



류마티스 관절염의 약물치료(II): 사용중인 생물학적 제제 및 개발중인 약제

김진현 · 송영욱* | 서울의대 내과

Medical treatment of rheumatoid arthritis (II): current biologic agents and newly developing drugs

Jinhyun Kim, MD · Yeong-Wook Song, MD

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

*Corresponding author: Yeong-Wook Song, E-mail: ysong@snu.ac.kr

Received August 11, 2010 Accepted August 15, 2010

Abstract

Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) have been used to treat rheumatoid arthritis (RA). However, they have limited efficacy and a considerable adverse event profile. Excess production of soluble cytokines, including tumor necrosis factor (TNF), interleukin-1 (IL-1), and IL-6, appears to mediate the chronic inflammation associated with RA. Clinical trials with targeted anticytokine biologic agents, including anti-TNF α antibodies (adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab), anti-IL-6 receptor antibodies (tocilizumab), and the soluble tumor necrosis factor- α receptor (etanercept), have shown remarkable efficacy in the treatment of RA. In addition, costimulatory blockade (abatacept) and B cell depletion (rituximab) have been employed as important adjunctive therapies in RA. Judicious use of these agents, considering their benefits and risks, would bring the greatest benefit to RA patients. The optimal conditions for the administration and indication of these drugs are under investigation. Signal transduction is another target of newly developing drugs. Because of the development of anti-TNF therapy and other biologics, there have been great advances in the treatment of RA.

Keywords: Rheumatoid arthritis; Cytokine; B cell depletion; Secondary signal; Kinase inhibitor

서론

생물학적 제제(biologic)는 화학적 공정이 아닌 동물이나 미생물에 의한 생물학적인 공정에 의해서 생산되는 다양한 종류의 약물을 말하며, 단백질, 당, 핵산 등의 물질로 구성된다[1]. 류마티스질환의 치료영역에서는 기존의

질환조절항류마티스약제(disease-modifying antirheumatic drug, DMARD)는 상당수의 환자에서 효과가 없거나 간경화 및 폐질환 등 심각한 부작용으로 사용이 제한되었다. 최근 이러한 류마티스 관절염에서 TNF 억제제가 좋은 효과를 보임에 따라 생물학적 제제가 임상에서 널리 사용되고 있고, 이어서 다른 기전의 생물학적 제제가 잇따라

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

개발되어 이용되거나 임상시험 중이다. 류마티스 관절염에서 사용되는 생물학적인 제제는 임상적으로 표적이 되는 생물학적인 과정에 따라 3가지 정도로 나누어 생각해볼 수 있다[2]. 하나는 시토카인의 기능을 억제하는 것이고, 다른 하나는 T세포를 자극하는 이차 신호(secondary signal)를 억제하는 것, 그리고 B 세포의 기능을 억제하거나 세포를 제거하는 것 등이다. 또한, 최근에 생물학적 제제는 아니지만 면역세포들의 신호전달체계를 표적으로 면역기능을 조절하여 류마티스 관절염의 치료에 응용하는 약물들이 임상실험 중으로, 임상적으로 조만간 사용하게 될 가능성이 높다. 이 글에서는 류마티스 관절염에서 현재 사용되거나 개발 중인 생물학적 제제 및 새로이 개발되는 신호전달 억제제에 관하여 알아보고자 한다.

시토카인 억제

현재 류마티스 관절염에서 사용 중인 생물학적인 제제의 주류는 시토카인 억제제이다. 시토카인을 억제하기 위해서는 사용되는 방법은 대개 다음의 3가지이다[2, 3]. 하나는 수용성 수용체(예, etanercept)이고, 다른 하나는 시토카인이나 수용체에 결합하여 억제하는 단클론항체(예, infliximab, tocilizumab)이며, 마지막으로 세포표면의 수용체에 대한 길항제(예, anakinra)가 있다. 수용성 수용체는 세포막이나 세포내에 존재하는 부분이 제거된 세포수용체로 시토카인에 대한 결합력은 유지되어 있으므로 혈청에서 시토카인과 결합하여 시토카인이 세포막에 있는 수용체에 결합하는 것을 억제한다. 특정한 시토카인에 대한 단클론항체는 수용성의 수용체보다 더 강력한 친화력을 가지고 결합하며, 대체로 혈액내에 존재하는 시토카인뿐만 아니라 세포표면의 시토카인과도 결합할 수 있다. 단클론항체에는 다른 종에서 유래한 단백질과 인간에서 유래한 단백질을 결합한 키메라 항체(chimeric antibody)나 또는 전체 구성물질이 인간에서 유래한 단백질로만 이루어진 인간항체가 있다. 수용체 길항제는 재조합으로 만들어진 불활성의 단백질로 시토카인과 경쟁적으로 세포표면 수용체에 결합하여 시토카인의 작용을 방해한다. 이러한 수용체 길항제는 효과를 얻기

위해서는 세포표면 수용체의 90% 이상에 결합해야 하므로 다른 기전의 약제보다 많은 용량이 필요하다.

