

REVIEW ARTICLE

## 가까운 미래에 사용할 수 있는 유망한 치료 약제

서검석, 이성희<sup>1</sup>

원광대학교 의과대학 내과학교실 및 소화기질환연구소, 원광대학교 약학대학 약품연구소<sup>1</sup>

### Emerging Therapies: What Are Promising in the Near Future?

Geom Seog Seo and Sung Hee Lee<sup>1</sup>

Department of Internal Medicine and Digestive Disease Research Institute, Wonkwang University School of Medicine, Institute of Pharmaceutical Research and Development, Wonkwang University College of Pharmacy<sup>1</sup>, Iksan, Korea

The treatment of inflammatory bowel disease has evolved with the development of anti-TNF agents. In spite of long-term effectiveness, many patients do not respond or no longer responds to these drugs. Therefore, the development of new drugs that act on different inflammatory pathways has become necessary. Vedolizumab, a gut-specific biological agent, inhibits interaction  $\alpha 4 \beta 7$  integrin with mucosal addressin cell adhesion molecule-1 without inhibiting systemic immune responses. Long-term vedolizumab therapy in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis was safe and effective. Additionally, vedolizumab can be used in patients already failed an anti-TNF therapy. Ustekinumab is a fully human immunoglobulin G1 kappa monoclonal antibody that blocks the p40 subunit of IL-12 and IL-23. Ustekinumab will be a clinically effective agent to use in medically-refractory Crohn's disease especially as a second line drug. Tofacitinib is an oral, small molecule that inhibits JAK1, JAK3 and in a lesser extent, JAK2. Perhaps the most attractive things of these JAK inhibitors is that they are given orally instead of parenterally. Early results showed that patients with moderately to severely active ulcerative colitis receiving tofacitinib were more likely to achieve remission at 8 weeks than those receiving placebo. However, these results have not been as robust in Crohn's disease. Much of the positioning will depend on the safety profile such as opportunistic infection and atherogenic risk. The challenges for the future are to determine the therapeutic drug monitoring-guided dose optimization, optimal timing and drug combinations to produce the most effective, and safest outcomes for IBD patients. (Korean J Gastroenterol 2018;71:81-88)

**Key Words:** Ulcerative colitis; Crohn's disease; Vedolizumab; Ustekinumab; Tofacitinib

## 서 론

궤양성 대장염과 크론병의 치료에 있어서 infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol과 같은 항-TNF 제제의 사용은 기존의 고식적 치료에 비해서 임상적 호전을 보여주었으나, 여전히 많은 환자에서 반응을 하지 않거나 사용 도중에 반응소실 및 내약성의 감소 등과 같은 문제점이 제기되고 있다.<sup>1-6</sup>

대한장연구학회 주관하에 염증성 장질환 환자를 대상으로 한 2017년 해피바울캠페인의 설문조사에 의하면 환자들이 진료실에서 가장 궁금해 하는 내용이 완치 치료제 및 신약 개발 여부일 정도로 현재 진행 중인 신약 개발 연구는 치료자와 환자 모두에게 공통된 관심사항이다. 따라서 항-TNF 이외에 다른 기전을 가지는 약제의 개발이 필요하게 되었는데, vedolizumab (VDZ), etrolizumab (인테그린의  $\beta 7$  아형에 세포 부착 분자의 결합 억제제로써 궤양성 대장염에 대해 3상 연구 진행

Received December 30, 2017. Revised February 12, 2018. Accepted February 14, 2018.

© 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 © 2018. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 서검석, 54538, 익산시 무왕로 895, 원광대학교 의과대학 내과학교실 및 소화기질환연구소

Correspondence to: Geom Seog Seo, Department of Internal Medicine and Digestive Disease Research Institute, Wonkwang University School of Medicine, 895 Muwangro, Iksan 54538, Korea. Tel: +82-63-859-2565, Fax: +82-63-855-2025, E-mail: medsgs@wonkwang.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

중) 등과 같은 인테그린 차단제, ustekinumab (UST), risankizumab (IL-23의 p19 아형 억제제로써 크론병에 대해 2상 연구 진행 중)과 같은 항-인터루킨제제, tofacitinib, upadacitinib (선택적 Janus kinase [JAK]1 억제제로써 크론병과 궤양성 대장염 모두 3상 연구 진행 중), ozanimod (sphingosine-1-phosphate 수용체 길항제로써 크론병 및 궤양성 대장염에 대해 각각 2상, 3상 연구 진행 중), mongersen (SMAD7 안티센스 올리고뉴클레오타이드로써 크론병의 경우 임상 3상에서 연구 중단, 궤양성 대장염에 대해서 2상 연구 진행 중) 등과 같은 약제의 임상 연구가 활발히 진행 중에 있다.<sup>7,8</sup>

본고에서는 최근 사용 가능한 약제인 VDZ와 가까운 미래에 사용할 수 있는 UST, tofacitinib에 국한하여 알아보고자 하며, 추가적인 약제 부작용 및 임신에 미치는 영향에 대해서는 염증성 장질환보다 먼저 연구가 이루어진 피부 질환(건선), 관절 질환(류마티스 관절염) 관련 임상 자료를 통해 상세히 소개하고자 한다.

