

## 건강한 한국인 자원자에서 T-614의 단회 경구 투여 후 약동학적 특성에 대한 연구

<sup>1</sup>서울대학교 의과대학 임상약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리학과,  
<sup>2</sup>경희대학교병원 임상약리학과, <sup>3</sup>삼성서울병원 임상약리학과

신동성<sup>1</sup>, 김보형<sup>2</sup>, 김정렬<sup>3</sup>, 임경수<sup>1</sup>, 장인진<sup>1</sup>, 신상구<sup>1</sup>, 유경상<sup>1</sup>

=Abstract=

### Pharmacokinetics of T-614 after Single Oral Administration in Healthy Korean Volunteers

Dongseong Shin<sup>1</sup>, Bo-Hyung Kim<sup>2</sup>, Jung-Ryul Kim<sup>3</sup>, Kyoung Soo Lim<sup>1</sup>,  
In-Jin Jang<sup>1</sup>, Sang-Goo Shin<sup>1</sup>, Kyung-Sang Yu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Seoul National University College of Medicine and Hospital,

<sup>2</sup>Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Kyung Hee University Hospital,

<sup>3</sup>Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Samsung Medical Center

**Background:** Iguratimod is a new type of disease modifying anti-rheumatic drug, which reduced the production of inflammatory cytokines. The purpose of this study was to evaluate pharmacokinetic characteristics and safety profiles of iguratimod after a single oral administration in healthy Korean volunteers.

**Methods:** A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, single oral dose study was conducted in 24 healthy male volunteers. Three groups of eight subjects each received 25 mg, 50 mg, or 100 mg dosage, respectively. Two subjects in each dose group were administered matching placebo. Plasma concentrations of iguratimod were measured till 72 hours after drug administration. Tolerability was evaluated by monitoring adverse events, clinical laboratory tests, and 12-lead electrocardiograms.

**Results:** The mean area under the concentration-time curve from 0 to 72 hours ( $AUC_{last}$ ) were 11.9, 25.2, and 51.8 mg  $\times$  h/L and the maximum plasma concentration ( $C_{max}$ ) were 1.15, 2.33, and 4.78 mg/L in 25, 50 and 100 mg dose groups, respectively. All doses of iguratimod were well tolerated without serious adverse events or clinically meaningful changes.

**Conclusion:**  $C_{max}$  and  $AUC_{last}$  values of iguratimod proportionally increased with incremental dose. Iguratimod was generally safe and well tolerated.

**Key words:** Iguratimod, Pharmacokinetics, Korean

---

본 연구는 동아 ST(주)의 지원에 의하여 이루어졌음. 저자들은 이해상충과 관련하여 밝힐 것이 없음.

교신저자: 유경상

소 속: 서울대학교 의과대학 임상약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리학과

주 소: 서울시 종로구 대학로 101 (110-744)

전화번호: 02-2072-1920, 팩스: 02-742-9252, E-mail: ksyu@snu.ac.kr

접수일자: 2013. 11. 14. 수정일: 2013. 12. 30. 게재확정일: 2013. 12. 30.

## 서론

류마티스 관절염(rheumatoid arthritis, RA)은 면역세포(T-cell)가 만성적으로 관절 부위에 침윤하여 윤활막 증식, 관절내의 신생 혈관 형성을 유발하는 염증성 자가 면역 질환이다.<sup>1)</sup> 이와 같은 윤활막 조직의 비정상적인 형성은 신생 혈관 생성 반응을 촉진하여 활액 내의 염증 세포의 이동을 높여 염증 반응을 지속시키고, 판누스(pannus) 형성, 연골과 뼈의 파괴, 관절 기형을 초래한다.<sup>2)</sup> 관절 내 윤활막의 염증과 연골의 염증 반응은 T 림프구와 B 림프구 사이의 상호작용과 활막양 섬유모세포(synovial-like fibroblasts)와 대식세포에 의해 과 생산된 TNF- $\alpha$ 에 기인한다.<sup>3)</sup> TNF- $\alpha$ 는 IL-1, IL-2, IL-6, IL-17과 GM-CSF와 같은 염증 증성 사이토카인의 생성 증가를 유발하여 윤활막의 염증과 관절의 파괴를 지속시킨다.<sup>4,6)</sup> 또한, IgM 류마티스 인자와 IgA 류마티스 인자가 병인론적 표지자로 작용하며, 추가적으로 ACPA (anti-citrullinated protein autoantibodies) 양성 환자의 경우 윤활막 조직에 림프구의 침윤이 더 두드러지며, 관절 파괴에 있어 좋지 않은 예후를 가진다.<sup>3,7)</sup>

