

マルホ皮膚科セミナー

2023年11月13日放送

「第122回 日本皮膚科学会総会 ⑦ 教育講演16-2

アトピー性皮膚炎と乾癬以外の

炎症性皮膚疾患に対する分子標的薬のアップデート」

九州大学病院 油症ダイオキシン研究診療センター
准教授 辻 学

はじめに

本日は、アトピー性皮膚炎と乾癬以外の炎症性皮膚疾患に対する分子標的薬のアップデートについてご紹介します。開示すべきCOIはありません。本講演は特定の薬剤の有効性の強調を目的とするものではありません。また本講演では、Pubmedでpublishされたことが確認可能な薬剤、または2023年5月の時点でClinicaltrial.govにおいてPhaseII/IIIの臨床試験が確認された薬剤を対象としています。

本日は、壊疽性膿皮症、化膿性汗腺炎、掌蹠膿疱症、慢性蕁麻疹、遺伝性血管浮腫の五つの疾患について紹介します。

壊疽性膿皮症

まず壊疽性膿皮症です。壊疽性膿皮症の病態は、まだ未解明の部分が多いですが、炎症初期、潰瘍形成、癒着治癒の段階に分けて次のような病態が考えられています。まず、炎症初期では、表皮細胞と真皮の炎症細胞の間に乾癬と同じような免疫軸であるIL-23-IL-17軸が働きます。次に、表皮から真皮全層にわたって、著明な好中球浸潤によって組織障害をきたし、潰瘍を形成します。この時には、インフラマゾームの活性化によるIL-1の産生と補体の活性化が関与します。最後に、線維芽細胞と血管内皮細胞の増殖によって肉芽が形成され、潰瘍は癒着治癒します。

壊疽性膿皮症の病態には、先に述べました通り、乾癬と同じような IL-23-IL-17 軸が関与すると考えられるため、IL-17 阻害薬による治療が奏効した症例が報告されています。セクキヌマブは、症例報告で有効例が報告されています。しかし、Phase II 試験ではその有効性が示されず、臨床試験は現在中止になっています。ブロダルマブは症例報告のみで、Phase II 試験は行われていません。イクセキズマブは、症例報告で有効例が報告されており、現在 Phase II 試験を終了しており、有効性を解析中です。ただ、イクセキズマブに関しては、投与中に壊疽性膿皮症を生じた報告もあり、慎重な検討が必要と考えられます。

壊疽性膿皮症に対して、IL-23 阻害薬による治療が奏効した症例も報告されています。しかし、Phase II 試験を行っている薬剤は現在ありません。症例報告では、ウステキヌマブは投与した 34 例中 24 例が治癒したという報告があります。また、グセルクマブとリサンキズマブは、それぞれの薬剤が奏効した症例が報告されています。

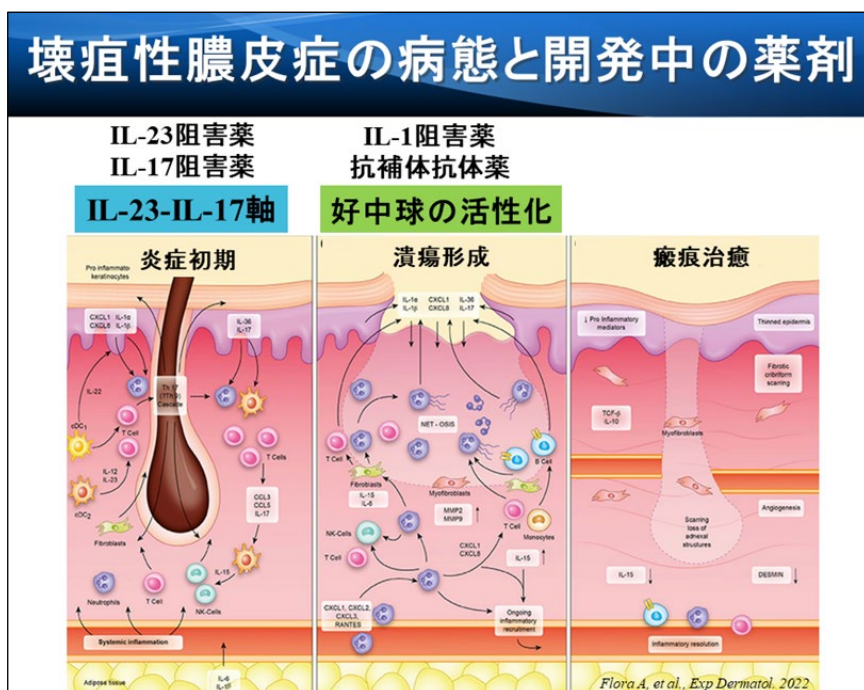
次に、インフラマゾームの活性化による IL-1 の産生を抑制する治療法が試みられています。抗 IL-1 受容体抗体であるアナキンラは、投与した 29 例中 11 例が治癒したという報告があります。また抗 IL-1 β 抗体であるカナキヌマブは、投与した 11 例中 6 例治癒したという報告があります。しかし、これらの薬剤の臨床試験は行われていません。