## 본 론

### 1. Vedolizumab (Kynteles<sup>®</sup>, Entyvio<sup>®</sup>)

VDZ는 α4β7 인테그린에 대한 IgG1 단클론항체로써, 염증세포의 α4β7 인테그린과 내피세포(endothelium)의 부착 분자(adhesion molecule)인 mucosal addressin cell adhesion molecule-1과의 결합을 억제시킨다.<sup>9</sup> 이로 인해 염증세포가 혈관 밖으로 이동할 수 없게 되어 장점막으로의 림프구의 귀환(lymphocyte homing)이 되지 않기 때문에, 크론병과 궤양성 대장염에서 염증 반응을 줄이는 효과를 보이게 된다. VDZ 사용 후 6주째 임상 반응을 보인 궤양성 대장염 환자를 대상으로 위약군(126명), VDZ 8주 간격 사용군(122명), VDZ 4주 간격 사용군(125명)으로 나누어 52주 후 점막치유를 비교한 GEMINI 1 연구에서 메이요 내시경 점수 0 또는 1점이 각각 19.8%, 51.6%, 56%로 유의한 차이를 보였다(모두  $p < 0.001$ ). 또한 메이요 내시경 점수 0인 경우도 각각 8.7%, 28.7%, 33.6%로 유의한 차이를 보였다(모두  $p < 0.001$ ).<sup>10</sup> 중등도 및 중증 궤양성 대장염에서 항-TNF제제를 사용하지 않았던 환자(60%)와 이전에 항-TNF제제를 사용하였던 환자(40%)군으로 나누어서 6주 후 VDZ의 임상 반응을 알아본 GEMINI 1 사후 분석 결과에서는, 항-TNF제제를 사용하지 않았던 군(위약군 76명에서 26.3%, VDZ 130명에서 53.1%로 두 치료군 간 차이의 절대값은 26.4%; 95% confidence interval [CI], 12.4-40.4)이 항-TNF제제를 사용하였던 군(위약군 63명에서 20.6%, VDZ 82명에서 39.0%로 두 치료군 간 차이의 절대값은 18.1%; 95% CI, 2.8-33.5)에 비해 치료 효과가 더 높았다.<sup>11</sup> 52주 후에 항-TNF제제 미사용군에서 VDZ와 위약

군의 임상 관해는 각각 46.9%, 19.0%였고(두 군 간 차이의 절대값은 28.0%; 95% CI, 14.9-41.1), 항-TNF제제 사용군에서 VDZ와 위약군의 임상 관해는 각각 36.1%, 5.3%였다(두 군 간 차이의 절대값은 29.5%; 95% CI, 12.8-46.1).<sup>11</sup> 궤양성 대장염 환자에서 VDZ의 장기적 관해(long lasting remission)를 알아보기 위한 GEMINI long-term safety 연구(VDZ를 4주 간격 사용)에서 104주째 88% (120/136), 152주째 96% (70/73)로 높은 관해 유지율을 보였다.<sup>12</sup>

크론병 환자를 대상으로 한 GEMINI 2 연구에서 VDZ 사용 후 6주째 임상 반응을 보인 환자들 중 52주째 위약군, VDZ 8주 간격 사용군, VDZ 4주 간격 사용군의 스테로이드 미사용 임상 관해를 보았을 때, 각각 15.9%, 31.7%, 28.8%를 나타내어 VDZ군에서 더 효과적임을 알 수 있었다.<sup>13</sup> GEMINI 2와 3의 사후 분석에서 52주째 임상 관해 비율은 항-TNF제제 미사용군에서 48.9%, 항-TNF제제 사용군에서 27.7%를 나타내어(위약군은 각각 26.8%, 12.8%) 위약군에 비해서 VDZ군의 임상 관해율이 더 높았고, 이러한 효과는 항-TNF제제에 노출되지 않았을 때 더 현저하였다.<sup>14</sup> 크론병 환자에서 VDZ의 장기적 관해를 알아보기 위한 GEMINI long-term safety 연구(VDZ를 4주 간격 사용)에서 104주째 83% (100/120), 152주째 96% (62/70)로 높은 관해 유지를 입증하였다.<sup>15</sup> 크론병 및 궤양성 대장염 환자에서 VDZ 300 mg을 4주 간격으로 정맥주입하였을 때 점막 치유 및 조직학적 치유를 알아보기 위해 GEMINI long term safety 연구에 등록된 환자들에 대해 전향적으로 감시 대장 내시경을 시행하였는데, 추적 기간은 1년 이상이었고(1.1-6.1년, 평균 3.2년), 크론병의 경우 궤양이 없는 점막 치유가 29% (7/24)를, 궤양성 대장염의 경우 메이요 점수가 1 이하인 점막 치유가 50% (17/34)를 나타내었다. 조직학적 치유까지 관찰된 경우는 크론병과 궤양성 대장염에서 각각 20.8% (5/24), 2.4% (11/34)였다.<sup>16</sup> 크론병에서 VDZ의 누공 폐쇄율에 미치는 긍정적 효과를 기대해 볼 수 있지만, 현재 진행 중인 ENTERPRISE 4상 임상 시험(누공성 크론병에서 VDZ를 22주까지 투여 후, 30주째 누공 치유 평가) 결과를 기다려보아야 한다.<sup>17</sup> 병합 치료에 대해서는 아직까지 증례보고 수준으로 이루어지고 있는데, 궤양성 대장염 환자에서 발생한 심한 낭염(pouchitis) 및 척추관절염(spondyloarthritis)이 VDZ와 etanercept 병합 치료에 의해 효과적으로 조절이 된다는 보고<sup>18</sup> 및 치료에 불응하는 궤양성 대장염 환자에서 VDZ, certolizumab pegol을 병합 사용하고 21개월 관찰하였을 때 임상 관해 및 점막 치료를 보고한 바 있다.<sup>19</sup> 고위험 크론병 환자에서 세 가지 약물(VDZ 300 mg, adalimumab 160/80/40 mg, methotrexate 15 mg)에 대한 병합 치료 효과를 알아보기 위한 4상 공개 임상 시험이 진행되고 있어 우리가 궁금해 하는 점에 대해 답을 줄 수 있을 것으로 기대된다.<sup>20</sup>

