



# 쇼그렌병의 최신 표적 치료와 임상시험 설계의 변화

순천향대학교 부속 서울병원 관절류마티스내과

이경언

## Emerging Targeted Therapies for Sjögren's Disease and Evolving Clinical-Trial Endpoints

Kyung-Ann Lee

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Seoul, Korea*

Sjögren's disease (SjD) is a systemic autoimmune disorder characterized by glandular dysfunction and diverse extraglandular manifestations. Despite a strong immunological rationale, many immunomodulatory trials have failed to show consistent efficacy, largely due to clinical heterogeneity and limitations of conventional outcome measures. Growing evidence indicates a dissociation between systemic inflammatory activity and patient-reported symptom burden, leading to recent trials stratifying patients into systemic activity-dominant and symptom-dominant phenotypes and aligning primary endpoints accordingly. The European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI) remains a key endpoint for systemic disease activity; however, it is affected by intrinsic variability and regression to the mean, contributing to high placebo responses. The EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI) captures core symptoms but demonstrates limited sensitivity to change and weak correlations with objective glandular function. To address these limitations, composite response measures, such as Composite of Relevant Endpoints for Sjögren's Syndrome (CRESS) and Sjögren's Tool for Assessing Response (STAR), have been developed to integrate systemic activity, symptoms, glandular function, and serologic markers. Recent phase 2 randomized controlled trials have demonstrated this paradigm shift. Inhibition of the CD40-CD40L pathway with dazodalibep and iscalimab showed efficacy when phenotype-appropriate endpoints were applied. B-cell-directed therapies, including B-cell activating factor (BAFF) receptor blockade with ianalumab and BAFF/A Proliferation Inducing Ligand dual inhibition with telitacept, have demonstrated improvements in systemic activity with supportive biomarker changes. Remibrutinib, an oral Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, improves systemic disease activity; however, symptom-based endpoints remain a challenge. Neonatal Fc receptor (FcRn) blockade with nipocalimab reduced clinical disease activity in seropositive high-activity subgroups without consistent symptom improvement. Overall, effective therapeutic development for SjD requires mechanism-informed patient stratification and endpoint strategies that link biological activity to clinically meaningful outcomes. (**Korean J Med 2026;101:127-136**)

**Key Words:** Sjögren's disease; Sjögren's syndrome; Therapy; Clinical trial; Stratification

### 서론

쇼그렌병(Sjögren's disease)은 침샘과 눈물샘 침범에 따른

구강 및 안구 건조를 특징으로 하나, 관절, 폐, 신경계, 신장 등 다양한 장기를 침범할 수 있는 전신성 자가면역질환이다. 과거에는 '쇼그렌증후군(Sjögren syndrome)'이라는 명칭이 널리

**Received:** 2026. 1. 26 **Revised:** 2026. 4. 20 **Accepted:** 2026. 5. 12

#### Correspondence to:

**Kyung-Ann Lee, M.D., Ph.D.**

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Seoul Hospital, 59 Daesagwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 04401, Korea  
Tel: +82-2-710-3063, Fax: +82-2-709-9554, E-mail: 107144@schmc.ac.kr

Copyright©2026 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

사용되었으나 ‘증후군(syndrome)’이라는 용어가 비특이적 증상들의 조합처럼 인식되어 질환의 독립성과 병태생리를 충분히 반영하지 못한다는 지적이 지속되어 왔다. 최근 국제 합의를 통해 ‘쇼그렌병(Sjögren’s disease)’이라는 용어가 공식적으로 채택되면서[1] 본 질환은 더 이상 단순한 증후군이 아닌 독립적인 전신성 자가면역질환으로 재정의되었다. 이러한 개념 변화는 임상 연구 설계와 치료 전략 수립에 중요한 전환점을 제공하였다.

그동안 쇼그렌병에서 다수의 면역 조절 치료제가 임상시험에서 일관된 효과를 입증하지 못하였다는 이유로 질병의 임상적 이질성과 치료 반응을 적절히 반영할 수 있는 평가 지표의 한계가 지적되어 왔다[2,3]. 최근에는 질병 활성도와 증상 부담이 반드시 일치하지 않는다는 인식이 확산되면서 이를 구분하여 평가하고 환자군을 층화하려는 접근이 임상시험 설계 전반에 본격적으로 도입되고 있다[3-5].

## 본 론

### 쇼그렌병의 임상적 이질성과 환자군 개념

최근 임상시험에서는 쇼그렌병 환자를 전신 활성도 우세형과 증상 우세형으로 구분하는 개념이 활용되고 있다. 전신 활성도 우세형은 European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) Sjögren’s Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI) 점수 5점 이상으로 정의되며 다장기 침범이 동반되는 경우가 많다. 반면 증상 우세형은 ESSDAI는 낮으나 EULAR Sjögren’s Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI) 점수가 5점 이상으로 건조, 피로, 통증과 같은 주관적 증상이 임상 경과에 중요한 영향을 미친다[5,6]. 이러한 환자군 층화 개념은 최근 무작위 대조 임상시험에서 대상 환자 선정뿐 아니라 1차 평가변수 선택의 핵심 기준으로 활용되고 있다[7].