1. 항 TNF 제제

생물학적 제제의 대표적인 TNF 억제제는 1990년대 후반에 infliximab이 개발되었으며 곧이어 etanercept, adalimumab이 개발되었는데 이는 류마티스 관절염 환자의 치료에 많은 발전을 이루는 계기가 되었다. 앞의 3개 약물 외에도 golimumab, certolizumab을 포함한 5가지의 TNF 억제제가 미국과 유럽 등에서 임상적으로 사용이 승인된 상태이다[4, 5]. Etanercept는 p75 TNF- α 수용체가 Fc 부분에 융합된 단백질로 한 분자당 2개의 TNF- α 분자와 결합할 수 있으며, 현재 류마티스 관절염에 대해서 주 1회 50 mg 또는 주 2회 25 mg 피하로 주사한다. Infliximab은 TNF- α 에 대한 키메라 단클론항체로 TNF- α 와 결합하는 VK, VH domain은 쥐에서 유래한 단백질이며, Fc 부분은 인간유래 단백질이다. 정맥으로 주사하며 초기에 0주, 2주, 6주에 3 mg/kg로 주사하고 항정상태에 이르면 8주에 한번씩 주사할 수 있다. Adalimumab은 인간단클론항체로 동물에서 유래한 단백질이 없으므로 항원성이 약하여 약제에 대한 항체가 잘 만들어지지 않는다. 2주마다 40 mg을 피하주사한다. Certolizumab은 인간화된 항 TNF항체의 Fab부분을 pegylation하여 반감기를 늘린 약제로 초기에 피하로 400 mg으로 2주 간격으로 3회 주사 후 유지요법으로 2주 1회 200 mg을 주사하며 유지상태에서 4주 1회씩 400 mg 주사용법을 고려해 볼 수 있다. Golimumab은 인간단클론항체로 adalimumab과 유사하며 한 달에 한번 50 mg을 피하주사한다.

현재까지 임상시험결과 TNF 억제제는 메토트렉세이트에 불응성인 류마티스 관절염에서 임상적 호전, 기능적 호전 및, 방사선학적인 골과괴의 지연 등 효과가 증명되었으며[6-9], 이어서 DMARD를 사용하지 않은 발병 3년 이내의 조기 류마티스 관절염에 대해서도 효과적임이 입증되었다[10-12]. 이러한 임상시험의 결과를 보면 3년 이내의 조기관절염에서 사용할 경우 임상적인 관해(clinical remission)가 50%정도의 환자에서 얻어지므로, 조기 관절

염의 진단 및 치료가 집중적으로 연구되는 계기가 되었다. 최근의 임상시험은 임상적인 관해를 일차종료점으로 하여 이전보다 한차원 높은 단계의 질환의 조절을 목표로 하고 있다[12].

TNF 억제제 사용시 발생하는 부작용으로는 주사부위 반응, 주사시 반응, 감염, 탈수초질환, 심부전, 피부 부작용, 악성종양, 자가면역반응의 유도 등이 있으나 최근 10년 이상의 사용경험이 축적되면서 이를 검토한 결과 전반적으로 약제가 안전하다고 평가된다. 주사부위의 반응은 피하주사 부위에 피부발적, 통증 등의 증상이 발생하여 수일간 지속 되는 것으로, 대개 경미하므로 크게 문제가 되지는 않는다. 정맥으로 주사하는 infliximab의 경우 유사아나필락시스(anaphylactoid) 반응이 약 10%의 환자에서 발생하며 전 처치를 하는 것이 좋고, 발생시에는 대증적 요법으로 대개 좋아진다.

