

엘리델®(피메크로리무스)크림 1% 전임상 약리학 성상 및 피부 선택성

한국임상약학회 편집실

자료제공: 한국노바티스

아스코마이신(ascomycin)의 macrolactam 유도체인 피메크로리무스(pimecrolimus; 엘리델 [Elidel], SDZ ASM 981; Novartis Pharma AG, 바젤, 스위스)는 세포선택성을 지닌 염증성 사이토카인(cytokines) 억제제로서 아토피피부염, 알레르기성 접촉피부염, 자극성 접촉피부염 및 판형 건선 등 염증성 피부질환의 치료제로 개발되었다. T세포와 비만세포의 염증성 사이토카인 생산 분비를 억제하고 사전 형성된 염증성 매개물질의 비만 세포 분비를 저해한다. 국소 투여된 피메크로리무스는 알레르기성 접촉피부염(allergic contact dermatitis [ACD]) 돼지 모델에서 고역가 코르티코스테로이드 클로베타졸-17-propionate(corticosteroid clobetasol-17-propionate)와 동등한 효과를 나타낸다. 하지만 피메크로리무스는 클로베타졸과는 달리 피부 위축을 일으키지 않는다. 경구 투여시 피메크로리무스는 마우스와 랫트 ACD 치료에 있어 타크로리무스(tacrolimus [FK 506])와 동등한 혹은 더 우수한 효과를 나타낸다. 또한 피메크로리무스는 아토피피부염 급성 징후 유사 모델인 저마그네슘 혈증 탈모 랫트(hypomagnesemic hairless rat)의 피부 염증과 소양증을 효과적으로 감소시킨다. 피메크로리무스는 랫트에서 다음과 같은 측면의 전신 면역반응 손상 효과가 타크로리무스와 비교하여 낮게 평가된다: (1)국소 이식편대 숙주 반응, (2)양(sheep) 적혈구에 대한 항체 형성, (3)신장 이식. 시험관내 평가시 돼지 피부를 통한 피메크로리무스 투과 속도가 타크로리무스보다 10배 낮게 측정되므로 생체에서 경피 흡수가 더 적게 될 것으로 판단된다. 상기 자료로 판단컨대 피메크로리무스는 피부에 대한 항염증 활성이 높을 뿐 아니라 전신 면역반응 손상 부작용이 낮은 것으로 사료된다.

피메크로리무스(pimecrolimus; 엘리델[Elidel], SD Z ASM 981; Novartis Pharma AG, 바젤, 스위스)는 세포 선택성을 지닌 염증성 사이토카인(cytokines)억제제로서 염증성 피부질환의 치료제로 개발 되었다. 생체의 전신 면역반응을 손상 하지 않으면서 피부 염증을 선택적으로 억제할 수 있는 약물을 개발하기 위한 광범위한 다방면 연구 결과로 피메크로리무스가 탄생되었다.¹⁻³⁾ *Streptomyces hygroscopicus var. ascomceticus*에서⁴⁾ 추출된 macrocyclic 자연물질인 아스코마이신(ascomycin)을 기초로 400여종 유도물질을 합성하여 생물학적 특성을 규명 하였다. 구조-활성도 연관성을 평가하고 유망한 전임상 특성을 지닌 물질을 선택하여 추가 연구를 시행하였다. SDZ 281-240은 초기 임상 시험에서 최초로 유효성이 입증된 아스코마이신 유도체로서 밀봉조건(occlusive conditions)으로 국소 투여시 고역가 코르티코 스테로이드 클로베타졸-17-propionate(corticosteroid clobetasol-17-propionate)와 동등한 소양증 해소 효과가 관찰되었다.⁵⁾ 독특한 피부선택적 약리학 활성 및 우수한 안전성 성상을 고려하여 개발 물질로 피메크로리무스가 최종 선택 되었다. 그림 1에 피메크로리무스의 3차원 구조가 도시되어 있다. 아토피피부염 환자를 대상으로 한 다기관 임상시험에서 피메 크로리무스 1% 크림의 우수한 유효성과

안전성이 입증되었다. 2,000명 이상 환자를 대상으로 시행된 임상 시험에서 성인과 소아 뿐 아니라 생후 3개월 영아에서도 아토피 피부염의 단기 및 장기 치료제로 적합하다는 것이 입증되었다.⁶⁻¹⁰⁾ 인체 대상의 국소 투여시 코르티코스테로이드 치료에 수반되는 위축성 부작용이 관찰되지 않았다.¹¹⁾ 피메크로리무스 혈중 농도는 지속적으로 낮게 측정되며 임상적으로 유의한 약물과 연관된 전신 이상 반응이 보고되지 않는다.^{7,12,13)}

또한 만성 손 피부염(chronic hand dermatitis) 환자에서 밀봉 상태로 피메크로리무스 1% 크림을 도포할 경우 경피 흡수가 매우 낮게 측정된다.¹⁴⁾ 피메 크로리무스의 우수한 안전성과 높은 유효성 으로 보아, 코르티코스테로이드는 발적 치료 목적으로 유보하고, 피메크로리무스를 최초 증상/징후 발현시 발적 예방을 위하여 사용하는 새로운 치료 패러다임의 기초 약물로 이용할 수 있는 가능성이 존재한다.¹⁰⁾

또한 피메크로리무스는 알레르기성 접촉 피부염¹⁵⁾ 및 (밀봉요법으로) 건선 국소치료에도 효과적인 약물로 평가되었다.¹⁶⁾ 중등도 또는 중증 만성 판형건선 환자 대상의 피메크로 리무스 최초 임상시험에서 다른 염증성 피부질환의 경구치료제로서 유망한 소견들이 관찰되었다.¹⁷⁾

본 논문은 피메크로리무스의 시험관내 연구 및 생

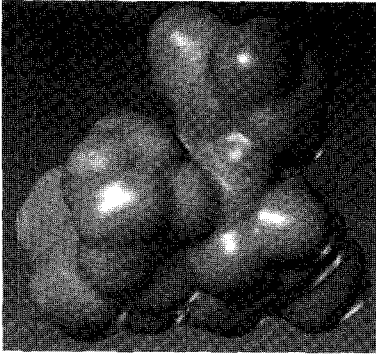


Fig. 1. 피메크로리무스의 3차원 구조와 친지질 성 분포 (청색은 친수성 도메인, 황색갈색은 소수성 도메인을 표시한다).