### 치료 반응 평가 지표

*EULAR Sjögren’s Syndrome Disease Activity Index*

ESSDAI는 쇼그렌병의 전신 장기 침범을 12개 도메인으로

평가하는 객관적 질병 활성도 지표로 현재 다수의 무작위 대조 임상시험에서 주요 포함 기준 및 1차 평가변수로 사용되고 있다[8]. 그러나 장기 추적 자료에 따르면 ESSDAI는 치료 효과 뿐 아니라 질병의 내재적 변동성에 의하여 크게 영향을 받는 지표이다.

de Wolff 등[9]은 쇼그렌병 환자 265명을 대상으로 최대 5년간 ESSDAI 변화를 분석한 전향적 코호트 연구에서 집단 수준에서는 ESSDAI 중앙값이 기저 4점에서 5년 시점 3점으로 소폭 감소하고 분산이 줄어드는 양상을 보였다고 보고하였다. 이는 ESSDAI가 시간 경과에 따라 평균값으로 수렴하는 자연적 회귀(regression to the mean) 현상을 반영한 결과로 해석된다. 반면 개인 환자 수준에서는 ESSDAI의 변동성이 매우 컸다. 기저 ESSDAI < 5였던 치료받지 않은 환자의 49%는 추적 기간 중 한 차례 이상 ESSDAI ≥ 5로 상승하였으며 기저 ESSDAI ≥ 5였던 환자의 91%는 ESSDAI < 5로 감소하였다. 이러한 결과를 바탕으로 환자는 지속적 저활성형(36%), 변동형(42%), 지속적 고활성형(22%)의 세 유형으로 구분될 수 있었다.

이러한 자연 경과에 ESSDAI가 치료 효과뿐 아니라 질병의 내재적 변동성과 회귀 효과의 영향을 크게 받는 지표임을 시사하며, 이는 과거 여러 임상시험에서 관찰된 높은 위약 반응을(placebo effect)을 설명하는 중요한 배경 요인으로 작용할 수 있다[10,11]. 또한 ESSDAI는 구강 및 안구 건조에 대한 객관적 평가를 포함하지 않으며 환자 보고 증상을 직접 반영하지 않는다는 구조적 한계를 가진다[12]. 따라서 ESSDAI는 전신 활성도 우세형 환자군에서는 적합하지만 증상 부담이 주된 환자군에서는 치료 반응을 충분히 반영하지 못할 수 있다.

*EULAR Sjögren’s Syndrome Patient Reported Index*

ESSPRI는 건조, 피로, 통증을 세 가지 핵심 증상을 평가하는 환자 보고 지표로 환자의 증상 부담과 삶의 질을 반영하는 데 유용하다. 일반적으로 ESSPRI 점수의 1점 이상 또는 15% 이상의 감소가 임상적으로 의미 있는 개선으로 간주된다[6,13].

그러나 ESSPRI는 임상시험에서 몇 가지 한계를 보여 왔다. 첫째, 점수 변화에 대한 민감도(sensitivity to change)가 낮아 면역 조절 치료에 따른 미세한 개선을 포착하기 어렵다[14]. 둘째, 다수의 무작위 대조 임상시험에서 위약군에서도 높은

ESSPRI 개선 효과가 관찰되어 치료군과 위약군 간 차이를 구분하는 데 제한이 있었다[13]. 셋째, ESSPRI는 눈물 분비량이나 타액 분비량과 같은 객관적 생기능 지표와 상관성이 낮은 것으로 보고되었다[15].

이러한 특성은 ESSPRI가 염증 활성도보다는 피로 인지, 통증 감각, 심리사회적 요인의 영향을 크게 받는 지표임을 시사한다. 따라서 ESSPRI는 면역 조절 치료의 생물학적 효과를 단독으로 반영하는 1차 평가변수로 사용하기에는 구조적 한계가 있다.

#### 새로운 복합 평가 지표: CRESS와 STAR

ESSDAI와 ESSPRI가 각각 전신 활성도와 증상 부담을 평가하는 데 중요한 역할을 해 왔으나 두 지표 모두 쇼그렌병의 임상적 이질성과 치료 반응을 단일 지표로 충분히 반영하지 못한다는 한계가 있다. 이러한 배경에서 Composite of Relevant Endpoints for Sjögren's Syndrome (CRESS)과 Sjögren's Tool for Assessing Response (STAR)와 같은 복합 평가 지표가 개발되었다[16,17].

CRESS는 전신 활성도(임상 ESSDAI), 환자 보고 증상(ESSPRI), 눈물샘 기능, 침샘 기능, 혈청학적 지표의 다섯 가지 항목 중 세 가지 이상에서 반응을 보일 경우 치료 반응자로 정의하는 지표이다[16]. 여러 무작위 대조 임상시험 자료를 이용한 검증에서 CRESS는 일부 시험에서 위약 대비 치료 효과를 보다 명확히 구분할 수 있음을 보여 단일 지표의 한계를 보완하는 균형 잡힌 평가 도구로 제시되었다.

STAR는 NECESSITY 컨소시엄 주도로 9개의 무작위 대조 임상시험 자료와 전문가/환자 합의를 기반으로 개발된 복합 반응 지표로 전신 활성도, 증상, 눈물샘 기능, 침샘 기능, 생물학적 지표를 통합하여 평가한다[17]. STAR는 다수의 후보 조합 중 변화 민감도와 임상적 타당성을 기준으로 선정되었으며, 임상시험의 1차 평가변수로 사용되도록 설계되었다는 점에서 의의가 있다.

ESSDAI, ESSPRI, CRESS, STAR 각 지표의 구성 항목, 총점, 특성과 장단점은 표 1에 정리하였다. 이러한 복합 지표들은 자연적 변동성과 위약 효과의 영향을 줄이고 쇼그렌병의 다양한 임상 표현형을 보다 정밀하게 반영할 수 있는 평가 전략으로

향후 임상시험 설계에서 중요한 역할을 할 것으로 기대된다.

## 평가 지표 논의에서 무작위 대조 임상시험 설계 변화로의 연결

ESSDAI와 ESSPRI의 상이한 특성은 최근 쇼그렌병 임상시험 설계에 중요한 변화를 가져왔다. 전신 활성도 우세형 환자에서는 ESSDAI를 중심으로 한 평가가 치료 효과를 비교적 명확히 반영하는 반면 ESSDAI가 낮고 증상 부담이 높은 환자군에서는 동일한 접근으로 유의한 효과를 입증하기 어려웠다. 이에 따라 최근 무작위 대조 임상시험들은 질병 활성도와 증상 부담을 기준으로 환자군을 층화하여 평가하는 전략을 점차 채택하고 있다.

