

한국화이자제약
류마티스관절염 경구용 치료제

젤잔즈

XELJANZ™ 



2014년 9월

CONTENTS

I. <u>젤잔즈 소개</u>	3
1) 젤잔즈 개요	
2) 새로운 작용 기전, JAK pathway	
II. <u>젤잔즈의 효과 및 안전성</u>	5
1) 증상 개선 및 삶의 질 향상 효과	
2) 생물학적 제제와 유사한 안전성 프로파일	
III. <u>주요 연구 결과</u>	7
1) 젤잔즈의 효과	
2) 젤잔즈의 안전성 프로파일	
IV. <u>류마티스관절염</u>	10
1) 원인	
2) 증상	
3) 치료	
V. <u>한국화이자제약 소개</u>	12

I. 젤잔즈 소개

1) 젤잔즈(Xeljanz) 개요

- 류마티스관절염 치료의 unmet needs

최근 류마티스관절염 치료는 다양한 생물학적 제제를 이용하여 질환을 호전시키고 진행을 억제시켜 획기적인 변화를 가져왔다.

그러나 이들 치료제로도 여전히 효과가 적은 경우는 존재하고, 기존의 생물학적 제제는 모두 주사제의 형태로 약의 관리 및 보관이 어렵다. 또한 비생물학적 항류마티스제제(DMARD)에 대해 환자의 1/3 은 불충분한 반응을 보이고, 절반 정도는 5년 이내에 DMARD에 반응하지 않는 것으로 알려져 있다.^{1,2,3,4,5,6}

- 젤잔즈(토파시티닙시트르산염 tofacitinib citrate)는?

- ① 젤잔즈는 새로운 경구용 류마티스 표적 치료제이다.

- 젤잔즈는 생물학적 제제 주사제 시대 도래 후 10년 여 만에 최초로 승인된 새로운 경구용 항류마티스제제다.
- 젤잔즈는 최초의 야누스 키나아제(JAK, janus kinase) 억제제로, 친염증성 사이토카인(세포간 신호전달을 매개하는 단백질)들이 사용하는 세포 내 신호전달 경로인 JAK 경로를 억제하여 류마티스관절염의 징후와 증상을 유의하게 감소시키고 신체 기능을 개선시킨다.
- 세포 외부에서 작용하는 기존의 생물학적 제제와 달리, 젤잔즈는 세포 내부에서 류마티스관절염과 관련한 염증에 작용한다.^{7,8}

- ② 젤잔즈는 기존 약제로 충족되지 않은 불충분한 효과 보완, 약효 감소의 보완, 약의 관리 및 복용 편의를 제공한다.

- 젤잔즈는 지금까지의 류마티스관절염 치료제 옵션이 충족하지 못했던 다양한 의학적 요구를 충족하는 새로운 옵션이 될 수 있다.
- 젤잔즈는 ORAL Step 연구를 통해 높은 ACR/관해 도달률, TNF 억제제에 불충분한 반응을 보인 환자에서 효과를 입증했으며, 삶의 질 개선을 확인했다.⁹
- 젤잔즈는 현재 사용되는 생물학적 제제와 전반적으로 유사한 안전성 프로파일을 보인다.^{10,11}

성분명 ¹²	- 토파시티닙시트르산염(Tofacitinib Citrate), 토파시티닙
적응증 ¹²	- 투여 전에 적어도 1개 이상의 생물학적 항류마티스제제(DMARDs; Disease-Modifying anti Rheumatic Drugs)에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 중등증 내지 중증의 성인 활성 류마티스관절염의 치료에 사용 - 단독 또는 메토트렉세이트와의 병용으로 사용

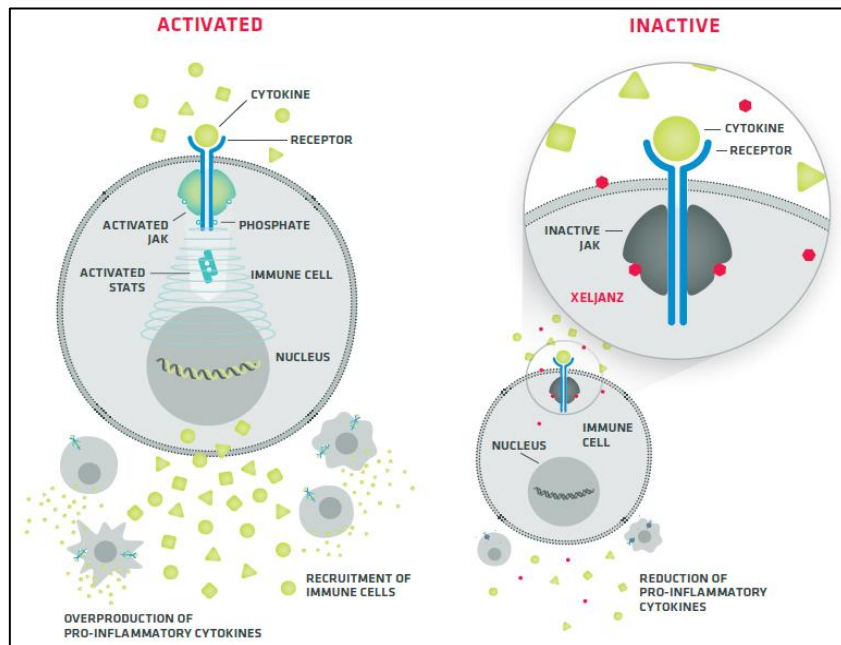
작용 기전	- 세포 내에서 JAK 경로(JAK1, JAK2, JAK3 와 소량의 TyK2)를 억제함으로써 류마티스관절염의 특징인 염증성 사이토카인의 증가를 억제
용법·용량 12	- 음식물 섭취와 상관없이 경구 투여. 권장 용량 1 일 2 회, 1 회 5 mg
허가 상황 12,13	- 2012 년 미국 FDA 에서 류마티스관절염 치료제로 승인 - 2014 년 4 월 식품의약품안전처에서 류마티스관절염 치료제로 승인