TNF- α 는 인체 내에서 면역작용에 중요한 역할을 하고 있으므로 TNF 억제제를 사용하면 감염의 위험성이 증가한다[13]. 감염의 종류는 폐렴, 결핵에서 기회감염까지 다양하며, 심각한 감염의 위험성은 2배정도 증가하는 것으로 생각된다. 특히 결핵의 위험성이 증가하게 되는데, TNF 억제제를 사용하면서 발생한 결핵인 경우 통상적인 결핵과 비교하여 폐외결핵이 증가하며, 미만성(disseminated) 감염이 증가한다. 결핵의 발생은 infliximab과 adalimumab이 위험도가 높고 etanercept는 약간 낮은 것으로 되어 있다. 따라서 TNF 억제제로 치료를 시작하기 전에는 결핵피부반응 검사 및 흉부방사선촬영이 필수적이다. 결핵피부반응검사서 양성인 경우 isoniazid 300-400 mg/d을 총 6-9개월간 복용하여 잠복결핵에 대한 치료를 시행하며, 우선 3-4주간 결핵 치료를 진행한 후에는 TNF 억제제를 사용할 수 있다[14]. 또한 HBV 만성감염자나 과거감염자인 경우 드물게 바이러스의 재활성의 우려가 있으므로 TNF 억제제 사용시 항바이러스제를 고려하는 등 각별한 주의가 필요하다[15-18].

TNF 억제제를 사용하는 경우 심부전 환자의 경우 질환이 악화될 수 있으므로 사용을 피하는 것이 좋다. 또한 TNF 억제제 치료는 탈수초성질환이 발생하거나 기존에 질환이 있

는 사람에서 악화되는 경우가 있다. 피부반응으로 건선 및 건선과 유사한 피부변화, 습진, 루푸스 유사 피부병변, 혈관염 등이 알려져 있다. 림프종과 고형암 등 악성종양과 관련하여서는 논란의 여지가 있으나 악성종양의 위험성을 증가시킬 가능성이 있어 주의 깊게 사용하여야 한다[19-21].

2. Interleukin (IL)-1 억제

IL-1은 류마티스 관절염의 병태생리에 중요한 시토카인으로 다양한 방법의 IL-1 억제방법 중에 IL-1 수용체 길항제가 처음 임상에서 사용되었다. IL-1 receptor antagonist protein (IL-1Ra)는 자연적으로 존재하는 당단백질로 세포표면의 IL-1 수용체와 결합하여 수용체의 활성화를 억제하고, 결과적으로 활막세포 및 연골세포에서 프로스타글란딘의 생산 및 기질분해효소(matrix metalloproteinase)의 생산을 감소시키며, 단핵세포가 관절조직에 침윤하는 것을 감소시킨다. Anakinra는 재조합된 human IL-1Ra (rHuIL-1Ra)로 류마티스 관절염에 치료제로 승인받았으나 TNF 억제제와 비교하여 효과가 적고, 폐렴, 골수염, 연부조직염, 대상포진 등 용량 의존적으로 심각한 감염이 증가하여 거의 사용되지 않는다[22]. 그러나 anakinra는 성인스틸씨병이나 TNF receptor-1 associated periodic syndrome (TRAPS) 같은 질환에서는 매우 효과적이다.

3. IL-6 억제

IL-6은 T세포, B세포, 대식세포, 과골세포 등을 활성화시키며, 급성기 반응(acute phase reaction)을 유발하는 중요한 물질이다. IL-6는 수용체에 결합하며 세포내의 gp130과 상호작용하여 세포내 신호전달을 활성화시키며, 류마티스 관절염 환자의 관절액속에 IL-6의 농도가 증가되어 있다. 이를 바탕으로 IL-6 수용체에 대한 인간화 단클론항체인 tocilizumab가 개발되었는데 이 약제는 쥐에서 유래한 인간 IL-6 수용체에 대한 항체의 결합부위를 인간의 IgG1과 융합한 것으로 자연적으로 존재하는 IL-6 수용체에 결합하여 IL-6의 작용을 방해한다.

Tocilizumab은 메토티렉세이트에 불충분한 반응을 보인 류마티스 관절염 환자나 TNF 억제제를 사용해도 효과가 없

거나 부작용이 있는 류마티스 관절염 환자들을 대상으로 메토티렉세이트와 병합하여 사용하였을 때 위약군과 비교하여 임상적으로 효과적이었고[23, 24], 방사선학적인 진행도 지연시켰다[25]. 현재 유럽 및 미국에서 DMARD 또는 TNF 억제제에 불충분한 반응을 보이거나 부작용 등으로 사용할 수 없는 류마티스 관절염에서 치료제로 승인받았다. 매 4주마다 4 mg/kg로 한 시간에 걸쳐서 정맥주사한다. 가역적인 간효소의 상승, 총 콜레스테롤 및 중성 지방의 농도 상승, HDL 콜레스테롤 및 호중구의 가역적인 감소가 있었다. 또한 심각한 감염은 tocilizumab군에서 약간 증가되었다.

