전신홍반루푸스의 생물학적제제치료

박 성 훈

대구가톨릭대학교 의과대학 류마티스내과

Biologic therapies for the treatment of systemic lupus erythematosus

Sung-Hoon Park, MD

Division of Rheumatology, Department of Medicine, Daegu Catholic University School of Medicine, Daegu, Korea

Systemic lupus erythematosus is a typical autoimmune disease with a complex etiology, including the interaction of genetic/epigenetic factors and environmental and hormonal factors with innate immune cells or B/T lymphocytes. Studies on possible therapeutic targets have been conducted in recent decades, motivated by developments in immunology and molecular engineering. The current treatment guidelines recommend conventional immunomodulation with glucocorticoid and antimalarial agents depending on disease severity. However, targeted therapy based on the diverse disease pathophysiology is still not established and widely applied. Furthermore, although rituximab, belimumab, and other conventional immunomodulators have been approved by the Food and Drug Administration and are widely used, several clinical trials testing other biological products have failed to show satisfactory results. This review introduces novel biological agents that can potentially improve therapeutic performance in patients with systemic lupus erythematosus. These agents include humanized anti-CD20, anti-CD22, and anti-CD40L antibody; interferon α inhibitor; rigerimod; Bruton's tyrosine kinase; and immunocomplex blockers.

Key Words: Systemic lupus erythematosus; Autoimmune diseases; Treatment; Biological products; Biologic therapy

서론

발병기전의 차이, 치료표적 발굴의 어려움 등으로 인해 생물학적제제를 이용한 루푸스의 치료는 류마티스관절염, 척추관절염과 같은 다른 류마티스질환에 비해 10여 년 정도

늦게 시작되었다. Belimumab이 식품의약품안전청과 미국 국립보건연구원의 승인을 받아 사용되고 있으며, rituximab도 LUNAR, EXPLORER 등 임상시험에서 만족할 만한 치료성적을 보여주지는 못했으나 여전히 널리 이용되고 있지만[1,2], 현실적으로는 다른 류마티스질환에서와 같이 다양한 종류의 생물학적제제가 성공적으로 상용화되어 있지 않다. 여기에는 발병기전과 표적항원의 복잡함, 다양한 임상증상 등으로 류마티스관절염이나 척추관절염 등에서 주장되는 “treat-to-target”을 적용하기 어려운 것에 기인하는 바가 크다[3]. 그럼에도 불구하고, 부신피질호르몬제와 기존의 고식적인 면역조절제를 이용한 치료목표를 달성하기 어려운 경우가 많아 새로운 치료표적을 향한 생물학적제제의 개발

Received: January 4, 2021 Accepted: January 21, 2021

Corresponding author: Sung-Hoon Park
E-mail: yourii99@cu.ac.kr

© 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.

이 절실히 필요한 시점이다. 본 종설에서는 현재 사용 중인 생물학적제제와 루푸스의 치료성적을 향상시킬 것으로 기대하며 임상시험 중인 생물학적제제에 대해 간단한 발병기전과 함께 살펴보고자 한다.

발병기전

루푸스에서는 유전적 혹은 후성유전적 소인과 환경의 영향이 작용하여 다양한 면역학적 이상을 촉발시킨다. 이런 면역학적 이상에는 면역관용의 이상, 세포자멸사의 이상, 수지상세포의 발달이상, B림프구 및 조절 T림프구의 기능 이상, 세포 내 신호전달의 이상 등이 있다[4] (Figure 1).

루푸스 치료를 위해 임상시험 중인 생물학적제제

1. B림프구 차단

B림프구가 루푸스의 기전에 중요한 역할을 하는 것은 잘 알려져 있으며, 루푸스 임상시험에서 만족할 만한 결과를 보여주지 못했음에도 키메라 항CD20 항체인 rituximab이 불응성 루푸스 환자들을 대상으로 한 다수의 관찰연구에서 어느 정도 희망적인 결과들을 보여 연구는 계속되고 있다 [5,6]. 그러나 이중단백질과의 유전자 재조합 키메라 항체여서 10% 정도의 환자에서 알레르기반응을 나타내어, 후속 연구를 통해 완전인간화 항체들이 개발되었으며, 여기에는 ocrelizumab, ofatumumab, obinutuzumab 등이 있다.

