

## 류마티스관절염 환자에서 Abatacept의 장기간 안전성과 효과

이 창 근

울산대학교 의과대학 서울아산병원 류마티스내과

### Long Term Safety and Efficacy of Abatacept in Patients with Rheumatoid Arthritis

Chang-Keun Lee

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine,  
University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea*

류마티스관절염 치료에 생물학적 치료제가 사용된지도 벌써 10여 년이 지나면서 많은 임상적인 경험과 연구 결과들이 축적되고 있다. 현재 국내에도 3개의 항 tumor necrosis factor (TNF)제제, rituximab, abatacept, tocilizumab 등이 류마티스관절염 치료에 사용 중이다. 국내에서는 항 TNF 제제들은 항 류마티스 약제에 반응이 불충분한 환자들에게 일차적으로 투여되며 다른 생물학적 제제들은 항 TNF 제제에 효과가 없는 환자들에게 이차 약제로 투여되고 있다.

Abatacept는 정주로 투여되며 다른 생물학적 제제와는 달리 독특한 작용 기전을 가지고 있다. Abatacept는 T세포에 발현되는 CTLA-4의 세포 외 영역구조와 변형된 인간 면역글로블린 IgG1 Fc 부분이 결합된 합성 단백질이다 (1,2). 이 합성 단백질은 항원 전달 세포가(antigen presenting cell) T세포와 반응할 때 costimulatory molecule을 조절한다. Abatacept는 첫 정주 투여 후 2, 4주 후 투여 되며 이후 매 4주마다 투여 된다. 보통 10 mg/kg 용량을 사용한다(<60 kg 500 mg, 60~100 kg 750 mg, >100 kg 1,000 mg). 비교적 짧은 시간인 30분 내로 투여되며 투여 반응이 적어 예비 투약(premedication)이 필요없다 (3,4).

몇몇 실험실 및 동물 연구에서 abatacept는 CD4+T 세포의

기능 조절, 염증성 시토카인 감소, 자가항체 및 금속단백 분해효소(metalloproteinase)의 감소, 조절 T 세포의 기능 회복 등을 유발한다 (5-7). 또한 abatacept는 파골세포의 전구 세포에 직접 결합하여 파골세포 분화를 억제함으로써 골미란 감소를 유도한다 (8). 또한 abatacept의 변형된 Fc 부분은 항체 의존성 세포 독성이나 보체 의존성 세포 독성을 유발하지 않는 것으로 알려져 있다 (9).

Abatacept는 여러 임상 연구를 통해 methotrexate (MTX) inadequate response (IR) 환자들과 TNF IR 환자들에서 효과가 입증되었다. AIM 연구는 무작위, 이중 맹검, 다 기관 3상 연구로써 MTX IR 환자 652명에서 abatacept와 위약의 효과를 비교하였다. 6개월에 ACR 20 (68% vs 40%)은 위약보다 높았으며 1년 후에도 효과는 유지되었다(73% vs 40%). ACR 50, ACR70도 위약보다 높았으며 HAQ (health assessment quality)의 호전도 위약보다 우수하였다 (10). ATTEST 연구는 MTX IR 환자 군에서 위약, infliximab, abatacept의 효과를 비교하였다. 6개월째 두 생물학적 제제가 위약에 비해 DAS28 (ESR) 호전이 우수하였으며 1년째 DAS28 (ESR) 관해율은 abatacept군에서 18.7%, infliximab 군에서 12.2%였다 (11). ATTAIN 연구는 무작위, 이중 맹검, 다 기관 연구로서 393명의 TNF IR 환자에서 abatacept

<Received : April 1, 2013, Accepted : April 8, 2013>

Corresponding to : Chang-Keun Lee, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, 88, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea. E-mail : cklee@amc.seoul.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2013 by The Korean College of Rheumatology

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

와 위약의 효과를 비교하였다. 6개월에 abatacept 투여 군에서 ACR 20 (50% vs 20%), ACR50 (20% vs 4%), ACR 70 (10% vs 2%) 반응률을 보여 위약보다 우수한 효과를 나타내었다 (12).

AGREE 연구에서는 항 류마티스 약제를 사용하지 않았던 초기 류마티스관절염 환자들에서 MTX 단독 군보다 MTX+Abatacept 군에서 1년 쯤 DAS28 (CRP) 관해율이 (23% vs 41%) 훨씬 높음이 발표되었다. 하지만 현재까지 이러한 초기 류마티스관절염 환자에서는 abatacept 사용이 허가되고 있지는 않다 (13).

대부분의 임상 연구에서(AIM, ATTAİN, ATTEST) abatacept 부작용은 55~80%이며 두통과 오심이 가장 많은 부분을 차지하고 있다. 약물주입 이상반응은 7.7/100 patient-year (PY)로 다른 생물학적 제제보다 낮은 것으로 보고되고 있다. 감염률은 3.2%~89.4%로 보고되고 있으며 심각한 감염은 0.01%~7.8% 또는 1.8~5/100 PY로 보고되고 있다. 이는 다른 생물학적 제제에 비해 낮으며 특히 infliximab, tocilizumab, certolizumab에 비해 아주 낮게 나타난다 (14).

