

# マルホ皮膚科セミナー

2022年10月24日放送

「第121回 日本皮膚科学会総会 ② 教育講演2-2

アトピー性皮膚炎に対する抗体医薬による治療」

九州大学大学院 皮膚科  
教授 中原 剛士

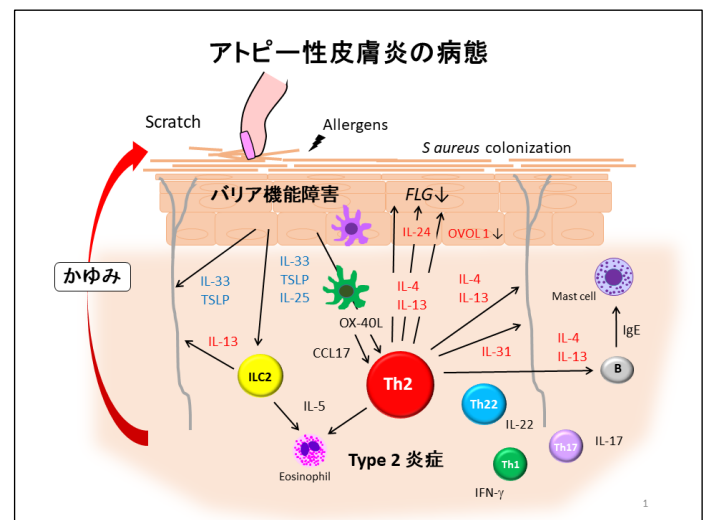
## はじめに

本日は、アトピー性皮膚炎に対する抗体医薬による治療についてお話ししたいと思います。本日の内容は、まず前半部分でアトピー性皮膚炎の病態についておさらいし、病態から考える治療ターゲットについてお話をし、後半部分では、アトピー性皮膚炎に対する抗体医薬の現状と今後について、臨床試験の結果も交えながらお話ししたいと思います。

## アトピー性皮膚炎 (AD) の病態

ではまず、アトピー性皮膚炎 (AD) の病態についてです。AD は皮膚のバリア機能異常と炎症・免疫応答異常、さらにはかゆみと搔破が複雑に絡み合って発症します。したがって治療は、①皮膚の生理学的異常に対する保湿スキンケア、②炎症に対するステロイド外用薬を中心とした抗炎症外用薬の外用、そして、悪化因子の検索とその対策が基本になっています。最近、AD の病態の理解は進んできており、「バリア機能障害」「炎症」「かゆみ」がより密接に制御されていることがわかってきています。

表皮ケラチノサイトから産生・放出される TSLP や IL-33 は、2 型自然リンパ球や Th2 細胞からの IL-4 や IL-13 の産生を促し 2 型炎症



を引き起こします。それらの IL-4 や IL-13 は逆に、表皮ケラチノサイトに働きかけてフィラグリンの発現を低下させバリア機能を障害し、さらには末梢神経に働きかけて慢性のかゆみを増幅させます。Th2 細胞から産生される IL-31 は AD のかゆみを引き起こす重要なサイトカインですが、この IL-31 も表皮ケラチノサイトのフィラグリン発現を低下させバリア機能を低下させることがわかっています。また、TSLP や IL-33 は、2 型炎症の引き金になるとともに、これらも末梢神経に働きかけて、直接かゆみを引き起こすことが報告されました。

## 治療ターゲット

すなわち、これらの物質は AD の病態の中心である炎症、バリア機能障害、かゆみを同時に制御することがわかってきており、それらを治療ターゲットとした多くの生物学的製剤（抗体製剤）が現在開発されてきています。さらに AD は、2 型炎症、T 細胞でいうと Th2 細胞がその病態の中心ですが、それ以外の Th1, Th17, Th22 細胞なども年齢や人種、経過によって様々な程度で病態に関与する可能性があると考えられています。このような現在までの病態理解から、治療ターゲットは大きく分類すると、2 型炎症に関わるサイトカイン、表皮からのサイトカイン・アラミン、様々な T 細胞サブセット由来・関連のサイトカイン、そして抗原呈細胞と T 細胞の相互作用にかかわる物質に分けられます。

中でも、抗 IL-4 受容体  $\alpha$  抗体であるデュピルマブは、発売後すでに 4 年がたち、実臨床においても多くの症例に使用されています。さらに最近、抗 IL-31 受容体抗体のネモリズマブも保険適応となりました。それではこれらのすでに実臨床の場に登場した抗体製剤と、現在開発中の抗体製剤についてお話ししていきます。

