

REVIEW ARTICLE

궤양성대장염에서 Golimumab 치료

문 원

고신대학교 의과대학 내과학교실

Golimumab Therapy in Ulcerative Colitis

Won Moon

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Ulcerative colitis is a chronic inflammatory condition of the colon, characterized by diffuse mucosal inflammation and blood-mixed diarrhea. The main treatment has been 5-aminosalicylic acid, steroid, thiopurine, and anti-tumor necrosis factor alpha (TNF- α) antibodies including infliximab, adalimumab, and golimumab. Golimumab, a new anti-TNF- α agent has been recently approved for patients with moderate to severe ulcerative colitis. Its efficacy and safety has been demonstrated in line with infliximab and adalimumab in preclinical and clinical studies. This review will focus on golimumab therapy in ulcerative colitis. (**Korean J Gastroenterol 2016;67:64-73**)

Key Words: Ulcerative colitis; Tumor necrosis factor-alpha; Infliximab; Adalimumab; Golimumab

서 론

궤양성대장염은 악화와 호전을 반복하는 만성 특발성 염증성장질환으로서 혈성 설사, 후중, 대변절박, 복통, 빈혈, 발열과 같은 증상들이 그의 중증도와 침범 범위에 따라 다양하게 나타난다.¹ 궤양성대장염은 매년 십만 명당 1.2-20.3명 정도의 발생률과 7.6-246명의 유병률을 보인다.¹⁻³ 특히, 선진국에서 높은 발생률과 유병률을 보이는데, 최근 우리나라에서도 그 정도가 증가되고 있는 추세이다.^{4,5}

Tumor necrosis factor alpha (TNF- α)는 염증의 주요 매개체로서 궤양성대장염 환자에서 높게 발현되며, 항TNF- α 제제는 기존 치료, 즉 5-aminosalicylic acid, 스테로이드, thiopurine 등에 반응하지 않거나 금기인 중등도-중증의 성인 궤양성대장염 환자에서 사용이 승인되었다. 항TNF- α 제제는 궤양성대장염 환자의 관해 도달과, 삶의 질 향상, 수술 및 입원을 감소 등 분명한 효과들을 보여 주었다.^{6,7} 궤양성대장염 치

료제로서의 항TNF- α 제제는 infliximab (INF)이 처음으로 승인되었고 그 뒤로 adalimumab (ADA)이 뒤따랐다(Table 1).

Golimumab (GLM)은 2009년에 류마티스관절염, 건선성 관절염, 강직성척추염 치료에 승인되었지만 가장 최근엔 궤양성대장염에 대해서도 승인되어 우리나라에서도 사용하게 되

Table 1. Approvals of Anti-TNF- α Agents for Moderate to Severe Ulcerative Colitis by FDA, EMA, and KFDA

Agents	Year of approval		
	EMA	FDA	KFDA
Infliximab	February 2006	September 2005	May 2007
Adalimumab	March 2012	September 2012	August 2012
Golimumab	September 2013	May 2013	May 2014

TNF- α , tumor necrosis factor alpha; FDA, US Food and Drug Administration; EMA, European Medicines Agency; KFDA, Korea Food and Drug Administration.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2016. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 문 원, 49267, 부산시 서구 감천로 262, 고신대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Won Moon, Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, 262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267, Korea. Tel: +82-51-990-5207, Fax: +82-51-990-3005, E-mail: moonone70@hanmail.net

Financial support: None. Conflict of interest: None.

었다.⁸ 이러한 시점에서 이 종설에서는 현재까지 출판된 문헌을 바탕으로 궤양성대장염 환자에서의 GLM 치료 성적에 대해 정리하고자 하였다.

본 론

1. 전임상 연구

1) 약리학

GLM은 TNF- α 에 결합하는 재조합 인간 단클론항체이며, 이 둘의 결합은 TNF- α 가 TNF- α 수용체에 작용하는 것을 막는다. GLM은 면역 유전자 삽입 생쥐에서 hybridome 기술에 의해 얻어지는데, 중쇄와 경쇄를 부호화하는 유전자를 담고 있는 플라스미드를 비장세포주에 형질주입하여 얻는다. GLM은 INF와 동일한 불변부위(Fc)를 가지지만 GLM의 가변부위는 전적으로 인간유래이다.^{9,10}

약의 제조과정은 여러 단계로 이루어져 있는데, 이런 과정 중에 12개의 hybridoma cell line에서 4개가 TNF- α 를 중화시키는 능력이 있고 이들 항체 중 가장 강력한 것들이 다음 단계의 개발에 선택된다. 최종산물은 재조합 인간 항체의 IgG₁k 서브클래스로 16개 이황화물결합과 두 개의 N-glucan을 가지고 있는 두 개의 중쇄와 두 개의 경쇄로 이루어져 있다.¹¹ GLM은 INF보다 더 높은 일차 이행온도를 가지고 있고 더 안정적이다. 즉, 100 mg/mL 액체약제 속에서 25°C와 5°C에서 12-18개월 이후에도 98%의 약물이 검출되었다.^{9,10}

GLM은 TNF- α 에 높은 친화도를 보이는데 INF보다 2.4배 높고 ADA보다 7배 높은 친화도를 보인다. 이러한 차이는 해리속도가 느리기 때문인 것으로 생각된다. 근육육종 세포주를 이용하여 TNF- α 매개 세포반응을 중화시키는 실험에서 GLM은 INF와 유사하거나 더 뛰어난 효과를 보였다. 이 실험에서 가용성 TNF- α 에 대한 반수 최대억제농도(inhibitory concentration 50, IC₅₀)가 GLM은 6.5 ng/mL였고 INF는 24.2 ng/mL를 보여($p < 0.001$) GLM의 억제효과가 뛰어남을 보여주었다. 막경유 형태의 TNF- α 에 대한 IC₅₀도 GLM은 162 ng/mL, INF는 303 ng/mL를 보였다.¹⁰ 염증성 면역질환에서 유착단백질이 상향조절되기 때문에¹²⁻¹⁴ 가용성 TNF- α 로 흥분된 인체 제대정맥 내피세포에 대항한 GLM의 효과를 본 실험에서 GLM의 IC₅₀ (3.9 ng/mL)은 INF (12.3 ng/mL) 또는 ADA (12.7 ng/mL)보다 유의하게 낮았다.¹⁰ 또한, GLM은 원숭이 단핵구 유래 TNF- α 와 재조합된 인체 TNF- α 를 중화시켰다 (IC₅₀ 각각 40 ng/mL, 4 ng/mL).^{9,15}

류마티스관절염 모델을 이용한 두 가지 생체실험에서 관절염 지표의 호전을 보였으며, 임상증상의 발현도 늦추는 결과를 보였다. 첫 번째 연구에서 GLM과 INF를 유전자 이전 마우스의 복강 내에 투약하였는데, 두 약제 모두 10 mg/kg의

용량으로 3-7주에 관절염 지표의 유의한 호전을 보였다. 하지만, GLM은 1 mg/kg의 용량에서도 효과를 보였으며, 3, 4, 6주에 같은 용량의 INF보다도 좋은 효과를 보였다. 두 번째 실험에서 1, 3, 10, 30 mg/kg의 GLM을 투약하였는데, 용량의존적으로 임상증상의 발현을 지연시켰으며, 특히 30 mg/kg 투여군에서는 대조군과 비교하여 통계적으로 유의한 관절구조의 병리학적 호전을 보였다.¹⁰

2) 약동학과 대사

Cynomolgus 원숭이를 이용한 독성학적 연구에서 전임상 약동학과 독성역학적 자료를 얻을 수 있었다. 이 연구에서 1-50 mg/kg의 다양한 용량으로, 일회 또는 다수의 주사, 그리고 정맥주사 또는 피하주사를 하였다. GLM은 용량-비례적 약동학적 결과를 보였으며, 혈관 내 주사 후 4-5 반감기 후에 항정상상태에 도달하였다. 피하주사 후에는 2-3일 안에 혈중최고농도(C_{max})에 도달하였고, 절대생체이용률은 77%였다. 평균 말단 반감기(t_{1/2})는 11-18일이었으며, 성별에 의한 영향은 없었다. 원숭이를 이용한 실험에서 GLM은 태반을 통과하였으며, 유즙으로도 분비되었다.

