# 시빈코, 두필루맙과 직접 비교 우월성 확인

## JADE DARE 연구서 PP-NRS4 시빈코 48%·두필루맙 26%

## EASI-90도 시빈코 29%·두필루맙 15% 등 임상적 유용성 확인

**아토피 피부염 질환 정보**

아토피 피부염(atopic dermatitis)은 오래 지속되는 만성 피부염으로 대개 생후 2~3개월부터 나타난다. 예로부터 '태열'이라고 부르는 영아기 습진도 아토피 피부염의 시작으로 볼 수 있다. 아토피(atopy)는 그리스어로 '이상한' 혹은 '부적절한'이란 의미로서 음식물 혹은 흡입성 물질에 대한 알레르기 반응이 유전적으로 발생하는 경우를 말한다. 포괄적인 의미에서 아토피 질환을 살펴보면 아토피 피부염, 천식, 알레르기비염, 알레르기결막염 등은 모두 아토피 질환의 일종이라고 볼 수 있다.

② 발병 원인

아토피 피부염은 환자의 유전적인 소인과 환경적인 요인, 환자의 면역학적 이상과 피부 보호막 역할을 하는 피부장벽기능의 이상 등 여러 원인이 복합적으로 작용한다. 그 중 인터루킨(IL, Interleukin)-4, 13,31, 22, TSLP 등의 사이토카인은 염증, 피부 장벽 기능 이상, 가려움, 감염 등 아토피 피부염 증상의 주요 유발인자로 알려졌다.

유전적 소인 : 환자의 70~80%에서 아토피 질환의 가족력이 있다. 부모 중 한쪽이 아토피 피부염이 있는 경우 자녀에게 일어날 확률이 높으며, 부모 모두 아토피 피부염이 있는 경우 확률이 더욱 높아 자녀의 79%에서 아토피 피부염이 발생한다고 알려져 있다.

환경적 요인 : 최근 들어 농촌의 도시화, 산업화, 핵가족화로 인한 인스턴트식품 섭취의 증가, 실내외 공해에 의한 알레르기 물질의 증가 등 환경 요인이 아토피 피부염 발병과 밀접한 관련이 있는 것으로 알려졌다.

면역학적 및 피부장벽 기능 이상 : 환자의 80% 이상에서 혈액 속에서 면역글로불린 E(IgE)가 증가한다. IgE 는 천식이나 알레르기 비염이 있는 환자의 혈액 속에서도 증가되는 면역항체로 대부분의 아토피 피부염 환자에서 음식물이나 공기중의 항원(aero-antigen)에 대한 특이 IgE 항체가 존재한다. 이런 내인성 아토피 피부염의 빈도는 보고자에 따라 차이가 있지만 대략 전체 아토피 피부염 환자의 15~45%로 추정된다.