현재 류마티스 관절염의 치료는 진단 초기에 Disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs)를 사용하여 관절 부위 손상을 최소화 하는 데 중점을 두고 있다.<sup>8-10)</sup> Methotrexate, sulfasalazine, hydroxychloroquine은 대표적인 DMARD로서, 작용 기전은 완전히 밝혀지지 않았지만, 관절 부위의 부기와 통증을 경감시키고 질병의 진행을 완화시키며 기능을 개선시키는 작용을 한다.<sup>3)</sup> 최근에는 TNF, IL-1 receptor, IL-6 receptor, B 림프구와 T 림프구를 주된 작용 대상으로 하는 치료 약물이 개발되고 있다.<sup>11)</sup>

Iguratimod (3-formylamino-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-one, 콜벳(Kolbet, Dong-A ST, Seoul, Republic of Korea))는 methanesulfonanilide 계열의 약물로서, 새롭게 개발된 DMARD이다. Iguratimod는 NF- $\kappa$ B의 활성화를 억제하여 단핵구의 IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8과 같은 염증증성 사이토카인 생성을 억제하고, 윤활막에서의 사이토카인에 대한 화학유인물질 배출을 억제한다.<sup>12)</sup> 그리고, 조골세포를 활성화하여 뼈의 생성을 유도하여 뼈의 파괴를 지연시킨다.<sup>13)</sup> 또한, cyclooxygenase (COX)-2의 작용을 선택적으로 저해한다.<sup>5)</sup>

류마티스 관절염 환자를 대상으로 시행한 임상 시험에서 iguratimod는 통증의 완화, 조조 경직의 지속 시간 단축 등 임상적 증상의 호전을 보였고, erythrocyte sedimentation rate (ESR), plasma C-reactive protein (CRP), IgG와 IgM과 같은 임상실험실 검사의 개선 등과 같은 치료적 효과가 확인되었다.<sup>14)</sup>

Iguratimod는 류마티스 관절염 치료제로서 일본과 중국에서 임상시험이 진행되었던 물질이다.<sup>13,15,16)</sup> 한국인 환자를 대상으로 iguratimod를 적절한 용법으로 투여하기 위해서는 한국인에서의 기본적인 약동학적 특성 및 안전성을 확인하는 것이 필요하다. 따라서 본 연구에서는 건강한 한국인 남성 피험자에서 iguratimod 25 mg, 50 mg 및 100 mg을 단회 경구 투여하여 용량에 따른 약동학적 특성 및 안전성을 검토하고자 하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

본 연구는 20세 이상 40세 이하의 건강한 한국인

남성 24명을 대상으로 시행되었다. 모든 자원자들은 연구의 목적, 내용 등에 대하여 충분한 설명을 들었고 자의에 의해 참여를 결정한 후 동의서에 서명하였다. 동의서에 서명한 자원자를 대상으로 문진, 신체검진, 활력징후평가, 심전도 검사, 임상실험실검사 등을 시행하여 선정 기준을 만족하고 제외 기준에 해당하지 않은 피험자들이 연구에 참여하였다. 본 연구는 서울대학교병원 의학연구윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받은 후 시행되었고, 헬싱키 선언 및 의약품임상시험 관리기준(Korean Good Clinical Practice, KGCP) 규정에 근거하여 수행되었다.

## 2. 연구방법

### 1) 연구설계

본 연구는 용량군별 무작위배정, 양측눈가림, 위약대조, 평행군, 단회투여, 단계적 증량 방법으로 이루어졌다. 연구에 참여한 피험자들은 iguratimod 25 mg, 50 mg (25 mg 2정 복용), 100 mg (25 mg 4정 복용)의 3가지 용량군에 각각 8명씩 총 24명이 참여하였다. 각각의 용량군에는 시험약군과 위약군에 각각 6명과 2명이 무작위 배정되었다. 피험자들은 투약 하루 전일 임상시험센터에 입원하였고, 식이가 iguratimod의 약동학적 특성에 미치는 영향이 유의하지 않았음을 고려하여(unpublished data) 투약일 오전 9시경 정해진 식사 후(빵 2장, 잼 25 g, 샐러드, 사과 1/2개, 우유 200 ml로 단백질은 33.1 g, 총칼로리는 873 kcal로 구성) 30 분경에 150 mL의 물과 함께 시험약 또는 위약을 1회 경구 투여하였다. 투약 후 4시간 동안은 금식하였고 4시간 후에 점심이, 10시간 후에 저녁이 표준식으로 제공되었다. 피험자들은 투약 48시간 후에 퇴원하였고, 투약 4일 후 오전에 추가 방문하였으며, 10-12일에

최종으로 방문하였다.