T세포의 이차신호 억제 (Costimulatory Blockade)

항원제시세포에 의한 T세포의 활성화는 항원제시에 부수되는 여러 가지 이차신호(secondary signal, costimulation)로 이루어지는데 이러한 이차신호를 표적으로 면역세포의 활성화를 조절하여 류마티스 질환을 치료하는 방법이 많이 시도되었다. 특히 류마티스 관절염에서는 이러한 이차신호 분자 중에 CD28/CTLA-4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4)와 CD80/86과의 결합이 주로 연구되었다.

Abatacept는 CTLA4-Ig라고도 불리우며 CTLA-4와 IgG의 Fc부분을 융합시킨 수용성 단백질이다. CTLA4는 CD80/86과 친화성이 높으므로 CD28이 CD80/86과 결합하여 활성화되는 과정에서 경쟁적으로 CD80/86과 결합하여 세포의 활성화를 억제한다.

Abatacept는 메토티렉세이트에 불충분한 반응을 보이는 류마티스 관절염 환자들에게 사용하였을 때 임상적으로 위약군과 비교하여 호전되었고 관절의 방사선학적인 골과피를 지연시키는 효과도 보였다[26]. 임상시험에서 TNF 억제제에 불충분한 반응을 보인 류마티스 관절염 환자들을 대상으로도 메토티렉세이트와의 병합요법을 비교하였는데 여기서도 임상적으로 위약보다 우수한 효과를 보였다[27]. 메타분석에 의하면 심각한 감염증은 12개월째 abatacept군에서 약간 증가되었으나(odds ratio 1.91, 95% CI 1.07 to

3.42) 다른 부작용은 그렇지 않았다[29]. 현재 미국에서 질조절약제나 TNF 억제제에 불충분한 반응을 보이는 중등도 및 심한 류마티스 관절염의 치료제로 승인되었다. Abatacept는 처음에는 2주 간격으로 3회 500-1000 mg을 체중에 따라 주사하며, 이후 4주 간격으로 정맥주사한다. 부작용으로는 두통이나 구역, 피부발진, 상복부 통증 및 요통, 요로감염, 기침 등이 흔하다.

B세포 제거 (B Cell Depletion)

자가항체를 생산하며, 여러 면역과정에 관여하는 B세포를 제거하는 것이 류마티스 질환에서 치료의 중요한 표적으로 연구되고 있다. B세포 계열의 림프구는 정상적인 발달과정에서 pre-B세포 단계부터 CD20을 발현하고, 형질세포 단계에서는 사라진다. 이러한 CD20을 표적으로 하는 항체인 rituximab은 처음에는 림프종에 대한 치료제로 임상에서 사용하다가 류마티스 질환에 적용되어 효과를 보였다. Rituximab은 인간과 쥐의 단백질이 융합된 키메라 항체로 B세포의 CD20에 결합하여 Fc γ 매개 세포독성, 항체의존성 보체매개 세포용해, 세포자멸사 유도 등에 의해 B세포를 제거하는 것으로 생각된다.

임상시험에서 메토티렉세이트 및 TNF 억제제 모두에 대해서 치료효과가 없는 류마티스 관절염 환자들을 대상으로 메토티렉세이트와 병합하여 사용할 경우 위약군과 비교하여 임상적인 면에서 호전을 보였고[29], 관절과피의 진행을 지연시키는 효과가 입증되었다[30]. 이러한 연구결과를 바탕으로 메토티렉세이트 및 TNF 억제제를 사용해도 효과가 없는 류마티스 관절염 환자들에게 rituximab의 치료가 승인되었다.

TNF 억제제로 류마티스 관절염 치료에 실패한 경우 전향적 코호트 연구에서 적어도 하나의 TNF 억제제에 대해서 불충분한 효과를 보이거나 부작용을 보인 환자들에게 rituximab과 다른 TNF 억제제를 사용한 것을 비교해보면 rituximab이 두번째 TNF 억제제보다 좋은 효과를 보였다. 특히 초기에 TNF 억제제에 실패한 원인 중에 효과가 불충분(inefficacy)하여 약제를 바꾼 경우에서 부작용으로 인한

경우보다 rituximab의 치료가 더욱 효과적이었다. 부작용으로 사용하지 못한 경우에는 rituximab와 다른 두번째 TNF 억제제 사이에 차이가 없었다[31, 32].