이는 최근 보고된 클러스터링 분석 결과와도 일치한다. Nguyen 등[5]은 임상적, 생물학적 변수와 환자 보고 증상을 통합한 분석을 통해 B세포 활성도가 높으나 증상 부담이 낮은 군(B-cell active with low symptoms), 전신 질병 활성도가 높은 군(high systemic activity), 전신 활성도는 낮으나 증상 부담이 높은 군(low systemic activity with high symptoms, LSAHS)의 세 아형을 확인하였다. 이 중 LSAHS군은 ESSDAI는 낮으나 ESSPRI가 높아 전신 염증보다는 증상 부담이 임상 경과를 지배하는 특징을 보였다.

종합하면 쇼그렌병은 임상적, 병태생리적으로 이질적인 스펙트럼 질환으로 이해될 수 있으며, 최근 임상시험에서 ESSDAI가 높은 환자군과 ESSPRI가 높은 환자군을 구분하여 평가하려는 접근은 이러한 질병 특성을 반영한 합리적인 전략으로 해석된다. 향후 임상시험에서는 환자군 특성에 부합하는 평가 지표 선택이 치료 효과를 정확히 해석하는 데 핵심적인 요소가 될 것이다.

## 기존 치료제의 한계와 임상시험 실패의 원인

과거 다양한 면역 조절 치료제들이 쇼그렌병에서 임상적 유효성을 평가받았으나 대부분의 무작위 대조 임상시험에서 일관된 치료 효과를 입증하지 못하였다. 대표적으로 B세포를 표적으로 하는 rituximab은 생물학적 기전에도 불

**Table 1. Comparison of outcome measures of primary Sjögren's disease**

Outcome measure	Components	Scoring system	Strengths	Limitations	Clinical application
EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI)	Twelve organ-specific domains: constitutional, lymphadenopathy, glandular, articular, cutaneous, pulmonary, renal, muscular, peripheral nervous system, central nervous system, hematological, biological	Weighted domain score (0-123) MCID: ≥ 3-point improvement Moderate-to-severe: ≥ 5	Objective assessment of systemic disease activity Widely validated Commonly used in RCTs	High variability Influenced by regression to the mean Does not capture patient-reported symptoms or glandular dysfunction directly	Systemically dominant patients Primary endpoint in many clinical trials
EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI)	Three domains: dryness, fatigue, pain	Numerical rating scale (0-10, mean of three items) MCID: ≥ 1-point or ≥ 15% decrease	Reflects patient-reported symptom burden and quality of life Simple and practical	Low sensitivity to change High placebo response Weak correlation with objective glandular function	Symptom-dominant patients Secondary endpoint in clinical trials
Composite of Relevant Endpoints for Sjögren's Syndrome (CRESS)	Five components (1 point each) Systemic activity: ClinESSDAI < 5 at follow-up Symptoms: ESSPRI decrease ≥ 1 point or ≥ 15% from baseline Tear gland: Schirmer increase ≥ 5 mm or OSS decrease ≥ 2 points (if abnormal at baseline); no worsening to abnormal (if normal at baseline) Salivary gland: UWS increase ≥ 25% (or any increase if 0 at baseline) or SGUS Hocevar score decrease ≥ 25% Serology: RF decrease ≥ 25% or IgG decrease ≥ 10%	Responder index (≥ 3 of 5 domains improved)	Multidimensional assessment integrating systemic activity, symptoms, and glandular function Improves discrimination of treatment effect	Complex structure Less practical in routine clinical settings	Composite endpoint in randomized controlled trials
Sjögren's Tool for Assessing Response (STAR)	Five domains with weighted scoring: Systemic activity (3 point): ClinESSDAI decrease ≥ 3 points from baseline Patient symptoms (3 points): ESSPRI decrease ≥ 1 point from baseline Lacrimal function (1 point): Schirmer's test/OSS Salivary function (1 point): UWSF/SGUS Biological parameters (1 point): IgG/RF	Weighted composite score STAR responder = total score ≥ 5 of 9 points	Improved sensitivity to change Developed based on large RCT datasets and consensus methodology	Still under validation Limited experience in real-world application	Emerging primary endpoint for future clinical trials

EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology; MCID, minimal clinically important difference; ClinESSDAI, clinical ESSDAI; OSS, ocular staining score; UWS, unstimulated whole saliva; SGUS, salivary gland ultrasonography; RF, rheumatoid factor; IgG, immunoglobulin G; RCT, randomized controlled trial; UWSF, unstimulated whole salivary flow.

구하고 대규모 임상시험에서 주요 평가변수를 충족하지 못하였으며[18,19] B-cell activating factor (BAFF)를 억제하는 belimumab 역시 단독 요법으로는 제한적인 효과를 보였다[20]. 또한 T세포 공자극을 억제하는 abatacept [21,22], 항-interleukin (IL)-6 치료제인 tocilizumab과 같은 사이토카인 표적 치료[23], Janus kinase (JAK), spleen tyrosine kinase (SYK; lanraplenib), Bruton's tyrosine kinase (BTK; tirabrutinib) 억제제와 같은 소분자 약제들도 임상시험에서 유의한 개선을 입증하지 못하였다[24].

이러한 결과는 단순히 약제의 효과 부족이라기보다는 쇼그렌병의 복잡한 병태생리와 임상적 이질성에 기인한 것으로 이해되고 있다. 쇼그렌병은 환자 간 질병 표현형의 다양성이 크고 전신 염증 활성도와 환자 보고 증상이 서로 일치하지 않는 경우가 많아 단일 평가 지표로 치료 효과를 충분히 반영하기 어렵다. 또한 낮은 기저 질병 활성도를 가진 환자의 포함, 질병의 자연 변동성, 측정 오차 및 위약 효과 등도 임상시험에서 치료 효과를 검출하는 데 중요한 제약 요인으로 작용한다.