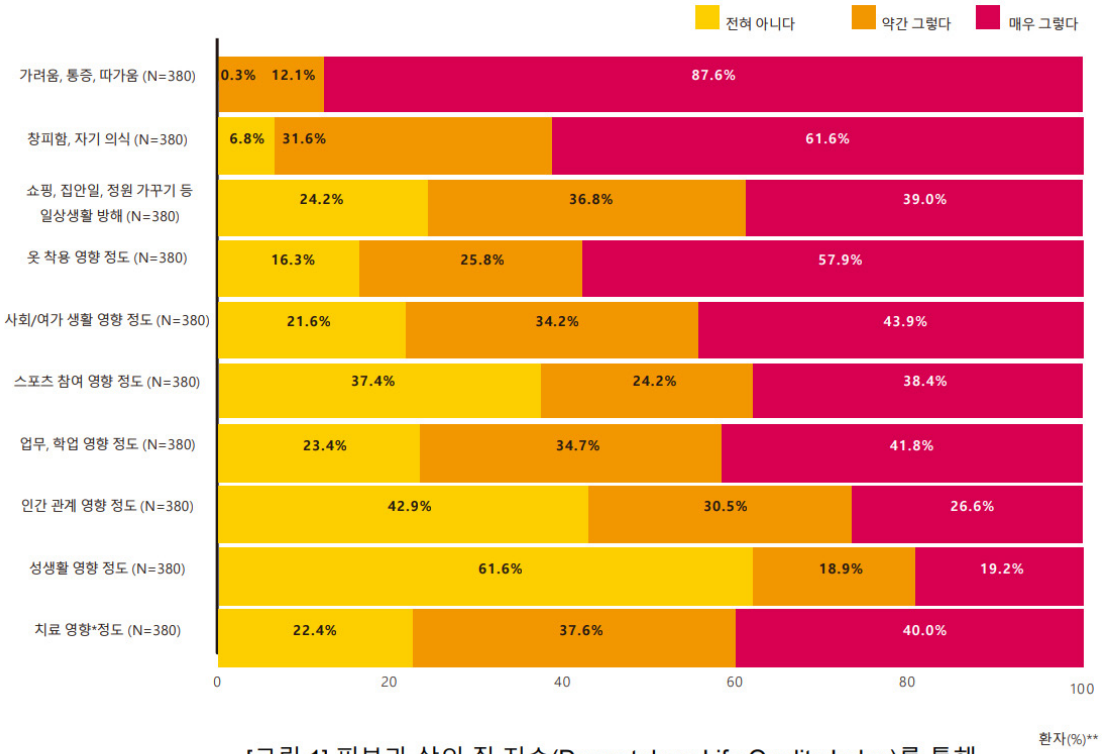
③ 주요 증상

아토피 피부염의 가장 큰 특징은 가려움증이 심하다는 것과 외부의 자극 혹은 알레르기 유발 물질에 매우 민감하게 반응한다는 점이다. 가려움증은 전형적으로 저녁에 심해지고, 피부를 긁음으로써 유발되는 피부의 습진성 변화를 갖고 있다. 그리고 습진이 심해지면 다시 가려움증이 더욱 심해지는 악순환을 반복하게 된다. 병변의 초기인 급성기에는 주로 가려움증이 심한 홍반성 구진과 수포가 발생하고, 긁게 되면 진물이 나오는 삼출성 병변으로 변하는데 이때 이차 감염이 흔히 발생한다. 병변이 진행되어 아급성기에는 찰상, 인설이 덮인 구진이 발생하며, 만성기에 접어들면 피부가 두껍게 되는 태선화 현상이 일어난다. 아토피 피부염 증상은 연령에 따라 유아기(2개월~2

세), 소아기(2세~10세), 청소년기와 성인기로 분류할 수 있다.

유아기 : 유아기의 경우 생후 2~3개월 이후에 급성 병변으로 시작해, 얼굴의 양 볼에 홍반이 나타나는 것이 특징으로 흔히 "태열"이라고도 부른다. 또한 이마, 두피와 팔다리의 펴지는 부위에 병변이 잘 발생한다. 유치가 돋아나는 경우, 감기, 예방주사 접종 등에 의해 병변이 악화되기도 한다.
소아기 : 소아기 아토피 피부염의 특징은 얼굴보다는 팔다리의 펴지는 부위와 목 부위에 병변이 잘 나타나며 건조증의 형태로 발생하는 경우가 많다. 엉덩이, 눈꺼풀 주위, 손목, 발목에도 나타나며 귓불 주변의 균열이 생기고, 진물이 나거나 딱지가 생성된다.
청소년기/성인기 : 청소년기와 성인기에는 소아기와 비슷한 분포를 보이는데, 양진이나 피부가 두꺼워지는 태선화 징후가 흔하다. 목 부위가 때가 낀 것처럼 지저분하게 보일 수 있으며 얼굴이나 손에도 흔히 병변이 나타난다. 주로 성장하면서 아토피 피부염 증상이 호전된다고 알려졌지만 최근 성인에서도 아토피 피부염 증상이 지속되거나 악화되는 경우도 많은 것으로 알려졌다.

④ 유병률
아토피 피부염 환자는 전 세계적으로 증가 추세다. 전 세계적으로 어린이의 20%, 성인에서도 1~3% 정도 발생하는 것으로 추정되고 있다. 국내의 경우, 2020년 기준 아토피 피부염 전체 환자 수는 983,913명으로 추산됐으며, 그 중 남성은 46.7%, 여성은 53.3%다.(출처: 건강보험심사평가원, 2021) 연령별 비율을 살펴보면 환자 수는 0- 9세, 10-19세, 20-29세 순으로 많으며, 그 중 0-9세 연령층 환자 수는 329,758명으로 전체 환자 수의 33.50%를 차지한다.
⑤ 아토피 환자의 미충족 수요
정신 건강 문제 : 아토피 피부염 증상은 피부에만 국한된 것이 아니며 반복되는 간지러움으로 인한 습진, 진물 등 신체적 고통은 정신건강의 문제로도 이어진다. 중등도-중증 아토피 피부염 성인 환자 380명을 대상으로 진행한 연구의 55%의 환자는 1주일에 5일 이상 극심한 가려움증으로 인해 수면 장애에 시달리고 있는 것으로 알려졌다. 또한, 21.8% 환자군에서는 임상적으로 관련있는 불안, 우울 증상을 호소했다.
삶의 질 저하 : 중등도-중증 아토피 피부염 성인 환자 380명을 대상으로 진행한 환자의 삶의 질 측정 지표인 피부과-삶의 질 지수(DLQI; Dermatology Life Quality Index)와 삶의 질 평가 도구인 EQ-5D(5- dimension EuroQoL)에 따르면 대부분의 환자들이 질환으로 인해 삶의 질이 현저하게 저하되었다고 답했다. 또한 아래 표에 따르면 아토피 피부염 환자들이 질환으로 인해 사회활동 및 여가활동에 상당한 영향을 받고 있음




[그림 1] 피부과-삶의 질 지수(Dermatology Life Quality Index)를 통해 아토피 피부염 상태가 건강 관련 삶의 질에 기여하는 항목에 미치는 영향

을 알 수 있다. 뿐만 아니라 인간 관계에도 영향을 받고 있다고 답한 환자가 절반 이상을 차지했다. 또 다른 한 연구에서는 환자의 대부분이 자신의 외모에 대해 걱정하고 있으며, 이처럼 외적으로 드러나는 증상은 아토피 피부염 환자를 사회로부터 고립시킨다고 나타났다.

