

総説

小児アトピー性皮膚炎の最新の全身治療薬と 経口JAK1/2阻害薬バリシチニブ

田中 暁生¹
松尾 崇史²
井阪 圭孝²
山本 恵史²
池田 政憲³

要 旨

小児アトピー性皮膚炎（AD）患者に使用可能な全身治療薬の選択肢が増えている。2024年6月現在、生物学的製剤で皮下注製剤のデュピルマブ、ネモリズマブ、レプリキズマブ、経口ヤヌスキナーゼ阻害薬のバリシチニブ、ウパダシチニブ、アプロシチニブが中等症から重症の小児AD患者に使用可能であるが、12歳未満に使用可能な薬剤はデュピルマブ（生後6カ月以上）、ネモリズマブ（6歳以上）、バリシチニブ（2歳以上）で、経口薬ではバリシチニブのみである。バリシチニブは、日本では2017年に既存治療で効果不十分な関節リウマチの適応で承認され、2020年から既存治療で効果不十分な成人AD患者の治療に用いられてきた。2歳以上18歳未満の小児AD患者を対象とした国際共同第3相試験（二重盲検期：16週間）では、バリシチニブが小児患者のAD症状を投与早期から改善することが示され、これまでの安全性プロファイルと異なる知見は認められなかった。バリシチニブは2024年3月に経口薬としては日本で初めて2歳以上の小児AD患者に使用可能となったが、今後も、難治状態の小児AD治療のアンメットニーズを満たす治療薬の開発が期待される。

1：広島大学大学院医系科学研究科 皮膚科学

2：日本イーライリリー株式会社 研究開発・メディカルアフェアーズ統括本部

3：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

責任著者連絡先：日本イーライリリー株式会社 研究開発・メディカルアフェアーズ統括本部 松尾崇史

〒651-0086 神戸市中央区磯上通5-1-28

Tel：078-242-9000 E-mail：matsuo_takashi@lilly.com

キーワード：小児アトピー性皮膚炎/pediatric atopic dermatitis,

経口ヤヌスキナーゼ阻害薬/oral Janus kinase inhibitors, バリシチニブ/baricitinib,

臨床試験/clinical trials, 全身治療/systemic treatment

Latest Systemic Treatments Available for Children with Atopic Dermatitis and The Oral JAK1/2 Inhibitor Baricitinib

Akio Tanaka¹, Takashi Matsuo², Yoshitaka Isaka²,
Yasuchika Yamamoto² and Masanori Ikeda³

1 : Department of Dermatology, Graduate School of Biomedical and Health Sciences,
Hiroshima University, Hiroshima, Japan

2 : Japan Drug Development and Medical Affairs, Eli Lilly Japan K.K., Kobe, Japan

3 : Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences,
Okayama, Japan

Corresponding author : Takashi Matsuo

Japan Drug Development and Medical Affairs, Eli Lilly Japan K.K.

5-1-28, Isogami-dori, Chuo-ku, Kobe 651-0086, Japan

Tel : +81-78-242-9000 E-mail : matsuo_takashi@lilly.com

はじめに

小児アトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis : AD) は、乳児期あるいは幼児期から発症し、痒みを伴う特徴的な湿疹病変が軽快、増悪を繰り返す¹⁾。成長に伴い寛解する場合もあるが、成長段階に伴って湿疹病変の好発部位が変化する¹⁾。

ADに対する標準薬物療法は抗炎症外用剤である¹⁾。小児AD患者に使用可能な抗炎症外用剤には、基本の治療薬であるステロイド外用剤 (topical corticosteroids : TCS) のほか、外用カルシニューリン阻害薬 (topical calcineurin inhibitors : TCNI) のタクロリムス (2歳以上)、外用ヤヌスキナーゼ (Janus kinase : JAK) 阻害薬のテルゴシチニブ (生後6カ月以上) があり¹⁾²⁾、2023年12月からは新たな作用機序の外用ホスホジエステラーゼ (phosphodiesterase : PDE)-4阻害薬のジファミラストが生後3カ月以上の小児患者に使用可能となった³⁾。しかしながら、抗炎症外用剤で十分に寛解導入または寛解維持できない難治状態の小児AD患者も存在する。効力の強いTCSを長期間使用することで皮膚萎縮や皮

膚感染症を含む副作用が認められることもある¹⁾。小児AD患者の親の約7~8割がTCSの副作用に懸念を示しており、コンプライアンスの低下にもつながっている⁴⁾。TCS以外の外用剤として日本でよく用いられてきたタクロリムスには、2歳以上の患者に使用可能な0.03%軟膏があるが、2歳未満の小児では安全性が確立していないことに加え、使用時は日光への曝露を最小限にとどめる必要があるなど⁵⁾、日常生活での配慮も必要とする。外用剤は、一般に投与が簡便で、病変部位の状態に応じて外用剤の種類や用量を調節できるといったメリットがある一方で、通学前など忙しい時間に塗布する時間がとれない、乳幼児など一人で塗布できない患者では家族のサポートが必要であるなど、日常生活での負担も大きい。日本人小児AD患者を対象とした研究では、重症度が高いほど患者の疾病負担が増すことや、適切な治療介入により年齢の低いうちから疾患をコントロールすることで患者およびその家族の疾病負担が軽減されることが示唆されており⁶⁾⁷⁾、あらためて小児患者での全身治療薬の意義が注目されている。

現在 (2024年6月時点)、日本で小児AD患

者に使用可能な全身治療薬は、生物学的製剤のデュピルマブ、ネモリズマブ、レプリキズマブ、JAK阻害薬のバリシチニブ、ウパダシチニブ、アプロシチニブで、このうち12歳未満に使用可能な薬剤は、デュピルマブ（生後6カ月以上）、ネモリズマブ（6歳以上）、バリシチニブ（2歳以上）である（表1）。本稿では、ADの病態、小児AD患者に使用可能な全身治療薬を概説する。また、経口薬として日本で初めて2歳以上12歳未満の中等症から重症の小児AD患者で使用可能となったバリシチニブについて、2歳以上18歳未満の中等症から重症の小児AD患者での有効性および安全性を評価した国際共同第3相試験（16週間の二重盲検期）の結果を紹介する。なお、本稿は、15歳未満の小児患者で使用可能な全身治療薬にフォーカスし、小児AD患者を対象とした臨床試験を実施していないシクロスポリンおよびトラロキヌマブには言及していない。

