BIEN
ANIMAL MEDICAL CENTER

<병원제공용> 자료는 수의사 선생님들께서
진료에 참고될 자료를 선별하여 정보를 제공해 드리는 것을 목적으로 합니다.
자료 내용 수정 및 2차 가공, 배포를 금지합니다.

비엔동물전문의료센터
피부클리닉

아토피 신약 젠렐리아(ilunocitinib)와 아포퀠(oclacitinib)의 효능과 안전성 비교

11

비엔 피부 클리닉 월간지 25년 11월호

Received: 31 July 2024 | Accepted: 19 December 2024
DOI: 10.1111/vde.13319

ORIGINAL ARTICLE

Veterinary Dermatology

Comparative efficacy and safety of ilunocitinib and oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with atopic dermatitis

Sophie Forster[1] | Annette Boegel[2] | Simona Despa[3] | Candace Trout[3] | Stephen King[3]

젠렐리아(Zenrelia; Ilunocitinib)는 엘랑코 (Elanco)에서 개발한 신약으로 oclacitinib과 유사하게 JAK-STAT 경로를 차단하여 아토피성 피부염 관련 소양감을 조절하는 JAK 억제제입니다. 젠렐리아는 미국에서 24년도에 출시되어 처방되고 있으나 아직 국내에서는 사용할 수 없습니다. 아포퀠처럼 몇 년 내로 국내에서도 출시될 가능성이 높을 것이라 생각되며, 이번 월간지에서는 젠렐리아를 아포퀠과 비교한 논문을 소개하고자 합니다.

1. 소개

개의 아토피 피부염은 다양한 사이토카인에 의해 매개되는 복잡한 염증 및 알레르기성 면역반응을 포함하며, 사이토카인의 상당수는 Janus kinase-signal transducer and activator of transcription (JAK-STAT) 경로를 통해 신호를 전달합니다. JAK 억제제는 개 아토피성 피부염과 관련된 소양감을 조절하는 데 있어 안전하고 효과적인 것으로 입증되었습니다.

oclacitinib은 2013년 유럽에서 허가된 최초의 수의용 JAK 억제제이며, 2주간 1일 2회 투여 후 1일 1회로 빈도를 감량해야 합니다. oclacitinib은 아토피성 피부염의 치료를 혁신적으로 변화시켰으나 여전히 1/3의 개에서 임상증상이 충분히 조절되지 않아 새로운 치료제에 대한 필요성이 지속적으로 존재했습니다.

개 아토피성 피부염 치료 약물의 효능을 평가하는 임상시험에서 치료 성공을 기준치 대비 PVAS 점수가 2점 이상 감소 또는 CADESI-04 점수가 50% 이상 감소한 경우입니다. 이에 더해 ICADA (International Committee of Allergic Diseases of Animals,)에서는 질병의 중증도가 최소 수준으로 감소하여 개의 일상생활에 영향을 미치지 않는 상태로 정의되는 임상적 관해에 도달하는 것의 중요성을 강조하였으며, 아토피성 피부염 개의 경우 임상적 관해는 정상 개의 범위인 PVAS<2, CADESI-04 <10으로 정의됩니다.

본 연구는 JAK1, JAK2 및 TYK2에 대해 in vitro 상 높은 억제 효과를 보이는 새로운 JAK 억제제인 ilunocitinib의 1일 1회 투여 시 효능과 안전성을 확인하는 것을 목적으로 하였으며, 치료 성공에 대한 포괄적인 평가를 수행하기 위해 임상적 관해 기준을 함께 평가하였습니다. oclacitinib은 ilunocitinib과 유사한 작용 기전을 가지며, 동일한 적응증에 대해 승인된 약물이기 때문에 양성 대조군으로 선택되었습니다.

2. 재료 및 방법

독일, 헝가리, 아일랜드, 포르투갈의 25개 수의학 병원에서 아토피성 피부염으로 진단된 개를 대상으로 진행하였습니다. 처음 56일간은 prospective, double-blinded, randomised, positivie-field 연구로 설계되었으며, ilunocitinib과 oclacitinib을 비교하여 치료 효능 및 안전성을 평가하였습니다. 연구가 진행되며 프로토콜이 수정되어 선택적 연장 단계가 추가되었으며, 동일한 치료군에서 총 112일간 연구에 지속 참여하여 ilunocitinib의 장기 투여 시 효능 및 안전성에 대한 추가 데이터를 수집하였습니다.

