

エビデンスに基づく 皮膚科新薬の 治療指針

編集 花島健治 京都大学教授

宮地良樹 静岡社会健康医学大学院大学学長
京都大学名誉教授

中山書店

はじめに

私が医師になった1996年は、アトピービジネスが横行し、またステロイドフォビアとなった結果、ひどい状態になって大学病院に来院されるアトピー性皮膚炎の患者が後を絶たなかった。なんとかしなければと思うものの、結局ステロイド外用薬と苦し紛れの抗ヒスタミン薬くらいしか治療の選択肢がなく、ときに無力感すら覚えることもあった。この状況を打開できないものかと大学院に入学し、アトピー性皮膚炎の病態解明に努めた。それから約20年が経ち、国内外から病態の鍵となるフィラグリン遺伝子の変異やサイトカインなどが次々と同定され、2018年にはデュピルマブ、さらには2020年にはデルゴシチニブ外用薬とバリシチニブの内服薬が承認されるに至った。アトピー性皮膚炎のみならず、この数年間における新薬の開発ラッシュには目を見張るものがある(それを支えてきたのは、基礎研究者の地道な努力でもあることを改めて付言しておきたい)。

疾患に苦しむ患者にとって、治療の選択肢が増えたことは朗報であるが、同時に我々に課せられた責任も大きい。たとえばIL-4受容体の中和抗体を用いるには、IL-4受容体の役割をきちんと理解しておく必要があるし、アトピー性皮膚炎以外のアレルギー疾患にも効果を発揮するため、他科との密な連携が求められる。また、薬に副作用はつきものであるから、それらをきちんとフォローしていかねばならない。それに、新薬の薬価はおおむね高く、処方して効果がなかったら患者に申し訳が立たない。アトピー性皮膚炎の臨床像は、各個人によって様々であり、我々もどのような臨床型に効果がありそうかを綿密に考える必要が生じてくる。近い将来、アトピー性皮膚炎にも幾つかのサブタイプが明確に定義され、それに応じた治療薬を選択する必要が出てくるのではなかろうか。

本シリーズにおいて、私の恩師である宮地良樹先生とは二度目の編著となったが、本書はまさにその時代の要請に応えたものである。「患者を診る限り、医者死ぬまで勉強を続けなさいといけない」と言われたものだが、今まさにそのことを実感する。本書がその一助となることを願っている。

令和3年 新緑の京都にて

京都大学医学研究科皮膚科教授
椛島健治

CONTENTS

1章 アトピー性皮膚炎

- | | | | |
|---|------------------------------|------------------|----|
| 1 | アトピー性皮膚炎 — 新薬の動向 | 本田哲也 | 2 |
| 2 | 生物学的製剤 | 佐伯秀久 | 11 |
| 3 | ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害薬：外用薬 | 椛島健治 | 17 |
| 4 | 開発中新薬① ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害薬：内服薬 | 加藤則人 | 31 |
| 5 | 開発中新薬② モノクローナル抗体製剤 | 入江浩之, 中嶋千紗, 椛島健治 | 40 |

2章 乾癬

- | | | | |
|---|-----------------------------|------|----|
| 1 | 乾癬治療 — 新薬の動向 | 多田弥生 | 50 |
| 2 | 生物学的製剤の使い分け | 遠藤幸紀 | 58 |
| 3 | PDE4 阻害薬 | 八木宏明 | 76 |
| 4 | モノクローナル抗体製剤 (膿疱性乾癬, 掌蹠膿疱症) | 杉浦一充 | 84 |
| 5 | 顆粒球単球吸着除去療法 (膿疱性乾癬, 乾癬性関節炎) | 金蔵拓郎 | 93 |

