



What's new?

2023년 개정된 지침서에 근거한 중등도 이상의 궤양성 대장염 치료의 최신 지견

가톨릭대학교 의과대학 인천성모병원 내과학교실

나수영

Advancements in the Management of Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: A Revised 2023 Korean Treatment Guidelines

Soo-Young Na

*Department of Internal Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine,
The Catholic University of Korea, Seoul, Korea*

Biologics such as anti-tumor necrosis factor agents have been the cornerstone for the treatment of inflammatory bowel disease but face limitations, including loss of response and risk of opportunistic infections and malignancies. Newer biologics and small molecules like vedolizumab, ustekinumab, and tofacitinib offer favorable safety profiles and demonstrate efficacy in moderate-to-severe ulcerative colitis. The landscape of the pipeline of biologics and small molecules is rapidly evolving. Upcoming drugs such as upadacitinib, filgotinib, and ozanimod show promise in recently concluded clinical trials, expanding the therapeutic options for ulcerative colitis. This review aims to discuss the medical treatment options available for the management of moderate-to-severe ulcerative colitis, with a focus on biologics and small molecules recommended in revised 2023 Korean guidelines. (Korean J Med 2023;98:223-230)

Keywords: Colitis, ulcerative; Inflammatory bowel diseases; Biological products; Small molecules; Guideline

서 론

궤양성 대장염은 재발성 만성 염증성 장질환으로 다양한 자연 경과를 보이며 잠재적으로 중등도 이상의 질병 경과를

보일 수 있다. 국내에서는 지난 30년 동안 지속적으로 발생률이 증가했지만, 서구인에 비하면 여전히 낮은 수준이다[1,2]. 궤양성 대장염 환자의 많은 경우에는 경증에서 중등도의 질병 경과를 보이지만 10-15%는 증상의 악화가 발생하고, 약

Received: 2023. 9. 18

Accepted: 2023. 9. 26

Correspondence to Soo-Young Na, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 56 Dongsu-ro, Bupyeong-gu, Incheon 21431, Korea

Tel: +82-32-280-7504, Fax: +82-32-280-5987, E-mail: sktndud@hanmail.net

Copyright © 2023 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

절반은 중등도 이상의 질병 활성도로 인해 입원이 필요할 수 있으며, 80% 이상은 재발을 경험한다[1,3]. Infliximab, adalimumab, golimumab을 포함한 항종양괴사인자(anti-tumor necrosis factor, anti-TNF) 제제의 개발은 새로운 시대의 시작을 알렸다. Anti-TNF 제제는 질병의 자연 경과를 변화시키고 환자의 삶의 질을 향상시켰으며 수술의 위험성을 감소시켰다[4-6].

국내 궤양성 대장염 진단 및 치료 지침은 대한장연구학회에서 2012년에 처음 발간하였으며[7], 2017년에 개정된 지침서에서는 중등도 이상의 궤양성 대장염에서 anti-TNF 제제와 항인테그린(anti-integrin) $\alpha 4\beta 7$ 단클론항체(vedolizumab)에 대한 치료 권고문을 제시하였다[8]. 최근 염증성 장질환의 병태생리학적 이해가 증대됨에 따라 임상시험을 통해 새로운 약물의 잠재적인 효능과 안전성이 입증되며, 항인터루킨(anti-interleukin)-12/23 단클론항체(ustekinumab)의 생물학 제제와 Janus kinase (JAK) 억제제(tofacitinib)의 소분자 약제가 적응증을 확대해서 국내에서 승인되었다[9]. 중등도 이상의 궤양성 대장염에 대한 치료 약제는 더욱 빠른 속도로 다양해지고 있으며, 새로운 생물학 제제와 소분자 약제는 anti-TNF 제제의 한계를 극복하고 anti-TNF 제제 치료에 실패한 환자를 치료하는 데 도움이 될 수 있다. 이러한 새로운 치료 약제의 패러다임 변화에 맞추어 중등도 이상의 궤양성 대장염에 대한 개정된 지침서의 필요성이 대두되었으며, 대한장연구학회에서는 2023년 중등도 이상의 궤양성 대장염의 치료 지침서 개정판을 발간하였다[10].

본고에서는 새로 발간된 국내 중등도 이상의 궤양성 대장염의 치료 지침서에서 무엇이 변화되었고 앞으로 어떠한 새로운 약물들이 기대되는지에 대해 알아보고자 한다.

