염증장질환의 치료: 생물학적제제 및 새로운 치료법을 중심으로

송 효 엽 · 서 검 석

원광대학교 의과대학 내과학교실

Treatment of inflammatory bowel diseases: focusing on biologic agents and new therapies

Hyo Yeop Song, MD · Geom Seog Seo, MD

Department of Internal Medicine, Wonkwang University School of Medicine, Iksan, Korea

Background: The treatment of inflammatory bowel diseases has evolved with the development of anti-tumor necrosis factor agents. Despite the long-term effectiveness, many patients experience primary non-response, secondary loss of response, or intolerance. Therefore, the development of new drugs that act on different inflammatory pathways has become necessary. This review focuses on biologic agents and new therapies for the treatment of inflammatory bowel diseases.

Current Concepts: Vedolizumab, a gut-selective agent that targets $\alpha 4\beta 7$ integrin is effective in both ulcerative colitis and Crohn's disease. Ustekinumab is a monoclonal antibody that binds to p40 subunit of interleukin-12/interleukin-23. Ustekinumab is available for the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. Tofacitinib is the first Janus kinase inhibitor approved for the treatment of ulcerative colitis. The advantage of tofacitinib is an oral prescription medicine and has rapid action.

Discussion and Conclusion: Since vedolizumab, ustekinumab and tofacitinib are effective agents for the treatment of inflammatory bowel diseases, positioning of old and new biologic agents and small molecules should be determined. The safety and efficacy of novel and emerging drugs needs to be evaluated in patients with inflammatory bowel disease.

Key Words: Inflammatory bowel diseases; Biologic agents; Vedolizumab; Ustekinumab; Tofacitinib

서론

궤양대장염과 크론병으로 대별되는 염증장질환은 유전적

감수성, 면역반응 조절 이상 및 장내세균 불균형이 중요한 기전으로 작용하는 만성 염증 질환으로 복통, 설사 및 혈변 등의 증상을 보인다[1,2]. 사회활동이 활발한 20~40대의 젊은 층에서 주로 발생하는데, 건강보험심사평가원 자료에 따르면, 궤양대장염의 경우 2010년 28,162명에서 2019년 46,681명으로, 크론병의 경우 2010년 12,234명에서 2019년 24,133명으로 증가하여 10년 사이에 환자 수의 증가폭은 각각 66%, 97%였다. 염증장질환은 진단 후 초기에 주로 5-아미노살리실산(5-aminosalicylic acid), 스테로이드, 면역조절제(immunomodulator) 등을 사용한다[1,3]. 그러

Received: June 29, 2021 Accepted: July 30, 2021

Corresponding author: Geom Seog Seo

E-mail: medsgs@wonkwang.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.

Table 1. The characteristics of biologics and biosimilars for the treatment of inflammatory bowel diseases

Trade name	Stelara	Kynteles	Humira	Symponi	Remsima SC	Remicade	Remsima IV
Ingredient	Ustekinumab	Vedolizumab	Adalimumab	Golimumab	Infliximab	Infliximab	Infliximab
Mechanism of action	Anti-p40 subunit of both IL-12/IL-23	Anti-integrin	Anti-TNF- α	Anti-TNF- α	Anti-TNF- α	Anti-TNF- α	Anti-TNF- α
Company & approval year of indication	Janssen Korea (2018 in CD, 2019 in UC)	Takeda Korea (2015)	Abbvie (2010 in CD, 2012 in UC)	Janssen Korea (2013)	Celltrion (2020)	Janssen Korea (2000)	Celltrion (2012)
Formulation & usage	130 mg/26 mL	300 mg (powder, dilute to 250 mL saline)	40 mg (0.4 mL)	100 mg (0.5 mL)	120 mg (1 mL)	100 mg (powder, dilute to 200 mL saline)	100 mg (powder, dilute to 200 mL saline)
Indication	UC (2nd line) & CD	UC & CD	UC & CD	UC	UC & CD	UC & CD	UC & CD
Administration route	IV first, then, SC	IV	SC	SC	SC	IV	IV
Dosage for induction and injection interval	Week 0: ≤ 55 kg, 260 mg >55 kg to ≤ 85 kg 390 mg >85 kg, 520 mg Week 8: 90 mg SC	Week 0, 2, 6: 300 mg	Week 0 (160 mg) Week 2 (80 mg) Week 4 (40 mg)	Week 0 (200 mg) Week 2 (100 mg) Week 6 (50 or 100 mg if weight ≥ 80 kg)	Week 0, 2: 5 mg/kg IV Week 6: 120 mg SC	Week 0, 2, 6: 5 mg/kg	Week 0, 2, 6: 5 mg/kg
Dosage for maintenance and injection interval	90 mg SC injection every 12 weeks	300 mg IV injection every 8 weeks	40 mg SC injection every other week	50 mg or 100 mg SC injection every 4 weeks	120 mg SC injection every 2 weeks	5 mg/kg IV injection every 8 weeks	5 mg/kg IV injection every 8 weeks
Drug administration time	1 hour IV injection at week 0	IV injection for 2 hours until secondary administration, then, 1 hour IV injection	-	-	2 hours IV injection at week 0, 2 and then SC	2 hours IV injection	2 hours IV injection

Based on [16,17].