3章 悪性黒色腫

- | | | | |
|---|-------------------|-------------|-----|
| 1 | 悪性黒色腫治療 — 新薬の動向 | 加藤潤史, 宇原 久 | 100 |
| 2 | 免疫チェックポイント阻害薬 | 野々村優美, 大塚篤司 | 106 |
| 3 | BRAF 阻害薬, MEK 阻害薬 | 古賀弘志 | 122 |

4章 ヘルペス

- | | | | |
|---|------------------------------------------|------|-----|
| 1 | 带状疱疹ワクチン | 浅田秀夫 | 132 |
| 2 | 再発性単純疱疹の patient initiated therapy (PIT) | 渡辺大輔 | 141 |
| 3 | 抗ヘルペスウイルス薬 | 山本剛伸 | 149 |
| 4 | 水痘・带状疱疹ウイルス抗原キット | 渡辺大輔 | 158 |

5章 爪白癬

- | | | | |
|---|---------------|-------|-----|
| 1 | 爪白癬治療 — 新薬の動向 | 宮地良樹 | 168 |
| 2 | 経口抗真菌薬 | 常深祐一郎 | 174 |

6章 蕁麻疹

- | | | | |
|---|-----------------|------|-----|
| 1 | 抗IgEモノクローナル抗体製剤 | 森田栄伸 | 186 |
| 2 | 抗ヒスタミン薬 | 益田浩司 | 194 |

7章 その他の疾患

- | | | | |
|----|-----------------|-------------|-----|
| 1 | 血管肉腫 | 藤澤康弘 | 206 |
| 2 | 乳児血管腫 | 馬場直子 | 213 |
| 3 | 結節性硬化症 | 金田真理 | 220 |
| 4 | 表皮水疱症 | 夏賀 健 | 229 |
| 5 | ピレスロイド抵抗性アタマジラミ | 山口さやか, 高橋健造 | 236 |
| 6 | 化膿性汗腺炎 | 葉山惟大 | 242 |
| 7 | Behçet病 | 岩田洋平, 田中義人 | 248 |
| 8 | 強皮症 | 茂木精一郎 | 254 |
| 9 | 皮膚リンパ腫 | 菅谷 誠 | 262 |
| 10 | エリテマトーデス | 古川福実 | 273 |
| 11 | 男性型脱毛症 | 乾 重樹 | 281 |

8章 今後の新薬への期待

1	重症痤瘡	林 伸和	288
2	酒皸	宮地良樹	294

9章 unmet needsのある皮膚疾患治療薬の開発動向

1	白斑	片山一朗	300
2	伝染性軟属腫	三石 剛	308
3	尋常性疣贅	野村尚史	313
4	円形脱毛症	大日輝記	320

索引	328
----	-----

3

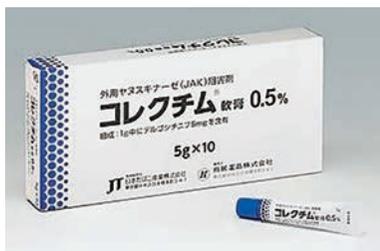
ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害薬： 外用薬

はじめに

JTE-052 (一般名 デルゴシチニブ〈delgocitinib〉0.5%, 製品名 コレクチム[®]) 軟膏は、1999年のタクロリムス(プロトピック[®]) 軟膏発売以来、約20年ぶりに2020年6月、アトピー性皮膚炎を対象とする新規外用薬として発売された(①)。デルゴシチニブ(コレクチム[®]) 軟膏は、世界初のヤヌスキナーゼ(JAK) 阻害薬であり、ステロイド、タクロリムス(プロトピック[®]) 軟膏に次ぐ第3の外用薬の選択肢として期待される。本項ではその特徴や使用方法、臨床効果、使用上の注意点などに関するエビデンスに基づいた知見を取り上げる。