체 전임상 자료들을 요약하고, 또한 독특한 약리학적 특성을 소개한다. 또한 현재 염증성 피부질환 국소치료의 주요약물인 코티코스테로이드 및 유사한 분자 작용기전을 이용하면서도 피메크로리무스와 다른 약리학적 특성을 나타내는 사이클로스포린 A(Cyclosporin A [CyA])와 타크로리무스(tacrolimus[FK 506]) 2종 약물을 피메크로리무스와 비교한다.

IN VITRO 연구 - 작용 기전

T 림프구 활성화는 아토피피부염, 알레르기성 접촉 피부염(allergic contact dermatitis [ACD]) 및 건선의 병인으로 주요한 역할을 담당한다. 또한 비만세포 활성화도 아토피피부염과 다른 염증성 피부질환의 주요 기여인자로 작용할 수 있다. 시험관 내 연구로 피메크로리무스가 T세포와 비만세포 활성화에 선택적으로 작용하는 것이 알려져 있다.¹⁸⁻²¹⁾

피메크로리무스는 세포질 수용체인 macro philin-12

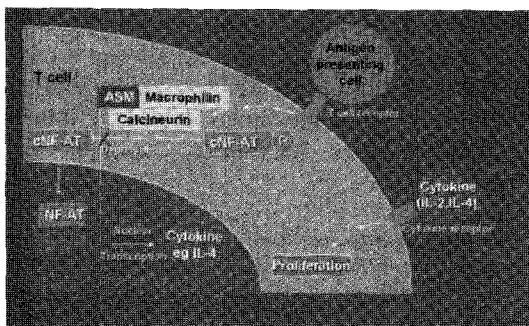


Fig. 2. 피메크로리무스의 작용방식: 피메크로리 무스는 NF-AT에 의해 매개되는 활성화 T세포 내 사이토카인 전사를 억제한다.

Table 1. 항원특이적 자극 후 T-세포 클론 CFTS 4:3.1의 사이토카인 분비에 미치는 피메크로리무스 와 CyA의 억제 효과

compound	IC ₅₀ [nmol/L]			
	IL-2	IL-4	IL-10	IFN-γ
Pimecrolimus	0.28	0.3	0.2	0.42
CyA	6.3	5.8	6.4	9.5

과 고친화성 결합을 하여 T세포 핵 내의 활성화 T세포 기능성 인자(NF-AT) 형성에 필요한 칼슘의존성 인산 효소(Ca-dependent phosphatase)인 칼시뉴린(calcineurin)을 억제한다. 그 결과 T세포 수용체 자극 후에 나타나는 염증성 사이토카인의 전사와 분비, 그리고 T세포 증식이 억제된다(그림 2). 집먼지 진드기(house dust mite; *Dermacophagoides pteronyssimus*) 추출물을 주입한 동종이형 단핵구-유도 수상세포(allogeneic monocytederived dendritic cells)의 항원특이적 자극 후에 아토피 피부염 환자 피부에서 분리된 인체 보조 T세포(T-helper cell) 클론에서 이러한 조건이 관찰되었다. 특히 피메크로리무스는 1형 보조 T세포(T helper type 1 cell [Th1]) (인터루킨 [IL]-2, 인터페론 [IFN]-γ) 및 2형 보조 T세포(T helper type 2 cell [Th2]) (IL-4, IL-10) 사이토카인 분비를 모두 차단하였다(표 1).¹⁸⁾ 또한 피메크로리무스는 염증을 매개하는 T세포의 보조세포(accessory cell)의존성 활성화 과정에 관여하는 coreceptor 유도를 억제하는 것으로 관찰 되었다.¹⁹⁾

T세포 기능 억제뿐 아니라, 피메크로리무스는 종양 괴사인자(TNF-α) 등 사이토카인 생성과 항원/면역글로불린 E 자극 후에 나타나는 비만세포의 친염증성(pro-inflammatory) 매개 물질(예: 히스타민, 헥소사미니데이스 [hexosa minidase], 트립테이스[tryptase]) 분비도 억제 한다. 인체 피부 비만세포의 1차 배양세포 및 설치류의 세포계 및 클론(cell lines and clones)18~20에서 상기 조건이 관찰되었다.²¹⁾

T세포 증식의 특이적 억제 효과에도 불구하고 임상적으로 유의한 피메크로리무스 농도에서 일반적 항증식 활성화는 관찰되지 않는다.¹⁸⁾ 3가지 세포계 성장에 미치는 효과를 평가하여 상기 조건을 평가하였다: 인체 각질세포계 HaCaT, 흑색종 세포계 G361 및 제대정맥 내피세포계 ECV-304. 피메크로리무스의 세포 성장 억제 효과는 1 μmol/L(IC₅₀ = 3.5-7.0 μmol/L)을 훨씬 상회하는 농도에서만 관찰된다. 또한 피메크로리무스는 각질세포, 섬유모세포 및 내피세포의 IL-8 분비에는 영향을 미치지 않았다. 피메크로리무스는 마우스의 수상세포계(murine dendritic cell line)에서 인체 TNF-α 프로모터 조절 하의 reporter gene 전사에도 영향을 미치지 않는다.¹⁸⁾