Ofatumumab은 만성골수성백혈병의 치료에 사용되던 IgG1 인간화 항CD20항체이다. Rituximab 치료에 효과가 있으나 알레르기반응을 보였던 환자들을 대상으로 ofatumumab을 세 번 주사한 결과 루푸스질병활성도 지수(systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI) 점수가 15점에서 2점으로 감소하였고, 항dsDNA 항체가 90% 이상 감소, C3치가 정상화되었다[7,8]. 또한 Rituximab에 반응하지 않는 자가면역성 용혈빈혈을 가진

루푸스 환자에서 ofatumumab을 투여하여 B림프구수치를 낮추고 관해상태를 유지하며 SLEDAI 점수를 0점으로 낮추었다[9]. 네 명의 루푸스신염(lupus nephritis) 환자를 대상으로 한 연구에서 단백뇨와 항dsDNA항체의 감소를 관찰하였으나 전향적 임상시험이 필요하다[10].

또 다른 CD20차단제인 obinutuzumab은 비호지킨 림프종에 이용되는 약제이며 세포실험 결과 rituximab에 비해 더 효과적으로 B림프구를 감소시키는 것으로 확인되어 루푸스신염 환자를 대상으로 한 52주 2상시험이 진행되고 있다 (NCT02550652) [11]. 유전자재조합 인간화 항CD20항체인 ocrelizumab은 루푸스신염 환자를 대상으로 한 3상시험에서 유의한 치료효과를 입증하지 못하였다[12].

항CD22항체인 epratuzumab 역시 중등도 이상의 루푸스 환자를 대상으로 한 2상(EMBLEM 연구)과 3상(EMBODY 연구) 시험 결과 대조군과 비교하여 유의한 치료효과를 입증하지 못하였다[13,14].

항BAFF (B cell activating factor)항체인 belimumab은 BAFF수용체와의 결합을 막아 활성화 B림프구의 수를 줄인다[15,16]. Rituximab과 더불어 국내에서 활발하게 사용되는 생물학적제제로서 높은 질병활성도와 항dsDNA항체 수치, 낮은 보체 수치를 보이는 환자에서 더 치료효과가 있는 것으로 보고되었다[17].

인간화 IgG4 항BAFF항체인 tabalumab은 ILLUMINATE 연구를 통해 항dsDNA항체와 보체수치, 면역글로불린과 B림프구를 억제하는 효과를 보였으나, 임상적 치료목표를 달성하는데 실패하였다[18,19]. 또 다른 BAFF차단제인 blisibimod은 3상시험 결과 1차 목표인 루푸스반응지수(systemic lupus erythematosus responder index, SRI) 6은 만족하지 못하였으나 스테로이드 요구량을 줄이고 단백뇨와 면역항체 수치를 유의하게 감소시키는 것으로 보고되었다[20].

2. B세포 내 신호전달 차단: Bruton 타이로신 인산화효소

Bruton 타이로신 인산화효소(tyrosine kinase)는 B림프구 신호전달체계의 구성요소로 세포활성화와 생존에 관여하며,

Figure 1. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Antigen-presenting cells such as dendritic cells or tissue macrophages are recruited by interaction of genetic/epigenetic and environmental factors. Biological agents (in ivory box), which block activated T cells and B cells, and interactions with antigen-presenting cells, are under-developed. DC, dendritic cell; IL, interleukin; TNF, tumor necrosis factor; BAFF, B cell activating factor; APRIL, a proliferation-inducing ligand; CD, cluster of differentiation; T, T lymphocyte; Mφ, macrophage; TACI, transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor; TCR, T cell receptor; BCR, B cell receptor; BTK, Bruton's tyrosine kinase; B, B lymphocyte. Illustrated by author.