Iguratumod의 약동학적 특성을 평가하기 위하여 투약 전 및 투약 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72시간에 혈액 8 mL를 채혈하여 헤파린으로 처리된 튜브(heparinized tube)에 보관하였고, 1시간 내에 4 °C, 2500 rpm (1500g)에서 10분 동안 원심 분리 한 후 20분 이내에 혈장을 polypropylene tube에 담아 분석시까지 -20 °C에 냉동 보관하였다.

### 2) 혈장 내 Iguratimod 농도 측정

-20 °C 이하에서 보관하였던 혈장을 일본 내 분석기관인, 富山化學工業株式會社 (TOYAMA CHEMICAL CO. LTD)에서 고속액체크로마토그래프(HPLC)방법으로 분석하였으며, 정량한계는 2.00 ng/mL이었다.

### 3) 약동학적 분석

Phoenix 1.0 (Pharsight Co, CA, USA) 프로그램의 비구획방법(non-compartmental method)을 이용하여 iguratimod의 약동학적 파라미터를 산출하였다. 최고혈장농도(maximum observed plasma concentration,  $C_{max}$ ), 최고혈장농도 도달시간(time to maximum observed plasma concentration,  $T_{max}$ )은 개개인의 혈장약물농도-시간 곡선에서 관측된 값으로 기술하였다. 혈장약물농도-시간의 log-linear 곡선에서  $C_{max}$  이후 측정된 농도 중 정량한계 이상의 마지막 농도 측정치( $C_{last}$ )를 포함한 3개 이상의 점을, 보정된 결정계수(adjusted  $r^2$ )가 최대가 되도록 선형회귀하여 최종 소실속도상수(terminal elimination rate constant,  $l_z$ )를 구하였다. 이로부터 최종 소실반감기(elimination half-life,  $t_{1/2}$ )를 산출하였다( $t_{1/2} = \ln(2)/l_z$ ).  $C_{last}$ 까지의 혈장농도-시간 곡선하면적(area under the

concentration-time curve,  $AUC_{last}$ )은 혈장농도-시간 곡선 그래프에서 혈장 농도 상승구간은 선형 사다리꼴 방식(linear trapezoidal rule)에 의해, 혈장 농도 감소 구간은 대수 사다리꼴 방식(logarithmic trapezoidal rule)으로 구하였다. 투약 후 무한대 시간까지의 혈장농도-시간 곡선하면적( $AUC_{inf}$ )은  $AUC_{last}$ 에  $C_{last}$ 를  $t_{1/2}$ 로 나눈 값을 더하여 산출하였다. 최종 채혈시각의 적절성을 확인하기 위하여  $AUC_{inf}$ 에서  $AUC_{last}$ 를 제외한 부분의 전체  $AUC_{inf}$ 에서의 비율(percent of  $AUC_{inf}$  extrapolated,  $AUC_{\%extra}$ )을 구하였다. 이 외 최종 소실 구간에서의 경구청소율(oral clearance, CL/F), 겉보기분포 용적( $Vd/F$ )을 용량군별로 산출하였다.

