

## Drug Safety Report

# 두필루맵과 JAK 억제제의 안전성 정보 비교

대한약사회 지역의약품안전센터

### 개요

아토피피부염은 가려움, 통증, 수면장애, 불안, 우울 등을 유발하는 만성 염증성 피부질환으로 대개 난치성이므로 환자 본인 및 가족 전체의 삶의 질에 큰 영향을 미칠 수 있다. 증상을 완화시키는 약물로 국소·전신 스테로이드 제제, 항히스타민제, 면역억제제 등이 사용되어 왔으나 약물 이상반응 및 내성 문제로 장기 사용이 어렵거나 적절한 효능이 나타나지 않는 경우가 많았다. 최근 등장한 생물학적 제제 두필루맵(dupilumab, 듀피젠트프리필드주<sup>®</sup>)과 JAK 억제제 계열의 소분자 제제들[바리시티닙(baricitinib, 올루미엔트<sup>®</sup>), 유파다시티닙(upadacitinib, 린버크서방정<sup>®</sup>), 아브로시티닙(abrocitinib, 시빈코정<sup>®</sup>)]로 인해, 기존 치료제로 조절이 안되는 중등도~중증의 아토피피부염 환자들의 기대감이 커지고 있다. 두필루맵과 JAK 억제제의 안전성에 대해 알아보려고 한다.

### 키워드

아토피피부염, 두필루맵, JAK 억제제, 바리시티닙, 유파다시티닙, 아브로시티닙

## 두필루맵과 JAK 억제제의 안전성 정보

### 1. 배경

2018년 3월 국내 허가를 받은 두필루맵은 IgG4 인간단일클론항체로서 IL-4R $\alpha$  서브유닛에 결합하여 IL-4와 IL-13의 신호전달을 억제한다. 두필루맵에 의해 IL-4R $\alpha$ 이 차단되면 전염증성 사이토카인, 케모카인, 산화질소 및 IgE의 방출 등 IL-4, IL-13 사이토카인 유도성 염증 반응이 억제된다. 아토피피부염의 면역 반응에서는 주로 IL-4와 IL-13이 면역 활성화를 유도하므로 두필루맵은 아토피피부염의 효과적인 치

료제로 자리 잡게 되었다.

그러나 아토피피부염의 면역 기전에 IL-4와 IL-13만 관여하는 것은 아니므로 두필루맵에 반응하지 않는 아토피피부염도 존재하며 두필루맵 치료 환자의 약 4~14%는 아토피피부염의 악화(5%), 결막염(3%) 등의 이유로 치료를 중단하게 된다.

이에 보다 광범위하게 염증성 사이토카인의 신호전달을 저해하는 경구 소분자 제제인 JAK (Janus kinase) 억제제가 새롭게 조명되기 시작하였다. JAK 억제제는 여러 사이토카인의 신호전달을 동시에 저해하는 만성 염증질환 치료제로서 류마티스 관절염 치료에 사용되어 왔다. JAK 억제제는 JAK-STATs (signal transducers and activators of transcription) 경로를 차단하여 염증성 사이토카인의 신호전달을 저해하고 혈청 IgG, IgM, IgA 및 C반응단백(C-reactive protein, CRP; 감염이나 염증 시작 후 수 시간 내에 생성되는 급성기 반응물질)을 감소시킨다. 국내에서는 바리시티닙이 2021년 5월 아토피피부염 치료제로 허가 받았으며 2021년 10월 유파다시티닙, 11월 아브로시티닙이 허가를 받았다.

미국 FDA는 2021년 9월 JAK 억제제의 안전성 문제로 인해 아토피피부염에 대한 허가 승인을 연기하였으나, 2022년 1월 '생물학적 제제를 포함한 다른 약물로 질환이 조절되지 않거나 이러한 요법을 사용할 수 없는 환자에게 한정'하여 유파다시티닙과 아브로시티닙을 허가하였다. 한편 FDA는 JAK 억제제 약물들에 대해 '심각한 감염, 주요 심혈관 사건, 악성 종양, 혈전 등에 관한 강력한 블랙박스 경고'를 지시하여 그 사용에 주의를 기울일 것을 당부하였다.

