

류마티스 관절염과 치료제 시장

(재)범부처신약개발사업단 김동민 전문위원

1. 질환 개요

류마티스 관절염은 하나 또는 여러 부위의 관절에 작용하는 만성 염증성 질환으로 통증, 부어 오름, 관절 변형, 기능장애를 일으키며, 자가면역 현상이 주요 기전으로 알려져 있다. 또한 이는 관절 외 증상으로 빈혈, 건조증후군, 피하결정, 피부 궤양 등 전신을 침범할 수 있는 질환이다.

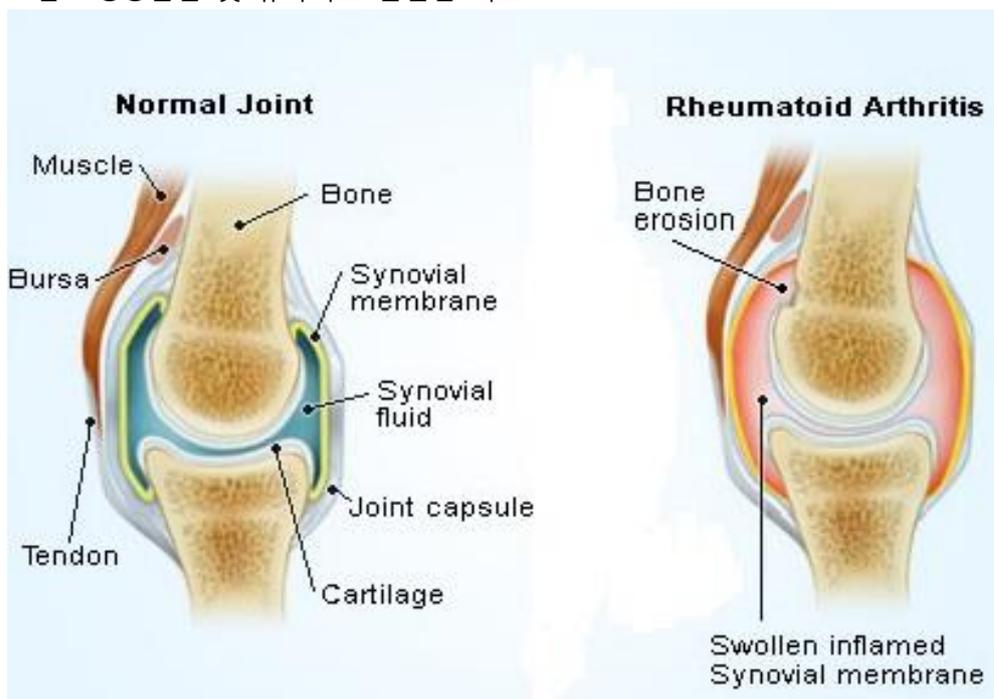
2. 증상

관절안의 활막(Synovial membrane)에 염증이 생기면서 혈액 내 백혈구가 모여들고 결과적으로 관절액(joint fluid)이 증가하여 관절의 부음현상(Swollen)이 나타난다. 이때, 통증을 동반하게 되고 염증이 지속되며 관절의 모양이 변형되고 관절을 움직이는데 장애가 발생된다.

일반적 증상으로는 침범된 관절의 강직, 운동장애, 압통 그리고 관절 종창 등이 있다. 류마티스 관절염은 손, 손목, 무릎, 발, 발목 등에 나타나며 다양한 임상양상을 나타낸다.

관절 외 증상으로는 피로감, 전신 허약감, 체중감소, 식용부진과 같은 전신증상이 환자의 2/3에서 활막염이 나타나기 전에 경험되고, 류마티스 결절은 환자의 20~35%에서 발생한다. 또한 각막 결막염의 형태로 안구에 침범하여 안구건조, 이물감을 호소하며 각막 상피세포의 손상이 환자의 10~35%에서 나타난다. 그 외 증상으로 류마티스 혈관염, 심혈관계 질환, 호흡기계 질환, 신경계 질환 등이 있다.

그림1. 정상관절 및 류마티스 관절염 비교



3. 진단

류마티스 관절염을 진단하는 기준으로 1987년 제정된 미국류마티스학회(ACR: American college of Rheumatology)의 표준진단 기준이 널리 사용되었으며, 진단기준은 다음과 같았다.