#### 4) 통계분석

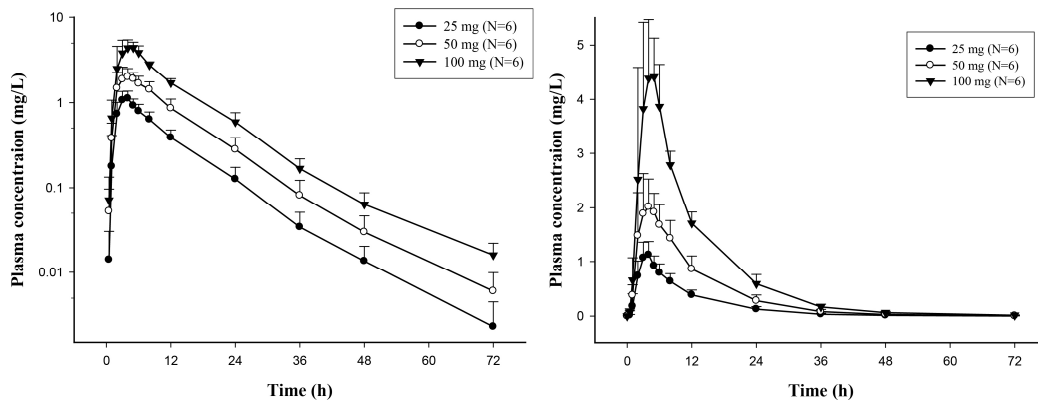
SPSS 18.0 (SPSS Korea, Seoul, Korea)를 통계 분석에 사용하였다. 약동학 파라미터는 평균, 표준 편차, 변이 계수 등의 기술통계학적 분석을 실시하였다. 본 임상 시험에 사용된 투여 용량에서의 약 동학적 선형성을 탐색하기 위하여, 로그변환한  $AUC_{inf}$ 와  $C_{max}$ 를 종속 변수로 하고, 로그변환한 투여 용량을 독립 변수로 하여 선형회귀분석을 시행하였다. 투여 용량으로 보정한(dose-normalized)  $AUC_{inf}$ 와  $C_{max}$ 를 로그변환하여 유의 수준 0.05에서 용량군 간의 차이를 분산분석(analysis of variance, ANOVA)으로 검정하였다.

#### 결 과

**Table 1.** Demographic characteristics of the 24 healthy volunteers

	Placebo (N = 6)	Iguratimod 25 mg (N = 6)	Iguratimod 50 mg (N = 6)	Iguratimod 100 mg (N = 6)	Total (N = 24)	P-value*
Age (years)	25.5 ± 3.4	25.0 ± 3.1	23.0 ± 0.6	23.3 ± 1.2	24.2 ± 2.5	0.189
Weight (kg)	74.3 ± 8.0	67.0 ± 8.3	67.2 ± 6.1	65.7 ± 8.5	68.6 ± 8.0	0.454
Height (cm)	177.2 ± 4.4	174.8 ± 3.4	175.7 ± 4.1	174.0 ± 4.0	175.4 ± 3.9	0.685
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.6 ± 1.5	21.9 ± 2.1	21.8 ± 1.8	21.7 ± 2.5	22.5 ± 2.5	0.344

All values are presented as mean ± SD, \*Kruskal-Wallis test.



**Figure 1.** Mean plasma concentration-time profiles after oral administration of Iguratimod 25, 50 and 100 mg in healthy Korean subjects. Left panel, semi-log scale; right panel linear scale. Bars represent standard deviations.

총 24명의 피험자들이 임상 시험에 참여하여 25, 50, 100 mg 용량군에 각 6명, 위약투여군에 6명 배정되었다. 피험자들의 인구학적 특성인 연령, 신장, 체중, BMI는 각 용량군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1).

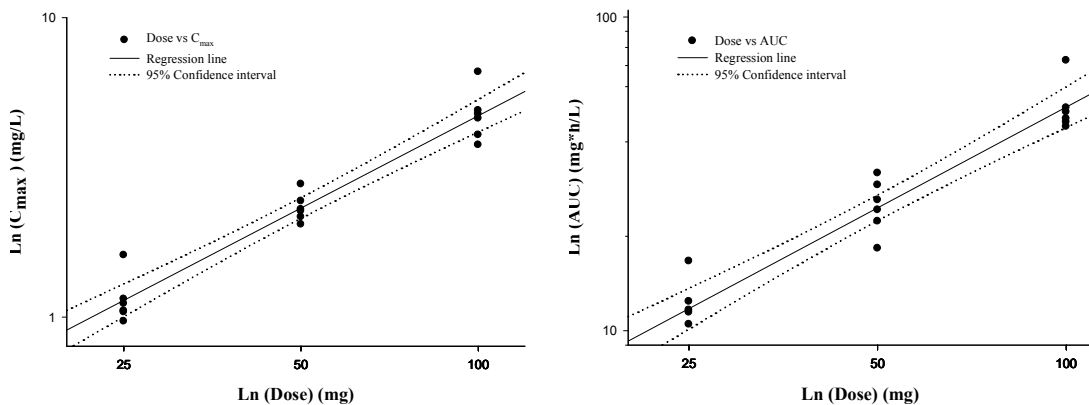
Iguratimod의 농도는 단회 경구 투여후 용량군에 따라 25 mg, 50 mg, 100 mg에서 각각 4.05, 3.50, 4.50 시간(median  $T_{max}$  time)에 최고 혈장약물농도에 이르렀으며, 최고 혈장약물농도( $C_{max}$ )는