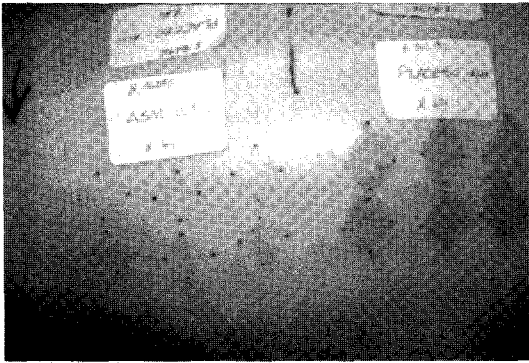


Fig. 3. 돼지의 DNFB-유발 알레르기성 접촉 피부염에 대한 피메크로리무스 (ASM, 0.1% 용액)의 항염증 효과 (대조군 비교).

결론적으로 피메크로리무스는 아토피피부염 병인의 2가지 주요 사건인 T세포와 비만세포 활성화를 선택적으로 억제한다.

동물 모델에서의 활성도

동물 모델에서 피메크로리무스의 국소 투여 또는 전신 투여로 모두 피부염증에 대한 높은 활성이 관찰된다. 하지만 CyA/타크로리무스와 달리 피메크로리무스는 전신 면역반응 손상 효과가 미미하게 나타난다.^{22,23,25,26} 이러한 소견은 염증성 피부질환 환자의 피메크로리무스 치료시 자연 방어기전인 전신 면역감시 기능이 온전히 유지될 수 있다는 것을 시사한다.

T세포 매개 피부염증 모델로서의 알레르기성 접촉피부염 동물 모델

ACD는 Th1에 의해 질병이 진행된다.^{27,28} 실험적 돼

지 ACD(그림 3)에서 피메크로리무스 국소치료는 코르티코스테로이드 클로베타졸-17-propionate 및 fluticasone과 효과가 동등하게 관찰된다.²² 상기 모델에서 피메크로리무스 0.1% 크림 제제는 강력한 코르티코스테로이드를 함유한 시판 크림과 유사한 범위의 활성을 나타낸다. 하지만 피메크로리무스 국소 투여는 클로베타졸 치료와는 달리 돼지 피부 위축 또는 피부 감촉 변화가 유발하지 않았다.²² 설치류 피부와 비교하여 집돼지 피부는 투과성이 인체 피부에 훨씬 더 유사하고 병리적 변화가 인체 질환과 밀접하게 연관되므로 집돼지를 연구에 이용하였다.²⁹ 피부 위축 부작용 걸여는 피메크로리무스 1% 크림과 코르티코스테로이드 베타메타손-17-valerate 또는 triamcinolone acetonide와 비교한 최근 인체 임상시험에서도 확인되었다.¹¹

ACD에 대한 효과는 경구치료로도 평가된 바 있다. 피메크로리무스를 중증 아토피피부염 환자의 경구치료제로 효과가 우수한 CyA 및 타크로리무스와 비교하였다. 랫트에서 경구 피메크로리무스의 ACD 억제 효과가 CyA보다 4배, 타크로리무스보다 2배 더 우수하게 평가 되었다.²⁵ 마우스에서 경구 피메크로리무스의 ACD 억제 효과가 CyA보다 우수하게, 타크로리무스와는 동등하게 관찰되었다(그림 4, 5). 상기 동물중에서 합텐 유발(challenge with the hapten) 후의 염증성 반응 억제 효과(즉, ACD의 임상소견인 유발기[elicitation phase]의 치료 효과) 및 유도기(induction phase; = 감작기[sensitization phase])의 1차 면역반응에 대한 효과를 평가하였다. 즉 마우스를 감작기 동안 피메크로리무스, CyA, 타크로리무스로 각각 치료하고, 이들 공여 동물들의 림프절 세포를 naive 비치료 마우스로 이전하여, 합텐 유발 후에 수혜동물의 염증성 반응을 평가하였다. 유발기에 미치는 효과와는 다르게, ACD 유도기는 경구 CyA와 타크로리무스에 의해 억제되지만 피

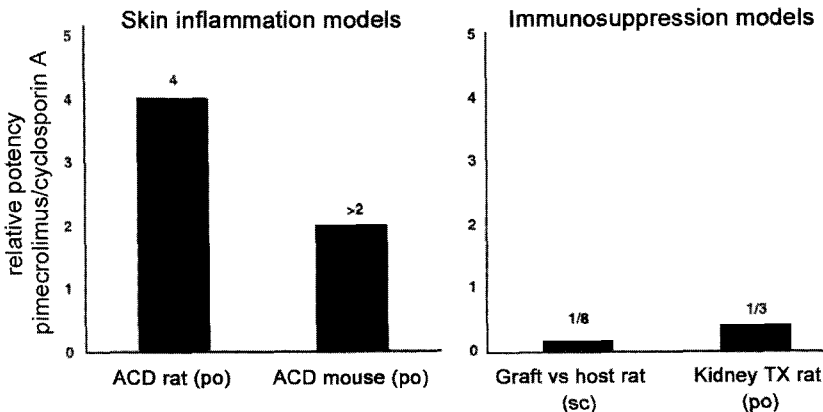


Fig. 4. 피메크로리무스는 CyA보다 피부 염증 억제 효과가 우수하지만, 면역억제는 낮게 나타난다.

