



## Pharmacotherapy Today

### 만성 이식편대숙주질환 최신 치료제

： 벨루모수딜(belumosudil)

저자 정다솜

가톨릭대학교 서울성모병원

약학정보원 학술위원

#### 개요

이식편대숙주질환(Graft Versus Host Disease, GVHD)은 혈액질환 치료를 위해 시행하는 동종 조혈모세포 이식(allogenic hematopoietic cell transplant, HCT) 후 발생할 수 있는 대표적인 합병증 중 하나로, 공여자의 면역세포가 환자의 신체조직을 외부 항원으로 인식하여 나타나는 면역 반응이다.

이식 후 100일을 기준으로 급성과 만성으로 나눌 수 있으며, 그중 만성 이식편대숙주질환(cGVHD)은 전신에 걸쳐 자가면역질환과 유사한 형태로 발병하게 된다. cGVHD의 치료는 면역억제제의 양을 늘리거나 새로운 면역억제제를 추가하는 것을 기본으로 하며, 1차 치료제로 주로 스테로이드가 사용된다. 최근 NCCN 가이드라인에서 스테로이드 불응성 cGVHD 치료 시 ruloxitinib, ibrutinib와 함께 belumosudil 사용을 권고하고 있다.

국내에서는 2024년 8월 belumosudil(레주록정™) 약제가 허가를 받고, 동년 11월부터 발매되면서 기존 전신 요법(스테로이드, ruloxitinib(자카비정™))에 실패한 환자에게 치료 선택성을 줄 수 있게 되었다. Belumosudil(레주록정™)은 희귀의약품으로 비급여로 사용 중이며, 2025년 제9차 약제급여평가 위원회(2025.9.4.)에서 '급여 적정성 있음'으로 심의되어 향후 접근성이 개선될 전망이다.

이에 본 리뷰에서는 만성 이식편대숙주질환의 정의, 병태생리, 진단, 최신 치료 가이드라인과 함께 신약인 belumosudil(레주록™정)에 대한 정보를 제공하고자 한다.

#### 키워드

만성 이식편대숙주질환, Chronic Graft Versus Host Disease, cGVHD, belumosudil, 벨루모수딜, 레주록정, 조혈모세포이식, Hematopoietic Stem Cell Transplantation



## | 만성 이식편대숙주질환

### (1) 조혈모세포이식(Hematopoietic Stem Cell Transplantation)

#### ① 정의

조혈모세포이식(Hematopoietic Stem Cell Transplantation)은 백혈병과 같이 세포 분화 과정에서 이상이 생긴 경우나 재생불량성빈혈과 같이 조혈모세포의 숫자가 감소하여 이상이 발생하는 질환들의 근본적인 치료법으로 전처치로 이식 전 환자에게 고용량 항암요법과 전신방사선치료(TBI)를 시행하여 암세포를 모두 제거하고 골수를 완전히 비운 후 자가나 공여자의 조혈모세포를 이식함으로써 환자의 조혈 능력을 회복시키는 방법이다.

#### ② 종류

- 공급원에 따른 분류
  - 골수 조혈모세포이식
  - 말초혈액 조혈모세포이식
  - 제대혈 조혈모세포이식
- 공여자에 따른 분류
  - 자가 조혈모세포이식: 환자 자신의 골수 혹은 말초혈액의 조혈모세포를 채취한 후 고용량의 항암제나 전신방사선조사로 인한 골수 부전 상태의 환자 본인에게 주입하여 새로운 자가면역체계를 구축하게 되는 치료 방법이다. 조직적합성항원(human leukocyte antigen, HLA)이 일치하는 형제나 타인이 없는 경우에 선택할 수 있는 치료로 동종 조혈모세포이식에 비해서는 생착이 빠르고 이식편대숙주 질환과 같은 면역학적 문제가 없다는 장점이 있지만, 자가 조혈모세포 주입 시 백혈병 세포가 같이 주입될 수 있는 단점이 있다.
  - 동종 조혈모세포이식: 혈연 간이나 타인 간에서 조직적합성항원(HLA)이 맞는 공여자를 찾아 조혈모세포를 공여받는 방법으로 건강한 공여자의 조혈모세포를 이식함으로써 자가조혈모세포이식의 단점인 종양세포의 오염을 배제할 수 있고 환자의 잔여 백혈병 세포를 면역학적 기전으로 제거할 수 있는 장점이 있다. 그러나 환자의 면역계가 공여자의 세포를 거부할 수 있고(이식거부반응), 공여자의 세포들이 환자의 조직을 공격하는(예. 이식편대숙주 질환) 면역학적 문제가 발생할 수 있다.



