

マルホ皮膚科セミナー

2023年6月12日放送

「第74回 日本皮膚科学会 西部支部学術大会 ③

教育講演2-2 類天疱瘡治療の最新知見について」

大阪公立大学大学院 皮膚病態学
講師 廣保 翔

はじめに

水疱性類天疱瘡（以下BP）は、全身の緊満性水疱とそう痒を伴う浮腫性紅斑を特徴とする、自己免疫性表皮下水疱症です。BPでは、ヘミデスモソーム構成蛋白であるコラーゲンXVII (COL17)などを標的とする自己抗体が産生され、真皮表皮接合部に沈着します。沈着した自己抗体は、活性化補体を局所にリクルートし、炎症とそれに伴うプロテアーゼの分泌を引き起こすことで、水疱をはじめとした病態を誘導します（図1）。

日本の診療ガイドラインでは、中等症以上のBPには0.5mg/kg/day以上のプレドニゾロンの投与を推奨しています。こうしたプレドニゾ

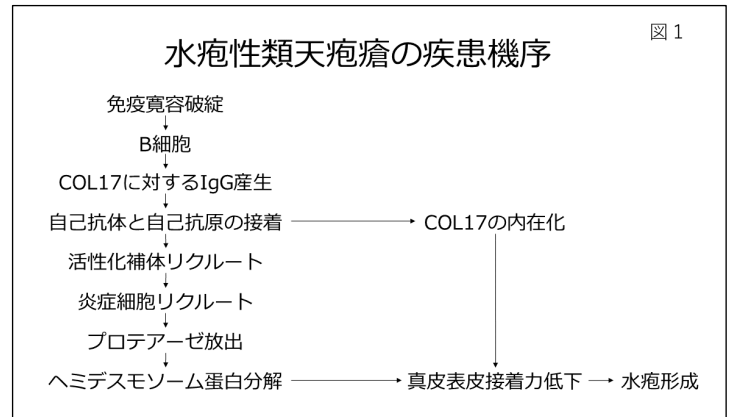


図2

水疱性類天疱瘡に対し検討されている新規治療法

	一般名	種別	現在の臨床試験のステータス
1. B細胞を標的とする治療	リツキシマブ	抗CD20抗体	現在臨床試験の予定なし
	スチムリマブ	抗C1s抗体	BPを含めた第I相試験が終了（局所のC3沈着減弱を認めた）
2. 補体を標的とする治療	ノマコバン	C5/LTB4阻害薬	欧州で第II相試験が終了（BPDAIの低下を認めた）
	アブドラリマブ	抗C5aR1抗体	フランスで第II相試験が進行中
3. 2型炎症反応を標的とする治療	オマリズマブ	抗IgE抗体	現在臨床試験の予定なし
	リゲリスマブ	抗IgE抗体	国際第II相試験は中断（臨床症状の有意な改善なし）
	デュヒルマブ	抗IL-4/13R抗体	国際第III相試験が進行中
	メボリスマブ	抗IL-5抗体	スイスで第II相試験終了（disease control率の有意な上昇なし）
	ベンラリスマブ	抗IL-5Ra抗体	国際第III相試験が進行中 米国とイスラエルで第II相試験終了（皮疹の改善とPSLの減量を達成）
4. Th17を標的とする治療	バーティリスマブ	抗eotaxin-1抗体	ドイツで第II相試験終了（現在結果未発表）
	AKST4290	CCR3阻害薬	アメリカで第II相試験終了（皮疹の改善を認めず）
5. NLRP3-インフラマソームを標的とする治療	イキセキズマブ	抗IL-17A抗体	アメリカで第II相試験終了（皮疹の改善を認めず）
	AC-203 (diacerein)	IL-1b 阻害外用薬	台湾で第II相試験終了（現在結果未発表）

廣保翔. What's new in 皮膚科学 2022-2023 (一部改変)

ロン全身投与による BP 治療は、Cochrane のシステマティックレビューによると、効果的である一方、高い死亡率や再発率を伴います。そのため、プレドニゾロン全身投与以外の、より効果的で安全な新規治療法が臨床現場で必要とされており、そうしたニーズに答えるため、現在様々な新規治療薬が検討されています (図 2)。