이것이 차단되면 종자 중심에서 형질세포의 생성을 막고 B 림프구의 자멸사를 유도한다. 동물실험에서 Bruton 타이로신 인산화효소를 과발현하는 B림프구는 항DNA항체를 생성하고 루푸스와 유사한 장기손상을 보였다.

Ibrutinib은 Bruton 타이로신 인산화효소 차단제로 선택적, 비가역적으로 결합하여 B림프구 자멸사를 유도한다. 전임상 단계에서 면역항체(항ssDNA항체, 항nucleosome항체, 항histone항체) 역가를 낮추고, 신장질환의 발현을 줄여주는 것으로 확인되었다[21]. 그러나 다른 Bruton 타이로신 인산화효소인 fenebrutinib (GDC-0853) 군에서 위약대조군에 비해 CD19+ B림프구와 IgG 항dsDNA항체 수치는 감소시켰으나 임상적인 효과를 입증하지 못하는 것으로 2019년 미국류마티스학회에서 발표되었다[22].

3. T세포 공동자극차단

T림프구와 항원제시세포 혹은 B림프구와의 상호작용에는

T림프구의 수용체와 항원제시세포의 주조직적합복합체II의 결합 외에 T림프구의 CD28과 항원제시세포 표면의 CD80/CD86의 부결합이 필요하며, 활성화된 T림프구에서는 세포독성 T림프구 항원4를 발현하여 CD80/CD86 과 대신 결합함으로써 면역반응을 조절한다.

Rigerimod는 snRNP U1-70k에서 유래된 자가포식과 관련된 펩타이드이며 항원제시세포의 주조직적합복합체(major histocompatibility complex) 분자구조를 불안정하게 하여 자가반응 T림프구에 항원제시를 어렵게 하고 B림프구 성숙을 막는다[23]. 149명의 루푸스 환자를 대상으로 한 위약대조군 2상시험에서 SLEDAI점수가 6점 이상인 경우 rigerimod 200 μg을 4주 간격으로 주사한 후 확인한 SRI-4에 도달한 환자의 비율이 12주(67.6 vs. 41.5%, $P<0.025$), 24주(84.2 vs. 45.8%, $P<0.025$)에 모두 의미 있게 높았다[24]. SLEDAI 4점 이상 감소를 목표로 하는 3상시험이 진행 중이다(NCT20504645).

활성화된 T림프구에서 발현되는 CD40리간드는 항원제시세포의 CD40과 결합하여 공동자극을 유발하고 B림프구 성숙을 촉진한다. 이에 항CD40L항체가 동물실험을 거쳐 2상시험에 돌입하여 루푸스신염 환자에서 항dsDNA항체를 줄이고 보체(C3)를 높이는 결과를 보였으나, 항CD40L항체의 Fc부위가 혈소판의 FcR2A 수용체와 작용하여 혈소판을 응집시킴으로써 혈전이 일어나게 되었다[25]. 이에 Fc영역을 변화시킨 PEG CD40L항체인 dapirolizumab을 이용한 1상연구에서 SRI와 British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) 평가에서 효과가 확인되어 2상연구가 진행 중이다[26].

4. 인터페론 차단

선천면역에 관여하는 세포와 그 부산물들이 루푸스 환자의 표적장기에서 염증반응의 악화에 관여하는 것으로 알려져 있다. 인터페론은 당단백류로 1형(12개 아이소형의 인터페론 α 와 1개의 인터페론 β 로 구성)과 2형(인터페론 γ)으로 구성된다. 인터페론은 Janus 인산화효소와 같은 여러 신호전달물질의 활성화에 관여하며 조절되지 않을 경우 자가면역 질환의 발병과 연관이 있는 것으로 알려져 있으며 특히 루푸스 환자에서 인터페론 α 가 높으며 질병활성도와 연관이 있는 것으로 보고되었다.

