

マルホ皮膚科セミナー

2015年10月8日放送

「第64回日本アレルギー学会②シンポジウム6-0

レビュートーク：乾癬の病態と分子標的薬：Overview」

筑波大学 皮膚科
教授 藤本 学

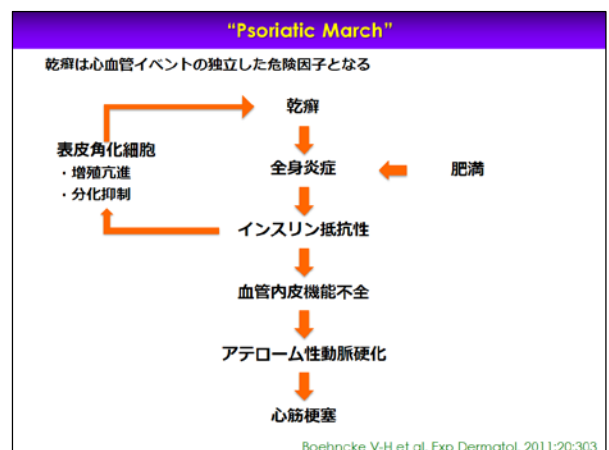
はじめに

モノクローナル抗体等の生物学的製剤を用いた分子標的療法の時代を迎え、免疫アレルギー疾患の治療は大きな変貌を遂げつつあります。このような分子標的薬の開発におけるフロントランナーは、医学全体を見渡しても、乾癬と関節リウマチの2疾患が代表といっても過言ではありません。これらの疾患における分子標的治療の成功は、他の炎症性疾患に対象が拡大されるとともに、新たな分子標的治療薬の開発を促進しています。本日は、乾癬における生物学的製剤を中心にした分子標的薬の現況と展望をお話ししたいと思います。

乾癬は、鱗屑を伴う紅斑が出現する慢性炎症性疾患で、被髪頭部、肘・膝・下腿などの四肢伸側、腰臀部が好発部位になります。10歳代後半から20歳代の若年発症と40歳代の中年発症の2つのピークがあり、前者は遺伝的素因が強いこと、後者は食生活やメタボリック症候群との関連が示唆されています。日本での有病率は0.2%前後と推測されていますが、欧米では2-3%と非常に高く、一般人であっても誰もが知っている common disease であります。

乾癬は心血管イベントの危険因子となる

さて、乾癬において治療の対象となる症状について考えてみたいと思います。まず、当然のことながら、皮膚症状があり、次に一部の患者さんでは関節症状があります。これらに加えて、近年、乾癬は心血管イベントの独立した危険因子とな



ることが指摘されるようになっていきます。乾癬による全身性炎症がインスリン抵抗性や血管内皮機能不全を誘発し動脈硬化や心筋梗塞の発症を促進するという一連のカスケードは「乾癬マーチ」とよばれています。このような面から、心血管イベントの抑制を新たな治療対象に含めるべきとする考え方も提唱されるようになってきています。

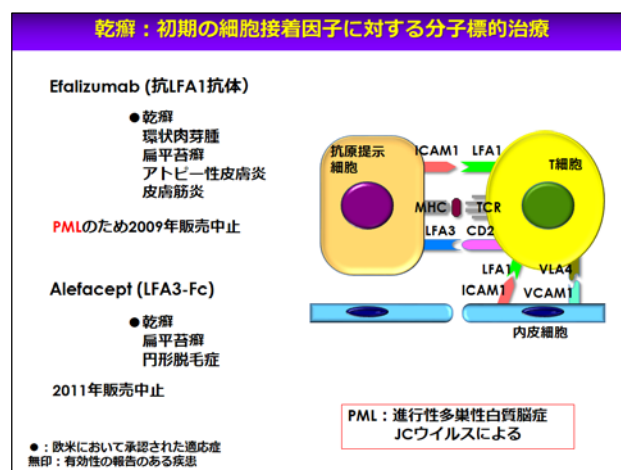
乾癬の治療

皮膚症状を代表とする乾癬の治療は、従来、副腎皮質ステロイドやビタミンDの外用薬による治療をはじめとして、光線療法、レチノイド内服、カルシニューリン阻害薬であるシクロスポリン内服、海外ではメトトレキサート内服などが行われてきました。しかし、これらの治療によっても難治である重症例、あるいは副作用や合併症などのためにこれらの治療が行えない例などもあり、治療に難渋することもしばしば経験されていました。