B 細胞標的治療

そうした新規治療薬の一つとして検討されているものがリツキシマブです。抗 CD20 抗体であるリツキシマブは、B 細胞上の CD20 と結合することで B 細胞を減少させ、その結果形質細胞とそこから産生される IgG を非特異的に減少させます (図 3)。日本での適用疾患は種々のリンパ腫、難治性血管炎、紫斑病などでしたが、昨年難治性の天疱瘡にも認可されました。過去に BP に対して症例集積研

究が複数行われており、難治例及び重症例に対し、既存治療との併用で約 75%が部分寛解及び完全寛解を、中等症から重症の初期治療に 0.5 mg/kg/day のプレドニゾロンとの併用で、約 90%が完全寛解を示しました。寛解までの期間は約 3 ヶ月でした。副作用は好中球減少や易感染性を認めましたが、プレドニゾロン単独投与群と差がなかったとの報告もあります。以上の通り、リツキシマブは、即効性はないものの高い有効性が期待できます。今後 BP に対する使用経験のさらなる蓄積が必要ですが、現在大規模な臨床試験は予定されていません。

IgG 標的治療

抗 neonatal Fc receptor (FcRn) 抗体フラグメントであるエフガルチギモドは、FcRn に結合することで血中 IgG の分解を促進すると報告されており、BP 血中の病原性自己抗体に対する非特異的な分解促進を期待されています (図 4)。この薬剤は現在国内で重症筋

リツキシマブ

図 3

- 抗CD20キメラ抗体
- 作用機序
 - B細胞上のCD20と結合し、B細胞を減少させる
- 適用疾患
 - 難治性天疱瘡、種々のリンパ腫、種々の難治性血管炎/紫斑病、ネフローゼ症候群、血液型不適合腎/肝移植等
- プロトコル
 - 1,000 mg IV 2週毎 x2回
- 副作用
 - Infusion reaction、肝機能障害、SJS/TEN、感染症 (43%)、血球減少 (46%)、心障害 (12%)、腎障害、消化管穿孔/閉塞、血圧下降など
- 過去にBPに対する症例集積研究¹⁻⁴
 - プロトコル
 - 1,000 mg IV 2週毎x2回、約半年毎に再投与
 - 結果
 - 難治例/重症例: 既存治療+RTXでPR+CRが約75%¹⁻³
 - 中等/重症例: 初期治療にPSL (0.5 mg/kg)+RTXでCRが約90%⁴
 - PR/CRまでに約3ヶ月^{1,2}
 - 副作用
 - 好中球減少、易感染性 (PSL投与群と差がないとの報告あり)^{2,4}

1. Tovanabutra, N. & Payne, A. S. J. Am. Acad. Dermatol. 82, 1237-1239 (2020).
2. Polensky, M. et al. J. Am. Acad. Dermatol. 81, 179-186 (2019).
3. Lamberts, A., Euserman, H. L., Terra, J. B., Jonkman, M. F. & Horváth, B. Front. Immunol. 9, 409-413 (2018).
4. Cho, Y. T., Cho, C. Y. & Wang, L. F. British Journal of Dermatology vol. 173 302-304 (2015).

エフガルチギモド

図 4

- 抗neonatal Fc receptor (FcRn) 抗体フラグメント
- 作用機序
 - FcRnに結合し、自己抗体の分解促進
- 適用疾患
 - 重症筋無力症 (IV)
- プロトコル
 - 10 mg/kg IV 毎週
- 副作用
 - 感染症 (带状疱疹、上咽頭炎) 頭痛、悪心・嘔吐、リンパ球数減少、好中球数増加など
- 過去にBPに対する症例集積研究や症例報告はなし
- BPに対し国際第II/III相試験が進行中 (2024年終了予定)¹
 - プロトコル
 - PSL併用でSC 36週間

1. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05267600>

無力症に対して、毎週の静脈注射のプロトコルで保険適用となっています。過去に BP に対する報告例はなく、現在 BP に対し国際第 2/3 相試験が進行中です。プレドニゾロン併用で毎週皮下投与するプロトコルで、2024 年終了予定です。作用機序から考えると、IVIg のような即効性が期待できると考えます。

補体標的治療

BP で真皮表皮接合部に沈着した自己抗体は、局所に活性化補体をリクルートし、炎症細胞を浸潤させます。抗 C5aR1 抗体であるアブドラリマブは、炎症細胞上の C5aR1 に結合することで、炎症細胞リクルートメントを阻害することを期待されています (図 5)。