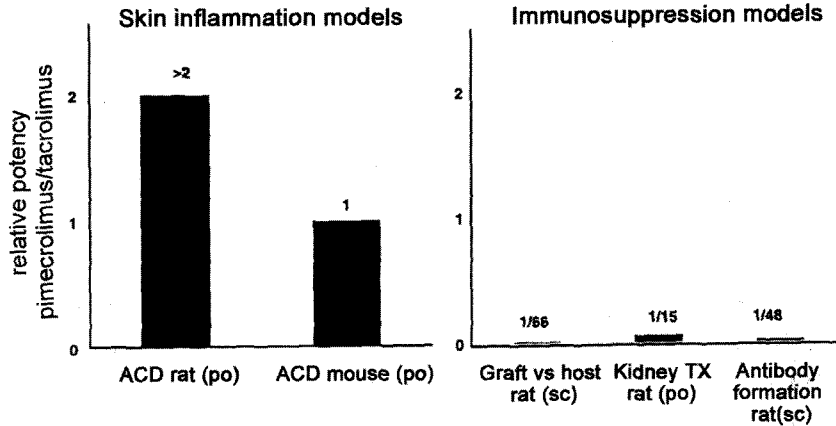


Fig. 5. 피메크로리무스의 피부 염증 억제 효과는 타크로리무스와 동등 또는 더 우수하며 면역억제 효과는 훨씬 낮게 나타난다.

메크로리무스에 의해서는 손상되지 않았다. 타크로리무스와 CyA의 1차 면역반응 억제는 림프절 무게 및 세포충실성(cellularity) 감소와 연관되며, 피메크로리무스는 이러한 효과가 관찰되지 않았다.²³⁻²⁵⁾

피메크로리무스의 국소 투여와 경구 투여는 ACD 동물 모델에서 높은 피부염증 억제 효과를 나타낸다. CyA와 타크로리무스와는 달리 경구 피메크로리무스는 마우스 ACD에서 감각기에 장애를 일으키지 않으며 국소 림프절에 명백한 영향을 미치지 않는다.

다른 피부 염증 모델

저마그네슘 사료를 섭취한 어린 탈모 랫트에서 전신 소양증 징후가 수반된 일과성 홍반성 반점구진성 발진(erythematous maculopapular rash)이 발현된다. 이때 동물들은 가려움 해소를 위해 자신을 깨물고 핥킨다. 임상 증상 과 더불어 혈중의 과립구(호산구)와 히스타민 증가가 수반된다. 그러므로 저마그네슘혈증 탈모 랫트 모델은 아토피피부염의 급성 징후와 유사한 징후를 나타낸다. 피메크로리무스의 국소 투여 또는 경구 투여로 피부 염증과 소양증 증상들이 효과적으로 완화된다 (그림 6, 7). 임상 징후 완화와 더불어 혈중 백혈구수 (호산구수), 히스타민, 산화질소 등 실험실적 검사조건 및 진피내 비만세포 과립감소 (degranulation) 와 염증성 세포 침윤 등 조직 병리학적 변화의 정상화가 관찰된다.²⁴⁾

또한 피메크로리무스 국소투여는 포르볼 에스테르(phorbol ester) 또는 칼슘 ionophore A23187에 의해 유발되는 마우스 자극성 접촉피부염에 용량의존성 활성을 나타낸다 (염증성 귀 종창 및 백혈구 침윤 척도인 염증조직 내 myeloperoxidase 활성으로 평가) (Meingassner JG, 미발표 자료).

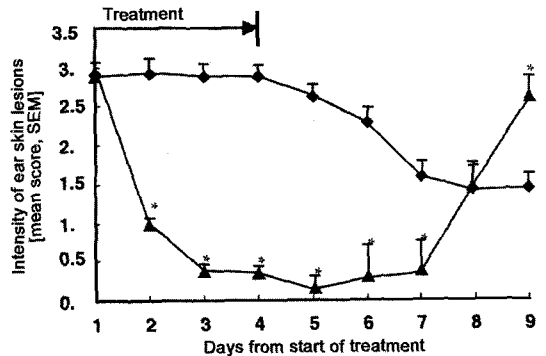


Fig. 6. 저마그네슘혈증 탈모 랫트 홍반성 발진의 피메크로리무스 국소치료에 의한 억제. □, 부형제; ▲, 0.4% SDZ ASM 981.

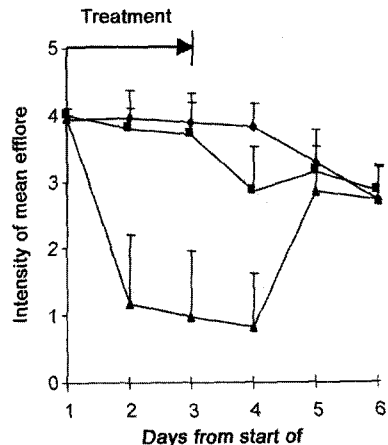


Fig. 7. 저마그네슘혈증 탈모 랫트 피메크로리무스 경구투여에 의한 홍반성 발진 억제. □, 부형제; ●, 4.0 mg/kg ▲, 12.5 mg/kg.