2) 새로운 작용 기전, JAK pathway

젤잔즈는 류마티스관절염을 위한 표적 면역조절제로, 새로운 기전의 항류마티스제제로 경구용 야누스 키나아제 억제제(JAK-3 inhibitor)이다.

체내에서 사이토카인 신호 물질은 염증을 유발하는데, 필요 이상의 사이토카인은 류마티스관절염에서 중대한 영향을 미친다. 예를 들어, 염증성 사이토카인과 항염증성 사이토카인과의 불균형, 또는 과도한 사이토카인 생성은 류마티스관절염과 같은 염증 질환을 유발한다.

젤잔즈는 이러한 염증성 사이토카인이 사용하는 세포 내 신호전달 경로인 JAK pathway(JAK1, JAK2, JAK3와 소량의 TyK2)를 억제하여 염증성 사이토카인의 증가를 억제한다. 즉, 염증성 사이토카인 네트워크의 중심 역할을 하는 세포 내 신호전달 경로를 표적으로 삼아 세포 외부가 아닌, 세포 내부에서 작용하는 새로운 접근 방식을 취한다.



▲ 젤잔즈 작용 기전

II. 젤잔즈의 효과 및 안전성 프로파일

1) 증상 개선 및 삶의 질 향상 효과

젤잔즈는 투여 전에 적어도 1 개 이상의 생물학적 [항류마티스제제\(DMARD\)](#)에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 중증의 성인 활성 류마티스관절염을 대상으로 비생물학적 항류마티스제제와의 병용치로나 젤잔즈 단독치료 모두에서 유효성을 보여주었다.

* DMARD (Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs, 항류마티스제제): 류마티스 질환의 경과를 변화시켜 관절 손상을 감소 시키고 예방하는 목적으로 사용, 현재 류마티스 관절염 치료에 사용되고 있는 항류마티스제제로는 MTX, 설파살라진, 생물학적 제제 등이 이에 해당한다.¹⁴

류마티스관절염의 궁극적 치료 목표 중 하나인 DAS28<2.6 및 2 차 관찰 지표인 ACR 도달률 평가에 있어서도 대체로 젤잔즈 치료군에서는 위약대비 유의하게 좋은 효과를 보였으며, 환자가 보고한 신체 활동 기능, 통증, 피로, 삶의 질 등의 지표들도 유의한 호전과 지속되는 효과를 보였다.

9

● 높은 ACR/관해 도달률

대표적인 일차 생물학적 제제인 [TNF 억제제](#)에 적절히 반응하지 않는 환자 399 명을 대상으로 진행한 ORAL Step 연구에 따르면, 젤잔즈 5mg 및 [메토트렉세이트\(MTX, methotrexate\)](#)를 병용 투여하여 위약군과 비교한 결과, 젤잔즈 5mg/MTX 투여군이 위약군에 비해 [ACR20/ACR50/ACR70](#) 모두에서 높은 ACR 도달율을 보였다.

또한 관해를 의미하는 [DAS28](#)<2.6 도달 비율 및 낮은 질병 활성도를 의미하는 DAS28 ≤ 3.2 도달 비율 역시 위약군에 비해 우월하였다.⁹

* TNF 억제제: 류마티스관절염의 염증 반응에는 TNF- α 라는 종양괴사인자가 관여한다, TNF 억제제가 TNF 에 결합함으로써 TNF 가 수용체에 결합해 염증신호를 전달하는 과정을 억제한다.¹⁵

* MTX (MethoTreXate, 메토트렉세이트): 류마티스 질환의 치료제로 사용되는 약물을 총칭하는 '항류마티스제제(Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs)' 의 대표적인 약물 중 하나로서 효과가 비교적 빠른 편이며, 주 1 회 복용으로 투여가 간편하여 단독 또는 복합으로 류마티스관절염 환자에게 가장 많이 사용되고 있는 약제이다.¹⁶

* ACR20/50/70 (American College of Rheumatology, 미국 류마티스학회): 미국 류마티스학회의 개선 평가 기준으로 20% 호전율, 50% 호전율, 70% 호전율을 의미한다.¹⁷