SC, subcutaneous; IV, intravenous; IL, interleukin; TNF, tumor necrosis factor; CD, Crohn's disease; UC, ulcerative colitis.

나 이러한 약제의 단계적 사용에도 불구하고 질병의 진행을 효과적으로 지연시키거나 막을 수 없는 경우가 흔히 발생하므로, 다음 단계인 생물학적제제(biologic agent)의 사용이 필요하다. 생물학적제제란 살아있는 생물을 재료로 만든 치료제로 면역 항체나 혈액 성분 등을 이용한 의약품이나 백신 등을 말하는데, 궤양대장염과 크론병의 치료에 있어서 임상에서 가장 먼저 사용된 약제는 인플릭시매프(infliximab; Remicade[레미케이드], 한국얀센, 한국), 인플릭시매프 바이오시밀러(infliximab biosimilar; Remsima[렘시마], 셀트리온제약, 한국), 아달리무매프(adalimumab; Humira[휴미라], 에브비제약, 미국), 골리무매프(golimumab; Simponi[심포니], 한국얀센, 한국) 등의 항종양괴사인자 알파(anti-tumor necrosis factor α , TNF- α) 제제로, 기존의 치료제에 비해서 현저한 임상적 호전 및 이득을 가져다 주었다[4-8].

그러나 항TNF- α 제제는 30%의 환자에서 처음부터 반응이 없거나, 사용 도중에 매년 5-10%의 반응 소실이 발생하며, 불내성 등과 같은 문제점이 있을 수 있다[9,10]. 따라서 항TNF- α 제제 이외에 다른 기전을 가지는 약제의 개발이 필요하게 되었는데, 베돌리주매프(vedolizumab [VDZ], $\alpha 4\beta 7$ 억제제)으로 대표되는 인테그린(integrin) 차단제, 유스테키누매프(ustekinumab [UST], 인터루킨-12/인터루킨-23의 공통 subunit인 p40 억제제)과 같은 항인터루킨 제제, 그리고 야누스인산화효소(Janus kinase) 억제제인 토파시티닙(tofacitinib)으로 대표되는 저분자 약물 등이 염증장질환 치료를 위해 임상에서 널리 사용되고 있다[3,11-14]. 한편, 최근에는 치료 목표를 기존 임상적 관해에 도달하는 것 이외에도 내시경으로 관찰하였을 때 장점막의 염증이 소실된 상태인 점막 치유까지 얻는 것을 목표로 하고 있는데[15], 이러

한 약제들의 임상적 사용은 새롭게 정립된 염증장질환의 치료 목표를 이루는 데 도움이 될 것으로 생각한다. 이 논문에서는 비교적 최근에 치료제로 사용 중인 VDZ(Kynteles[킨텔레스], 다케다제약, 일본), UST(Stelara[스텔라라], 한국얀센, 한국), 토파시티닙(Xeljanz[젤잔즈], 화이자, 미국)을 중심으로 기술하고, 항TNF- α 제제는 간략하게 소개하고자 한다(Table 1) [16,17].

염증장질환에서 항TNF- α 제제의 치료효과 및 안전성

25년 전에 항TNF 하이브리드 항체인 인플릭시매티브가 개발된 이후[18], 인간화(humanized) 항TNF- α 제제인 아달리무맵, 골리무맵 등이 임상현장에서 쓰이고 있다[19]. 염증장질환 환자 중 스테로이드 불응성이거나 의존성인 경우에 관해 유도 및 유지를 위해 사용하며, 환자의 삶의 질 향상, 더 적은 입원을 및 스테로이드나 면역조절제의 사용에 따른 부작용을 감소시키는 효과를 가져왔다[20,21]. 한편, 국내에서 세계최초로 개발된 인플릭시매티브 바이오시밀러 제제인 램시마는 오리지널 제제인 인플릭시매티브와 비교 시 생물학적 동등성이 확보되었고, 실제 임상에서 인플릭시매티브를 램시마로 교체하여도 동등한 치료효과를 보여주었다[22]. 그러나 항TNF- α 제제의 경우 드물지만 결핵을 포함한 감염, 피부 부작용, 암 발생, 신경학적 탈수초화에 따른 신경학적 질환 발생과 같은 문제점이 발생하므로, 이를 개선할 새로운 약제의 개발이 필요하게 되었다[19,20].