ADの病態

ADの病態には、皮膚バリア機能障害、痒み、T-helper (Th) 2型免疫反応、好酸球の活性化などが相互に関わっていると考えられている⁸⁾⁹⁾。フィラグリン遺伝子変異などの遺伝的要因や環境的要因による皮膚バリア機能の低下は、アレルゲンおよび細菌（主に黄色ブドウ球菌）の侵入とともに皮膚バリア障害を引き起こす⁸⁾⁹⁾。皮膚バリア障害が誘因となって、表皮ケラチノサイト、活性化した皮膚ランゲルハンス細胞や炎症表皮樹状細胞から放出される胸腺間質リンホポエチン（thymic stromal lymphopoietin : TSLP）、インターロイキン（interleukin : IL）-25、およびIL-33は、2型自然リンパ球やTh2細胞を介してTh2型免疫応答を誘導し、それに応じて生じる好酸球浸潤、IgE抗体産生、および肥満細胞の活性化によりTh2型免疫反応が維持される⁸⁾⁹⁾。ADの急性期には、IL-4、IL-5、IL-13、IL-31

などのTh2サイトカインの産生により皮膚バリア機能に障害を引き起こし、慢性期には、IL-12やインターフェロン- γ の発現増加によりTh1型免疫応答も出現する⁸⁾。さらに、Th17およびTh22サイトカインが協調的に働き、表皮過形成を刺激する炎症誘発性サイトカインのアップレギュレーションを通じて局所的な炎症に関与する⁸⁾。

また、これらサイトカインの主要なシグナル伝達経路の1つに、JAK- signal transducers and activators of transcription (STAT) 経路がある^{8)~10)}。JAK-STAT経路を介するサイトカインシグナルは、ADに影響する多くの免疫反応の調整に関与していると考えられる（図1）。

小児AD患者に使用可能な全身治療薬

Th2サイトカインを主体としたADの病態を踏まえ、近年、Th2サイトカイン制御を目標とした生物学的製剤や、JAK-STAT経路を阻害することでより広範囲に炎症を抑えるJAK阻害薬など、ADに対する全身治療薬の開発が進められてきた。T細胞の過剰な活性化を伴うADの基本的な病態生理は、成人と小児の間で類似しており¹¹⁾¹²⁾、これら全身治療薬の小児ADへの適応拡大も進んできている。

小児ADに使用可能な生物学的製剤（2024年6月時点）は、デュピルマブ、ネモリズマブ、およびレプリキズマブで、いずれも皮下注射剤である（表1）。デュピルマブは、IL-4受容体複合体およびIL-13受容体複合体に共通のIL-4受容体 α サブユニットに特異的に結合し、IL-4、IL-13のシグナル伝達を阻害する¹³⁾。ネモリズマブは、IL-31受容体Aを標的とし、IL-31と競合的にIL-31受容体Aに結合することによって、IL-31の受容体への結合およびそれに続く細胞内へのシグナル伝達を阻害する¹⁴⁾。レプリキズマブは、IL-13に結合し、IL-13受容体複合体（IL-4受容体 α サブユニッ

表1 小児AD患者に使用可能な全身治療薬 (2024年6月現在)

薬剤名 (一般名)	デュピルマブ ⁽¹⁶⁾	ネモリズマブ ⁽⁷⁾⁽¹⁸⁾	レブリキズマブ ⁽¹⁹⁾	バリシチニブ ⁽²⁰⁾	ウパダシチニブ ⁽²¹⁾	アプロシチニブ ⁽²⁵⁾
分類	生物学的製剤 抗ヒトIL-4/13受容体 モノクローナル抗体	生物学的製剤 ヒト化抗ヒトIL-31受容体 Aモノクローナル抗体	生物学的製剤 抗ヒトIL-13 モノクローナル抗体	JAK1/2阻害薬	JAK1阻害薬	JAK1阻害薬
効能・効果	既存治療で効果不十分なAD ^a	既存治療で効果不十分なADに伴うそう痒 ^b	既存治療で効果不十分なAD ^a	既存治療で効果不十分なAD ^a		
小児承認年月	2023年9月 ⁽¹³⁾	6歳以上13歳未満: 2024年3月 ⁽¹⁰⁾ 13歳以上: 2022年3月 ⁽¹⁴⁾	2024年1月 ⁽¹⁵⁾	2024年3月 ⁽²⁰⁾	2021年8月 ⁽²¹⁾	2021年9月 ⁽²²⁾
小児適応年齢 (体重)	生後6カ月以上	6歳以上	12歳以上かつ 体重40kg以上	2歳以上	12歳以上かつ 体重30kg以上	12歳以上
投与形態	皮下投与	皮下投与	皮下投与	経口投与	経口投与	経口投与
用法・用量	体重5kg以上15kg未満: 1回200mg, 4週間隔 体重15kg以上30kg未満: 1回300mg, 4週間隔 体重30kg以上60kg未満: 初回400mg, その後は 1回200mg, 2週間隔 体重60kg以上: 初回600mg, その後は 1回300mg, 2週間隔	13歳以上: 1回60mg, 4週間隔 6歳以上13歳未満: 1回30mg, 4週間隔	初回, 2週後に1回500mg, 4週以降1回250mgを 2週間隔 (患者の状態に応じて4週 間隔)	体重30kg以上: 1回4mg (患者の 状態に応じて2mg に減量), 1日1回 体重30kg未満: 1回2mg (患者の 状態に応じて1mg に減量), 1日1回	1回15mg, 1日1回	1回100mg, 1日1回 (患者の状態に 応じて200mg, 1日 1回投与可能)
外用剤との併用	原則として、病変部位に応じて抗炎症外用剤を併用。保湿外用剤も継続使用。					
添付文書上の 治療反応確認時期	16週	規定なし	16週	8週	12週	12週

^a: ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ場合

^b: ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤および抗ヒスタミン剤等の抗アレルギー剤による適切な治療を一定期間施行しても、そう痒を十分にコントロールできない場合