Rituximab으로 치료한 후 치료효과는 수개월간 지속되거나 이후 다시 증상이 발생하였을 때 재치료(retreatment)가 효과적이지에 대해서도 앞서 언급한 임상연구자료를 보면 새로운 부작용이 증가되지 않고 초기의 치료와 비슷한 정도의 임상적 효과를 얻을 수 있었으며, 재치료에도 전체적인 부작용이나 감염율에 차이가 없었다[33].

류마티스 관절염에서는 14일 간격으로 2회 각각 1g을 정맥주사를 하며 이후 필요에 따라 수개월마다 반복투여한다. Rituximab의 주사시에는 특히 첫번째 주사시 30-45%환자에서 주사반응이 발생할 수 있고, 반복해서 주사할수록 빈도가 감소한다. 이것은 B세포가 용해되면서 시토카인 등이 방출되어서 발생하는 것으로 생각되며, 대개 경증이거나 중등도의 반응으로 목구멍 불편감, 저혈압, 고혈압, 발진 및 가려움증, 구역, 요통 등이 흔하다. 따라서 rituximab의 치료에는 acetaminophen, diphenhydramine, methylprednisolone 등으로 전처치가 일반적으로 필요하고 또한 주사전에 복용하는 고혈압약을 중단할 것이 추천된다. 주사시 처음에는 속도를 천천히 하여 이상반응이 생기면 주입속도를 늦추고 이상반응이 없으면 점차적으로 증량하는 것이 좋다.

Rituximab을 사용하여도 감염의 위험성이 크게 증가하지는 않는 것 같다. 한 메타분석에 의하면 위약군과 비교하여 감염이 증가하지 않았고, 감염도 상기도 감염이 가장 흔하고 기회감염이나 결핵 등은 증가하지 않았다[34]. 그러나 류마티스 관절염이나 다른 류마티스질환에서 rituximab을 사용한 경우 JC virus에 의한 진행다초점백색뇌질병증(progressive multifocal leukoencephalopathy)이 발생할 수 있으므로 주의를 요한다[35, 36]. 또한 백신에 대해서 항체반응이 감소되었다는 보고가 있으며, rituximab은 키메라 항체이므로 약제에 대한 항체가 생겨서 효과가 감소되거나 부작용을 일으킬 수 있다[34].

Rituximab과 유사한 기전인 CD20에 대한 인간항체 ofatumumab은 3상시험에서 효과가 있을 것으로 예상되는 반

면[37], 인간화항체인 ocrelizumab은 3상 임상시험이 진행되었으나 감염질환 문제로 이익보다는 위험이 상회하여 일부 임상시험이 중단되어[38], 이들 약제의 향후 귀추가 주목된다.

최근 개발중인 약제: 신호전달 억제제

최근 면역세포의 신호전달체계에서 kinase의 역할이 연구되면서 이것이 류마티스 관절염 환자의 여러 세포에서도 중요한 역할을 하며, 이를 차단할 경우 효과적인 면역억제를 유도할 수 있다는 것이 알려지게 되었다. 최근 류마티스 관절염에서 여러가지 신호전달물질을 표적으로 신약이 연구되고 있다. 이러한 약물은 엄밀히 말하면 생물학적 제제는 아니지만, 대개 저분자의 화학물질로 경구로 복용가능하여, 임상적으로 적용될 경우 매우 전망이 밝으므로 다루고자 한다.

류마티스 관절염에서 약제의 표적이 되는 신호전달경로의 분자들에 대해서 간략히 알아보면, spleen tyrosine kinase (SyK)는 tyrosine kinase의 일종으로 Fc γ 에 의해 활성화되는 B세포, 비만세포, 대식세포, 호중구 및 윤활막 세포 등의 세포의 조절에 관여한다. 이 단백질은 면역글로불린의 Fc γ 에 결합하는 수용체에 결합되어 있으며, 활성화되면 하부의 MAPKs (mitogen-activated protein kinases), PI3K, phospholipase C 를 활성화시켜 IL-6, 기질분해효소 등을 증가시킨다. Janus kinase (JAKs)는 세포막투과성 (transmembrane) 시토카인수용체에 결합되어 있으며, 이러한 수용체에 리간드가 결합하면 활성화되어서 하부의 STAT (signal transducer and activators of transcription)를 활성화시켜 전사인자로 작용하도록 한다. 현재 JAK1, JAK2, JAK3, TyK의 4가지 종류의 JAK이 알려져 있는데, 특히 JAK3는 조혈계통의 세포에 주로 발현하며 IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 수용체의 구성체인 공통감마사슬(common γ chain)의 신호전달에 매우 중요하다. p38 MAPK은 친염증성 시토카인의 생산에 중심이 되는 단백질로 다양한 세포의 자극이 p38을 활성화시켜서 TNF- α , IL-1, IL-6 등의 전사를 증가시킨다. 이러한 p38의 활성화