### ③ 부작용

조혈모세포이식 후에는 면역기능의 저하가 장기간 지속되어 반복적인 세균 감염이나 바이러스 감염, 진균 감염 등이 발생할 수 있고, 면역기능의 회복은 조혈모세포 이식편의 종류, 면역억제제 투여 기간, 이식편대숙주 질환 유무 등에 따라 차이가 나므로 감염 회복 정도도 차이가 난다. 동종이식의 경우에는 이식편대숙주 질환이 발생할 수 있어 재발과 함께 이식의 성격을 좌우하는 중요 요소가 된다.

## (2) 이식편대숙주 질환(Graft Versus Host Disease, GVHD)

### ① 정의

이식편대숙주질환(Graft Versus Host Disease, GVHD)은 동종 조혈모세포 이식 후 발생하는 가장 주요한 합병증으로 공여자로부터 이식된 면역세포가 환자의 세포를 외부 항원으로 인식하여 공격하는 면역 반응이며, 여러 장기가 관련되어 있는 다기관 증후군이다. 대략 이식 후 100일을 기준으로 급성과 만성으로 나눌 수 있으며, 급성은 피부, 간, 장 등에 주로 손상이 오게 되며, 만성은 전신에 걸쳐 자가면역질환과 유사한 형태로 발병하게 된다.

### - 급성 이식편대숙주질환(Acute Graft Versus Host Disease, aGVHD)

- 이식 후 100일 이내 주로 발생하며, 이식 전 처치로 인한 염증 반응 촉진과 공여자의 T세포 활성화 및 염증성 싸이토카인 분비를 통해 피부(흉반성 구진), 장(체중감소, 설사), 간(간염) 등의 염증이 발생함.
- 만성 이식편대숙주질환(Chronic Graft Versus Host Disease, cGVHD)
- 공여자의 T세포 활성화로 인한 자가면역질환의 형태로 피부, 폐, 위장관, 연조직 등 다양한 장기에 섬유화와 만성 염증을 유발하며, 대개 이식 후 100일 이상 경과한 시점에 발현함.

## (3) 만성 이식편대숙주 질환(Chronic Graft Versus Host Disease, cGVHD)

### ① 병태생리

cGVHD는 상대적으로 세포 침윤이 적고 섬유증이 두드러진 병리학적 양상을 보이며, 여러 세포 계통과 손상 유형이 연관된 복합적이고 여러 단계의 과정에 의해 발생한다. 세 단계 과정으로 ① 초기 염증과 조직손상, ② 만성 염증과 면역조절 장애, ③ 비정상 조직



재생과 섬유화가 있다. 초기 염증 단계에서는 선천면역세포(대식세포, 호중구, 수지상세포, B세포)가 활성화되고 TLR, NOD 유사 경로가 관여한다. 혈관내피세포 손상은 방사선, 지질다당류,  $TNF\alpha$ , 세포독성 림프구 등에 의해 촉진된다. 공여 T세포는 Th2, Th17 하위 유형으로 활성화하여 염증 사이토카인과 세포용해효소를 분비한다. 만성 염증 단계에서는 Treg 기능 장애와 B세포, NK세포의 면역조절 저하가 만성 염증을 유지하며 자가항체 생성과 면역조절 장애를 동반한다. 마지막으로 섬유화 단계에서는 혈관내피세포 손상에 따른 응고·섬유화 인자 분비와 섬유아세포 및 콜라겐의 과다생산이 진행되어 조직 흉터 형성과 장기 기능 장애를 유발한다. Th2, Th17 세포가 IL-13, IL-17을 분비하여 섬유화를 촉진 하며, B세포 활성화에 의한 자가·동종항체 및 대식세포 활성화가  $TGF\beta$  분비를 증가시켜 섬유화를 악화시킨다.