품종이나 성별에 관계 없이 12개월령 이상이고, 체중이 3kg 이상인 경우, 아토피성 피부염 외 전반적으로 건강하고, 연구에 영향을 줄 수 있는 심각한 전신 질환이 없는 경우 참여 가능했습니다. 또한 PVAS 6/10 이상, CADESI-04 점수가 중등도의 병변을 의미하는 최소 35점 이상의 경우를 대상으로 진행하였습니다.

ilunocitinib은 0.6-0.8mg/kg, 하루 1회, oclacitinib은 0.4-0.6mg/kg, 14일차까지 하루 2회, 이후 하루 1회 투여 진행하였습니다.

3. 결과

총 338마리의 개 중 ilunocitinib 투여군과 oclacitinib 투여군에 각각 169마리씩 배정되었으며, 평균 연령 5.5살, 평균 19.1kg 였습니다. 이 중 ilunocitinib 투여군 75마리, oclacitinib 투여군 79마리, 총 154마리의 개가 56일차까지 연구에 참여했습니다.

4. 효능 분석

소양감-PVAS

치료 시작 7일동안 ilunocitinib 투여군과 oclacitinib 투여군 모두 **평균 PVAS**가 약 절반 수준으로 빠르게 감소했으며, 14일차까지 지속적으로 개선되었습니다. 28일차에서 oclacitinib 투여군에서 PVAS가 소폭 증가한 반면, ilunocitinib 투여군에서는 PVAS 점수가 지속적으로 개선되었습니다. 28일차부터 112일차까지 ilunocitinib 투여군의 평균 PVAS 점수가 oclacitinib 투여군보다 유의하게 낮았습니다. (Figure 1.)

또한 **PVAS가 ≥50% 감소한 개체의 비율**은 28일차 이후부터 ilunocitinib 투여군에서 더 높았으며, 84일차에서 ilunocitinib 투여군의 90%가 50% 감소를 달성한 반면, oclacitinib 투여군에서는 72%였습니다. PVAS가 기저치 대비 ≥2.0 cm 감소한 개체의 비율도 유사한 결과를 보였습니다.

소양감의 임상적 관해(PVAS < 2)에 도달한 개체의 비율 또한 14일차 이후부터 ilunocitinib 투여군에서 더 높았으며, 112일차에서 ilunocitinib 투여군의 77%가 임상적 관해 상태에 도달한 반면, oclacitinib 투여군은 53%였습니다. (Figure 2.)

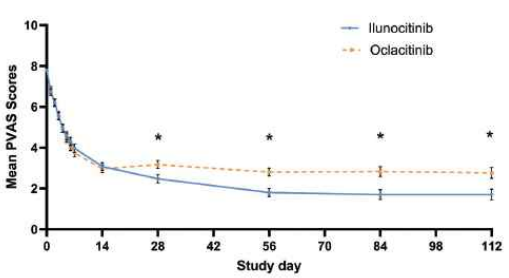

Figure 1. 투약 기간에 따른 PVAS 점수의 평균
*통계적으로 유의함을 시사

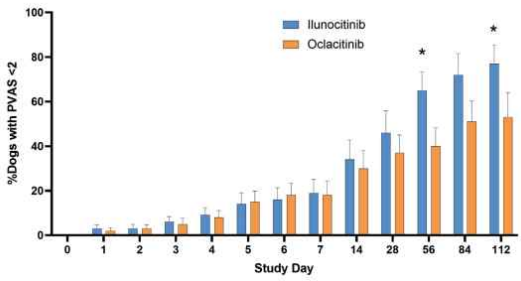

Figure 2. PVAS 점수가 2점 미만인 개의 비율

피부 병변 점수-CADESI-04

치료 시작 14일동안 ilunocitinib 투여군과 oclacitinib 투여군 모두 **평균 CADESI-04 점수**가 절반 이하로 급격히 감소했습니다. 그러나 28일차부터 112일차까지는 ilunocitinib 투여군의 평균 점수가 oclacitinib 투여군보다 유의하게 낮았습니다. (Figure 3.)

