

2023年6月20日放送

新たなアトピー性皮膚炎の治療

京都府立医科大学 皮膚科
教授 加藤 則人

アトピー性皮膚炎の診療ガイドラインで推奨される治療の第一選択薬は、ステロイド外用薬です。しかし臨床においては、ステロイド外用薬では効果が不十分な例や、安全性への懸念からステロイド外用薬以外の治療が望まれる例があり、新しい治療薬が望まれていました。

近年、アトピー性皮膚炎の病態に関する研究が飛躍的な進歩を遂げ、その研究成果をもとに、新しい作用機序を持つアトピー性皮膚炎の治療薬が数多く開発されています。

今日は、この数年の間に小児および成人に使用されるようになった、アトピー性皮膚炎の新しい治療薬の概要を紹介します。

【デュピルマブ】

最初に、ステロイドやタクロリムスなどの抗炎症外用薬による治療で、寛解に導入できない場合に使用が考慮される全身療法として、インターロイキン (IL)-4 と IL-13 のシグナルを阻害するデュピルマブについて、お話します。

IL-4 や IL-13 などの 2 型サイトカインは、アトピー性皮膚炎におけるアレルギー炎症の病態形成に極めて重要です。

デュピルマブは、IL-4 と IL-13 の共通の受容体である IL-4 受容体 α サブユニットに対する完全ヒト型モノクローナル抗体で、これら 2 つのサイトカインのシグナルをブロックします。

成人アトピー性皮膚炎へのデュピルマブ単剤あるいはデュピルマブとステロイド外用薬を併用した際の、有効性と安全性を検討した

デュピルマブ

- Interleukin (IL)-4 受容体及びIL-13受容体を構成している IL-4 受容体αサブユニットに結合し、IL-4 およびIL-13 を介したシグナル伝達を阻害する遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体
- IL-4 及び IL-13 を介したシグナル伝達経路は、2 型炎症反応及び Th2 細胞の活性化等に寄与し、アトピー性皮膚炎の病態に重要な役割を果たす
 - 正常表皮分化過程を障害し、表皮最終分化タンパク質の発現を阻害
- 既存治療で効果不十分な成人アトピー性皮膚炎に対して適応

第3相試験では、16週後に有意な重症度や皮疹スコアの改善がみられました。重篤な有害事象および試験中止に至った有害事象はまれでした。これらの結果を受けて、デュピルマブは日本でも2018年4月から15歳以上の中等症以上のアトピー性皮膚炎患者に使用されるようになり、実臨床において、これまでステロイド外用薬などによる治療で軽快しなかった多くの例で効果を発揮しています。また、小児期、思春期でも有効性と安全性が検討され、日本では2022年10月に生後6ヶ月以上の小児に対する用法・用量の申請がなされています。

いずれの臨床試験においても、結膜炎の増加が報告されていることから、本剤を使用する際は眼科医と連携することが重要です。

【ネモリズマブ】

IL-31は、おもに活性化したT細胞から産生される2型サイトカインで、アトピー性皮膚炎の痒みに関与することが知られています。ネモリズマブは、IL-31受容体Aに対する抗体です。ネモリズマブを中等症から重症の成人アトピー性皮膚炎患者に、試験前から使用しているミディアムクラスの抗炎症外用薬は併用可能な条件下で、4週ごとに16週皮下注射した第3相試験において、ネモリズマブはプラセボと比較して、主要評価項目である痒みを有意に減少させました。現在、成人及び13歳以上の小児の、既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎に伴う痒みに対して承認されています。

使用する際の注意点として、ネモリズマブの投与後に、かゆみの少ない浮腫性紅斑などの、通常のアトピー性皮膚炎の症状とは異なる症状が発現する可能性があります。その多くはステロイド外用薬で軽快すること、また投与中にアトピー性皮膚炎の炎症症状とは一致しない一過性の血清TARC値の上昇が認められていますので、投与開始から一定期間は、血清TARC値をアトピー性皮膚炎の短期病勢マーカーとして使用できないこと、があります。