* DAS28 (Disease Activity Score 28 for Rheumatoid Arthritis, 질병활성도 평가지수): 어깨, 팔꿈치, 손목, 무릎, 손가락 등 28 개 관절 통증 정도를 측정하는 류마티스관절염 질병활성도 종합 측정도구로 류마티스관절염 근치의 기준으로 널리 쓰인다. DAS28 수치가 2.6 이하 관해, 2.6~3.2 는 낮은 질병활성도, 3.2~5.1 은 중등도, 5.1 이상은 중증을 의미한다.¹⁸

- **TNF 억제제에 불충분한 반응을 보인 환자에서 효과**

ORAL Step 연구에 따르면, TNF 억제제에 불충분한 반응을 보인 환자에서 젤잔즈 5mg 투약군과 위약군을 비교한 결과, 젤잔즈 5mg 투약군이 위약군에 비해 ACR20/ACR5/ACR70에서 높은 도달 비율을 보였다. 또한 DAS28 ≤ 3.2 도달 비율 역시 위약군에 비해 우월하였다.⁹

- **삶의 질 개선**

ORAL Step 연구에 따르면, 삶의 질과 관련한 활동성 지표인 [HAQ-DI](#)에서 젤잔즈는 위약 대비 3개월 시점에서 유의하게 호전되었으며 6개월 시점까지 지속적으로 좋은 효과를 보였다.⁹

* HAQ-DI(Health Assessment Questionnaire-Disability Index, 건강평가 설문): 옷 입기, 음식 먹기, 걷기와 같은 환자의 일상생활의 활동을 평가하기 위한 설문으로 0 (아무 어려움 없음)에서 3 (할 수 없음)까지의 숫자로 나타낸다.¹⁹

2) 생물학적 제제와 유사한 안전성 프로파일

젤잔즈의 효과와 안전성은 종합 글로벌 다중 연구 임상 개발 프로그램을 통해 평가되어 왔다. 약 4,800명 이상의 환자들이 9,000인-년에 걸쳐 젤잔즈를 경험했고, 2,000명의 이상의 환자들이 2년 이상 투약을 받았다(2013년 기준). 이는 현재까지 류마티스관절염 환자를 대상으로 한 신약의 허가 전 임상으로는 가장 큰 규모의 연구 데이터이다.

젤잔즈는 국내 기 허가된 생물학적 제제와 비교할 때 전반적으로 유사한 안전성 프로파일을 보이며,^{10,11} 이는 류마티스관절염을 다루는 류마티스 전문의들에게 익숙한 것으로 치료기간 동안 주의 깊은 관찰을 통해 관리될 수 있다.

III. 주요 연구 결과

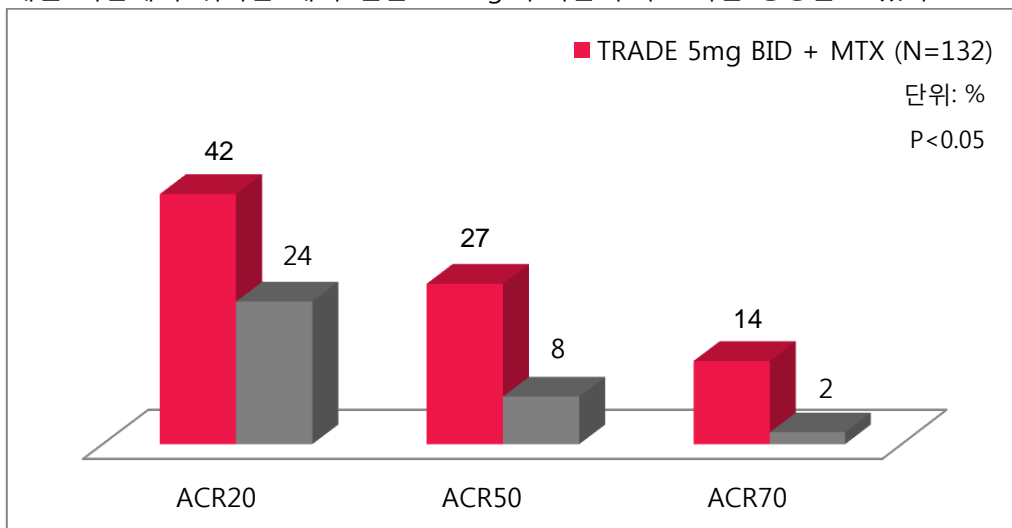
ORAL Step 연구⁹

새로운 경구용 JAK 억제제인 젤잔즈의 효과를 평가하기 위한 연구로, 6개월간 북아메리카, 유럽, 라틴아메리카 13개국의 82개 센터에서 18세 이상의 TNF 억제제에 불충분한 반응을 보이는 중등도 및 중증의 류마티스관절염 환자 399명 대상으로 진행되었다. 모든 환자는 메토트렉세이트를 병용 투여 받았으며, 399명 중 133명의 환자가 젤잔즈 5mg, 134명의 환자가 젤잔즈 10mg, 그리고 132명의 환자들은 위약을 투여 받았다. 3개월 시점에 ACR 20, HAQ-DI 수치 변화, DAS 28 도달 비율을 평가하였다.