CADESI-04 점수가 ≥50% 감소한 개체의 비율은 14일차까지 두 투여군이 유사했습니다. 그러나 28일차부터 112일차까지는 ilunocitinib 투여군의 94%-97%, oclacitinib 투여군에서는 85%-88%였으며, 28일차와 56일차에서 그 차이가 통계적으로 유의했습니다.

피부 병변의 임상적 관해(CADESI-04<10)에 도달한 개체의 비율은 D56 이후부터 ilunocitinib 투여군이 oclacitinib 투여군보다 수치상 더 높았으나 (43%-69% vs. 37%-64%). 통계적으로 유의하지는 않았습니다.

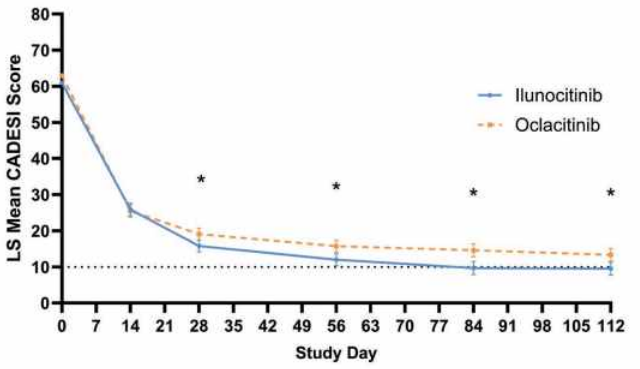

Figure 3. 투약 기간에 따른 CADESI-04 점수의 평균.
10점에 그어진 점선은 피부 병변의 임상적 해소를 나타내는 기준.
*통계적으로 유의함을 시사

5. 치료에 대한 보호자 및 연구자 평가

14일차부터 112일차까지 두 치료군 간 보호자 평가 치료 반응 (ORTT) 및 연구자 평가 치료 반응 (IRTT) 비교 결과 D14일차에서는 유사했으나 이후 모든 시점에서 ilunocitinib 투여군의 점수가 oclacitinib 투여군보다 유의하게 높았습니다.

	ORTT-VAS			IRTT-VAS		
Study day	Ilunocitinib LS mean (SE)	Oclacitinib LS mean (SE)	*p*-value I versus O	Ilunocitinib LS mean (SE)	Oclacitinib LS mean (SE)	*p*-Value I versus O
14	7.22 (0.211)	7.14 (0.213)	0.742	7.26 (0.191)	7.37 (0.193)	0.592
28	7.90 (0.211)	7.04 (0.213)	**<0.001**	8.26 (0.192)	7.51 (0.193)	**<0.001**
56	8.56 (0.214)	7.50 (0.214)	**<0.001**	8.80 (0.197)	7.83 (0.197)	**<0.001**
84	8.53 (0.256)	7.51 (0.252)	**<0.001**	8.88 (0.231)	7.97 (0.227)	**<0.001**
112	8.70 (0.254)	7.77 (0.252)	**0.002**	8.92 (0.230)	8.06 (0.229)	**0.002**

Table 4. Owner-assessed response to treatment (ORTT－VAS) score and investigator response to treatment (IRTT－VAS) score