이러한 한계에 대한 인식은 최근 임상시험 설계의 변화를 이끌었으며 환자군 층화, 생체표지자 기반 선택, CRESS 및 STAR와 같은 복합 평가 지표의 도입으로 이어지고 있다. 이는 쇼그렌병 치료제 개발에서 임상적 유효성을 보다 정확히 평가하기 위한 중요한 진전으로 평가된다.

## 최근 2상 무작위 대조 임상시험 결과

본 절에서는 최근 출판된 2상 무작위 대조 임상시험 결과를 중심으로 쇼그렌병의 표적 치료 전략을 고찰하고자 한다. 이후 진행된 3상 임상시험 결과는 일부 국제 학회에서 보고되었으나 본고에서는 동료 심사를 거친 출판 자료에 근거한 해석에 초점을 맞추고자 한다(Table 2).

*CD40-CD40 ligand 신호 경로 표적 치료: dazodalibep과 iscalimab*

CD40-CD40 ligand (CD40L) 신호는 항원제시세포, T세포, B세포 간 공자극 상호작용을 매개하며 B세포 활성화, 클래스 스위칭, 형질세포 분화 및 염증성 사이토카인 생성에 중요한

역할을 한다. 쇼그렌병에서는 이 경로의 지속적 활성화가 B세포 과활성화와 자가항체 생성에 기여하는 것으로 알려져 있다. Dazodalibep은 CD40-CD40L 상호작용을 억제하는 융합 단백질로 CD40 신호 전달을 차단함으로써 T세포-B세포 간 공자극을 억제한다[25]. 반면 iscalimab은 CD40을 직접 표적으로 하는 완전 인간 단일클론항체로 CD40L 결합을 차단하여 B세포 활성화와 항원제시세포의 공자극 기능을 감소시킨다[26]. 두 약제 모두 CD40-CD40L 축을 조절함으로써 전신 염증 반응과 B세포 매개 면역 활성의 억제를 목표로 한다.

Dazodalibep을 평가한 2상 무작위 이중 맹검 위약 대조 임상시험에서 전신 활성도 우세형 환자군에서는 ESSDAI를, 증상 부담 우세형 환자군에서는 ESSPRI를 각각 1차 평가변수로 설정하였다. 그 결과 두 환자군 모두에서 위약 대비 임상적 개선이 관찰되어 CD40-CD40L 차단이 전신 염증 활성도와 환자 보고 증상 모두에 영향을 미칠 수 있음을 시사하였다[25].

이러한 2상 결과를 바탕으로 dazodalibep은 434명의 환자를 대상으로 한 3상 임상시험(HZNP-DAZ-303, NCT06245408)에 진입하였다. 주목할 점은 3상의 설계가 2상과 다르게 ESSDAI < 5이고 ESSPRI ≥ 5인 증상 우세형 환자만을 대상으로 하며 1차 평가변수를 ESSPRI 및 새로운 증상 지표인 Diary for Assessing Sjögren's Patient Reported Index (DASPRI)로 설정하였다는 점이다. 이는 2상에서 관찰된 증상 우세형 환자군에서의 긍정적 신호를 검증하는 한편 증상 중심 평가 지표의 임상적 타당성을 확인하고자 하는 시도로 해석된다. 현재 모집이 완료된 상태이며 결과는 2026년 말에 발표될 예정이다.

유사하게 Fisher 등[26]이 보고한 TWINSS 연구에서는 CD40을 표적으로 하는 iscalimab을 두 개의 독립된 환자군에서 평가하였다. 전신 활성도가 높은 환자군에서는 ESSDAI를 기준으로 용량-반응 관계가 확인되었으며 ESSDAI가 낮고 증상 부담이 높은 환자군에서는 ESSPRI 개선에 대한 긍정적인 경향이 관찰되었다. 비록 증상 중심 평가에서는 통계적 유의성에 도달하지는 못하였으나 본 연구는 질병 활성도와 증상 부담에 따라 환자군을 분리하여 평가한 임상시험 설계의 타당성을 뒷받침하였다. 그러나 Novartis는 2025년 1월 임상적 유효성과 안전성을 종합적으로 고려한 결과 추가적인 임상 개발