日本、アメリカ、ヨーロッパで未承認薬です。過去に BP に対する報告例はなく、BP に対する第 2 相試験がフランスで進行中です。クロベタゾール外用との併用で毎週皮下投与するプロトコルで、2024 年終了予定です。マウスモデルでは皮疹の改善を示さなかったという報告がありますが、実際の BP 患者でどのような効果が見られるのか興味深いと考えます。

アブドラリマブ¹

図 5

- 抗 C5aR1 抗体
- 作用機序
 - 炎症細胞上の C5aR1 に結合し、炎症細胞リクルートメントを抑制する
- 適用疾患
 - 日本、FDA, EMA で未承認
- BP に対する第 II 相試験がフランスで進行中 (2024 年終了予定)¹
 - プロトコル
 - クロベタゾール外用併用、SC 毎週 x12 週間
- マウスモデルでは皮疹改善せず²

1. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04563923>

2. Karsten, C. M. et al. *Front. Immunol.* 9:55 (2018).

2 型炎症反応標的治療

BP で皮疹部に好酸球浸潤が認められることから、BP の病態に 2 型炎症反応が関与している可能性が以前より指摘されていました。オマリズマブは抗 IgE 抗体で、特発性慢性蕁麻疹や気管支喘息、季節性アレルギー性鼻炎に日本で保険適用があります (図 6)。これまでに BP に対して複数の症例集積研究が報告されており、難治例に対しプレドニゾロン併用下で 2-4 週ごとに皮下投与を行った場合、4 ヶ月後に 55% で完全寛解を

オマリズマブ

図 6

- 抗 IgE ヒト化抗体
- 作用機序
 - フリーの IgE と結合し、B 細胞の IgE 産生低下、好塩基球/肥満細胞の活性化と脱顆粒抑制、好酸球浸潤低下
- 適用疾患
 - 特発性慢性蕁麻疹、気管支喘息、季節性アレルギー性鼻炎
- プロトコル
 - 蕁麻疹には 300 mg SC 4 週間毎
- 副作用
 - 注射部位反応、頭痛、蕁麻疹、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、ショック、アナフィラキシー、脳心臓血管系疾患
- 過去の症例集積研究¹⁻³
 - プロトコル
 - 300 or 375 mg SC 2-4 週毎¹⁻³
 - 結果
 - 難治例: PSL との併用で 55% の CR^{1,2}
 - CR までに約 4 ヶ月^{1,2}
 - 副作用
 - 血小板減少、肝酵素上昇、心筋梗塞 (OMZ との関連不明)
 - OMZ 投与の度に flare を認めた症例報告あり¹
- BP に対する進行中の臨床試験はなし

1. Lonowski, S., Sachsman, S., Patel, N., Truong, A. & Holland, V. *JAAD Case Reports* 6: 228-233 (2020).

2. Incel Uysal, P., Yalgin, B. & Oktem, A. *Turkderm* 51: 124-128 (2017).

3. 1. Yu, K. K., Crew, A. B., Messingham, K. A. N., Fairley, J. A. & Woodley, D. T. *J. Am. Acad. Dermatol.* 71: 468-474 (2014).

認めています。これまでに BP に対して行われた臨床試験はありません。このオマリズマブの BP に対する治療効果をもとに、同じく抗 IgE 抗体であるリゲリズマブの国際第 2 相臨床試験が行われました。難治性 BP に対し、既存治療との併用で 2 週間毎の皮下投与を行いました。試験開始後 12 週時点で、プラセボ群と比較し 50%以上の改善を認めなかったとの理由で、この試験は中止されています。以上より、抗 IgE 抗体を用いた BP 治療では早期の有効性は期待できないようです。

デュピルマブは抗 IL-4Ra 抗体で、IL-4/-13 の両者のシグナル伝達を阻害し 2 型炎症反応を抑制します (図 7)。現在国内ではアトピー性皮膚炎、気管支喘息などに保険適用があります。BP に対しては、過去に症例報告や症例集積研究があります。難治例に対し、既存治療との併用下で 600 mg の皮下投与後、2 週間または毎週の 300 mg 皮下投与を行った場合、1-2 ヶ月後に 54%で完全寛解を認めてい