각각  $1.2 \pm 0.2$ ,  $2.3 \pm 0.3$ ,  $4.8 \pm 1.0$  mg/L(평균  $\pm$  표준편차)이었다(Figure 1).  $AUC_{last}$ 는 세 용량군에서 각각  $11.8 \pm 2.6$ ,  $25.2 \pm 4.8$ ,  $51.8 \pm 10.3$  mg  $\times$  h/L이었으며,  $AUC_{inf}$ 는 각각  $11.9 \pm 2.6$ ,  $25.3 \pm 4.8$ ,  $52.0 \pm 10.4$  mg  $\times$  h/L이었다. 용량군별 평균  $t_{1/2}$ 은  $9.8 \pm 1.4$ ,  $10.3 \pm 2.9$ ,  $11.6 \pm 0.8$  h이었고, CL/F는 각 용량군에서 각각  $2.2 \pm 0.4$ ,  $2.0 \pm 0.4$ ,  $2.0 \pm 0.3$  L/h, Vd/F는 각각  $30.6 \pm 7.2$ ,  $29.9 \pm 10.2$ ,  $33.0 \pm 5.6$  L이었다. 또한 약동학 파라미

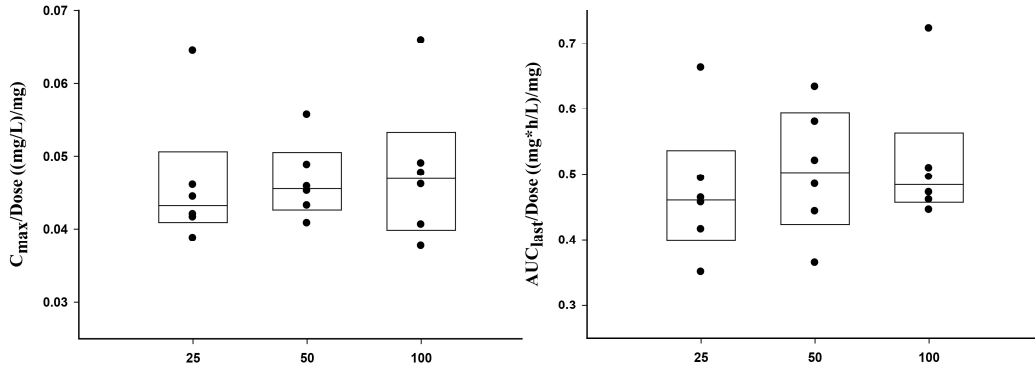
**Table 2.** Pharmacokinetic parameters of Iguratimod 25 mg, 50 mg and 100 mg