Rontalizumab은 인간화 IgG1 항인터페론 α 항체로 중등도 혹은 중증 질병활성도를 보이는 환자를 대상으로 한 2상 연구에서 위약대비 임상적 유의성을 보이지 못하였으나 저 인터페론 각인을 보이는 환자군에서 SRI 지수가 유의하게 높았고 SLEDAI 수치가 낮았다[27].

Sifalimumab은 인간화 IgG1 κ 항인터페론 α 항체로 52주간의 2상시험에서 위약군대비 고인터페론 각인 환자그룹에서 의미 있게 높은 SRI-4와 피부 중증도 지수를 낮추는 효과를 보였으나, 항dsDNA 항체를 낮추거나 보체 수치를 정상화하지는 못하였다[28-30].

Anifrolumab은 인간화 IgG1 κ 항체로 인터페론수용체의 1 소단위를 결합하여 인터페론 α 와 β 를 모두 차단한다. 305명의 루푸스 환자를 대상으로 한 2상연구에서 anifrolumab 300 mg, 1,000 mg 주사군과 대조군 사이에서 의미 있는 SRI-4

의 차이를 보였고, 특히 고인터페론 각인 그룹에서 더 효과를 보였으나, 부작용 면에서 위약군에 비해 대상포진이 발생이 더 높았다[31]. 이후 3년간 오픈라벨로 진행된 추가연구에서 SLEDAI 점수가 유지되면서 심각한 추가 부작용을 보이지 않아 장기 투약의 안정성을 보이고 있다[32].

인터페론 α 2b가 수송단백질과 결합된 인터페론 α kinoid는 모든 인터페론 α 아형을 차단한다. 경증-중등도 루푸스 환자를 대상으로 한 1/2상연구에서 용량과 비례한 인터페론 α 반응과 보체 증가를 보여 추가 임상시험 중이다[33].

5. 면역복합체 차단

Fc γ 수용체는 세포막 단백질로서 IgG의 Fc 부위를 인식한다. 면역복합체가 Fc γ 수용체와 결합하면 세포 내 신호전달을 시작하고 자가면역 반응을 일으킨다. Fc γ 수용체IIb는 억제성 수용체로 작용하고 이외의 다른 Fc γ 수용체는 활성화 수용체로 작용하는데, 이 억제성 수용체의 조절이 B림프구 활성화에 중요하며 루푸스 환자에서 억제성 수용체의 발현이 감소되어 있다. 또한 Fc γ 수용체IIb는 인체내에서 유전자 다형성이 적고 면역반응 유발이 적어 치료표적으로 연구되고 있다.

인간 유전자 재조합 Fc γ 수용체IIb인 SM101을 이용하여 51명의 루푸스 환자를 대상으로 한 2상시험에서 위약군 대비 SRI-4 반응이 2배 정도 높았고 BILAG 지수 중 관절염과 피부병변이 호전을 보였으며 심각한 부작용은 없는 것으로 2014년 미국류마티스학회에서 발표되었다[34].

활성화된 B림프구에만 작용하는 항Fc γ 수용체IIb항체인 SM201이 전임상 단계에서 면역복합체와 함께 B림프구를 차단하는데 상승효과가 있는 것으로 확인되어 임상시험을 준비 중이다[35].

6. 기타 연구

루푸스 환자의 혈청에서 염증성 사이토카인인 IL6가 높게 측정되는 것에 대해 항IL6항체인 tocilizumab을 이용한 1상시험이 있었으며 임상증상, 특히 관절증상의 호전을 보였으나 투약용량과 비례하는 중성구 감소증이 보고되었다[36].