표1. 1987년 제정 류마티스 관절염 표준진단 기준 (ACR)

구분	진단
1) 아침강직여부 2) 세 개 관절 이상에서 관절염 발생 3) 관절염의 수지 발생 4) 관절염의 좌우 대칭적 발생 5) 류마티스 결절(Rheumatoid nodules) 존재 6) 혈청 류마티스 인자(rheumatoid factor) 양성 7) 방사선학적 변화	7개 항목 중 4가지 기준에 부합하고, 1~4번 항목의 경우 6주 이상 지속될 시 류마티스 관절염으로 진단

하지만 본 진단 방법은 조기 류마티스 관절염 환자를 진단하는 것으로는 적합하지 않아 2010년 ACR/EULAR(European League Against Rheumatism) 에 의하여 류마티스 관절염 환자를 진단하는 기준이 개정되어 사용되고 있으며, 그 진단기준은 아래와 같다.

1) 해당환자군

가. 최소 한 개 관절에 활액막염(synovitis) 존재

나. 활액막염이 류마티스 관절염이 아닌 다른 질환에 의해 생긴 것이 설명되지 않는 환자

2) 진단기준: 1)의 가와 나 항목을 충족하는 환자 중 아래 기준의 점수를 매겨 총 10점 중 6점 이상에 해당하는 환자

표2. 2010년 개정 류마티스 관절염 표준진단 기준 (ACR/EULAR Collaborative Initiative)

대분류	소분류	점수
관절	대관절 1개 포함	0
	대관절 2~10개 포함	1
	소관절 1~3개 포함	2
	소관절 4~10개 포함	3
	10개 이상 관절(소관절 1개이상) 포함	5
혈액검사	류마티스인자(RF) 및 항CCP항체(ACPA) 검사결과 negative	0
	RF 및 ACPA 검사결과 low-positive	2
	RF 및 ACPA 검사결과 low-positive	3
급성기반응물질	C-반응성 단백질(CRP) 및 적혈구침강속도(ESR) 정상	0
	CRP 또는 ESR 비정상	1
증상 지속 기간	6주 미만	0
	6주 이상	1

4. 검사

류마티스 관절염의 확진, 증상의 정도, 증상의 예후확인, 약물 부작용 발견 및 합병증 조기발견을 위해 다음의 검사를 진행한다.

표3. 류마티스 관절염의 검사

검사항목	내용
류마티스인자(RF) 검사	RF는 RA환자의 80%에서 양성으로 나온다. 또한 RF가 높은 사람은 관절손상이 심한 경향이 있다. 다만, 정상인의 5%는 양성으로 나올 수 있어 RF 양성을 RA 확정으로 단정 지을 수는 없다.
일반혈액검사	빈혈, 백혈구, 혈소판 수치, 간기능, 신장기능 등을 검사하며, 치료제의 부작용이나 다른 장기의 침범에 대해 감시한다.
CRP 및 ESR 검사	염증의 정도를 평가하는 혈액검사이다.

5. 치료약물

어떠한 약제도 류마티스 관절염을 완치시키는 약물은 현재 없으며, 다만 류마티스 관절염의 치료는 통증과 부종 등 증상을 호전시키거나 병의 진행을 늦추는 작용을 하는 제제들이 사용되고 있다.

1) 비스테로이드 항염제(NSAIDs)

통증 및 염증을 가라앉히는 목적으로 사용된다. 진통 효과는 24시간 이내 주로 나타나며, 항염 효과는 7일이 지나서 보통 나타난다. NSAIDs는 100여종 이상의 약물이 시판되어 있어, 각 약물 별 효과 및 부작용이 다양하고 개인차가 발생한다. 대표적 부작용으로는 장기복용에 따른 위장장애, 신기능 감소 등이 있다.

2) 스테로이드제

현존 약제 중 강력하고 효과적인 염증 억제제로서 짧은 시각 내에 염증과 통증을 감소시키지만, 장기적 사용에 따른 부작용 우려에 따라 질환 초기 또는 악화시기에 단기간 사용한다. 대표적 부작용으로 고혈압, 당뇨, 소화성궤양 등이 있다.