본 론

궤양성 대장염의 치료적 방법의 선택은 범위, 중증도, 및 임상적 특징에 의해 결정되며, 중등도 이상의 궤양성 대장염 환자에 대한 보편적 치료는 5-아미노살리실산, 면역조절제, 스테로이드를 포함한다. 보편적 치료에 반응하지 않거나 스테로이드 의존성이 있는 중등도 이상의 궤양성 대장염은 생물학 제제 또는 소분자 약제 치료의 적응증이 된다.

2023년 개정판에 소개된 새로운 생물학 제제 및 소분자 약제

보편적인 치료에 반응하지 않는 중등도-중증 궤양성

대장염 환자에서 관해 유도를 위하여 anti-TNF 제제 외에, vedolizumab, ustekinumab, 또는 tofacitinib 치료를 권고한다(권고 등급: 강함, 근거 수준: 높음).

Vedolizumab은 GEMINI-1 연구에서 0주와 2주차에 vedolizumab 300 mg을 투약한 환자들이 위약군과 비교하여 6주차 임상 반응률이 유의하게 더 높았다(47.1% vs. 25.5%, $p < 0.001$) [11]. Ustekinumab은 UNIFI 연구에서 6 mg/kg 또는 ustekinumab 130 mg을 사용한 치료군이 위약군과 비교하여 관해 유도에 유의한 효과가 있음이 확인되었다(15.5% 또는 15.6% vs. 5.3%) [12]. Tofacitinib의 효과는 OCTAVE-1과 OCTAVE-2 연구에서 확인되었는데 tofacitinib 10 mg 투약군은 위약군과 비교하여 유의하게 높은 임상적 관해 유도를 달성하였다($p < 0.001$) [13]. 이러한 생물학 제제 및 소분자 약제로 관해 유도 치료를 받은 환자에서는 각각 약제의 국내 보험 기준에 따라서 6-16주에 약제에 대한 반응이 평가되어야 하며, vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib의 경우 각각 첫 번째 투약 후 6주, 16주, 16-20주에 반응 평가가 이루어져야 한다.

위에 언급한 모든 약제들은 중등도 이상의 궤양성 대장염 환자의 관해 유도에 의미 있는 효과를 보여주었으나 약제별로 그 효과를 일대일로 비교한 연구는 제한적이어서 모든 환자에서 일률적으로 최적의 약물을 선택하기는 어렵다. 그럼에도 불구하고 치료 약제를 선택할 때의 일반적인 원칙은 증거 기반의 효과와 안전성 간의 균형을 맞추는 것이다. 따라서 약제의 선택은 환자의 기저 질환, 불량한 예후 인자의 유무, 장외 증상, 임신 가능성, 환자의 순응도 및 선호도, 보험 정책과 비용, 약제 안전성 등 다양한 요인을 고려하여 이루어져야 한다. 현재까지 승인된 생물학 제제 및 소분자 약제 중 궤양성 대장염 환자의 장외 증상 치료를 고려할 때 선호되는 약제는 anti-TNF 제제와 ustekinumab이다. 두 개의 무작위 대조 연구를 포함한 총 9개의 연구를 분석한 체계적 문헌 고찰에서 anti-TNF 제제는 근골격계, 피부 및 안구 증상을 포함한 다양한 장외 증상에 효과적인 것으로 나타났다[14]. 최근 발표된 체계적 문헌 고찰에서 ustekinumab 또한 류마티스 증상과 건선, 괴저성농피증, 결절홍반과 같은 피부 증상에 효과적이라는 사실이 확인되었다[15]. 하지만 vedolizumab과 tofacitinib의 장외 증상에의 효과에 대한 연구는 제한적이어서 이에 대해서는 추가적인 자료가 필요하다.