## ② 증상 (출처: 질병관리청 국가건강정보포털)

피부	홍반, 건조, 가려움, 색소 변화(백반증, 과색소증), 구진-편평 플라크, 결절, 박탈, 반구진 성 발진, 피부굳음증, 국소피부굳음증
손발톱	손발톱이상증, 손발톱박리증
머리카락	조기에 머리카락 가늘어짐, 탈모
입	건조, 타는 느낌, 잇몸염, 점막염, 잇몸위축, 홍반, 편평태선, 궤양, 입술위축, 비정상적 색소침착, 입 구축, 치아우식
눈	건조, 타는 느낌, 눈부심, 통증, 눈물 생성 감소
생식기	편평태선, 건조, 자궁협착, 성교통증, 음부위축, 생식기 위축
간	간기능 검사 이상
폐	폐쇄기관지염, 기침, 썩썩거림, 호흡곤란, 기관지염, 부비동염
위장관	식욕부진, 구역, 구토, 체중감소, 설사, 연하곤란, 흡수장애
근막염	관절굳음증, 관절구축, 통증, 경련, 홍반, 경화
근육	약화, 경련, 근육위축
골격계	관절통
장막	가슴막염, 심장막염



### ③ 진단 및 중증도 평가

cGVHD의 진단 및 중증도 평가는 치료와 예후 판단에 매우 중요하며, 프로세스는 다음과 같다.



그림1. 만성 이식편대숙주질환의 진단 프로세스(출처: NCCN Guidelines Ver. 2.2025 GVHD)

cGVHD의 진단 시 임상적으로 평가가 필요한 항목은 아래 표2에서 확인할 수 있다.

표2. 만성 이식편대숙주질환 임상 평가 항목(출처: UpToDate 2025 - Treatment of cGVHD)

분류	항목
피부	특이적 피부 소견(예: 경화증, 판상 병변, 색소 변화) 및 침범 범위(estimated BSA)
구강	편평태선 유사 소견
안구, 모발, 손발톱	안구 건조증, 탈모증, 손발톱 연화증
폐	호흡곤란, 피로감, 기침
위장관	식욕부진, 메스꺼움, 궤양, 설사
근골격계	근력 저하, 관절통, 관절염, 근육 경련, 관절구축

중증도 평가 시에는 국립보건원(National Institutes of Health, NIH) 중증도 점수를 사용하며, 피부, 구강, 눈, 위장관, 간, 폐, 관절 및 생식기 등 주요 장기의 손상 정도를 0~3 점으로 평가한다. 점수가 높을수록 질환이 중증도가 높은 것이며 추가적으로 혈소판 수치가 포함된다.

### ④ 치료

cGVHD 치료는 기본적으로 면역억제제의 양을 늘리거나 새로운 면역억제제를 추가하는 것이다. 최근 NCCN 가이드라인에 따르면, cGVHD 환자 치료 시 임상시험 참여가 권장되며, 1차 치료 옵션에는 기존 면역억제제를 재개/지속/증량하는 방법과 전신 스테로이드 (methylprednisolone 0.5~1mg/kg/day 또는 대응 용량의 prednisone) 투여가 포함된다. 초기 스테로이드 용량은 침범 장기, 중증도, 동반 질환에 따라 달라질 수 있다.

임상적으로 필요한 경우, 국소 스테로이드, 국소 에스트로겐, 국소 tacrolimus, dexamethasone 가글 등을 사용할 수 있다. 폐 침범이 있는 환자는 흡입 스테로이드 (예. Budesonide, fluticasone 등) + montelukast + azithromycin 치료를 받아야 한다.