Dose	Iguratimod 25 mg (N = 6)	Iguratimod 50 mg (N = 6)	Iguratimod 100 mg (N = 6)	P-value**
$T_{max}$ (h)*	4.05 [3.00 - 4.05]	3.50 [2.00 - 6.00]	4.50 [3.00 - 5.00]	0.709
$C_{max}$ (mg/L)	$1.2 \pm 0.2$ (20.0)	$2.3 \pm 0.3$ (11.1)	$4.8 \pm 1.0$ (20.7)	
$C_{max}/Dose$ (mg/L/mg)	$0.05 \pm 0.01$ (20.0)	$0.05 \pm 0.01$ (11.1)	$0.05 \pm 0.01$ (20.7)	0.751
$AUC_{last}$ (mg $\times$ h/L)	$11.8 \pm 2.6$ (22.1)	$25.2 \pm 4.8$ (19.1)	$51.8 \pm 10.3$ (19.9)	
$AUC_{last}/Dose$ (mg $\times$ h/L/mg)	$0.47 \pm 0.10$ (22.1)	$0.50 \pm 0.10$ (19.1)	$0.52 \pm 0.10$ (19.9)	0.581
$AUC_{inf}$ (mg $\times$ h/L)	$11.9 \pm 2.6$ (22.2)	$25.3 \pm 4.8$ (19.1)	$52.0 \pm 10.4$ (20.0)	
$AUC_{inf}/Dose$ (mg $\times$ h/L/mg)	$0.48 \pm 0.11$ (22.2)	$0.51 \pm 0.10$ (19.1)	$0.52 \pm 0.10$ (20.0)	0.581
$T_{1/2}$ (h)	$9.8 \pm 1.4$ (14.4)	$10.3 \pm 2.9$ (28.6)	$11.6 \pm 0.8$ (7.1)	0.054
CL/F (L/h)***	$2.2 \pm 0.4$ (20.0)	$2.0 \pm 0.4$ (20.3)	$2.0 \pm 0.3$ (15.7)	0.581
Vd/F (L)	$30.6 \pm 7.2$ (23.6)	$29.9 \pm 10.2$ (34.1)	$33.0 \pm 5.6$ (16.8)	0.198
$AUC_{%extra}$ *	0.49 [0.22 - 0.97]	0.43 [0.19 - 0.74]	0.47 [0.34 - 0.79]	0.834

\* $T_{max}$  and  $AUC_{%extra}$  are presented as median [minimum - maximum], and other values are presented as mean  $\pm$  SD (Coefficient of variation, %). \*\*Kruskal-Wallis test. \*\*\*CL/F was calculated by  $Dose/AUC_{inf}$ .



**Figure 2.** Relationship between pharmacokinetic parameters and dose following single oral Iguratimod doses of 25, 50 and 100 mg. Left panel, log-transformed  $C_{max}$ -dose relationship and right panel, log-transformed  $AUC_{last}$ -dose relationship of Iguratimod.



**Figure 3.** Comparison of dose-normalized  $C_{max}$  and  $AUC_{last}$  after single oral administration of Igratimod 25, 50 and 100 mg. The box edges show lower (25 th) and upper (75 th) quartiles and the line in the middle indicates the median value. Left panel, dose-normalized  $C_{max}$  and right panel, dose-normalized  $AUC_{last}$ .

터( $AUC_{inf}$ ,  $t_{1/2}$ ) 산출에 필요한 최종 채혈시간을 적절성을 검토하기 위하여 계산한  $AUC_{\%extra}$ 의 중앙값은 각각 0.5 %, 0.4 %, 0.5 %으로 모두 1 % 미만으로 최종 채혈시간이 적절하였음을 확인하였다. 약동학 파라미터 중  $AUC_{inf}$ ,  $C_{max}$ 는 투여 용량에 비례하여 증가하는 경향을 보였으며,  $CL/F$ 와  $Vd/F$ 는 투여 용량에 따른 차이를 보이지 않았다(Table 2).

용량의 증가에 따르는 약동학적 선형성을 확인하기 위해, Igratimod에 대하여 로그변환한 투여 용량을 독립변수로, 로그변환한  $AUC_{inf}$ 와  $C_{max}$ 를 종속변수로 하여 선형회귀 분석을 시행하였다. 그 결과 기울기계수의 95 % 신뢰구간(confidence interval, CI)은  $C_{max}$ 에서 0.88-1.16,  $AUC_{inf}$ 에서 0.9-1.23으로 1을 포함한, 통계적으로 유의한 약동학적 선형성을 보였다(Figure 2). 또한 로그변환하지 않은  $AUC_{inf}$ 와  $C_{max}$ 를 투여 용량으로 보정한 후 ANOVA를 이용하여 비교한 결과 용량군간에 유의한 차이가 없었다(Figure 3) ( $P=0.940$ ,  $P=0.749$ ).

본 임상 시험에서 시험약 및 위약을 투여 받은 24명의 피험자 중 4명에서 총 5건의 이상 반응이 발생하였다. 보고된 이상 반응의 양상(발생시점, 지속시간 등)과 시험약의 약리작용 및 기존에 보고된 문헌에서의 사례 등을 종합하였을 때, 시험약과의 인과 관계가 의심되는 이상 반응으로는 설사 1건이었으며, 모두 경증의 중증도를 보였다. 보고된 이상 반응은 특별한 치료 없이 소실되는 양상을 보였으며, 이상 반응을 용량군 또는 치료군에 따라 비교하였을 때 발생빈도에 있어 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 임상시험 기간 동안 활력징후, 심전도 검사, 임상실험실검사 및 신체검진을 시행한 결과, 시험기간 중 임상적으로 의미 있는 변화는 관찰되지 않았다.