면역억제 동물 모델

CyA 또는 타크로리무스와는 달리 피메크로 리무스는 면역억제 평가를 위해 이용되는 동물 모델에서 낮은 활성만을 나타낸다.^{22,25,26)}

랫트의 국소 이식편대숙주 반응, 상기 면역억제 동물 모델에서 MHC-disparate 공여동물의 비장세포를 수혜동물의 일측 뒷발 족저에 주사하면 강력한 국소 T 세포 반응이 유발된다. 주사된 면역적격(immunocompetent) 공여 비장세포는 국소(슬와) 림프절로 이동 하여 숙주 세포 상에 존재하는 동종항원 (alloantigens)에 대하여 강력하게 반응한다. 이러한 반응은 해당 림프절 비대로 관찰된다. 주사 부위에 가장 인접한 슬와 림프절 무게를 비치로 부위인 반대측 림프절과 비교하여 반응 위중도 척도를 산출할 수 있다.

이식편대숙주 반응은 타크로리무스, CyA 또는 피메크로리무스 피하 투여에 의해 각각 용량의존적으로 억제된다. ID50(대조군에서 관찰 되는 비대의 50% 억제 용량)는 타크로리무스 0.3 mg/kg, CyA 2.5 mg/kg, 피메크로리무스 20 mg/kg으로 평가된다.^{25,26)} 상기 모델에서 피메크로리무스의 전신 면역반응 억제 효과는 CyA, 타크로리무스와 비교하여 각각 8배, 66배 더 낮게 측정된다 (그림 4, 5).

랫트의 양(sheep) 적혈구 항체 형성: 랫트에서 IgM 양 적혈구 항체(anti-sheep red blood cell [SRBC] antibodies) 생성에 미치는 피메크로 리무스의 효과를 타크로리무스와 비교하였다 (피하 투여). 타크로리무스는 0.052 mg/kg 농도에서 플라크 형성세포(plaque-forming cells) 생성을 50% 억제하며(ED50), 피메크로 리무스는 2.48 mg/kg 농도에서 동일한 효과를 발휘한다.²⁶⁾ 상기 동물 모델에서 피메크로리무스 역가가 타크로리무스보다 48배 낮게 평가된다 (그림 4, 5).

동종이형 신장 이식: 경구 투여의 면역계 효과를 좀 더 평가하기 위해 동종이형 신장 이식 랫트 모델에서 피메크로리무스 활성을 CyA 및 타크로리무스와 비교하였다.^{22,25,26)} 동종이형 신장의 동소이식 후 100일 이상 생존하는 14일 치료기 동안 최소 1일 경구용량이 피메크로리무스는 15.6 mg/kg이다. 반면 장기 생존을 위해 CyA는 5.0 mg/kg, 타크로리무스는 1 mg/kg 용량 투여가 요구된다. 그러므로 상기 동물 모델에서 피메크로 리무스의 전신 면역반응 억제 효과는 CyA 및 타크로리무스와 비교하여 각각 3배, 15배 더 낮게 평가 된다 (그림 4, 5).

랫트와 돼지 피부 내 침투 (PENETRATION) 및 피부를 통한 투과 (PERMEATION)

랫트와 돼지 피부 내 침투와 피부를 통한 투과를 시험관 내에서 각각 평가하였다. 돼지와 랫트 피부 내 농도는 각각 2개 약물에 대하여 유사하게 측정된다. 하지만 피부를 통한 투과 속도(permeation rate)는 다르게 측정 된다: 랫트와 돼지 피부 모두에서 피메크로리무스 투과 속도가 타크로리무스와 비교하여 10배 느리게 평가된다 (그림 8). 타크로리무스와 비교시 피메크로리무스는 랫트와 돼지 피부 내로 동등한 속도로 침투 하지만 피부를 통한 투과는 10배 낮은 속도로 나타난다: 즉 국소 투여 후 피메크로리무스의 순환계 내 흡수 정도가 낮게 평가된다.

고 찰

시험관내 연구 결과는 피메크로리무스가 염증성 사이토카인과 매개물질의 T세포 및 비만 세포 분비를 선택적으로 억제하는 약물인 것을 시사한다. 이들 연구에서 피메크로리무스 는 다른 세포에 영향을 미치지 않았다. 이러한 세포선택적 작용기전은, 비선택적으로 다양한 세포와 과정에 간섭하여 많은 부작용을 유발하는 코르티코스테로이드로부터 피메크로 리무스를 차별화한다. 실제 돼지와 인체 대상의 비교 연구에서 코르티코스테로이드와는 달리, 피메크로리무스는 피부 위축을 일으키지 않는 것이 입증되었다.^{11,22)}

피메크로리무스는 사이클로스포린 A 및 타크로리무스와 동일한 분자학적 작용기전을 이용한다. 하지만 피부 염증과 면역억제 동물 모델 대상의 비교 연구에서 피메크로리무스와 CyA/타크로리무스 간의 약물학적 성상의 명백 한 차이가 관찰된다: 전반적 면역억제제인 CyA/타크로리무스와는 달리, 피메크로리무스는 동물 염증 모델에서 CyA보다 더 우수하게, 타크로리무스와 동등 또는 더 우수하게 평가되지만 전신 면역반응에 대한 영향은 더 낮게 평가된다 (그림 4, 5). 또한 CyA 와 타크로리무스는 마우스의 알레르기성 접촉 피부염 유도기(1차 면역반응)를 억제하지만 피메크로리무스는 억제하지 않는다. 타크로 리무스와 CyA의 1차 면역반응 억제는 림프절 무게 및 세포충실성(cellularity) 감소와 연관되지만 피메크로리무스의 경우 이러한 효과가 나타나지 않는다.