단클론항체는 면역원성이 있고 항약물항체를 나타낼 수 있기 때문에 이에 대한 연구도 진행되었다. 원숭이에서 항약물항체 발생률은 고용량(25, 50 mg/kg) GLM인 경우보다 저용량(3, 10 mg/kg)의 GLM인 경우에 더 높았다.¹¹ 항약물항체의 존재는 약물 청소율을 높였고 약물 반감기를 짧게 만들었다. 환자와 일반인을 포함한 인체에서 얻은 약동학 결과에서 GLM의 혈청 내 농도는 용량의존적이었고 중국인과 백인 및 일본인과 백인을 비교한 연구에서 인종적 차이는 보이지 않았다.^{11,16-24} 체중은 GLM의 청소율과 분포용적에 영향을 미친다.^{19,21,22} GLM의 피하주사는 51-53%의 생체이용률을 보였으며 주사부위(상완, 복부, 허벅지)에 따른 차이는 보이지 않았다.^{22,23} 건강인에서 일회 피하주사의 중간값 혈중최고농도 도달시간(t_{max})은 4-6일이었으며, 평균 t_{1/2}는 10.8-13.3일이었다.^{17,23} 다양한 질환을 가진 환자들에서 반복적인 GLM 피하주사를 시행했을 때 t_{1/2}는 약 13일이었고, 간기능 저하 및 신기능 저하가 약동학에 영향을 미치지 않았다.^{11,24}

궤양성대장염 환자를 대상으로 6주 동안 시행된 약동학 자료에서 2주째 최고 농도는 관해유도 치료로 200/100 mg을 사용한 환자군에서는 6.3±3.39 µg/mL였으며 400/200 mg을 사용한 군에서는 11.2±5.34 µg/mL였다.¹⁸ 항정상상태의 농도는 사용 후 8주 안에 도달했으며, 용량-비율성(dose proportionality)은 8주부터 54주까지 유지되었다. GLM 50 mg을 4주마다 주사한 환자들에서 32주의 중간값 혈청농도는 1.73 µg/mL였으며, 100 mg을 사용한 환자에서는 3.81 µg/mL였다. GLM 50 mg을 4주마다 주사한 환자들에서 54주의 중간값 혈청농도는 1.81 µg/mL였으며, 100 mg을 주사

한 환자들에서는 3.52 µg/mL였다. 면역원성은 인체에서 평가되었는데, 건강인에서 100 mg을 피하로 주사하였을 때 항약물항체가 4.3%에서 검출되었다.²³ 반면에 궤양성대장염 환자에서는 6주에 0.4%, 54주에 2.9%의 양성률을 보였다.^{18,25} INF를 대상으로 한 연구에서는 면역조절제를 같이 투약했을 때 면역원성은 감소되었다는 보고가 있었다.²⁵

3) 안정성

GLM의 안정성은 다른 항TNF-α 제제와 유사하다.^{9,11,26-28} Bayesian 간접치료 비교 메타분석에서는 궤양성대장염 환자에서 위약에 비해 항TNF-α 제제가 심각한 부작용의 위험이 더 높다는 것을 발견하지 못했다. 류마티스 질환 환자를 대상으로 한 임상연구에서 GLM군과 위약군 사이에 전체 부작용 발생률의 통계적 차이는 없었지만, GLM군에서 감염 발생률은 약간 높았다.^{9,26,27} 건선성관절염 환자를 대상으로 한 제3상 연구에서 주사부위 반응은 GLM군에서 4.7%로 위약군 2.7%과의 차이를 보였다. 궤양성대장염 환자를 대상으로 한 임상 반응 및 관해 유도 임상연구에서, GLM군에서 위약군에 비해 의미 있게 심각한 부작용의 위험이 낮았으며($p=0.003$), 44%의 위험률 감소를 보였다.^{18,29} 하지만, 임상 반응 및 관해 유지 임상연구에서는 통계적으로 의미 있는 차이를 보여주지 않았다($p=0.22$).^{18,25,29}

항TNF-α 제제는 기회감염의 위험과 악성종양의 위험증가의 가능성이 제기되고 있으나 특정 약물의 발암성이 어느 정도 되는지 평가하기는 매우 어렵다. 특히, 같이 사용하거나 이전에 사용했던 면역조절용 약제들 자체도 악성질환과 림프종의 발생을 높일 수 있기 때문이다.²⁸ 류마티스관절염 환자에서 이에 대한 연관성을 알기 위해 시행한 메타분석도 연관성을 증명하는 데 실패하였다.³⁰ 염증성장질환 환자를 대상으로 한 무작위임상연구에 대한 메타분석에서 악성종양의 발생률이 항TNF-α 제제군은 0.39%, 위약군에서는 0.45%였다. 악성종양 발생에 대한 항TNF-α 제제군의 상대위험도가 위약군에 비해 0.89 (95% CI, 0.31-2.51)였으며, 치료기간이 8주라는 것을 고려하면 상대위험도는 0.8 (95% CI, 0.37-1.73)이었다. 같이 사용한 면역조절제는 위험도의 변화와 관계가 없었다.²⁸

2. 임상연구

1) 제1상 임상시험

제1상 임상시험은 약동학과 안전성을 평가하기 위해 건강인과 류마티스관절염, 강직성척추염 등 다른 질환 환자를 대상으로 시행되었다.^{11,16-25,31} 한 연구만이 궤양성대장염 환자에서 시작되었는데 현재도 진행 중이므로 아직 결과 보고는 없는 상태이다.¹¹ 이 연구의 목적은 과거 thiopurine, 스테로이드 치료력이 있거나 스테로이드 의존성이 있는 중등-중증 궤양성대장염 12-17세의 소아 환자 30명에서 피하 주사한

GLM의 안전성과 약동학의 평가이다. 이 연구는 두 부분으로 나누어지는데 하나는 치료 0-14주째의 약동학에 대한 것이고 다른 하나는 14-144주째의 연장 연구에 해당하는 부분이다. 짧은 기간 동안의 치료 효과에 대한 평가는 이 연구의 추가적인 목적이다. 치료 6주에 임상 반응을 얻은 환자들은 치료 14주째에 open-label extension으로 유지 치료를 하게 된다. 치료 114주째에서는 지속적인 치료 효과를 본 환자들이 사용 승인을 받을 때까지 치료를 계속하게 된다.¹¹

2) 제2상, 3상 임상시험: PURSUIT 프로그램

The Program of Ulcerative Colitis Research Studies Utilizing and Investigational Treatment (PURSUIT)는 세계의 다른 임상시험으로 구성된다. 대상은 전통적인 궤양성대장염 치료에도 불구하고 중등-중증의 궤양성대장염(Mayo 점수 6-12점, 내시경적 세부점수 2점 이상) 환자이면서 과거 항TNF-α 제제를 사용한 적이 없는 환자들이었다. 임상 반응 및 관해 유도 효과와 안전성에 대한 연구이면서 제2/3상 연구에 해당하는 PURSUIT-IV (제2상 임상시험, 정맥주사)와 PURSUIT-SC (제2상, 제3상 임상시험, 피하주사), 그리고 임상 반응 및 관해 유지 효과와 안전성에 대한 연구로서 PURSUIT-M (피하주사)이 있다(Fig. 1).