동물 모델에서 치료용량을 넘어서는 VDZ를 투여하였음에도 기형, 사산, 자궁내 성장 장애 등은 없었고, 출산 6개월까지 관찰하였을 때 성장 장애 또한 없었기 때문에, 임신 기간 동안에 사용하는 것은 안전할 것으로 생각되었지만,<sup>21</sup> 2007년부터 2013년까지 6개의 VDZ 연구에 참여하였던 지원자를 대상으로 분석한 결과 27명에서 임신이 있었고, 이 중 4명은 자연유산을 경험하였다. VDZ를 투여받고 있는 남성 환자 19명의 배우자에서 임신이 발생하였는데, 이 중 2명에서 자연유산이 있었다.<sup>22</sup> VDZ 시판 후에는 81예의 임신 중에 11예의 자연유산이 있다고 보고하고 있어,<sup>22</sup> 현재 VDZ를 사용하고 있는 염증성 장질환 환자에서 임신 결과를 알아보기 위해 진행되고 있는 임상 시험의 결과를 확인할 필요가 있다.<sup>23</sup>

GEMINI 1과2에 등록된 환자를 52주간 관찰하였을 때, VDZ를 투여 받은 환자의 자가항체 생성률은 4% (56/1,434)였고, 이 중에 1%만이 지속적으로 양성을 나타내었다. VDZ 약제 사용 초기에 면역조절제를 같이 투여하는 경우에는 VDZ의 자가항체 생성률이 4%에서 3%로 1% 가량 더 감소되었다.<sup>24</sup> 치료에 더 심하게 불응하는 환자군의 등록, 유병기간의 차이, 더 높은 기저 크론병 활성지수(Crohn's disease activity index, CDAI), 면역조절제의 허용 여부, 관해 유지를 평가하는 기간의 차이로 인해 infliximab, adalimumab, certolizumab pegol 임상 연구와 GEMINI 임상 연구의 결과를 직접 비교하기는 어렵지만, 2009-2013년까지 2,830명에 대한 VDZ의 투여에도 불구하고 위약군에 비해 심각한 감염의 증가 소견은 없었다.<sup>24</sup> 2009년부터 2013년까지 VDZ에 대한 6개의 임상 연구(위약 대조군 연구 C13002, GEMINI 1, 2, 3과 개방형 연구인 C13004, GEMINI long term safety)를 종합해 보았을 때, 총 18예의 암 발생이 있었다.<sup>24</sup> 위장관암(6예), 피부암(5예), 폐암(2예), 비뇨기계암(2예), 유방암(2예), B-세포 림프암(1예)이었고, 이 중에서 대장암 발생(1.1/100 PYs)이 위장관암중에서 가장 많았지만, HealthCore Integrated Research Database에서 관찰된 염증성 장질환 환자에서의 암 발생률(2.1/1,000 PYs; 95% CI, 1.3-3.2)보다 더 낮게 관찰되었다.<sup>24,25</sup> VDZ는 뇌척수액의 T-림프구 면역표현형(immunophenotype)에 영향을 미치지 않으므로 natalizumab ( $\alpha$ 4 $\beta$ 7과  $\alpha$ 4 $\beta$ 1 인테그린 길항제)에서 보고되었던 진행성 다초점 백질뇌병증(progressive multifocal leukoencephalopathy)의 발병 건수가 없어 안전성이 보장된 약제라고 할 수 있다.<sup>26</sup> 국내에서 염증성 장질환 환자에서 VDZ의 사용은 2차 약제로 승인이 이루어진 상태이고, 최초 투여일로부터 2주 및 6주 경과 시점에 300 mg씩 정맥 주입하고, 관해 유지를 위해 8주 간격으로 300 mg씩 투여한다. 미국의 VICTORY 컨소시엄에서 중등도 및 중증 크론병 환자에 대한 VDZ의 효과 및 안정성에 대한 연구 결과를 발표하였는데, 이 후향 코호트 연구에 포함된 크론병 환자의

90% 이상(193/212)에서 항-TNF제제를 사용하였으므로 국내에서 2차 약제로 허가된 VDZ의 효과를 간접적으로 가늠해볼 수 있는 연구로 생각된다. 사용 6개월, 12개월, 18개월 후에 임상 관해는 각각 18%, 35%, 54%였고, 반응소실은 6-12개월 사이에 가장 많이 발생되었다. 6개월과 12개월 후의 점막치유는 각각 21%, 67%였다. 질병활성도, 활동성 항문주위 질환, 흡연력, 항-TNF제제의 사용력 등은 VDZ의 치료 효과를 감소시키는 인자로 작용하였다. 중증 부작용 또는 심각한 감염이 8-10%의 환자에서 발생되었지만, 대부분은 약제의 중단 없이 해결할 수 있는 정도였다.<sup>27</sup> 국내에서는 2017년 8월 1일부터 VDZ가 염증성 장질환 환자에서 보험급여를 적용 받게 되었다. 보험급여 기준 및 유지 요법 인정에 대해 알아보면, 먼저 궤양성 대장염에서 투여 대상은 1종 이상의 항-TNF제제 치료에 반응을 나타내지 않거나 반응이 없어지는 환자, 또는 내약성이 없는 중등도-중증의 궤양성 대장염 환자이고, 중등도-중증 궤양성 대장염 환자는 메이요 점수 6-12점이면서 내시경 점수가 2점 이상인 경우로 정의하였다. 유지 요법 인정은 약제를 14주 투약 후 다음 두 가지 조건을 모두 충족하여야 하는데, 첫째, 메이요 점수가 최초 투여시점보다 30% 이상 감소하고 3점 이상 감소한 경우, 둘째, 직장 출혈 점수가 1점 이상 감소 또는 직장 출혈 점수가 0점 또는 1점인 경우로 하였다. 크론병에서 투여 대상은 1종 이상의 항-TNF제제 치료에 반응을 나타내지 않거나 반응이 없어지는 환자, 또는 내약성이 없는 중등도-중증의 활성 크론병(CDAI 220 이상)을 대상으로 하였다. 유지 요법 인정은 첫 투약 후 14주 이내에 CDAI가 70점 이상 감소 또는 총 CDAI score의 25% 이상 감소된 경우로 하였다. VDZ에 효과가 없거나 부작용으로 투약을 지속할 수 없어 이전에 투여한 적이 없는 다른 항-TNF제제(adalimumab, infliximab, golimumab 주사제)로 교체 투여(switch)하는 경우 급여를 인정하며, 이 경우에는 교체 투여에 대한 투약조건서를 첨부하도록 하였다.