さらに、補体の活性化が好中球の機能を増強することから、補体の活性化を抑制する治療法も開発が試みられています。補体 C5a の働きを阻害するヴィオベリマブは、有効例が報告され、現在 Phase II 試験が行われています。

壊疽性膿皮症に関しては、現在 Phase III 試験を行っている薬剤はありません。さまざまな治療法が開発中であり、今後の症例の集積が望まれる状況です。

化膿性汗腺炎

次に、化膿性汗腺炎です。化膿性汗腺炎では、まず毛包の閉塞と毛包周囲の炎症を生じます。これによって、乾癬と同じような免疫軸である IL-23-IL-17 軸の活性化、同時にインフラマゾームの活性化が誘導され、化膿性汗腺炎の病態を形成すると考えられています。



これまでに化膿性汗腺炎では、重症度に相関して組織中の TNF- α の発現が増加しており、抗 TNF- α 抗体であるアダリムマブの有効性が示されています。

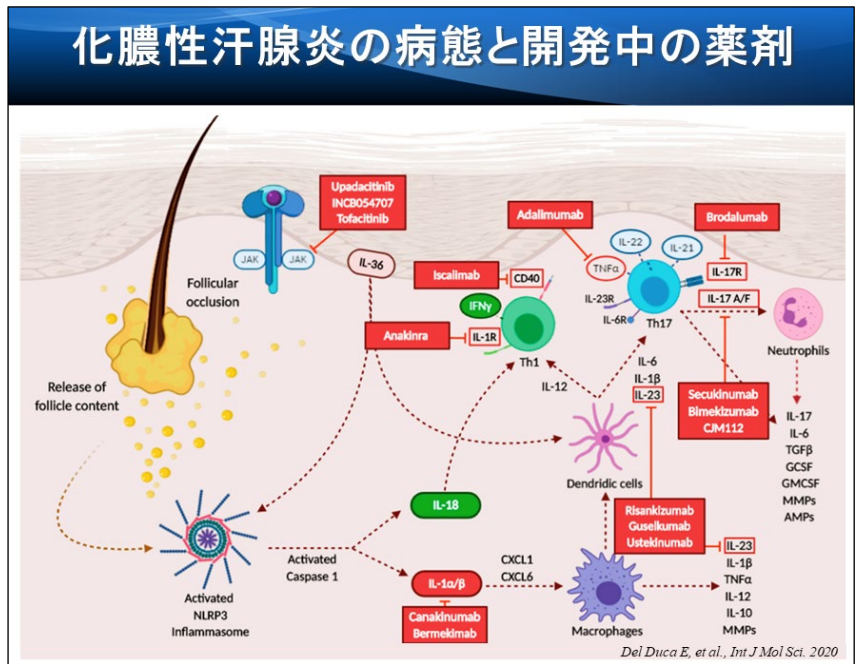
さらに最近では、化膿性汗腺炎の重症度に相関して血清中の IL-17 の濃度が増加することが報告されています。抗 IL-17A 抗体であるセクキヌマブは、投与 12 週で、化膿性汗腺炎の病変が軽快したという報告があります。また、Phase III 試験において、投与 18 週の時点で炎症性結節を約 50%低