3) 항류마티스제(DMARDs; Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug)

DMARDs는 직접적인 진통효과는 없지만, 관절손상이 일어나기 전에 시작하여 질병의 진행속도를 늦추기 위해 장기간에 걸쳐 사용한다. 장기간 의약품 사용에 따른 부작용을 감시하기 위해 정기적인 혈액검사를 실시한다.

표4. DMARDs 대표약물

약물	특징
Methotrexate (MTX)	· 약물효과가 빠르며 주1회 복용으로 투여가 간편하다. · 경구 복용 또는 주사(SC 또는 IM) 투여, 점진적 용량 증가.
Sulfasalazine	· 매일 경구로 복용
Anti-malarial drugs	· 매일 경구로 복용, 효과개선까지 장시간 걸리지만 부작용 적음
기타	Leflunomide, gold salt, bucillamine, azathioprine, D-penicillamine, cyclosporine, minocycline 등

4) TNF-억제제(TNF inhibitor; Tumor Necrosis Factor inhibitor)

TNF는 류마티스 관절염의 염증 유도 물질 중 하나로 DMARDs에 반응하지 않는 난치성 류마티스 관절염 환자에 많이 사용되는 생물학적 제제이다. 이 약물은 좀 더 나은 효과를 위해 기 사용하던 약물과 병용하기도 한다. 피하주사제로 etanercept, adalimumab, golimumab 이 있고 정맥주사제로 infliximab이 시판되어 사용되고 있다.

5) 리툽시맙(Rituximab; 항 CD20 단클론항체)

다수의 국가에서 주로 TNF-억제제에 반응이 불충분한 중증도 내지 중증 활성형 류마티스 관절염에 사용되고 있다.

6) 토실리주맙(Tocilizumab; 항 IL-6 수용체 단클론 항체)

염증반응 및 파골세포 분화 등에 기여하는 중요 염증매개물질인 IL-6의 수용체를 억제하는 약물로 DMARDs에 대하여 불내성인 중증도 내지 중증의 활동성 류마티스 관절염 치료에 사용되고 있다.;

7) 아바타셉트(Abatacept; CTLA-4 면역글로블린 융합단백질)

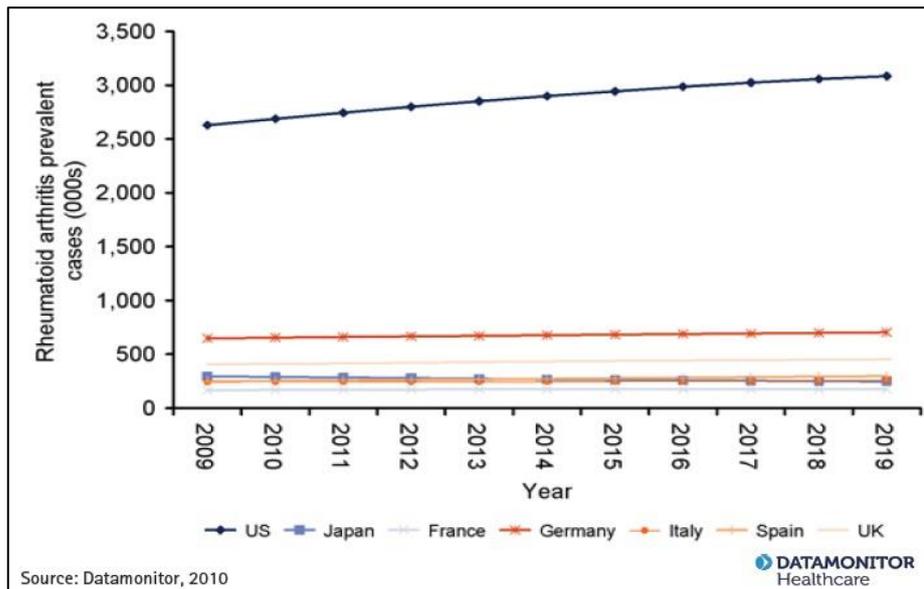
본 제제는 CTLA-4의 세포 외 구획과 면역글로빈의 Fc를 융합하여 제조되어, 중등증 ~ 중증의 활동성 류마티스 관절염 환자에 사용되고 있다.