1차 치료에 반응이 있는 경우, 장기 부작용과 감염 위험을 완화하기 위해 임상적으로 가능한 한 스테로이드를 점진적으로 감량해야 한다. 1차 치료에 반응이 없는 환자를 위한 치료 옵션으로는 잘 설계된 임상시험에 참여하거나 스테로이드 감량과 함께 다른 전신 약제를 추가하는 것이다. 장기별 특이적인 증상이나 합병증을 조절하기 위한 보조 치료는 cGVHD 환자의 장기적인 관리에 필수적인 부분이다.

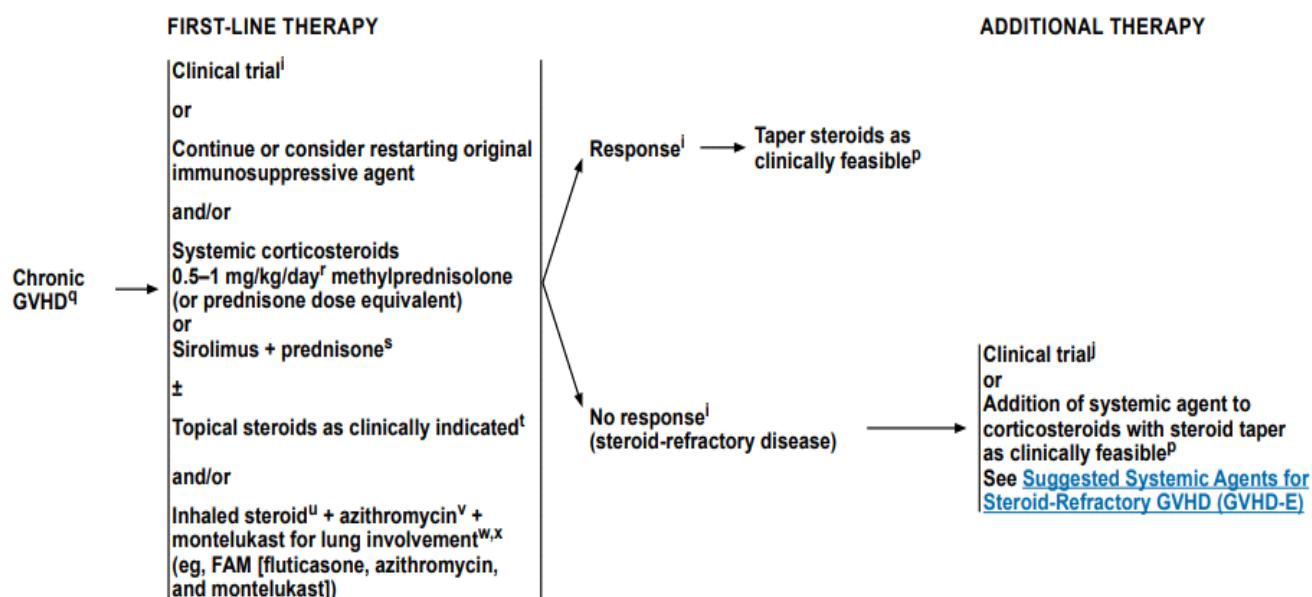


그림2. 만성 이식편대숙주질환의 치료 가이드라인(출처: NCCN Guidelines Ver. 2.2025 GVHD)

아래 표3에 기재된 전신요법들은 스테로이드 불응성 cGVHD (steroid-refractory chronic GVHD, SR-cGVHD)에서 스테로이드와 함께 사용할 수 있다. 흔히 사용되는 스테로이드 불응성 cGVHD 치료제 중 국내 식약처 승인을 받은 약제는 ruxolitinib, ibrutinib, belumosudil 등이 있다. NCCN 가이드라인에서는 ruxolitinib(JAK1/2 억제



제)을 카테고리1 권장사항으로 언급하고 있으며, 국내 허가사항에서도 ruxolitinib의 효능 효과에 '이전 코르티코스테로이드 치료에 충분한 반응을 보이지 않는 만 12세 이상의 급성 또는 만성 이식편대숙주질환의 치료'가 포함되어 있다. 벨로모수딜(belumosudil)은 2차 이상 전신 치료에 실패한 cGVHD가 있는 12세 이상 소아 및 성인 환자의 치료제로 국내에서 허가를 받았다.