下させ、HISCR 達成率も約 50%に到達することが示されました。

抗 IL-17A・F 抗体であるビメキズマブも Phase II 試験において、投与 12 週の時点で化膿性汗腺炎の病変が改善することが示されています。その効果はアダリムマブと同等であったと報告されています。現在、ビメキズマブは Phase III 試験が施行されています。

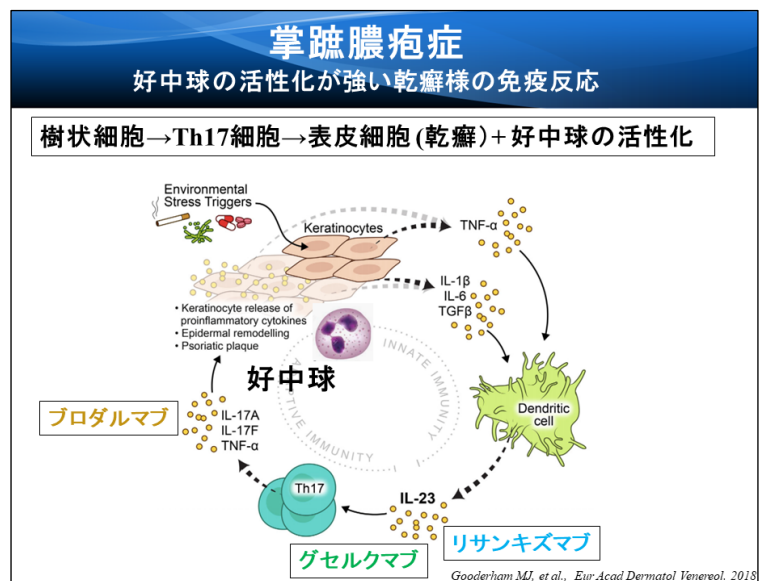
化膿性汗腺炎では炎症性サイトカインによる JAK-STAT 経路の活性化も伴うため、JAK1 阻害薬であるポヴォルシチニブによる治療も試みられています。ポヴォルシチニブの Phase II 試験では、投与 8 週の時点で、炎症性結節の数の低下と IHS 4 スコアの平均値の低下が示されています。現在、Phase III 試験が進行中です。

化膿性汗腺炎に関しては、セクキヌマブ、ビメキズマブ、JAK1 阻害薬の Phase III 試験が進行中です。今後は、化膿性汗腺炎の新しい治療選択肢としてこれらの薬剤の適応拡大が望まれます。



掌蹠膿疱症

次に掌蹠膿疱症です。掌蹠膿疱症は乾癬と共通する病態が考えられますが、乾癬よりもより好中球の活性化が関与することで膿疱を主体とした病変を形成すると考えられています。現在、掌蹠膿疱症の治療には、IL-23 阻害薬であるグセルクマブが使用可能ですが、今回、リサンキズマブによる治療が新たに承認追加となりました。



