

総説

最近のアトピー性皮膚炎の外用療法

——デルゴシチニブ軟膏の作用機序を中心に——

平澤 典保¹
館野 実²
谷本 敦男³
北島 裕之²

要 旨

本邦においてアトピー性皮膚炎治療の中心となる外用療法では、ステロイド外用薬が長く使われてきた。非ステロイド外用薬は1999年にタクロリムス水和物外用薬が上市された。長年の使用経験から、これらの薬剤は、その特徴を理解し、リスクを考慮した使い方がなされている。それから20年以上経ち、2020年に非ステロイド外用薬のデルゴシチニブ軟膏が、2022年に非ステロイド外用薬のジファミラスト軟膏がアトピー性皮膚炎の外用薬として上市された。アトピー性皮膚炎治療の外用療法の選択肢が増えた今、患者における治療効果を最大限に発揮させるためには、各外用薬の違いを正しく理解することが必須と考えられる。そこで、本総説ではこれらの新しい外用薬と既存外用薬との違いを、主に作用機序の面から比較・整理したい。

Current Topical Treatment for Atopic Dermatitis in Japan with The Focus on The Mechanism of Action of Delgocitinib Ointment

Noriyasu Hirasawa¹, Minoru Tateno², Atsuo Tanimoto³ and Hiroyuki Kitajima²

1：東北大学大学院 薬学研究科 2：鳥居薬品株式会社 メディカルアフエアーズ部

3：日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所 生物研究所

責任著者連絡先：鳥居薬品株式会社 メディカルアフエアーズ部 北島裕之

〒103-8439 東京都中央区日本橋本町3-4-1

Tel：03-3231-7615 E-mail：hiroyuki.kitajima@torii.co.jp

- 1 : Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University
- 2 : Medical Affairs Department, Torii Pharmaceutical Co., Ltd.
- 3 : Biological/Pharmacological Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.

Corresponding author : Hiroyuki Kitajima
Medical Affairs Department, Torii Pharmaceutical Co., Ltd.
3-4-1 Nihonbashi-Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8439, Japan
Tel : +81-3-3231-7615 E-mail : hiroyuki.kitajima@torii.co.jp

はじめに

本邦におけるアトピー性皮膚炎患者は、2017年には約51万人と推計¹⁾され、近年増加している。また慢性化・重症化の傾向があり、成人の患者も増加している。アトピー性皮膚炎は、寛解・増悪を繰り返し、強い痒痒と色素沈着等が生じる疾患である。加えて、薬物治療の満足度は低く、患者のQOLは低い²⁾。これまで、長年ステロイド外用薬を中心に治療が行われてきていたが、ホルモン作用としての副作用が発現することがあり、より使いやすい医薬品の開発が望まれていた。免疫抑制作用を持つタクロリムス水和物（タクロリムス）の外用薬が1999年にアトピー性皮膚炎への適応が承認されてから、約20年ぶりに世界初のヤヌスキナーゼ（Janus kinase, JAK）阻害薬（デルゴシチニブ軟膏0.5%）が本邦にて承認され、「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2021³⁾」にも追記された。その後、2021年にホスホジエステラーゼ（phosphodiesterase, PDE）4阻害薬（ジファミラスト軟膏）も承認され、非ステロイド軟膏の選択肢が広がっている。本総説では、新薬として注目されている外用JAK阻害薬デルゴシチニブの作用機序を中心に、外用治療薬ごとの作用の相違について概説する。

I アトピー性皮膚炎の病態

アトピー性皮膚炎は、「増悪・寛解を繰り返す、痒痒のある湿疹を主病変とする疾患であり、患者の多くはアトピー素因を持つ」と定義される。アトピー性皮膚炎の患者にはアトピー素因、すなわちIgEを産生しやすい体質を持つ患者が多いが、アトピー性皮膚炎の病態形成におけるIgEの重要性は不明である。病態の理解はTh2型サイトカインの働きを中心に大きく進んだ。アトピー性皮膚炎病変部にはTh2型サイトカインを産生するTh2細胞が浸潤しており、アレルギー性炎症を生じている。Th2型サイトカインは後述するように角化細胞、感覚神経細胞に働きかけ、それぞれ皮膚バリア機能の低下、痒みを引き起こす。搔くことで皮膚バリア機能はさらに低下し、また、皮膚バリア機能の低下は外来タンパク質（抗原）の侵入を容易にし、Th2型アレルギー反応を増強する。以上のようにアトピー性皮膚炎は、免疫細胞における炎症、角化細胞における皮膚バリア機能低下、感覚神経細胞の興奮による痒みの誘導がTh2型サイトカインを中心として相互に影響し合う悪循環により発症・悪化する複雑な疾患である。