1) 젤잔즈의 효과

① ACR 도달 비율

미국 류마티스학회 기준으로 20% 호전율을 나타내는 수치인 ACR 20 도달 비율을 비교해 본 결과, 3개월 시점에서 젤잔즈 5mg 투여군은 41.7%인 반면, 위약군은 24.4%로 나타났다. 또한 2주 시점에서 젤잔즈 5mg 투여군의 ACR 20 도달 비율이 위약군 대비 두드러진 향상을 보였다. 50% 호전율을 나타내는 수치인 ACR 50은 젤잔즈 5mg 투여군은 26.5%, 위약군은 8.4%의 환자가 도달했으며, ACR 70은 젤잔즈 5mg 투여군이 13.6%, 위약군이 1.5%가 도달해 위약군 대비 젤잔즈 5mg 투여군에서 높은 도달률을 보였다. ACR70은 1개월 시점에서 위약군 대비 젤잔즈 5mg 투여군의 두드러진 향상을 보였다.

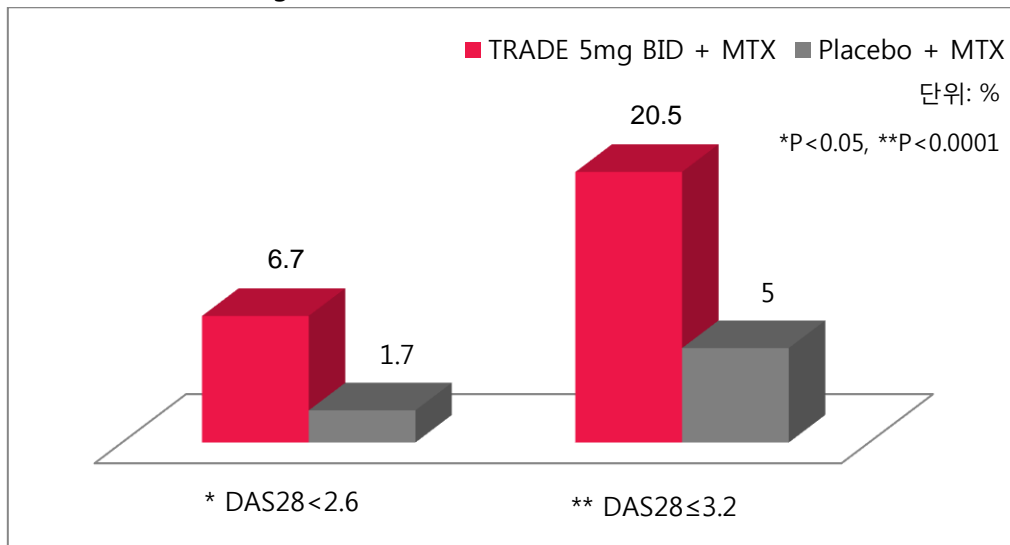


▲ 3개월 시점에서 ACR 도달률

② 관해 도달률

3개월 시점에 관해를 의미하는 DAS28<2.6 도달 비율은 젤잔즈 5mg 투여군이 6.7%, 위약 투여군은 1.7%의 환자들이 관해에 도달해 젤잔즈 5mg 투여군에서 위약군 대비 높은

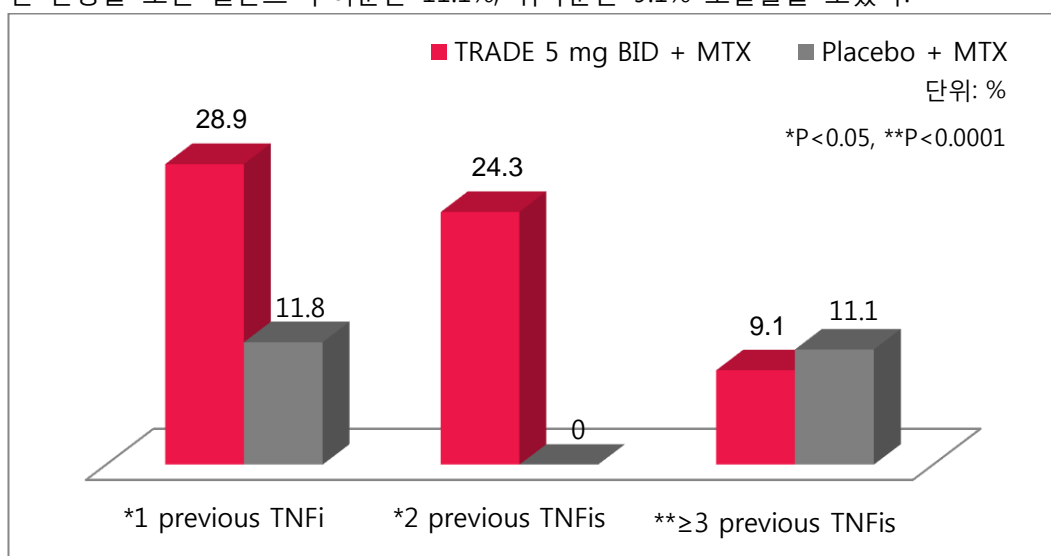
비율의 환자가 관해에 도달했다. 또한 6 개월 시점에서 젤잔즈 5mg 투여군의 DAS28<2.6 도달률은 8.2% 로 증가했다. 3 개월 시점에 낮은 질병 활성도를 의미하는 DAS28 ≤3.2 도달 비율은 젤잔즈 5mg 투여군이 14.3%, 위약군이 5% 도달비율을 보였다.