## 2. 두필루맵의 이상반응

두필루맵의 이상반응 중에서는 면역원성(immunogenicity), 피부 반응, 눈 반응을 살펴볼 필요가 있다. 그 외에 국소적인 주사 부위 반응(6~18%), 구강 단순포진 감염(4%), 관절통(3%), 호산구 증가증((3%), 위염(2%), 불면증(1%) 등이 나타날 수 있다.

### 1) 면역원성(immunogenicity)

두필루맵은 면역원성을 가지며 그 결과 항체(5~16%, 중화항체 2~5%)가 생성될 수 있는데 특히 혈중 농도가 낮은 경우 발생 가능성이 증가한다. 예를 들어 투여 간격이 길어지거나 반복적으로 중단/재개하는 경우 면역원성 발생률이 증가할 수 있다.

## 2) 안면홍조 등 피부 이상반응

두필루맵 투여 후 두드러기, 혈관 부종, 발진, 결절성 홍반, 다형홍반, 탈모, 건선, 안면홍반 등의 피부 반응이 나타날 수 있으며 이는 용량과 관계없이 즉각적인(투여 1시간 내) 과민반응 형태로 나타나지만, 안면이나 목의 홍반은 치료 시작 후 평균 11주에, 원형 탈모는 48시간~28개월까지 넓은 범위에 걸쳐 보고되었다.

특히 안면홍조는 임상시험보다 실제 임상 현장에서 발생률이 높게 나타났으며(약 10.6%) 약물 시작 2개월 후 가장 많이 나타났다. 안면홍조의 진단명은 지루성 피부염, 알레르기성 접촉 피부염, 주사(rosacea) 등이 있으나 얼굴의 아토피피부염이 제대로 조절되지 않아 나타나는 경우가 대부분이다.

## 3) 결막염 등 눈 이상반응

두필루맵 투여 후 눈 이상반응은 주로 결막염(2~10%), 안검염, 눈 가려움증(1%), 안구건조증 등을 포함한 안구 표면의 장애로 나타나며 대부분 경증에서 중등도였다. 80% 정도는 두필루맵을 지속적으로 투여함에도 증상에서 회복되었으나 중증의 반흔성 안검결막염(cicatrizing blepharoconjunctivitis) 등 심각한 사례도 보고된 바 있다. 기전은 불명확하나 안구에서 두필루맵에 의해 사이토카인이 감소한 결과 모낭충 진드기 증식에 좋은 환경을 제공하였을 것이라는 가설과 눈에서 IL-17 매개 염증, 호산구증가증 등이 나타남에 따라 발생한 결과라는 가설 등이 제시되고 있다. 그 외 전신의 IL-13 억제에 의해 간접적으로 결막의 술잔세포(goblet cells)에서 뮤신(mucin) 생산이 감소하여 염증이 유발된 것이라는 이론도 있다. 과거 결막염 병력이 있거나 표층점상각막염(superficial punctate keratitis), 눈꺼풀 습진, 식품 알레르기 병력, IgE 혈청 수준>1,000 kU/L 등을 동반한 안구건조증 환자에게서 약물 유발성 결막염 발병 위험이 증가하였고, 발생 시기는 치료 시작 2주~4개월 후까지 다양하게 나타났다.

## 3. JAK 억제제의 이상반응

JAK 억제제의 3상 임상시험에서 보고된 이상반응은 혈중 CPK (creatine phosphokinase) 증가, 비인두염, 여드름, 상부 호흡기 감염, 두통, 단순포진(herpes simplex) 등이었다. 이후 FDA는 시판 후 안전성 조사 결과에 의해 다음 [표 1]과 같이 5가지 항목에 대한 강력한 블랙박스 경고를 지시하였다.