6. 안전성

신체 검사	호흡수, 심박수, 직장 체온 및 체중을 포함한 신체검사상 두 치료군 모두 이상 소견을 보이지 않았습니다.
혈액 검사	두 치료군 모두 혈청 화학 검사상 임상적으로 유의미한 변화는 없었습니다. 다만 대부분 평균값은 정상 범위 내였으나 초기 28일 동안 두 치료군 모두에서 백혈구 수가 유사하게 감소하는 양상이 관찰되었습니다. 이러한 감소는 주로 호중구와 호산구에서 나타났으며, 단핵구에서는 그 정도가 상대적으로 경미했습니다.
병용 치료	ilunocitinib 투여군 41마리와 oclacitinib 투여군 31마리에서 구충제, 백신, 항생제, 항진균제, NSAIDs, 귀 세정제, 진정제/마취제 및 보조제 등이 병용되었으며, 두 치료군 모두에서 의약품 간의 약물 상호작용은 관찰되지 않았습니다.
부작용	112일의 연장된 연구 기간 동안 이상 반응을 모니터링했으며 개체당 발생 빈도를 계산했으며, 전체 발생 빈도는 두 치료군이 유사했습니다. 소화기 증상, 구토와 설사가 가장 흔하게 관찰되었으며, ilunocitinib 투여군에서 13.6%, oclacitinib 투여군에서 10.7%를 보였습니다. 이 외 전신 증상 (각각 5.3%, 7.1%)과 피부 증상 (각각 5.9%, 3.6%) 순으로 이상 반응을 보였습니다. 부작용 대부분은 연구자에 의해 치료와의 관련 가능성이 있는 것으로 평가되었습니다. 임상적으로 의미 있는 검사실 이상 소견은 두 치료군 모두에서 총 6건 (3.6%) 보고되었으며, 이들 중 대부분은 치료 관련 가능성 혹은 불명으로 평가되었습니다. 중대한 이상 반응은 총 4건 보고되었으며, 치료와의 관련성은 가능성 낮음 또는 불명으로 평가되었습니다. 이 중 3건은 oclacitinib 투여군에서 발생하였으며 (교통사고, 간염, 유선 종양), 1건은 ilunocitinib 투여군에서 발생했습니다 (seminoma).

7. 토의

연구 결과 ilunocitinib을 하루 1회 (0.6-0.8mg/kg) 투여했을 때 매우 효과적이었습니다. ilunocitinib은 빠른 효과 발현을 보였으며, 첫 14일 동안 소양감 및 피부 병변 점수 감소에 있어 oclacitinib 하루 2회 투여와 거의 결과를 보였습니다. 그러나 14일차 이후 oclacitinib이 하루 1회 투여로 변경되면서 ilunocitinib 투여군은 모든 평가 시점과 소양감 지표에서 유의하게 더 우수한 개선을 보였습니다.

이전 보고에서도 oclacitinib의 투여 빈도가 줄어들며 소양감이 증가하는 rebound effect가 보고된 바 있으며, 마우스 모델에서 소양감 관련 사이토카인의 전사 증가와 관련성이 제시되었습니다. 반면 ilunocitinib 투여군에서는 일관된 하루 한 번 투여로 평균 소양감 점수가 지속적으로 감소했습니다. 본 연구에서 oclacitinib의 rebondn effect가 두드러지지 않았음에도 불구하고, oclacitinib의 투여 빈도가 줄어든 14일차부터 두 치료군 사이 뚜렷한 차이가 나타나 ilunocitinib 투여군에서 28일차 이후 평균 PVAS가 더 낮았으며, PVAS가 ≥50% 감소한 개체의 비율, 소양감의 임상적 관해(PVAS < 2)에 도달한 개체의 비율이 유의하게 높았습니다.

피부 병변 또한 두 치료군에서 빠르게 개선되어 14일차까지 평균 CADESI-04 점수가 절반 이하로 감소하였습니다. 소양감 점수와 마찬가지로 oclacitinib 투여 빈도가 감소한 이후 ilunocitinib 투여군의 평균 점수가 유의하게 낮았습니다. 피부 병변 점수가 빠르고 지속적으로 개선된 데에 2가지 주요한 이유가 있을 것으로 생각됩니다. 첫 번째로 소양감의 빠른 감소로 긁는 것에 의한 기계적 피부 손상이 줄어 피부가 회복될 수 있었으며, 두 번째로 ilunocitinib이 in vitro 상에서 JAK1, JAK2 및 TYK2를 강력하게 억제하는 것으로 확인되어 in vivo에서도 아토피성 피부염에 관여하는 여러 염증성 사이토카인의 신호 전달을 감소시킬 가능성이 높습니다. 이러한 빠르고 지속적인 피부 병변의 개선은 ilunocitinib이 항염증 효과를 지니고 있음을 시사합니다.