중등도 이상의 궤양성 대장염 환자에서 vedolizumab과 adalimumab의 치료 효과를 일대일로 비교한 연구인 VARSITY

연구에서 생물학 제제에 대한 경험이 없는 환자에서 52주차의 임상적 관해율은 adalimumab 치료군보다 vedolizumab 치료군에서 더 높은 것으로 나타났다(34.2% vs. 24.3%; 95% confidence interval [CI], 2.8-17.1) [16]. 중증도 이상의 궤양성 대장염 환자에서 infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab 및 tofacitinib의 관해 유도과 유지 효과를 비교 분석한 네트워크 메타분석에서는 생물학 제제 경험이 없는 환자에서의 임상적 관해 유도 효과(odds ratio [OR], 4.07; 95% CI, 2.67-6.21; surface under the cumulative ranking [SUCRA], 0.95)와 내시경적 호전 면에서 infliximab이 가장 우월하였다(SUCRA, 0.95) [17]. 이 메타분석에서 vedolizumab 또한 생물학 제제에 대한 경험이 없는 환자에서 임상적 관해 유도(SUCRA, 0.63) 및 내시경적 호전(SUCRA, 0.76) 면에서 비교적 높은 순위를 받았다[17]. 따라서 생물학 제제를 사용한 적이 없는 중증도 이상의 궤양성 대장염 환자의 경우 비록 근거가 제한적이기는 하지만 관해 유도를 위해 infliximab과 vedolizumab을 우선 고려할 수 있다.

생물학 제제로 관해를 유도한 후 관해 유지에 있어 생물학 제제와 면역조절제의 병합 요법이 생물학 제제의 단독 치료에 비해 우월한지는 불확실하다[18]. UC-SUCCESS 연구에서는 infliximab과 면역조절제 병합 요법이 infliximab 단독 요법에 비해 더 우월한 관해 유도 효과를 보였지만 관해 유지 연구 종료 전 조기 종료되었으며[19], 그 외 약제에 대해서는 아직 근거가 부족하다. 5-ASA 제제로 관해 유도나 유지에 실패하여 생물학 제제 또는 소분자 약제로 치료를 변경한 중증도 이상의 궤양성 대장염 환자의 경우 관해 유도나 유지 시 5-ASA는 중단 가능하다[20,21]. 메타분석에서 anti-TNF 제제 또는 tofacitinib의 관해 유도율은 5-ASA의 병용 처방 여부와 관련이 없었다(relative risk, 0.92; 95% CI, 0.78-1.09) [22].

Anti-TNF 제제에 반응하지 않는 중증도 이상의 궤양성 대장염

Anti-TNF 제제에 반응하지 않는 중증도-중증 궤양성 대장염의 관해 유도를 위해 vedolizumab, ustekinumab, 또는 tofacitinib 치료를 권고한다(권고 등급: 강함, 근거 수준: 중간).

Anti-TNF 제제를 사용한 중증도 이상의 궤양성 대장염 환자에서 1/3 정도는 anti-TNF 제제에 반응하지 않을 수 있으며,

매년 10-15%는 반응이 소실된다[23-25]. 치료 약물 모니터링은 anti-TNF 제제에 반응하지 않거나 반응이 소실된 환자의 치료 계획에 관한 결정을 하는 데 도움이 된다. Anti-TNF 제제의 약물 농도가 치료적 농도 이상으로 충분한 경우에는 다른 anti-TNF 제제로 변경하는 것보다는 작용 기전이 다른 약물로 변경하는 것을 고려할 수 있다[26]. 반면 anti-TNF 제제의 약물 농도가 치료적 농도보다 낮을 때는 약물의 항체에 대한 역가가 낮은 경우 용량 증량을 고려할 수 있으며, 약물의 항체 역가가 높은 경우에는 다른 anti-TNF 제제로 전환하는 것을 고려할 수 있다[26].