## デュピルマブ

まずは、IL-4 受容体抗体デュピルマブです。デュピルマブは IL-4 受容体  $\alpha$  サブユニットに特異的に結合することにより、IL-4、IL-13 の両方のシグナル伝達を阻害することで効果を発揮します。IL-4,13 は前述のごとく、2 型炎症、バリア機能障害、かゆみのすべてを引き起こします。

### アトピー性皮膚炎の病態から考える治療ターゲット

- ① 2 型炎症に関わるサイトカイン  
IL-4, IL-13  
IL-31
- ② 表皮からのサイトカイン・アラミン  
TSLP  
IL-33
- ③ 様々な T 細胞サブセット由来・関連のサイトカイン  
IL-12/23  
IL-17  
IL-22
- ④ APC と T 細胞の相互作用  
OX-40

デュピルマブは実際に、国際共同第3相試験においてADの皮疹・かゆみに対して有意な臨床的効果を示し、実臨床においても中等症以上のADの皮疹・かゆみに非常に優れた効果を発揮します。添付文書上の適応は、既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎であり、通常、成人にはデュピルマブとして初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する、とされています。投与時には最適使用推進ガイドラインを読んで理解する必要がありますが、患者の要件としては

- a. ステロイド外用薬やカルシニューリン阻害外用薬による適切な治療を直近の6カ月以上行っているが十分な効果が得られない。
- b. 以下のいずれにも該当する状態。
  - ・ IGAスコア3以上
  - ・ EASIスコア16以上又は顔面の広範囲に強い炎症を伴う皮疹を有する場合(目安として頭頸部のEASIスコアが2.4以上)
  - ・ 体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合10%以上と記載があります。

実際に適切な外用治療でもうまくコントロールできない症例に対してデュピルマブを使用すると、客観的な皮疹の改善よりも患者の自覚症状の改善が非常に早いことが多く、おそらくデュピルマブが皮膚バリア機能を改善させること、かゆみの改善にも直接作用することがその理由だと考えられます。投与1、2回後に患者自身が「かゆみが楽になった」「皮膚の質感が変わった、がさがさがなくなった」などということも非常に多いため、患者QOLの著明な改善にもつながっています。また、安全性の面でも副作用はほとんどみられず、唯一注意すべきは結膜炎ですが、多くは軽症でありステロイド点眼やタクロリムス点眼にて軽快します。

なお、アトピー性皮膚炎診療ガイドラインにおいて、デュピルマブは、寛解導入のみならず、高い安全性から寛解維持にも適した薬剤と位置づけられています。

### ネモリズマブ

次に、IL-31受容体抗体、ネモリズマブについてです。ネモリズマブはIL-31受容体Aに対する抗体であり、ADのかゆみの主な原因とされるIL-31の機能を阻害します。AD患者のかゆみへの有効性が期待される薬剤であり、第3相試験において、プラセボと比較

### アトピー性皮膚炎に対するの生物学的製剤・抗体医薬

①	抗IL-4R $\alpha$ 抗体 * 抗IL-13抗体 抗IL-31RA抗体	Dupilumab Lebrikizumab, Tralokinumab Nemolizumab
②	* 抗TSLP抗体 * 抗IL-33R抗体 * 抗IL-33抗体	Tezepelumab CNTO 7160 Etokimab
③	* 抗IL-12/23抗体 * 抗IL-17抗体 * 抗IL-22抗体	Ustekinumab Secukinumab Fezakinumab
④	* 抗OX-40抗体	GBR830, KHK4083

\* 本邦未承認

3

してかゆみを素早く有意に改善し、皮疹の重症度も徐々に改善しました。特に、かゆみが強い患者により適応となることが予想されます。

IL-31 は痒みに関与するサイトカインとして有名ですが、皮膚バリア機能を障害し、表皮細胞や免疫細胞から様々なサイトカイン・ケモカインを産生させることで炎症にも関与することが知られています。ですのでネモリズマブは、かゆみを抑えることで搔破を抑制し、皮膚の炎症を抑えることが考えられますが、皮疹の改善の機序の一部は、直接炎症を抑制しているのかもしれませんが、なお、ネモリズマブは、「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎に伴うそう痒」を効能・効果として、承認されているのがその特徴です。