VDZ의 사용에 있어 초기 반응이 느리다는 우려가 있지만, 실제 궤양성 대장염 및 항-TNF제제 미사용 크론병 환자에서는 해당되지 않을 것으로 생각되고, 향후 병합 치료의 효능에 대한 연구가 진행되면 이에 대한 문제는 해결될 것으로 생각된다. 항-TNF제제의 사용이 지난 20년간 이루어졌지만, 아직 까지도 수술 전 항-TNF제제의 사용이 수술 후 합병증에 미치는 영향에 대해 명확한 결론이 나지 않을 정도로 복잡한 임상 상황임을 알 수 있다.<sup>28</sup> VDZ의 사용기간이 짧아서 VDZ의 수술 후 합병증에 미치는 영향에 대해서 논하기는 아직 이르지만, 수술 전 VDZ의 사용은 수술 후 합병증에 영향을 미치지 않는다는 보고와<sup>29,30</sup> 수술 부위의 감염이 증가한다는 상반된 보고가 있어서,<sup>31,32</sup> 향후 전향적 다기관 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 VDZ는 중등도 및 중증의 염증성 장질환 환자에서 항-TNF제제의 사용 여부와 관계없이 안전하게 사용할 수 있는 약제이고, 점막 치유 효과도 기대할 수 있으며, 감염 및 암 발생의 부작용 측면에서도 비교적 안전한 약물이라 할 수 있다. 또한 항-TNF제제의 사용 금기인 동반 질환이 있는 상황(탈수초 질환, 울혈성 심부전, 림프종)에서도 사용할 수 있다는 장점이 있다.

## 2. Ustekinumab (STELARA®)

UST는 IL-12와 IL-23의 p-40 subunit에 대한 인간 단백질로 재조합된 IgG1-κ 단클론항체로서 p-40이 세포 표면의 IL-12, IL-23 수용체에 결합하는 것을 선택적으로 차단시켜 T-세포 활성화를 감소시킨다.<sup>33</sup> UST에 대한 2개의 크론병 관해 유도 연구가 있는데, UNITI-1은 항-TNF제제 치료에 실패한 군을 대상으로 하였고, UNITI-2는 고식적 치료에 실패한 군을 대상으로 진행하였다. UNITI-1과 2에 반응을 보였던 군을 대상으로 관해 유지 연구(IM-UNITI)를 시행하였고, UST 90 mg 8주 간격 사용군(133명), UST 90mg 12주 간격 사용군(132명), 위약군(132명)으로 배정하였다. UNITI-1 연구에서 6주 및 8주째 UST의 임상 반응은, 위약군(247명), UST 130 mg 군(245명), UST ~6 mg/kg군(249명)에서 각각 21.5/34/33.7 (%), 20.2/33.5/37.8 (%)를 보였고, 임상 관해는 각각 8.9/16.3/18.5 (%), 7.3/15.9/20.9 (%)로 UST군에서 모두 유의하게 높았다.<sup>34</sup> UNITI-2 연구에서도 6주 및 8주째 임상 반응은 위약군(209명), UST 130 mg군(209명), UST ~6 mg/kg군(209명)에서 각각 28.7/51.7/55.5 (%), 32.1/47.4/57.9 (%)였고, 임상 관해는 각각 8.9/16.3/18.5 (%), 7.3/15.9/20.9 (%)로 UST군에서 모두 유의하게 높았다. UNITI-1과 2 연구에서 위약군과 UST군 간에 부작용의 차이는 보이지 않았다.<sup>34</sup> 관해 유지 연구에서도 44주째 UST군에서 임상 반응, 임상 관해 및 스테로이드 사용이 없는 관해 유지에 더 효과적이었고, 유지 치료 기간 동안에 안전성에 있어 위약군과의 차이는 없었다.<sup>34</sup> UNITI-1 (n=56), 2 (n=26) 및 IM-UNITI (n=21)에 등록되었던, 일본의 크론병 환자를 대상으로 UST의 효과를 알아본 연구에서 6주째 UST 130 mg, UST ~6 mg/kg군이 위약군보다 더 높은 임상 반응을 보였다(UNITI-1에서 각각 36.8%, 31.6%, 27.8%, UNITI-2에서 각각 37.5%, 55.6%, 11.1%). 44주째 임상 관해는 UST 90 mg 12주 간격 사용군, UST 90 mg 8주 간격 사용군, 위약군에서 각각 50.0%, 55.6%, 25.0%였다. 위약군과 비교하였을 때 약제 안전성 측면에서도 의미 있는 차이를 보이지 않아, 항-TNF제제나 고식적 치료에 실패한 중등도 및 중증 크론병 환자의 관해 도입 및 유지 치료에 모두 효과가 있을 것으로 보고하였다.<sup>35</sup> UST를 사용한 캐나다인 크론병 환자(95.2% [159/167]는 이전 항-TNF제제 실패 환자)를