略号: AD, atopic dermatitis; IL, interleukin; JAK, Janus kinase

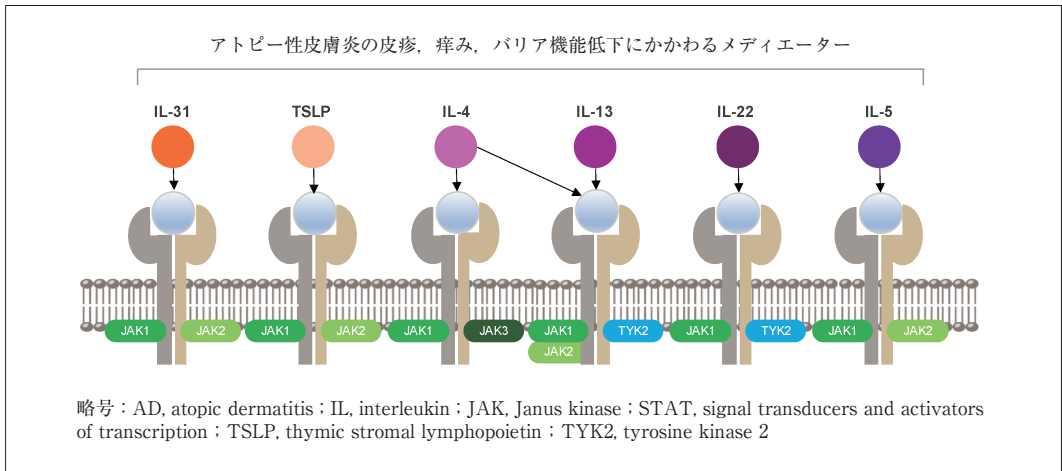


図1 ADの免疫反応に関連するサイトカインおよびJAK-STATを介したシグナル伝達経路

ト/IL-13受容体 α 1サブユニット)を介したIL-13シグナル伝達を特異的に阻害する¹⁵⁾。デュピルマブは生後6カ月以上¹³⁾¹⁶⁾、ネモリズマブは6歳以上¹⁴⁾¹⁷⁾¹⁸⁾、レプリキズマブは12歳以上かつ体重40kg以上の小児患者¹⁵⁾¹⁹⁾に使用可能である。デュピルマブおよびレプリキズマブは、投与開始から16週後までに治療効果が得られない場合は治療継続を再考することとされている。

小児ADに使用可能な経口JAK阻害薬(2024年6月時点)は、バリシチニブ、ウパダシチニブ、およびアプロシチニブである(表1)。バリシチニブはJAK1およびJAK2を、ウパダシチニブおよびアプロシチニブはJAK1を選択的に阻害し、STATのリン酸化および活性化を抑制してシグナル伝達を阻害する^{20)~22)}。バリシチニブは2歳以上²⁰⁾²³⁾、ウパダシチニブは12歳以上かつ体重30kg以上²¹⁾²⁴⁾、アプロシチニブは12歳以上²²⁾²⁵⁾の小児AD患者に使用可能である。投与の継続について、バリシチニブは投与開始から8週後、ウパダシチニブおよびアプロシチニブは12週後までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮することとされている。

このように、生物学的製剤、JAK阻害薬と

もに、薬剤ごとに使用可能な年齢が異なる。現時点(2024年6月時点)で12歳未満の小児に使用可能な全身治療薬は、皮下投与のデュピルマブとネモリズマブ、および経口投与のバリシチニブである。経口薬は皮下投与に比べ投与が簡便であり、低年齢でのニーズが高いことから、2歳以上の中等症から重症AD患者でバリシチニブが使用可能になった意義は大きいと考えられる。次項では、2歳以上18歳未満の小児AD患者の有効性および安全性を評価したバリシチニブの臨床成績を紹介する。

小児AD患者(2~18歳)を対象としたバリシチニブの臨床試験成績

バリシチニブは、日本では、2017年に「既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)」の適応で承認された後、2020年に「既存治療で効果不十分なAD」の成人への適応が追加された。2024年3月、BREEZE-AD-PEDS試験の成績をもとに、2歳以上の小児AD患者での用法・用量が追加承認された²⁰⁾。

1. BREEZE-AD-PEDS試験の概要

BREEZE-AD-PEDS試験は、2歳以上18歳

未満で、TCSに対して効果不十分、TCNIに対して効果不十分または不耐性な、中等症から重症 [Eczema Area and Severity Index (EASI) スコアが16以上、治験担当医による全般的評価尺度-アトピー性皮膚炎 (The validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis: vIGA-ADTM) スコアが3以上、かつ体表面積の10%以上に病変が認められる] の小児AD患者を対象に、バリシチニブの有効性および安全性を評価した多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、国際共同 (日本を含む)、第3相試験である²⁶⁾。スクリーニング期 (最長5週間)、非盲検 pharmacokinetic (PK) 導入期 (2週間)、二重盲検期 (16週間)、長期継続期 (最長5年間)、および追跡調査期 (4週間) の5期間から構成される。二重盲検期開始前に、プラセボ、バリシチニブ低用量、中用量、高用量 (いずれも1日1回、経口投与) のいずれかの群に1:1:1:1の比で層別割付けされた²⁰⁾²⁶⁾。非盲検PK導入期に得られたPK解析データから、10歳以上18歳未満の小児AD患者でのバリシチニブ4mgの曝露量は、成人AD患者でのバリシチニブ4mgの曝露量と同程度、2歳以上10歳未満の小児AD患者でのバリシチニブ2mgの曝露量は、成人AD患者でのバリシチニブ4mgの曝露量と同程度であることが示唆された²⁰⁾。そのため、二重盲検期のバリシチニブの用量は年齢区分ごとに設定し、バリシチニブ低用量、中用量、および高用量は、10歳以上18歳未満ではそれぞれバリシチニブ1mg、2mg、4mg (いずれも錠剤)、2歳以上10歳未満ではそれぞれ0.5mg、1mg、2mg (いずれも内用懸濁液) とした。二重盲検期中、医師の判断で効力が低度または中等度のTCS、TCNI、およびPDE-4阻害薬を使用し、症状に応じて効力が強いTCSによる外用レスキュー治療を可能とした。