결론

최근 20여 년간 면역학과 유전공학의 발달로 루푸스 병인에 대한 이해와 치료약제 개발이 가속화되고 있으나, 환자를 대상으로 한 현재까지의 임상시험 결과에서는 만족할 만한 획기적인 결과를 보이는 후보물질과 약제를 발굴하기 어려움을 알 수 있다. 그러나 이런 시험결과들을 해석할 때 병인의 복잡성, 단일 치료목표 설정의 어려움 등 루푸스 임상시험에 내재할 수밖에 없는 약점을 이해하여, 스테로이드 요구량 감소, 삶의 질 향상과 같은 부가적인 치료효과를 간과하지 말아야 하겠다. 본 종설에 언급되지 않은 더 많은 후보물질을 대상으로 한 임상시험이 진행 중에 있으며, 다중표적치료와 같은 시도를 통해 표적장기 손상을 막고 장기 예후를 향상시키는 노력이 계속되고 있다.

찾아보기말: 전신홍반루푸스; 자가면역질환; 치료: 생물학적제제; 생물학적제제요법

ORCID

Sung-Hoon Park, <https://orcid.org/0000-0002-3218-5420>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

References

- Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, Utset TO, Gordon C, Isenberg DA, Hsieh HJ, Zhang D, Brunetta PG. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:222-233.
- Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, Maciucia R, Zhang D, Garg JP, Brunetta P, Appel G; LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012;64:1215-1226.
- Rios-Garcés R, Espinosa G, van Vollenhoven R, Cervera R. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: where are we? *Eur J Intern Med* 2020;74:29-34.
- Luo S, Long H, Lu Q. Recent advances in understanding pathogenesis and therapeutic strategies of Systemic Lupus Erythematosus. *Int Immunopharmacol* 2020;89:107028.
- Iaccarino L, Bartoloni E, Carli L, Ceccarelli F, Conti F, De Vita S, Ferraccioli G, Galeazzi M, Gatto M, Gerli R, Govoni M, Gremese E, Iuliano A, Mansutti E, Moroni G, Mosca M, Nalli C, Naretto C, Padovan M, Palma L, Raffiotta F, Roccatello D, Tincani A, Valesini G, Zen M, Doria A. Efficacy and safety of off-label use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian Multicentre Registry. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:449-456.
- Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, Cook HT, Levy JB, Griffith M, Cairns TD, Lightstone L. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1280-1286.
- Taylor PC, Quattrocchi E, Mallett S, Kurrasch R, Petersen J, Chang DJ. Ofatumumab, a fully human anti-CD20 monoclonal antibody, in biological-naïve, rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2119-2125.
- Thornton CC, Ambrose N, Ioannou Y. Ofatumumab: a novel treatment for severe systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:559-560.
- Karageorgas T, Zomas A, Kazakou P, Katsimbri P, Mantzourani M, Boumpas D. Successful treatment of life-threatening autoimmune haemolytic anaemia with ofatumumab in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:2085-2087.
- Haarhaus ML, Svenungsson E, Gunnarsson I. Ofatumumab treatment in lupus nephritis patients. *Clin Kidney J* 2016;9:552-555.
- Reddy V, Klein C, Isenberg DA, Glennie MJ, Cambridge G, Cragg MS, Leandro MJ. Obinutuzumab induces superior B-cell cytotoxicity to rituximab in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patient samples. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:1227-1237.
- Mysler EF, Spindler AJ, Guzman R, Bijl M, Jayne D, Furie RA, Houssiau FA, Drappa J, Close D, Maciucia R, Rao K, Shahdad S, Brunetta P. Efficacy and safety of ocrelizumab in active proliferative lupus nephritis: results from a randomized, double-blind, phase III study. *Arthritis Rheum* 2013;65:2368-2379.
- Wallace DJ, Kalunian K, Petri MA, Strand V, Houssiau FA, Pike M, Kilgallen B, Bongardt S, Barry A, Kelley L, Gordon C. Efficacy and safety of epratuzumab in patients with moderate/severe active systemic lupus erythematosus: results from EMBLEM, a phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:183-190.
- Clowse ME, Wallace DJ, Furie RA, Petri MA, Pike MC, Leszczynski P, Neuwelt CM, Hobbs K, Keiserman M, Duca L, Kalunian KC, Galateau C, Bongardt S, Stach C, Beaudot C, Kilgallen B, Gordon C; EMBODY Investigator Group.