ネモリズマブ

- ヒト化抗ヒトIL-31受容体Aモノクローナル抗体
- IL-31は主に活性化したT細胞から産生されるサイトカインで、アトピー性皮膚炎のそう痒に関与することが知られている
Nat Immunol 2004; 5: 752-60, Nat Commun 2017; 8: 13946, N Engl J Med 2017; 376: 626-35.
- 成人及び13歳以上の小児の、アトピー性皮膚炎に伴うそう痒（既存治療で効果不十分な場合に限り）に対して適応
- 4週ごとの皮下注射

厚生労働省 最速使用推進ガイドライン「ネモリズマブ（遺伝子組換え）」、ミチーガ添付文書より

【JAK 阻害薬】

ヤヌスキナーゼ（JAK）は、さまざまなサイトカインの受容体の細胞内ドメインに結合する非受容体型チロシンキナーゼで、数多くのサイトカインの機能発現に重要な、転写因子を活性化します。また、JAK1は慢性の痒みの伝達にも重要なことが報告されています。

JAKを阻害する低分子化合物であるJAK阻害薬には、JAK1、JAK2、JAK3、チロシンキナーゼ2からなるJAKファミリーのすべてのリン酸化を阻害するpan-JAK阻害薬、JAK1とJAK2あるいはJAK1のみを選択的に阻害する選択的JAK阻害薬があります。

現在、既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎を対象に、国内で承認されているJAK阻害内服薬に、バリシチニブ、ウパダシチニブ、アブロシチニブがあります。これらの薬剤の臨床試験

では、いずれもプラセボ群より有意に高い割合でアトピー性皮膚炎の皮疹を改善させ、痒みを軽減しました。JAK 阻害薬とデュピルマブの有効性と安全性を比較した head-to-head の臨床研究の結果からは、JAK 阻害薬の方がデュピルマブより早期から効果がみられるようです。

バリシチニブは、JAK1 と JAK2 を選択的に阻害する内服薬で、成人を対象に承認されました。ウパダシチニブは、より選択的に JAK1 選択的に阻害する内服薬で、12 歳以上かつ体重 30kg 以上の小児および成人に、アプロシチニブは、JAK1 を選択的に阻害する内服薬で、12 歳以上かつ体重 30kg 以上の小児および成人に、それぞれ承認されています。

一方で、JAK 阻害薬は、さまざまなサイトカインのシグナルをブロックするため、炎症反応だけでなく、多くの生体の反応に影響する可能性があります。免疫反応を抑制することによる帯状疱疹などの感染症の増加や、JAK2 が造血に関係する因子のシグナル伝達に関わることから、貧血や白血球減少症などが副作用としてみられる可能性があります。診療においては、日本皮膚科学会が作成した「アトピー性皮膚炎におけるヤヌスキナーゼ阻害内服薬の使用ガイダンス」に沿って、各種検査を行いながら投与しています。

【デルゴシチニブ軟膏】

次に、2つの新しい外用薬を紹介します。

デルゴシチニブ は、4 つの JAK すべてを阻害する外用薬です。臨床試験では、デルゴシチニブ軟膏群はプラセボ群に比べて有意なアトピー性皮膚炎の皮疹の改善を示し、デルゴシチニブ軟膏外用開始 1 日後の夜には、かゆみスコアの減少がみられました。現在、国内では 6 ヶ月以上の小児と成人のアトピー性皮膚炎に使用されています。これまでの臨床試験においてデルゴシチニブの外用による皮膚萎縮はみられていませんが、痤瘡や毛包炎、カポジ水痘様発疹症を含む単純ヘルペス感染症など、本剤の免疫抑制作用に伴う副作用に注意が必要です。また、外用による刺激感は、一般にはみられないようです。なお、本剤が吸収されて血中に移行する可能性から、外用量の制限があります。臨床では、顔面や頸部など、経皮吸収がよくステロイド外用薬の副作用が現れやすい部位の病変の治療や、ステロイド外用薬で軽快した後にデルゴシチニブに切り替えて寛解を維持する使用方法が想定されます。

アトピー性皮膚炎に対するJAK阻害内服薬

効能または効果：既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎

■ バリシチニブ

- 通常、成人にはバリシチニブとして4mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて2mgに減量すること。