대상으로 한 다기관 후향 코호트 분석에서, UST 약제 투여 3개월(90 mg 8주 간격 사용 또는 12주 간격 사용) 후 임상 반응 및 관해는 각각 38.9% (65/167), 15.0% (25/167)였고, 6개월 후에는 각각 60.3% (91/151), 27.9% (31/111)였다. 내시경 또는 영상의학적 반응은 6개월째 54.5% (67/123), 12개월째 55.8% (48/86)였고 점막치유는 25%였다. 심각한 부작용은 11건(6.6%) 발생하였는데, 호흡기 감염(1명) 및 체장염(1명)으로 인한 입원, 약물 주입 반응, 관절통, 피로감 및 치아농양 등과 같은 조절되지 않는 부작용(8명)과 함께 사망(1명, 86세 환자로 약제 관련성으로 보기 어려운 심폐 질환으로 인해)이 있었다. 그 외에 암, 결핵은 관찰되지 않았다.<sup>36</sup>

크론병 환자의 수술 후 합병증에 미치는 영향을 알아보기 위해 UST 사용군(n=44)과 항-TNF제제 사용군을 비교해 보았을 때, 수술 후 30일내 수술 부위 감염률(각각 13%, 20%, p=0.61) 및 재입원률(각각 18%, 10%, p=0.14)에 차이를 보이지 않았지만 재수술을 하는 경우(각각 16%, 5%, p=0.01)는 UST군에서 더 높았다.<sup>37</sup> 하지만 여러 기관 자료를 후향적으로 분석하였고, UST가 2016년에 미국 식품의약국(Food and Drug Administration) 허가를 받은 이유로 인해 UST 사용 대상군이 상대적으로 적었으므로, 향후 전향적 다기관 연구가 필요하다. UST를 사용한 후 건선 환자에서 임신 결과에 문제를 일으킬 수 있다는 제한된 보고가 있었지만, 크론병과 관련해서는 아직 결론을 내리기가 어렵다.<sup>38-40</sup> 건선 환자에서 UST의 사용 용량보다는 크론병 환자에서의 사용 용량이 더 높고, 아직 다기관 전향 연구 결과가 없기 때문에 UST의 임신 안전성에 대한 연구가 향후 필요하다.

이상의 결과를 종합해 보았을 때 UST는 난치성 크론병에서 대안이 될 수 있는 약제일 것으로 생각된다. IL-23의 p19 subunit 억제제인 risankizumab과 UST는 효능 및 안전성에 있어 어떠한 차이를 보일지 향후 연구 결과를 통해 확인이 필요하다.<sup>41,42</sup>

## 3. Tofacitinib (XELJANZ®)

Tofacitinib은 염증에 관여하는 모든 JAK를 억제하는 소분자 물질로서 IL-2, 4, 6, 7, 9, 15, 21 및 인터페론 감마를 차단할 수 있다. JAK-signal transducers and activators of transcription (STAT) 신호전달이 차단되어 세포외 화학 신호가 세포 핵으로 전달이 되지 않기 때문에 DNA 전사 및 유전자 발현에 영향을 미쳐 면역, 세포 증식 및 분화, 세포 자멸사에 영향을 준다.<sup>43-45</sup> 중등도 및 중증의 궤양성 대장염 환자에서 tofacitinib의 효용성과 안전성을 평가하기 위해 3상 임상 연구가 진행되었는데, 2개의 관해유도 연구(OCTAVE 1, 2)가 8주간 시행되었고(10 mg BID군, 위약군), 반응을 보인 환자들은 52주 동안에 OCTAVE Sustain (10 mg BID, 5 mg BID

군, 위약군)을 그리고 이후에는 OCTAVE Open으로 전환되었다. OCTAVE 1에서 약물 투여 8주 후 임상 관해를 알아보았을 때 tofacitinib과 위약군은 각각 18.5%, 8.2%를 보였고, OCTAVE 2 연구에서는 각각 16.6%와 3.6%를 나타내었으며 (각각  $p$ 값이 0.007, <0.001), 이러한 효과는 항-TNF제제를 사용하지 않았던 군뿐만 아니라 이미 사용하였던 군에서도 일정하게 보여주었다. Tofacitinib 사용군과 위약군의 점막 치유율 차이를 비교해 보았을 때, 점막 치유의 도입 및 유지 정도의 차이는 각각 15.9% (29.6% vs. 13.7%), 32.6% (45.7 vs. 13.1%)였다.<sup>46</sup> 모집군과 연구 디자인의 차이 때문에 점막치유의 직접적인 비교는 할 수 없지만, infliximab의 경우 각각 28.8%, 27.3%, VDZ의 경우 각각 16.1%, 31.8%를 보고하고 있다.<sup>47</sup>

반면에 심각한 감염 발생률은 위약군과 tofacitinib군 간에 차이가 없었다.<sup>46</sup> 52주째 임상 관해를 알아본 OCTAVE Sustain 연구에서 보면, 중앙에서 분석하였을 때 위약군(198명), tofacitinib 5 mg군(198명), tofacitinib 10 mg군(197명)의 임상 관해는 각각 11.1/34.3/40.6 (%)이었다. 이를 항-TNF제제 사용 유무에 따라서 임상 관해 정도를 알아보았을 때, 항-TNF제제 사용군에서는 각각 12.0/26.7/36.6 (%), 항-TNF제제 미사용군은 각각 10.4/40.7/44.8 (%)로 항-TNF제제 미사용군에서 관해 정도가 더 높았고, 점막치유 측면에서도 각각 13.1/37.4/45.7 (%)로 tofacitinib군에서 유의하게 높았다( $p<0.0001$ ).<sup>46</sup> 대상 포진 감염에 대한 분석을 보면, 위약군 1예(1/198), tofacitinib 5 mg BID군 3예(3/198), tofacitinib 10 mg BID군 10예(10/196)에서 대상포진이 발생하였는데, 모두 치료를 중단할