임상 반응 및 관해 유도 연구에 있어서, 일차 종료점은 임상 반응이었고 Mayo 점수 30% 이상의 감소와 3점 이상의 감소가 만족되면서 직장 출혈 세부점수가 0-1점이거나 1점 이상 감소한 경우이다. 임상 관해는 Mayo 점수가 2점 이하이고 모든 세부점수들이 모두 1점을 초과하지 않는 경우이다. 점막 치유는 Mayo 내시경적 세부점수가 0-1인 경우이다. 건강관련 삶의 질은 염증성장질환 삶의 질 설문(Inflammatory Bowel Disease Quality of Life Questionnaire, IBDQ)을 이용하여 0, 6주째 평가하였다.

사용하던 궤양성대장염 치료약물들은 임상 반응 및 관해 유도 및 유지 연구에서 안정적인 용량으로 사용이 가능하였으나 경구 스테로이드의 경우만은 유지연구에서는 정해진 방식에 따라 용량을 줄이도록 하였다.

(1) PURSUIT-IV: 2007년에서 2009년에 걸쳐 시행된 제2 임상시험으로서 하나 이상의 전통적인 궤양성대장염 치료제(경구 5-aminosalicylic acid, azathioprine, mercaptopurine, 경구 스테로이드)에 불응하거나 스테로이드 의존성이면서 과거 항TNF-α 제제를 사용한 적이 없는 총 291명의 중등-중증의 궤양성대장염 환자가 포함되었다. 이들은 위약군과 GLM 1 mg/kg군, GLM 2 mg/kg군, GLM 4 mg/kg군으로 나누어서 0주째 한 차례만 주입하였고 270명이 치료를 마쳤다. 임상 반응과 관해에 대해 6주째 평가하였고 그 후로 원하는 환자는 54주 동안의 임상 반응과 관해 유지치료 연구에 참여할 수 있었다(Table 2, 3).

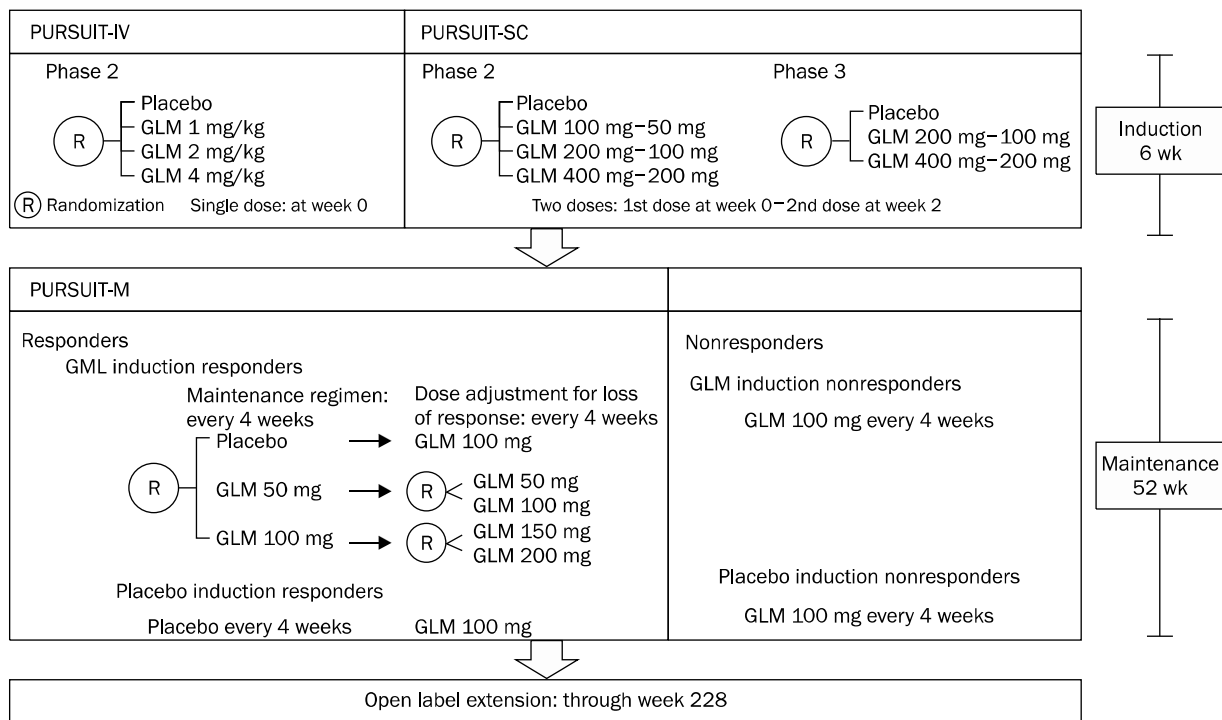


Fig. 1. The Program of Ulcerative Colitis Research Studies Utilizing and Investigational Treatment (PURSUIT)-IV, PURSUIT-S, and PURSUIT-M. GLM, golimumab.

Table 2. Results of the PURSUIT-IV Study of Golimumab

Placebo vs. golimumab	p-value	
	Clinical response (week 6)	Clinical remission (week 6)
Golimumab 1 mg/kg	0.467	0.832
Golimumab 2 mg/kg	0.081	0.370
Golimumab 4 mg/kg	0.145	0.702

PURSUIT-IV, the Program of Ulcerative Colitis Research Studies Utilizing and Investigational Treatment-Intravenous.

GLM의 용량-반응의 경향을 보여주지는 않았다. 하지만, 6주째 임상 반응률에 있어서 GLM 2 mg/kg군(44.0%)과 GLM 4 mg/kg군(41.6%)에서 위약군과 차이를 보이는 경향을 보였고($p=0.081$, $p=0.145$), IBDQ 변화에 있어서도 GLM 2 mg/kg군(평균 변화=23.0, $p=0.031$)과 GLM 4 mg/kg군(평균 변화=24.4, $p=0.016$)에서 위약군(평균 변화=12.9)보다 수치적으로는 많은 변화를 보여줬다. 임상 관해율과 점막 치유율은 위약군과 차이를 보이지 않았다. 6주째 평가된 안전성에 있어서는 부작용률은 GLM군에서 37%였고(심각한 부작용 3.8%) 위약군에서는 31%였다(심각한 부작용 2.6%). 가장 흔하게 관찰된 부작용은 GLM군에서는 궤양성대장염의 악화, 기침, 두통이었고 위약군에서는 가려움증, 궤양성대장염의 악화, 빈혈, 메스꺼움, 피로감이었으나, 전체적으로 결핵, 기회감

Table 3. Safety Summary of the PURSUIT-IV Study of Golimumab

	SAE (%)	AE (%)
Placebo	3.90	19.48
Golimumab 1 mg/kg	3.17	20.63
Golimumab 2 mg/kg	4.05	20.27
Golimumab 4 mg/kg	3.95	11.84

PURSUIT-IV, the Program of Ulcerative Colitis Research Studies Utilizing and Investigational Treatment-Intravenous; SAE, serious adverse events; AE, adverse events.