## 아토피 피부염 진단 및 기준

주 진단 기준 : 가려움증 특징적인 피부염의 모양 및 부위: 얼굴, 몸통, 팔다리가 접히거나 펴지는 부위의 습진 아토피 질환(아토피 피부염, 천식, 알레르기 비염)의 과거력이나 가족력

2) 보조 진단 기준 : 주 진단 기준 외 보조 진단 기준으로는 피부건조증, 백색잔비늘증(백색비강진, pityriasis alba), 눈꺼풀 피부염 및 눈주위의 어두운 피부,귀주위 습진,입술염,손, 발의 비특이적인 습진,두피의 비늘 인설,모공 주위 피부의 두드러짐, 유두습진, 땀이 날 때 가려움증 동반, 백색피부그림증(백색피부묘기증, white dermographism), 즉시형 피부반응 양성(단자검사 양성반응), 혈청 면역글로불린 E의 증가, 피부 감염에 대한 감수성 증가 등이 있다.

## 아토피 피부염 치료 및 진료 지침

1) 치료 목적 : 아토피 피부염을 치료하기 위해서 환자는 아토피 피부염을 정확

| | 병력 청취, 병변 범위, 중증도 평가 |
|---|---|
| | 중등도-중증 아토피 피부염: 객관적 EASI**≥ 16 점* |
| 기본 치료 | 보습제, 유발 요인 회피, 교육 |
| 적극적 치료 | • 국소 스테로이드, 국소 칼시뉴린 저해제<br>• 항히스타민제<br>• 간헐적 스테로이드<br>• 사이클로스포린<br>• 두필루맙<br>• 기타 전신 면역억제제<br>(AZA, MTX, MMF**등)<br>• 광선치료<br>• 기타 (항원특이 면역요법, antimicrobials 등) |
| 선제적 치료 | (재발 방지를 위해) 간헐적 국소 칼시뉴린 억제제 또는 스테로이드 치료, 심리적 치료 |
| 보조 요법 | 프로바이오틱스/프리바이오틱스†, 달맞이 꽃 오일†, 비타민 D† |

[표 1] 질병의 중증도에 따른 아토피 피부염 치료 가이드라인

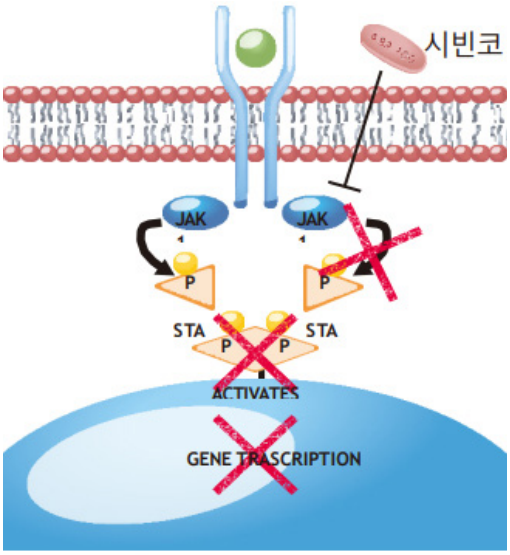
히 이해하고, 악화 요인을 염두에 두어야 하며, 일시적 호전 목적이 아닌 장기적 안목으로 꾸준히 치료할 수 있도록 한다. 또한, 환자마다 유발 요인이나 악화인자가 조금씩 다르므로 다른 사람의 치료법을 무턱대고 따라하는 것보다는 의사와 상담하여 본인에게 적합한 치료를 선택하는 것이 좋다.

2) 치료 가이드라인 : 대한아토피피부염학회는 2021년 '한국 아토피 피부염 치료 가이드라인'을 발표했다. 대한아토피피부염학회는 아토피 피부염을 국내에서 가장 흔한 염증성 피부과 질환 중 하나로 꼽으며, 만성질환이자 재발성 질환은 아토피 피부염 치료는 환자 중증도에 따라 달라진다고 설명했다. 이에 따라 대한아토피피부염학회는 중등증-중증 환자에 대한 치료 가이드라인 알고리즘을 제시했다.

## 시빈코(CIBINQO)

1. 시빈코 작용기전

JAK-STAT(Janus kinase-signal transducer and activator of transcription) 신호전달 경로는 체내 염증을 유발하는 사이토카인 생성에 중심적인 역할을 한다. JAK은 생물학적 기능에 관여하는 다양한 신호를 전달하는 세




포 내 신호전달 분자이며 이량체로 구성된다. 염증성 사이토카인, 혈관신생유발인자, 피부 장벽 기능을 담당하는 인자 모두 JAK 신호전달 경로 활성화에 의해 유도된다. JAK 신호 및 전사의 활성화제 신호 전달은 아토피 피부염 병리 형성에 중심적인 역할을 하는 것으로 나타났다. 이 때 JAK 패밀리라고 부르는 구성 요소에는 JAK1, JAK2, JAK3, TYK2이 있다. 시빈코는 이러한 사이토카인 생성을 조절하는 JAK 신호전달경로를 억제하는 선택적 JAK1 억제제다. JAK1 은 핵심 사이토카인의 주된 신호 전달 경로이며, 특히 시빈코는 아토피 피부염에 관여하는 인터루킨(IL, Interleukin) 4, 13, 22, 31 및 흉선 기질상 림포포이에틴(TSLP, Thymic stromal lymphopoietin)과 같은 사이토카인 신호 전달 체계를 조절한다.