▲ 3 개월 시점에서 DAS28 도달률

③ TNF 억제제에 불충분한 반응을 보인 환자에서의 ACR50 도달률

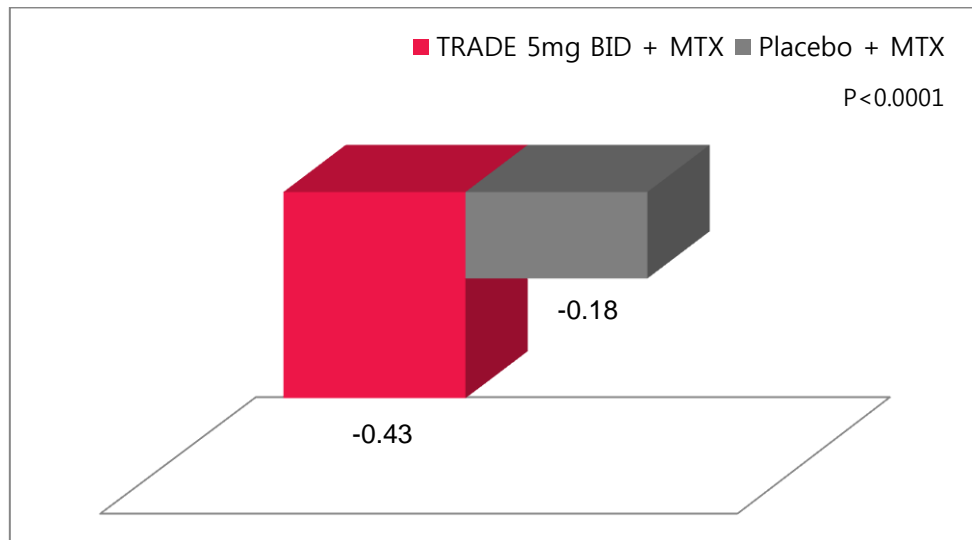
하나 이상의 TNF 억제제에 불충분한 반응을 보인 환자에게 젤잔즈 5mg 투여 후, 미국 류마티스학회 기준으로 50% 호전율을 나타내는 수치인 ACR50 도달 비율을 비교해 본 결과, 3 개월 시점에서 위약군 대비 높은 도달률을 보였다. 이전에 하나의 TNF 억제제에 불충분한 반응을 보인 젤잔즈 5mg 투여군은 28.9%인 반면, 위약군은 11.8%로 나타났다. 또한 이전에 두 개의 TNF 억제제에 불충분한 반응을 보인 젤잔즈 5mg 투여군은 24.3%, 위약군 도달률은 0%로 위약군 대비 높은 효과를 보였으며, 3 개 이상의 TNF 억제제에 불충분한 반응을 보인 젤잔즈 투여군은 11.1%, 위약군은 9.1% 도달률을 보였다.



▲ 3 개월 시점에서 이전 TNF 억제제 투여 개수에 따른 ACR50 도달률

④ HAQ-DI 변화

신체기능을 나타내는 HAQ-DI 를 비교한 결과에서, 3 개월 시점에 젤잔즈 5mg 투여군이 위약군에 비해 높은 변화를 보였다. 젤잔즈 5mg 투여군은 -0.43(-0.36 에서 -0.15 로 변화)의 변화를 보인 반면, 위약군에서는 -0.18 의 변화를 보였다. 젤잔즈 5mg 투여군에서 3 개월 시점에서 기준치에서의 변화가 두드러졌으며, 6 개월 시점까지 유지했다. 또한 HAQ-DI 수치가 0.5 점 이상 향상된 비율은 젤잔즈 5mg 투여군이 35.9%, 위약군에서는 20.6%로 나타났다.



▲ 3 개월 시점에서 HAQ-DI 변화

2) 젤잔즈 안전성 프로파일

ORAL STEP 연구에서 안전성은 2 상 및 3 상 임상 연구와 일관된 결과를 보였다. 젤잔즈 투여군에서 0-3 개월 내 가장 흔한 이상 반응은 설사 (267 명 중 13 명; 4.9%), 인두염 (267 명 중 11 명; 4.1%), 두통 (267 명중 11 명; 4.1%), 요로감염 (267 명중 8 명; 3.0%) 이었으며, 위약군에서 나타난 흔한 이상 반응은 구역질 (132 명 중 9 명; 6.8%) 이었다.

심각한 이상 반응은 젤잔즈 투여군에서는 1.5%(267 명 중 4 명), 위약군에서는 4.5%(132 명 중 6 명)이 나타났으며, 심각한 감염은 나타나지 않았다.