二重盲検期の有効性主要評価項目は、16週時にvIGA-ADスコアが0または1 [以下、

vIGA-AD (0, 1)] かつベースラインから2ポイント以上の改善を達成した患者の割合とした。また、主な副次評価項目は、16週時にEASIスコアでベースラインから75%または90%以上の改善 (それぞれEASI-75, EASI-90) を達成した患者の割合、EASIスコアのベースラインからの変化量、Itch Numeric Rating Scale (NRS) で4ポイント以上の改善を達成した患者の割合 (10歳以上18歳未満の患者を対象)、およびSCORing Atopic Dermatitisスコアでベースラインからの75%以上の改善 (SCORAD-75) を達成した患者の割合とした。睡眠への影響は、Atopic Dermatitis Sleep Scale (ADSS) Item 1スコア [前夜の入眠困難を0 (まったくなし)~4 (非常に困難) の5段階で評価] のベースラインからの変化量で評価した (10歳以上18歳未満の患者を対象)。また、成長および発達に及ぼす影響を確認するため、身長、体重、およびbody mass index (BMI) の変化をモニタリングした。

2. 患者背景

二重盲検期に無作為化された患者は483名 (うち日本人38名) であった²⁶⁾。年齢の平均値は12歳で、2歳以上10歳未満の患者の割合は27~28%、AD診断からの期間は平均で9~10年、vIGA-ADスコア4の患者の割合は38~39%、EASIスコアは平均で25~27であった (表2)。ベースライン時の人口統計学的特性および疾患特性は投与群間でおおむね均衡がとれていた。

3. 有効性 (二重盲検期)

主要評価項目である、レスキュー治療を要することなく16週時にvIGA-AD (0, 1) かつベースラインから2ポイント以上の改善を達成した患者の割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ高用量群で統計学的に有意に高く ($p < 0.001$)、ADの改善が認められた (図2-A)²⁶⁾。年齢別 (10歳未満、10歳以上) および体重別 (20kg未満、20kg以上60kg

表2 BREEZE-AD-PEDS試験（二重盲検期）の患者背景

	プラセボ (N=122)	Bari低用量 (N=121) ^a	Bari中用量 (N=120)	Bari高用量 (N=120)
年齢（歳）	11.8 (4.0)	12.4 (4.1)	11.8 (3.7)	11.9 (3.8)
年齢区分, n (%)				
10歳以上	88 (72.1)	88 (72.7)	86 (71.7)	88 (73.3)
2歳以上10歳未満	34 (27.9)	33 (27.3)	34 (28.3)	32 (26.7)
2歳以上6歳未満	14 (41.2)	9 (27.3)	8 (23.5)	9 (28.1)
6歳以上10歳未満	20 (58.8)	24 (72.7)	26 (76.5)	23 (71.9)
女兒, n (%)	64 (52.5)	62 (51.2)	63 (52.5)	53 (44.2)
人種, n (%)				
白人	94 (77.0)	94 (77.7)	93 (77.5)	88 (73.3)
アジア人	16 (13.1)	18 (14.9)	18 (15.0)	21 (17.5)
黒人	3 (2.5)	2 (1.7)	5 (4.2)	4 (3.3)
地域, n (%)				
ヨーロッパ	46 (37.7)	46 (38.0)	43 (35.8)	46 (38.3)
日本	9 (7.4)	10 (8.3)	10 (8.3)	9 (7.5)
その他 ^b	67 (54.9)	65 (53.7)	67 (55.8)	65 (54.2)
AD診断時の年齢（歳）	2.6 (3.6)	2.6 (3.9)	2.5 (3.5)	3.0 (4.0)
AD診断からの期間（年）	9.2 (4.4)	9.8 (5.1)	9.4 (4.2)	9.0 (4.1)
vIGA-ADスコア, n (%)				
3	74 (60.7)	75 (62.5)	74 (61.7)	75 (62.5)
4	48 (39.3)	45 (37.5)	46 (38.3)	45 (37.5)
EASIスコア	27.0 (10.3)	26.6 (10.0)	26.8 (9.0)	25.3 (9.5)
皮膚病変が体表面積に占める割合 (%)	41.3 (19.1)	42.4 (19.5)	41.2 (16.8)	40.4 (17.7)
Itch NRS ^c	4.9 (2.5)	5.7 (2.4)	5.7 (2.6)	5.7 (2.7)
SCORADスコア	61.5 (11.9)	63.6 (12.7)	62.4 (11.8)	60.7 (13.1)
TCNIによる治療歴あり, n (%)	98 (80.3)	107 (88.4)	102 (85.0)	105 (87.5)
TCSによる治療歴あり, n (%)	122 (100)	119 (98.3)	120 (100)	118 (98.3)
全身療法による治療歴あり, n (%)	53 (43.4)	47 (38.8)	56 (46.7)	49 (40.8)
POEMスコア	14.5 (6.8)	15.5 (7.1)	15.7 (7.2)	15.1 (6.9)
CDLQIスコア ^d	8.4 (5.5)	9.3 (6.5)	9.3 (6.5)	8.7 (6.3)
IDQOLスコア ^e	14.3 (7.3)	23.0 (3.6)	10.0 (NA)	11.0 (1.4)

表中の数値は特に記載のない限り、平均値（標準偏差）を示す。

^a：バリシチニブ低用量群の患者1名が、誤って無作為化されたため、治験薬の初回投与前に試験を中止した。本患者はintent-to-treat集団に含まれたが、安全性解析対象集団から除外され、ベースライン時の有効性評価項目のデータの一部は収集されなかった。