는 류마티스 관절염의 율활막에서 관찰된다[39]. 이러한 신호전달경로를 표적으로 하는 약제는 SyK inhibitor (R788), JAK3 inhibitor (CP-690,550), p38 MAPK inhibitor (VX-702) 등이며, 류마티스 관절염에서 현재 모두 2상 임상시험결과가 발표되었다.

먼저 SyK inhibitor인 R788의 2상 임상시험에서는 189명의 활동성 류마티스 관절염 환자를 대상으로 12주간 위약대조, 이중맹검 연구를 하였다. 100 mg과 150 mg 하루 2회 복용군에서 50 mg 복용군 및 위약에 비해서 12주째 ACR20 반응이 우월하였다(65% 와 72% 대 38%, 32%, 각각 $P < 0.01$). ACR70 반응도 100 mg 및 150 mg 복용군에서 33%, 40%로 나타나 우수한 효과를 보였다. 부작용으로는 용량의존적으로 설사 등의 위장관계 부작용, 호중구감소증 등이 있었다[40].

JAK3 inhibitor인 CP-690,550은 2상 시험에서 총 264명의 환자를 대상으로 위약군과 5 mg군, 15 mg군, 30 mg군으로 나누어서 하루 2번씩 6주간 복용하였을 때 ACR20 반응은 위약군의 29.2%에 비해서, 각각 70.5%, 81.2%, 76.8%로 나타나서 아주 우수한 효과를 보였다. 가장 흔한 부작용은 두통과 구역이고, 감염은 30.4%에서 발생하였으나 위약군의 26.2%와 비교하여 크게 증가되지는 않았다. LDL 콜레스테롤 및 HDL 콜레스테롤, 크레아티닌이 약간 상승하였다[41]. 이러한 2상 시험결과를 바탕으로 현재 3상 임상시험이 진행 중이다.

p38 MAPK inhibitor인 VX-702의 경우 중등도나 심한 활성도의 류마티스 관절염 환자를 2개의 12주간의 위약대조 이중맹검 2상 임상시험이 시행되었다. 그 중 하나인 VeRA 연구는 313명의 환자를 대상으로 하여 위약 및 5 mg, 10 mg 2개 용량의 VX-702를 투약하였고, 또다른 연구인 304연구에서는 117명의 환자를 대상으로 위약 및 매일 10 mg 군, 주 2회 10 mg 군 용량의 VX-702를 메토티렉세이트와 함께 투여하였다. 12주째 연구결과 VeRA 연구에서는 ACR20 반응이 10 mg군, 5 mg군, 위약군에서 각각 40%, 36%, 28%로 나타났고, 304연구에서는 매일 10 mg 복용군, 주 2회 10 mg 복용군, 위약군에서 각각 40%, 44%, 22%로 나타났다. 전반적인 이상반응의 빈도는 위약군과 비

교하여 유사하였으며, VeRA 연구에서는 심각한 감염증이 위약군에 비해 많이 발생하였지만(투여군 2.4% 대 위약군 0%), 304연구에서는 그렇지 않았다(투여군 2.6% 대 위약군 4.9%)[42]. 전반적으로 검토해보면 VX-702의 경우는 임상적인 효과는 뚜렷하지 않았고, 용량 의존적인 부작용이 보여 향후 임상적인 전망이 밝지는 않다.

결론적으로 세포의 신호전달체계의 하부(예, p38)를 표적으로 하는 경우는 현재까지는 그다지 성공적이지는 않지만 좀 더 상부의 tyrosine kinase (예, SyK, JAK3)를 차단하는 것은 전망이 밝다고 할 수 있다. 아마도 3상 연구가 이루어지면 조만간 효과가 뛰어난 경구용 약제가 탄생할 것으로 기대된다.