## 고 찰

본 연구에서는 Igratimod의 약동학적 특성과 내약성을 평가하기 위하여 건강한 한국인 남성 피험자에서 Igratimod 25, 50, 100 mg을 단회 투

여 후 약동학 파라미터를 확인하고 안전성을 검토하였다. Iguratumod는 경구 단회 투여 후 건강한 한국인 성인에서 monoexponential decay 형태로 소실되었으며, 평균반감기( $t_{1/2}$ )는 약 9.8-11.6시간이었고, 평균 겉보기 청소율(apparent clearance)는 세 용량군에서 각각 2.2, 2.0, 2.0 L/h로, 세 군간에 유사하였다. 또한 iguratimod는 상용량인 25 ~ 100 mg에서 약동학적 선형성이 있음을 확인하였다.

Iguratumod는 비임상시험에서 염증성 사이토카인 IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8의 생성과 NF- $\kappa$ B의 활성을 저해하여 류마티스 관절염 환자에서의 염증 반응을 억제하고 뼈의 재흡수와 파괴를 감소시켜 약리학적 작용을 나타내는 것으로 알려져 있다.<sup>13,17)</sup> 아울러 iguratimod는 류마티스 환자에서 악액질(cachexia)을 초래하는 주요한 매개 물질로 작용하는 IL-6 유전자 발현을 억제하여, 류마티스 관절염 환자에서의 체중 감소 정도를 줄일 수 있어, 류마티스 관절염의 표준 치료제로 인정받고 있는 methotrexate와 다른 치료적 장점을 기대할 수 있다.<sup>18)</sup> 이전에 시행된 환자 대상 임상시험에서 기능 정도, 통증 개선 등의 증상 개선 효과와 ESR, CRP 등의 임상실험실 검사 수치를 통해, iguratimod는 위약군과 대조하였을 때, 통계적으로 유의하게 개선된 것을 보여 치료 효과가 입증되었고, methotrexate에 비해 열등하지 않는 것으로 보고되었다.<sup>14)</sup>

Iguratumod는 기존의 환자 대상 임상시험에서 오심, 구토 증상이 상대적으로 높은 빈도로 발생하였다.<sup>19)</sup> 본 연구에서도 이와 같은 이상 반응이 25 mg, 50 mg의 동일 투여량에서 발생하였으나, 중대한 이상 반응은 관찰되지 않았다. 아울러 본 연구에서 활력징후나 임상실험실검사, 심전도 등에서 유의할 만한 임상 소견상의 변화는 없었다.

Iguratumod는 기존의 환자 대상 임상시험에서 salazosulfapyridine과 비교했을 경우, 28주 동안 투여 후의 이상 반응 발생률에서 통계적으로 유의한 차이가 없었고, 24주 동안 투여 후 methotrexate와 비교하면, 이상 반응 발생률은 비슷하거나 좀 더 낮은 수준이었으며, ALT가 정상 상한치의 1.5 배 이상으로 상승한 비율이 methotrexate보다 더 낮았다.<sup>14,16)</sup> 이를 통해 국내 류마티스 관절염 환자를 대상으로 iguratimod를 25 mg, 50 mg, 100 mg 용량의 범위에서 투여하였을 때 내약성이 양호할 것으로 예상된다.

본 연구는 건강한 성인 남성을 대상으로 하였으며, 단회 투약을 기반으로 결과를 도출하였다는 단점이 있다. 향후 대규모의 인구집단과 다양한 인구집단에서의 약동학에 대한 결과와 내약성을 확인하는 것이 치료적 약제로서 iguratimod의 적용에 좀 더 도움을 줄 수 있을 것이다.