JAKの観点からとらえるアトピー性皮膚炎の発症機序

アトピー性皮膚炎は、さまざまな免疫細胞やサイトカインが連動して形成される、①表皮バリア機能、②アレルギー炎症(2型炎症[□])、③かゆみの3つの異常が病態の基盤をなす(②③)^{1,2)}。表皮角化細胞や皮膚に駐在するLangerhans細胞などの免疫細胞は、皮膚バリア破壊や外来抗原の侵入を認識すると、TSLPやIL-25やIL-33などのアラーム(alarmin)^{*1}を産生し、ヘルパーT細胞の一種であるTh2細胞の分化、遊走を誘導する。Th2細胞や2型自然リンパ球(ILC2)[□]はIL-4、IL-13、IL-5、IL-31などの2型サイトカイン(Th2サイトカインとも呼ばれる)を産生する。2型サイトカインは、2型炎症として知られる皮膚の炎症やかゆみを引き起こすほか、B細胞の活性化を介してIgE抗体の産生を誘導する³⁾。本来の2型炎症の生理的意義は蠕虫やダニなどの大型の病原体に対する防御反応である²⁾。一方で、2型炎症が生体にとって無害なアレルゲンに向かうと、アトピー性皮膚炎、花粉症や食物アレルギーなどのアレルギー疾患を発症する。以下、2型サイトカインであるIL-4、IL-5、IL-13、IL-31の役割の詳細について説明する。



① デルゴシチニブ軟膏
(コレクチム[®]軟膏)
(鳥居薬品株式会社より提供)

JAK : Janus kinase



2型炎症

従来はIL-4やIL-13などのサイトカインがTh2細胞によって産生されると考えられていたためTh2型免疫反応とよばれていたが、近年は、ILC2なども産生することが明らかとなったため、2型炎症とよばれるようになった。

TSLP : thymic stromal lymphopoietin

IL : interleukin

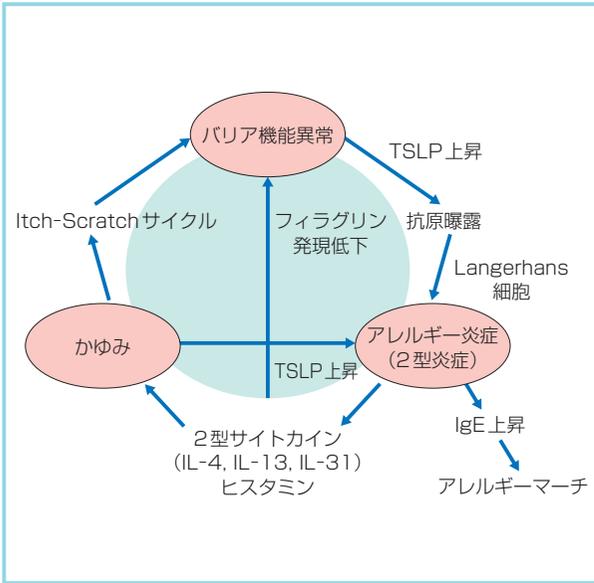
*1

組織に異常が生じていることを周囲に伝えるタンパクの総称。



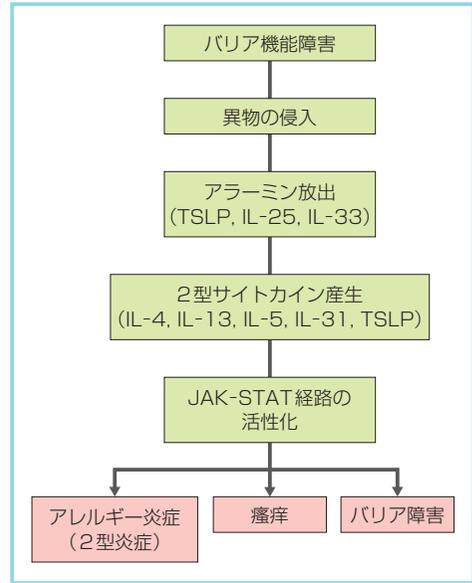
2型自然リンパ球 (ILC2)