6. 시장전망

1) 역학

2010년 주요 7개 국가(미국, 일본, 영국, 독일, 스페인, 이탈리아, 프랑스)기준 RA를 갖고 있는 환자는 4.6 million 명으로 추정되고 있으며, 이들 중 60% 이상은 여성이다. 또한 이들의 56%는 미국에서 발견되고 있다. 노령화 사회가 지속되면서 RA환자는 2020년까지 지속적으로 증가될 것이 예상된다.

그림2. 2009 ~ 2019년 주요 7개국의 RA 발생건수 예측

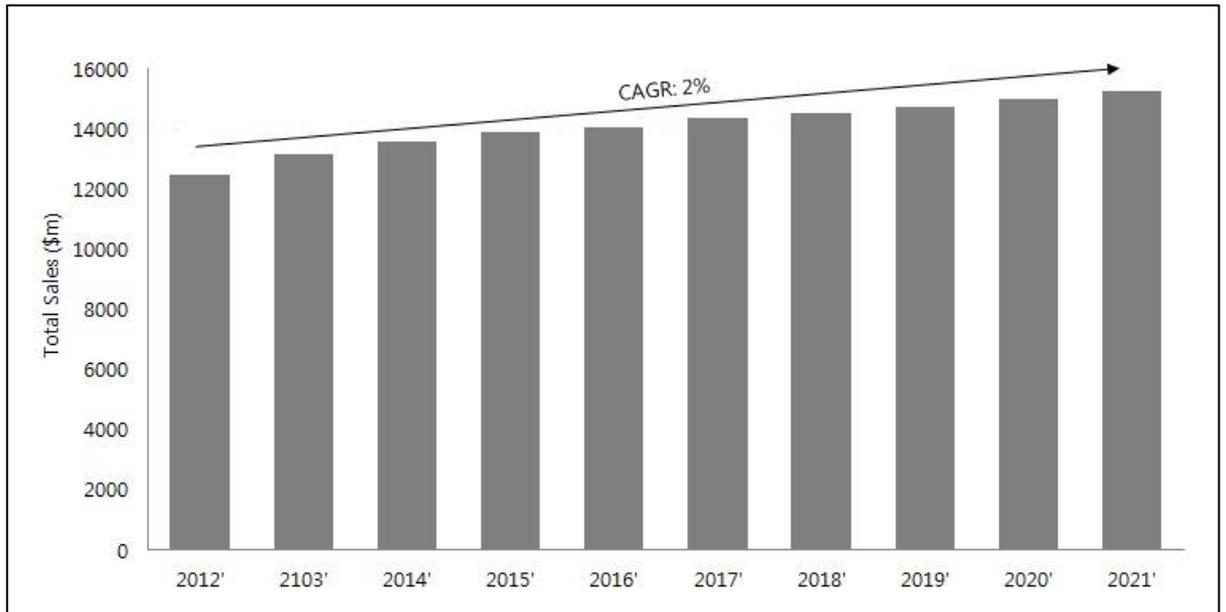


*자료출처: Datamonitor Healthcare

2) 시장성장

주요 7개국의 류마티스 관절염 시장은 2012년 기준 12,444(\$m)이며, 2021년 15,237(\$m)에 도달할 것으로 예측되고 있다.