**Table 1.** Characteristics and Positioning of Vedolizumab, Ustekinumab and Tofacitinib in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease

	Vedolizumab	Ustekinumab	Tofacitinib
Indication	Moderate-to-severe UC and CD (second-line biologic agent in Korea)	Moderate-to-severe CD	Moderate-to-severe UC
Patient profiles	1. Concerns about infection and cancer 2. Uncontrolled heart failure, a history of lymphoma, or multiple sclerosis	1. EIM 2. Children <sup>a</sup> 3. Anti-TNF induced psoriaform lesions	1. Intolerable injection side effects 2. Prefer oral medication over injectable administration
Route of administration and dosage in clinical trials	IV induction (300 mg, q0-2-6w) and maintenance (300 mg q8w)	IV or sc induction <sup>b</sup> (130 mg or 6 mg/kg), sc maintenance (90 mg q8w or q12w)	Oral induction (10 mg BID) and maintenance (5 mg BID or 10 mg BID)
Induction of remission at week 6 or 8	1. 53.1% (anti-TNF naïve)/39.0% (anti-TNF failure) in UC 2. 22.7% (anti-TNF naïve)/13.3% (anti-TNF failure) in CD	15.9% (130 mg)/20.9% (6mg/kg) in anti-TNF failure group 30.6% (130 mg)/40.2% (6 mg/kg) in conventional therapy failure group	18.5% (10 mg BID)
Sustained clinical remission who had a clinical response to induction therapy	1. 46.9% (anti-TNF naïve)/36.1% (anti-TNF failure) in UC at week 52 2. 48.9% (anti-TNF naïve)/27.7% (anti-TNF failure) in CD at week 52	48.8% (90 mg q12w)/53.1% (90 mg q8w) at week 44	34.3% (5 mg BID), 40.6% (10 mg BID) at week 52
Mucosal healing	1. 41.9% (VDZ q8w)/47.5% (VDZ q4w) in anti-TNF failure group at week 52 2. 17-63% in CD	Approximately one quarter (endoscopic or radiologic response; 51.6-76.0%)	1. 31.3% in OCTAVE 1, 28.4% in OCTAVE 2 2. 37.4% (5 mg BID)/45.7% (10 mg BID) in OCTAVE sustain
Summary of clinical efficacy results	1. Highest as first-line agent for induction of remission and mucosal healing in moderate-to-severe UC 2. The effectiveness of VDZ in anti-TNFα-naïve populations tended to be greater than that in anti-TNFα-experienced populations	Consistent benefit of induction regimens, irrespective of previous treatment or response to a TNF antagonist	Similar efficacy in UC patients regardless of whether or not they have received prior anti-TNF therapy (highest second-line agent for induction of remission and mucosal healing in moderate-to-severe UC)
Safety profile	Favourable safety profile	Contraindicated in patients with hypersensitivity and clinically important active infection (e.g. active TB)	1. Increased risk of herpes zoster 2. Risk of dyslipidemia

UC, ulcerative colitis; CD, Crohn's disease; EIM, extraintestinal manifestation; TNF, tumor necrosis factor; VDZ, vedolizumab.

<sup>a</sup>Pediatric CD patients; only case series of UST use are available; <sup>b</sup>Various dosage was used.

정도로 중증 감염 소견은 없었지만, 향후 tofacitinib을 사용할 계획에 있는 경우에는 대상포진 백신을 미리 접종하는 것이 바람직할 수 있다.<sup>48,49</sup>

염증성 장질환에서 tofacitinib의 병합 치료에 대한 대규모, 전향 연구는 아직 이루어지고 있지 않으나, methotrexate 치료에 불충분한 반응을 보인 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 연구를 살펴보았을 때, tofacitinib 단독 치료군은 tofacitinib+methotrexate, adalimumab+methotrexate 병합 치료군에 비해 관절염 활성도의 개선율(50% 이상 호전)은 약간 감소하였지만, 부작용으로 인한 약제 중단률은 가장 낮은 정도를 보여주었다.<sup>50</sup> 향후 궤양성 대장염 환자를 대상으로 한 tofacitinib의 병합 치료에 대한 효능 및 안전성에 대한 전향적 연구가 필요할 것이다.

OCTAVE 연구의 경우 추적 관찰 기간이 짧고, 대상군이 상대적으로 적어서 결론을 내리기는 어렵지만 장기간 사용할 때 지질 이상의 가능성을 배제할 수 없다. 비록 많은 수의 류마티스 관절염 또는 건선 환자를 장기간 추적 관찰하였을 때 심혈관계 문제를 일으키지 않았고,<sup>51-54</sup> 심지어는 류마티스 관절염 환자에서 혈중 콜레스테롤을 상승시킴에도 불구하고 동맥경화를 호전시킨다는 보고가 있지만,<sup>55</sup> 향후 궤양성 대장염 환자를 대상으로 한 tofacitinib의 고지혈증 이상이 심혈관계에 미치는 영향에 대해서 전향적 연구가 필요하다. Tofacitinib 약제 사용에 따른 이득과 위험성에 대한 결과는 현재 진행 중인 개방표지(open-label) 연장 연구를 통해 얻을 수 있을 것으로 기대된다.<sup>56</sup> 류마티스 관절염 및 건선 환자에서 tofacitinib의 사용은 일반 집단 및 염증성 장질환 환자에서 생물학제제를 사용한 경우와 동일한 임신 결과를 보고하고 있다.<sup>57</sup> 하지만 유럽 류마티스학회에서는 임신과 관련해서 tofacitinib이 아직 태아에 대한 안정성 여부에 대한 근거가 충분하지 않기 때문에, 임신을 계획하고 있는 경우라면 약제의 사용을 중단할 것을 권고하고 있으므로,<sup>58</sup> 향후 궤양성 대장염 환자에서 tofacitinib이 임신에 미치는 영향에 대한 연구 결과를 지켜볼 필요가 있다. OCTAVE 연구를 통해 몇 가지 알 수 있는 사실은 이전에 항-TNF제제 치료를 받았던 또는 치료 실패인 환자 모두에서 효과가 있고, 투여 2주째에도 부분 메이요 점수에 호전을 가져올 정도로 치료 효과가 빠르며, 관해 도달 여부와 관계없이 평균 약물 농도는 유사하므로 치료 약물농도 측정은 큰 의미가 없다는 것이다.<sup>59</sup> Tofacitinib, VDZ, UST 약물 전반에 대한 특성, 효능 및 부작용에 대한 내용을 Table 1에 정리하였다.