ILC2は自然リンパ球の一つである。Th2細胞は抗原特異的に活性化されるが、ILC2は外的刺激を受けたケラチノサイトが放出するIL-33やTSLPによって抗原非特異的に活性化される。



② アトピー性皮膚炎の発症機序

バリア機能異常・アレルギー炎症 (2型炎症)・かゆみの3つの側面から考えると理解しやすい。



③ アトピー性皮膚炎の病態形成の機序

アトピー性皮膚炎の発症には、さまざまなサイトカインとその下流のJAK-STATシグナルを介した経路が存在する。

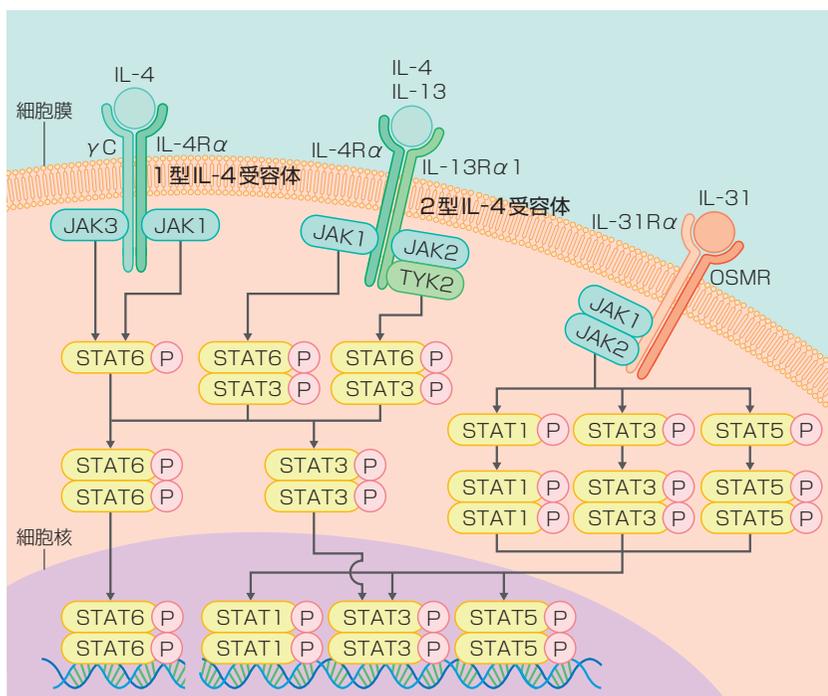
IL-4はB細胞のIgEクラススイッチを誘導する。肥満細胞や好塩基球の高親和性IgE受容体 (FcεRI) に結合したIgEが架橋されると、肥満細胞や好塩基球がヒスタミンを放出し、痒痒を惹起する。しかしアトピー性皮膚炎の痒痒は抗ヒスタミン薬に抵抗性であり、ヒスタミン以外のメディエーターにより誘発される痒痒も関与すると考えられる。その候補の一つとしてIL-4とIL-13があがっており、IL-4/IL-13の受容体は神経細胞上にも存在し、主に慢性期の痒痒に関与すると考えられる(2)⁴⁾。さらに、IL-4/IL-13が表皮角化細胞からのフィラグリン発現や抗菌ペプチドの産生を抑制し、皮膚バリアの脆弱化と皮膚の易感染症を招き、単純疱疹や伝染性膿痂疹を発症しやすくなることも知られる。

IL-4には1型IL-4受容体と2型IL-4受容体が存在する(4)。1型IL-4受容体に作用するとJAK1とJAK3がリン酸化し、そして、STAT6と呼ばれるシグナル伝達分子がリン酸化を受けるとそれらは二量体となって核内へ移行し、2型免疫応答に重要なさまざまな転写因子を活性化する。同様に、IL-4とIL-13は2型IL-4受容体にJAK1、2やTYK2のリン酸化、そしてSTAT3、STAT6のリン酸化に伴う二量体形成を介して2型免疫応答にかかわる転写因子の活性化につながる(4)。