^b：その他には、アルゼンチン、オーストラリア、イスラエル、ロシア、台湾、ブラジル、インド、およびメキシコが含まれる。

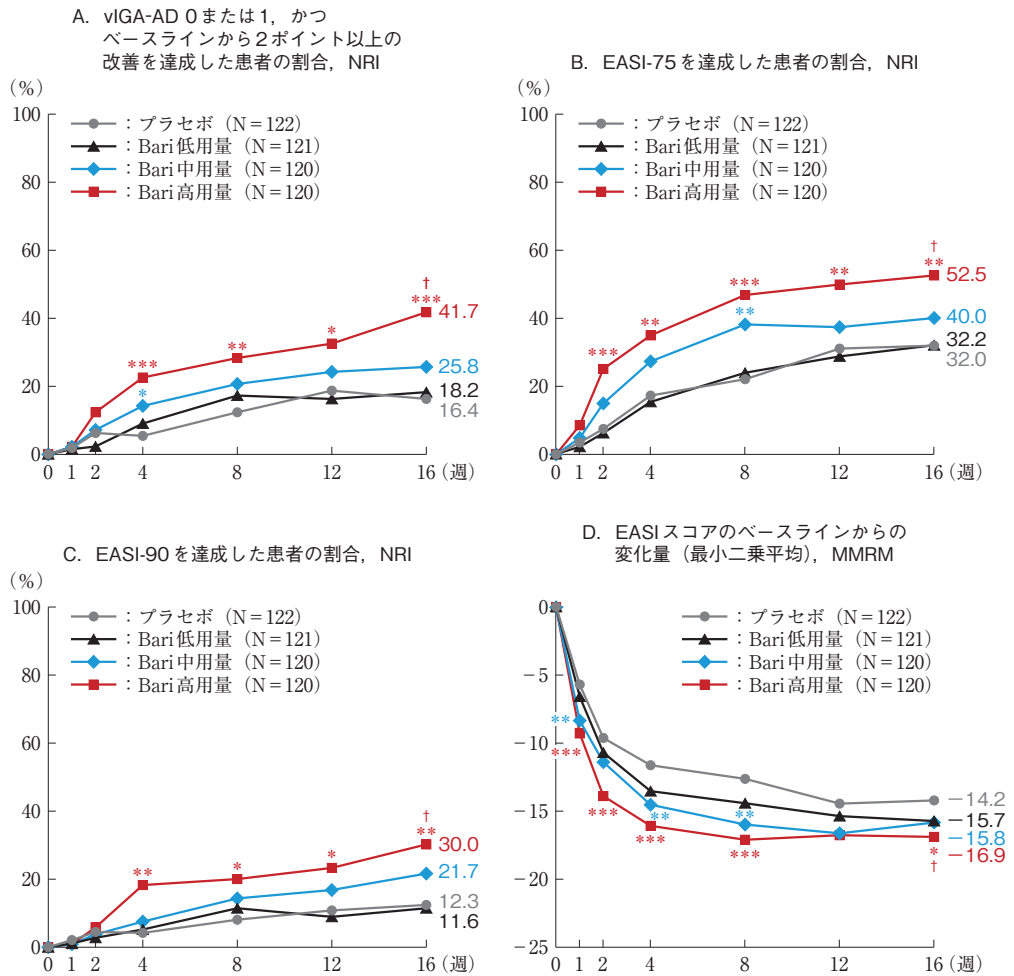
^c：10歳以上の患者で測定。

^d：4歳以上18歳未満の患者で測定。

^e：2歳以上4歳未満の患者で測定。

略号：AD, atopic dermatitis；Bari, baricitinib；CDLQI, Children's Dermatology Life Quality Index；EASI, Eczema Area and Severity Index；IDQOL, Infants' Dermatitis Quality of Life Index；NA, not applicable；NRS, Numeric Rating Scale；POEM, Patient Oriented Eczema Measure；SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis；TCNI, topical calcineurin inhibitors；TCS, topical corticosteroids；vIGA-AD, validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis

Torrelo A, et al. Br J Dermatol. 2023；189：23-32. より作成



- A. vIGA-AD 0または1かつベースラインから2ポイント以上の改善を達成した患者の割合
- B. EASI-75を達成した患者の割合
- C. EASI-90を達成した患者の割合
- D. EASIスコアのベースラインからの変化量

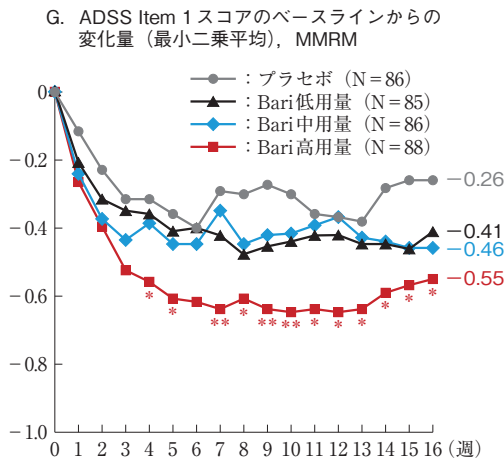
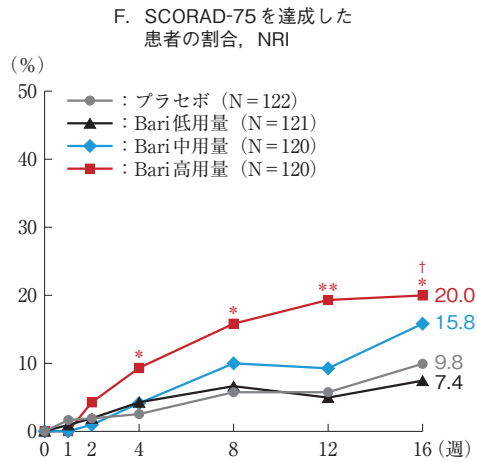
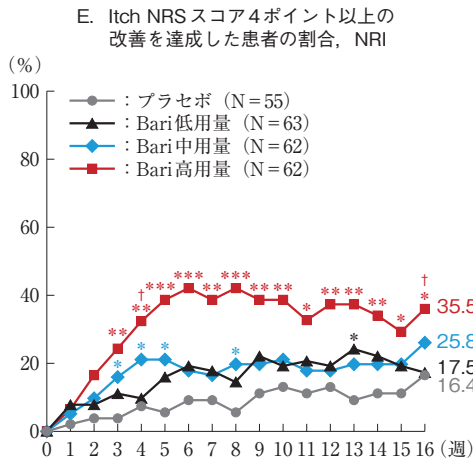
*: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$ (プラセボとの比較)

†は、多重性を調整した上で統計学的な有意差が認められたことを示す。

有効性評価に用いた統計解析手法：ファミリーワイズの第1種の過誤の確率の制御のため、多重性の調整にグラフィカルアプローチに含まれない評価項目では多重性の調整を実施しなかった。カテゴリ変数の解析には、地を用いた。連続変数の解析には、投与群、年齢区分、ベースラインの重症度、来院、投与群-来院の交互作用、投用を連続型の固定効果としたMMRMを用いた。レスキュー治療後および中止後のデータは無効とした。欠測値