궤양대장염에서 새로운 생물학적제제의 치료효과 및 안전성

1. VDZ

VDZ는 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린에 대한 IgG1 단클론항체로, 염증세포의 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린과 내피세포의 부착분자인 mucosal addressin cell adhesion molecule-1과의 결합을 억제시

킨다[23]. 이로 인해 염증세포가 혈관 밖으로 이동할 수 없게 되어 장점막으로의 림프구의 귀환(lymphocyte homing)이 되지 않기 때문에, 궤양대장염과 크론병에서 염증 반응을 줄이는 효과를 보이게 된다. 궤양대장염 환자를 대상으로 한 GEMINI 1 연구에서 6주 시점에 임상적 반응은 VDZ 47.1%, 위약군 25.5%였다[24]. 52주 시점에 임상적 관해에 도달한 비율은 VDZ 8주 간격 투여군에서는 41.8%, 위약군은 15.9%를 보였다[24]. VDZ의 장기적 관해를 알아보기 위한 GEMINI long-term safety 연구에서 104주 시점에 88% (120/136), 152주 시점에 96% (70/73)로 높은 관해 유지를 보였다[25]. 성인 궤양대장염 환자 604명을 대상으로 24개월 동안 후향적 진료 차트를 분석한 EVOLVE 연구에서 VDZ와 항TNF- α 제제 모두 동일한 임상적 효능을 보인 반면, 중대한 이상반응 발생률의 경우 차이를 보였는데, VDZ군은 6.8%로 항TNF- α 군의 19.2%보다 더 낮게 발생하였다[26]. 또한 24개월까지 관찰한 궤양대장염 환자의 치료 지속률은 VDZ 투여군이 더 높았다[26]. 중등도 및 중증 궤양대장염 환자들에게 VDZ와 아달리무맵의 효과를 직접 비교한 VARSITY 연구결과, 52주 시점에 임상적 관해 도달은 VDZ 치료군에서 31.3%, 아달리무맵 치료군에서 22.5%로 VDZ 치료군에서 더 높았다[27]. VDZ 출시 후, 6개의 대규모 임상을 통해 약 2,830명의 궤양대장염 및 크론병 환자의 안전성을 확인한 결과, 심각한 감염, 주사 주입 관련 반응 및 암 발생은 낮았다[28]. 국내에서는 2017년 궤양대장염과 크론병의 2차 치료제로 킨텔레스가 첫 허가를 받았고, 이후 2020년 8월부터 1차 치료에 대한 보험급여가 적용되고 있다. 코티코스테로이드(corticosteroid)나 6-머캅토퓨린(6-mercaptopurine) 또는 아자싸이오프린(azathioprine) 등 보편적인 치료 약제에 대해 적절한 반응을 나타내지 않거나 내약성이 없는 경우 또는 이들 약제가 금기인 중등도-중증의 궤양대장염 환자에게 적응이 되고, 유도 치료를 위해 0주-2주-6주 주사를 한 다음, 유지 치료를 위해 8주 간격으로 300 mg을 정맥주사한다.

2. UST

UST는 인터루킨-12와 인터루킨-23의 p40 subunit에 대

한 IgG1- κ 단클론항체로 p40이 세포 표면의 인터루킨-12, 인터루킨-23 수용체에 결합하는 것을 선택적으로 차단시켜 T세포 활성화를 감소시킨다[29]. UST의 유도 및 유지 치료의 효능과 안전성을 평가한 임상 3상 UNIFI 연구에서 스텔라라 6 mg/kg 투여군의 8주 시점에 임상적 관해율은 15.5%로, 위약군(5.3%)보다 유의하게 높았다($P<0.001$). 유도 연구에서 임상적 반응을 보인 환자를 대상으로 진행한 유지 연구의 경우, UST 90 mg을 12주 간격으로 투여한 환자의 38.4%, 8주마다 투여한 환자의 43.8%는 투여 44주 시점에 임상적 관해에 도달하였고, 이는 위약군(24.0%)과 비교하였을 때 유의한 차이를 보였다(각각, $P=0.002$ 및 $P<0.001$) [30]. 유지 연구 44주 시점에 UST 90 mg을 12주 간격으로 투여한 환자의 38.8%, 8주 간격으로 투여한 환자의 45.9%에서도 위약군(24.1%) 대비 조직학적-내시경적 점막 개선이 유의하게 높았다[30]. UST 임상연구 결과를 통해 볼 때, 향후 임상에서 궤양대장염 환자의 40% 내외는 UST 치료에 의해 질병이 진행할 위험성이 적은 조직학적-내시경적 관해 상태를 가져올 수 있을 것으로 기대된다. 항TNF- α 제제는 인체의 여러 부위에서 작용하지만, UST는 인터루킨-12/인터루킨-23을 표적으로 한 억제제이므로 안전성에 있어서 항TNF- α 제제보다 우월하다 할 수 있는데, 건선 환자를 대상으로 한 psoriasis longitudinal assessment and registry 연구에 따르면, UST를 투여한 환자의 심각한 감염 발생률, 종양 발생률, 사망률 등이 다른 생물학적 제제나 생물학적 제제가 아닌 약제들보다 낮게 나타났다[31,32]. 1종 이상의 항TNF- α 제제 또는 인테그린 저해제 치료에 반응을 나타내지 않거나, 내약성이 없는 경우 또는 이러한 치료방법이 금기인 중등도-중증의 궤양대장염 환자 치료에 2019년 11월에 허가 받았고, 2021년 1월부터 2차 약제로 급여 적용되고 있다. 궤양대장염 환자에서 스텔라라는 체중에 따라 정맥주사로 260 mg, 390 mg 또는 520 mg을 최초 1회 투여하고, 이후 8주차부터 피하주사 90 mg으로 12주 간격 투여를 시행한다. 단, 첫 피하주사 투여로부터 8주 이후 충분한 반응을 보이지 않거나, 반응이 소실된 경우에는 투여 간격을 매 8주로 단축하여 치료할 수 있다.

