

マルホ皮膚科セミナー

2022年1月10日放送

「第120回日本皮膚科学会総会 ⑦ 教育講演15-3

アトピー性皮膚炎とバリシチニブ療法」

札幌皮膚科クリニック
院長 安部 正敏

アトピー性皮膚炎の新たな治療薬、低分子キナーゼ阻害薬

近年、アトピー性皮膚炎治療に低分子キナーゼ阻害薬が保険適用となり、新たな展開がみられています。その背景として、アトピー性皮膚炎は患者数が多く、治療薬を必要とする声が多い疾患つまりアンメット・メディカル・ニーズが高いことが挙げられます。近年、アトピー性皮膚炎をはじめとする難治性皮膚疾患において、様々な蛋白が病態形成に関与することが明らかとなり、それらやその受容体を標的にした生物学的製剤が疾患制御に有効であることが知られています。しかし、関節リウマチや乾癬性関節炎では長期間寛解を維持するのは困難な例があり、細胞外の蛋白を標的にした治療で寛解を達成できない場合には、細胞内の物質を標的にするのが新たなストラテジーであることから、低分子キナーゼ阻害薬に注目が集まりました。2022年1月現在、本邦においてアトピー性皮膚炎に保険適用をもつ低分子キナーゼ阻害薬はバリシチニブ、商品名オルミエント、ウパダシチニブ、商品名リンヴォック、アブロシチニブ、商品名サイバインコの3剤があります。それぞれに特徴があり、バリシチニブはJAK1、JAK2に対して高い選択性を有し、腎

アンメット・メディカル・ニーズ (Unmet Medical Needs)

いまだに治療法が見つからない疾患に対する医療ニーズ

●患者数が多く、治療薬を必要とする声が多い疾患

アトピー性皮膚炎、乾癬など

●患者数は少ないものの、治療薬の必要性が高い疾患

オーファンドラッグ（希少疾病用医薬品）

分子標的治療薬

●モノクローナル抗体型(monoclonal antibodies, 抗体薬)

細胞外分子標的薬として的高分子阻害薬

●小分子化学物質型(small molecules, 小分子薬)

細胞内分子標的薬としての低分子阻害薬

排泄です。また、関節リウマチ、新型コロナウイルス肺炎にも適用があります。一方ウパダシチニブとアブロシチニブは JAK1 に対して強い阻害作用を持ち肝代謝です。また、ウパダシチニブは関節リウマチ、関節症性乾癬にも適用がありますが、アブロシチニブはアトピー性皮膚炎のみの保険適用です。

主な薬剤標的分子

●細胞外

液性因子で細胞膜上にある受容体の特異的に結合するリガンド分子、可溶性分子、細胞膜上にあるリガンドが特異的に結合する受容体、細胞膜上にある膜結合型分子や分化抗原

●細胞内

チロシンキナーゼ活性部位、種々のシグナル伝達分子やプロテアソーム

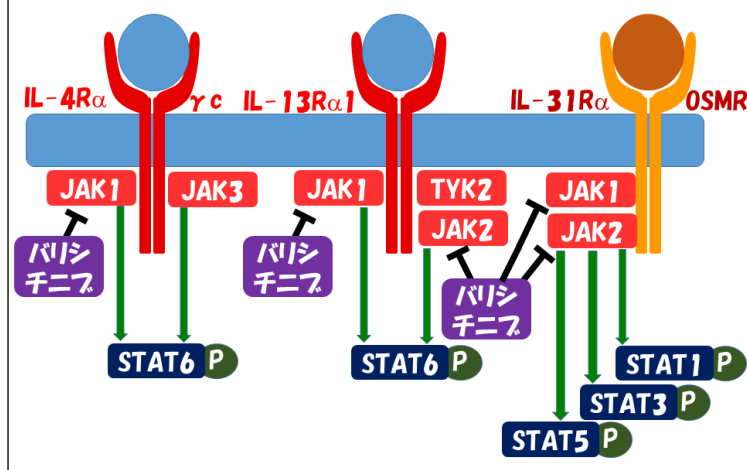
アトピー性皮膚炎に保険適用をもつJAK阻害薬

- バリシチニブ(オルミエント[®]) 腎排泄
JAK1、JAK2に対して高い選択性
新型コロナウイルス肺炎に適用
- ウパダシチニブ(リンヴォック[®]) 肝代謝
JAK1への強い阻害作用
乾癬性関節炎に対して適用
- アブロシチニブ(サイバインコ[®]) 肝代謝
JAK1への強い阻害作用

投与方法

では、まず3剤のアトピー性皮膚炎への投与方法を簡単に見てみましょう。バリシチニブは通常成人に 4mg を1日1回経口投与します。治療効果がみられた際には、本剤 2mg 1回投与への減量を検討しましょう。また、腎障害、肝障害などの合併症がある場合は、患者の状態に応じて 2mg に減量します。ウパダシチニブは通常成人に 15mg を1日1回経口投与します。なお、患者の状態に応じて 30mg を1日1回投与つまり、増量投与することができます。また、12歳以上かつ体重 30kg 以上の小児には 15mg を1日1回経口投与します。なお、強い CYP3A4 阻害剤を継続的に投与中の患者や高度の腎機能障害患者には、15mg を1日1回投与します。アブロシチニブは通常成人及び12歳以上の小児に 100mg を1日1回経口投与します。なお、患者の状態に応じて 200mg を1日1回投与つまり、増量投与することができます。なお、中等度及び重度の腎機能障害をもつ患者や強い CYP2C19 阻害薬と併用投与する場合には、50mg を1日1回経口投与します。なお、これらの患者も状態に応じて 100mg を1日1回投与することができます。

