

# マルホ皮膚科セミナー

2023年2月27日放送

「第46回 日本小児皮膚科学会 ② シンポジウム2

小児アトピー性皮膚炎における JAK 阻害剤内服療法」

浜松医科大学 皮膚科  
教授 本田 哲也

## はじめに

本日は、小児アトピー性皮膚炎における JAK 阻害剤内服療法について、お話をさせていただきます。

ご存じのように、アトピー性皮膚炎の治療選択肢は近年飛躍的に増加しました。特に、生物学的製剤、経口 JAK 阻害剤をはじめとする全身療法の発展は目覚ましく、従来であれば入院加療が必要とされた重症例においても、それら新規の全身療法を行うことで、外来でのコントロールも可能となってきました。

一方で、それらの全身療法はいずれも成人には適用があるものの、小児においては必ずしも適用が通っていません。そのため、小児のアトピー性皮膚炎においては成人にくらべ治療選択肢が少なく、コントロールに難渋する症例もいまだ多く存在します。しかし、一部の JAK 阻害剤の内服療法は、12 歳以上の小児にも適用となっており、小児の重症アトピー性皮膚炎治療において、重要な治療選択肢の一つとなっています。

本日は、まず経口 JAK 阻害剤の作用機序・特徴について簡単に触れた後、経口 JAK 阻害剤の小児における使用ポイントについて解説したいと思います。

## 経口 JAK 阻害剤

まず JAK とはヤヌスキナーゼ (Janus kinase : JAK)、の略なのですが、細胞内シグナル伝達分子の一つです。一般にサイトカインは細胞表面の「受容体」に結合し、その受容体から細胞内にシグナルが伝達されます。JAK はその細胞内シグナル伝達を介在する重要な分子になります。JAK には JAK1, JAK2, JAK3, Tyk2 の 4 種類が存在します。アト

ピー性皮膚炎病態形成に重要なサイトカインである IL-4, IL-13, そして IL-31 においても、そのシグナル伝達に各種 JAK を介しますが、特に JAK1 の関与が大きいと考えられています。現在 JAK の機能を阻害する経口 JAK 阻害剤はバリシチニブ、ウパダシチニブ、アブロシチニブの3種類がアトピー性皮膚炎に保険適用になっています。このうち、バリシチニブは一定の重症度基準、検査基準を満たした中等症から重症の15歳以上のアトピー性皮膚炎患者へ適用があり、ウパダシチニブ、アブロシチニブは12歳以上から使用可能となっています。したがって、12歳以上にはなりますが、小児への経口 JAK 阻害剤投与を検討する場合はウパダシチニブ、またはアブロシチニブから選ぶことになります。

表1.経口JAK阻害剤の主な標的部位と適用年齢・投与量

経口JAK阻害剤	主な標的	アトピー性皮膚炎における適用年齢・投与量
バリシチニブ	JAK1/JAK2	15歳以上から (2mg/日、または4mg/日)
ウパダシチニブ	JAK1	12歳以上から* (15mg/日、または30mg/日) *12歳以上かつ体重30kg以上の小児では15mg/日
アブロシチニブ	JAK1	12歳以上から* (100mg/日、または200mg/日) *12歳以上の小児で200mg/日可能

表2

経口JAK阻害剤の長所と短所

長所	<ul style="list-style-type: none"> <li>寛解導入を目指せる高い治療効果</li> <li>投与時の負担が注射製剤にくらべ少ない</li> <li>用量、内服期間等を微調整しやすい</li> </ul>
短所	<ul style="list-style-type: none"> <li>高額</li> <li>副作用（特に帯状疱疹・単純疱疹などの感染症）に注意</li> <li>投与前・投与後の検査の必要性</li> </ul>

(私見)

小児アトピー性皮膚炎における経口 JAK 阻害剤の効果

ウパダシチニブとアブロシチニブの小児アトピー性皮膚炎の治療効果について紹介します。まずウパダシチニブですが、Measure Up1、Measure UP2、AD UP、Rising UP という4つの第三相試験において、12歳以上の小児を含めたアトピー性皮膚炎患者で検討されています。このうち、日本人のみの組入試験である Rising UP 試験の結果のみ紹介します(1)。この試験では、12歳から75歳までの中等症～重症のアトピー性皮膚炎患者が参加し、Low～medium クラスのステロイド外用剤併用のもと、プラセボ群、ウパダシチニブ 15mg/日群、ウパダシチニブ 30mg/日群、の3群で16週間の内服試験が行われました。16週時点での IGA0/1 達成率、EASI75 達成率、かゆみ NRA スコア4以上の達成率は、試験全体としてはプラセボ群でそれぞれ7%, 19%, 12%でした。一方ウパダシチニブ 30mg