Vedolizumab은 GEMINI 1 연구 대상자의 42.2%에서 이전에 anti-TNF 제제로 치료한 적이 있었고, 36.4%는 최소 1종 이상의 anti-TNF 제제 치료에 실패한 환자였다[11]. Anti-TNF 제제 치료에 실패한 환자에서도 vedolizumab 투약군은 위약 투약군보다 치료 6주째 임상 반응률이 유의하게 높았다(39.0% vs. 20.6%, $p = 0.01$) [11]. Anti-TNF 제제 치료에 실패한 환자군에서 vedolizumab은 위약보다 높은 관해 유지율을 보였으며 vedolizumab을 8주 혹은 4주마다 투약한 환자군에서 치료 52주째 임상 관해율은 각각 37.2%, 35.0%로 위약 투약 환자군(5.3%)에 비해 유의하게 높았다($p < 0.001$) [11]. GEMINI 1 사후 분석 연구에서도 anti-TNF 제제 치료에 실패한 환자만을 분석하였을 때 vedolizumab 투약군이 위약 투약군에 비해 14주, 26주, 38주 및 52주째 임상 관해율이 유의하게 높았다(50-60% vs. 20%) [27]. 또 다른 무작위 대조 연구에서도 anti-TNF 제제 치료 경험이 있는 환자에 대한 하위 분석에서 10주째 임상 반응률, 임상 관해율, 점막 치유율에서는 두 군 간 차이가 없었으나, 60주째 임상 관해율 및 점막 치유율은 vedolizumab 치료군이 위약 투약군보다 유의하게 높았다(58.8% vs. 21.4%; adjusted OR, 37.4; 95% CI, 5.625-69.165; 64.7% vs. 28.6%; adjusted OR, 36.1; 95% CI, 3.332-68.937) [28]. 결론적으로 중증도 이상의 궤양성 대장염 환자에서 과거 anti-TNF 제제 노출 여부에 관계없이 vedolizumab이 장기적, 단기적으로 효과적인 약제임을 입증하였다.

UNIFI 연구에서 대상자는 무작위로 배정되어 ustekinumab 130 mg, 6 mg/kg, 또는 위약을 1회 정맥 투여받았으며 각 군에서 anti-TNF 제제 또는 vedolizumab 실패 이력이 있는 환자의 비율은 각각 17.2%, 18.0% 및 14.7%였다 [12]. 이전 생물학 제제 치료에 실패한 환자에서도 ustekinumab은 관해 유도(각각 11.6%, 12.7% vs. 1.2%) 및 관해 유지(각각 39.6%, 22.9% vs. 17.0%)에서 위약 대비 우수한 임상적 관해율을 보

였다. 특히 8주째 ustekinumab 6 mg/kg은 이전 생물학 제제 실패 여부에 관계없이 위약과 비교하여 임상적 관해율에서 위약 대비 비슷한 치료 효과 차이를 보였다.

OCTAVE 1 및 OCTAVE 2 연구에서 52%의 환자는 anti-TNF 제제 치료 실패의 병력이 있었고(56%는 일차 무반응자), 8주차에 anti-TNF 제제 실패 병력이 있는 환자 중 tofacitinib을 복용한 환자의 11.1% (27/243) 및 11.7% (26/243)에서 임상적 관해가 있었으나, 위약을 복용한 환자에서는 1.6% (1/64) 및 0% (0/60)에 불과하였다[13]. 또한 점막 치유율도 위약 복용 군보다 tofacitinib 복용군에서 유의하게 더 높았다(OCTAVE 1 24% vs. 6.2%, $p = 0.001$; OCTAVE 2 21.8% vs. 6.2%, $p = 0.004$) [13]. OCTAVE Sustain 연구에서는 52주차에 tofacitinib 5, 10 mg, 위약을 복용한 환자의 각각 34%, 41%, 11%에서 임상적 관해를 보였으며, 각각 37%, 46%, 13%에서 점막 치유를 달성했다[13]. 이러한 결과는 tofacitinib이 anti-TNF 제제 실패 병력이 있는 환자에서도 관해 유도 및 유지에 효과가 있다는 것을 시사한다.

최근에 경정맥 스테로이드 치료에 실패한 급성 중증 궤양성 대장염 환자들에서 tofacitinib의 구제 치료 효과가 기대되고 있다. 프랑스 GETAID 연구에서는 55명의 급성 중증 궤양성 대장염 환자들을 대상으로 tofacitinib 구제 요법(10 mg 하루 2회) 효과를 분석하였는데(추적 기간 중간값, 6.5개월) [29], 3개월 이내 대장절제술 비율은 21.1%였으며, 이는 기존 CYSIF 연구의 infliximab 및 cyclosporine의 성적과 비슷한 결과였다. 하지만 급성 중증 궤양성 대장염 환자들에서 tofacitinib의 효과에 대한 자료는 매우 제한적인 실정이므로, 향후 이 환자군에서 tofacitinib의 효과 및 안전성에 대한 전향적 비교 연구가 필요하다.

