

世界初、かゆみを標的にしたアトピー性皮膚炎の新たな治療戦略 —IL-31 受容体の中和抗体によるアトピー性皮膚炎のかゆみと症状の緩和—

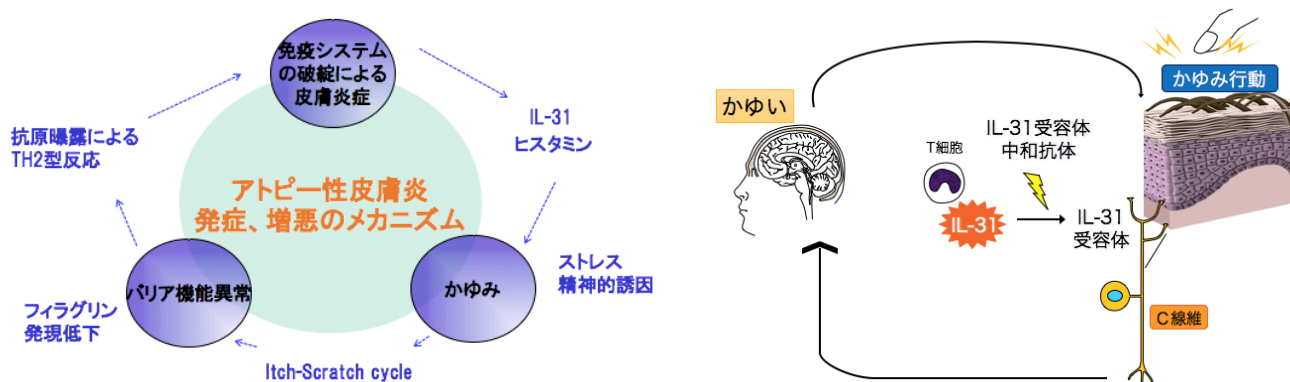
概要

アトピー性皮膚炎は、皮膚バリア障害、かゆみ、湿疹を主徴とする皮膚疾患で、慢性的に回復と悪化を繰り返し、患者とその家族の生活の質 (QOL) に悪影響を与えています。また、アトピー性皮膚炎患者におけるかゆみの発生にはインターロイキン-31 (IL-31) が IL-31 受容体を介して関与していることが報告されており、IL-31 を標的としたかゆみの治療戦略が期待されていました。

梶島健治 京都大学大学院医学研究科教授、九州大学、東京通信病院らはドイツ、米国、英国、ポーランドの研究機関と共同でアトピー性皮膚炎に対する治療薬として開発中の抗 IL-31 受容体 ヒト化モノクローナル抗体 nemolizumab に関し、安全性や有効性、最適な投与量などを調べる第 II 相 国際共同治験を行いました。その結果が、2017年3月3日付で *The New England Journal of Medicine (NEJM)* 電子版に掲載されました。

本試験では、国内外の中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者さん 264 名を対象に、IL-31 受容体の中和抗体の有効性と安全性を検証しました。その結果、抗 IL-31 抗体の臨床症状やかゆみに対する有効性が確認されました。また重篤な副作用もみられませんでした。

アトピー性皮膚炎の患者は、かゆみのために寝付くまで時間がかかり、夜中にかゆくて目が覚めてしまうことが知られております。本薬剤は、これらアトピー性皮膚炎による不眠にも有効であることも確認しており、アトピー性皮膚炎患者の QOL の改善にも有益である可能性が示唆されました。



1. 背景

アトピー性皮膚炎は、皮膚バリア障害、かゆみ、湿疹を主徴とする皮膚疾患で、慢性的に回復と悪化を繰り返し、患者とそのご家族の生活の質（QOL）に悪影響を与えています。また、「皮膚にかゆみが発生し、ひっかくと、皮膚が刺激され、さらにかゆみが増すという、かけばかくほどかゆくなる悪循環が起こることが知られています。したがってかゆみを抑えることはとても重要だと予想されますが、従来の治療法ではアトピー性皮膚炎のかゆみを有効に抑えることは困難でした。