II 免疫・炎症反応誘導機構

アレルギーにおける免疫応答は、IgE産生を誘導し、Th2型と分類される。抗原が生体内に侵入した場合、樹状細胞やその他の抗原

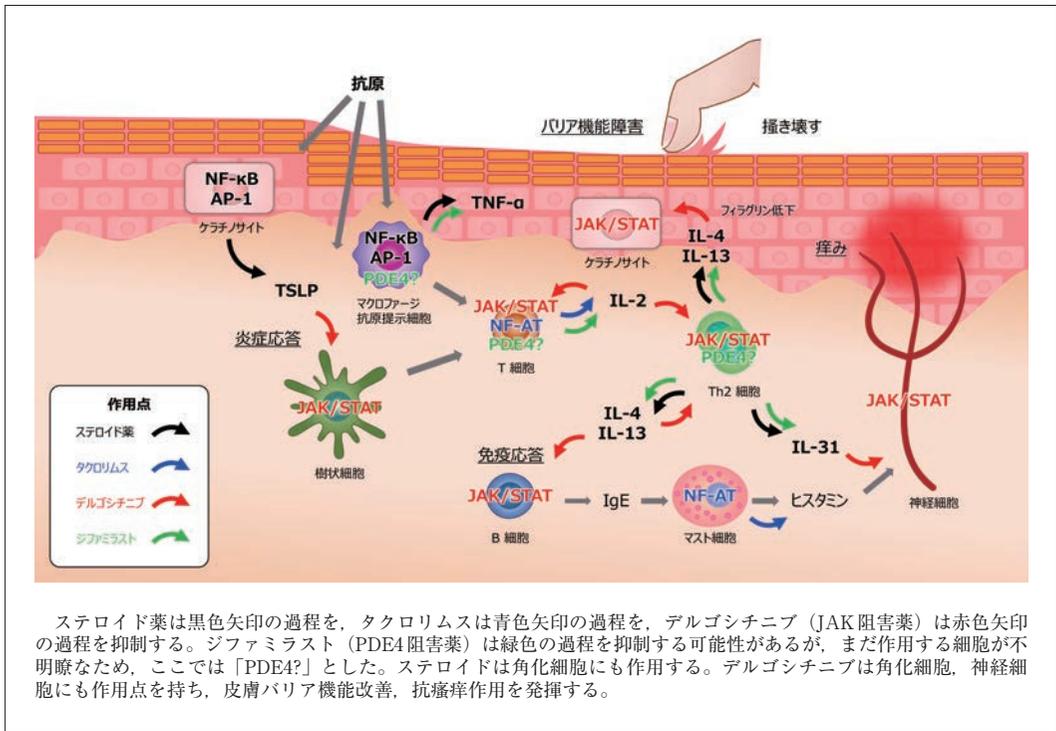


図1 アトピー性皮膚炎の治療薬の作用点

提示細胞に貪食され、その抗原情報をT細胞に伝達するとともに、T細胞のIL-2産生を誘導する。このIL-2がTリンパ球の増殖、活性化を誘導し、免疫応答が増幅される。この抗原曝露時に皮膚表面を覆う上皮細胞がサイトカイン thymic stromal lymphopoietin (TSLP) を産生すると、免疫応答はTh2型優位へと傾く⁴⁾。その結果、IL-4などのTh2型サイトカインの産生が亢進され、Th2型優位の免疫応答が増強されて、B細胞からのIgEの産生が亢進する。IgEを介したシグナルは肥満細胞からヒスタミンを遊離させ、知覚神経を刺激して痒みを引き起こす。TSLPやIL-31などのサイトカインも知覚神経上の受容体を介して痒みを引き起こすが、ヒスタミンとは異なる機構によると考えられている^{5)~7)}。掻破により、皮膚バリアがさらに破壊され、抗原の侵入だけでなく細菌感染も増強する。その結果とし