크론병에서 새로운 생물학적제제의 치료효과 및 안전성

1. VDZ

크론병 환자를 대상으로 한 GEMINI 2 연구에서, VDZ 사용 후 6주째 임상 반응을 보인 환자들 중 생물학적제제에 노출이 되지 않았던 TNF-naïve인 환자에서는 48.9%, 항TNF- α 치료에 실패한 환자에서는 27.7%의 임상적 관해 상태를 보여, 이러한 효과는 항TNF- α 제제에 노출되지 않았을 때 더 현저함을 알 수 있다[33]. 크론병 환자에서 VDZ의 장기적 관해를 알아보기 위한 GEMINI long-term safety 연구(VDZ를 4주 간격 사용)에서 104주 시점에 83% (100/120), 152주 시점에 89% (62/70)의 높은 관해 유지를 입증하였다[34]. 성인 크론병 환자 491명을 대상으로 24개월 동안 후향적 진료 차트를 분석한 EVOLVE 연구에서 VDZ와 항TNF- α 제제 모두 동일한 임상적 효능을 보인 반면, 중대한 이상반응 발생률의 경우, VDZ 사용군에서는 8.3%였지만 항TNF- α 제제 사용군에서는 19.0%로 더 높게 발생하였다[26]. 보편적인 치료(2가지 이상의 약제: 코티코스테로이드제나 면역억제제 등)에 반응이 없거나 내약성이 없는 경우 또는 이러한 치료법이 금기인 중등도-중증의 활성 크론병(크론병활성도, Crohn disease activity index 220 이상) 환자에게 적응이 되고, 유도 치료를 위해 0주, 2주, 6주 주사를 한 다음, 유지 치료를 위해 8주 간격으로 300 mg을 정맥주사한다.

2. UST

UST에 대한 2개의 크론병 관해 유도 연구가 있는데, UNIFI-1은 항TNF- α 제제 치료에 실패한 군을 대상으로 하였고, UNIFI-2는 고식적 치료에 실패한 군을 대상으로 진행하였으며, 관해 유도 연구를 종료한 환자들은 IM-UNIFI 시험에 등록되었다[35]. 관해 유도 연구에서 6주 시점에 개선율은 UST 투여 2개군(130 mg 투여군과 6 mg/kg 투여군)에서 항TNF- α 치료 실패 경험 유무에 상관없이 모두 위약군보다 유의하게 높았다. 유지요법 44주 시점에 관해율은 8주 및 12주 간격 투여군에서 각각 53.1%, 48.8%로,

Table 2. The characteristics of tofacitinib for the treatment of inflammatory bowel diseases.

Trade name	Ingredient	Mechanism of action	Company & approval year of indication	Formulation & usage	Indication	Administration route	Dosage for induction	Dosage for maintenance
Xeljanz	Tofacitinib	JAK inhibitor	Pfizer (2018)	Tablet 5 mg, 10 mg	UC	PO	10 mg, BID at least 8 weeks	5 mg or 10 mg BID

Based on [17].

JAK, Janus kinase; UC, ulcerative colitis; PO, per oral; BID, two times a day.