Tofacitinib은 저분자이므로 고분자 단백질에 비해 자가항체 형성이 거의 없어 반응소실에 대한 가능성이 상대적으로 적을 것으로 예상되고, 급성 중증 궤양성 대장염 환자에서 신속한 치료 효과를 나타낼 것으로 기대된다. 성인이나 소아의

궤양성 대장염 환자에서의 tofacitinib의 위험성-효과에 대한 비교 분석뿐만 아니라, 선택적 JAK1 억제제인 upadacitinib과 tofacitinib의 효능 및 부작용 측면에 대한 비교가 필요할 것이다.<sup>42</sup>

## 결론

궤양성 대장염 및 크론병에서 항-TNF제제의 도입은 기존의 고식적인 치료보다 더 많은 임상 반응, 임상 관해 및 점막 치유를 보여주었지만, 반응소실을 포함한 여러 이유로 인해 새로운 약제 개발의 개발이 필요하게 되었다. 항-TNF제제보다 효과 및 안정성 면에서 더 우월하거나, 항-TNF제제에 불응하는 환자에서 구제 치료제로써의 역할을 할 수 있는 약제의 개발이 임상에서 중요하다고 할 수 있다. VDZ, UST, tofacitinib은 상기 조건을 상당 부분 만족시키는 약제로써 향후 임상에서 널리 사용될 가능성이 높지만, 약제 치료 모니터링, 약제 용량 결정, 병합 치료 및 부작용에 대한 연구가 더 필요하고, 이러한 과정을 이해함으로써 임상에서 더 효과적으로 사용될 수 있을 것으로 기대된다. 또한 3상 임상 시험 단계 이전의 여러 약물도 현재 지속적으로 효과 및 안정성 검증을 진행하고 있기 때문에 향후 이러한 약제의 임상 시험 결과를 예의주시할 필요가 있다.

## REFERENCES

1. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-1549.
2. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132: 52-65.
3. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007;357:239-250.
4. Allez M, Karmiris K, Louis E, et al. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohns Colitis* 2010;4:355-366.
5. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, et al. 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.
6. Seo GS, Chae SC. Biological therapy for ulcerative colitis: an update. *World J Gastroenterol* 2014;20:13234-13238.
7. Argollo M, Fiorino G, Hindryckx P, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Novel therapeutic targets for inflammatory bowel disease. *J*