て自然免疫によるマクロファージの活性化も生じて、TNF- α などの炎症性のサイトカインの産生が亢進し、炎症反応が誘発されるとともに免疫応答も増強する。Th2型サイトカインは、角化細胞におけるフィラグリンおよびロリクリンの発現を減少させるが、これは角層のバリア機能の低下の一因になると考えられている。これらの免疫・炎症応答がアトピー性皮膚炎の病態を形成する(図1)。

このようにアトピー性皮膚炎の病態形成に関わるサイトカインは多様であるが、その産生および作用発現に関わるシグナル伝達経路は大きく3つに分類される。その分類を理解することは、病態に沿った薬物治療および薬剤作用機序を理解する上で重要である。第1には、炎症性サイトカインやシクロオキシゲナーゼ2などの炎症タンパクなどの発現に関わる転写因子NF- κ BやAP-1の活性化である。第2に

はIL-2などのサイトカインの産生を制御する転写因子NF- κ Tがある。そして、第3には免疫系のサイトカインの作用発現に関わる非受容体型チロシンキナーゼJAKとそれにより活性化される転写因子STATである〔図2-(a)〕⁸⁾⁹⁾。JAKには、JAK1~3, Tyk2の4種類のメンバーがあり、STATにも1, 2, 3, 4, 5A, 5B, 6の7種類のメンバーがある。4種類のJAKが約40種類のサイトカイン受容体のシグナルを伝達するが、活性化されるJAKおよびSTATの組み合わせがサイトカインによって異なり〔図2-(b)〕、サイトカインが機能多様性と機能重複性を示す分子背景となっている⁸⁾⁹⁾。Tリンパ球は、Th1型およびTh2型免疫応答に関わり、免疫応答を増強するサイトカインの産生を促す。したがって、JAK-STAT系は免疫調節性のサイトカインの作用とともに、その産生増大にも寄与する。

Ⅲ 治療薬の種類

「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2021」³⁾では、第1選択薬として、寛解導入を目的に抗炎症薬であるステロイド外用薬、免疫抑制薬であるタクロリムス軟膏、JAK阻害薬であるデルゴシチニブ軟膏などの外用薬を示している(図3)。アトピー性皮膚炎の第1選択薬による治療は、強い抗炎症作用、免疫抑制により速やかに炎症や痒みを抑えることを主眼にする。強い作用による全身性の副作用を出さずに、しかし病変部には十分な効果をもたらすように、ここでは内服薬ではなく外用薬が使用されることが多い。これらの外用薬で寛解導入が困難な場合、免疫抑制薬シクロスポリンや、あるいはIL-4受容体に対する抗体医薬(デュピルマブ)¹⁰⁾等を用いる。痒みに対して抗ヒスタミン薬が外用薬に併用されることが多いが、その効果は限定的である。

Ⅳ アトピー性皮膚炎外用薬の作用機序

以下、2022年8月現在国内でアトピー性皮膚炎に適応のある外用薬の作用機序を中心に記載する。

1. ステロイド外用薬

現在のアトピー性皮膚炎の治療は、強い抗炎症作用、免疫抑制作用を有するステロイド外用薬が中心である。これまでに多くのステロイド薬が開発され、ステロイド外用薬はその作用の強さにより、5ランク(強力な方から、ストロングエスト、ベリーストロング、ストロング、マイルド、ウィーク)に分類されている³⁾。ステロイド外用薬の作用機序は、グルココルチコイド受容体を介して、転写因子NF- κ BやAP-1の活性化および活性を抑制し¹¹⁾、その結果、種々のサイトカインや炎症性タンパク質の発現を抑制する(図1)。一方で、グルココルチコイド受容体に作用することから、グルココルチコイドの糖代謝などのホルモン作用により、高ランクのステロイド外用薬を長期連用すると皮膚萎縮や毛細血管拡張などの局所副作用を生じることがある¹²⁾。そのため、病勢や年齢、適用部位により適切なランクのステロイド外用薬を使い分けることが重要である。また、ステロイド外用薬の長期間の多量塗布は、稀に全身作用を誘発するため注意が必要である。また強い免疫抑制作用による皮膚感染症、急に投与を中止したときの急性増悪に注意が必要である¹¹⁾(表1)。

2. タクロリムス外用薬(カルシニューリン阻害薬)