- Efficacy and safety of epratuzumab in moderately to severely active systemic lupus erythematosus: results from two phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:362-375.
15. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzova D, Sanchez-Guerrero J, Schwarting A, Merrill JT, Chatham WW, Stohl W, Ginzler EM, Hough DR, Zhong ZJ, Freimuth W, van Vollenhoven RF; BLISS-76 Study Group. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011;63:3918-3930.
16. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, Li EK, Thomas M, Kim HY, Leon MG, Tanasescu C, Nasonov E, Lan JL, Pineda L, Zhong ZJ, Freimuth W, Petri MA; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:721-731.
17. van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, Roth DA, Ji BN, Kleoudis CS, Zhong ZJ, Freimuth W. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1343-1349.
18. Isenberg DA, Petri M, Kalunian K, Tanaka Y, Urowitz MB, Hoffman RW, Morgan-Cox M, Iikuni N, Silk M, Wallace DJ. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-1, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2016;75:323-331.
19. Merrill JT, van Vollenhoven RF, Buyon JP, Furie RA, Stohl W, Morgan-Cox M, Dickson C, Anderson PW, Lee C, Berclaz PY, Dorner T. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab, a monoclonal antibody to B-cell activating factor, in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-2, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2016;75:332-340.
20. Merrill JT, Shanahan WR, Scheinberg M, Kalunian KC, Wofsy D, Martin RS. Phase III trial results with blisibimod, a selective inhibitor of B-cell activating factor, in subjects with systemic lupus erythematosus (SLE): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2018;77:883-889.
21. Hutcheson J, Vanarsa K, Bashmakov A, Grewal S, Sajitharan D, Chang BY, Buggy JJ, Zhou XJ, Du Y, Satterthwaite AB, Mohan C. Modulating proximal cell signaling by targeting Btk ameliorates humoral autoimmunity and end-organ disease in murine lupus. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R243.
22. Isenberg D, Furie R, Jones N, Guibord P, Galanter J, Lee C, McGregor A, Toth B, Rae J, Hwang O, Miranda P, de Souza V, Jaller-Raad J, Maura Fernandes A, Garcia Salinas R, Chinn L, Townsend M, Morimoto A, Tuckwell K. Efficacy, safety, and pharmacodynamic effects of the bruton's tyrosine kinase inhibitor, fenebrutinib (GDC-0853), in moderate to severe systemic lupus erythematosus: results of a phase 2 randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2019;71 Suppl 10:L15.
23. Macri C, Wang F, Tasset I, Schall N, Page N, Briand JP, Cuervo AM, Muller S. Modulation of deregulated chaperone-mediated autophagy by a phosphopeptide. *Autophagy* 2015;11:472-486.
24. Zimmer R, Scherbarth HR, Rillo OL, Gomez-Reino JJ, Muller S. Lupuzor/P140 peptide in patients with systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1830-1835.
25. Boumpas DT, Furie R, Manzi S, Illei GG, Wallace DJ, Balow JE, Vaishnav A; BG9588 Lupus Nephritis Trial Group. A short course of BG9588 (anti-CD40 ligand antibody) improves serologic activity and decreases hematuria in patients with proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:719-727.
26. Chamberlain C, Colman PJ, Ranger AM, Burkly LC, Johnston GI, Otoul C, Stach C, Zamacona M, Dörner T, Urowitz M, Hiepe F. Repeated administration of dapirolizumab pegol in a randomised phase I study is well tolerated and accompanied by improvements in several composite measures of systemic lupus erythematosus disease activity and changes in whole blood transcriptomic profiles. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1837-1844.
27. Kalunian KC, Merrill JT, Maciuga R, McBride JM, Townsend MJ, Wei X, Davis JC Jr, Kennedy WP. A Phase II study of the efficacy and safety of rontalizumab (rhuMAB interferon- α) in patients with systemic lupus erythematosus (ROSE). *Ann Rheum Dis* 2016;75:196-202.
28. Takeuchi T, Tanaka Y, Matsumura R, Saito K, Yoshimura M, Amano K, Atsumi T, Suematsu E, Hayashi N, Wang L, Tummala R. Safety and tolerability of sifalimumab, an anti-interferon- α monoclonal antibody, in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: a multicenter, phase 2, open-label study. *Mod Rheumatol* 2020;30:93-100.
29. Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Furie R, Kalunian K, Illei GG, Drappa J, Wang L, Greth W; CD1067 study investigators. Sifalimumab, an anti-interferon- α monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1909-1916.
30. Huo AX, Chen WH, Liu YH, Gao P, Li J. Efficacy of sifalimumab for treatment of skin injury caused by systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e17607.
31. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Kalunian K, Brohawn P, Illei GG, Drappa J, Wang L, Yoo S; CD1013 Study Investigators. Anifrolumab, an anti-interferon- α receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:376-386.
32. Chatham WW, Furie R, Saxena A, Brohawn P, Schwetj E, Abreu G, Tummala R. Long-term safety and efficacy of anifrolumab in adults with systemic lupus erythematosus: results of a phase 2 open-label extension study. *Arthritis Rheumatol* 2020 Nov 22 [Epub]. <https://doi.org/10.1002/art.41598>.
33. Lauwerys BR, Hachulla E, Spertini F, Lazaro E, Jorgensen