ます。現在、2023 年終了予定の国際第 3 相試験が進行中で、その結果が待たれます。

抗 IL-5 抗体であるメポリズマブは、IL-5 の機能阻害により好酸球の活性化及び増殖を抑制します。日本国内での適用疾患は気管支喘息や好酸球性多発血管炎性肉芽腫症です。過去に BP 再燃例に対して、既存治療との併用を行う第 2 相試験が行われましたが、16 週、36 週時点で寛解率の有意な改善が認められず、現在第 3 相試験の予定はありません。

抗 IL-5Ra 抗体のベンラリズマブは、好酸球上に発現する IL-5Ra の機能阻害により、好酸球の活性化及び増殖を抑制することが期待されています (図 8)。日本国内では難治性の気管支喘息に対する保険適用があります。過去に BP に対する使用報告はなく、現在 BP に対し国際第 3 相試験が進行中です。プレドニゾロンに併用するプロトコルで、

デュピルマブ

図 7

- 抗IL-4Raヒト抗体
- 作用機序
 - IL-4/-13のシグナル伝達阻害
- 適用疾患
 - アトピー性皮膚炎、気管支喘息、慢性副鼻腔炎
 - FDAでは結節性痒疹に承認
- 副作用
 - 結膜炎、単純ヘルペス、頭痛等
- BP、皮膚そう痒症、慢性蕁麻疹、COPDに対する第III相臨床試験中
- 症例報告^{1,2}および症例集積研究³あり
 - プロトコル
 - 600 mg SC後 300 mg 2週毎、不応例には300 mg 毎週
 - 結果
 - 難治例: 既存治療+DPLでCRは約54%³
 - CRの約半数は毎週投与¹⁻³
 - CRまでに約1-2ヶ月¹⁻³
 - 副作用
 - これまでの症例集積研究の計15例では報告なし¹⁻³
- BPに対する国際第III相試験中 (2023年終了予定)⁴

1. Kaye, A., Gordon, S. C., Deverapalli, S. C., Her, M. J. & Rosmarin, D. JAMA Dermatology vol. 154 1225-1226 (2018).
 2. Seidman, J. S., Eichenfeld, D. Z. & Orme, C. M. Online J. 25, 12-13 (2019).
 3. Abdat, R. et al. J. Am. Acad. Dermatol. 83, 46-52 (2020).
 4. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04206553>

ベンラリズマブ

図 8

- 抗IL-5Ra抗体
- 作用機序
 - 好酸球上に発現するIL5Raの機能阻害により、好酸球の活性化/増殖抑制、B cell増殖抑制
- 適用疾患
 - 難治性の気管支喘息
- プロトコル
 - 30 mg SC 4週毎
- 副作用
 - 頭痛、発熱、咽頭炎など
- 過去に症例報告および症例集積研究の報告なし
- BPに対する国際第III相試験中¹
 - 2024年終了予定
 - PSL併用

1. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04612790>

2024年に終了予定です。その他、抗 eotaxin1 抗体であるバーティリムマブは、2018年にアメリカとイスラエルで第 2a 相の臨床試験が行われ、中等症から重症例に対しプレドニゾロンと併用し 2 週ごとに静注投与し、皮疹の改善とプレドニゾロンの減量を達成したと報告されています。現在までのところ第 3 相試験の予定は発表されていません。

AKST4290 は eotaxin 受容体である CCR3 の阻害薬で、2021 年に BP に対する第 2 相試験が終了しています。60 歳以上の軽症から中等症の症例でステロイド外用との併用が行われましたが、結果は未発表です。

まとめ

以上、BP に対する新規治療の可能性を、臨床試験中の薬剤を中心に概説しました。これらの試験により、これらの治療薬の安全性と効果が確認され、日本の臨床現場で使用可能な BP 治療薬が増えることを期待します。また、類天疱瘡疾患には、BP のみならず、後天性表皮水疱症、粘膜類天疱瘡、線状 IgA 水疱性皮膚症など様々な疾患が含まれます。これらの疾患にも、難治例や再燃例、ステロイドの漸減に苦慮する例は多く含まれますので、それらの疾患に対する新規治療法も、現在アンメットニーズであるということを言及しておきます。

「マルホ皮膚科セミナー」

https://www.radionikkei.jp/maraho_hifuka/