그림3. 류마티스 관절염 시장예측

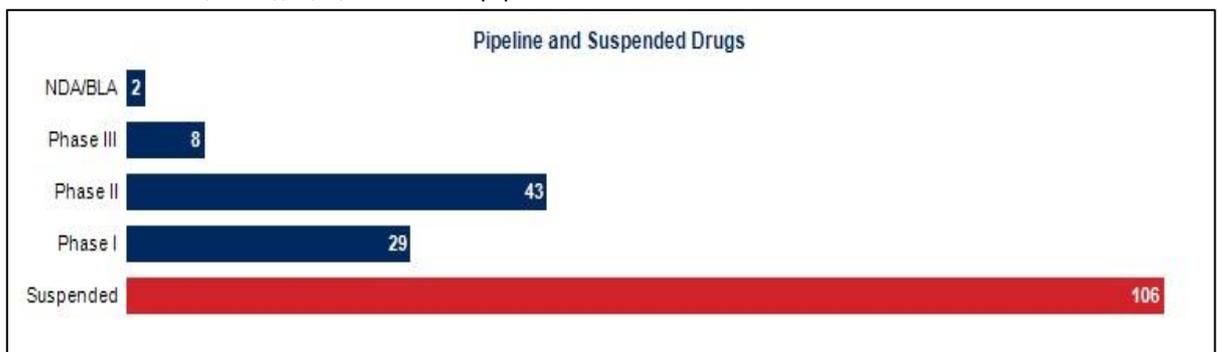


*자료출처: Datamonitor Healthcare

3) Pipeline 분석

현재 80여개의 임상시험이 진행 중에 있으며, 그 중 8개는 임상 Ⅲ상을 진행하고 있다. 또한 100개 이상의 임상이 중단 중에 있다.

그림 3. 임상단계 별 류마티스 관절염 pipeline



*자료출처: Datamonitor Healthcare

주요한 임상현황은 아래와 같다.

표5. 류마티스 관절염 임상시험의 주요 Pipeline 제품

Drug	Lead Company	Target	Drug Type	
Actemra (Subcutan..	Roche	IL-6 (Interleukin-6)	Monoclonal Antibody	NDA/BLA
Otrexup	Antares Pharma, Inc.	Dihydrofolate reductase (DHFR)	Small Molecule	NDA/BLA
Baricitinib	Eli Lilly	JAK/STAT	Small Molecule	Phase III
Biosimilar Rituxima..	Boehringer Ingelheim	Cluster of Differentiation 20 (CD20)	Monoclonal Antibody	Phase III
Fostamatinib	Rigel Pharmaceutica..	Spleen Tyrosine Kinase (syk)	Small Molecule	Phase III
Masitinib	AB Science S.A.	Fibroblast Growth Factor Receptor..	Small Molecule	Phase III
Prograf	Astellas Pharma, Inc.	Calcineurin phosphatase	Small Molecule	Phase III
Sarilumab	Regeneron Pharmac..	IL-6 Receptor (IL-6R)	Monoclonal Antibody	Phase III
Secukinumab	Novartis	IL-17 (Interleukin 17)	Monoclonal Antibody	Phase III
Sirukumab	Johnson & Johnson	IL-6 (Interleukin-6)	Monoclonal Antibody	Phase III
AK-106	Asahi Kasei Corpora..	Unknown	Not Specified	Phase II
ALX-0061	Ablynx N.V.	IL-6 Receptor (IL-6R)	Protein	Phase II
Apremilast	Celgene Corporation	Phosphodiesterase 4 (PDE4)	Small Molecule	Phase II
ARA-290	Araim Pharmaceutic..	CSF2RB (common β subunit, CD1..	Peptide	Phase II
ASP015K	Johnson & Johnson	JAK/STAT	Small Molecule	Phase II
Biosimilar Rituxima..	Pfizer	Cluster of Differentiation 20 (CD20)	Monoclonal Antibody	Phase II
Biosimilar Rituxima..	Novartis	Cluster of Differentiation 20 (CD20)	Monoclonal Antibody	Phase II
BMS-817399	Bristol-Myers Squibb	Chemokine Receptor 1 (CCR1)	Small Molecule	Phase II
CCX354	GlaxoSmithKline	Chemokine Receptor 1 (CCR1)	Small Molecule	Phase II

*자료출처: Datamonitor Healthcare

4) 미래시장전망

높은 가격에도 biological therapy가 DMARDs와 병용하여 사용하는 것이 다수의 의사/환자에게 선택 받고 있으며, 이러한 현상은 향후 몇 년간은 지속될 것이라 예측된다. 다수의 TNF 저해제가 판매되고 새로운 biologic가 개발되고 있지만, 아직도 TNF 억제제에 반응이 불충분한 환자는 존재하고 있다. 시장에서는 biologics + MTX 병용요법과 비슷한 효과를 보이는 biologics 단독요법 제품 출시를 기대하고 있다.

참고자료

- 1) The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988; 31:315-324
- 2) 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria(ACR/EULAR Collaborative Initiative). Arthritis Rheum 2010; 62:2569-2581
- 3) Datamonitor Healthcare (www.datamonitorhealthcare.com)
- 4) American College of Rheumatology (www.rheumatology.org/)
- 5) 대한 류마티스학회 (www.rheum.or.kr)