염증성 장질환 환자에서 서로 다른 생물학 제제의 효과를 처음으로 직접 비교한 VARSITY 연구에서는 중등도 이상의 궤양성 대장염에서 vedolizumab이 adalimumab보다 효과가 우월하였다[16]. 하지만 anti-TNF 제제 치료 경험이 있는 환자에서는 vedolizumab이 adalimumab에 비해 우월한 효과를 보이지는 않아서 adalimumab 이외의 anti-TNF 제제 치료 경험이 있는 환자에서 52주째 임상 관해율은 vedolizumab 치료군 20.3%, adalimumab 치료군 16.0%로 유의한 차이가 없었다[16]. 1,580명의 환자가 포함된 7개의 무작위 대조 연구를 분석한 네트워크 메타분석에서 anti-TNF 제제 치료를 받은 환자에서는 ustekinumab이나 tofacitinib이 vedolizumab보다 관해 유도 효과가 높았다(tofacitinib vs. vedolizumab OR, 6.18; 95% CI, 1.00-38.00; ustekinumab vs. vedolizumab OR, 5.99; 95% CI, 1.13-31.76) [17]. Vedolizumab과 위약 투약군을 비교한 메타분석 결과에서도 anti-TNF 제제 치료를 받았던 환자군에서는 vedolizumab 치료가 위약 대비 임상 관해 유도 효과가 분명하지 않았다(OR, 1.55; 95% CI, 0.58-4.16) [17]. 그러나 이러한 결과는 메타분석에 포함된 연구의 수가 부족하거나, 연구 디자인이 정밀하지 않은 경우(imprecision), 또는 증량 효과(dose intensification)를 평가하지 못한 데서 기인한 것일 수도 있다[22].

안전성에 대한 이슈

Vedolizumab은 인테그린 $\alpha 4\beta 7$ 에 결합하는 장 선택적인 생물학 제제로 전신 면역 억제 작용이 적다. GEMINI 연구에서 vedolizumab의 효능과 안전성은 모든 연령대에서 비슷했다[11]. 특히 GEMINI 1, GEMINI 2 및 GEMINI long-term safety를 포함한 3상 임상시험에서 결핵 발생률은 100인년당 0.1명에 불과하였다[30]. 네트워크 메타분석에서도 전체 비교 대상 생물학 제제와 소분자 약제 중 vedolizumab의 감염 위험성이 가장 낮았다(SUCRA, 0.81) [17]. 또한 vedolizumab은 5년 동안 2,800명 이상의 염증성 장질환 환자에서 감염, 심각한 감염 또는 악성종양의 위험을 증가시키지 않았다[31]. 따라서 vedolizumab은 감염이나 악성종양의 위험이 높은 궤양성 대장염 환자에게 좋은 대안이 될 수 있다.

Ustekinumab은 UNIFI 연구에서 모든 연령층에서 심각한 부작용 또는 심각한 감염의 위험을 증가시키지 않았다[12]. 크론병에 대한 IM-UNITI 장기 연장 연구에서 ustekinumab은 96주까지 관찰했을 때 위약과 비교하여 부작용 또는 심각한 감염의 위험을 증가시키지 않았으며, 결핵 호발 지역에서 1명의 결핵 환자가 있었다[32]. Psoriasis longitudinal assessment and registry (PSOLAR)의 장기 데이터에 따르면 ustekinumab은 안전하였고 심각한 감염 및 악성종양은 드물었다[33,34]. 따라서 ustekinumab은 감염이나 악성종양의 위험이 높은 궤양성 대장염 환자에게 좋은 대안이 될 수 있다.

Tofacitinib은 특히 고령에서 감염, 기회 감염, 대상포진 등의 발생 위험이 있다[35]. 또한 JAK 억제제와 정맥 혈전색전증 사이의 관계가 제시되었는데, 시판 후 안전성 연구에서 50세 이상의 심혈관 질환 위험 인자가 있는 경우 10 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 정맥 혈전색전증의 위험이 5 mg을 1일 2회 투여한 환자보다 높았다[36]. 이에 대해 미국 Food and Drug Administration (FDA)에서는 2019년 2월 약물 설명