また、掌蹠膿疱症に対して IL-17 阻害薬による治療も試みられています。

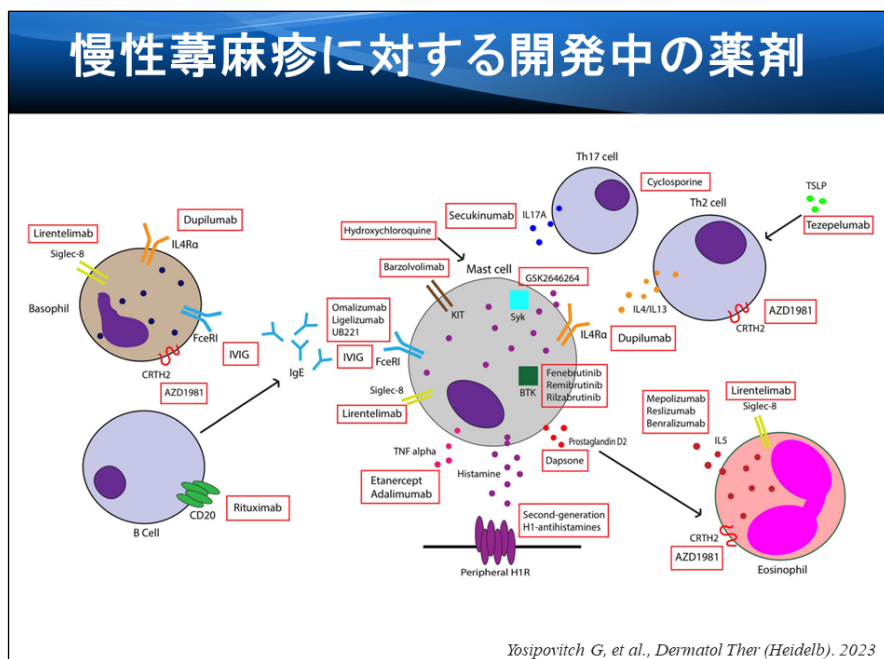
セクキヌマブは、有効例が報告され、Phase II 試験において 16 週で皮疹の改善を示し、さらに 52 週にわたって皮疹がより改善することが示されています。ブロダルマブも、有効例が報告されています。セクキヌマブは現在 Phase III 試験が進行中です。ブロダルマブは本講演時には Phase III 試験が行われていましたが、現在、掌蹠膿疱症に適応追加となりました。また、乾癬の新たな治療薬として承認された TYK2 阻害薬であるデュークラバシチニブも Phase III 試験が進行中ですが、こちらはまだ使用した症例の報告はありません。

以上、掌蹠膿疱症に関しては、リサンキズマブとブロダルマブが適応追加、セクキヌマブ、デュークラバシチニブは Phase III 試験が行われています。

慢性蕁麻疹

次に、慢性蕁麻疹です。現在、慢性蕁麻疹の治療ターゲットとして、肥満細胞に加えて、好酸球・好塩基球・B 細胞・T 細胞が注目されています。抗 IL-5 受容体抗体であるベナリズマブは、気管支喘息の治療薬として承認されています。IL-5 の働きを阻害することで、好酸球・好塩基球の活性化が抑制されることが期待されます。ベナリズマブは慢性蕁麻疹に治療効果を発揮するのか Phase II 試験が行われました。抗ヒスタミン薬が無効であった慢性蕁麻疹の症例に対して、ベナリズマブの投与は蕁麻疹活動性スコアを低下させる効果があったことが報告されています。

次に、ブルトンズチロシンキナーゼ (Bruton's tyrosine kinase: BTK) の阻害薬の開発についてです。肥満細胞は、IgE を介する刺激と IgG を介する刺激によってヒスタミンを産生しますが、この機序においてブルトンズチロシンキナーゼの活性化が重要な働きをしています。また、B 細胞におけるブルトンズチロシンキナーゼの活性化は、IgE と IgG の産生を誘導します。これらのことから、ブルトンズチロシンキナーゼ阻害薬は慢性蕁麻疹の治療薬となる可能性があります。



Yosipovitch G, et al., Dermatol Ther (Heidelb). 2023

現在、レミブルチニブというブルトンスチロシンキナーゼ阻害薬が Phase II 試験を終了しています。抗ヒスタミン薬が無効であった症例に対して、レミブルチニブは、蕁麻疹活動性が 0 となった患者割合を増加させたことが報告されています。

遺伝性血管浮腫

最後に遺伝性血管浮腫についてです。遺伝性血管浮腫は、皮膚・粘膜の腫脹を生じ、気道浮腫をきたした場合には生命にも影響が及ぶ疾患です。また、自覚症状として、腹痛・嘔吐・下痢といった消化器症状が現れることもあります。