- C, Mariette X, Haelterman E, Grouard-Vogel G, Fanget B, Dhellin O, Vandepapelière P, Houssiau FA. Down-regulation of interferon signature in systemic lupus erythematosus patients by active immunization with interferon α -kinoid. *Arthritis Rheum* 2013;65:447-456.
34. Tillmanns S, Kolligs C, D'Cruz DP, Doria A, Hachulla E, Voll RE, Tansey M, Schollmeier K. SM101, a novel recombinant, soluble, human Fc γ IIB receptor, in the treatment of systemic lupus erythematosus: results of a double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Arthritis Rheum* 2014;66:S1238.
35. Rieth N, Carle A, Muller MA, ter Meer D, Drenth C, Pohl T, Sondermann P. Characterization of SM201, an anti-hFc γ RIIB antibody not interfering with ligand binding that mediates immune complex dependent inhibition of B cells. *Immunol Lett* 2014;160:145-150.
36. Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, Daruwalla J, Tackey E, Takada K, Fleisher T, Balow JE, Lipsky PE. Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. *Arthritis Rheum* 2010;62:542-552.

Peer Reviewers' Commentary

최근 과학기술의 발전에 따라 병리기전을 근거로 한 새로운 표적치료제가 개발되어 류마티스 질환 치료에 활발히 적용되고 있으나, 전신홍반루푸스는 다양한 임상증상과 복잡한 병리기전으로 인해 표적치료제 대부분이 높은 임상시험의 장벽을 통과하지 못하고 도태되었다. 그러나 최근에 개발되어 임상시험을 진행 중인 새로운 표적치료제들이 1, 2상 임상시험에서 효과가 입증되어 전신홍반루푸스의 치료 욕구를 충족시킬 것으로 기대되고 있다. 이 논문에서는 전신홍반루푸스의 치료에 현재 사용 중이거나 임상시험 중인 생물학적제제를, 표적으로 하는 병리기전에 따라 분류하여 작용기전과 함께 임상시험 결과를 자세히 소개하고 있다. 이 논문은 전신홍반루푸스의 최신 치료 방향을 이해하고 임상 현장에 적용하는 데 많은 도움이 될 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]