표3. 스테로이드 불응성 cGVHD에서 권장되는 전신요법(출처: NCCN Guidelines Ver. 2.2025 GVHD)

분류	성분명(상품명)
Category 1 agents	Ruxolitinib(자카비정™)
미국 FDA-approved agents	Ibrutinib(임브루비카캡슐™), <u>belumosudil(레주록정™)</u> , axatilimab-csfr
Alternative agents	Abatacept, alemtuzumab, calcineurin inhibitors(예. cyclosporine, tacrolimus), etanercept, 체외 광분반요법(Extracorporeal photopheresis, ECP), hydroxychloroquine, imatinib, Interleukin-2 (IL-2), low-dose methotrexate, mTOR inhibitors(예. sirolimus), mycophenolate mofetil, pentostatin, rituximab

## Belumosudil(레주록™정)

### (1) 개요

레주록™정은 새로운 기전(ROCK2 inhibitor)의 만성 GVHD 치료제로 2차 이상의 치료에 실패한 환자에게 사용 가능한 약제이며, 2024년 8월 식품의약품안전처 승인을 받은 후 2024년 11월부터 시판된 전문의약품(희귀)이다.

#### ① 성분 및 함량, 제형

- Belumosudil 200mg/T
- 미황색 내지 황색의 장방형 필름코팅정

#### ② 작용기전: Rho-associated, coiled-coil containing protein kinase 2 (ROCK2) 선택적 억제제

- ROCK2 억제에서 유도된 STAT3/STAT5 인산화 조절 및 Th17/regulatory T-cell 균형 변화를 통해 염증 반응을 하향 조절하는 기전의 약제이다.

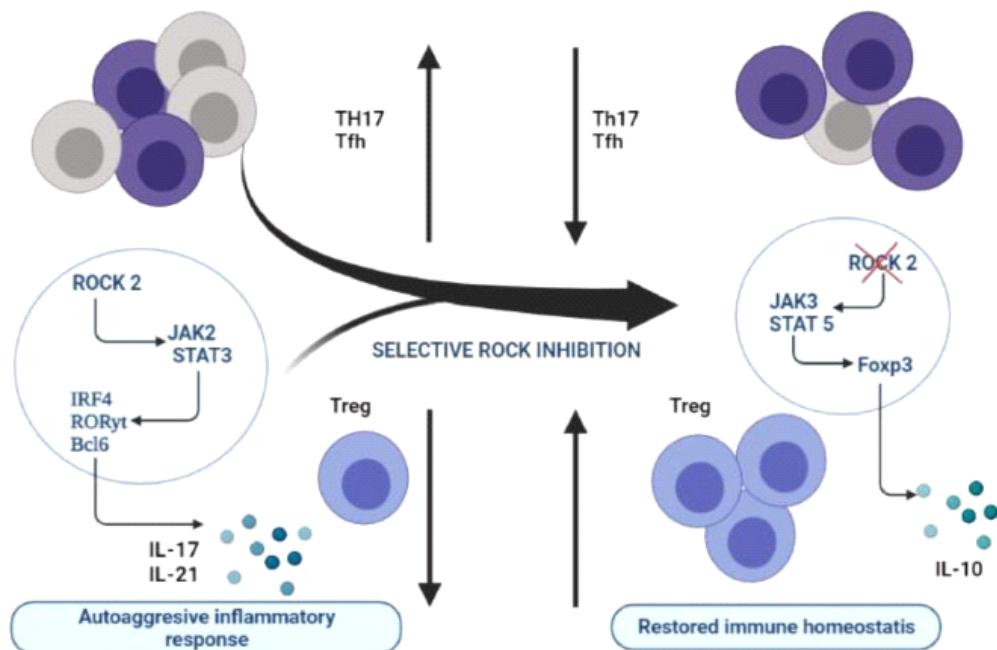


그림2. Belumosudil 작용 기전(출처: Current Research in Translational Medicine 70 (2022) 103343)