- Autoimmun 2017;85:103-116.
8. Cohen BL, Sachar DB. Update on anti-tumor necrosis factor agents and other new drugs for inflammatory bowel disease. *BMJ* 2017;357:j2505.
  9. Jovani M, Danese S. Vedolizumab for the treatment of IBD: a selective therapeutic approach targeting pathogenic  $\alpha 4\beta 7$  cells. *Curr Drug Targets* 2013;14:1433-1443.
  10. 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.
  11. Feagan BG, Rubin DT, Danese S, et al. Efficacy of vedolizumab induction and maintenance therapy in patients with ulcerative colitis, regardless of prior exposure to tumor necrosis factor antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:229-239.e5.
  12. Loftus EV Jr, Colombel JF, Feagan BG, et al. Long-term efficacy of vedolizumab for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2017;11:400-411.
  13. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369:711-721.
  14. Sands BE, Sandborn WJ, Van Assche G, et al. 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.
  15. Vermeire S, Loftus EV Jr, Colombel JF, et al. Long-term efficacy of vedolizumab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2017;11:412-424.
  16. Noman M, Ferrante M, Bisschops R, et al. Vedolizumab induces long-term mucosal healing in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2017;11:1085-1089.
  17. Vedolizumab IV 300 mg in the treatment of fistulizing Crohn's disease (ENTERPRISE). [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2015 Dec 15 [updated 2015 Feb 12; cited 2017 Dec 30]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02630966>
  18. Bethge J, Meffert S, Ellrichmann M, Conrad C, Nikolaus S, Schreiber S. Combination therapy with vedolizumab and etanercept in a patient with pouchitis and spondylarthritis. *BMJ Open Gastroenterol* 2017;4:e000127.
  19. Fischer S, Rath T, Geppert CI, et al. Long-term combination therapy with anti-TNF plus vedolizumab induces and maintains remission in therapy-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1621-1623.
  20. Triple combination therapy in high risk Crohn's disease. [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2016 May 6 [updated 2017 Dec 19; cited 2017 Dec 30]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02764762>
  21. Chakraborti TK. Pharmacology review(s) of vedolizumab (Entyvio, MLN0002), 2013. [Internet]. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration Center For Drug Evaluation and Research [cited 2017 Dec 30]. Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda\\_docs/nda/2014/125476Orig1s000PharmR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda_docs/nda/2014/125476Orig1s000PharmR.pdf)
  22. Mahadevan U, Vermeire S, Lasch K, et al. Vedolizumab exposure in pregnancy: outcomes from clinical studies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:941-950.
  23. OTIS vedolizumab pregnancy exposure registry. [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2016 Feb 9 [updated 2017 Jun 7; cited 2017 Dec 30]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02678052>
  24. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2017;66:839-851.
  25. McAuliffe ME, Lanes S, Leach T, et al. Occurrence of adverse events among patients with inflammatory bowel disease in the HealthCore Integrated Research Database. *Curr Med Res Opin* 2015;31:1655-1664.
  26. Milch C, Wyant T, Xu J, et al. Vedolizumab, a monoclonal antibody to the gut homing  $\alpha 4\beta 7$  integrin, does not affect cerebrospinal fluid T-lymphocyte immunophenotype. *J Neuroimmunol* 2013;264:123-126.
  27. Dulai PS, Singh S, Jiang X, et al. The real-world effectiveness and safety of vedolizumab for moderate-severe Crohn's disease: results from the US VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1147-1155.
  28. Kotze PG, Ghosh S, Bemelman WA, Panaccione R. Preoperative use of anti-tumor necrosis factor therapy in Crohn's disease: promises and pitfalls. *Intest Res* 2017;15:160-165.
  29. Yamada A, Komaki Y, Patel N, et al. Risk of postoperative complications among inflammatory bowel disease patients treated preoperatively with vedolizumab. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1423-1429.
  30. Ferrante M, de Buck van Overstraeten A, Schils N, et al. Perioperative use of vedolizumab is not associated with postoperative infectious complications in patients with ulcerative colitis undergoing colectomy. *J Crohns Colitis* 2017;11:1353-1361.
  31. Lightner AL, McKenna NP, Moncrief S, Pemberton JH, Raffals LE, Mathis KL. Surgical outcomes in vedolizumab-treated patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:2197-2201.
  32. Lightner AL, Raffals LE, Mathis KL, et al. Postoperative outcomes in vedolizumab-treated patients undergoing abdominal operations for inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2017;11:185-190.
  33. 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.
  34. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2016;375:1946-1960.
  35. Hibi T, Imai Y, Murata Y, Matsushima N, Zheng R, Gasink C. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderately to severely active Crohn's disease: a subpopulation analysis of phase 3 induction and maintenance studies. *Intest Res* 2017;15:475-486.
  36. Ma C, Fedorak RN, Kaplan GG, et al. Clinical, endoscopic and radiographic outcomes with ustekinumab in medically-refractory Crohn's disease: real world experience from a multicentre cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:1232-1243.
  37. Lightner AL, McKenna NP, Tse CS, et al. Postoperative outcomes in ustekinumab-treated patients undergoing abdominal operations for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2017 Dec 6. [Epub ahead of print]
  38. Androlonis R, Ferris LK. Treatment of severe psoriasis with ustekinumab during pregnancy. *J Drugs Dermatol* 2012;11:1240.

39. Fotiadou C, Lazaridou E, Sotiriou E, Ioannides D. Spontaneous abortion during ustekinumab therapy. *J Dermatol Case Rep* 2012;6:105-107.
40. Venturin C, Nancey S, Danion P, et al. Fetal death in utero and miscarriage in a patient with Crohn's disease under therapy with ustekinumab: case-report and review of the literature. *BMC Gastroenterol* 2017;17:80.
41. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, et al. Risankizumab versus ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2017;376:1551-1560.
42. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: what can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis?. *Ann Rheum Dis* 2018;77:175-187.
43. Shuai K, Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system. *Nat Rev Immunol* 2003;3:900-911.
44. Murray PJ. The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration. *J Immunol* 2007;178:2623-2629.
45. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev* 2009;228:273-287.
46. 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.
47. Cholakpranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:1291-1302.
48. Tran CT, Ducancelle A, Masson C, Lunel-Fabiani F. Herpes zoster: risk and prevention during immunomodulating therapy. *Joint Bone Spine* 2017;84:21-27.
49. Winthrop KL, Wouters AG, Choy EH, et al. The safety and immunogenicity of live zoster vaccination in patients with rheumatoid arthritis before starting tofacitinib: a randomized Phase II trial. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1969-1977.
50. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;390:457-468.
51. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies. *J Rheumatol* 2014;41:837-852.
52. Charles-Schoeman C, Wicker P, Gonzalez-Gay MA, et al. Cardiovascular safety findings in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46:261-271.
53. Bissonnette R, Iversen L, Sofen H, et al. Tofacitinib withdrawal and retreatment in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2015;172:1395-1406.
54. Wolk R, Armstrong EJ, Hansen PR, et al. Effect of tofacitinib on lipid levels and lipid-related parameters in patients with moderate to severe psoriasis. *J Clin Lipidol* 2017;11:1243-1256.
55. Kume K, Amano K, Yamada S, et al. Tofacitinib improves atherosclerosis despite up-regulating serum cholesterol in patients with active rheumatoid arthritis: a cohort study. *Rheumatol Int* 2017;37:2079-2085.
56. Long-term study of CP-690,550 in subjects with ulcerative colitis (OCTAVE). [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2011 Nov 11 [updated 2018 Feb 6; cited 2017 Dec 30]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01470612>
57. Clowse ME, Feldman SR, Isaacs JD, et al. Pregnancy outcomes in the tofacitinib safety databases for rheumatoid arthritis and psoriasis. *Drug Saf* 2016;39:755-762.
58. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;75:795-810.
59. Pouillon L, Bossuyt P, Peyrin-Biroulet L. Tofacitinib Is the right OCTAVE for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2017;153:862-864.