### その他の抗体製剤の開発状況

次に、表皮からのサイトカイン・アラミンである TSLP や IL-33 をターゲットにした抗体製剤の開発状況についてお話します。現在までに、抗 TSLP 抗体、抗 IL-33 受容体抗体、抗 IL-33 抗体の治験が行われています。TSLP や IL-33 は、2 型炎症と痒みを同時に制御していると考えられ、それらに対する抗体は AD に対する治療効果が非常に期待されていました。しかしこれらの薬剤は臨床試験において、皮疹の改善やかゆみの改善から、プラセボと比較して統計学的に有意な優越性を示すことができず、現時点ではあまり有効性がないとされています。

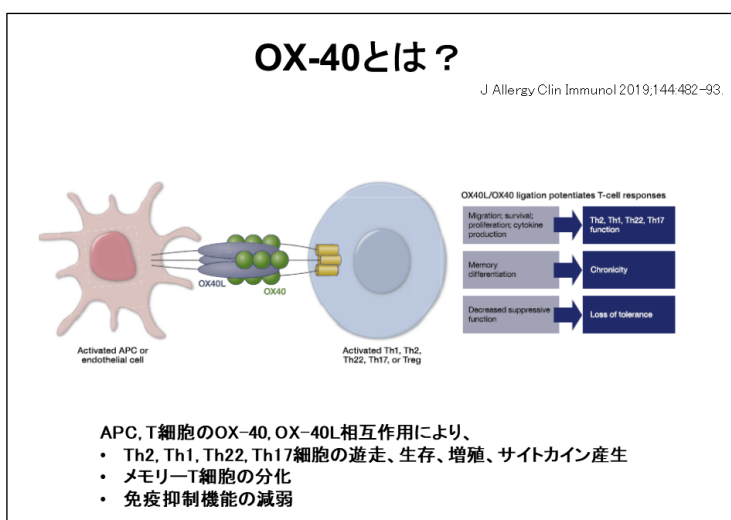
アトピー性皮膚炎においては、Th2 細胞が病態に関与する主な T 細胞サブセットですが、前述のごとく、他の Th1 や Th17, Th22 細胞なども人種や経過、年齢などによって様々な程度で関与することが報告されています。実際にこれまで、Th1 細胞の分化や Th17 細胞の維持に係る IL-12, IL-23 をターゲットにした抗 IL-12/23p40 抗体ウステキヌマブや抗 IL-17 抗体セクキヌマブの治験が行われましたが、これらも有意な効果はみられませんでした。このことはやはり、AD は様々な T 細胞サブセットが関与する多様な炎症とはいえ、Th2 細胞がその病態の中心であることを強く支持する結果でした。表皮肥厚を引き起こす IL-22 をターゲットにした抗 IL-22 抗体は、患者全体では有意な皮疹の改善はみられませんでした。SCORAD で評価した重症の患者さんのみの解析を行うと、有意な皮疹の改善効果を示しました。このことは、患者の層別化、患者ごとの適切な薬剤選択という視点から非常に興味深い結果であったと思います。

### OX-40 に対する抗体

最後に、抗原提示細胞、特に樹状細胞と T 細胞の相互作用に重要な OX-40 に対する抗体についてお話します。抗原提示細胞と T 細胞の OX-40, OX-40L を介した相互作用により、Th2, Th1, Th22, Th17 細胞の遊走、生存、増殖、サイトカイン産生やメモリー T 細胞の分化、免疫抑制機能の減弱が起こることがわかっています。すなわち OX-40 に対する抗体により、そのような抗原提示細胞・T 細胞の相互作用を阻害することで、アトピー性皮膚炎の症状を改善しようという薬剤です。

この抗 OX-40 抗体に関しても治験が行われており、まだ早期の治験ではありますがアトピー性皮膚炎の皮膚症状を改善させる可能性が示されました。他のサイトカインをターゲットとした抗体製剤と比較して、細胞同士の相互作用をターゲットとした抗体製剤であり、もしかしたら効果の持続性などの特徴が今後期待できるかもしれないと考えています。

以上本日は、アトピー性皮膚炎に対する抗体医薬についてお話ししました。抗体製剤の開発がさらにアトピー性皮膚炎の病態解明につながると考えられます。アトピー性皮膚炎の病態には多様性があるため、患者ごとの適切な治療選択が今後の課題だと思われます。



「マルホ皮膚科セミナー」

<https://www.radionikkei.jp/maruhohifuka/>