염, 사망의 예는 없었다. 감염률은 GLM군에서 10.8%였고 위약군에서 6.5%였는데, GLM 용량에 따라 감염률을 포함한 부작용률의 차이는 없었다. 따라서, 이 임상시험은 GLM의 안전성의 이유가 아닌 치료 효과의 부족으로 의도했던 PURSUIT-IV 제3상 임상시험에 대한 모집을 조기에 중단하였다.²⁹

(2) PURSUIT-SC: 2007년에서 2010년에 걸쳐 시행된 PURSUIT-SC는 GLM 용량-반응관계를 평가하고 GLM 용량을 선택하기 위한 제2상과, 선택된 GLM 용량을 확정하기 위한 제3상 임상시험으로 나누어졌다. 제2상 임상시험에는 총 169명의 궤양성대장염 환자가 포함되었다. 이들은 위약군과 GLM의 0주째/2주째 용량에 따라 GLM 100/50 mg군, GLM 200/100 mg군, GLM 400/200 mg군으로 조정 무작위 배정되었다. 164명이 분석에 최종 포함되었고 추가적으로 122명의 환자가 포함되었다. 제2상 임상시험의 분석 후에 GLM

200/100 mg과 GLM 400/200 mg이 제3상 임상시험용 용량으로 선택되었고 총 774명의 환자가 위약군과 GLM 200/100 mg군, GLM 400/200 mg군으로 무작위 배정되었다.

제2상 임상시험 결과에서는 용량-반응의 경향을 보였고 GLM 혈청 농도가 용량과 비례하였다. 0주에서 6주째에 위약군과 GLM 100/50 mg군, GLM 200/100 mg군, GLM 400/200 mg군에서 Mayo 점수의 변화가 각각 -1, -3, -2, -3이었고, 6주째에 GLM 400/200 mg군에서 위약군에 비해 임상 반응, 임상 관해, 점막 치유, IBDQ의 변화에 있어서 수치적으로 더 나은 결과를 얻었다. 6주째 혈청 GLM 농도(중간값)가 각각 0.8, 1.9, 3.9 mg/mL였고 이에 따른 6주째의 Mayo 점수의 변화, 임상 반응률, 임상 관해율이 통계적으로 의미 있게 비례하였다. GLM 용량에 따른 세 군 간의 안전성이 비슷하여 제3상 임상시험 용량으로는 GLM 200/100 mg과 GLM 400/200 mg이 선택되었다.

제3상 임상시험 결과에서는 GLM군이 위약군에 비교하여 우수한 효과를 보였다. 6주째의 평가에서 임상 반응률은 GLM 200/100 mg군(51.0%)과 GLM 400/200 mg군(54.9%)이 위약군(30.3%)과 비교하여 높았다(모두 $p < 0.0001$). 임상 관해율도 각각 17.8%, 17.9%, 6.4%였고(모두 $p < 0.0001$), 점막 치유율도 각각 42.3%, 45.1%, 28.7%로서 같은 양상이었다(각각 $p = 0.001$, $p = 0.0001$). IBDQ값(평균)도 27.0, 26.9, 4.8로서 GLM군이 나은 변화를 보여줬다(둘 다 $p < 0.0001$) (Table 4).

제2상과 3상 임상시험에 참여한 환자 모두를 대상으로 로지스틱 회귀분석을 했을 때, 여성과 백인은 6주째의 높은 임상 반응률 또는 관해율과 관계가 있었다. 스테로이드 사용, 0주째의 낮은 CRP 수준과 낮은 fecal lactoferrin 수준은 높은 임상 반응률과 관계가 있었고, 0주째의 낮은 Mayo 점수가 높은 임상 관해율과 관계가 있었다. 궤양성대장염의 유병기간, 침범 범위, 중증도에 상관 없이 두 GLM 치료군 모두에서 치료 6주째 일관된 임상 반응을 얻었고 안전성도 비슷하였다. 전체 721명의 GLM 치료 환자에서 안전성 평가의 최종 시점

에 3명(0.4%)에서 GLM에 대한 항체 양성이었는데, GLM 200/100 mg군에서 1명, GLM 400/200 mg군에서 2명이었고 그 중 2명은 면역조절제를 같이 복용하고 있었다.^{11,18}

부작용은 6주째에 GLM 200/100 mg군에서 37.5%, GLM 400/200 mg군에서 38.9%, 위약군에서 38.2%로서 모두 유사한 부작용률을 보였고, 두통과 비인두염이 가장 흔한 부작용이었다. 가장 흔한 심각한 부작용은 궤양성대장염의 악화였는데, GLM군에서 1.1%였고 위약군에서 2.4%였다. 심각한 부작용은 GLM군에서 3.0%, 위약군에서 6.1%로 나타났고 심각한 감염은 각각 0.5%와 1.8%에서 나타났으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 두 예 이상 발생한 심각한 감염은 폐렴이었는데, GLM 200/100 mg군에서 1명, 그리고 위약군에서 1명 나타났다. 한 명의 사망이 GLM 400/200 mg군에서 보고되었는데, 수술 합병증(좌골직장와농양과 장천공)에 따른 복막염과 패혈증이 원인이었고 prednisolone 20 mg을 같이 복용하고 있었다. GLM 400/200 mg군에서 탈수초질환(demyelinating disorder) 1예가 발생하였다. 두 예의 기회 감염이 보고되었는데, GLM 400/200 mg군에서의 식도 칸디다 감염과 위약군에서의 거대세포바이러스 감염이었고 모두 심각한 감염은 아니었다. 단지 7명의 환자가 부작용 때문에 약물을 중단하였는데, GLM군에서 4명이었고 위약군에서 3명이었다. 피하주사부위 반응은 GLM군에서 3.4%에서 나타났고 위약군에서 1.5%로 나타났다. GLM 400/200 mg군(3.0%)과 GLM 200/100 mg군(3.0%) 간의 피하주사부위 반응 차이는 없었다.¹⁸

(3) PURSUIT-M: PURSUIT-IV 또는 PURSUIT-SC를 마친 환자들이 임상반응유지 PURSUIT-M 연구인 제3상 임상시험에 2007년에서 2011년에 걸쳐 참여하였다.²⁵ 피하주사는 52주까지 시행하였는데, 일차 종료점은 54주까지 유지되는 임상 반응이었고 이차 종료점은 30주와 50주의 임상 관해와 점막 치유였다. GLM으로 임상 반응 및 관해 유도 치료에 반응한 환자들($n = 464$)을 위약군, GLM 50 mg군, GLM 100 mg군으로 조정 무작위 배정하여 4주마다 피하주사 하였다. 나머지 환자들은 무작위 배정되지 않았다. 위약으로 임상 반

Table 4. Results from the PURSUIT-SC Study on Golimumab

	Placebo	Golimumab 200 mg/100 mg	Golimumab 400 mg/200 mg
Clinical response (%)	30.3	51.0 ($p < 0.0001$)	54.9 ($p < 0.0001$)
Clinical remission (%)	6.4	17.8 ($p < 0.0001$)	17.9 ($p < 0.0001$)
Mucosal healing (%)	28.7	42.3 ($p = 0.0014$)	45.1 ($p = 0.0001$)
Change from baseline in IBDQ	14.8±31.25	27.0±33.72 ($p < 0.0001$)	26.9±34.28 ($p < 0.0001$)

Clinical Response: decrease from baseline in total Mayo score of at least 30% and 3 points, accompanied by either a rectal bleeding subscore 0 or 1 or a decrease from baseline of at least 1 point in rectal bleeding subscore. Clinical remission: total Mayo score lower than 2 points, with no subscore greater than 1. Mucosal healing, Mayo endoscopic subscore of 0 or 1.