IV. 류마티스관절염

류마티스관절염은 인체 내 관절을 싸고 있는 얇은 막(활막)에 만성 염증이 생기는 자가면역질환이다. 자가면역질환이란 바이러스나 세균 등이 인체에 침투했을 때 정상적으로 방어 역할을 해야 할 면역계가 바이러스 등을 공격하지 않고 자신의 몸을 스스로 공격하는 질환을 말한다.²⁰ 고령자에서 흔한 퇴행성 관절염과는 달리 류마티스관절염의 경우 30~40 대 등 젊은 층에도 흔하게 발생하며,²¹ 70~80%는 여성에게 집중돼 있다.²²

1) 원인

류마티스관절염의 근본적인 원인은 아직 확실하게 밝혀져 있지 않지만, 환경과 유전이 의심되고 있다.²³ 환경은 흡연²⁴, 유전은 조직형 유전자 중에서 HLA-DR4 유전자가 알려져 있다.²⁵

2) 증상

류마티스관절염은 손가락, 손목 등 작은 관절에 발병한다. 자고 일어난 아침에 증상이 심하며 통증의 양상은 오른손과 왼손, 오른 발과 왼 발 이렇게 대칭적으로 나타난다. 나이가 들어 서서히 발생하는 것이 아닌, 어느 날 갑자기 찾아오는 것이 특징이며, 질병의 진행도 빨라 발병 후 1~2년 이내에 관절이 급속도로 변형되기 쉽다²⁶. 증상이 악화되면 관절손상에 그치지 않고 폐, 눈, 신경, 신장 및 피부 등을 침범하여 다양한 합병증을 일으킨다.²⁷

3) 류마티스관절염 환자의 건강 부담과 삶의 질

일반적으로 류마티스관절염 환자는 골관절염 환자보다 기능 상태가 더 나쁘다. 류마티스관절염 환자는 일, 여가 생활, 사회 관계를 비롯한 모든 영역에서 관절염 환자보다 더 많은 기능 손실을 경험하는 것으로 보고되고 있으며,²⁸ 신체적인 요구가 많지 않은 일을 하는 사람보다 서비스 직종 종사자 사이에서 업무 손실이 가장 높은 것으로 나타났다.²⁹

류마티스관절염 환자 삶의 질을 살펴본 연구에 따르면, 류마티스관절염 환자들은 관절염을 앓고 있지 않은 사람들에 비해 전반적인 건강이 나쁘거나 보통인 경우가 40%, 개인 관리에 있어 도움을 필요로 하는 경우가 30%, 건강과 관련된 활동에 제약을 겪는 경우가 두 배나 높은 것으로 나타났다.²⁸

특히 류마티스관절염은 심혈관 질환, 감염, 근심과 우울증과 같은 정신 질환을 동반할 가능성이 높다. Rochester Epidemiology Project 역학 연구에 따르면 류마티스 관절염 환자들은 진단을 받기 전에 심근경색 때문에 입원할 가능성이 더 높았으며³⁰, 감염은 류마티스관절염 환자의 주요한 사망 원인 중 하나다.³¹ 근심 및 우울증과 같은 정신 질환은 질환 활성도 증가 및 신체 기능 저하와 관련이 있다.²⁸ 이 밖에도 한 대규모 연구에 따르면 류마티스 관절염이 일반인에 비해 약 38%나 높은 사망률 위험을 갖고 있다고 결론 내렸다.³²

4) 류마티스관절염 환자의 복약 순응도

류마티스관절염 환자는 평생 약을 복용해야 하며, 복약순응도가 낮은 경우 환자들의 건강 상태에 영향을 미치는 것은 물론 나아가 경제적 손실까지 야기할 수 있다. 류마티스관절염 치료의 영향을 조사한 연구 결과에 따르면, 초기의 높은 복약순응도는 단기 장애 발생으로 인한 결근과 생산선 손실 관련 비용을 줄일 수 있는 가능성이 있는 것으로 나타났다.³³

5) 치료

류마티스관절염의 궁극적인 치료 목적은 의학적인 관해 상태(증상을 완전히 없애고 염증 등의 검사 수치를 정상화 시키는 것)이다.³⁴ 한 번 변형된 관절은 회복되기 어렵기 때문에 조기부터 꾸준한 치료 및 올바르게 정확한 관리를 통해 관절 변형과 손상을 막아야 한다.³⁵

또한 류마티스관절염의 치료는 약물치료를 우선으로 한다. 약물치료를 주 치료로 하면서, 물리치료 및 운동 요법, 심한 경우에는 수술적인 치료를 병행할 수 있다.

치료제	등장 시기	내용
비스테로이드성 소염진통제 (NSAIDs)	1890년대 ³⁶	- 통증과 염증을 빠르게 감소시켜 주어 널리 사용 ³⁷ - 류마티스관절염의 진행을 막지는 못하며, 장기간 복용할 경우 속쓰림, 위출혈 등 위장관 부작용의 위험성이 있음 ³⁷
스테로이드제제	1940년대 ³⁸	- 염증이 생긴 관절에 주사를 맞거나 저용량으로 먹는 약으로 처방 ³⁷ - 장기 사용시 약효저하 가능성 있음, 체내의 부신피질호르몬 생성 능력에 지장이 초래되기도 해 단기간, 최소 용량으로 사용 ³⁷
비생물학적 항류마티스제제 (DMARDs)	1980년대 ³⁹	- 류마티스관절염의 진행과정을 억제하거나 완화하기 위해 처음으로 MTX 사용 ³⁷ - 효과가 1~6개월 후 나타나며, 부작용이 심하고 효능에 한계가 있음 ³⁷ - 최근에는 TNF 억제제 계열의 류마티스 약물을 병용하는 추세 ⁴⁰
생물학적 제제 (TNF 억제제)	1990년대 ⁴¹	- TNF에 결합함으로써 TNF가 수용체에 결합해 염증신호 전달하는 과정 억제 ⁴¹ - 기존 항류마티스제제에 반응하지 않는 중증 류마티스관절염 환자의 약 70%에서 증상 호전, 기존의 약제에 비해 빠른 효과 ⁴¹
경구용 류마티스 표적 치료제 (JAK-3 inhibitor)	2010년대	- 새로운 기전의 경구용 류마티스관절염 치료제 - 친염증성 사이토카인의 세포 내 신호전달 경로인 JAK pathway를 억제 - 기존 생물학적 제제로 충족되지 않은 불충분한 효과, 약효 감소의 보완, 약의 관리 및 복용 편의를 제공