### ③ 적응증

- 이전에 2차 이상의 전신 요법에 실패한 만성 이식편대숙주 질환이 있는 성인 및 12세 이상의 소아 환자의 치료

### ④ 용법 및 용량

- 200mg qd, 매일 같은 시간에 음식과 함께 복용
- 복용을 잊은 경우, 추가로 복용하지 않고 다음의 쳐방 용량을 복용
- 강력한 CYP3A 유도제 또는 PPI와 병용 시: 200mg bid로 증량
- 이상반응에 의한 용량조절
  - 2등급 총 빌리루빈 상승, 3등급 AST/ALT 상승, 3등급 기타 이상반응: 투여 중단 및 회복 후 권장용량 투여 재개
  - 3등급 이상의 총 빌리루빈 상승, 4등급 AST/ALT 상승, 4등급 기타 이상 반응: 투여 영구 중단

### ⑤ 주요 이상 반응( > 30%)

- 오심(42%), 설사(35%), 감염(53%), 무력증(46%), 호흡곤란(33%), 기침(30%)

# 팜리뷰

+ PHARM REVIEW

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center



## ⑥ 금기

- 이 약 및 이 약의 첨가제에 과민반응 환자
- 임부(∵ 동물실험 시 배태자 독성)

## ⑦ 주의

- 중증 신장애 환자: 안전성 및 유효성 미확립, 위해성과 잠재적 유익성 고려
- 중등증~중증(Child-Pugh B~C) 간장애 환자: 위해성과 잠재적 유익성 고려
- 투여 전/투여 중 간기능(ALT, AST, 총 빌리루빈) 모니터링 필요, 필요 시 투여 보류 또는 영구 중단
- 발열, 호중구감소증, 감염에 대한 모니터링 필요, 필요 시 투여 보류 또는 영구 중단
- 이 약은 면역 조절제이므로 투여 환자에서 재발성 또는 이차 악성 종양의 위험을 증가 시킬 수 있음.
- 피로와 어지러움 경험 시 운전 또는 기계 조작 주의
- 가임기 여성 및 남성: 투여 기간~투여 종료 후 최소 1주일 동안 피임, 생식력 손상될 수 있으나 가역적.
- 수유부: 안전성 미확립 (투여 기간~투여 종료 후 최소 1주일 동안 수유 중단)
- 만 12세 미만 소아: 안전성 및 유효성 미확립

## ⑧ 상호작용

Belumosudil은 CYP3A4(major with inducers, minor with inhibitors), CYP2C8(minor), CYP2D6(minor), P-glycoprotein(gp) (minor), UGT1A9의 기질이며, BCRP, OATP1B1/1B3, P-glycoprotein을 억제한다.

병용 약물	임상적 영향	예방 및 관리
강력한 CYP3A 유도제, PPI	이 약의 노출 및 효능 감소	병용투여 시 이 약 증량(200mg qd→bid)
UGT1A1, P-gp, OATP1B1, BCRP 기질	병용 약물의 혈중농도 및 독성 증가	이 약의 혈중농도 및 독성 증가, 병용 비권장 (병용 불가피한 경우 병용 약물 감량)