PURSUIT-SC, the Program of Ulcerative Colitis Research Studies Utilizing and Investigational Treatment-Subcutaneous; IBDQ, Inflammatory Bowel Disease Quality of Life Questionnaire.

응 및 관해유도 치료에 반응한 환자들(n=129)은 위약군으로 배정되어 4주마다 피하주사 하였다. GLM (n=405)이나 위약 (n=230)으로 임상 반응 및 관해유도 치료에 반응하지 않았던 환자들은 GLM 100 mg으로 매 4주마다 12주까지 지속하였고 질병 활성도가 16주에 개선되지 않으면 중단하였다. 임상 반응 및 관해 유도 치료에 반응한 환자에서 반응 소실이 있는 경우에는 용량 조절이 가능하였다. 즉, 위약군에서는 GLM 100 mg으로, GLM 50 mg군에서는 GLM 50 mg 또는 100 mg으로 다시 무작위 배정되었고, GLM 100 mg군에서는 GLM 100 mg 또는 200 mg으로 무작위 배정되었다. 효과는 Mayo 점수로 0, 30, 54주에 평가하였고 부분 Mayo 점수로는 매 4주마다 평가하였다. GLM에 대한 항체는 30, 54주째에 확인하였다. 54주 후에는 open label extension은 228주까지 계획하였다.

조정 무작위 배정된 환자 중 분석에 포함된 환자는 456명이었다. 일차 종료점으로서 54주까지의 임상 반응 유지에 대해서는, GLM 100 mg군에서는 50%이고 GLM 50 mg군에서는 47%로 위약군에서의 31.2%에서보다 높았다(각각 $p < 0.001$, $p = 0.010$). 54주까지의 치료 필요수(number needed to treat, NNT)는 두 GLM군에서 각각 5명과 6명이었다. 이차 종료점으로서 30주와 54주째 모두에서의 임상 관해에 대해서는, GLM 100 mg군에서 27.8%이고 GLM 50 mg군에서는 23.2%로서 GLM 100 mg군에서만 위약군 15.6%보다 높았다(각각 $p = 0.122$, $p = 0.004$). 30주와 54주째 모두에서의 점막 치유율도 GLM 100 mg군에서만 42.4%로 위약군 26.6%보다 높았다($p = 0.002$). NNT는 두 GLM군에서 각각 8명과 13명이었다. 사후 로지스틱 회귀분석에서, 두 기간 모두에서의 임상 관해 유지는 유지치료 초기의 낮은 Mayo 점수와 fecal lactoferrin 수준, 높은 알부민 수준 등과 관계가 있었다.

유도치료 시작점에 임상 관해에 있었던 35%의 환자들에서 30주와 55주 모두에서의 관해 유지율이 GLM 100 mg군에서 38.9%였고, GLM 50 mg군에서 36.5%였으며, 위약군에서는 21.4%로 나타났으나 통계적인 유의성은 없었다(각각 $p = 0.98$, $p = 0.365$). 유도치료 시작점에 스테로이드를 사용하고 있었던 54%의 환자에서 54주째 스테로이드를 사용하지 않는 임상

관해율과 임상 반응률은 GLM군에서 위약군보다 우월하였으나 통계적인 유의성은 임상 반응률에서만 나타났다(모두 $p = 0.026$) (Table 5).

GLM으로 임상 반응 및 관해 유도 치료에 반응한 후 반응이 소실되는 데까지의 시간은 GLM 100 mg군과 GLM 50 mg군에서는 54개월 이상으로, 위약군에서의 27주에 비해 길었다(각각 $p < 0.001$, $p = 0.003$). GLM으로 임상 반응 및 관해 유도 치료로 관해에 도달한 후 관해가 소실되는 데까지의 시간은 GLM 100 mg군에서 50주, GLM 50 mg군에서 52주로, GLM 100 mg군이 위약군의 27주에 비해 길었다(각각 $p = 0.017$, $p = 0.207$). 54주에 정상 혹은 비활성 점막 병변(Mayo 세부점수=0)의 비율은 GLM 100 mg군에서 21.8%, GLM 50 mg군에서 25.8%로 위약군에서의 13.0%보다 높았다(각각 $p = 0.033$, $p = 0.011$). 용량 조절은 전체에서 37.1%, GLM 100 mg군에서 28.5%, GLM 50 mg군에서 33.8%, 위약군에서 48.7%였는데, GLM 50 mg에서 100 mg으로 증량했을 때에 반응률의 차이는 보이지 않았다.

혈청 약물 농도의 중간값은 두 GLM군에서 8주부터 54주까지 안정적으로 유지되었고, 첫 유지용량을 준 후 안정 상태에 도달하는 데는 8주가 소요되었다. 임상 반응 및 관해 유도 치료시의 정맥 PURSUIT-IV 혹은 피하주사 PURSUIT-SC 방법이 혈청 유지 농도에 영향을 주지는 않았다. GLM 100 mg군의 혈청 농도가 GLM 50 mg군의 혈청 농도보다 약 두 배 정도였고 높은 혈청 GLM 농도의 환자군에서 54주까지 더 높은 임상 반응률과 관해율을 보였다. GLM에 대한 항체의 발생률은 24주까지 2.9% (32명/1,103명)였고 67.7% (67명)에서는 중화항체가 양성으로 나타났다. 면역조절제의 동시 사용이 사용하지 않은 경우보다 항약물항체 형성의 억제 작용을 보였다(각각 1.1, 3.8%, $p = 0.013$).

조정 무작위 배정된 464명 중 GLM 100 mg군, GLM 50 mg군, 위약군에서 각각 73.4%, 72.7%, 66.0%에서 1예 이상의 부작용이 발생하였다. 추적관찰기간을 보정한 부작용 빈도는 세 군에서 유사하였다(Table 6). 감염은 GLM 100 mg군에서 39.0%, GLM 50 mg군에서 39.0%, 위약군에서 28.2%

Table 5. Results from the PURSUIT-M Study on Golimumab

	Placebo	Golimumab 50 mg	Golimumab 100 mg
Sustained clinical response (%)	31.2	47.0 ($p = 0.010$)	49.7 ($p < 0.001$)
Sustained clinical remission (%)	15.6	23.2 ($p = 0.122$)	27.8 ($p = 0.004$)
Sustained mucosal healing (%)	26.6	41.7 ($p = 0.11$)	42.4 ($p = 0.002$)
Sustained steroid free response (%)	20.7	38.5 ($p = 0.026$)	38.5 ($p = 0.026$)

Sustained clinical response: maintenance of clinical response through week 54 among golimumab induction responders. Sustained clinical remission: clinical remission at both week 30 and 54. Sustained mucosal healing: mucosal healing at both week 30 and 54. Sustained steroid-free response: corticosteroid-free clinical remission at week 54 among patients receiving concomitant corticosteroids at baseline. PURSUIT-M, the Program of Ulcerative Colitis Research Studies Utilizing and Investigational Treatment-Maintenance.