2. 시빈코의 적응증 및 권장 용량

시빈코는 전신요법 대상 성인 및 만 12세 이상 청소년의 중등증에서 중증 아토피 피부염을 치료하는 1일 1회 경구 투여 약제다.

3. 시빈코의 효과

시빈코 200mg은 12주차에 습진중증도 평가지수 75% 이상 개선(EASI-75)을 위약 대비 높은 비율로 달성했으며, 48주차까지 지속적으로 유지했다. 또한 첫 투여 후 24시간 내 위약 대비 유의하게 높은 가려움증 개선을 보였고, 2 2주차 두필루맙 대비 PP-NRS 4 점 이상의 개선을 달성 환자 비율이 유의하게 높음을 확인했다. 3가지 용량(200mg,100mg, 50mg)이 있는 시빈코는 환자에게 다양한 치료 용량 옵션 제공, 치료 중 환자의 내약성 및 유효성에 근거해 용량 조절이 가능하다.

**주요 임상 연구**

**JADE COMPARE**

이 연구는 이전 국소 치료에 적절히 반응하지 않거나 전신 요법이 필요한 18세 이상의 중 등증-중증 아토피 피부염 환자 838명 대상(아브로시티닙 200mg 226명, 아브로시티닙 100mg 238명, 두필루맙 300mg 243명, 위약 131명)으로 진행됐다. 중중-중등도 아토피 피부염 환자군 대상 아브로시티닙 200mg, 100mg 1일 1회 투여군, 두필루맙 300mg 격주 간격(부하용량

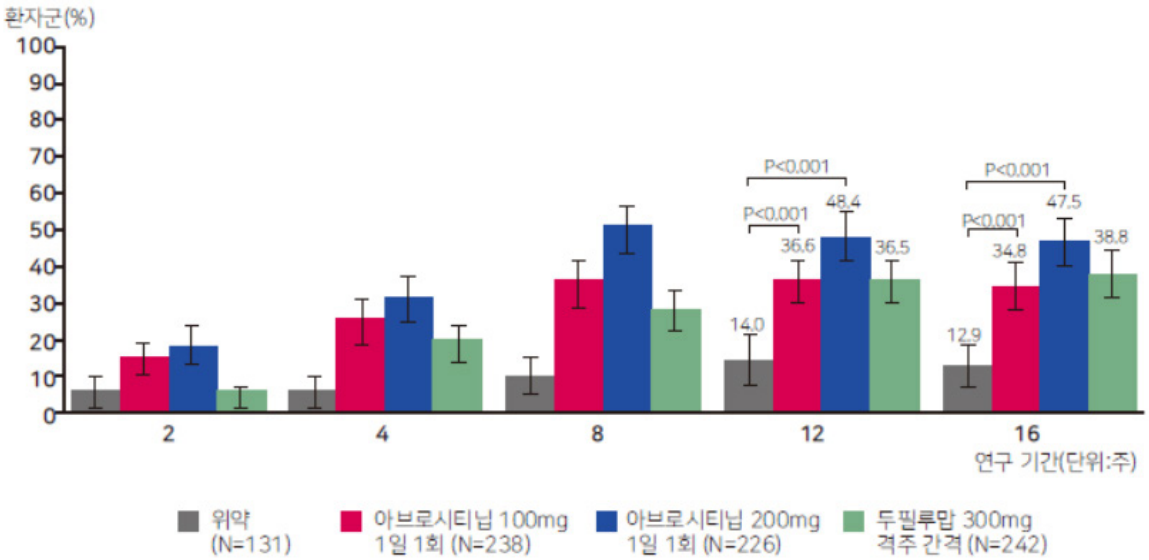
600mg)투여군, 위약군 (2:2:2:1 비율) 무작위 배정했고, 모든 환자군은 치료 기간동안 국소치료와 병용요법으로 진행된 무작위, 이중맹검, 위약대조, 다기관 3상 연구다.

1차 유효성 평가변수는 12주차 IGA 반응(IGA 0 또는 1점이고, 베이스라인 대비 2점 이상의 개선이며, 12주차 EASI-75 반응(베이스라인 대비 EASI 점수 75% 이상 개선)이며, 2차 유효성 평가변수는 2주차 가려움증 반응(PP-NRS 4점 이상의 개선으로 정의), 16주차 IGA 반응(임상반응종합평가(IGA, Investigator's Global Assessment) 0 또는 1점이고, 베이스라인 대비 2점 이상의 개선))이며, 16주차 EASI-75 반응(습진 중증도 평가지수 기준(EASI, Eczema Area and S everity Index) 75% 이상의 개선)이다.