위약군(35.9%)에 비해 유의하게 높았다(각각, $P=0.005$ 및 $P=0.04$). 부작용 발생 빈도는 세 개의 연구 모두에서 UST와 위약군 간에 차이가 없었고, UST 용량과의 관련성도 유의하지 않았다. UNITI-1/2 연구 대상자의 심각한 부작용 발현율은 130 mg 투여군에서 각각 4.9%와 4.7%, 6 mg/kg 투여군에서 7.2%와 2.9%로 위약군의 6.1%, 5.8%와 차이를 보이지 않았다. IM-UNITI 시험 44주 시점까지 하나 이상의 부작용을 경험한 비율을 관찰하였을 때 UST 8주 간격 투여군, 12주 간격 투여군, 위약군에서 각각 81.7%, 80.3%, 83.5%를 보였다. IM-UNITI 연구 44주 시점에서 항약물항체 검출률은 2.3%로 낮은 경향을 보였다[35]. 코티코스테로이드나 면역억제제로 조절이 어려운 386명의 중등도-중증 크론병 환자를 대상으로 UST와 아달리무맙의 효능 및 안전성을 직접 비교한 SEAVUE 연구가 최근 발표되었는데, 환자들의 크론병활성도는 220-450이었고, 내시경검사에서 최소 1개 이상의 궤양이 발견되었다[36]. 아달리무맙군(40 mg)과 UST군(6 mg/kg, 90 mg)으로 무작위 할당하였고, 52주간 투약하였으며, 일차평가변수는 52주째 임상적 관해였고, 이차평가변수는 탈스테로이드 임상적 관해, 임상적 반응, 내시경적 관해 및 16주 시점의 임상적 관해였다. 효과 측면에서 양 군 간 차이는 없었지만, UST 치료군은 아달리무맙 치료군에 비해 심각한 부작용(2.6% 대 7.2%), 약제를 중단할 정도의 부작용(6.3% 대 11.3%) 및 주사 부위 반응(1% 대 10.3%)등에서 더 적은 발생빈도를 나타내었다. 2018년 4월에 크론병 치료에 대한 적응증 허가를 받았고, 2가지 이상의 약제(코티코스테로이드제나 면역억제제 등)에 반응이 없거나 내약성이 없는 경우 또는 이러한 치료법이 급기인 중등도-중증의 활성 크론병(크론병활성도 220 이상) 치료에 2018년 12월부터 급여 인정되고 있다. 주입 시기 및 용량은

궤양대장염 치료와 동일하다.

궤양대장염에서 토파시티닙의 치료효과 및 안전성

토파시티닙은 염증에 관여하는 모든 야누스인산화효소를 억제하는 소분자 물질로써 인터루킨-2, 4, 6, 7, 9, 15, 21 및 인터페론 감마를 차단할 수 있다. Janus kinase-signal transducers and activators of transcription 신호전달이 차단되어 세포 외 화학 신호가 세포 핵으로 전달이 되지 않기 때문에 DNA 전사 및 유전자 발현에 영향을 미쳐 면역, 세포 증식 및 분화, 세포 자멸사에 영향을 준다[37-39]. 크론병에서는 위약군 대비 치료효과가 없었고[40], 궤양대장염 환자를 대상으로 OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, OCTAVE Sustain이 진행되었다[41]. 기존 치료제에 실패한 궤양대장염 환자에서 토파시티닙과 위약군과의 대조 연구인 OCTAVE Induction 1, 2 결과를 보면, 치료 8주 시점에 임상적 관해율은 59.9%, 55.0%로 위약군 대비(32.8%, 28.6%) 유의하게 높았다($P<0.001$) [41]. 52주 시점에 임상적 관해를 알아본 OCTAVE Sustain 연구에서 토파시티닙 5 mg군, 10 mg군, 및 위약군의 임상적 관해는 각각 34.3%, 40.6%, 11.1%를 나타냈다($P<0.001$) [41]. 토파시티닙은 경구 복용 약제이고, 수일 이내에 배변 빈도 하위점수와 직장 출혈 하위점수를 유의하게 감소시키는 효과를 가지며[42], 저분자 의약품이기 때문에 반감기가 짧고, 면역원성이 발생하지 않는다. 10 mg을 하루 2회 사용 가능하기 때문에, 중증의 염증이 동반되어 있을 때는 고용량을 사용하는 것이 유용한 치료 전략이 될 수 있다. 실제로 항TNF- α 제제에 무반응이거

나 사용할 수 없는 급성 중증 궤양대장염 환자에서 고용량의 토파시티닙은 대안이 될 수 있는데[43], 보편화된 치료법으로 인정받기 위해서는 추가 연구가 필요하다. 2019년 2월에 미국식품의약국은 고용량 토파시티닙의 사용이 혈전증의 위험성을 초래할 수 있다는 블랙박스 경고를 내렸는데, 궤양대장염에서는 아직 소수의 보고만 있어[44,45], 추가 연구가 필요하지만, 정맥혈전색전증의 위험이 있는 환자는 감량하는 것이 안전할 수 있다. 그 외에 드물게 대상포진 또는 일시적인 이상지질혈증 등이 발생할 수 있지만, 치료를 중단할 정도의 문제는 아니다[46,47]. 2018년 9월 국내에서 궤양대장염의 치료에 적응증을 추가 승인을 받았고, 2019년 5월에 급여를 확대 적용 받았다. 1회 10 mg, 1일 2회 최소 8주간 투여하고, 반응에 따라 1회 5 mg 또는 10 mg을 1일 2회로 사용한다(Table 2) [17]. 약제를 사용하면서 혈색소, 림프구, 호중구, 간효소에 대한 추적 검사가 필요하다.

염증장질환 치료를 위해 개발중인 새로운 약제

Janus kinase 억제제(filgotinib, upadacitinib), 항인테그린 제제(etrolizumab, AJM 300, PF-00547659), 인터루킨-23 억제제(risankizumab, brazikumab, mirikizumab, guselkumab) 및 S1P 수용체 조절제(ozanimod, etrasimod, amiselimod) 등에 대한 임상 2상 또는 3상을 진행되고 있기 때문에[48], 추후에 임상에서 유용하게 사용할 수 있기를 기대해본다.