▲ 류마티스관절염에 쓰이는 주요 치료제 및 패러다임 변화

류마티스관절염 치료 방법은 증상을 표적으로 하는 방법에서부터 질병 활성을 감소시키는 방법으로 발전하고 있으며, 류마티스관절염 치료 옵션 역시 이에 따라 계속 진화하고 있다. 역대 류마티스관절염 치료제를 살펴보면, 류마티스관절염의 치료는 코르티코스테로이드, 비스테로이드성 소염진통제에서 시작하여, 이후 비생물학적 DMARDS, 생물학적 DMARDS, 최근에는 젤잔즈와 같은 경구용 류마티스 표적 치료제 순으로 발전되었다.

개선된 치료 옵션과 치료 전략 덕분에 오늘날 류마티스관절염 환자들은 일반적으로 20 년 전에 진단 받은 사람들에 비해 더 높은 삶의 질을 경험하고 있다. 1990 년부터 2011 년에 걸쳐 시행된 연구 결과에 따르면, 우울한 기분, 근심, 신체적 장애를 경험하는 환자가 크게 감소한 것으로 나타났다.⁴²

그러나 이들 치료제로도 여전히 효과가 적은 경우가 존재하고, 일부 환자들은 자신의 치료 목표를 달성하는 데 실패하고 있는 것으로 보고되고 있으며, 이를 해결할 수 있는 새로운 치료 옵션을 제공하기 위해 여전히 많은 연구와 개발이 진행되고 있다.

V. 한국화이자제약

한국화이자제약

한국화이자제약은 글로벌 제약업계를 선도하는 화이자 그룹의 한국법인으로, 선진화된 R&D 를 바탕으로 심혈관, 암, 금연, 비노생식기, 정신·신경계 질환, 안질환 등과 관련된 혁신적인 치료제 및 백신과 생물학적 제제 분야에서의 우수한 제품을 제공하고 있다. 한국화이자제약은 최고의 제품과 차별화된 서비스, 업계를 선도하는 프로그램을 통해 고객 만족을 실현하고 있으며, 국민 건강 증진과 국내 의약업계 발전에 기여하고 있다. 특히, 글로벌 임상시험유치· R&D 전문가 양성· 기술력 및 정보 공유· 전략적 제휴 노력 등 다각적인 활동을 펼쳐 국내 R&D 발전에 끊임없이 기여하고 있다. 아울러 책임 있는 기업 시민으로서 더불어 건강한 세상을 만들기 위한 다양한 사회공헌 활동을 지속적으로 펼치고 있다. www.pfizer.co.kr

참고문헌

- ¹ Klareskog, L., Van der Heijde, D., de Jager, J., et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. *The Lancet* 2004. 363:675–681.
- ² Keystone, E., Kavanaugh, A., Sharp, J., et al. 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. *Arthritis & Rheumatism* 2004. 50: 1400–1411.
- ³ Lipsky, P., Van der Heijde, D., St. Clair, W. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine* 2000. 1594–1602.
- ⁴ Maradit-Kremers, H., Nicola, PJ, Crowson, CS, et al. Patient, disease, and therapy-related factors that influence Discontinuation of disease-modifying antirheumatic drugs: a population-based incidence cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33(2):248–55.
- ⁵ Duclos, M., Gossec, L., Ruysen-Witrand, A., et al. Retention rates of tumor necrosis factor blockers in daily practice in 770 rheumatic patients. *J Rheumatol* 2006; 33:2433–8.
- ⁶ Blum, MA, Koo, D., Doshi, JA. Measurement and rates of persistence with and adherence to biologics for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Clin Ther* 2011;33(7):901–913.
- ⁷ Waldburger JM, Firestein GS. Garden of therapeutic delights: new targets in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(1): 206-216.
- ⁸ Meyer DM, Jesson MI, Li X, et al. Anti-inflammatory activity and neutrophil reductions mediated by the JAK1/JAK3 inhibitor, CP-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis. *J Inflamm (Lond)*. 2010;7:41.
- ⁹ Gerd Burmester, Ricardo Blanco, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors a randomised phase 3 trial. *The Lancet* 2013. 381: p451-460
- ¹⁰ Sima Ahadieh, Tina Checchio, et al. Meta-Analysis of Malignancies, Serious Infections, and Serious Adverse Events with Tofacitinib or Biologic Treatment in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum* 2012;64(10 [supplement]): S726, Abst 1697
- ¹¹ M.C. Vieira, G.V. Wallenstein, et al. Tofacitinib versus biologic treatments with and without methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to traditional disease modifying anti-rheumatic drugs – a network meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl3):375
- ¹² 식품의약품안전처 의약품 특허 인포매틱스
- ¹³ XELJANZ U.S. Physician Prescribing Information
- ¹⁴ 민도준, 류마티스 관절염의 약물치료, 약물요법 Q 2003.2.2011; 9AM
- ¹⁵ Enbrel package insert
- ¹⁶ 대한류마티스학회. 류마티스질환 치료를 위한 안내서. 군자출판사. 2009
- ¹⁷ T.Pincus et al. The American College of Rheumatology (ACR) Core Data Set and derivative “patient only” indices to assess rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23(suppl. 39): S109-S113
- ¹⁸ OXFORD. PAEDIATRIC RHEUMATOLOGY. 2012