IL-5は、IL-5受容体とその下流のJAK2のリン酸化を介して好酸球の増殖活性化因子として作用し、好酸球の炎症性サイトカイン産生を誘導する。ただし、アトピー性皮膚炎の病態におけるIL-5の寄与は明らかでない。

STAT : signal transducers and activator of transcription

TYK2 : tyrosine kinase 2



④ IL-4, IL-13シグナルとJAK-STAT経路

IL-13の機能はIL-4と一般に共通する。かゆみに関しては、IL-4, IL-13ともに痒疹を誘発する。一方で、IL-13は、マウスでは線維芽細胞の活性化と皮膚の線維化を誘導する。ヒトにおけるIL-13の作用については、ヒトIL-13中和抗体lebrikizumabの治療研究を通して解明されると期待される⁵⁾。

IL-31^④はIL-6サイトカインファミリーに属する2型サイトカインである。IL-31は神経細胞上のIL-31受容体(IL-31RαとオンコスタチンMの二量体)に結合し、JAK1, JAK2/TYK2のリン酸化とSTAT1/STAT2/STAT5の活性化を介して痒疹を惹起する。IL-31を過剰発現させたトランスジェニックマウスは皮膚炎を発症し、搔破行動を示す。ヒトでもアトピー性皮膚炎の重症度に比例して血清IL-31濃度が高くなる。

TSLPはアラミンの一つである(③)。搔破刺激を受けた表皮角化細胞よりTSLPが放出され、TSLP受容体を発現するILC2や樹状細胞に働き、JAK1, JAK2のリン酸化を介して2型炎症を惹起する。またTSLPは神経細胞を介して痒疹を誘発することがマウスで示されている³⁾。

IL-22は、Th22細胞が産生するサイトカインであり、いわゆる2型サイトカインとは異なるが、JAK1, TYK2のリン酸化を介してSTAT3を活性化する。IL-22は乾癬の表皮肥厚を誘導することがよく知られるが、アトピー性皮膚炎病変部でもIL-22が増加している⁶⁾。IL-22はアトピー性皮膚炎の慢性期病変部にみられる苔癬化^{*2}にも寄与すると考えられ、今後IL-22中和抗体の臨床試験を通してIL-22の病的役割の理解が進むと期待される。その他、Th17細胞

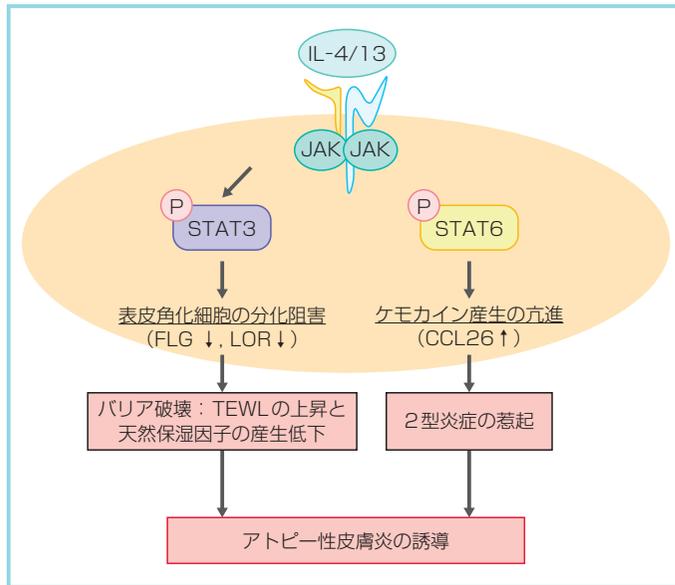


IL-31

アトピー性皮膚炎のかゆみにおけるIL-31の役割は現在注目を集めている。IL-31の受容体に対する中和抗体であるネモリズマブが、アトピー性皮膚炎のかゆみの抑制効果を有することが第Ⅲ相の臨床試験で示された(⑤1章「5. 開発中新薬②モノクローナル抗体製剤」の項(p.40)を参照)。