略号：ADSS, Atopic Dermatitis Sleep Scale；Bari, baricitinib；EASI, Eczema Area and Severity Index；imputation；NRS, Numeric Rating Scale；SCORAD-75, 75% improvement from baseline in SCORING Atopic

図2 BREEZE-AD-PEDS試験



- E. Itch NRSスコア4ポイント以上の改善を達成した患者の割合 (10歳以上18歳未満の患者)
- F. SCORAD-75を達成した患者の割合
- G. ADSS Item 1スコアのベースラインからの変化量 (10歳以上18歳未満の患者)

フィカルアプローチを使用した。主要評価項目および主な副次評価項目では両側有意水準を0.05とし、グラフ域、ベースライン時の疾患重症度 (vIGA-AD)、年齢、投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデルと群-年齢区分の交互作用をカテゴリ型の変数とした固定効果、ベースライン値およびベースライン値-来院の交互作用の補完には、カテゴリ変数ではNRIを、連続変数ではobserved dataを用いた。

EASI-75/90, 75%/90% improvement in EASI; MMRM, mixed-model repeated measure; NRI, non-responder Dermatitis; vIGA-AD, validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis

Torreló A, et al. Br J Dermatol. 2023; 189: 23-32. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljad096>, licensed under CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) より引用

(二重盲検期) の有効性評価

未満、60kg以上)のサブグループでも、vIGA-AD (0, 1) かつベースラインから2ポイント以上の改善を達成した患者の割合は、プラセボ群と比べてバリシチニブ高用量群で高く、投与群-年齢、および投与群-体重の交互作用は認められなかった(それぞれ $p=0.926$, $p=0.361$, いずれもロジスティック回帰分析)²⁶⁾。

主な副次評価項目でも、16週時、バリシチニブ高用量群はプラセボと比較し統計的に有意で、臨牀的に意味のあるADの徴候および症状の改善を示した(図2-B~F)。16週時にEASI-75, EASI-90を達成した患者の割合は、いずれもプラセボ群と比較してバリシチニブ高用量群で有意に高かった(それぞれ $p=0.002$, $p=0.001$) (図2-B, C)。また、16週時のEASIのベースラインからの変化量でもプラセボ群と比較してバリシチニブ高用量群で有意な低下(改善)が認められ($p=0.044$) (図2-D), AD病変の範囲および臨牀徴候の改善が認められた。10歳以上18歳未満の患者で、16週時にItch NRSの4ポイント以上の改善を達成した患者の割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ高用量群で統計学的に有意に高く($p=0.033$)、痒みの改善が認められた(図2-E)。16週時のADSS Item 1スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較してバリシチニブ高用量群で有意な低下(改善)が認められ($p<0.05$)、入眠困難の改善が認められた(図2-G)。

プラセボ群と比較して、バリシチニブ高用量群では、主要評価時点(16週時)より早い時点からADの徴候および症状に統計学的に有意な改善が認められた(図2)。EASI-75を達成した患者の割合では2週時から、Itch NRSの4ポイント以上の改善を達成した患者の割合では3週時から、vIGA-AD (0, 1) かつベースラインから2ポイント以上の改善、EASI-90, SCORAD-75を達成した患者の割合、およびADSS Item 1スコアのベースライ

ンからの変化量では4週時から有意な改善が認められた²⁶⁾。

4. 安全性 (二重盲検期)

小児AD患者では、すでに承認されている成人AD患者で特定されている安全性上のリスク²³⁾と異なるものは認められなかった²⁶⁾。表3に示すように、治験薬投与後に発現した有害事象(treatment-emergent adverse event: TEAE)の種類およびその発現割合に、投与群間で大きな違いはなく、その重症度はほとんどが軽度または中等度であった。試験期間中死亡は認められず、重篤な有害事象、中止に至った有害事象の発現も少なく、発現割合は投与群間で同程度であった(表3)。感染症の発現割合は25.8~30.0%で、投与群間で同程度であった(表3)。バリシチニブ高用量群で最も多く認められた感染症は上咽頭炎および上気道感染(いずれも4.2%)であった²⁶⁾。成長評価では、バリシチニブの投与を受けた患者のベースラインでの身長、体重、およびBMIに対応する標準集団の各パーセンタイルと一致した成長速度が16週時まで維持されていた(表4)。

5. 小児での承認用法・用量と留意事項

中等症から重症の小児AD患者を対象とし、年齢区分別(2歳以上10歳未満, 10歳以上18歳未満)に用法・用量を設定したBREEZE-AD-PEDS試験では、バリシチニブ高用量のプラセボに対する優越性が検証され、皮膚の炎症、痒み、睡眠障害といった様々な症状の速やかな改善とともに、小児AD患者での安全性も確認された²⁶⁾。母集団PK解析より、小児では年齢よりも体重に基づいた用量設定がより適切であることが示され、事後的な解析でのBREEZE-AD-PEDS試験の有効性は、年齢区分別と体重区分別(体重30kg未満, 30kg以上)で同様であった²⁰⁾。この結果から、バリシチニブの承認用法・用量は、体重に応じた用法・用量が設定され、体重30kg未満の患者には通常2mg(患者の状態に応じて1mgに

表3 BREEZE-AD-PEDS試験（二重盲検期）の安全性の概要

	プラセボ (N = 122)	Bari低用量 (N = 120)	Bari中用量 (N = 120)	Bari高用量 (N = 120)
治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE)	61 (50.0)	60 (50.0)	63 (52.5)	61 (50.8)
重症度				
軽度	33 (27.0)	36 (30.0)	40 (33.3)	36 (30.0)
中等度	22 (18.0)	22 (18.3)	22 (18.3)	23 (19.2)
重度	6 (4.9)	2 (1.7)	1 (0.8)	2 (1.7)
Bari高用量群で2%以上に発現したTEAE ^a				
腹痛	3 (2.5)	3 (2.5)	5 (4.2)	6 (5.0)
ざ瘡	5 (4.1)	3 (2.5)	4 (3.3)	6 (5.0)
頭痛	10 (8.2)	7 (5.8)	11 (9.2)	6 (5.0)
下痢	2 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.7)	5 (4.2)
上咽頭炎	6 (4.9)	4 (3.3)	5 (4.2)	5 (4.2)
上気道感染	1 (0.8)	3 (2.5)	4 (3.3)	5 (4.2)
上部腹痛	1 (0.8)	2 (1.7)	2 (1.7)	4 (3.3)
気管支炎	1 (0.8)	6 (5.0)	1 (0.8)	3 (2.5)
COVID-19	4 (3.3)	5 (4.2)	5 (4.2)	3 (2.5)
食欲減退	0	0	0	3 (2.5)
胃腸炎	0	0	2 (1.7)	3 (2.5)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	5 (4.1)	2 (1.7)	1 (0.8)	2 (1.7)
投与中止に至った有害事象	2 (1.6)	1 (0.8)	0	1 (0.8)
感染症	35 (28.7)	36 (30.0)	32 (26.7)	31 (25.8)
注目すべき有害事象				
主要な心血管系イベント	0	0	0	0
静脈血栓塞栓関連事象	0	0	0	0
悪性腫瘍	0	0	0	0
消化管穿孔	0	0	0	0