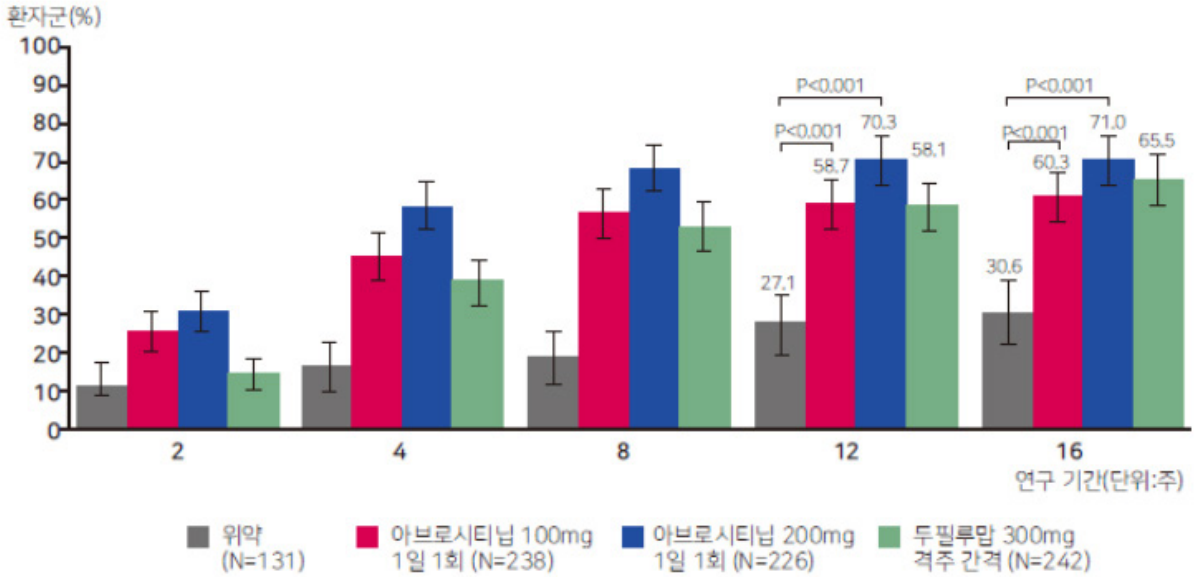
주요결과를 보면 12주차 IGA 반응 도달 환자 비율이 시빈코 투여군에서 위약군 대비 유의하게 높았으며 피부증상 개선 효과를 확인했다(P<0.001). 12주차 EASI-75 반응 도달 환자 비율은 시빈코 투여군에서 위약대비 유의하게 높았으며 피부증상 개선효과를 확인했다(P<0.001). 2주차 PP-NRS 반응 도달 환자비율도 시빈코 200mg에서 위약군 대비 유의하게 높았으며(P<0.001), 첫 번째 투여 후 4일째에 두필루맙 대비 현저하게 더 높 은 가려움증에 대한 치료 반응이 나타났다.

① 아토피 피부염의 임상반응종합평가(IGA, Investigator's Global Assessment)

1차 평가변수로 12주차 IGA 반응(IGA 0 또는 1 점이고, 베이스라인 대비 2 점 이상의 개선)으로 피부증상 개선 효과를 평가했다. 12주차 IGA 반응 달성 환자




[그림 4] 연구 기간별 IGA 달성한 환자 비율




**[그림 5] 연구 기간별 EASI-75 반응 환자 비율**

비율은 시빈코 200mg 48.4%, 시빈코 100mg 36.6%, 두필루맙 36.5% 위약군 14.0%로 시빈코 투여군에서 위약군 대비 유의하게 높았다(P〈0.001).

② 습진 중증도 평가지수 기준(EASI, Eczema Area and Severity Index)

1차 평가변수로 12주차 EASI-75 반응(베이스라인 대비 EASI 점수 75% 이상 개선)으로 피부증상 개선 효과를 평가했다. 12주차에 EASI-75 반응을 달성한 환자의 비율은 시빈코 200mg 70.3%, 시빈코 100mg 58.7%, 두필루맙 58.1%, 위약 27.1%로 시빈코 투여군에서 위약 대비 유의하게 높았다(p〈0.001). 이를 통해 시빈코 국소치료 병용요법의 피부증상 개선 효과를 확인하였다.

③ 최대 소양증 등급평가(PP-NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Scale)

2차 평가변수 PP-NRS 반응(베이스라인 대비 PP-NRS 4점 이상의 개선)으로 가려움증 개선 효과를 평가하였다. 2주차 PP-NRS 반응 달성 환자의 비율은 시빈코 200mg 49.1%, 시빈코 100mg 31.8%, 두필루맙 26.4%, 위약 13.8%로 시빈코 200mg 은 두필루맙 및 위약군 대비 유의하게 높은 PP-NRS 반응 달성률을 보였다(P〈0.001). 또한 첫 투여 후 4일 째에 시빈코 200mg 은 Dupilumab 대비 현저하게 더 높은 가려움증에 대한 치료반응이 나타났다.