**Table 2.** Summary of recent clinical trials for primary Sjögren's disease

Drug (target)	Mechanism of action	Study design	ESSDAI outcome (primary timepoint)	ESSPRI outcome (primary timepoint)	Primary endpoint met	Key findings
Dazodalibep (CD40L) [25]	Fusion protein blocking CD40-CD40L interaction Inhibits T-B cell costimulation	Phase 2, RCT, DB, PC, crossover Two populations Pop 1: n = 74 Pop 2: n = 109	Pop 1 (primary) Change -6.3 ± 0.6 vs. PBO -4.1 ± 0.6 at day 169 (p = 0.0167)	Pop 2 (primary) Change -1.8 ± 0.2 vs. PBO -0.5 ± 0.2 at day 169 (p = 0.0002)	Yes	Significant efficacy in both systemic activity and symptom burden populations Validates stratified trial design
Iscalimab (CD40) [26]	Fully human mAb targeting CD40 Blocks CD40L binding and B cell activation	Phase 2b (TWINSS), RCT, DB, PC Two cohorts Cohort 1: ESSDAI ≥ 5, ESSPRI ≥ 5, n = 173 Cohort 2: ESSDAI < 5, ESSPRI ≥ 5, IDEEL ≥ 30, n = 100	Cohort 1 (primary) Significant dose-response (MCP-Mod, p = 0.0041) 150 mg LSM difference -3.0 (95% CI, -4.9 to -1.1, p = 0.0025) 600 mg LSM difference -2.9 (95% CI, -4.9 to -1.0, p = 0.0037) at week 24	Cohort 2 (primary) Trend toward improvement with 600 mg LSM change -0.57 (95% CI, -1.30 to 0.15, p = 0.12) at week 24	Partial Cohort 1, yes Cohort 2, no	Dose-response confirmed in high disease activity cohort Positive trend in symptom-predominant cohort without statistical significance Validates stratified approach
Ianalumab (BAFF-R) [27]	Fully human IgG1 mAb Dual mechanism via BAFF-R blockade and ADCC-mediated B cell depletion	Phase 2b, RCT, DB, PC Dose-ranging (5, 50, 300 mg vs. PBO q4w) n = 190	Primary Reduction vs. PBO across all doses at week 24 Sustained efficacy at 300 mg through week 52 (change from week 24, -1.45)	Secondary Sustained improvement through week 52 at 300 mg (change from week 24, -0.46)	Yes	Dose-dependent efficacy 300 mg showed sustained effects on ESSDAI, ESSPRI, PGA, PhGA, saliva flow and autoantibody levels Favorable safety profile
Telitacicept (BAFF/APRIL) [28]	TACI-Fc fusion protein Dual neutralization of BAFF and APRIL	Phase 2, RCT, DB, PC Active pSS (anti-SSA+, ESS-DAI ≥ 5) Dose-ranging (160, 240 mg vs. PBO weekly SC) n = 42 (14 per group)	Primary 160 mg placebo-adjusted LSM change -4.3 (95% CI, -7.0 to -1.6, p = 0.002) at week 24 240 mg mean change -2.7 (-5.6 to 0.1, p = 0.056)	Secondary No significant difference vs. PBO	Yes (160 mg)	Paradoxical dose response with 160 mg superior to 240 mg Significant reduction in MFI-20 fatigue scores (p < 0.05 both doses) and serum Ig levels (IgG, IgA, IgM) Increased C4 levels No serious adverse events
Remibrutinib (BTK) [29]	Selective oral BTK inhibitor Modulates BCR signaling and Fc receptor-mediated innate activation	Phase 2 (LOUISSE), RCT, DB, PC Moderate-severe pSS* (anti-Ro+, ESSDAI ≥ 5, ESSPRI ≥ 5) 100 mg QD or BID vs. PBO	Primary AESDDAI -2.86 vs. PBO at week 24 (p = 0.003)	Secondary AESSPRI 0.17 vs. PBO at week 24 (p = 0.663, no treatment effect)	Yes	Significant ESSDAI improvement No ESSPRI benefit Trend toward improved unstimulated salivary flow Transcriptomic and proteomic evidence of immune modulation Disconnect between systemic and symptomatic outcomes

**Table 2. Continued**

Drug (target)	Mechanism of action	Study design	ESSDAI outcome (primary timepoint)	ESSPRI outcome (primary timepoint)	Primary endpoint met	Key findings
Nipocalimab (FcRn) [30]	mAb targeting FcRn Selective reduction of circulating IgG including pathogenic autoantibodies	Phase 2 (DAHLIAS), RCT, DB, PC Anti-Ro IgG+ with ClinESSDAI ≥ 6 Dose-ranging (5, 15 mg/kg vs. PBO q2w) n = 163	Primary 15 mg/kg LSM difference vs. PBO -2.65 (90% CI, -4.03 to -1.28, p = 0.0018) at week 24 5 mg/kg non-significant (-0.34, p = 0.68)	Secondary Trend toward improvement at 15 mg/kg, not statistically significant	Yes (15 mg/kg)	Dose-dependent efficacy 15 mg/kg significantly improved ClinESSDAI IgG autoantibody reduction supports pathogenic role Improvement in Sjögren's symptoms questionnaire 2-fold increase in objective salivary flow response Comparable safety to placebo

ESSDAI, EULAR Sjögren's syndrome disease activity index; ESSPRI, EULAR Sjögren's syndrome patient reported index; CD40L, CD40 ligand; RCT, randomized controlled trial; DB, double-blind; PC, placebo-controlled; Pop, populations; PBO, placebo; mAb, monoclonal antibody; IDEEL, impact of dry eye on everyday life; MCP-Mod, multiple comparison procedure-modelling; LSM, least squares mean; CI, confidence interval; Ig, immunoglobulin; BAFF, B cell-activating factor; BAFF-R, BAFF receptor; ADCC, antibody-dependent cellular cytotoxicity; PGA, patient global assessment; PhGA, physician global assessment; TAC1, Transmembrane Activator and CAML Interactor; pSS, primary Sjögren's syndrome; SC, subcutaneous injection; MFI-20, multidimensional fatigue inventory; BTK, Bruton's tyrosine kinase; BCR, B cell receptor; QD, once daily; BID, twice daily; FcRn, neonatal Fc receptor; ClinESSDAI, clinical ESSDAI; EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology.  
\*pSS refers to "primary Sjögren's syndrome" as defined in the original clinical trials; in this manuscript, the term "Sjögren's disease" is used throughout.

의 필요성이 낮다고 판단하여 iscalimab의 임상 개발을 중단하였다.

**항-BAFF수용체항체(anti-BAFF receptor antibody):  
ianalumab**

Ianalumab은 BAFF수용체(BAFF-receptor, BAFF-R)를 표적으로 하는 완전 인간 immunoglobulin G (IgG)1 단일클론항체로 BAFF-R 차단을 통한 B세포 활성 억제와 함께 항체 의존성 세포독성(antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC)에 의한 B세포 고갈이라는 이중 작용 기전을 가진다[27]. 이러한 특성은 쇼그렌병에서 관찰되는 B세포 과활성화 및 자가항체 매개 면역 반응을 동시에 조절할 수 있는 이론적 근거를 제공한다.