서에 10 mg 1일 2회 복용에 대해 경고 문구를 삽입했으며, European Medicines Agency에서도 주의를 권고했다[37]. 최근 류마티스 관절염에서 50세 이상의 심혈관 질환 위험 인자를 가진 환자들을 대상으로 시행된 대규모 무작위 안전성 시험에서 tofacitinib은 anti-TNF 제제와 비교하여 뇌졸중, 심장마비, 혈전, 암, 사망률이 더 높았다[38]. 2021년 9월에 FDA는 만성 염증성 질환을 치료하는 데 사용되는 JAK 억제제와 관련된 이러한 부작용의 위험 증가에 대해 충분히 설명이 되어야 한다고 권고하였으며 tofacitinib을 1개 이상의 anti-TNF 제제에 불내성이거나 반응이 부적합한 환자에서 사용할 것을 제시하였다[39]. 따라서 tofacitinib을 사용할 때는 각 환자의 특성에 따른 이득과 위험성을 고려해야 한다.

출시를 앞둔 생물학 제제 및 소분자 약제

Upadacitinib과 filgotinib은 선택적 JAK1 억제제인 소분자 약제이다. Upadacitinib은 중등도 이상의 궤양성 대장염에서 U-ACHIEVE 및 U-ACCOMPLISH 관해 유도 연구를 통해 45 mg 하루 1회 복용을 평가했다. U-ACHIEVE 연구에서는 upadacitinib 45 mg 하루 1회 복용이 위약 대비 임상적 관해율이 더 높았으며(26.1% vs. 4.8%), U-ACCOMPLISH 연구에서도 유사한 결과를 보였다(33.5% vs. 4.1%) [40]. 52주 관해 유지 효과를 연구한 U-ACHIEVE maintenance 연구에서는 upadacitinib 30, 15 mg, 위약군에서 각각 임상적 관해율은 51.7%, 42.3%, 12.1%로 위약 대비 유의한 차이를 보였다[40]. 2022년 FDA는 anti-TNF 제제에 실패했거나 내약성이 없는 중등도 이상의 궤양성 대장염 환자의 2차 관해 유도 요법으로 8주 동안 1일 1회 45 mg을 승인하였다. 관해 유지를 위한 권장 용량은 1일

1회 15 mg이지만, 증상에 따라 30 mg까지 사용할 수 있다. 대한민국 식품의약품안전처(이하 식약처)에서는 2023년 2월 승인하였다.

Filgotinib은 중등도 이상의 궤양성 대장염에 대한 SELECTION 연구에서 10주차 임상적 관해율이 위약군에 비해 filgotinib 200 mg군에서 더 높았다(26.1% vs. 15.3%) [41]. 58주차 임상적 관해율은 filgotinib 37.2%, 위약 11.2%로 중등도 이상의 궤양성 대장염 환자에서 관해 유도 및 관해 유지에 filgotinib의 유효성을 입증했다[41]. Filgotinib은 동물 연구에서 고환 위축 및 변성을 유발하여 정자 형성을 손상시켰다[42]. 이 안전성 문제에 대해 염증성 장질환(MANTA) 및 류마티스 질환(MANTA-ray)에 대한 2상 연구가 시행되었으며, 그 결과 filgotinib 200 mg을 13주 동안 복용한 남성에서 정액 지표나 성호르몬에 측정 가능한 영향은 없었다[43]. Filgotinib은 2022년 중등도 이상의 궤양성 대장염에 대해 FDA 승인을 받았으며, 국내 식약처에서는 2023년 2월에 승인을 받았다.

Ozanimod는 sphingosine-1-phosphate (S1P) 수용체 조절제인 소분자 약제이다. 중등도 이상의 궤양성 대장염에 대한 관해 유도 및 유지 요법으로서의 ozanimod 효과에 대한 True North 연구에서는 1일 1회 ozanimod 1 mg 복용과 위약을 비교하였다. 10주차에 ozanimod는 위약 대비 임상적 관해율(18.4% vs. 6.0%), 임상적 반응률(47.8% vs. 25.9%), 내시경적 호전율(27.3% vs. 11.6%)에서 더 우월한 효과를 보였으며, 이러한 효과는 52주차까지 지속되었다[44]. 관해 유지 기간 동안 ozanimod에서 위약에 비해 감염률이 더 높았지만(23.0% vs. 11.9%), 두 군 모두에서 심각한 감염 비율은 52주차까지 2% 미만이었다[44]. Ozanimod는 2021년 FDA의 승인을 받았으며, 국내 식약처에서는 2023년 2월에 승인을 받았다.