2000年代初頭から、分子標的薬の開発が本格的になり、様々な治療標的が考案され、臨床試験が行われました。現在乾癬治療の分子標的薬の代表となっているTNF阻害薬はその一つであるわけですが、初期にはその他の薬剤もいろいろ開発が行われ、欧米において実際に承認を受けていたものもあります。たとえば、細胞接着因子であるLFA1に対するモノクローナル抗体であるEfalizumabは乾癬に対して海外では承認されましたが、JCウイルスによる重篤な感染症である多巣性白質脳症の発症例が発生したことなどから2009年に販売中止になっています。また、LFA3とFcの融合蛋白であるAlefaceptも乾癬に対して適応を取得しましたが、2011年に販売中止の決定となっています。

これに対して、抗サイトカイン療法は、周知のとおり、乾癬において大きな成功をおさめています。本邦では、2010年に抗TNF α 抗体であるインフリキシマブとアダリムマブ、2011年にIL-12とIL-23に共通するp40サブユニットに対する抗体であるウスティヌマブが承認され、今年になって抗IL-17A抗体であるセクキヌマブが承認されました。

現在、これらの薬剤の使い分けの基準は明確ではありません。尋常性乾癬と関節症乾癬はすべての薬剤で保険承認されていますが、膿疱性乾癬や乾癬性紅皮症はインフリキシマブにのみ適応があるためそのような適応症の違い、TNF阻害薬はIL-12/23阻害薬に比べて関節



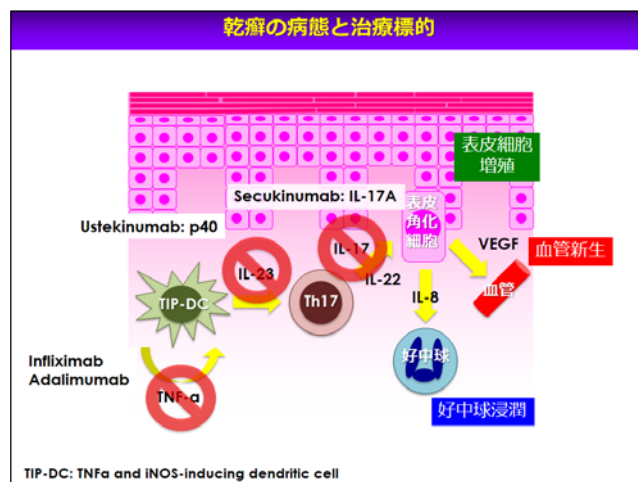
本邦で現在承認されている乾癬に対する生物製剤

インフリキシマブ (レミケード®) 2010年
キメラ型IgG1型 抗TNF α 抗体
8週に1回の点滴静注
尋常性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬
アダリムマブ (ヒュミラ®) 2010年
ヒト型IgG1型 抗TNF α 抗体
2週に1回の皮下注射
尋常性乾癬、関節症性乾癬
ウスティヌマブ (ステララ®) 2011年
ヒト型IgG1型 抗IL-12/23p40抗体
12週に1回の皮下注射
尋常性乾癬、関節症性乾癬
セクキヌマブ (コセンティクス®) 2015年
ヒト型IgG1型 抗IL-17抗体
4週に1回の点滴静注 (最初の4週は毎週)
尋常性乾癬、関節症性乾癬

症状により効果が高いと考えられているため、関節症状の程度、静注か皮下注かという投与経路、投与間隔、あるいは費用などから選択がなされています。今後はバイオマーカーから薬剤毎の治療反応性を予測して選択できるような研究が期待されるところです。

病態解明

さて、このような分子標的薬の登場は、疾患の病態解明にも大きな進歩をもたらしました。乾癬は、いわゆる”Th17”疾患の代表と考えられており、皮膚の樹状細胞からの TNF α や IL-23 の産生亢進が最初の引き金になっていると考えられています。TNF α は樹状細胞自身の活性化に必要で、また IL-23 は Th17 細胞の分化を誘導し、Th17 細胞からの IL-17 産生を促進します。IL-17 は、TNF α や IL-22 とともに、表皮角化細胞に作用し、表皮角化細胞分化異常を誘導して、表皮肥厚をきたすとともに、IL-36 や血管内皮細胞増殖因子などの