表中の数値：n (%)

^a：悪心はプラセボ群で1名 (0.8%)、Bari低用量群で0名 (0%)、Bari中用量群で2名 (1.7%)、Bari高用量群で2名 (1.7%)に認められた。また、結膜炎はプラセボ群で2名 (1.6%)、Bari低用量群で0名 (0%)、Bari中用量群で1名 (0.8%)、Bari高用量群で1名 (0.8%)に認められた。

略号：Bari, baricitinib；COVID-19, coronavirus disease 2019；TEAE, treatment-emergent adverse event

Torrelo A, et al. Br J Dermatol. 2023；189：23-32.より作成

表4 BREEZE-AD-PEDS試験での身長、体重、およびBMIの変化
(16週時のパーセンタイルおよびZスコアのベースラインからの変化量)

		プラセボ (N=122)	Bari低用量 (N=120)	Bari中用量 (N=120)	Bari高用量 (N=120)
身長	パーセンタイルの変化量	0.49 (6.112)	-0.20 (5.716)	0.16 (6.193)	-0.65 (4.972)
	Zスコア ^a の変化量	0.02 (0.208)	0.00 (0.204)	0.01 (0.221)	-0.03 (0.170)
体重	パーセンタイルの変化量	0.51 (7.864)	1.13 (6.996)	-0.05 (6.220)	0.46 (6.226)
	Zスコア ^a の変化量	0.01 (0.248)	0.04 (0.240)	0.00 (0.223)	0.01 (0.228)
BMI	パーセンタイルの変化量	-0.20 (10.058)	1.18 (7.844)	-0.59 (9.098)	0.51 (8.966)
	Zスコア ^a の変化量	0.00 (0.341)	0.05 (0.318)	-0.02 (0.308)	0.01 (0.295)

表中の数値：平均値（標準偏差）

^a：Zスコアは、患者の測定値が標準集団の平均と同じであれば0であり、Zスコアが+1であれば、標準集団の平均+1×標準偏差相当の測定値である。

略号：Bari, baricitinib；BMI, body mass index

Torrello A, et al. Br J Dermatol. 2023；189：23-32. より作成

減量)、体重30kg以上の患者には通常4mg(患者の状態に応じて2mgに減量)を1日1回経口投与と設定された²³⁾。バリシチニブを小児患者に処方する医師は、用法・用量が体重によって異なることを熟知することが求められる。

今回の小児ADへの適応拡大に合わせ、バリシチニブの最適使用推進ガイドライン(アトピー性皮膚炎)が改訂された²⁷⁾。医師要件では、(ア)医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に5年以上の皮膚科診療の臨床研修を行っていること、または(イ)医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に「3年以上の小児科診療の臨床研修」かつ「3年以上のアトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床経験」を含む6年以上の臨床経験を有していること、のいずれかの基準を満たすことが追加されたほか、患者選択に関する注意事項では、小児について錠剤が服用可能であることを確認することが追加された。

現在も継続中のBREEZE-AD-PEDS試験の長期継続期の最終データや市販後調査の結果を含め、小児患者にバリシチニブを長期使

用した場合の有効性・安全性データに留意する必要がある。また、JAK阻害薬は骨成長に影響を与えるとの報告もあるため²⁸⁾、より長期の投与で評価を継続する必要がある。

おわりに

難治状態の小児AD患者では、リスク・ベネフィットバランスと個々の患者の状態を考慮した治療選択が求められる。近年、抗炎症外用剤で十分に治療を行っても寛解導入が得られない中等症から重症の小児AD患者に使用可能な全身治療薬は増えてきたものの、12歳未満の小児に使用可能な経口薬は1剤のみと、いまだ治療選択肢は限られている。全身治療薬の適応が低年齢化していく中、経口薬のニーズは依然として高く、作用機序、投与経路を考慮した治療選択肢のさらなる開発が望まれる。

<謝辞>

本総説の作成にあたり、臨床試験に関する統計的記述についてご助言いただいた日本イーライリ

リー株式会社の多喜田保志氏に感謝の意を表す。

本総説の作成には日本イーライリリー株式会社が関与し、投稿に関する費用は日本イーライリリー株式会社が負担した。Good Publication Practiceを遵守の上、本総説のライティング・投稿サポートには、ProScribe株式会社 (Envision Pharma Group) の海老名寛子が関与した。

利益相反

著者である田中暁生は、アッヴィ合同会社、大塚製薬株式会社、サノフィ株式会社、鳥居薬品株式会社、日本イーライリリー株式会社、ファイザー株式会社、マルホ株式会社から講演料を、マルホ株式会社から受託研究・共同研究費および奨学寄附金を受領している。池田政憲は、アッヴィ合同会社、大塚製薬株式会社、サノフィ株式会社から講演料を、アストラゼネカ株式会社、アッヴィ合同会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、日本イーライリリー株式会社、ノボ ノルディスク ファーマ株式会社、ファイザー株式会社、マルホ株式会社、メディミュン、ヤンセンファーマ株式会社から受託研究・共同研究費を、ピアス中央研究所から奨学寄附金を受領している。松尾崇史、井阪圭孝、および山本恵史は日本イーライリリー株式会社の社員で、イーライリリー社の株式を保有している。