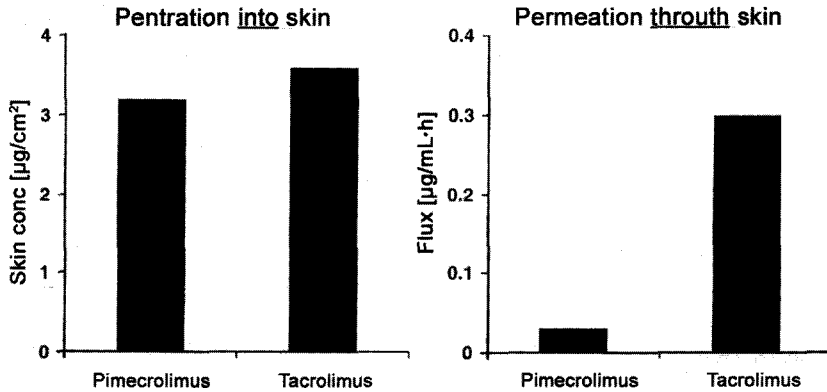


Fig. 8. 피메크로리무스와 타크로리무스(FK 506)의 돼지 피부내 침투(피부 농도)와 피부를 통한 투과 (in vitro).

연구된 면역억제 모델 3가지 중 2가지 (이식편대숙주 반응 및 항체 생성)에서, 피부를 통한 100% 투과(즉, 순환계 내로의 경피적 전달)와 유사하게, 약물 투여가 피하로 시행 되었다. 상기 모델에서 피메크로리무스와 비교하여 타크로리무스 치료시 높은 전신 면역 억제 효과가 관찰되었다. 또한 랫트와 돼지 피부를 이용한 연구에서 피메크로리무스와 타크로리무스는 유사한 정도로 피부 내로 침투하지만 피부를 통한 투과는 피메크로 리무스가 타크로리무스보다 10배 더 느리게 관찰된다(그림 8). 돼지 피부는 인체 피부와 상당히 유사한 특성을 지니고 있으므로,³⁰⁾ 피메크로리무스는 인체에서도 투과가 느릴 것으로 예상될 수 있다. 실제 아토피피부염 환자 대상의 피메크로리무스 약동학 연구에서 연령(생후 3개월까지), 질병 위중도 및 체표면적(92%까지)과 무관하게 0.5 ~ <1 ng/mL 정도의 매우 낮은 혈중 농도가 일관되게 측정된다.

피메크로리무스의 피부 선택성은 피메크로 리무스가 염증성 피부질환의 경구 치료제로 유망한 물질임을 시사한다. 중등도/중증 만성 판형건선 환자 대상의 경구 피메크로리무스의 최초 임상시험 결과가 매우 희망적으로 보고되었다. 4주 임상시험 기간 중 40, 60 mg/1일 용량에서 각각 전신 영역 위중도 지표(Psoriasis Area Severity Index [PASI])의 60%, 75% 감소가 관찰된다. 하지만 임상적 부작용 또는 혈액학, 혈액화학, 혈청 크레아티닌, 사구체여과율과 신장장류량 등 실험실적 검사치 변화가 관찰되지 않았다. 더불어 60 mg/1일 용량 및 위약 투여 환자에서 혈액세포 유전자 분석을 시행하였다.³¹⁾ 총 7,129개 유전자를 유전자 칩 분석(gene chip analysis)으로 평가하였다.

피메크로리무스 치료로 인체백혈구항원(human leukocyte antigen [HLA]) class II 발현과 더불어 macrolactam target pathway, 염증, 화학주성 및 세포 이동(cell migration)

관련 유전자들의 mRNA 발현이 하향 조정되었다. 약물관련 부작용과 연계될 수 있는 유전자들의 mRNA 발현은 변화가 없었다. 상기 임상시험에서 시행된 약물유전학적 분석은 의료계에서 이런 류로는 처음 시도된 연구이다. 상기 임상 시험의 임상적 결과는 동물 모델에서 규명된 피부 선택적 약물학적 성상이 또한 인체에서도 적용될 수 있다는 사실을 시사한다.

피메크로리무스, CyA, 타크로리무스는 동일한 분자학적 작용기전을 이용하면서도 약물학적 차이를 나타내는 것은 어째서일까? 피메크로 리무스와 CyA는 구조상 명백하게 다른 물질 이다: CyA는 다른 형태와 구조 기능을 지닌 고리형 undecapeptide로서 근본적으로 판이한 약동학적 특성을 지니고 있어 국소 투여로 효과가 관찰되지 않는다.

하지만 피메크로리무스와 타크로리무스는 화학 구조가 좀더 유사하다. 단지 2가지 화학구조 차이가 존재하며, 이에 의해 피메크로리무스의 전반적 친지질성이 훨씬 더 높게 나타난다. 친지질성 차이는 역상 고압력 액체 크로마토 그래피(reversed-phase high-pressure liquid chromatography) 측정뿐 아니라 실험적으로도 입증될 수 있다(그림 9). 피메크로리무스는 높은 친지질성으로 인해 피부 친화성이 높아 피부를 통과하는 전신순환 내 투과 능력이 낮게 나타난다. 피메크로리무스의 피부 선택성 및 타크로리무스와의 약리학적 차이를 좀더 입증하기 위한 생체분포 연구가 현재 진행되고 있다.

결론

아스코마이신의 macrolactam 유도체인 피메 크로리무스(엘리델[Elidel], SDZ ASM 981)는 독특한 약리학적 특성을 지니고 있다. 세포선택적 염증성 사이토카

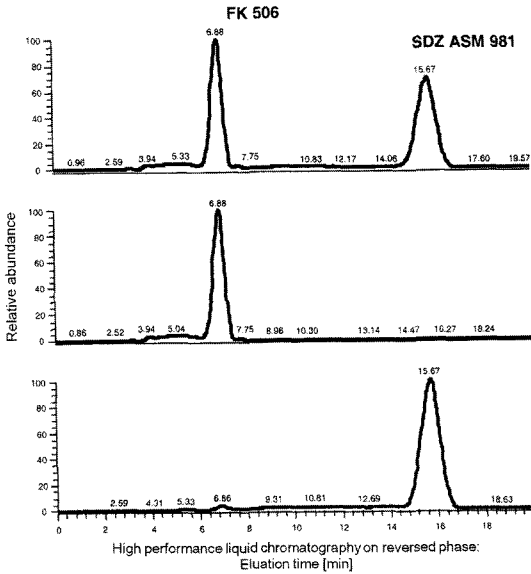


Fig. 9. 피메크로리무스는 타크로리무스보다 친지질성이 높다.