# 팜리뷰 + PHARM REVIEW

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center



## ⑨ 약동학

흡수	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tmax의 중앙값: 1.26~2.53 시간</li> <li>- 평균 생체이용률: 64%</li> <li>- 음식에 의한 영향: 고지방/고칼로리 식이와 함께 투여 시 이 약의 AUC, Cmax는 각각 2배 및 2.2배 증가, 섭식 상태의 Tmax 중앙값은 공복 상태에 비해 0.5시간 지연</li> </ul>
분포	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 분포: 184L</li> <li>- 혈장 단백결합: (human serum albumin) 99.9%, (human alpha 1-acid glycoprotein) 98.6%</li> </ul>
대사	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 주로 CYP3A4에 의해 대사, 보다 적게 CYP2C8, CYP2D6 및 UGT1A9에 의해 대사</li> </ul>
배설	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 반감기: 19시간</li> <li>- 청소율: 9.83L/시간</li> <li>- 배설: 대변 85%(30% 미변화체), 소변 5% 미만</li> </ul>

## ⑩ 유효성 및 안전성 관련 연구

이전 2~5가지 치료받은 적 있는 cGVHD 환자 대상 belumosudil 200mg qd(n=66) vs. 200mg bid(n=66)의 유효성 및 안전성 평가, 무작위배정, 다기관, 2상 연구(the ROCKstar study)

- 1차 평가변수인 전반적 반응률(ORR: 완전반응(CR)+부분반응(PR))은 74% vs. 77% (각 95% CI; 62~84%, 65~87%), 증상 감소는 각각 59% vs. 62%로 보고되었다.
- 이전에 ibrutinib(n=46) 치료를 받은 하위그룹의 ORR은 74%(95% CI; 59~86%), ruxolitinib(n=38) 치료를 받은 하위그룹의 ORR은 68%(95% CI; 51~83%)로 나타났다.
- 반응지속기간(DOR)의 중앙값은 54주, 무재발 생존율(PFS)는 6개월 시점에서 75%(95% CI; 66~81%), 12개월 시점에서 56%(95% CI; 47~64%), 2년 전체 생존율(OS)은 89%(95% CI; 82~93%)였다.
- 3등급 이상의 이상반응은 폐렴(8%), 고혈압(6%), 고혈당(5%)이 보고되었고, 가장 흔하게 발생한 이상반응은 LFT 증가(24%)였다.

## ⑪ 급여 정보

- 비급여(2025년 제9차 약제급여평가위원회(2025.9.4.) 심의하여 '급여 적정성 있음' 결과를 받았고, 급여 절차 진행 중임)

# 팜리뷰 + PHARM REVIEW

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center

## 약사 Point

- Belumosudil은 기존 치료에 불응성인(2차 이상) 만성 이식편대숙주질환 환자에서 사용할 수 있다.
- 음식과 함께 1일 1회, 매일 같은 시간에 복용해야 하며, 복용을 잊었을 경우에는 추가로 복용하지 말고 다음 복용 시간에 복용한다.
- 이상 반응 발생 시 중증도에 따라 투여 일시 중단, 회복 후 다시 투여하거나 영구적으로 중단해야 한다.
- 강력한 CYP3A 유도제 또는 PPI와 병용 시 용량을 증량해야 한다(200mg qd → 200mg bid).
- 복용 기간 중 간 기능과 감염에 대한 모니터링이 필요하며, 복용 후 피로와 어지러움이 발생할 수 있어 운전 및 기계 사용 시 주의해야 한다.

## 참고문헌

1. 국가암정보센터(cancer.go.kr)
2. 질병관리청 국가건강정보포털(health.kdca.go.kr)
3. UpToDate™(uptodate.com)
4. NCCN(National Comprehensive Cancer Network) Guideline Ver 2.2025 Graft-Versus-Host Disease
5. 의약품안전나라(nedrug.mfds.go.kr)
6. Lexidrug™(online.lexi.com)
7. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar Study (Blood. 2021 Dec 2;138(22):2278-2289.)

본 문서의 내용은 집필자의 개인적인 의견으로 (재)약학정보원의 공식적인 견해와는 무관함을 알려드립니다. 본 문서는 학술적인 목적으로 제작되었으며, 문서 내용의 도용·상업적 이용은 원칙적으로 금지하고 있습니다(마케팅 목적 활용 금지, 내용 변경 금지, 출처 표시).