결론

생물학적 제제는 생물학적인 방법을 이용하여 만들어진, 생물체에 존재하는 수용체나 리간드에 대한 항체나 길항제로, 현재 TNF- α 및 IL-6 등의 시토카인의 억제제가 류마티스 관절염에 임상적으로 매우 효과적이라는 것이 입증되어 이를 이용한 약제가 널리 쓰이고 있다. 또한 다른 기전인 T 세포의 이차 신호 억제 및 B 세포 제거 등을 이용한 약물들도 임상적으로 효과가 증명되었으며 TNF 억제제에 효과가 없는 류마티스 관절염 등을 대상으로 사용되고 있다. 이러한 약제들의 적응증 및 용법, 부작용 등을 잘 파악하여 사용하는 것이 필요하다. 현재 최적의 치료법에 대한 임상적 연구가 지속되고 있다. 또한 경구복용이 가능한 면역세포의 신호전달물질을 표적으로 한 표적치료가 최근 연구 개발되고 있으며 향후 임상에 이용될 가능성이 높다.

핵심용어: 류마티스 관절염; 시토카인; B세포 제거; 2차 신호; 키나아제 억제제

Acknowledgements

This study was supported by a grant of the Korea Healthcare technology R&D Project, Ministry for Health and Welfare, Republic of Korea (A084794).

REFERENCES

- Center for Biologics Evaluation and Research. "What is a biological product?". U.S. Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CBER/ucm133077.htm>. Accessed 2010-1-10.
- Stone JH. Overview of biologic agents in the rheumatic diseases. Uptodate. <http://www.uptodateonline.com/online/content/topic.do?topicKey=treatme/11280>. Accessed 2010-1-10.
- Moreland LW. Cytokines as targets for anti-inflammatory agents. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1182: 88-96.
- Kukar M, Petryna O, Efthimiou P. Biological targets in the treatment of rheumatoid arthritis: a comprehensive review of current and in-development biological disease modifying anti-rheumatic drugs. *Biologics* 2009; 3: 443-457.
- Song JS. Review of Tumor Necrosis Factor Inhibitors on Rheumatoid Arthritis. *J Korean Rheum Assoc* 2007; 14: 1-14
- Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, Smolen J, Emery P, Harriman G, Feldmann M, Lipsky P. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet* 1999; 354: 1932-1939
- Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Weisman M, Emery P, Feldmann M, Harriman GR, Maini RN; Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594-602.
- Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, Martin Mola E, Pavelka K, Sany J, Settas L, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S, Sanda M; TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 675-681.
- Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, Fischkoff SA, Chartash EK. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1400-1411
- St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, Keystone E, Schiff M, Kalden JR, Wang B, Dewoody K, Weiss R, Baker D; Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3432-3443.
- Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, Sharp J, Perez JL, Spencer-Green GT. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 26-37.
- Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, Singh A, Pedersen RD, Koenig AS, Freundlich B. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008; 372: 375-382.
- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 2275-2285.
- Guidelines for treatment of latent tuberculosis in patients treated with TNF-alpha blockers. Korea Food and Drug Administration. <http://www.kfda.go.kr/index.kfda?mid=70&pageNo=4&cd=147&cmd=v&seq=4281>. Accessed 2010-1-10.
- Chung SJ, Kim JK, Park MC, Park YB, Lee SK. Reactivation of hepatitis B viral infection in inactive HBsAg carriers following anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *J Rheumatol* 2009; 36: 2416-2420.
- Kim YJ, Bae SC, Sung YK, Kim TH, Jun JB, Yoo DH, Kim TY, Sohn JH, Lee HS. Possible reactivation of potential hepatitis B virus occult infection by tumor necrosis factor-alpha blocker in the treatment of rheumatic diseases. *J Rheumatol* 2010; 37: 346-350.
- Charpin C, Guis S, Colson P, Borentain P, Mattéi JP, Alcaraz P, Balandraud N, Thomachot B, Roudier J, Gérolami R. Safety of TNF-blocking agents in rheumatic patients with serology suggesting past hepatitis B state: results from a cohort of 21 patients. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R179
- Vassilopoulos D, Apostolopoulou A, Hadziyannis E, Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Koskinas J, Manesis EK, Archimandritis AI. Long-term safety of anti-TNF treatment in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1352-1355.
- Setoguchi S, Solomon DH, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Glynn RJ, Cook EF, Carney G, Schneeweiss S. Tumor ne-