- ¹⁹조수경, 성윤경, 이해선, 배상철. Health Assessment Questionnaire(HAQ)을 이용한 EuroQol(EQ5D) 추정의 타당성. 대한류마티스학회지. Vol. 17, No. 3, September, 2010
- ²⁰김진이, 최중선. Introduction to Autoimmune Disease. J Korean Med Assoc 2009; 52(7): 638 - 644
- ²¹김현옥, 윤호성 et al. 60 세 이상에서 발생하는 류마티스 관절염의 임상적 특징. jkgs.2010.14.4.227
- ²²고혁재, 김호연. 류마티스 관절염의 최신지견. J Korean Med Assoc 2009; 52(7): 657 - 664
- ²³송영욱. RA 의 원인과 임상상. 임상내과
- ²⁴이혜순. 류마티스관절염의 유전학. HANYANG MEDICAL REVIEWS Vol. 25, No. 2, 2005
- ²⁵Jean Roudier. HLA-DRB1 genes and extraarticular rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2006, 8:103 (doi:10.1186/ar1886)
- ²⁶류마티스관절염 임상연구센터. <http://www.arthritis.or.kr/RMintro/info.asp?pnum=2&num=1>
- ²⁷김성일, 곽임수 et al. 초기 류마티스 관절염 환자에서 폐 질환 발생의 빈도와 연관인자. 대한 류 마 티 스 학 회 지 Vol. 7, No. 1, March, 2000
- ²⁸Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2012. "Rheumatoid Arthritis, Impact on health-related quality of life (HRQOL)". Accessed on May 5, 2014 at <http://www.cdc.gov/arthritis/basics/rheumatoid.htm>
- ²⁹Yelin, E., Henke, C., & Epstein, W. (1987). The work dynamics of the person with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 30(5):507-12.
- ³⁰Symmons, D.P., & Gabriel, S.E. (2011). Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol.*, 7(7):399-408.
- ³¹Mikuls, T.R., & Saag, K.G. (2001). Comorbidity in rheumatoid arthritis. *RheumDisClinNorth Am*, 27(2):283-303.
- ³²Birnbaum, H., Pike, C., Kaufman, R., Marynchenko, M., Kidolezi, Y., & Cifaldi, M. (2010). Societal cost of rheumatoid arthritis patients in the US. *Current Medical Research & Opinion*, 26 (1):77-90.
- ³³Jinnett, K. & Parry, T. (24 May 2012). Valuing Lost Work Time: Connecting Medication Adherence and Short-Term Disability. AJMC.com.
- ³⁴이유현, 이지수, 강은숙.한국인에서 류마티스관절염의 치료적 관해. 대한류마티스학회지 Vol. 15, No. 3, September, 2008
- ³⁵박용범. 류마티스 관절염의 치료 동향과 지침. 대한내과학회지: 제 76 권 제 1 호 2009
- ³⁶Keiji Wakabayashi. NSAIDs as Cancer Preventive Agents. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 1, 97-113
- ³⁷고은미, 류마티스 관절염의 약물치료(i): NSAID, DMARD, 스테로이드. J Korean Med Assoc 2010 October; 53(10): 871-879
- ³⁸김병성. 관절 질환의 주사요법. 2012 대한임상건강증진학회 추계 통합학술대회
- ³⁹T.K. Kvin et al. A Norwegian DMARD register: Prescriptions of DMARDs and biological agents to patients with inflammatory rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 (Suppl. 39):S188-S194
- ⁴⁰이지수. 류마티스 관절염의 치료. 2011 년 제 62 차 대한내과학회 추계학술대회
- ⁴¹송정수. 류마티스관절염 치료에서 중앙괴사인자역제제 사용에 대한 고찰. 대한류마티스학회지. Vol. 14, No. 1, March, 2007
- ⁴²Overman, C.L., Jurgens, M.S., Bossema, E.R., Jacobs, J.W., Bijlsma, J.W., & Geenen, R. (16 Jul 2013). Patient with rheumatoid arthritis nowadays are less psychologically distressed and physically disabled than patients two decades ago. *Arthritis Care & Research*. American College of Rheumatology.