용량 탐색을 목적으로 한 2b상 무작위 위약 대조 임상시험에서 ianalumab은 모든 용량군에서 ESSDAI 감소를 보였으며, 특히 300 mg 용량군에서 가장 일관된 임상적 개선 경향이 관찰되었다[27]. 52주까지 치료를 지속한 환자들에서는 ESSDAI, ESSPRI, 환자 및 의사 전반적 평가의 개선 효과가 유지되었고 자극 타액 분비율과 자가항체 수치에서도 수치적 호전이 관찰되었다. 약물은 전반적으로 양호한 내약성을 보였다.

이러한 2상 결과를 바탕으로 ianalumab은 전 세계 다기관 3상 임상시험인 NEPTUNUS-1 (NCT05350072, n = 275) 및 NEPTUNUS-2 (NCT05349214, n = 504)에 진입하였다. 두 시험 모두 52주, 무작위 이중 맹검 위약 대조 설계로 1차 평가 변수는 48주 시점의 ESSDAI 변화량으로 설정되었다. American College of Rheumatology (ACR) 2025 학술대회에서 두 시험 모두 1차 평가변수를 충족한 결과가 보고되었으며 주요 2차 평가변수 및 안전성 프로파일에서도 긍정적인 결과가 보고되었다. 또한 ianalumab은 미국 식품의약국(United States Food and Drug Administration, FDA)으로부터 신속 심사 지정(fast track designation)을 획득하였다.

**BAFF/APRIL 이중 억제제(BAFF/APRIL dual inhibitor):  
telitacicept**

Telitacicept는 Transmembrane Activator and CAML Interactor (TACI) 수용체의 세포 외 도메인과 인간 IgG Fc를 결

합한 융합 단백질로, BAFF (BLyS)와 APRIL을 동시에 중화함으로써 B세포 생존, 분화 및 형질세포 유지를 억제하는 이중 표적 치료제이다[28]. BAFF/APRIL 축은 쇼그렌병에서 자가 반응성 B세포의 지속, 자가항체 생성, 침샘 내 림프구 침윤과 밀접한 관련이 있어 해당 경로 차단은 병태생리 기반 치료 전략으로 주목받아 왔다.

활동성 일차 쇼그렌병 환자(항-Ro/SSA항체 양성, ESSDAI  $\geq 5$ )를 대상으로 한 2상 무작위 이중 맹검 위약 대조 임상시험에서 telitacicept는 24주 시점에 ESSDAI의 유의한 감소를 보였으며 피로 지표의 개선과 혈청 면역글로불린 감소가 동반되었다. 전반적으로 약물은 양호한 안전성 프로파일을 보였고 중대한 이상 반응은 보고되지 않았다.

이러한 2상 결과를 바탕으로 telitacicept의 3상 무작위 이중 맹검 위약 대조 임상시험이 380명을 대상으로 진행되었으며, ACR 2025 학술대회에서 두 용량군(160 mg, 80 mg) 모두 1차 평가변수인 24주 시점 ESSDAI 변화량을 달성하였고 ESSPRI 및 STAR 반응률을 포함한 주요 2차 평가변수에서도 위약 대비 유의한 개선이 보고되었다(동료 심사 미완료). 안전성 프로파일은 위약군과 유사하였다. 이러한 3상 결과는 쇼그렌병에서 BAFF/APRIL 이중 차단 전략의 임상적 유효성을 보다 강력하게 지지하는 근거로 평가된다.

#### 경구용 BTK 억제제(oral BTK inhibitor): remibrutinib

Remibrutinib은 선택적이고 강력한 경구용 Bruton's tyrosine kinase (BTK) 억제제로 B세포 수용체 신호 전달과 Fc수용체 매개 선천면역 활성화를 동시에 조절함으로써 B세포 매개 자가면역 반응을 억제하는 기전을 가진다[29]. BTK는 쇼그렌병의 병태생리에서 B세포 활성화, 사이토카인 생성, 항원 제시 기능과 연관되어 있어 해당 경로 차단은 표적 치료 전략으로 주목받아 왔다.

2016 ACR/EULAR 분류 기준을 충족하는 중등도-중증 쇼그렌병 환자를 대상으로 한 2상 무작위 이중 맹검 위약 대조 임상시험에서 remibrutinib은 24주 시점에 ESSDAI의 유의한 개선을 보였다. 반면 환자 보고 증상 지표인 ESSPRI에서는 위약 대비 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 자극 없는 타액 분비율에서는 위약 대비 수치적 개선 경향이 관찰되었으며 약물은

전반적으로 양호한 안전성 프로파일을 보였다.

추가적으로 remibrutinib 치료는 혈액 전사체 및 혈청 단백질 분석에서 위약 대비 면역 관련 신호 경로의 변화를 유도하여 BTK 억제를 통한 생물학적 표적 작용이 분자 수준에서 확인되었다. 이러한 소견은 BTK 억제 전략이 쇼그렌병에서 전신 질병 활성도 개선과 연관될 가능성을 시사하나 증상 중심 평가 지표와의 연관성은 제한적일 수 있음을 보여준다.

#### FcRn차단제(FcRn blockade): nipocalimab

태아성 Fc수용체(neonatal Fc receptor, FcRn)는 IgG의 재순환과 반감기 조절에 관여하는 핵심 수용체로, FcRn 차단은 병적 자가항체를 포함한 순환 IgG를 선택적으로 감소시키는 치료 전략이다[30]. 쇼그렌병에서는 항-Ro/SSA항체를 포함한 자가항체가 질병 병태생리에 관여하는 것으로 알려져 있어 FcRn 억제는 B세포를 직접 고갈시키지 않으면서 체액성 면역 이상을 조절할 수 있는 접근법으로 주목받고 있다.