- crisis factor α antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2757-2764.
20. Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2886-2895.
 21. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: R45.
 22. Genovese MC, Cohen S, Moreland L, Lium D, Robbins S, Newmark R, Bekker P; 20000223 Study Group. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1412-1419.
 23. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, Woodworth T, Alten R; OPTION Investigators. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 987-997.
 24. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, Alecock E, Lee J, Kremer J. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1516-1523.
 25. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Murata N, van der Heijde D, Kishimoto T. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1162-1167.
 26. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Li T, Ge Z, Becker JC, Westhovens R. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144: 865-876.
 27. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, Birbara C, Box J, Natarajan K, Nuamah I, Li T, Aranda R, Hagerty DT, Dougados M. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor- α inhibition. *N Engl J Med* 2005; 353: 1114-1123.
 28. Maxwell L, Singh JA. Abatacept for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4): CD007277.
 29. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, Keystone EC, Loveless JE, Burmester GR, Cravets MW, Hessey EW, Shaw T, Totoritis MC; REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2793-2806.
 30. Keystone E, Emery P, Peterfy CG, Tak PP, Cohen S, Genovese MC, Dougados M, Burmester GR, Greenwald M, Kvien TK, Williams S, Hagerty D, Cravets MW, Shaw T. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 216-221.
 31. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Kyburz D, Möller B, Dehler S, Revaz S, Dudler J, Gabay C; Physicians of the Swiss Clinical Quality Management Program for Rheumatoid Arthritis. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1417-1423.
 32. Chatzidionysiou K, Carli CC, Van Vollenhoven RF. Rituximab versus anti-TNF in patients who previously failed one or more anti-TNFs in an observational cohort: The SARASTRA study (Abstract). Presented at the 2009 EULAR scientific meeting, Stockholm, Sweden.
 33. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, van Vollenhoven R, Bathon J, Dougados M, Baldassare A, Ferraccioli G, Chubick A, Udell J, Cravets MW, Agarwal S, Cooper S, Magrini F. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3896-3908.
 34. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 25-32.
 35. Fleischmann RM. Progressive multifocal leukoencephalopathy following rituximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3225-3228.
 36. Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, Laubach J, Bawn SD, Gordon LI, Winter JN, Furman RR, Vose JM, Zelenetz AD, Mamtani R, Raisch DW, Dorshimer GW, Rosen ST, Muro K, Gottardi-Littell NR, Talley RL, Sartor O, Green D, Major EO, Bennett CL. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* 2009; 113: 4834-4840.
 37. http://www.gsk.com/media/pressreleases/2009/2009_us_pressrelease_10047.htm. Accessed 2010-7-30.
 38. http://www.roche.com/media/media_releases/med-cor-2010-03-08.htm. Accessed 2010-7-30.
 39. Cohen S, Fleischmann R. Kinase inhibitors: a new approach to rheumatoid arthritis treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 330-335.

40. Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, Coombs JH, Fletcher MP, Gruben D, Krishnaswami S, Burgos-Vargas R, Wilkinson B, Zerbini CA, Zwillich SH. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1895-1905.
41. Damjanov N, Kauffman RS, Spencer-Green GT. Efficacy, pharmacodynamics, and safety of VX-702, a novel p38 MAPK inhibitor, in rheumatoid arthritis: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1232-1241.
42. Weinblatt ME, Kavanaugh A, Burgos-Vargas R, Dikranian AH, Medrano-Ramirez G, Morales-Torres JL, Murphy FT, Musser TK, Straniero N, Vicente-Gonzales AV, Grossbard E. Treatment of rheumatoid arthritis with a Syk kinase inhibitor: a twelve-week, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3309-3318.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 현재 류마티스 관절염의 치료제로 사용 중인 생물학적 제제에 관한 서론적 소개와 다양한 시토카인 억제제 및 T세포와 B세포 억제제에 대한 임상적인 사용 방법, 효능 및 부작용에 대해서 상세하게 기술하고 있다. 또한 최근 개발 중인 면역세포들의 신호전달체계를 표적으로 치료에 응용하는 약물들에 대해서도 기술하고 있다. 생물학적 제제는 류마티스 관절염의 병태생리의 과학적 근거를 배경으로 개발된 최초의 치료제로 류마티스 관절염의 진료 지침을 획기적으로 바꾸고 있다. 다양한 종류의 생물학적 제제들이 임상에 사용됨에 있어 약제의 정확한 사용이 요구되는 시점에 본 논문의 약제의 효능, 사용방법, 부작용 등에 관한 자세한 기술이 실제 임상에 많은 도움을 줄 것으로 기대된다. 현재 다양한 생물학적 제제에 대한 국제 임상연구가 많이 이루어지고 있다. 인종별로 치료제에 대한 효과나 부작용에 차이가 있는만큼 생물학적 제제에 대한 국내 임상연구가 많이 이루어져 국내 환자에 대한 데이터가 공유되기를 바란다.

[정리: 편집위원회]