**JADE MONO-1**

이 연구는 12세 이상 중증-중등도 아토피 피부염 환자 387명을 대상(아브로시티닙 200mg 154명, 아브로시티닙 100mg 156명, 위약 77명)으로 진행됐다. 중중-중등도 아토피 피부염 환자군 대상 12주간 1일 1회 아브로시티닙 200mg, 100mg, 위약 2:2:1 무작위 배정, 단독요법 치료로 진행된 무작위, 이중맹검, 위약대조, 다기관 3상 연구다.

1차 유효성 평가변수는 12주차 IGA 반응 ( 임 상 반 응 종 합 평 가 ( I G A , Investigator's Global Assessment) 0 또는 1점이고, 베이스라인 대비 2점 이상의 개선))와 12주차 EASI-75 반응(습진 중증도 평가지수 기준(EASI, Eczema Area and Se verity Index) 75% 이상의 개선)이다. 2차 유효성 평가변수는 2, 4, 12주차 PP-NRS 반응(최대 소양증 등급평가(PP-NRS, Peak Pruritus Num erical Rating Scale)4 점 이상의 개선)와 12주차 PSAAD 종합 점수의 배이스라인 대비 최소 제곱 평균 변화(PSAAD, Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis 아토피 피 부염 소양증 · 증상 평가)이다.

주요 결과를 보면 시빈코 200mg군에서 12주차 IGA 반응 달성 환자 비율이 위약군 대비 유의하게 높게 나타내며 피부증상 개선 효과를 확인했으며(P<0.0001), 시빈코 200mg 및 100mg 군에서 2주차 PP-NRS4 반응 달성 환자의 비율이 위 약군 대비 유의하게 높게 나타나 가려움증 개선 효과를 확인했고(각 P<0.0001, P=0.0004), 위약대비 PP-NRS 점수의 감소는 치료시작 1일 이내에 관찰됐다.

① 임 상 반 응 종 합 평 가 ( I G A , Investigator's Global Assessment)

1차 평가변수로 12주차 IGA 반응(IGA 0 또는 1점이고, 베이스라인 대비 2점 이상의 개선)을 달성한 환자의 비율로 피부증상 개선 효과를 평가했다. 12 주차 시빈코 200g 군에서 IGA 반응 달성 환자 비율 44%로 위약군 8% 대비 유의하게 높았다(P=0.0037).

② 습진 중증도 평가지수 기준(EASI, Eczema Area and Severity Index) EASI-75 반응(베이스라인 대비 EASI 점수 75% 이상 개선)

12주차에 EASI-75 반응을 달성한 환자의 비율은 시빈코 200mg 63%, 100mg 40%로 위약군 12% 대비 유의하게 높았다(p<0.0001). 시빈코 투여군에서 위약대비 유의하게 높은 EASI-75 반응률을 통해 시빈코 단독요법의 피부증상 개선 효과를 확인하였다.

③ 최대 소양증 등급평가(PP-NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Scale) PP-NRS 반응(베이스라인 대비 PP-NRS 4 점 이상의 개선) 2주차부터

4주차 및 12주차에서 PP-NRS 반응으로 평가한 가려움증 완화의 환자 비율 기준 시빈코 군이 위약군 대비더 높게 나타났다. 2주차 PP-NRS 반응 달성 환자 비율은 시빈코 200mg 46%, 시빈코 100mg 20%로 위약군 3% 대비 유의하게 높았다(시빈코 200mg vs placebo P<0.0001, 시빈코 100mg vs placebo p=0.0004). 위약 대비 시빈코 투여군에서의 PP-NRS 점수 감소는 치료 시작 1 일 이내에 관찰되었다.

**JADE MONO-2**

이 연구는 이전 국소 치료에 적절하게 반응하지 않는 12세 이상 중등증-중증 아토피 피 부염 환자 391명 대상(아브로시티닙 200mg 155명, 아브로시티닙 100mg 158명, 위약 78명)으로 진행됐다. 중등증-중증 아토피 피부염 환자군 대상 12주간 1일 1회 아브로시티닙 100mg,200mg, 위약 2:2:1 무작위 배정 단독요법의 무작위, 이중맹검, 위약대조, 다기관 3상 연구다.

1차 유표성 평가변수는 12주차 IGA 반응(임상반응종합평가 (IGA, Investigator's Global Assessme nt) 0 또는 1점이고, 베이스라인 대비 2점 이상의 개선)과 12주차 EASI-75 반응(습진 중증도 평가지수 기준(EASI, Eczema Area and Severity Index) 75% 이상의 개선)이다. 2차 유효성 평가변수는 2, 4, 12주차 PP-NRS 반응(최대 소양증 등급평가(PP-NRS, Peak Pruritus N umerical Rating Scale)4점 이상의 개선)과 12주차 PSAAD 종합점수의 배이스라인 대비 최소 제곱 평균 변화(PSAAD, Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis 아토피 피부염 소양증 · 증상 평가)이다.

