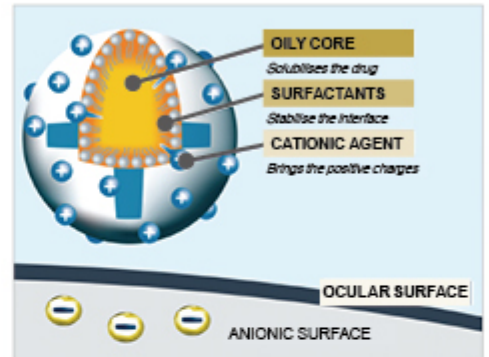


그림 4. Cationic CsA nano-emulsion.

어 bio-availability가 떨어지기에 약제의 안정화와 저장성 확보를 위하여 각종 surfactant와 co-solvent(ethanol 등)가 필요하다고 알려져 있습니다. 즉, CsA를 oil에 녹이고 이를 수용성으로 만드는 “Oil-in-Water emulsion” 과정이 필요합니다(그림 2). 문제는 CsA를 emulsion으로 만드는데 필요한 이와 같은 첨가물들은 기본적으로 안구 표면에 독성을 가지므로 건성안이 심한 일부 환자에서 임상 증상과 소견의 악화 인자로 작용할 수 있다는 점을 이해하여야 할 것 같습니다. Surfactant로는 polysorbate 80, polyoxyl-40stearate가 대표적이

표 1. 다양한 첨가제가 포함된 CsA 점안제제들

제품명	레스타시스	아이포린	티스포린	클레이서	사이포린엔
제조사	Allergan	한미	한림	Novartis	태준
형태	반투명 현탁액 (Emulsion)		무색투명 (Nano emulsion)		
주성분	Cyclosporine 0.05%				
첨가제	완충제	농글리세린 수산화나트륨	인산수소나트륨 수화물 인산이수소나트륨 수화물	인산수소나트륨 수화물 인산이수소나트륨 수화물 농글리세린	붕산 진탄검
	안정화제 (점도 및 안정성 조절)	카보머1342			
	용해보조제	피마자유, 주사용수	프로필렌글리콜 디카프릴레이트 중쇄트라이글리세리드	에탄올 주사용수	파마자유 폴리에틸렌글리콜 400 프로필렌글리콜
	유화제 (계면활성제)	폴리소르베이트80	폴리옥실35피마자유	폴리옥실35피마자유	폴리옥실35피마자유



며 넓은 표면적 및 수용성 확보를 위한 micelles (그림 3)을 만들어 critical micellar concentration (CMC)을 유지하는 데 중요한 역할을 합니다.

이에 따라 2002년 FDA에서 승인된 Restasis®는 CsA를 피마자유 (castor oil)에 녹이고 polysorbate 80을 surfactant로 사용하여 anionic oil-in-water nano-emulsion CsA의 제형으로 개발되었고, 2015년 EMA에서 승인된 Ikervis®는 oil nano-droplet 이 net positive charge를 띄게끔 하여 CsA가 안구 표면에서 좀 더 오래 머무르고 bio-availability를 높일 수 있도록 cationic emulsion으로 개발되었습니다 (그림 4).

이외에도 사용된 첨가제에 따라 매우 다양한 제형의 CsA 제제가 국내에도 시판되어 있습니다 (표 1). 더 나아가, 본 칼럼에서 모두 설명드릴 수는 없지만 CsA의 부작용을 줄이고 bio-availability를 높이기 위하여 현재 FDA에서 임상시험 중인 다양한 후보 제형들(MC2BIOTEK PADciclo, NOBALIQ CyclAsol, APIDEL ApidSOL 등을 비롯한 50여 가지의 CsA-DDS)이 개발되고 있습니다.

요약하면 CsA는 안구 표면에 효율적으로 약제를 전달시키기 위한 연구가 활발히 진행되고 있는 제제 중 하나이고, 현재까지 개발된 다양한 CsA 제제들이 저마다 장단점을 가지고 있기에 어떠한 약제가 우월하다고 단정 지을 수 없습니다. 이와 같은 다양한 제형에 대한 이해가 필요한 이유는 사용된 solvent와 surfactant가 기본적으로 각결막 상피 조직에 독성을 가지고 있으며 이는 건성안 치료에 부정적인 영향을 줄 수 있기에 환자의 순응도를 높이는 적합한 제형의

선택이 중요하다고 생각합니다.

## 결론

이처럼, topical CsA는 건성안 병리를 개선시키는 효과적인 약제이며 장기적으로 투여하여도 비교적 안전한 약제입니다. 다만 특정 바이러스 감염을 유발하거나 악화시킬 수 있으므로 해당 병력이 있는 환자에서는 사용에 유의하여야 합니다. 또한, CsA 특성상 안구 표면의 흡수율이 낮은 까닭에 매우 다양한 제형들이 존재하고, 이러한 제형에 포함된 첨가제들이 안구 표면에 부정적인 영향을 줄 수 있으며 이는 약제에 대한 환자 순응도에 영향을 미치므로 상황에 따른 적합한 제제의 선택이 필요하리라 생각합니다. *eyfit*

## References

1. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf.* 2017 Jul;15(3):276-283. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.008. Epub 2017 Jul 20.
2. Jones L, Downie LE, Korb D, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf.* 2017 Jul;15(3):575-628. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.006. Epub 2017 Jul 20.
3. Ham B, Hwang HB, Jung SH, et al. Distribution and Diversity of Ocular Microbial Communities in Diabetic Patients Compared with Healthy Subjects. *Curr Eye Res.* 2018 Mar;43(3):314-324. doi: 10.1080/02713683.2017.1406528. Epub 2017 Nov 27.
4. Romanowski EG, Pless P, Yates KA, et al. Topical cyclosporine A inhibits subepithelial immune infiltrates but also promotes viral shedding in experimental adenovirus models. *Cornea.* 2005 Jan;24(1):86-91. doi: 10.1097/01.ico.0000127481.23714.b6.
5. Siak J, Chee SP. Cytomegalovirus Anterior Uveitis Following Topical Cyclosporine A. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(1):90-93. doi: 10.1080/09273948.2017.1306083. Epub 2017 Apr 27.
6. Tsubota K, Fujita H, Tadano K, et al. Improvement of lacrimal function by topical application of CyA in murine models of Sjögren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001 Jan;42(1):101-10.
7. Wirta DL, Torkildsen GL, Moreira HR, et al. A Clinical Phase II Study to Assess Efficacy, Safety, and Tolerability of Waterfree Cyclosporine Formulation for Treatment of Dry Eye Disease. *Ophthalmology.* 2019. PMID: 30703441 Clinical Trial.