*2

錯角化を伴う表皮の顕著な肥厚



⑤ IL-4, IL-13とJAK-STAT経路

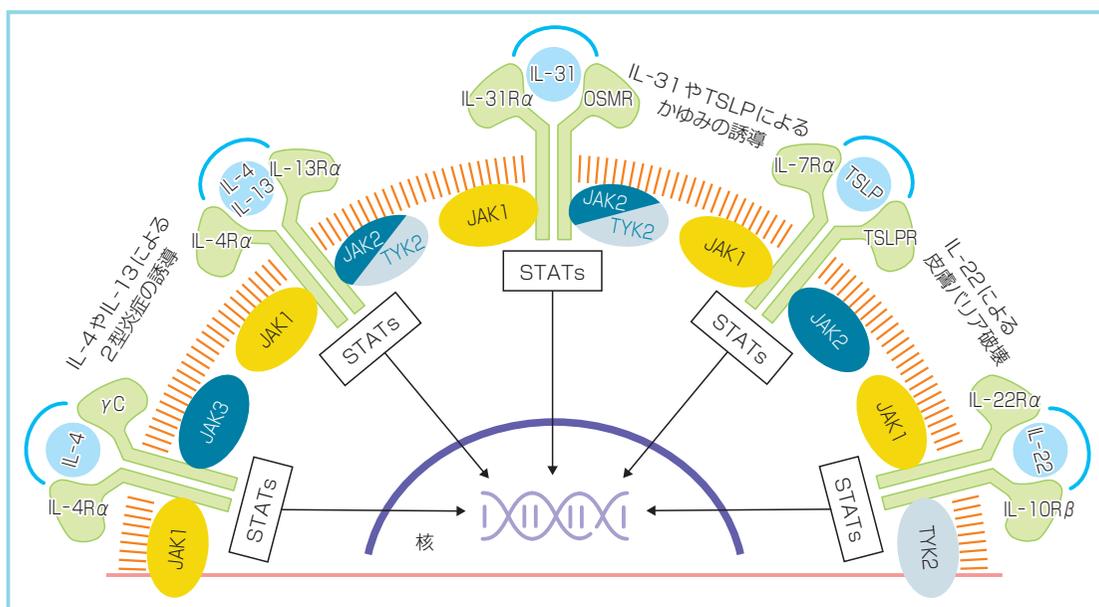
IL-4, IL-13は異なるSTATシグナルを介してバリア破壊と2型炎症を誘導する。

が産生するIL-17もアトピー性皮膚炎の病態形成にかかわる可能性が示唆されている^{1,3)}。

アトピー性皮膚炎は、IL-4/IL-13による皮膚バリア脆弱化、IL-4/IL-13/IL-31による瘙痒の惹起と掻破行動によるバリア破壊、IL-22による皮膚肥厚というように関与するサイトカイン軸が多極的であるという特徴がある。これは、尋常性乾癬がIL-17という一つのサイトカインで病態の大部分を説明できる点とおおいに異なる²⁾。

2型サイトカインの多くはSTAT6を活性化し、CCL26 (TARC) などのTh2ケモカインの誘導を介して2型炎症を誘導する。また、IL-13はSTAT3も活性化し、表皮角化細胞の分化を阻害し、フィラグリンやロリクリンの産生の低下を介してバリア機能を低下させる(⑤)。バリア機能の破壊においては、TEWLの上昇や天然保湿因子の低下が顕著に認められる。このようにTh2細胞やILC2が産生する2型サイトカインであるIL-4, IL-5, IL-13, IL-31やTSLPがアトピー性皮膚炎の病態形成の中心となっている。したがって、これらのサイトカイン、またはその受容体や下流の細胞内シグナルが新しい治療標的となる³⁾。そういったなか、抗2型サイトカイン療法の第一陣として、IL-4とIL-13の機能を阻害する1型IL-4受容体(IL-4受容体 α)抗体であるデュピルマブ(デュピクセント[®])が2018年に発売された。一方、デルゴシチニブ軟膏は、すべてのJAKシグナルを抑制するpan-JAK阻害薬であるため、IL-4やIL-13のみならず、IL-5, IL-31, TSLPやIL-22のシグナルも阻害する。デルゴシチニブの標的となりうるJAKシグナルとその上流のサイトカイン、下流の役割に