Abatacept는 장기간 연구에서 높은 약물 유지율(drug retention rate)을 나타내고 있다. AIM 연구의 5년 연장 연구에서는 70%의 약물 유지율을 보였으며, ACR 20/50/70 반응률은 84%/61%/40%였다 (15). TNF IR 환자를 대상으로 한 ATTAİN 연구의 5년 연장 연구에서도 50%의 약물 유지율을 나타내었고 DAS28 (ESR) 관해율은 25.7%였다 (16).

지난 2월호에 심 등은 한국인 류마티스관절염 환자에서 abatacept의 장기간 안전성과 유용성에 대한 다 기관 개방표지 시험 결과를 발표하였다 (17). 이번 연구는 MTX에 반응이 불충분한 국내 류마티스관절염 환자를 대상으로 6개월 간 진행되었던 무작위, 다 기관, 이중 맹검 연구의 4년 연장 연구이다. 총 105명의 MTX IR 환자들이 연장 연구에 포함되었으며 평균 류마티스관절염의 이환 기간은 9.6년이었다. ACR 20/50/70 반응률은 84%, 67%, 39%였으며 DAS28 (CRP) 관해율은 35.5%였다. 약물 유지율은 82.9%였다. 이상 반응은 95.2%였으며 대부분 nasopharyngitis, urinary tract infection, upper respiratory tract infection으로 연구자에 의해 abatacept와 관련이 있다고 보고된 경우는 42.9%였다. 결핵은 한 환자에서 발생하였다. 연장 연구 기간 동안 이전 연구와 비교하여 새로운 이상 반응은 관찰되지 않았다. 저자들은 앞에서 고찰한 abatacept의 전 세계 임상 연구와 비교하여 ACR 20/50/70 반응률, DAS28 (CRP) 관해율, 약물 유지율이 비슷하게 관찰되어 abatacept는 한국인 류마티스관절염 환자에게 효과적이며 안정적으로 사용될 수 있음을 보고하였다. 본 논문은 전 세계 임상 연구에 비해 상대적으로 환자 수가 적다는 제한 점이 있지만 한국인을 대상으로 한 생물학적 제제의 다 기관 연장 연구였다는 점과 잘 짜인 연구 방법과 다양한 일차 연구 목표를 설정하여 여러 각도에서 약물 반응을 관찰하였다

는 점에서 아주 의미가 있다고 생각한다.

현재 사용되는 대부분의 생물학적 제제는 MTX IR 환자에서 사용 허가를 받고 있다. 생물학적 제제의 head to head 비교 연구가 없고 연구간 최종 목표 설정, 연구 대상, 연구 방법이 서로 조금씩 달라 직접적인 비교가 어렵다. 또한 MTX-IR의 정의도 MTX 사용 기간, 총 용량, 다른 질병의 동반 유무 등 치료하는 연구자의 주관이 많이 관여되어 더욱 더 비교 연구를 힘들게 하고 있다. 따라서 생물학적 제제의 효과 비교 연구는 MTX naïve 환자 군에서 시행하는 것이 훨씬 정확하다고 판단된다. 이러한 제한 점에도 불구하고 지난 10년간 생물학적 제제의 MTX-IR 환자에서의 임상 연구 결과를 보면 효과 면에서는 대동소이함을 잘 알 수 있다. MTX naïve 환자에서의 생물학적 제제 비교 연구에서도 제제의 효과는 비슷함이 밝혀졌다. 따라서 MTX IR 혹은 naïve 환자에서 생물학적 제제들을 사용할 때는 임상적으로 거의 비슷한 효과를 기대할 수 있다. 그러므로 어떤 생물학적 제제를 선택할 지는 제제의 효과보다는 안정성, 높은 약물 유지율, 환자의 사용 편의성 등에 의해 결정되어야 한다. 하지만, 국내에서는 장기간 연구를 통한 생물학적 제제의 안정성과 효과에 대한 자료가 부족한 실정이다. 생물학적 제제를 사용하는 환자들에 대한 등록체계의 구축과 추적 관찰이 절실히 요구된다.

정맥 주사 혹은 피하 주사의 선택은 환자의 선호도에 의해 결정되지만 국내에서는 주사 처방료가 현실화되어 있지 않고 주사실 유지에 많은 비용이 소모되기 때문에 피하 주사 처방이 선호되고 있다. Abatacept는 정맥 주사용으로 개발되었지만 최근 연구에서 피하 주사(125 mg weekly)도 adalimumab과 비교하여 ACR 20 (64.8% vs 63.4%) 반응률, 골 미란 억제 정도가 MTX naïve 혹은 IR 군에서 비슷함이 증명되어 피하 주사로도 사용이 가능하게 되었다 (18).