주요 결과를 보면 시빈코 200mg 군에서 12주차 IGA 반응 달성 환자의 비율이 위약군 대비 유의하게 높게 나타났으며, 피부증상 개선 효과 확인(P<0.0001)했고, 시빈코 100mg 군에서 12 주차 IGA 반응 달성 환자의 비율이 위약군 대비 유의하게 높게 나타났으며, 피부증상 개선 효과 확인했다(P=0.0008). 시빈코 200mg, 100mg 군에서 12주차 EASI-75 반응 달성 환자의 비율이 위약군대비 유의하게 높게 나타나며 피부증상 개선 효과 확인했고(P<0.0001), 시빈코 200mg 및 100mg 군에서 2주차 PP-NRS4 반응 달성 환자의 비율이 위약군 대비 유의하게 높게 나타났으며(각 P<0.001), 첫 dose 투여 24시간 내에 abrocitinib 투여군(200mg, 100mg)과 위약군 간 PP-NRS 점수의 유의한 차이가 관찰됐다(P<0.05).

① 임상반응종합평가(IGA, Investigator's Global Assessment) 1차 평가변수로 12주차 IGA 반응(IGA 0 또는 1점이고, 베이스라인 대비 2점

이상의 개선)을 달성한 환자의 비율로 피부증상 개선 효과를 평가했다. 12주차 IGA 반응 달성 환자 비율은 시빈코 200mg 38.1%, 시빈코 100mg 28.4%로 위약군 9.1% 대비 유의하게 높았다(200mg vs placebo P<0.0001, 100mg vs placebo P=0.0008).

② 습진 중증도 평가지수 기준(EASI, Eczema Area and Severity Index) EASI-75 반응(베이스라인 대비 EASI 점수 75% 이상 개선)
12주차에 EASI-75 반응을 달성한 환자의 비율은 시빈코 200mg 61.0%, 100mg 44.5%로 위약군 10.4% 대비 유의하게 높았다(p<0.0001). 시빈코 투여군에서 위약대비 유의하게 높은 EASI-75 반응률을 통해 시빈코 단독요법의 피부증상 개선 효과를 확인하였다.

③ 최대 소양증 등급평가(PP-NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Scale) PP-NRS 반응(베이스라인 대비 PP-NRS 4 점 이상의 개선)
2주차 부터 12주차까지 시빈코 투여군에서 PP-NRS 반응로 평가한 가려움증 완화의 환자 비율이 증가했으며, 12 주차에 시빈코 200 mg 55.3%, 시빈코 100mg 45.2%, 위약군 11.5%로 위약군 대비 유의하게 높은 PP-NRS 반응 달성률을 보였다(P<0.0001).

**JADE REGIMEN**

이 연구는 12세 이상/체중 40kg 이상, 이전 국소 치료에 적절하게 반응하지 않거나, 전신 요법이 필요한 중등증-중증 아토피 피부염 환자 1233명을 대상으로 진행됐다. 중등증-중증 아토피피부염 환자에서 abrocitinib에 대한 초기 반응 이후 용량 감 량 또는 치료 중단 시 악화(flare)의 가능성을 평가하고 악화된 환자의 반응 회복 능력을 평가했다. 1차-유도 기간은 12주 동안 abrocitinib 200mg 1일 1회 단독요법으로 반응을 평가했다. 2차-유지 기간은 유도 기간의 반응자들(IGA 0/1 반응 및 EASI-75 반응 달성한 환 자들로 정의)이 abrocitinib (200mg or 100mg) 또는 위약군에 1:1:1의 비율로 무작위 배정되어 40주, 이중 맹검, 유지 요법 치료로 진행됐다. 3차-구제 기간은 유지 기간 치료 중 구제가 필요한 악화(유지기간 동안 새로운 IGA score ≥2 이면서, 12주차에서 초기 EASI 반응 ≥50% 상실한 환자로 정의) 된 환자는 12주 동안 오픈라벨로 국소 요법과 함께 abrocitinib 200mg의 구제요법을 진행했다.
1차 평가변수는 유지 기간 동안 구제요법이 필요한 반응의 소실이며, 주요 2차 평가변수는 유지 기간 동안 IGA 0/1 반응의 소실(IGA 0/1반응 : IGA 0 또는 1점이고, 베이스라인 대비 2점 이상의 개선)이다.
주요 결과를 보면 유도 기간 내 임상 반응을 달성한 환자 중 52주차에 피부 악

화를 경험하지 않을 확률은 시빈코 200mg 및 시빈코 100mg가 위약 대비 유의하게 높게 나타났다(P<0.0001). IGA 0/1 반응을 소실한 환자의 비율은 시빈코 투여군에서 위약군 대비 유의하게 높게 나타났다(P<0.0001).

① 유지 기간 동안 구제요법이 필요한 반응의 소실
유지 기간 종료 시점에 악화를 경험한 누적 확률은 abrocitinib 200 mg, 100 mg, 위약군에서 각각 18.9%, 42.6%, 80.9%이었다. 연구 52 주차의 악화 위험은 위약 대비 abrocitinib 200 mg 및 100 mg 에서 유의하게 낮았으며(각각 p<0.0001), abrocitinib 200mg 은 위약대비 악화의 위험을 90% 감소시켰고, abrocitinib 100mg 은 위약대비 73% 감소시켰다.