Table 1. KFDA approved new biologics and small molecules for the moderate-to-severe ulcerative colitis

Drug	Type	Target	Route	Pivotal study
Vedolizumab	mAb	Anti-integrin ($\alpha 4\beta 7$ subunit)	IV/SC	GEMINI 1
Ustekinumab	mAb	Anti-IL-12/IL-23 (p40 subunit)	SC	UNIFI
Tofacitinib	SMD	Pan JAK inhibitor	Oral	OCTAVE 1 OCTAVE 2
Upadacitinib	SMD	JAK1 inhibitor	Oral	U-ACHIEVE, U-ACCOMPLISH
Filgotinib	SMD	JAK1 inhibitor	Oral	SELECTION
Ozanimod	SMD	S1P receptor modulator	Oral	True North

KFDA, Korean Food and Drug Administrator; mAb, monoclonal antibody; IV, intravenous; SC, subcutaneous; IL, interleukin; SMD, small molecule drug; JAK, Janus kinase; S1P, sphingosine-1-phosphate.

개정된 중등도 이상의 궤양성 대장염의 치료 지침서에서 사용을 권고한 생물학 제제와 소분자 약제 및 향후 곧 사용이 기대되는 약물들에 대해서는 표 1에 요약하였다.

결론

Anti-TNF 제제를 넘어 염증성 장질환의 발병 기전의 특정 경로를 목표로 하는 새로운 약물들이 개발됨에 따라 염증성 장질환을 진료하는 의사는 보다 다양한 치료 약물을 선택할 수 있게 되었다. 중등도 이상의 궤양성 대장염의 치료에 대한 새로운 치료 지침서 개정판은 항인테그린, 항인터루킨, JAK 억제제 등의 사용에 대한 근거와 치료적 적응증을 제시하였다. 뿐만 아니라 새로운 JAK1 억제제와 SIP 수용체 조절제 등 곧 임상에서 사용이 기대되는 약물들이 있으며, 지금도 수많은 약물들이 주야로 개발과 임상 연구 중에 있다. 생물학 제제와 소분자 약제의 시대에 염증성 장질환의 치료 목표와 전략은 임상 증상의 완화에서 점막의 치유로 변화되었다. 향후 염증성 장질환에 대한 깊은 이해 및 새로운 약제의 개발과 더불어 지금보다 더 발전된 치료 전략의 변화를 기대해본다.

중심 단어: 궤양성 대장염; 염증성 장질환; 생물학 제제; 소분자 약제; 지침서

CONFLICTS OF INTEREST

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

FUNDING

None.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

All contributions are to Soo-Young Na.

ACKNOWLEDGEMENTS

None.

REFERENCES

1. Song EM, Yang SK. Natural history of inflammatory bowel disease: a comparison between the East and the West. *Intest Res* 2022;20:418-430.
2. Park SH. Update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia: where are we now? *Intest Res* 2022; 20:159-164.
3. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 2009;44:431-440.
4. Shin SY, Park SJ, Kim Y, et al. Clinical outcomes and predictors of response for adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: a KASID prospective multi-center cohort study. *Intest Res* 2022;20:350-360.
5. Nakamura S, Asano T, Tsuchiya H, et al. Real-world data for golimumab treatment in patients with ulcerative colitis in Japan: interim analysis in post-marketing surveillance. *Intest Res* 2022;20:329-341.
6. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology* 2009;137:1250-1260; quiz 1520.
7. Choi CH, Kim YH, Kim YS, et al. Guidelines for the management of ulcerative colitis. *Intest Res* 2012;10:1-25.
8. Choi CH, Moon W, Kim YS, et al. Second Korean guidelines for the management of ulcerative colitis. *Intest Res* 2017;15:7-37.
9. Na SY, Moon W. Perspectives on current and novel treatments for inflammatory bowel disease. *Gut Liver* 2019;13: 604-616.
10. Na SY, Choi CH, Song EM, et al. Korean clinical practice guidelines on biologics and small molecules for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Intest Res* 2023;21:61-87.
11. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369:699-710.
12. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2019;381:1201-1214.
13. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2017;376:1723-1736.
14. Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Gómez-Ulloa D, et al. Systematic review of tumor necrosis factor antagonists in extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:25-36.e27.
15. Guillo L, D'Amico F, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Ustekinumab