생물학적 제제를 사용하는 또 다른 중요한 이유는 방사선조건에서 골 미란을 억제하는 효과이다. AIM 연구에서 abatacept+MTX군은 MTX 단독 군보다 45% 골 미란을 감소시켰다 (10). 이는 항 TNF제제의 평균적인 골 미란 억제 효과인 90%보다는 적은 것이다 (19). 이러한 차이는 항 TNF제제 연구에서는 골 미란 억제 측정에 van der Heijde index를 사용하였고 abatacept 연구에서는 van der Heijde index보다 골 미란 측정이 적게 되는 Genant-modified Sharp van der Heijde index를 사용하였다는 차이가 있지만 일반적으로 abatacept는 골 미란 억제 작용이 낮다고 보고되고 있다. MTX naïve 환자들을 대상으로 한 AGREE 연구에서 abatacept+MTX군은 1년 후 61%에서 방사선조건상 진행이 없었지만 MTX 단독 군에서는 53%에서 방사선조건상 진행이 없어 단지 8%의 차이만 보였다. 지난 2월호에서 심 등은 abatacept의 골 미란 억제 효과를 한국인에게서 연구하지 않았는데 이는 아쉬운 점이다.

결론적으로 지난 호에 발표된 심 등의 연구는 국내 류마티스관절염 환자들에게 abatacept의 효과와 안정성을 다

기관 연구를 통해 오랜 기간 동안 관찰하였다는 점에 큰 의미가 있으며 국내 임상 연구에 있어서 하나의 전향점이 되었다고 생각된다. 앞으로는 국내의 많은 기관들이 참여하는 다 기관 이중 맹검 임상 연구가 활발히 진행되어 한국인 류마티스관절염 환자에서 치료제의 안정성과 효과를 검증할 수 있기를 기대해 본다.

### 참고문헌

- Korhonen R, Moilanen E. Abatacept, a novel CD80/86-CD28 T cell co-stimulation modulator, in the treatment of rheumatoid arthritis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009;104:276-84.
- Fiocco U, Sfriso P, Oliviero F, Pagnin E, Scagliori E, Campana C, et al. Co-stimulatory modulation in rheumatoid arthritis: the role of (CTLA4-Ig) abatacept. *Autoimmun Rev* 2008;8:76-82.
- Yazici Y, McMorris BJ, Darkow T, Rosenblatt LC. Patient and physician perception of the infusion process of the biologic agents abatacept, infliximab, and rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:907-13.
- Kushnir M, Ashurova A, Shriky R, Swearingen C, Yazici Y. Infliximab, abatacept and rituximab use in the treatment of rheumatoid arthritis in the real world: view from the infusion unit. *Ann Rheum Dis* 2010;69 Suppl 3:675.
- Kuhns MS, Epshteyn V, Sobel RA, Allison JP. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) regulates the size, reactivity, and function of a primed pool of CD4+ T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:12711-6.
- Knoerzer DB, Karr RW, Schwartz BD, Mengle-Gaw LJ. Collagen-induced arthritis in the BB rat. Prevention of disease by treatment with CTLA-4-Ig. *J Clin Invest* 1995; 96:987-93.
- Álvarez-Quiroga C, Abud-Mendoza C, Doníz-Padilla L, Juárez-Reyes A, Monsiváis-Urenda A, Baranda L, et al. CTLA-4-Ig therapy diminishes the frequency but enhances the function of Treg cells in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Immunol* 2011;31:588-95.
- Axmann R, Herman S, Zaiss M, Franz S, Polzer K, Zwerina J, et al. CTLA-4 directly inhibits osteoclast formation. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1603-9.
- Davis PM, Abraham R, Xu L, Nadler SG, Suchard SJ. Abatacept binds to the Fc receptor CD64 but does not mediate complement-dependent cytotoxicity or antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J Rheumatol* 2007;34: 2204-10.
- Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144: 865-76.
- Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1096-103.
- Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005;353:1114-23.
- Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1870-7.
- Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD008794.
- Westhovens R, Kremer JM, Moreland LW, Emery P, Russell AS, Li T, et al. Safety and efficacy of the selective costimulation modulator abatacept in patients with rheumatoid arthritisreceiving background methotrexate: a 5-year extended phase IIB study. *J Rheumatol* 2009;36:736-42.
- Genovese M, Schiff M, Luggen ME, Le Bars M, Becker JC, Aranda R, et al. Safety, efficacy and health-related quality of life (HRQoL) through 5 years of abatacept (ABA) treatment in patients with rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor (TNF) therapy. *Ann Rheum Dis* 2010;69 Suppl 3:385.
- Shim SC, Park SH, Bae SC, Choe JY, Song YW, Mitra P, et al. Long-term safety and efficacy of abatacept in koreans with rheumatoid arthritis. *J Rheum Dis* 2013;20:30-9.
- Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Zhao C, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIB, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum* 2013;65:28-38.
- Keystone E. Recent concepts in the inhibition of radiographic progression with biologics. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:231-7.