群では IGA0/1 達成率が 47%, EASI75 達成率が 75%, かゆみ NRA スコア 4 以上の達成率が 47%でありました。またウパダシチニブ 15mg 群では IGA0/1 達成率が 41%, EASI75 達成率が 65%, NRA スコア 4 以上の達成率が 41%でありました。このように、ウパダシチニブ内服群ではいずれの指標もプラセボ群に比べ有意な差を認めました。これに対し、12 歳以上の青少年部分集団でのサブグループ解析では、プラセボ群で IGA0/1 達成率が 11%, EASI75 達成率が 22 %, かゆみ NRA スコア 4 以上の達成率が 0%でした。一方ウパダシチニブ 30mg 群では IGA0/1 達成率 50%, EASI75 達成率 90%,かゆみ NRA スコア達成率が 30%であり、ウパダシチニブ 15mg 群ではそれぞれ 70%, 70%, 10%でした。この治験での小児症例数は 10 名と若干少ないものの、その他 3つの治験においても、ほぼ同様の結果がえられており、ほぼ成人と同等の効果が期待できる可能性が考えられました。一方、有害事象として帯状疱疹、ざ瘡は 12 歳以上の青少年集団においても若干ではありますが発生が認められており、この点については成人同様、注意が必要と考えられます。

アブロシチニブにおいては、JADE TEEN 試験において、12 歳以上（18 歳未満）の小児を含むアトピー性皮膚炎の青少年を対象とした治験が行われています(2)。この治験ではプラセボ群、アブロシチニブ 100mg/日投与群、アブロシチニブ 200mg/日投与群の 3 群に分けられ、12 週間の薬剤投与が行われました。12 週時点での EASI75 達成率はプラセボ群で 41.5%、アブロシチニブ 100mg 群で 68.5%、アブロシチニブ 200mg 群で 72%と、実薬群で達成率は有意に高く、またこれらは成人における達成率とほぼ同等でありました。有害事象として、悪心、胃腸障害、神経系障害、ざ瘡が若干数認められたものの、重篤な有害事象や、成人試験で認められた帯状疱疹は認められませんでした。以上からは、12 歳以上のアトピー性皮膚炎治療における経口 JAK 阻害剤はおおむね成人と同等の治療効果を発揮し、また有害事象の発生は若干少ない可能性が考えられました。

### 小児における経口 JAK 阻害剤使用のポイント

さて、これらの特徴を踏まえると、既存治療でコントロール不良な 12 歳以上のアトピー性皮膚炎症例において、経口 JAK 阻害剤は外来通院しながら寛解導入をめざせる、重要な治療選択肢と考えられます。アトピー性皮膚炎の治療は外用が基本であり、それらの指導をまず十分行うことが必要であることは言うまでもありません。しかし、実臨床においては様々な事情で継続的な外用が困難なため、十分に皮疹がコントロールできないケースはしばしば

表3

#### 小児における経口JAK阻害剤使用のポイント

- 外来通院で寛解導入が目指せる
- 痒みに対する効果・即効性が高い可能性
- 外用指導・生活指導を十分に行ったうえで使用する
- 投与量に注意する
- 副作用モニタリングを定期的に行う

(私見)

経験されます。また外用をしっかり行ったとしても十分な治療効果が得られないケースも存在します。このようなケースでは、従来であれば入院加療のうえ寛解導入を行う必要があります。しかし、経口 JAK 阻害剤はそのようなケースであっても入院による通学制限なく寛解導入が達成できる可能性があります。また、経口 JAK 阻害剤の期待される特徴の一つに、痒痒改善効果への即効性があげられます。痒痒は就学期の患者さんの学業への集中力に大きく影響を及ぼす可能性があります。したがって、経口 JAK 阻害剤はその意味でも就学期の重症アトピー性皮膚炎患者さんに対し良い適応と考えられます。現在 13 歳以上からは生物学的製剤であるネモリズマブがアトピー性皮膚炎に適用であり、こちらでも高い痒痒抑制効果を示し、大切な治療選択肢の一つとなっています。ただし、ネモリズマブは 1 月に一度の来院のうえ、投与を受ける必要があります。この点、経口 JAK 阻害剤は必ずしも 1 月に一度の来院は必要ではありません。痛みを伴わない投与経路である点も、小児の場合より好まれるポイントかもしれません。

## まとめ

小児アトピー性皮膚炎の治療は成人に比べ選択肢はまだ少ないものの、着実に増えてきています。アトピー性皮膚炎は小児発症例が多く、一部は成長につれ寛解するものの、一部の症例は成人になっても続き、重症化することもあります。すなわち、重症の成人アトピー性皮膚炎を作らないためにも、小児期におけるアトピー性皮膚炎のコントロールは極めて重要であることが推測されます。実臨床における長期的な効果・安全性のデータはこれからになりますが、経口 JAK 阻害剤は、重症の小児アトピー性皮膚炎治療において今後重要な位置を占めてくるものと考えられます。

## Reference

1. Katoh N, Ohya Y, Murota H, Ikeda M, Hu X, Ikeda K, et al. A phase 3 randomized, multicenter, double-blind study to evaluate the safety of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescent and adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis in Japan (Rising Up): An interim 24-week analysis. *JAAD Int.* 2022;6:27-36.
2. Eichenfield LF, Flohr C, Sidbury R, Siegfried E, Szalai Z, Galus R, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Combination With Topical Therapy in Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: The JADE TEEN Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2021;157(10):1165-73.

「マルホ皮膚科セミナー」

[https://www.radionikkei.jp/maraho\\_hifuka/](https://www.radionikkei.jp/maraho_hifuka/)