■ ウパダシチニブ

- 通常、成人にはウパダシチニブとして15mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて30mgを1日1回投与することができる。通常、12歳以上かつ体重30kg以上の小児にはウパダシチニブとして15mgを1日1回経口投与する。

■ アプロシチニブ

- 通常、成人及び12歳以上の小児には、アプロシチニブとして100mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて200mgを1日1回投与することができる。

添付文書から、2022.3.25時点

デルゴシチニブ軟膏：添付文書記載事項

■ 用法及び用量

通常、成人には、0.5%製剤を1日2回、適量を患部に塗布する
なお、1回あたりの塗布量は5gまでとする

通常、小児には、0.25%製剤を1日2回、適量を患部に塗布する
症状に応じて0.5%製剤を1日2回塗布することができる

なお、1回あたりの塗布量は5gまでとするが、体格を考慮すること

■ 用法及び用量に関連する注意

1. 1回あたりの塗布量は体表面積の30%までを目安とすること。
2. 0.5%製剤で治療開始4週間以内に症状の改善が認められない場合は、使用を中止すること。症状が改善した場合には継続投与の必要性について検討し、漫然と長期にわたって使用しないこと
3. 小児に0.5%製剤を使用し、症状が改善した場合は、0.25%製剤への変更を検討すること

【ジファミラスト軟膏】

フォスフォジエステラーゼ 4 (PDE4)は cyclic AMP を分解する主要な酵素で、免疫細胞や表皮角化細胞に存在します。PDE4 を阻害すると cyclic AMP の作用が増強し、炎症に関わるいくつかのサイトカインの産生が抑制されます。PDE4 阻害薬であるジファミラストの外用剤は、軽症から中等症のアトピー性皮膚炎患者を対象にした臨床試験において、基剤と比較して有意な皮疹の改善効果を示しました。現時点では安全性において大きな懸念はないようです。現在、国内では 2 歳以上の小児および成人のアトピー性皮膚炎に使用されています。ジファミラスト軟膏も、顔面や頸部など、経皮吸収がよくステロイド外用薬の副作用が現れやすい部位の病変の治療や、ステロイド外用薬で軽快した後、本剤に切り替えて寛解を維持する使用法が想定されます。

ジファミラスト軟膏：添付文書記載事項

■ 用法及び用量

通常、成人には1%製剤を1日2回、適量を患部に塗布
通常、小児には0.3%製剤を1日2回、適量を患部に塗布
症状に応じて、1%製剤を1日2回、適量を患部に塗布することができる

■ 用法及び用量に関連する注意

- ① 塗布量は、皮疹の面積0.1m²あたり1gを目安とすること
- ② 1%製剤で治療開始4週間以内に症状の改善が認められない場合は使用を中止すること
- ③ 症状が改善した場合には継続投与の必要性について検討し、漫然と長期にわたって使用しないこと
- ④ 小児に1%製剤を使用し、症状が改善した場合は、0.3%製剤への変更を検討すること

【アトピー性皮膚炎の治療目標】

アトピー性皮膚炎診療ガイドラインでは、アトピー性皮膚炎の治療の目標は、「症状がないか、あっても軽微で、日常生活に支障がなく薬物療法もあまり必要としない」あるいは「軽微な症状は存在するが急性に悪化することはまれで、悪化しても遷延しない」状態にコントロールすることとしています。また、アトピー性皮膚炎は、「適切な治療によって症状がコントロールされた状態に維持されると寛解も期待される疾患」であり、安全に長期間の寛解を維持することが重要です。特に小児アトピー性皮膚炎の治療に新しい治療薬を用いる場合には、成人とは異なる視点での安全性に関する注意も必要と考えます。

現在も、多くのアトピー性皮膚炎の新しい治療薬の開発が進んでおり、治療の選択肢がさらに増えることが期待されます。今後は、一人ひとりの患者の臨床的な背景やバイオマーカーの値などから、目の前の患者に対して、これらの薬剤のどれを選択するのが最適か、を判断できるようになることが望まれます。

「小児科診療 UP-to-DATE」

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