- for extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease: a systematic literature review. *J Crohns Colitis* 2021;15: 1236-1243.
16. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, et al. Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2019;381:1215-1226.
17. Singh S, Murad MH, Fumery M, Dulai PS, Sandborn WJ. First- and second-line pharmacotherapies for patients with moderate to severely active ulcerative colitis: an updated network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18: 2179-2191.e6.
18. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, et al. AGA clinical practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020;158:1450-1461.
19. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:392-400.e3.
20. Mantzaris GJ, Sfakianakis M, Archavlis E, et al. A prospective randomized observer-blind 2-year trial of azathioprine monotherapy versus azathioprine and olsalazine for the maintenance of remission of steroid-dependent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1122-1128.
21. Singh S, Proudfoot JA, Dulai PS, et al. No benefit of concomitant 5-aminosalicylates in patients with ulcerative colitis escalated to biologic therapy: pooled analysis of individual participant data from clinical trials. *Am J Gastroenterol* 2018; 113:1197-1205.
22. Singh S, Allegretti JR, Siddique SM, Terdiman JP. AGA technical review on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020;158:1465-1496.e17.
23. Mahajan R, Singh A, Kedia S, et al. Maintaining infliximab induced clinical remission with azathioprine and 5-aminosalicylates in acute severe steroid-refractory ulcerative colitis has lower cost and high efficacy (MIRACLE): a multicenter study. *Intest Res* 2022;20:64-71.
24. Hibi T, Kamae I, Pinton P, et al. 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.
25. Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2011;106:674-684.
26. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol* 2019;114:384-413.
27. Feagan BG, Schreiber S, Wolf DC, et al. Sustained clinical remission with vedolizumab in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25: 1028-1035.
28. Motoya S, Watanabe K, Ogata H, et al. Vedolizumab in Japanese patients with ulcerative colitis: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *PLoS One* 2019;14:e0212989.
29. Uzzan M, Bresteau C, Laharie D, et al. Tofacitinib as salvage therapy for 55 patients hospitalised with refractory severe ulcerative colitis: a GETAID cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54:312-319.
30. Ng SC, Hilmi IN, Blake A, et al. Low frequency of opportunistic infections in patients receiving vedolizumab in clinical trials and post-marketing setting. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:2431-2441.
31. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2017;66:839-851.
32. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Gasink C, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease through the second year of therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48:65-77.
33. Menter A, Papp KA, Gooderham M, et al. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the psoriasis longitudinal assessment and registry (PSOLAR). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:1148-1158.
34. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, et al. Safety surveillance for ustekinumab and other psoriasis treatments from the psoriasis longitudinal assessment and registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol* 2015;14:706-714.
35. Xie W, Huang Y, Xiao S, Sun X, Fan Y, Zhang Z. Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1048-1054.
36. Desai RJ, Pawar A, Khosrow-Khavar F, Weinblatt ME, Kim SC. Risk of venous thromboembolism associated with tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2021; 61:121-130.
37. European Medicines Agency (EMA). Increased risk of blood clots in lungs and death with higher dose of Xeljanz (tofacitinib) for rheumatoid arthritis [Internet]. Amsterdam (NL): EMA, c2019 [cited 2023 Sep 1]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/increased-risk-blood-clots-lungs-death-higher-dose-xeljanz-tofacitinib-rheumatoid-arthritis>.
38. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2022;386:316-326.
39. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA requires

- warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions [Internet]. Silver Spring (US): FDA, c2021 [cited 2023 Sep 1]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-warnings-about-increased-risk-serious-heart-related-events-cancer-blood-clots-and-death>.
40. Danese S, Vermeire S, Zhou W, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multi-centre, double-blind, randomised trials. *Lancet* 2022;399: 2113-2128.
 41. Feagan BG, Danese S, Loftus EV Jr, et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2021;397:2372-2384.
 42. D'Amico F, Magro F, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Positioning filgotinib in the treatment algorithm of moderate to severe ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2022;16:835-844.
 43. Reinisch W, Hellstrom W, Dolhain RJEM, et al. Effects of filgotinib on semen parameters and sex hormones in male patients with inflammatory diseases: results from the phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled MANTA and MANTA-RAy studies. *Ann Rheum Dis* 2023;82:1049-1058.
 44. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, et al. Ozanimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2021;385:1280-1291.