

- 投与開始から16週後までに治療反応が得られない場合は、本剤の投与を中止すること。また、本剤投与中は定期的に効果の確認を行うこと
- ステロイド外用薬やカルシニューリン阻害外用薬等との併用によりある程度の期間（6か月を目安とする）寛解の維持が得られた場合には、これら抗炎症外用薬や外用保湿薬が適切に使用されていることを確認したうえで、本剤投与の一時中止等を検討すること

図5 デュピルマブ投与継続・中止の基準(文献10をもとに作成)

炎の発症頻度の上昇はこれまで認められていないようであり、アトピー性皮膚炎特異的なメカニズムが関与している可能性がある。なお、デュピルマブ投与により喘息が改善する可能性があり、逆に投与中止により増悪する可能性があるため、喘息治療中のアトピー性皮膚炎患者にデュピルマブを投与する際は、喘息治療の主治医と連携し治療にあたる必要がある。

その他注意すべき事項として、デュピルマブ投与後、一過性の血中の好酸球上昇が挙げられる。これは、IL4/IL-13シグナルの阻害に伴い eotaxinなどの好酸球の皮膚浸潤にかかわるケモカイン発現が皮膚で低下し、好酸球が血中にとどまってしまうためと推測されている。

## 投与継続について

『最適使用推進ガイドライン』では、16週投与の時点で効果が得られない場合は中止すること、また外用薬との併用のうえ6か月程度投与時点で皮疹コントロールが良好な場合は中止を検討することが記載されている(図5)。患者負担、医療経済全体に対する影響からも、本剤は漫然と投与を継続するのではなく、症状が十分にコントロールできた状態になれば、保湿剤、ステロイド外用剤のプロアクティブ療法などによりコントロールしていくのが望ましいと考えられる。

## 開発中の新薬

ここでは、今後有望と考えられる新薬候補(第三相の治験中)について、IL-13阻害薬、IL-31阻害薬(ネモリズマブ)、JAK阻害薬を取り上げ、解説する。

### ネモリズマブ

IL-31 receptor Aに対するヒト化モノクローナル抗体(IgG2サブクラス)である。IL-31はアトピー性皮膚炎のかゆみメディエーターとして注目されており、現在第三相の治験が進行中である。

### ネモリズマブの作用機序

IL-31は主にTh2細胞から産生されると考えられている<sup>12)</sup>。IL-31受容体は神経に発現しており、IL-31R $\alpha$ と oncostatin M receptor  $\beta$ -chain (OSMR) のヘテロダイマーから構成される(図6)。IL-31受容体からのシグナルはかゆみの伝達を行うと考えられており、ネモリズマブはIL-31R $\alpha$ をターゲットとしてシグナルを阻害することで、強い止痒効果を発揮すると考えられている。神経以外にも、IL-31受容体は好酸球、好塩基球、肥満細胞などの免疫細胞やケラチノサイトにも発現が報告されており<sup>13)</sup>、IL-31からのシグナルはこれらの炎症性サイトカイン産生能の増強や、ケラチノサイトのバリア機能障害に関与している可能性も報告されている。すなわち、ネモリズマブはかゆみだけではなく、免疫系、皮膚バリア機能にも作用してその治療効果を発揮する可能性がある。

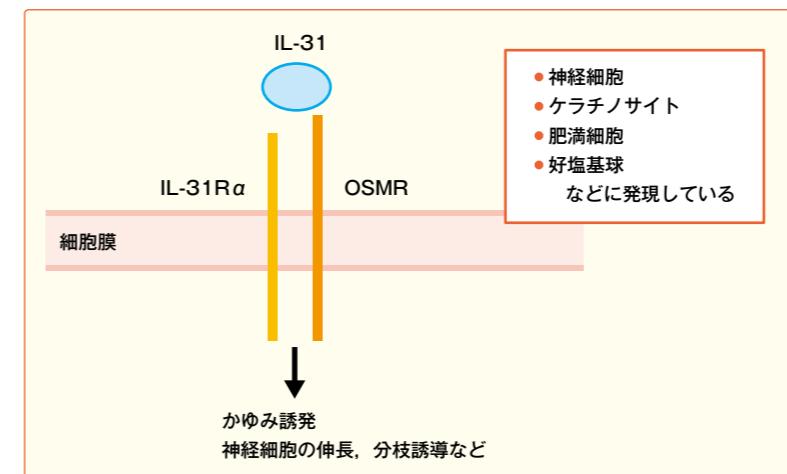


図6 IL-31の受容体

### ネモリズマブの治験での成績

EASI 10以上、IGA 3以上、かゆみVAS 50mm以上の中等症以上の成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした第二相治験では<sup>14)</sup>、0.1mg/kg、0.5mg/kg、2mg/kgのネモリズマブを4週おきに12週間皮下投与し、プラセボ群との間でかゆみVAS、EASIの変化、罹患皮膚面積(BSA)について比較検討が行われた。併用外用薬として保湿薬、4週以降はステロイド外用薬も認められている。

かゆみVASについては、いずれの投与量においても、また用量依存的に、プラセボ群と比較してVASの有意な低下を誘導していた。EASI、BSAについては、必ずしも用量依存性はこの試験では認められなかったが、0.5mg/kg投与群、2mg/kg投与群でプラセボ群に比べ高い改善率を示した。そして、睡眠障害など生活の質の低下も有意に改善された。

同試験の延長としてネモリズマブを64週間投与した、長期投与試験の結果も近年報告されている<sup>15)</sup>。この試験では、ネモリズマブ0.1mg/kg、0.5mg/kg、2mg/kgの4週おきの皮下投与および、ネモリズマブ2mg/kg、8週おきの皮下投与の4群を設定し、保湿薬、ステロイド外用薬の併用とともに64週までのかゆみVAS、EASI、BSAなどを評価している。64週の時点でいずれの群においても、かゆみVASはベースラインから比べ8割前後の改善が維持され

ていた。EASIにおいても、いずれの群でもベースラインから7割前後の改善が維持されていた。安全性についても、重大な事象は認められなかった。ネモリズマブ単独での皮膚炎治療効果は不明であるが、外用薬と併用することで、良好な治療選択肢となる可能性がある。

### JAK阻害薬

IL-4、IL-13、IL-31などの2型サイトカインの受容体からのシグナルは、Janus kinase (JAK)と呼ばれるシグナル伝達分子を介して細胞内に伝えられる(図1・図2・図6)。たとえば、IL-4のType1受容体のシグナル伝達には、JAK1、JAK3などが関与する。IL-4が受容体に結合しヘテロダイマーが形成されると、JAKが活性化され、JAKおよび他のアドプター分子のリン酸化が進行する。そして、signal activator and transducer (STAT) 6と呼ばれるシグナル伝達分子がリン酸化を受けると、それらは二量体になって核内へ移行し、Th2型免疫応答に重要なさまざまな転写因子を活性化する(図7)。Type2受容体のシグナル伝達には、その他tyrosine kinase 2 (TYK2)と呼ばれる分子や、STAT3といった分子が関与する<sup>1,2,16)</sup>。

上述のように2型サイトカインはアトピー性皮膚炎の病態形成に深く関与しているため、その細胞内シグナルを阻害