Nipocalimab은 FcRn을 표적으로 하는 단일클론항체로 중등도 이상의 활동성 쇼그렌병 환자를 대상으로 한 2상 무작위 이중 맹검 위약 대조 임상시험(DAHLIAS)에서 임상적 유효성과 안전성이 평가되었다[30]. 항-Ro IgG 양성이며 임상 ESSDAI (clinical ESSDAI, ClinESSDAI)가 높은 환자군에서 고용량 nipocalimab (15 mg/kg) 투여군은 24주 시점에 위약 대비 유의한 ClinESSDAI 감소를 보였다. 반면 환자 보고 증상 지표인 ESSPRI에서는 통계적으로 유의한 개선은 관찰되지 않았다.

이러한 2상 결과를 바탕으로 nipocalimab은 3상 임상시험 DAFFODIL (NCT06741969, n = 655)에 진입하였다. 동 프로그램은 동일한 프로토콜하에 운영되는 2개의 독립된 무작위 이중 맹검 위약 대조 연구로 구성되며 각 연구당 약 300명이 배정된다. 주목할 점은 2상에서 정맥 주사로 투여되었던 것과 달리 3상에서는 피하 주사(subcutaneous injection, SC)로 투여 경로가 변경되었다는 점이다. 포함 기준은 항-Ro/SSA항체 양성, ClinESSDAI  $\geq 5$ 이며 1차 평가변수는 48주 시점의 ClinESSDAI 변화량이다. 이차 평가변수로는 ESSPRI, 자극 타액 분비율, 피로 등이 포함되어 있으며 현재 모집이 완료된 상태로 결과는 2028년 발표 예정이다.

## 향후 치료 전략과 전망

향후 쇼그렌병 치료 전략은 질병의 이질성을 반영한 정밀의학 접근으로 발전할 것으로 예상된다. 최근 연구에서는 B세포 경로(BAFF, BAFF-R, APRIL), T세포 공자극 경로(CD40-CD40L), FcRn 매개 IgG 조절, type I interferon 신호와 같은 핵심 면역 경로를 표적으로 하는 치료들이 주목받고 있다.

종합하면 현재 2상 임상시험에서 긍정적인 결과를 보인 약제들 중 ionalumab은 최근 3상 임상시험에서 1차 평가변수를 충족한 결과가 학술대회에서 보고되었으며 향후 전 세계 허가 신청이 예상되는 후보로 주목받고 있다. Telitacicept 역시 3상 임상시험에서 1차 및 주요 이차 평가변수의 개선이 보고되었으나 추가적인 검증이 필요하다. Dazodalibep과 nipo-calimab은 각각 증상 우세형 환자군 및 혈청 양성 고활성도 환자군을 대상으로 한 3상 임상시험이 진행 중으로 향후 결과가 주목된다.

또한 환자군의 임상적 및 면역학적 특성에 기반한 층화 전략과 생체표지자 기반 치료 선택이 중요한 요소로 부각되고 있으며 전신 염증 활성도뿐 아니라 증상 부담과 분비샘 기능을 함께 반영하는 복합 평가 지표(CRESS, STAR)의 활용 역시 향후 임상시험 설계의 핵심 요소가 될 것이다. 이러한 변화는 쇼그렌병 치료제 개발의 성공률을 높이고 실제 임상 적용 가능성을 향상시키는 데 중요한 역할을 할 것으로 기대된다.

## 결론

쇼그렌병은 질병 개념의 재정립과 함께 평가 지표 및 임상시험 설계의 발전을 바탕으로 새로운 치료 국면에 진입하고 있다. 최근 발표된 임상시험 결과는 병태생리에 기반한 표적 치료 전략이 쇼그렌병의 전신 질병 활성도 조절에 기여할 수 있음을 시사한다. 이러한 성과는 질병의 임상적 이질성을 고려한 환자군 층화와 단일 지표를 넘어선 복합 평가 지표의 도입이 향후 임상시험 설계와 치료 전략 수립에 핵심적 요소가 될 것임을 보여준다. 특히 쇼그렌병 임상시험 실패의 핵심 원인은 치료제 자체의 효능 부재가 아니라 임상적으로 이질적인 환자군에 대한 무분별한 포함 기준과 적합하지 않은 평가 지표

의 적용에 있음이 점차 명확해지고 있다. 최근 연구들은 환자군을 전신 활성도 우세형과 증상 우세형으로 구분하고 각각에 부합하는 평가 지표를 적용하였을 때 기존에 실패로 평가받았던 치료 전략도 유의한 효과를 보일 가능성을 시사하고 있으며, 이는 임상시험 설계의 정밀화가 치료제 개발의 성패를 좌우하는 핵심 요소임을 시사한다. 향후 3상 임상시험 결과와 실제 임상 적용 경험이 축적됨에 따라 환자 개개인의 임상 표현형에 맞춘 정밀 치료 전략이 가능해질 것으로 기대된다.

향후 쇼그렌병 치료 전략은 환자의 임상적, 면역학적 특성을 반영한 정밀의학 접근으로 발전할 것으로 예상된다. 특히 type I interferon 신호, 상피세포 활성화, 조직 내 면역 반응 등 병태생리의 특정 축을 표적으로 하는 치료 전략이 주목받고 있다. 또한 전신 염증 활성도와 증상 부담을 동시에 조절하기 위해 복합 요법 또는 단계적 치료 전략의 필요성도 제기되고 있다. 이러한 접근과 함께 생체표지자 기반 환자 선별과 복합 평가 지표의 활용은 향후 임상시험의 성공률을 높이고 실제 임상 적용 가능성을 향상시키는 데 중요한 역할을 할 것으로 기대된다.

중심 단어: 쇼그렌병; 쇼그렌증후군; 치료; 임상시험; 환자군 층화

## CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## FUNDING

None.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

KA Lee drafted the manuscript, reviewed and revised the manuscript.

## ACKNOWLEDGEMENTS

None.