Table 6. Safety Summary of Golimumab-treated Patients (PURSUIT-M)

	Placebo (n=156)	Golimumab (mg)		Dose adjustment (mg)			All golimumab (n=384)
		50 (n=154)	100 (n=154)	Placebo-100 (n=76)	50-100 (n=25)	100-200 (n=14)	
≥ 1 AE	103 (66.0)	112 (72.7)	113 (73.4)	54 (71.1)	16 (64.0)	9 (64.3)	285 (74.2)
Frequent AEs							
Ulcerative Colitis	29 (18.6)	27 (17.5)	24 (15.6)	13 (17.1)	4 (16.0)	1 (7.1)	69 (18.0)
Nasopharyngitis	11 (7.1)	14 (9.1)	21 (13.6)	7 (9.2)	4 (16.0)	3 (21.4)	46 (12.0)
Headache	14 (9.0)	12 (7.8)	12 (7.8)	8 (10.5)	2 (8.0)	1 (7.1)	35 (9.1)
Arthralgia	12 (7.7)	11 (7.1)	8 (5.2)	7 (9.2)	0 (0.0)	1 (7.1)	27 (7.0)
Upper respiratory tract infection	4 (2.6)	8 (5.2)	9 (5.8)	6 (7.9)	3 (12.0)	1 (7.1)	26 (6.8)
Abdominal pain	4 (2.6)	11 (7.1)	11 (7.1)	3 (3.9)	2 (8.0)	0 (0.0)	26 (6.8)
Rash	3 (1.9)	9 (5.8)	7 (4.5)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (7.1)	18 (4.7)
Pharyngitis	4 (2.6)	8 (5.2)	5 (3.2)	2 (2.6)	0 (0.0)	1 (7.1)	16 (4.2)
≥ 1 Infections	44 (28.2)	60 (39.0)	60 (39.0)	26 (34.2)	10 (40.0)	4 (28.6)	153 (39.8)
Required antimicrobial therapy	24 (15.4)	39 (25.3)	44 (28.6)	14 (18.4)	4 (16.0)	1 (7.1)	101 (26.3)
Discontinuation of study agent for ≥ 1 AE	10 (6.4)	8 (5.2)	14 (9.1)	8 (10.5)	4 (16.0)	0 (0.0)	34 (8.9)
≥ 1 Serious AEs	12 (7.7)	13 (8.4)	22 (14.3)	8 (10.5)	5 (20.0)	1 (7.1)	48 (12.5)
Serious infections	3 (1.9)	5 (3.2)	5 (3.2)	1 (1.3)	1 (4.0)	0 (0.0)	12 (3.1)
Neoplasms	1 (0.6)	4 (2.6)	4 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (2.1)

Values are presented as n (%).

PURSUIT-M, the Program of Ulcerative Colitis Research Studies Utilizing and Investigational Treatment-Maintenance; AE, adverse events.

로 보고하였다. 심각한 부작용은 각각 14.3%, 8.4%, 7.7%에서 나타났고, 심각한 감염은 각각 3.2%, 3.2%, 1.9%에서 나타났다. 부작용 때문에 약물을 끊는 비율은 각각 9.1%, 5.2%, 6.4%로 서로 비슷하였다. 주사부위의 반응은 각각 7.1%, 1.9%, 1.9%로 나타났으나 심각한 정도는 아니었고 아나필락시스 반응도 보이지 않았다.

54주까지 세 명의 사망자가 발생하였는데, 모두 GLM 100 mg군에서 발생하였다. 사망 원인은 영양실조와 패혈증(PURSUIT-IV GLM 2 mg/kg), 혈전증 과거력이 있는 환자에서의 심부전(PURSUIT-SC GLM 400/200 mg), 그리고 임상 반응 및 관해 유도 치료(PURSUIT-SC GLM 200/100 mg)를 시작할 때에 잠복결핵 양성이어서 isoniazid를 GLM과 같이 치료하고 있는 환자에서 파종 결핵이 발생한 경우였다. 54주 이후에는 6명의 사망자가 발생되었다. 폐렴과 심부전(임상 반응 및 관해 유도와 유지 모두 위약군), 분명한 동맥경화증과 대동맥 및 관상동맥 협착증을 동반한 양측 심실성 심기능 이상(PURSUIT-S GLM 100/50 mg군, PURSUIT-M GLM 50 mg군), 심근경색의 과거력이 있는 환자에서의 심근경색(임상 반응 및 관해 유도 위약군, PURSUIT-M GLM 100 mg군), 간 전이가 있는 담낭암(PURSUIT-IV GLM 2 mg/kg, PURSUIT-M GLM 100 mg군), 패혈증(PURSUIT-IV GLM 2 mg/kg군, PURSUIT-M GLM 100 mg군), 우발적 아질산과량노출(PURSUIT-S GLM 200/100 mg군, PURSUIT-M GLM 100 mg군).

54주까지 4명의 환자에서 결핵이 보고되었는데 사망한 경

우도 포함된다. 3명은 활동성 감염이었고 한 명은 잠복감염이었다. 이들 모두 관해 유도 연구를 시작하기 전인 선별단계에서 스테로이드를 같이 복용하고 있었으며, 이중 세 명은 감염 진단 당시 스테로이드를 유지하고 있었다. 두 명의 환자는 심각한 기회감염이 있었다. 마지막 용량 주사(관해 유도 GLM 200/100 mg군, PURSUIT-M 위약군) 후 약 3개월째에 거대 세포 바이러스의 감염이 있었으며, 한 명은 포도상구균과 노카르디아 감염으로 인한 뇌농양(PURSUIT-S GLM 200/100 mg군, PURSUIT-M 100 mg군)으로 진단되었다.

3년 연장 연구에 참여한 환자에 대한 GLM 치료의 장기간 안정성에 대한 예비연구가 발표되었다. 총 200명의 환자가 평가에 포함되었는데, 약물을 중지한 경우는 8.5%였다. 부작용으로 인한 것은 3.5%, 만족스럽지 않은 약물효과 2.0%, 추적 관찰 누락 0.5%, 기타 2.5%였다. 평가 환자들의 80.5%에서 Physician Global Assessment가 0/1이었으며 56.4%에서 좋은 건강상태를 나타내는 0이었다. 54주째에 스테로이드를 사용하지 않는 환자 중 88.8%가 104주째에도 스테로이드를 사용하지 않고 있었다. 또한, 62.2%의 환자의 IBDQ가 170 이상이었다. 결핵이나 기회감염과 같은 관심 있는 부작용은 54주째의 것과 유사하였고 3예의 악성 신생물은 54-102주 사이에 관찰되었다. 두 명은 비흑색종 피부암이었고 한 명은 전이성 대장암이었다.¹¹

GLM 임상 반응 및 관해 유도 치료에 반응하지 않은 환자에서 GLM 유지의 적정 중단시기에 대해 평가하고자 하였다. 이를 위해 GLM의 임상 반응 및 관해 유도 치료에 반응하지

않았으나 지속적인 GLM 치료에서 임상반응 또는 관해를 획득한 398명의 환자를 대상으로 연구하였다.¹¹ 임상 반응 및 관해 유도 치료에 반응하지 않던 환자 중 GLM 유지 치료 10주째에 임상 반응은 23.1%에서, 임상 관해는 11.8%에서 획득되었고, 14주째에는 각각 28.1%, 15.6%였다. 14주 이후에는 미미한 효과의 증가가 있을 뿐이었다. 따라서, 12-14주 이후에 치료효과를 보이지 않는 환자에서는 치료를 지속하는 것이 유용하지 않을 수 있다.