文 献

- 1) 日本皮膚科学会, 日本アレルギー学会, アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2021. 日皮会誌 2021 ; 131 : 2691-2777.
- 2) 日本たばこ産業株式会社, 鳥居薬品株式会社. コレクチム®軟膏0.5%, 0.25% インタビューフォーム, 2023年1月改訂 (第7版). https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/530614_2699714M1029_1_010_1F.pdf (2024年7月12日閲覧)
- 3) 大塚製薬株式会社. モイゼルト®軟膏0.3%, 1% 添付文書, 2024年6月改訂 (第5版). https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/180078_2699715M1023_1_04 (2024年7月12日閲覧)
- 4) National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). National Institute for Health and Care Excellence : Guidance. Atopic Eczema in Children : Management of Atopic Eczema in Children from Birth up to the Age of 12 Years. London : RCOG Press : 2007.
- 5) マルホ株式会社. プロトピック®軟膏0.03%小児用 添付文書, 2021年12月改訂 (第2版). https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/730155_2699709M2024_3_06 (2024年7月12日閲覧)
- 6) Ohya Y, Saeki H, Nawata H, et al. The disease burden of pediatric patients with atopic dermatitis in Japan. *Pediatr Dermatol.* 2023 ; 40 : 851-856.
- 7) Otsuka A, Wang C, Torisu-Itakura H, et al. Patient and family burden in pediatric atopic dermatitis and its treatment pattern in Japan. *Int J Dermatol.* 2024.
- 8) Huang IH, Chung WH, Wu PC, Chen CB. JAK-STAT signaling pathway in the pathogenesis of atopic dermatitis : An updated review. *Front Immunol.* 2022 ; 13 : 1068260.
- 9) Chovatiya R, Paller AS. JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 ; 148 : 927-940.
- 10) Brunner PM, Guttman-Yassky E, Leung DY. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 ; 139 : S65-76.
- 11) Czarnowicki T, Esaki H, Gonzalez J, et al. Early pediatric atopic dermatitis shows only a cutaneous lymphocyte antigen (CLA)⁺ TH2/TH1 cell imbalance, whereas adults acquire CLA⁺ TH22/TC22 cell subsets. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 ; 136 : 941-951.e3.

- 12) Werfel T, Allam JP, Biedermann T, et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 ; **138** : 336-349.
- 13) サノフィ株式会社. デュピクセント®皮下注 300mgペン, 300mgシリンジ, 200mgシリンジ インタビューフォーム, 2024年2月改訂 (第14版).
https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/780069_4490405G1024_1_024_1F.pdf (2024年7月12日閲覧)
- 14) マルホ株式会社. ミチーガ®皮下注用60mgシリンジ, 30mgバイアル インタビューフォーム, 2024年6月改訂 (第10版).
https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/2/730155_4490408G1028_2_004_1F.pdf (2024年7月12日閲覧)
- 15) 日本イーライリリー株式会社. イブグリース®皮下注250mgオートインジェクター, 250mgシリンジ インタビューフォーム, 2024年5月改訂 (第2版).
https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/530471_4490410G1025_1_03F_1F.pdf (2024年7月12日閲覧)
- 16) サノフィ株式会社. デュピクセント®皮下注 300mgペン, 300mgシリンジ, 200mgシリンジ 添付文書, 2024年2月改訂 (第8版).
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/780069_4490405G1024_1_13 (2024年7月12日閲覧)
- 17) マルホ株式会社. ミチーガ®皮下注用60mgシリンジ 添付文書, 2024年3月改訂 (第4版).
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/730155_4490408G1028_2_02 (2024年7月12日閲覧)
- 18) マルホ株式会社. ミチーガ®皮下注用30mgバイアル 添付文書, 2024年5月改訂 (第2版).
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/730155_4490408D1021_1_01 (2024年7月12日閲覧)
- 19) 日本イーライリリー株式会社. イブグリース®皮下注250mgオートインジェクター, 250mgシリンジ 添付文書, 2024年5月改訂 (第2版).
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/530471_4490410G1025_1_02 (2024年7月12日閲覧)
- 20) 日本イーライリリー株式会社. オルミエント®錠4mg, 2mg, 1mg インタビューフォーム, 2024年6月改訂 (第16版).
https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/530471_3999043F1020_1_001_5F.pdf (2024年7月12日閲覧)
- 21) アッヴィ合同会社. リンヴォック®錠45mg, 30mg, 15mg, 7.5mg インタビューフォーム, 2023年12月改訂 (第13版).
https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/112130_3999048G2024_1_140_1F.pdf (2024年7月12日閲覧)
- 22) ファイザー株式会社. サイバインコ®錠50mg, 100mg, 200mg インタビューフォーム, 2023年7月改訂 (第7版).
https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/672212_4490037F1026_1_1F.pdf (2024年7月12日閲覧)
- 23) 日本イーライリリー株式会社. オルミエント®錠4mg, 2mg, 1mg 添付文書, 2024年6月改訂 (第9版).
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/530471_3999043F1020_1_13 (2024年7月12日閲覧)
- 24) アッヴィ合同会社. リンヴォック®錠45mg, 30mg, 15mg, 7.5mg 添付文書, 2024年2月改訂 (第13版).
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/112130_3999048G2024_1_15 (2024年7月12日閲覧)
- 25) ファイザー株式会社. サイバインコ®錠50mg, 100mg, 200mg 添付文書, 2023年7月改訂 (第4版).
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/>

- iyakuDetail/ResultDataSetPDF/672212_44900
37F1026_1_04 (2024年7月12日閲覧)
- 26) Torrelo A, Rewerska B, Galimberti M, et al. Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in paediatric patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with an inadequate response to topical corticosteroids : results from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study (BREEZE-AD PEDS). *Br J Dermatol.* 2023 ; **189** : 23-32.
- 27) 厚生労働省. 最適使用推進ガイドライン, パリシチニブ〜アトピー性皮膚炎〜. 令和2年12月 (令和6年3月改訂).
<https://www.pmda.go.jp/files/000267565.pdf>
(2024年7月12日閲覧)
- 28) Adam S, Simon N, Steffen U, et al. JAK inhibition increases bone mass in steady-state conditions and ameliorates pathological bone loss by stimulating osteoblast function. *Sci Transl Med.* 2020 ; **12** : eaay4447.

(受理日：2024年8月23日)