결론

염증장질환은 우리나라에서 증가 추세에 있으며, 항TNF- α 제제의 치료 적응 이후 VDZ, UST 등과 같은 새로운 생물학적 제제 및 저분자 약물인 토파시티닙이 사용되고 있어 염증장질환의 치료에 많은 도움을 얻고 있다. 새롭게 개발되어 연구되고 있는 항인테그린 제제, 인터루킨-23 억

제제, Janus kinase 억제제 및 S1P 수용체 조절제 등과 같은 약제의 치료효과 및 부작용에 대한 장기적인 후속 연구가 이루어지고, 긍정적인 결과로 인해 임상적 적용이 가능해 진다면, 환자별 상황에 맞는 치료 전략을 수립하는 데 도움이 될 것이다.

찾아보기말: 염증장질환; 생물학적제제; 베돌리주맙; 유스테키누맙; 토파시티닙

ORCID

Hyo Yeop Song, <https://orcid.org/0000-0002-4726-9045>

Geom Seog Seo, <https://orcid.org/0000-0001-8789-7989>

Conflict of Interest

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

References

1. Fukuda T, Naganuma M, Kanai T. Current new challenges in the management of ulcerative colitis. *Intest Res* 2019;17:36-44.
2. Mizoguchi E, Low D, Ezaki Y, Okada T. Recent updates on the basic mechanisms and pathogenesis of inflammatory bowel diseases in experimental animal models. *Intest Res* 2020;18:151-167.
3. Ooi CJ, Hilmi I, Banerjee R, Chuah SW, Ng SC, Wei SC, Makharia GK, Pisespongsa P, Chen MH, Ran ZH, Ye BD, Park DI, Ling KL, Ong D, Ahuja V, Goh KL, Sollano J, Lim WC, Leung WK, Ali RAR, Wu DC, Ong E, Mustaffa N, Limsrivilai J, Hisamatsu T, Yang SK, Ouyang Q, Geary R, De Silva JH, Rerknimitr R, Simadibrata M, Abdullah M, Leong RW; Asia Pacific Association of Gastroenterology (APAGE) Working Group on Inflammatory Bowel Disease and Asian Organization for Crohn's and Colitis. Best practices on immunomodulators and biologic agents for ulcerative colitis and Crohn's disease in Asia. *Intest Res* 2019;17:285-310.
4. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LE, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P; ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-1549.
5. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD,