적정 임상 반응 및 관해 유지 용량에 대한 연구를 시행하였다. 체중이 GLM의 약물역동에 가장 많은 영향을 미치는 공변량이기 때문에 PURSUIT-M 연구에서 체중에 따라(<80 kg, ≥80 kg, 90 kg, 100 kg) 사후 분석을 하였으며, 임상 반응, 임상 관해, 점막 치유에 대한 결과를 분석하였다. 체중이 80 kg 미만인 환자군에서는 54주까지의 임상 반응률, 30주와 54주의 임상 관해율, 그리고 30주와 54주의 점막 치유율이 GLM군에서 위약군에 비해 높았고, 두 GLM군 간에는 그 효과의 정도가 비슷하였다. 체중이 80 kg 이상인 환자군에서는 모든 결과가 GLM 100 mg군에서 GLM 50 mg군이나 위약군보다 좋았다. 즉, 체중이 80 kg 이상인 환자군에서는 관해유지 치료에서 적정 치료 효과가 GLM 50 mg보다는 GLM 100 mg에서 더 분명히 나타날 수 있다고 할 수 있다.¹¹

3. 임상 경험

현재까지 비교적 소규모의 환자를 대상으로 한 후향적 연구와 관찰연구 두 가지가 보고되었다. 과거 항TNF- α 제제를 투여받지 않은 환자 7명과 투여받았던 환자 16명, 총 23명의 궤양성대장염 환자를 대상으로 한 GLM 치료 성적에 대한 후향적 연구가 보고되었다. GLM은 0주째 200 mg, 2주째 100 mg 피하주사로 임상 반응 및 관해 유도 치료를 하였고 그 후로 European Medicines Agency (EMA)의 승인방법에 따라 체중 80 kg 이상과 미만을 기준으로 각각 100 mg 혹은 50 mg을 4주마다 주입하였다. 평균 14.3주 동안 투여되었는데, 스테로이드 중단율이 74%였고, 임상 반응은 과거 항TNF- α 제제를 투여받지 않은 환자의 85.5%에서, 투여받은 환자의 75%에서 나타났으며, 부작용은 관찰되지 않았다.³² 추가로 중등-중증의 궤양성대장염 환자를 대상으로 14주 GLM 치료에 대한 관찰

연구가 보고되었다. 총 21명 중 48% (10명)에서 14주째 임상 반응을 보였다. 임상 반응을 보인 환자들의 혈청 GLM 농도가 반응하지 않은 환자들보다 의미 있게 높게 나타났는데, 2주째에 각각 10.0 μ g/mL와 7.4 μ g/mL였고($p=0.035$), 6주째에는 5.1 μ g/mL와 2.1 μ g/mL ($p=0.037$)였다.³³

4. 궤양성대장염 치료에서 GLM의 위치

1) INF 및 ADA와의 비교

다른 항TNF- α 제제를 사용했던 궤양성대장염 환자를 대상으로 GLM 효과를 평가한 대규모 연구 보고는 아직 없다. 단지 류마티스 환자에 대한 연구가 시행되었는데, 간접적으로 GLM 사용이 효과적이고 안전한 선택이 될 수 있다는 것을 보여주고 있다.²⁶ 다른 항TNF- α 제제들과의 head-to-head 연구는 현재까지 시행되지 않았으나, 몇 개의 간접 비교 연구가 보고되었다.^{6,34,35} 한 메타분석을 이용한 체계적인 검토에서 INF, ADA, GLM, vedolizumab이 비교되었다. 임상 반응 및 관해 유도 치료에 대한 임상효과에 대해서는 모든 약물이 위약보다 우수하였고, GLM이 다른 약물들보다 임상 효과에 있어서 통계적으로 우월하지 않았다.⁶

궤양성대장염에서 항TNF- α 제제들(INF, GLM, ADA) 간의 효과를 비교하는 Bayesian 네트워크 메타분석이 이루어졌다. 각 항TNF- α 제제들 간의 임상 반응 및 관해 유도와 유지 효과에 있어서 모두 통계적인 차이를 보여주지 않았다. 시뮬레이션에서 가장 효과적인 약물에 대해 평가되었는데, 임상 반응 유도 효과에 있어서는 INF는 80%로, GLM은 17%로, ADA는 3%로 나타났다. 또한 임상 관해 유도 효과는 각각 55%, 36%, 9%로, 임상 반응 유지 효과는 61%, 22%, 17%로, 임상 관해 유지 효과는 45%, 26%, 28%로 나타나, GLM과 ADA보다는 INF를 더 선호하는 경향을 보여주었다.³⁵ 한편, Markov model을 이용한 항TNF- α 제제들의 비용효과 분석이 보고되었는데, GLM이 INF와 ADA와 비교해 가장 낮은 비용-효과비를 보여주었다.³⁴

최근 보정 간접치료 비교(adjusted indirect treatment comparison)를 통해 INF, ADA, GLM의 상대적인 치료효과를 비교한 연구가 보고되었다. INF의 ACT 1, ACT 2, ADA의 ULTRA 1, ULTRA 2, GLM의 PURSUIT-SC, PURSUIT-

Table 7. Approved Golimumab Regimens for Ulcerative Colitis

	EMA		FDA and KFDA
	Body weight <80 kg	Body weight ≥80 kg	
Induction	200 mg (week 0) 100 mg (week 2)		200 mg (week 0) 100 mg (week 2)
Maintenance	50 mg every 4 weeks	100 mg every 4 weeks	100 mg every 4 weeks

EMA, European Medicines Agency; FDA, US Food and Drug Administration; KFDA, Korea Food and Drug Administration.

M인 6개의 무작위 대조군 연구들이 포함되었다. 임상 관해 유도 및 유지 치료에 있어서는 세 약물 효과에 통계적인 차이가 없었다. 하지만 임상 반응에 있어서 유도 치료의 INF가 ADA와 차이를 보여주었고(RR=1.46 [95% CI, 1.12-1.90]), 점막 치유에 있어서도 유도 치료의 INF가 ADA와 차이를 보여주었다(RR=1.49 [95% CI, 1.12-1.98]). 따라서, 약물 선택에 있어서 효과뿐만 아니라 부작용, 내약성, 비용-효과를 동시에 고려해야 함을 시사하였다.³⁶

2) 승인된 적응증

GLM은 류마티스관절염, 건선성관절염, 강직성척추염에 대해서 사용되고 있으며 최근 궤양성대장염에 대해서도 사용을 승인받았다. 스테로이드, mercaptopurine, 또는 azathioprine과 같은 전통적인 궤양성대장염 치료제에 적절한 반응을 나타내지 않거나 내약성이 없는 경우 또는 급기인 중등도-중증의 성인 궤양성대장염 환자를 대상으로 한다.