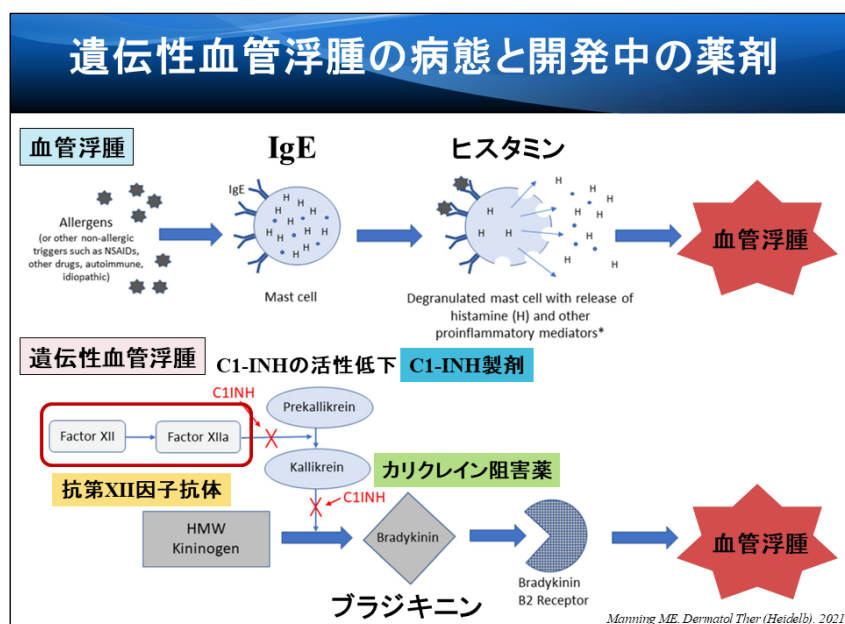
遺伝性血管浮腫の診断は、1. 血管浮腫による症状があること、2. C1 インヒビター活性の低下があること、3. これらの事項を有する者が同一家系内にいるという家族歴があること、が考慮されます。

血管浮腫の病態では、IgE の刺激によって肥満細胞からのヒスタミンの放出を生じ、血管浮腫を生じます。一方で、遺伝性血管浮腫では、C1 インヒビターの活性化の低下があり、これによってカリクレインの増加を介したブラジキニンの産生が誘導され、血管浮腫を生じます。

したがって、C1 インヒビターを補給する血液製剤、カリクレイン阻害薬が遺伝性血管浮腫の治療薬となります。2022 年に、遺伝性血管浮腫の予防的な治療における、急性発作の発症を抑制する薬剤として、ヒト血漿由来濃縮 C1 インヒビター製剤であるベリナート皮下注射が適応となりました。また、カリクレイン阻害薬では、内服薬であるベロトラルスタットが 2021 年、抗カリクレイン抗体製剤であるラナデルマブが 2022 年に使用可能となっています。

今後の遺伝性血管浮腫の治療薬としては、発作出現時に内服するカリクレイン阻害薬として、セベトラルスタットが Phase III 試験を施行中です。Phase II 試験では、セベトラルスタットはプラセボと比較して有意に 12 時間後、24 時間後の血管浮腫の発症を抑制したことが示されています。

また、カリクレインが産生する機序に第 12 因子が関与することから、抗第 12 因子抗体であるガラダシマブによる治療が試みられています。この薬剤は、遺伝性血管浮腫の予防的な治療における、急性発作の発症を抑制する薬剤として開発されています。Phase II 試



験では、ガラダシマブはプラセボと比較して血管浮腫の発症回数を有意に抑制したことが示されています。現在、Phase III 試験が終了しており、その解析結果が待たれます。

本日は、アトピー性皮膚炎と乾癬以外の炎症性皮膚疾患に対する分子標的薬のアップデートとして、壊疽性膿皮症、化膿性汗腺炎、掌蹠膿疱症、慢性蕁麻疹、遺伝性血管浮腫の五つの疾患について紹介しました。

炎症性皮膚疾患に対する分子標的薬のアップデート

 壊疽性膿皮症	Phase IIIの薬剤はなし。 IL-17/23阻害薬は症例の蓄積が望まれる。
 化膿性汗腺炎	Secukinumab・Bimekizumab・ JAK1阻害薬 (Povorcitinib)がPhase III。
 掌蹠膿疱症	Risankizumab・Brodalumabが適応追加。 Secukinumab・DucravacitinibがPhase III。
 慢性蕁麻疹	Benralizumab (抗IL-5抗体) Remibrutinib (BTK 阻害薬)がPhase III。
 遺伝性血管浮腫	経口カリクレイン阻害薬・抗第XII因子 抗体がPhase III。

「マルホ皮膚科セミナー」

https://www.radionikkei.jp/maruho_hifuka/