- Pollack PF. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
6. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, Hanauer SB, Herfarth H, Hommes DW, Kamm M, Lofberg R, Quary A, Sands B, Sood A, Watermeyer G, Lashner B, Lemann M, Plevy S, Reinisch W, Schreiber S, Siegel C, Targan S, Watanabe M, Feagan B, Sandborn WJ, Colombel JF, Travis S. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011;106:199-212.
 7. Seo GS, Chae SC. Biological therapy for ulcerative colitis: an update. *World J Gastroenterol* 2014;20:13234-13238.
 8. Park SH, Park JC, Lukas M, Kolar M, Loftus EV. Biosimilars: concept, current status, and future perspectives in inflammatory bowel diseases. *Intest Res* 2020;18:34-44.
 9. Yanai H, Hanauer SB. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *Am J Gastroenterol* 2011;106:685-698.
 10. Buhl S, Dorn-Rasmussen M, Brynskov J, Ainsworth MA, Bendtzen K, Klausen PH, Bolstad N, Warren DJ, Steenholdt C. Therapeutic thresholds and mechanisms for primary non-response to infliximab in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2020;55:884-890.
 11. Saman S, Goetz M, Wendler J, Malek NP, Wehkamp J, Klag T. Ustekinumab is effective in biological refractory Crohn's disease patients-regardless of approval study selection criteria. *Intest Res* 2019;17:340-348.
 12. Banerjee R, Chuah SW, Hilmi IN, Wu DC, Yang SK, Demuth D, Lindner D, Adsul S. Efficacy and safety of vedolizumab in Crohn's disease in patients from Asian countries in the GEMINI 2 study. *Intest Res* 2021;19:83-94.
 13. Ooi CJ, Hilmi IN, Kim HJ, Jalihal U, Wu DC, Demuth D, Lindner D, Adsul S. Efficacy and safety of vedolizumab in ulcerative colitis in patients from Asian countries in the GEMINI 1 study. *Intest Res* 2021;19:71-82.
 14. Hibi T, Kamae I, Pinton P, Ursos L, Iwakiri R, Hather G, Patel H. Efficacy of biologic therapies for biologic-naïve Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis: a network meta-analysis. *Intest Res* 2021;19:53-61.
 15. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, Bettenworth D, Sandborn WJ, Sands BE, Reinisch W, Scholmerich J, Bemelman W, Danese S, Mary JY, Rubin D, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, Dotan I, Abreu MT, Dignass A; International Organization for the Study of IBD. STRIDE-II: an update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology* 2021;160:1570-1583.
 16. Korean Association for the Study of Intestinal Diseases. Inflammatory bowel disease insurance guide. Ver. 1 [Internet]. Seoul: Korean Association for the Study of Intestinal Diseases; 2018 [cited 2021 Aug 12]. Available from: http://www.kasid.org/file/guidebook_181008.pdf.
 17. Korean Association for the Study of Intestinal Diseases. Inflammatory bowel disease insurance guide. Ver. 2 [Internet]. Seoul: Korean Association for the Study of Intestinal Diseases; 2021 [cited Aug 12]. Available from: http://m.kasid.org/file/intestinal_disease_guide.pdf.
 18. van Dullemen HM, van Deventer SJ, Hommes DW, Bijl HA, Jansen J, Tytgat GN, Woody J. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 1995;109:129-135.
 19. Herrlinger KR, Stange EF. Twenty-five years of biologicals in IBD: what's all the hype about? *J Intern Med* 2021 Jun 15 [Epub]. <https://doi.org/10.1111/joim.13345>.
 20. D'Haens G. Risks and benefits of biologic therapy for inflammatory bowel diseases. *Gut* 2007;56:725-732.
 21. Moroi R, Endo K, Yamamoto K, Naito T, Onodera M, Kuroha M, Kanazawa Y, Kimura T, Kakuta Y, Masamune A, Kinouchi Y, Shimosegawa T. Long-term prognosis of Japanese patients with biologic-naïve Crohn's disease treated with anti-tumor necrosis factor- α antibodies. *Intest Res* 2019;17:94-106.
 22. Nakagawa T, Kobayashi T, Nishikawa K, Yamada F, Asai S, Sameshima Y, Suzuki Y, Watanabe M, Hibi T. Infliximab biosimilar CT-P13 is interchangeable with its originator for patients with inflammatory bowel disease in real world practice. *Intest Res* 2019;17:504-515.
 23. Jovani M, Danese S. Vedolizumab for the treatment of IBD: a selective therapeutic approach targeting pathogenic a4b7 cells. *Curr Drug Targets* 2013;14:1433-1443.
 24. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, Fox I, Milch C, Sankoh S, Wyant T, Xu J, Parikh A; GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369:699-710.
 25. Loftus EV Jr, Colombel JF, Feagan BG, Vermeire S, Sandborn WJ, Sands BE, Danese S, D'Haens GR, Kaser A, Panaccione R, Rubin DT, Shafran I, McAuliffe M, Kaviya A, Sankoh S, Mody R, Abhyankar B, Smyth M. Long-term efficacy of vedolizumab for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2017;11:400-411.
 26. Bressler B, Yarur A, Silverberg MS, Bassel M, Bellaguarda E, Fourment C, Gatopoulou A, Karatzas P, Kopylov U, Michalopoulos G, Michopoulos S, Navaneethan U, Rubin