一方、アトピー性皮膚炎によるかゆみの発生にはインターロイキン-31（IL-31）が関与していることが報告されています。そこで IL-31 を標的としたアトピー性皮膚炎のかゆみの治療戦略が期待されていました。

nemolizumab は IL-31 と結合する受容体 IL-31RA のみを標的とするヒト化モノクローナル抗体で、IL-31 と IL-31RA との結合を阻害することにより薬効を發揮します。nemolizumab の臨床試験成績については、少人数を対象とし安全性や体内での薬剤の動きを調べる臨床第 I 相試験の結果が、2015 年に *British Journal of Dermatology* に報告されていました。XCIMA 試験は、これに引き続いて日米欧 5 カ国で実施された第 II 相国際共同試験です。

2. 研究手法・成果

軟膏などの外用剤で十分な治療効果が得られない中等症から重症の 264 人のアトピー性皮膚炎患者を、4 つの nemolizumab（0.1, 0.5, 2.0 mg/kg を 4 週間ごとに投与、2.0mg/kg を 8 週ごとに投与）群とプラセボ群（4 週間ごと）に約 50 人ずつランダムに割り付けました。どのグループも薬剤・プラセボを 12 週間に渡り皮下投与しました。

主要評価項目である 12 週時のそう痒 VAS¹ (visual analogue scale) 変化率では、nemolizumab 投与群（0.1, 0.5、及び 2.0 mg/kg、4 週ごと投与）は、-43.7%、-59.8%、-63.1% の改善が確認できました。プラセボ群の -20.9% に対し有意な改善効果がありました。副次的評価項目である 12 週時の EASI²

(Eczema Area and Severity Index) 変化率は、プラセボ群の -26.6% に対し、nemolizumab 投与群ではグループごとにそれぞれ -23.0%、-42.3%、及び -40.9%、sIGA³ の 2 ポイント以上の改善が認められた患者さんの割合はプラセボ群の 10.5% に対し、nemolizumab 投与群のグループごとに 13.8%、37.5%、25.1% でした。加えて、本論文電子版の supplement（補足）では活動量計による評価で、nemolizumab による総睡眠時間の増加を報告しています。

さらに、アクチノグラフ⁴を用いて患者の睡眠についても検証を行いました。すると、抗 IL-31 受容体中和抗体の投与一週間後には、着床してから入眠するまでの時間がプラセボに比べて 15 分程度早くなり、安眠している時間も約 20 分増加しました。また、投与 3 週間後には安眠している時間がプラセボに比べ 40-50 分長くなることも確認されました。

¹ そう痒視覚アナログ尺度の略で、そう痒の程度を 10cm のスケール（0: かゆみなし、10: 想像されうる最悪のかゆみ）上に線を引き、程度を判定する評価指標。

² Eczema Area and Severity Index の略。73 段階でアトピー性皮膚炎の重症度を表す。

³ static Investigator's Global Assessment の略で、0-5（0: なし、5: 最重症）の 6 段階のスコアで皮膚炎の総合的な重症度を評価する尺度。

⁴ アクチノグラフとは、米国 A. M. I 社が米国国立衛生研究所（N. I. H）の技術サポートを受けて開発した腕時計型小型高感度加速度センサー&ロガーで、夜間睡眠の質と量の変化を計測することが可能。

<http://www.sanita.co.jp/actigraph/>

これらの結果は、中等症から重症のアトピー性皮膚炎において、nemolizumab がかゆみ抑制効果を表すこと、さらに睡眠の質を向上させ、QOL の向上に寄与することを示しています。

なお、nemolizumab による重篤な副作用は確認されませんでした。

3. 波及効果、今後の予定

Nemolizumab によるかゆみの抑制が確認されたことにより、IL-31 がアトピー性皮膚炎により引き起こされるかゆみに重要な役割を果たしていることが示されました。今後、IL-31 の制御がアトピー性皮膚炎の新たな治療手段や QOL 向上の一助となる可能性が期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

Nemolizumab は中外製薬株式会社が創製したヒト化モノクローナル抗体です。本臨床試験は中外製薬株式会社の出資により実施されました。

<論文タイトルと著者>

タイトル : Anti-Interleukin-31 Receptor A Antibody for Atopic Dermatitis.

著者 : Thomas Ruzicka, Jon M Hanifin, Masutaka Furue, Grazyna Pulka, Izabela Mlynarczyk, Andreas Wollenberg, Ryszard Galus, Takafumi Etoh, Ryosuke Mihara, Hiroki Yoshida, Jonathan Stewart, Kenji Kabashima

掲載誌 : *New England Journal of Medicine*

<イメージ図>

