

□文献紹介□

中等症および重症の成人アトピー性皮膚炎患者に対する upadacitinib の有効性および安全性

アトピー性皮膚炎(atopic dermatitis:AD)は、痒痒を伴う湿疹様病変を繰り返すことを特徴とする慢性の炎症性疾患である。痒痒感が日常生活や睡眠に支障をきたすことから、適切な病勢コントロールが必要となる。ADの病態にはさまざまなサイトカインが関与しており、これらが細胞内においてJAK-STATシグナル伝達経路を活性化する。特にその構成因子であるJAK1は、痒痒感を誘発するTh2サイトカインの生成に関与していることが前臨床試験において確認されている。本論文では、中等症もしくは重症のAD患者に対するJAK1の選択的阻害薬であるupadacitinib単剤の有効性、安全性そして至適用量を検討した後期第II相試験の投与開始16週時までの結果が報告されている。

本試験では、外用療法でコントロール不良な中等症または重症の成人AD患者167名がプラセボ、upadacitinib 7.5 mg, 15 mg, 30 mg 投与の各4群に無作為に割り付けられた。有効性の主要評価項目である投与開始16週間後のベースラインからのEczema Area and Severity Index (EASI)スコアの改善率は、upadacitinib 7.5 mg 群で $39 \pm 6.2\%$ (平均値 $\pm$ 標準誤差, $p=0.03$), 15 mg 群で $62 \pm 6.1\%$ ($p<0.001$), 30 mg 群で $74 \pm 6.1\%$ ($p<0.001$)であり、プラセボ群($23 \pm 6.4\%$)と比較して用量依存性に有意な改善を認めた。また、EASIスコアの改善率は投与開始後4週

時でピークに達し、痒痒感の評価指標であるpruritic numeric rating scaleも投与開始後2週時までに急速に改善した。有害事象は、本剤の各容量群において感染症の発現を中心にやや高い発現率を示したものの、重篤な有害事象の発現は限定的であり、忍容性は良好であった。以上より、upadacitinibは特に30 mg群において臨床的に有用であることが示唆された。

現在の重症ADに対する全身療法には課題が残されており、ステロイドやシクロスポリンの投与には一定の有効性があるものの副作用のリスクが高い。近年承認されたデュピルマブは、臨床試験において有意な有効性が示されたものの、皮疹の消失もしくはほぼ消失が得られた患者の割合は投与開始16週時点で40%以下であった。upadacitinibはその課題の一部を解決しうることが示唆され、薬事承認に向けた第III相試験の結果が待ち望まれる。

Guttman-Yassky E, et al: Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol DOI: 10.1016/j.jaci.2019.11.025 2019

(慶應義塾大学 北原 博一)