- DT, Siffledeen J, Singh A, Soufleris K, Stein D, Demuth D, Mantzaris GJ. Vedolizumab and anti-TNF α real-world outcomes in biologic-naïve inflammatory bowel disease patients: results from the EVOLVE study. *J Crohns Colitis* 2021 Mar 31 [Epub]. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab058>.
27. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Danese S, Colombel JF, Toruner M, Jonaitis L, Abhyankar B, Chen J, Rogers R, Lirio RA, Bornstein JD, Schreiber S; VARSITY Study Group. Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2019;381:1215-1226.
28. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, Panaccione R, Loftus EV Jr, Sankoh S, Fox I, Parikh A, Milch C, Abhyankar B, Feagan BG. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2017;66:839-851.
29. Wittig BM. Drug evaluation: CNTO-1275, a mAb against IL-12/IL-23p40 for the potential treatment of inflammatory diseases. *Curr Opin Investig Drugs* 2007;8:947-954.
30. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, Adedokun OJ, Li K, Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Danese S, Targan S, Abreu MT, Hisamatsu T, Szapary P, Marano C; UNIFI Study Group. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2019;381:1201-1214.
31. Gottlieb AB, Kalb RE, Langley RG, Krueger GG, de Jong EM, Guenther L, Goyal K, Fakharzadeh S, Chevrier M, Calabro S, Langholff W, Menter A. Safety observations in 12095 patients with psoriasis enrolled in an international registry (PSOLAR): experience with infliximab and other systemic and biologic therapies. *J Drugs Dermatol* 2014;13:1441-1448.
32. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, Pariser D, Ho V, Goyal K, Fakharzadeh S, Chevrier M, Calabro S, Langholff W, Krueger G. Safety surveillance for ustekinumab and other psoriasis treatments from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol* 2015;14:706-714.
33. Sands BE, Sandborn WJ, Van Assche G, Lukas M, Xu J, James A, Abhyankar B, Lasch K. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease in patients naïve to or who have failed tumor necrosis factor antagonist therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:97-106.
34. Vermeire S, Loftus EV Jr, Colombel JF, Feagan BG, Sandborn WJ, Sands BE, Danese S, D'Haens GR, Kaser A, Panaccione R, Rubin DT, Shafran I, McAuliffe M, Kaviya A, Sankoh S, Mody R, Abhyankar B, Smyth M. Long-term efficacy of vedolizumab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2017;11:412-424.
35. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, Blank MA, Johanns J, Gao LL, Miao Y, Adedokun OJ, Sands BE, Hanauer SB, Vermeire S, Targan S, Ghosh S, de Villiers WJ, Colombel JF, Tulassay Z, Seidler U, Salzberg BA, Desreumaux P, Lee SD, Loftus EV Jr, Dieleman LA, Katz S, Rutgeerts P; UNITI-IM-UNITI Study Group. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2016;375:1946-1960.
36. Sands BE, Irving PM, Hoops T, Izanec JL, Gao LL, Gasink C, Greenspan A, Allez M, Danese S, Hanauer SB, Jairath V, Kuehbachner T, Lewis JD, Loftus EV, Mihaly E, Panaccione R, Scherl EJ, Shchukina O, Sandborn WJ. 775d Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in moderate-to-severe Crohn's disease: the SEAVUE study [abstract]. *Gastroenterology* 2021;161:E30-E31.
37. Shuai K, Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system. *Nat Rev Immunol* 2003;3:900-911.
38. Murray PJ. The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration. *J Immunol* 2007;178:2623-2629.
39. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev* 2009;228:273-287.
40. Panes J, Sandborn WJ, Schreiber S, Sands BE, Vermeire S, D'Haens G, Panaccione R, Higgins PDR, Colombel JF, Feagan BG, Chan G, Moscariello M, Wang W, Niezychowski W, Marren A, Healey P, Maller E. Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials. *Gut* 2017;66:1049-1059.
41. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, Danese S, Feagan BG, Reinisch W, Niezychowski W, Friedman G, Lawendy N, Yu D, Woodworth D, Mukherjee A, Zhang H, Healey P, Panés J; OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2017;376:1723-1736.
42. Hanauer S, Panaccione R, Danese S, Cheifetz A, Reinisch W, Higgins PDR, Woodworth DA, Zhang H, Friedman GS, Lawendy N, Quirk D, Nduaka CI, Su C. Tofacitinib induction therapy reduces symptoms within 3 days for patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:139-147.
43. Gilmore R, Hilley P, Srinivasan A, Choy M, De Cruz P. Sequential use of high-dose tofacitinib after infliximab salvage therapy in acute severe ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2021 Jun 22 [Epub]. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab109>.
44. Sandborn WJ, Panés J, Sands BE, Reinisch W, Su C, Lawendy N, Koram N, Fan H, Jones TV, Modesto I, Quirk D, Danese S. Venous thromboembolic events in the tofacitinib ulcerative colitis clinical development programme. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50:1068-1076.
45. Deepak P, Alayo QA, Khatriwada A, Lin B, Fenster M, Dimopoulos C, Bader G, Weissshof R, Jacobs M, Gutierrez A, Ciorba MA, Christophi GP, Patel A, Hirten RP, Colombel JF,

Rubin DT, Ha C, Beniwal-Patel P, Ungaro RC, Syal G, Pekow J, Cohen BL, Yarur A. Safety of tofacitinib in a real-world cohort of patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:1592-1601.e3.

46. Charles-Schoeman C, Wicker P, Gonzalez-Gay MA, Boy M, Zuckerman A, Soma K, Geier J, Kwok K, Riese R. Cardiovascular safety findings in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46:261-271.
47. Taxonera C, Olivares D, Alba C. Real-world effectiveness and safety of tofacitinib in patients with ulcerative colitis: systematic review with meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2021 Feb 15 [Epub]. <https://doi.org/10.1093/ibd/izab011>.
48. Al-Bawardy B, Shivashankar R, Proctor DD. Novel and emerging therapies for inflammatory bowel disease. *Front Pharmacol* 2021;12:651415.

Peer Reviewers' Commentary

이 논문은 최근 서구뿐만 아니라 우리나라를 비롯한 아시아권에서도 급속히 증가하고 있는 염증장질환 환자들의 치료를 생물학적제제와 최신 치료법을 중심으로 정리한 논문이다. 중등증 및 중증 염증장질환 환자들의 치료를 위해 가장 먼저 도입된 항-TNF제제, 새로운 치료제인 항-인테그린 제제, 항-인터루킨 제제 등의 생물학적제제와 함께, 소분자 약물에 대해 체계적이고 쉽게 설명하고 있다. 각 약제의 기전, 임상 연구 결과 그리고 우리나라 보험 현실에서 사용될 수 있는 기준도 잘 제시하고 있다. 염증장질환의 치료 약제는 의학 연구의 발전과 더불어 가장 빠른 발전을 이루고 있다. 이 논문은 현재 사용되고 있는 여러 최신 약제들의 소개를 통해 임상 현장에서 치료법을 선택하는 데 있어 큰 도움이 될 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]