인 억제제로서 구조, 작용방식 및 스테로이드 관련 부작용 결여 측면에서 코르티코스테로이드와 차별화된다. 작용방식은 CyA 및 타크로리무스와 유사 하지만 피메크로리무스는 독특한 약리학적 특성을 지니고 있다. 전신적 면역억제제인 CyA 및 타크로리무스와는 달리, 피메크로리무스는 동물 염증 모델에서 매우 높은 활성을 나타내지만 전신 면역반응에 미치는 효과는 미미하게 관찰된다. 피메크로리무스는 타크로리무스보다 친지질성이 높다. 이러한 성질로 인하여 피메크로리무스는 피부 친화도가 높고, 피부를 통한 투과 능력이 낮으며, 피부선택적 약물학적 특성을 나타낸다. 본 논문에 요약한 전임상 특성을 근거로 피메크로리무스는 인체의 염증성 피부질환의 국소 및 경구 치료제로 효과가 높고 안전할 것으로 예상된다. 엘리델 크림의 국소 투여를 평가한 광범위한 3상 임상시험에서 이러한 예상이 이미 입증되었다. 경구 피메크로리무스의 치료 가능성 탐색을 위한 IIb 임상시험이 현재 진행되고 있다.

제제소개

주성분: 피메크로리무스 (10 mg/l g)

적응증: 다음 환자의 경~중등도 아토피성 피부염의 단기치료 또는 간헐적인 장기치료

- 잠재적 위험으로 대체요법이나 기존치료법이 적절하지 않은 2세 이상의 비면역기능 저하환자

- 대체요법이나 기존치료법에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 있는 환자

용법, 용량: 1일 2회 환부에 얇게 도포하며 모든 피부(점막을 제외한 머리, 얼굴, 목, 간찰성 부위 등)에 사용 가능하다. 단 환부를 밀폐시 안전성, 유효성은 조사되지 않았으므로 밀폐시키지 말아야 한다. 아토피성 피부염의 장기간 치료 시 증상이 보이기 시작할 때 바로 치료를 시작해야 증상의 악화를 막을 수 있다. 증상이 지속되는 한 하루 2번씩 바른다. 만약 중단 시 증후가 다시 보이면 악화를 막기 위한 치료를 다시 시작한다.

피부연화제는 이 약 투여 후 즉시 사용할 수 있지만 목욕 후에는 이 약 투여 전에 사용해야 한다.

금기: 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민증환자

경고, 주의: 이 약은 급성피부바이러스 감염부위에 투여할 수 없다. 임상적으로 감염된 아토피성 피부염의 치료에 대한 안전성, 유효성이 알려져 있지 않으므로 적절한 항생제를 사용해서 감염을 치료한 후 이 약을 투여한다. 적용부위에 온감이나 작열감등의 가볍고 일시적인 반응을 일으키며 피부 발적과 같은 국소증상을 야기할 수 있다. 증상이 심한 경우 의사에게 진찰 받아야 한다.

상호작용: 이 약과 다른 약물간의 면역반응을 포함한 상호작용은 체계적으로 평가되지 않았으며 이 약의 외용투여 후 흡수량에 기초했을 때, 이 약과 전신적용 약물의 상호작용이 기대되어지는 않지만 제외되지는 않는다. 예방접종의 실패위험 때문에 백신접종은 이 약의 투여 전에 하거나 또는 적어도 이 약 투여 후 14 일 간격을 둔 후 시행하여야 한다.

부작용: 가장 흔한 부작용은 적용부위 반응으로 이 약 투여 환자의 약 19%, 부형제 및/또는 외용코르티코이드 투여한 대조군 환자의 16%에서 나타났다. 이런 반응은 치료초기에 주로 발생했고 경~중등도의 단기 증상을 보였다. 또한 모낭염 같은 피부감염증이 흔한 부작용에 포함되었으며 드물게 더 악화된 상태인 농가진, 단순포진, 사마귀, 부스럼 등의 피부감염이 보고되었다.

참고문헌

1. Stuetz A, Grassberger M, Baumann K, et al: Immunophilins as drug targets, in Testa B, Kyburz E, Fuhrer W, et al (eds): Perspectives in Medicinal Chemistry.