미국과 유럽에서 승인된 GLM의 용량이 다르다(Table 7). PURSUIT-M 연구에서는 GLM 100 mg군에서만 54주와 30주 모두에서 임상 관해와 점막 치유에 도달했기 때문에 미국 식품의약국(US Food and Drug Administration)은 체중에 따른 조정 없이 고정된 용량 100 mg만을 승인하였다.²⁵ 하지만, EMA는 Rutgeerts 등²⁹의 연구를 토대로 체중 80 kg 이상과 미만을 기준으로 유지용량을 100 mg 혹은 50 mg으로 나누었다. 즉, 보다 개별화된 용량을 선택하게 하여 100 mg 용량에서 증가할 가능성이 있는 부작용의 위험을 가급적 피하고자 하였다.¹¹ 임상 반응의 소실을 보이는 환자에서는 용량을 조절하지 않는 것으로 승인되었다. 8주에서 54주까지 약제의 항정상태의 농도가 안정적이기 때문에 투약 간격을 줄이는 것에 대한 임상연구 자료는 현재까지는 없다. 게다가, PURSUIT-M 연구 결과에 따르면 50 mg에서 100 mg으로 증량한 경우에도 임상 반응의 차이가 없었다.²⁵ 즉, 현재까지 임상 반응의 소실을 보이는 경우 투약간격을 줄이는 것에 대한 증거는 불충분하다. 이에 대해서는 향후 임상결과와 약물농도 및 항약물항체와의 관계성 등에 대한 연구가 필요할 것이다.

결 론

현재까지의 무작위 대조연구들의 결과를 토대로 GLM은 중등도-중증의 궤양성대장염의 새로운 치료제로 제시된다. 스테로이드 치료에 실패한 급성중증 또는 전격성 궤양성대장염에서의 구조치료로서 GLM의 사용에 대한 연구가 아직 없는 상태이기 때문에 아직 이러한 경우는 INF가 유일한 적정 항 TNF- α 제제이다. GLM의 류마티스관절염과 건선성관절염에서의 효과를 고려하면, 장외증상으로서 관절증상을 동반한 궤양성대장염에서 사용가치가 있을 것으로 기대된다. 마지막으

로, PURSUIT 연구에서 포함되지 않았던 소아 환자에서의 GLM의 사용에 대한 임상연구도 기대해 볼 만하겠다.

REFERENCES

1. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2011;365:1713-1725.
2. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1424-1429.
3. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504-1517.
4. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12 Suppl 1:S3-S9.
5. Kim HJ, Hann HJ, Hong SN, et al. Incidence and natural course of inflammatory bowel disease in Korea, 2006-2012: a nationwide population-based study. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:623-630.
6. Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, et al. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;160:704-711.
7. Samaan MA, Bagi P, Vande Casteele N, D'Haens GR, Levesque BG. An update on anti-TNF agents in ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43:479-494.
8. Campas-Moya C. Golimumab: a novel anti-TNF- α human monoclonal antibody for rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Drugs Today (Barc)* 2010;46:13-22.
9. Hutas G. Golimumab as the first monthly subcutaneous fully human anti-TNF- α antibody in the treatment of inflammatory arthropathies. *Immunotherapy* 2010;2:453-460.
10. Shealy DJ, Cai A, Staquet K, et al. Characterization of golimumab, a human monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor alpha. *MAbs* 2010;2:428-439.
11. Gilardi D, Fiorino G, Allocca M, Bravatà I, Danese S. Golimumab: clinical update on its use for ulcerative colitis. *Drugs Today (Barc)* 2015;51:171-184.
12. Cesarini M, Fiorino G. Leukocyte traffic control: a novel therapeutic strategy for inflammatory bowel disease: an update. *Expert Rev Clin Immunol* 2013;9:301-306.
13. Danese S. Nonimmune cells in inflammatory bowel disease: from victim to villain. *Trends Immunol* 2008;29:555-564.
14. Paleolog E. Target effector role of vascular endothelium in the inflammatory response: insights from the clinical trial of anti-TNF alpha antibody in rheumatoid arthritis. *Mol Pathol* 1997;50:225-233.
15. Martin PL, Oneda S, Treacy G. Effects of an anti-TNF- α monoclonal antibody, administered throughout pregnancy and lactation, on the development of the macaque immune system. *Am J Reprod Immunol* 2007;58:138-149.
16. Cohen LB, Nanau RM, Delzor F, Neuman MG. Biologic therapies

- in inflammatory bowel disease. *Transl Res* 2014;163:533-556.
17. Ling J, Lyn S, Xu Z, et al. Lack of racial differences in the pharmacokinetics of subcutaneous golimumab in healthy Japanese and Caucasian male subjects. *J Clin Pharmacol* 2010;50:792-802.
 18. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al; PURSUIT-SC Study Group. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:85-95.
 19. Xu Z, Vu T, Lee H, et al. Population pharmacokinetics of golimumab, an anti-tumor necrosis factor-alpha human monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis. *J Clin Pharmacol* 2009;49:1056-1070.
 20. Xu Z, Wang Q, Zhuang Y, et al. Subcutaneous bioavailability of golimumab at 3 different injection sites in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2010;50:276-284.
 21. Xu ZH, Lee H, Vu T, et al. Population pharmacokinetics of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: impact of body weight and immunogenicity. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010;48:596-607.
 22. Zhou H, Jang H, Fleischmann RM, et al. Pharmacokinetics and safety of golimumab, a fully human anti-TNF-alpha monoclonal antibody, in subjects with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol* 2007;47:383-396.
 23. Zhuang Y, Lyn S, Lv Y, et al. Pharmacokinetics and safety of golimumab in healthy Chinese subjects following a single subcutaneous administration in a randomized phase I trial. *Clin Drug Investig* 2013;33:795-800.
 24. Zhuang Y, Xu Z, Frederick B, et al. Golimumab pharmacokinetics after repeated subcutaneous and intravenous administrations in patients with rheumatoid arthritis and the effect of concomitant methotrexate: an open-label, randomized study. *Clin Ther* 2012;34:77-90.
 25. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al; PURSUIT-Maintenance Study Group. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:96-109.e1.
 26. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al; GO-AFTER study investigators. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009;374:210-221.
 27. Smolen JS, Kay J, Landewé RB, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis who have previous experience with tumour necrosis factor inhibitors: results of a long-term extension of the randomised, double-blind, placebo-controlled GO-AFTER study through week 160. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1671-1679.
 28. Williams CJ, Peyrin-Biroulet L, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: malignancies with anti-tumour necrosis factor-a therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:447-458.
 29. Rutgeerts P, Feagan BG, Marano CW, et al; PURSUIT-IV study group. Randomised clinical trial: a placebo-controlled study of intravenous golimumab induction therapy for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:504-514.
 30. Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA, et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308:898-908.
 31. Xu Z, Marciniak SJ Jr, Frederick B, et al. Pharmacokinetic bridging approach for developing biologics-delivery devices: a case study with a golimumab autoinjector. *Clin Ther* 2015;37:427-438.
 32. Castro Laria L, Argüelles Arias F, García Sánchez V, et al. Initial experience with golimumab in clinical practice for ulcerative colitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2016. doi: 10.17235/reed.2016.4068/2015. [Epub ahead of print]
 33. Detrez I, Dreesen E, Van Stappen T, et al. Variability in golimumab exposure: a 'real-life' observational study in active ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2016. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv241. [Epub ahead of print]
 34. Toor K, Druyts E, Jansen JP, Thorlund K. Cost per remission and cost per response with infliximab, adalimumab, and golimumab for the treatment of moderately-to-severely active ulcerative colitis. *J Med Econ* 2015;18:437-446.
 35. Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-tumour necrosis factor-alpha agents for the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:660-671.
 36. Galván-Banqueri M, Vega-Coca MD, Castillo-Muñoz MA, Beltrán Calvo C, Molina López T. Indirect comparison for Anti-TNF drugs in moderate to severe ulcerative colitis. *Farm Hosp* 2015;39:80-91.