サイトカイン、CCL-20 や IL-8 などのケモカイン、LL-37 などの抗菌ペプチドの分泌を亢進させると考えられています。これらの因子は、好中球や CC6 陽性 Th17 細胞や未熟な樹状細胞の遊走や血管増生を誘導し、炎症をさらに増幅することになります。これらの病態仮説の軸をなす TNF/IL-23/IL-17 経路は、まさにヒトの臨床試験により確立されてきたといっても過言ではありません。TNF 阻害薬は炎症カスケードの上流を阻害すると考えられ、これが乾癬以外にも多くの炎症性疾患に有効である理由と考えられますが、一方で有害事象も多彩であることにも関連していると考えられます。より下流に位置する IL-17 の阻害薬はクローン病では悪化させるというデータや関節リウマチでは有効性が劣るとも考えられており、どのような治療対象に対してどのようなサイトカインの阻害がもっとも効果的なのか詳細に解析することは必要です。

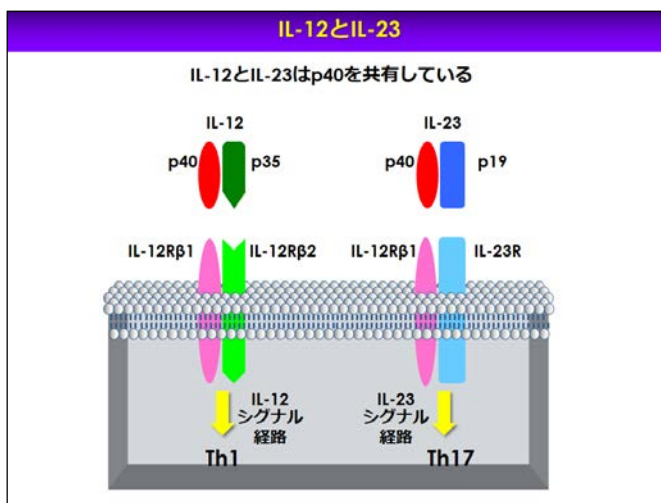
TNF/IL-23/IL-17 経路の中でももっとも直接的に作用する IL-17 とその受容体を標的とした治療薬としては、セクキヌマブのほかに、IL-17A に対する抗体である ixekizumab、IL-17 受容体に対する抗体として、Brodalumab が開発されています。

IL-23 に関しては、IL-23 の p19 サブユニットに対する抗体として、Guselkumab と Tildrakizumab が開発されています。p19 は、先に述べました p40 とともに IL-23 を構成するサブユニットですが、IL-12 と共有している p40 よりも IL-23 のみがつ p19 の方が IL-

IL-23 をより特異的に阻害することができると考えられています。なお、p40 に対する抗体である Briakinumab は臨床試験において有効性は認められたものの、心血管イベントの増加のため、開発が中止されています。

低分子医薬品

生物学的製剤に比べると、乾癬の領域ではやや出遅れている観のある低分子医薬品ですが、JAK 阻害薬や PDE4 阻害薬が開発されています。



やや飽和気味の気配のある生物学的製剤に比べて、低分子医薬品は経口投与が可能なことなどの利点から今後拡大することが予想されます。トファシチニブは、サイトカイン受容体のシグナルを伝達する細胞内分子であるヤヌスキナーゼ (JAK) の阻害薬で、関節リウマチに対しては米国および本邦で承認されています。一方、欧州では専門委員会において、安全性に対する懸念があるため、ベネフィット・リスクの観点から承認に対して否定的な見解が表明されています。本薬剤は、臨床試験において乾癬においても有効性を示すことが報告されており、今後国内での動向が注目されますが、重篤な有害事象も生じうるため、使用する場合にも細心の注意が必要となります。

ホスホジエステラーゼ 4 (PDE4) 阻害薬である apremilast は、中等度から重症の局面型乾癬および活動性の乾癬性関節炎に対して 2014 年に米国と欧州の承認を取得しています。PDE4 は、血液細胞、表皮角化細胞をはじめとする上皮細胞などの様々な細胞に発現していますが、PDE4 を阻害すると、NF-κB や NFAT の活性化が抑制され、T 細胞や単球系細胞からの IL-23 をはじめとする炎症性サイトカインの産生が減少し、IL-10 などの抗炎症性サイトカイン産生が増加することが示されています。また、好中球や表皮角化細胞などにも作用している可能性も示唆されています。臨床試験における Apremilast の乾癬に対する有効性は、TNF 阻害薬、IL-12/23 や IL-17 阻害薬に比べるとやや劣ることは否めませんが、これらの生物学的製剤に比べて深刻な感染症が少なく、より安全な経口治療薬としての選択肢となることが予想されています。