- Verlag Helvetica Chimica Acta, Basel, Weinheim, Verlag Chemie, 1993, pp 427-443
2. Grassberger M, Rappersberger K, Meingassner JG, et al: Ascomycins, in Roenigk HH, Maibach H (eds): Psoriasis. New York, NY, Marcel Dekker, 1998, pp 769-779
 3. Paul C, Graeber M, Stuetz A: Ascomycins: Promising agents for the treatment of inflammatory skin diseases. *Expert Opin Invest Drugs* 9:69-77, 2000
 4. Arai T, Koyama Y, Suenaga T, et al: Ascomycin, an antifungal antibiotic. *J Antibiotic (Tokyo)* 15:231-232, 1962
 5. Rappersberger K, Meingassner JG, Fialla R, et al: Clearing of psoriasis by a novel immunosuppressive macrolide. *J Invest Dermatol* 106:701-710, 1996
 6. Van Leent EJM, Graber M, Thurston M, et al: Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 134:805-809, 1998
 7. Harper J, Green A, Scott G, et al: First experience of topical SDZ ASM 981 in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 144:781-787, 2001
 8. Luger T, Van Leent EJM, Graeber M, et al: SDZ ASM 981: An emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 144:788-794, 2001
 9. Ho V, Hedgecock S, Marshall K, et al: SDZ ASM 981 cream 1% is efficacious and safe in infants aged 3-23 months with atopic dermatitis. *Invest Dermatol* 117:853, 2001 (abstr)
 10. Wahn U, Molloy S, Thurston M, et al: SDZ ASM 981: A new approach to long-term management of atopic dermatitis in children. *J Invest Dermatol* 117:533, 2001 (abstr)
 11. Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L, et al: The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for four weeks: A randomised, double-blind controlled study. *Br J Dermatol* 144: 507-513, 2001
 12. VanLeent EJM, Ebelin ME, Burtin P, et al: Low systemic concentrations of SDZ ASM 981 after topical treatment of extensive atopic dermatitis lesions. *Eur Acad Dermatol Venereol* 11:S133-S134, 1998 (suppl 2, abstr)
 13. Allen R, Davies T, Bos JD, et al: SDZ ASM 981: Pharmacokinetics in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 14:91-92, 2000 (suppl 1, abstr)
 14. Thaci D, Kaufmann R, Scott G, et al: Consistently low blood levels of pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) after occlusive treatment at chronic hand dermatitis. *Eur Acad Dermatol Venereol* 2001 (abstr) (in press)
 15. Queille-Roussel C, Graeber M, Thurston M, et al: SDZ ASM 981 is the first non-steroid that suppresses established nickel contact dermatitis elicited by allergen challenge. *Contact Dermatitis* 42:149-150, 2000
 16. Mrowietz U, Graber M, Braeutigam M, et al: The novel ascomycin derivative SDZ ASM 981 is effective for psoriasis when used topically under occlusion. *Br J Dermatol* 139:992-996, 1998
 17. Rappersberger K, Komar M, Ebelin ME, et al: Oral SDZ ASM 981: Safety, pharmacokinetics and efficacy in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *J Invest Dermatol* 114:776, 2000 (abstr)
 18. Grassberger M, Baumruker T, Enz A, et al: A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the treatment of skin diseases: In vitro pharmacology. *Br J Dermatol* 141:264-273, 1999
 19. Kalthoff FS, Chung J, Grassberger M, et al: SDZ ASM 981 potentially inhibits the induction of coreceptors involved in the accessory cell-dependent activation of inflammation-mediating T cells. *J Invest Dermatol* 117:440, 2001 (abstr)
 20. Hultsch T, Muller KD, Meingassner JG, et al: Ascomycin macrolactam derivative SDZ ASM 981 inhibits the release of granule associated mediators and of newly synthesized cytokines in RBL 2H3 mast cells in an immunophilin-dependent manner. *Arch Derm Res* 290:501-507, 1998
 21. Zuberbier T, Chong SU, Grunow K, et al: The ascomycin macrolactam pimecrolimus (Elidel(r), SDZ ASM 981) is a potent inhibitor of mediator release from human dermal mast cells and peripheral blood basophils. *J Allergy Clin Immunol* 108:275-280, 2001
 22. Meingassner JG, Grassberger M, Fahmgruber H, et al: A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the topical and oral treatment of skin diseases: In vivo pharmacology. *Br J Dermatol* 137:568-576, 1997
 23. Meingassner JG, Fahmgruber H, Bavandi A: SDZ ASM 981, in contrast to CyA and FK 506, does not suppress the primary immune response in murine allergic contact dermatitis. *J Invest Dermatol* 114:832, 2000 (abstr)
 24. Neckermann G, Bavandi A, Meingassner JG: Atopic dermatitis-like symptoms in hypomagnesaemic hairless rats are prevented and inhibited by systemic or topical SDZ ASM 981. *Br J Dermatol* 142:669-679, 2000
 25. Meingassner JG, Hiestand P, Bigaud M, et al: SDZ ASM 981 is highly effective in animal models of skin inflammation, but has only low activity in models indicating immunosuppressive potential, in contrast to cyclosporin A and FK 506. *J Invest Dermatol* 117:532, 2001 (abstr)
 26. Meingassner JG, Di Padova F, Hiestand P, et al: Pimecrolimus (Elidel®, SDZ ASM 981): Highly effective in models of skin inflammation but low activity in models of immunosuppression. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001 (abstr) (in press)
 27. Meingassner JG, Stuetz A: Antiinflammatory effects of macrophilin-interacting drugs in animal models of irritant and allergic contact dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 99:486-489, 1992
 28. Meingassner JG, Stuetz A: Immunosuppressive macrolides of the type FK 506: A novel class of topical agents for treatment of skin diseases. *J Invest Dermatol* 98:851-855, 1992
 29. Vana G, Meingassner JG: Morphologic and immunohistochemical features of experimentally induced allergic contact dermatitis in Gottingen Minipigs. *Vet Pathol*

- 37:565-580, 2000
30. Schmook FP, Meingassner JG, Billich A: Comparison of human skin or epidermis models with human and animal skin in-vitro percutaneous absorption. *Int J Pharmaceutics* 215:51-56, 2001
31. Kehren J, Cordier A, Polymeropoulos M, et al: Gene profiling of blood cells from psoriatic patients after oral treatment with SDZ ASM 981. *J Invest Dermatol* 117:545, 2001 (abstr)