'임상적 관해'는 질병의 중증도가 개의 일상 생활에 유의미한 영향을 미치지 않는 상태로 정의되며, 치료 성공을 평가하는 중요한 지표입니다. 본 연구에서는 PVAS<2, CADESI-04 < 10을 임상적 관해의 기준으로 삼았습니다. 소양감에 대해 ilunocitinib 투여군의 3/4 이상이 임상적 관해에 도달하여 정상견과 유사한 수준의 소양감으로 회복되었습니다. 피부 병변에 대해서도 통계적으로 유의하지는 않으나 56일차 이후 oclacitinib보다 임상적 관해에 도달한 비율이 더 높았으며, 112일차에는 ilunocitinib 투여군의 69%, oclacitinib 투여군의 64%가 임상적 관해에 도달하였습니다. 이는 ilunocitinib과 일반적인 JAK 억제제의 항염증 효과를 보여주는 결과입니다.

치료의 성공 판단에 있어 보호자와 연구자의 종합적인 평가를 고려하는 것이 중요합니다. 14일차 이후 모든 시점에서 ilunocitinib 투여군의 RTT 점수가 oclacitinib 투여군보다 유의하게 높게 평가되었습니다. 지속적인 임상증상은 환자 뿐만 아니라 보호자에게도 많은 영향을 주기 때문에 기존 oclacitinib 치료에서 보고된 바와 유사하게, ilunocitinib의 높은 RTT 평가는 ilunocitinib이 반려견 뿐 아니라 보호자의 삶의 질 향상에도 기여할 수 있음을 시사합니다.

ilunocitinib은 제시된 투여 요법에 따라 사용했을 때 양호한 내약성을 보였습니다. 연구 기간 동안 신체 검사 및 혈청 화학 검사상 유의미한 이상 소견은 확인되지 않았습니다. 두 치료군 모두에서 호중구, 호산구 감소에 기인한 백혈구 감소가 보고되었으나 대부분 정상 범위 내에 있었습니다. 이전의 JAK 억제제 연구에서도 보고된 바 있으며, 본 연구에서 관찰된 변화 역시 기존 보고와 유사한 수준이었습니다.

가장 흔하게 보고된 이상 반응은 소화기계 이상(예: 구토, 설사)이었으며, 그 다음으로 전신 증상과 피부 증상이 뒤를 이었습니다. 이러한 이상 반응은 이미 시판 중인 JAK 억제제에서도 보고된 바 있는 유사한 유형의 부작용입니다.

본 연구는 ilunocitinib이 여러 효능 평가에서 oclacitinib과 비교하여 우수한 임상적 결과를 보였으며, 일관된 1일 1회 투여 요법은 투약 일정이 변경되는 약제에 비해 보호자의 부담을 줄여줄 수 있습니다.

8. 마무리

JAK에는 JAK-1, JAK-2, JAK-3 그리고 TYK-2, 4 종류가 있습니다. JAK-1은 염증 과정과 연관이 있으며, JAK-2, JAK-3, TYK-2는 세포 분화 및 조혈 작용에 관여합니다. 아포퀠은 주로 염증과 관련된 JAK-1을 선택적으로 억제하여 소양감 및 염증을 조절하게 됩니다. 반면 젠렐리아는 JAK-1을 비롯하여 JAK-2, TYK-2를 억제하는 약물입니다. 이는 본 논문에서와 같이 더 빠르고, 지속적인 효능을 보일 수 있으나 더 넓은 범위의 면역 작용에 영향을 줄 가능성이 있습니다. 실제로 아포퀠과 달리 백신 접종 전 최소 28일, 최대 3개월, 접종 후 최소 28일간의 휴약기간을 권고하고 있습니다. 본 논문에서는 두 약물에서 유사한 수준의 경미한 백혈구 감소를 보였으나 약물 기전 및 백신 권고 사항 등을 종합했을 때 개인적으로 부작용 관련하여 조금 더 주의 깊은 모니터링이 필요할 것으로 생각됩니다.