표 1. JAK 억제제에 대한 FDA의 블랙박스 경고

항목	내용
심각한 감염	<p>JAK 억제제 치료 환자에서 입원, 사망으로 이어질 수 있는 심각한 감염 발생 위험이 증가할 수 있다. 단순포진, 대상포진, 폐렴 등이 발생할 수 있으며 감염 발생 시 약물을 중단하고 감염을 치료해야 한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 활동성 결핵: 치료 전과 도중, 잠복결핵 검사를 실시하고, 시작 전 잠복결핵을 치료해야 한다. 모든 환자에 대해 결핵 모니터링을 실시해야 한다.</li> <li>· 침습성 진균 감염[크립토크쿠스증(cryptococcosis), 폐포자충증(pneumocystosis) 포함]: 국소적이기보다 상당한 면적에 널리 분포하는 파종성(disseminated)으로 나타날 수 있다.</li> <li>· 박테리아, 바이러스(대상포진 포함) 및 다른 기회 감염성 병원체에 의한 감염</li> </ul> <p>감염이 있는 환자의 경우 JAK 억제제 사용을 피한다. 만성·재발성 감염이 있는 환자 및 풍토성(endemic) 결핵·진균 감염이 높은 지역에 거주·여행 경험이 있는 환자에게 JAK 억제제 투여를 시작할 경우 위험편익분석을 신중하게 실시해야 한다.</p> <p>대상포진, 단순포진 등을 포함한 바이러스 재활성화 가능성이 있다. 대상포진 발생 시 투여를 중단한다. 활동성 B형·C형 간염 환자에게는 JAK 억제제 사용을 권하지 않으며, B형 간염 바이러스 재활성화에 대한 모니터링이 필요하다.</p>
사망률	<p>1개 이상의 심혈관 위험 인자가 있는 50세 이상의 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 대규모 무작위 시판 후 안전성 연구 결과에서 JAK 억제제와 TNF 차단제를 비교하였을 때, JAK 억제제 투여군에서 심혈관계 관련 돌연사를 포함하여 모든 원인에 의한 사망률이 더 높게 나타났다.</p>
악성종양	<p>비흑색종피부암(non-melanoma skin cancer, NMSC)이 보고된 바 있으며 림프종 및 기타 악성 종양이 나타날 수 있다. 특히 피부암 위험이 증가된 환자에 대해 정기적인 피부 검사를 수행하도록 한다. 햇빛과 자외선 노출을 최소화하고 자외선 차단제를 광범위하게 사용하는 것이 좋다. 현재 또는 과거의 흡연자는 JAK 억제제 투여 시 TNF 차단제 투여군에 비해 폐암 발병률이 높게 나타났다.</p>
주요 심혈관계 이상반응	<p>1개 이상의 심혈관 위험 인자가 있는 50세 이상의 류마티스 관절염 환자에게 JAK 억제제를 투여하였을 때 TNF 차단제 투여군에 비해 더 높은 비율의 주요 심혈관계 사건(심혈관계 관련 사망, 심근경색, 뇌졸중 등)이 나타났다. 특히 현재 또는 과거의 흡연자에게서 위험이 추가로 증가하며 심근경색, 뇌졸중 등을 경험한 환자는 JAK 억제제 투여를 중단하도록 한다.</p> <p>JAK 억제제 치료를 시작하거나 지속하기 전, 개별 환자의 위험편익분석을 실시하는 것이 좋다.</p>
혈전증	<p>JAK 억제제 투여군에서 심부정맥혈전증(deep vein thrombosis, DVT), 폐색전증(pulmonary embolism, PE) 등이 보고된 바 있다. JAK 억제제는 DVT, PE, 동맥혈전증을 포함한 혈전증과 관련이 있으며 이러한 이상반응은 대부분 심각했고 일부는 사망에 이르기도 하였다.</p>

그 외에 JAK 억제제 투여 후 위장관 천공이 보고된 바 있으므로 게실염(diverticulitis) 병력 등 위장관 천공 위험이 높은 환자에게 주의하여 사용해야 하며 가역적인 림프구감소증, 호중구감소증, 빈혈 등 혈액학적 독성이 나타날 수 있다. 또한 간효소(ALT, AST) 상승이 나타날 수 있으므로 간기능 모니터링이

필요하다. LDL, HDL 및 총 콜레스테롤 증가가 관찰된 바 있으므로 지질 모니터링을 하는 것이 좋다.

#### 4. 두필루맵과 JAK 억제제의 안전성 비교

JAK 억제제는 경구투여가 가능하고 더 넓은 범위의 사이토카인 신호전달 경로를 억제하며 개시(onset)가 빠르므로 효능면에서 더 우수할 수 있다. 그러나 악성종양, 중증 신기능 장애, 색전증·혈전증, 심혈관 질환 등 특정 합병증이 있는 환자에게 사용해서는 안 된다.