TEWL : transepidermal water loss (経表皮水分蒸散量)



⑥ 2型 (Th2) サイトカインとJAKシグナル

2型 (Th2) サイトカインなどのアトピー性皮膚炎発症にかかわるサイトカインとその下流のJAKシグナルについてまとめた。

ついて図にまとめたものを提示する (⑥)。

この薬はどんな薬か

デルゴシチニブは、すべてのJAKファミリー (JAK1, JAK2, JAK3とTYK2) のリン酸化を阻害するためpan-JAK阻害薬とよばれる^{7,8)}。JAKを阻害することでサイトカインを介した免疫・炎症作用を制御するため、抗サイトカイン薬として理解される。免疫 (immunity) を正す (correct), という意味合いでコレクチム (Corectim[®]) と名付けられた。デルゴシチニブは、日本たばこ産業株式会社により開発され、世界で初めてアトピー性皮膚炎に薬事承認されたJAK阻害薬の外用薬である。

デルゴシチニブ軟膏は、Th2細胞やILC2などが産生する2型サイトカインであるIL-4, IL-5, IL-13, IL-31やTSLPの下流のJAKを阻害し、2型炎症、かゆみ、皮膚バリア機能障害に対する、抗炎症作用、鎮痒作用や、皮膚バリア機能の回復作用も併せもつことが期待されている。

IL-4とIL-13の機能を阻害するデュピルマブ (デュピクセント[®]) が高い治療効果を発揮しているが、デルゴシチニブ軟膏はpan-JAK阻害薬であるため、IL-4やIL-13のみならず、IL-5, IL-31, TSLPやIL-22のシグナルも阻害するため、2型炎症を包括的に抑制することが期待される (⑥)。

この薬のどこが新しいのか

従来のアトピー性皮膚炎の薬物治療は、抗炎症外用薬のステロイドおよびタクロリムス外用薬が中心的治療薬と位置付けられてきた。そして、これらの治療薬が効果不十分なアトピー性皮膚炎に対しては、シクロスポリン内服や、抗ヒトIL-4/IL-13受容体モノクローナル抗体のデュピルマブが、皮下注製剤として臨床使用されている。

デルゴシチニブは、初のJAK阻害の外用薬であり、ステロイド、タクロリムスに次ぐ第3の抗炎症外用薬である。ちなみにJAK阻害の内服薬はわが国ではトファシチニブが関節リウマチや潰瘍性大腸炎の治療薬としてすでに承認されているものの、アトピー性皮膚炎をはじめ皮膚疾患への保険適用はなく、現在臨床研究が進められている段階である⁸⁾。

アトピー性皮膚炎の病態形成の主体をなす2型サイトカインは、JAK-STATシグナルを介してその作用を発揮する。デルゴシチニブはpan-JAK阻害薬であり、IL-4やIL-13のみならず、IL-5、IL-31、TSLPやIL-22などのシグナルも阻害することで薬効を発揮する。したがって、本剤は免疫抑制作用のみならず、IL-4やIL-13によって発現が低下したフィラグリンなどの皮膚のバリア関連タンパクの発現を直接高めること⁹⁾、IL-31を介するかゆみを抑制すること¹⁰⁾により、2型炎症を包括的に制御することが期待されている。