## REFERENCES

1. Ramos-Casals M, Baer AN, Brito-Zerón MDP, et al. 2023 International Rome consensus for the nomenclature of Sjögren disease. *Nat Rev Rheumatol* 2025;21:426-437.
2. Arends S, de Wolff L, Deroo L, et al. Selection of study endpoints and patients for clinical trials in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2022;40:2225-2232.
3. Gandolfo S, Bombardieri M, Pers JO, Mariette X, Ciccia F. Precision medicine in Sjögren's disease. *Lancet Rheumatol* 2024;6:e636-e647.
4. Arends S, Verstappen GM, de Wolff L, et al. Why do drug treatments fail in Sjögren's disease? Considerations for treatment, trial design and interpretation of clinical efficacy. *Expert Rev Clin Immunol* 2023;19:1187-1194.
5. Nguyen Y, Nocturne G, Henry J, et al. Identification of distinct subgroups of Sjögren's disease by cluster analysis based on clinical and biological manifestations: data from the cross-sectional Paris-Saclay and the prospective ASSESS cohorts. *Lancet Rheumatol* 2024;6:e216-e225.
6. Seror R, Bootsma H, Saraux A, et al. Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjögren's syndrome with EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient-reported indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis* 2016;75:382-389.
7. Colafrancesco S, Priori R. Sjögren's disease: a new era for clinical trials? *Lancet* 2024;404:498-499.
8. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open* 2015;1:e000022.
9. de Wolff L, Verstappen G, Stel A, et al. Systemic disease activity measured with ESSDAI varies largely over 5 years in a prospective, longitudinal cohort of patients with Sjögren's disease. *RMD Open* 2025;11:e004753.
10. Wang ZZ, Zheng QS, Liu HX, Li LJ. Development and application of the placebo response model in clinical trials for primary Sjögren's syndrome. *Front Immunol* 2021;12:783246.
11. Zhou X, Xu D, Li M, Zeng X. New investigational drugs to treat Sjogren's syndrome: lessons learnt from immunology. *Expert Opin Investig Drugs* 2024;33:105-114.
12. Izzetti R, Cinquini C, Fulvio G, Nisi M, Baldini C, Barone A. Clinical features and patient-reported outcomes in a cohort of patients with Sjögren's disease. *J Clin Med* 2025;14:2027.
13. Wratten S, Abetz-Webb L, Arenson E, et al. Development and testing of an alternative responder definition for EULAR Sjögren's syndrome patient reported index (ESSPRI). *RMD Open* 2023;9:e002721.
14. Seror R, Theander E, Brun JG, et al. Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis* 2015;74:859-866.
15. Ture HY, Kim NR, Nam EJ. EULAR Sjogren's syndrome patient reported index (ESSPRI) and other patient-reported outcomes in the assessment of glandular dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *Life (Basel)* 2023;13:1991.
16. Arends S, de Wolff L, van Nimwegen JF, et al. Composite of relevant endpoints for Sjögren's syndrome (CRESS): development and validation of a novel outcome measure. *Lancet Rheumatol* 2021;3:e553-e562.
17. Seror R, Baron G, Camus M, et al. Development and preliminary validation of the Sjögren's tool for assessing response (STAR): a consensual composite score for assessing treatment effect in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2022;81:979-989.
18. Bowman SJ, Everett CC, O'Dwyer JL, et al. Randomized controlled trial of rituximab and cost-effectiveness analysis in treating fatigue and oral dryness in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1440-1450.
19. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;160:233-242.
20. Mariette X, Barone F, Baldini C, et al. A randomized, phase II study of sequential belimumab and rituximab in primary Sjögren's syndrome. *JCI Insight* 2022;7:e163030.
21. Adler S, Körner M, Förger F, Huscher D, Caversaccio MD, Villiger PM. Evaluation of histologic, serologic, and clinical changes in response to abatacept treatment of primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1862-1868.
22. Baer AN, Gottenberg JE, St Clair EW, et al. Efficacy and safety of abatacept in active primary Sjögren's syndrome: results of a phase III, randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2021;80:339-348.
23. Felten R, Devauchelle-Pensec V, Seror R, et al. Interleukin 6 receptor inhibition in primary Sjögren syndrome: a multicentre double-blind randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2021;80:329-338.
24. Price E, Bombardieri M, Kivitz A, et al. Safety and efficacy of filgotinib, lanraplenib and tirabrutinib in Sjögren's syndrome: a randomized, phase 2, double-blind, placebo-controlled study. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61:4797-4808.
25. St Clair EW, Baer AN, Ng WF, et al. CD40 ligand antagonist dazodalibep in Sjögren's disease: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, phase 2 trial. *Nat Med* 2024;30:1583-1592.
26. Fisher BA, Mariette X, Papas A, et al. Safety and efficacy of subcutaneous iscalimab (CFZ533) in two distinct populations of patients with Sjögren's disease (TWINSS): week 24 results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-ranging study. *Lancet* 2024;404:540-553.
27. Dörner T, Bowman SJ, Fox R, et al. Safety and efficacy of ionalumab in patients with Sjögren's disease: 52-week results from a randomized, placebo-controlled, phase 2b dose-ranging study. *Arthritis Rheumatol* 2025;77:560-570.
28. Xu D, Fang J, Zhang S, et al. Efficacy and safety of telitacicept in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Rheumatology (Oxford)* 2024;63:698-705.
29. Dörner T, Kaul M, Szántó A, et al. Efficacy and safety of remibrutinib, a selective potent oral BTK inhibitor, in Sjögren's syndrome: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2024;83:360-371.
30. Noaiseh G, Sivils KL, Campbell K, et al. Efficacy and safety of nipocalimab in patients with moderate-to-severe Sjögren's disease (DAHLIAS): a randomised, phase 2, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet* 2025;406:2435-2448.