두필루맵은 혈액 모니터링이 필요하지 않고 피부 감염 위험이 낮으므로 포진, 습진 등 피부 감염 환자에게 적합하다. 그러나 혈중 농도가 낮을 때 면역원성 발생 위험이 증가하므로 경제적 이유 또는 계절적 발적으로 인해 약물을 단기간 사용하고자 하는 환자의 경우 JAK 억제제를 사용하는 것이 적합하다. 또한, 두필루맵에 의한 중증 결막염이나 안면홍조 등으로 고통받는 환자의 경우에도 JAK 억제제로 변경하는 것이 좋다.

아브로시티닙 투여군에서 오심, 여드름, 대상포진, 혈소판감소증 등이 용량 의존적으로 높게 나타났다. 특히 JAK 억제제에서 감염 위험이 증가하므로 유의해야 하며 유포다시티닙 투여군 중 40세 환자가 인플루엔자 관련 기관지 폐렴(bronchopneumonia)으로 사망한 사례도 있었다.

참고로 두 계열의 제제 모두에서 필요한 예방 접종은 치료 시작 전 마치도록 하며 투여 환자에게 생백신 사용은 피해야 한다.

아토피피부염은 만성적인 전신 면역 질환이므로 약물을 장기간 투여해야 하는 경우가 많다. 두필루맵, JAK 억제제 등의 장기 안전성을 입증하기 위해서는 더 많은 연구가 필요하다.

## 약사 Point

- 두필루맵 투여 후 결막염, 국소적인 주사 부위 반응, 안면홍조 등이 흔하게 나타날 수 있다. 결막염은 대체로 경증으로 나타나며 80% 정도는 지속적인 투여 시에도 회복된다
- 두필루맵은 혈중 농도가 낮을 때 면역원성 발생 위험(항체 생성)이 증가하므로 일시적으로 치료가 필요한 경우 두필루맵 보다 JAK 억제제를 사용하도록 한다.
- 미국 FDA는 JAK 억제제보다 두필루맵을 먼저 사용하도록 허가하였으며 JAK 억제제에 대해 '심각한 감염, 사망률, 악성종양, 주요 심혈관계 이상반응, 혈전증' 등의 내용을 담은 블랙박스 경고를 지시하였다. 따라서 해당 위험이 있는 환자에게는 주의해야 한다.
- JAK 억제제 투여 시 잠복결핵이나 B형 간염 등 감염, 혈액학적 독성, 간기능, 지질 프로파일 등에 대한 모니터링이 필요하다.

## 참고문헌

1. "Dupixent FDA Approval History", Drugs.com, last modified Nov 8, 2021, accessed Apr 29, 2022, <https://www.drugs.com/history/dupixent.html>
2. "U.S. FDA Approves Pfizer's CIBINQO® (abrocitinib) for Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis", Pfizer, last modified Jan 14, 2022, accessed Apr 29, 2022, <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/us-fda-approves-pfizers-cibinqor-abrocitinib-adults>
3. "Efficacy and safety of lowering dupilumab frequency for AD", last modified Jan 6, 2020, accessed Apr 29, 2022, <https://www.mdedge.com/dermatology/article/214995/atopic-dermatitis/efficacy-and-safety-lowering-dupilumab-frequency-ad>
4. Thomas Bieber, et al. (2021). Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2021; 384:1101-1112. DOI: 10.1056/NEJMoa2019380
5. Nogueira, M., & Torres, T. (2021). Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Atopic Dermatitis: Focus on Abrocitinib, Baricitinib, and Upadacitinib. *Dermatology practical & conceptual*, 11(4), e2021145. <https://doi.org/10.5826/dpc.1104a145>
6. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, et al. (2021). Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupil

- umab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2021;157(9):1047-1055. doi:10.1001/jamadermatol.2021.3023
7. Masahiro Kamata & Yayoi Tada. (2021). A Literature Review of Real-World Effectiveness and Safety of Dupilumab for Atopic Dermatitis. *JID Innovations* (2021), Volume 1, Issue 3, DOI:<https://doi.org/10.1016/j.xjidi.2021.100042>
  8. Vinitha Varghese Panicker, et al.(2012). Cosmetically Disfiguring Side Effects of Cyclosporine. *Int J Trichology.* 2012 Jan -Mar; 4(1): 50.