副作用に関しても、ステロイド外用薬は、皮膚萎縮や菲薄化を介する皮膚のバリア機能の低下につながりうる。また、タクロリムスは灼熱感などの皮膚刺激性が認められている。一方で、デルゴシチニブは、ステロイドにみられる皮膚萎縮や皮膚菲薄化などの副作用が出現しにくく、むしろ2型サイトカインによるバリア機能の低下を回復させる作用がある。また、タクロリムス軟膏にみられる皮膚刺激性も少ない。そのため、副作用の観点からも従来の外用剤になかった特徴がみられる。

どんな患者が対象となるか

適応疾患はプロトピック[®]軟膏と同じく「アトピー性皮膚炎」のみである。したがって、アトピー素因をもたない通常の湿疹には第一選択薬とならないことに注意が必要である。そのため、Netherton症候群や皮膚悪性リンパ腫などの他疾患を適切に除外することが求められる。除外診断に際しては、アトピー性皮膚炎ガイドラインを参照されたい^{11,12)}。

現時点(2021年4月)では、16歳以上の成人にのみ処方可能である。一方、2歳以上16歳未満の小児に関しては治験中(2021年4月現在)である。

規定の用法・用量では経皮から血中への移行はごく少量であるが、動物実験では、胎盤を通過し、乳汁にも移行することが認められたため、妊婦または妊娠している可能性のある女性や授乳婦に対しては治療上の有益性が危険性を上

1章[4. 開発中新薬①ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬：内服薬]の項(p.31)を参照。

あとがき

いま皮膚科治療薬は抗体医薬品を契機に大きな潮目を迎えている。これまでの創薬は、多くの病態研究の成果を積み上げたうえで、標的化合物を探索し、臨床試験で効果を実証するのが常だった。しかし、乾癬における生物学的製剤を嚆矢に、「この抗体が効くから、この分子が病態に深く関わっているに違いない」という、いわばトップダウン方式の創薬研究が導入されるようになった。皮膚科臨床医が、その治療の潮目を実感したのが、アトピー性皮膚炎治療におけるデュピルマブの驚くべき効果であったと思われる。これまで別個の独立したアトピー性皮膚炎発症要因と考えられてきたアレルギー炎症、皮膚バリア機能障害、かゆみが、実は相互不可分の三位一体であることをデュピルマブの臨床試験が図らずも実証してしまった点で、これまでのオーソドックスな病態研究スキームが音を立てて崩壊したといっても過言ではあるまい。それはまさにベルリンの壁の崩壊にも匹敵するほどのインパクトであった。もうひとつ、ノーベル医学生理学賞の機縁ともなった免疫チェックポイント阻害薬の開発も、これまでの抗がん剤開発にしのごを削ってきた悪性腫瘍治療薬創薬の潮流を一変させた「がん免疫療法」という画期的な治療手法の賜物であった。さらに乳児血管腫に対するプロプラノロールのような思いがけない偶然の発見(セレンディピティ)による新薬の開発も少なくない。

このような新薬ラッシュのなかで、臨床皮膚科医は製薬企業からの耳学問情報のみでなく、エビデンスに基づく理詰めの創薬経緯や奏効理論をきっちり脳裏に整理して収納し、実際の診療現場での臨床決断に役立てる必要がある。エビデンスに基づくシリーズ第5弾の本書では、実際にデュピルマブ、デルゴシチニブ、ネモリズマブなどの創薬研究に携わった皮膚科学会のrising starであり私の後任でもある梶島健治京都大学教授とともに皮膚科領域における多くの新薬の理論的背景と実践的な治療指針をコンパクトに、しかし丁寧に企画を編むことに尽力した。本書が実地皮膚科医の日常診療の多彩な局面で大いに役立つことを期待してやまない。

令和3年 桜満開の京都にて

静岡社会健康医学大学院大学学長

京都大学名誉教授

宮地良樹