アトピー性皮膚炎でのJAK-STAT



投与における注意点

では、ここからはこれら薬剤の投与における注意点についてバリシチニブを例にとってみてみましょう。まず、投与禁忌です。本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者、重篤な感染症（敗血症など）の患者、活動性結核の患者、重度の腎機能障害を有する患者、好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の患者、リンパ球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の患者、ヘモグロビン値が 8g/dl 未満の患者、妊婦または妊娠している可能性のある婦人、授乳婦です。

投与における実際の注意点は次の通りです。まず感染症ですが、胸部X線撮影が即日可能であり、呼吸器内科専門医、放射線科専門医による読影所見が得られること。スクリーニング時には問診・インターフェロン- γ 遊離試験またはツベルクリン反応、胸部X線撮影を必須とし、必要に応じて胸部CT撮影などを行い、肺結核を始めとする感染症の有無について総合的に判定すること。ヘルペスウイルスなどの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。次に血球系です。本剤投与中は、定期的に好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン値を測定し、好中球 $1000/\text{mm}^3$ 未満、リンパ球 $500/\text{mm}^3$ 未満、ヘモグロビン 8g/dl 未満または 2g/dl 以上の低下を示した場合は投与を中止し、原因を精査しましょう。なお、バリシチニブは好中球 $500/\text{mm}^3$ 未満が投与禁忌ですが、 $1000/\text{mm}^3$ 未満で注意すべきであることを十分理解しておく必要があります。この他、投与中注意すべき主な有害事象は、帯状疱疹、単純疱疹、上気道感染、間質性肺炎、肝機能障害、消化管穿孔、横紋筋融解症・ミオパチー、心筋梗塞、脳卒中、静脈血栓塞栓症、悪性腫瘍などです。投与に関して、妊娠可能な女性には投与終了後、少なくとも1月経周期は適切な避妊を行うように指導しましょう。また、高齢者には、患者の状態を観察しながら、本剤 2mg 1日1回など減量を考慮しましょう。

投与にあたっては、乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンスに則った経時的なモニタリングが必要です。投与前には、詳細な問診と共に、血算一般生化学検査、抗核抗体、ウイルス性肝炎や結核を含む感染症検査とともに、胸部レントゲンなどの画像検査を行います。投与後は1か月目、3か月目、6か月目、それ以降は半年毎に同様の検査を行い、注意深く観察することが必要です。また、低分子キナーゼ阻害薬投与中、クレアチニンキナーゼ値が上昇する場合がありますため、検査しておく方がよいでしょう。

バリシチニブ投与後の評価

バリシチニブ投与後の評価です。投与開始から8週間までに治療反応が得られない場合は投与を中止しましょう。なお、この期間は他剤と異なりますので注意が必要です。投与中は定期的に効果を確認し、投与継続、減量及び中止を検討します。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半年程度の期間、寛解維持できた場合には、これらの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上で、本剤投与の一時中止等を検討しましょう。本剤は皮膚バリア機能が低下しているアトピー性皮膚炎患者への投与に際しては十分な観察を行い、皮膚感染症の発現に注意しましょう。

投与患者の実際

投与患者の実際です。投与可能な患者は、アトピー性皮膚炎診療ガイドラインで、重症度に応じて推奨されるストロングクラス以上の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か月以上行っているが、一定以上の疾患活動性をもつ患者です。具体的には、IGAスコア3以上、EASIスコア16以上、又は頭頸部の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が10%以上の3つの基準すべてを満たす患者です。

届け出について

アトピー性皮膚炎患者に低分子キナーゼ阻害薬を投与するにあたり、日本皮膚科学会では、薬剤の導入および維持に当たり、乾癬治療に用いられる生物学的製剤とほぼ同等のスクリーニングとモニタリングが必要な薬剤であるため、皮膚科医においては、乾癬の生物学的製剤使用認定施設で用いられることを推奨しています。しかし、アトピー性皮膚炎患者に低分子キナーゼ阻害薬を使用するうえにおいては、乾癬の生物学的製剤のように承認制度は設けていませんが、薬剤の特性上、皮膚科専門医が常勤していること、乾癬生物学的製剤安全対策講習会の受講履歴があること、薬剤の導入および維持において近隣の施設に必要な検査をお願いできることという3つの要件を満たした上で届け出して頂くことを求めています。書類は日本皮膚科学会ホームページにあります。また、アトピー性皮膚炎における低分子キナーゼ阻害薬使用の注意点に関する教育動画も用意されていますからご活用ください。

おわりに

まとめです。アトピー性皮膚炎患者にバリシチニブなどの低分子キナーゼ阻害薬を使用する場合には、内科（特に呼吸器内科）との連携が必要不可欠であること。乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンスの十分な理解が必要であること。重篤な有害事象はアトピー性皮膚炎では、関節リウマチなどと比較し発現頻度は低いものの、帯状疱疹、消化管穿孔、横紋筋融解症、静脈血栓塞栓症など新たな注意すべきことを十分理解することが重要です。定期的なモニタリングと共に、医療連携をしっかりと行うことで、本剤を有効に、安全に使用することが求められています。