## 참고문헌

1. Koch AE. Review: angiogenesis: implications for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1998; 41(6):951-962.
2. Walsh DA. Angiogenesis and arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 1999;38(2):103-112.
3. Scott DL, Wolfe F & Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2010;376(9746):1094-1108.
4. Sawada T, Hashimoto S, Tohma S, Nishioka Y, Nagai T, Sato T, Ito K, Inoue T, Iwata M & Yamamoto K. Inhibition of L-leucine methyl ester mediated killing of THP-1, a human monocytic cell line, by a new anti-inflammatory drug, T614. *Immunopharmacology*, 2000;49(3):285-294.
5. Tanaka K, Kawasaki H, Kurata K, Aikawa Y, Tsukamoto Y & Inaba T. Iguratimod, a novel antirheumatic drug, inhibits both the activity and induction of cyclooxygenase-2 (COX-2) in

- cultured fibroblasts. *Jpn J Pharmacol*, 1995;67(4):305-314.
6. Scrivo R, Di Franco M, Spadaro A & Valesini G. The immunology of rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*, 2007;1108(312-322).
  7. van der Linden MP, van der Woude D, Ioan-Facsinay A, Levarht EW, Stoeken-Rijsbergen G, Huizinga TW, Toes RE & van der Helm-van Mil AH. Value of anti-modified citrullinated vimentin and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide compared with second-generation anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in predicting disease outcome in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2009;60(8):2232-2241.
  8. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum*, 2002;46(2):328-346.
  9. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gorter S, Knevel R, Nam J, Schoels M, Aletaha D, Buch M, Gossec L, Huizinga T, Bijlsma JW, Burmester G, Combe B, Cutolo M, Gabay C, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Kvien TK, Martin-Mola E, McInnes I, Pavelka K, van Riel P, Scholte M, Scott DL, Sokka T, Valesini G, van Vollenhoven R, Winthrop KL, Wong J, Zink A & van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*, 2010;69(6):964-975.
  10. Carmona L, Cross M, Williams B, Lassere M & March L. Rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2010;24(6):733-745.
  11. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH & Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2007;370(9602):1861-1874.
  12. Kawakami A, Tsuboi M, Urayama S, Matsuoka N, Yamasaki S, Hida A, Aoyagi T, Furuichi I, Nakashima T, Migita K, Kawabe Y, Nakashima M, Origuchi T & Eguchi K. Inhibitory effect of a new anti-rheumatic drug Igaratimod on costimulatory molecule expression, cytokine production, and antigen presentation by synovial cells. *J Lab Clin Med*, 1999;133(6):566-574.
  13. Kuriyama K, Higuchi C, Tanaka K, Yoshikawa H & Itoh K. A novel anti-rheumatic drug, Igaratimod, stimulates osteoblastic differentiation in vitro and bone morphogenetic protein-2-induced bone formation in vivo. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002;299(5):903-909.
  14. Lu LJ, Bao CD, Dai M, Teng JL, Fan W, Du F, Yang NP, Zhao YH, Chen ZW, Xu JH, He PG, Wu HX, Tao Y, Zhang MJ, Han XH, Li XF, Gu JR, Li JH & Yu H. Multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with Igaratimod compared with methotrexate. *Arthritis Rheum*, 2009;61(7):979-987.
  15. Hara M, Abe T, Sugawara S, Mizushima Y, Hoshi K, Irimajiri S, Hashimoto H, Yoshino S, Matsui N & Nobunaga M. Long-term safety study of Igaratimod in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*, 2007;17(1):10-16.
  16. Hara M, Abe T, Sugawara S, Mizushima Y, Hoshi K, Irimajiri S, Hashimoto H, Yoshino S, Matsui N, Nobunaga M & Nakano S. Efficacy and safety of Igaratimod compared with placebo and salazosulfapyridine in active rheumatoid arthritis: a controlled, multicenter, double-blind, parallel-group study. *Mod Rheumatol*, 2007;17(1):1-9.
  17. Nakashima K, Zhou X, Kunkel G, Zhang Z, Deng JM, Behringer RR & de Crombrughe B. The novel zinc finger-containing transcription factor osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation. *Cell*, 2002;108(1):17-29.
  18. Tanaka K, Urata N, Mikami M, Ogasawara M, Matsunaga T, Terashima N & Suzuki H. Effect of Igaratimod and other anti-rheumatic



- drugs on adenocarcinoma colon 26-induced cachexia in mice. *Inflamm Res*, 2007;56(1):17-23.
19. Lu LJ, Teng JL, Bao CD, Han XH, Sun LY, Xu JH, Li XF & Wu HX. Safety and efficacy of Iguratimod in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: a double blind, randomized, placebo-controlled and multicenter trial. *Chin Med J (Engl)*, 2008;121(7):615-619.