② 유지 기간 동안 IGA 0/1 반응의 소실
2차 평가변수인 유지기간 종료시점의 IGA 0/1 반응을 소실할 누적확률은 시빈코 200mg 55.1%, 시빈코 200mg 71.2%, 위약 92.8%로 위약군 대비 유의하게 낮았다(P<0.0001).

③ 구제 치료 중 EASI-75 반응 회복률
유지요법 치료 중 구제치료가 필요한 악화(유지기간 동안 새로운 IGA 점수 2점 이상, 12주차 EASI 반응을 50% 이상 상실로 정의)가 발생한 351 명의 환자 대상 시빈코 200mg과 국소요법으로 12주간 구제치료 결과, 치료 중단군(위약) 91.8%, 용량 감량군(시빈코 100mg) 74.5%, 용량 유지군(시빈코 200mg) 55.0%의 환자에서 EASI-75 반응이 회복되었다.

**JADE TEEN**

이 연구는 이전 국소치료에 반응이 없거나 전신요법이 필요한 12~17세의 청소년 중증-중등도 아토피피부염 환자 285명(SAF 기준; 아브로시티닙 200mg 94명, 아브로시티닙 100mg 95명, 위약군 96명)을 대상으로 진행됐다. 중등증 - 중증 아토피 피부염 환자군 대상 아브로시티닙 200mg, 아브로시티 닙 100mg, 위약과 국소요법을 병용, 12주간 1:1:1 무작위 배정됐다.

1차 평가변수는 12주차 IGA 반응(임상반응종합평가 (IGA, Investigator's Global Assessment) 0 또는 1점이고, 베이스라인 대비 2점 이상의 개선)과 12주차 EASI-75 반응 (습진 중증도 평가지수 기준(EASI, Eczema Area and Severity Index) 75% 이상의 개선)이다. 2차 평가변수는 2, 4, 12주차 PP-NRS 반응(최대 소양증 등급평가(PP-NRS, Peak Pruritus Num erical Rating Scale)4점 이상의 개선)과 12주차 PSAAD 종합 점수의 베이스라인 대비 최소 제곱 평균 변화이다.

주요 결과를 보면 아토피 피부염의 12주

차 임상반응종합평가(IGA) 반응 결과, 100, 200mg 두 용 량 모두에서 위약군 대비 유의하게 높은 결과 확인했고(P 〈 0.05), 습진 중증도 평가지수 기준 75% 이상 개선 달성 환자 비율(EASI-75) 결과, 12 에서 두 용량 모두 위약군 대비 유의하게 높은 결과 확인했다(200mg vs placebo P〈0.0001, 100mg vs placebo P=0.0002). 2주차 최대 소양증 등급평가(PP-NRS) 기준 4점 이상 개선 달성 환자 비율(PPNRS4)에서 두 용량 모두 위약군 대비 유의하게 높은 PP-NRS4 반응 달성률 확인했다(시빈코 200mg vs placebo P〈0.0001, 시빈코 100mg vs placebo P=0.0119).

① 임 상 반 응 종 합 평 가 ( I G A , Investigator's Global Assessment)
1차 평가변수로 12 주차 IGA 반응(IGA 0 또는 1점이고, 베이스라인 대비 2점 이상의 개선)을 달성한 환자의 비율로 피부증상 개선 효과를 평가했다. 12주차 IGA 반응 달성 환자 비율은 시빈코 200mg 46.2%, 시빈코 100mg 41.6%, 위약 24.5%로 위약대비 유의하게 높았다(P〈0.05).

② 습진 중증도 평가지수 기준(EASI, Eczema Area and Severity Index)
1차 평가변수 EASI-75 반응(베이스라인 대비 EASI 점수 75% 이상 개선)으로 피부증상 개선효과를 평가했다. 12 주차에 EASI-75 반응을 달성한 환자의 비율은 시빈코 200mg 72.0%, 100mg 68.5%로 위약군 41.5% 대비 유의하게 높았다(200mg vs placebo P〈0.0001, 100mg vs placebo P=0.0002). 시빈코 투여군에서 위약대비 유의하게 높은 EASI-75 반응률을 통해 시빈코의 피부증상 개선 효과를 확인하였다.

③ 최대 소양증 등급평가(PP-NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Scale) 기준 4 점 이상 개선 비율(PP-NRS4)
2차 평가변수로 PP-NRS4 반응(베이스라인 대비 PP-NRS 4점 이상의 개선)으로 가려움증 개선 효과를 평가하였다. 2주차 PP-NRS 반응 달성 환자의 비율은 시빈코 200mg 38.6%, 시빈코 100mg 27.2%, 위약 12.6%로 나타났으며, 시빈코 200mg, 100mg 위약군 대비 유의하게 높은 PP-NRS4 반응 달성률을 보였다(시빈코 200mg vs placebo P〈0.0001, 시빈코 100mg vs placebo P=0.0119). 첫 투여 후 2일 내에 시빈코 200mg 과 위약군 간의 PP-NRS 점수 차이가 관찰되었다.