免疫抑制薬のタクロリムスは、アトピー性皮膚炎の外用薬として用いられる。タクロリムス0.1%軟膏の免疫抑制作用は非常に強く、ストロングクラスのステロイド薬と同等の効果を示す¹³⁾。したがって、本外用薬は、ステロイド外用薬の連続外用による局所性副作用が認められる患者およびステロイド外用薬の局所性副作用が発現しやすい顔面、頸部など

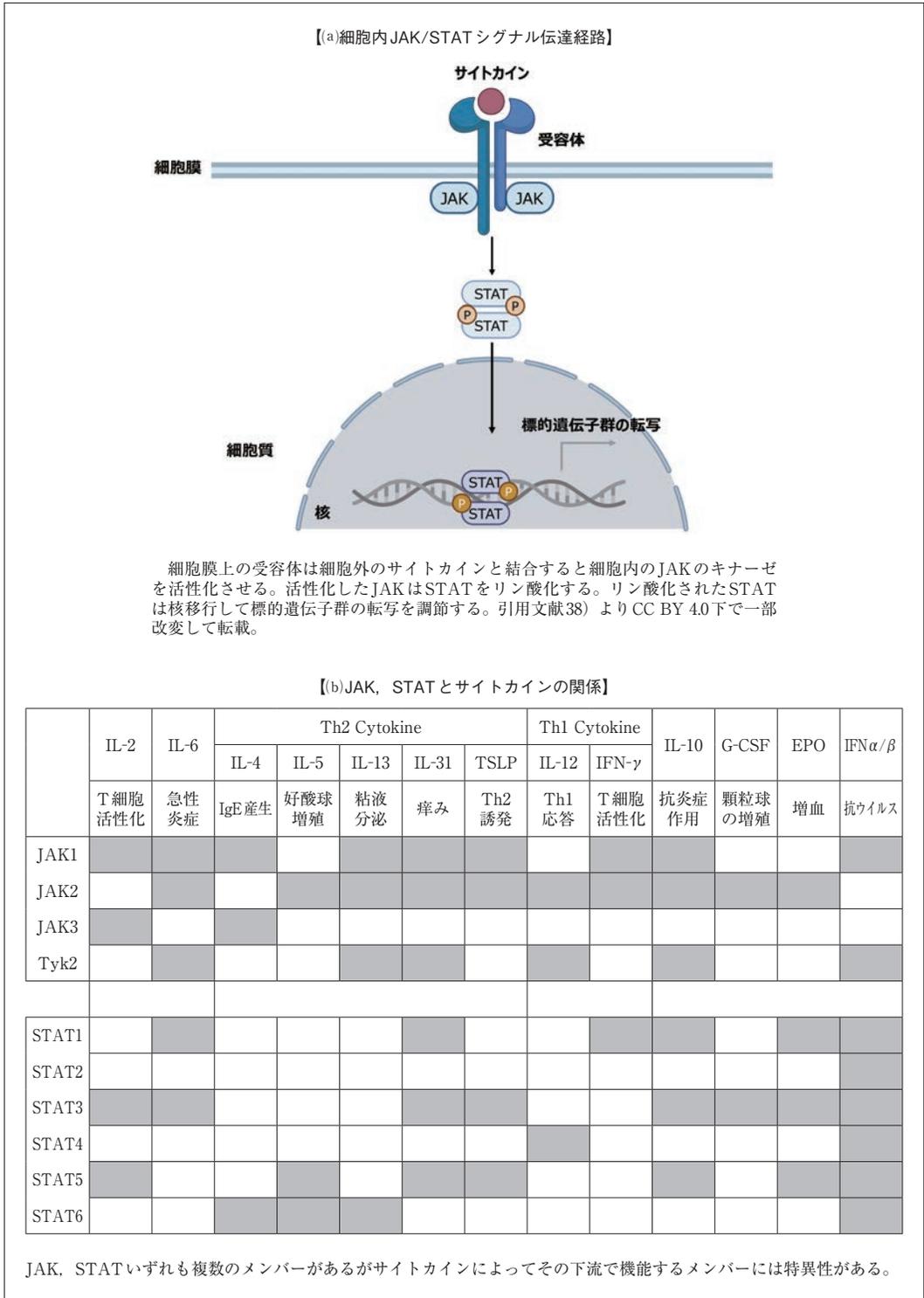


図2 各種サイトカインより活性化されるJAKおよびSTAT

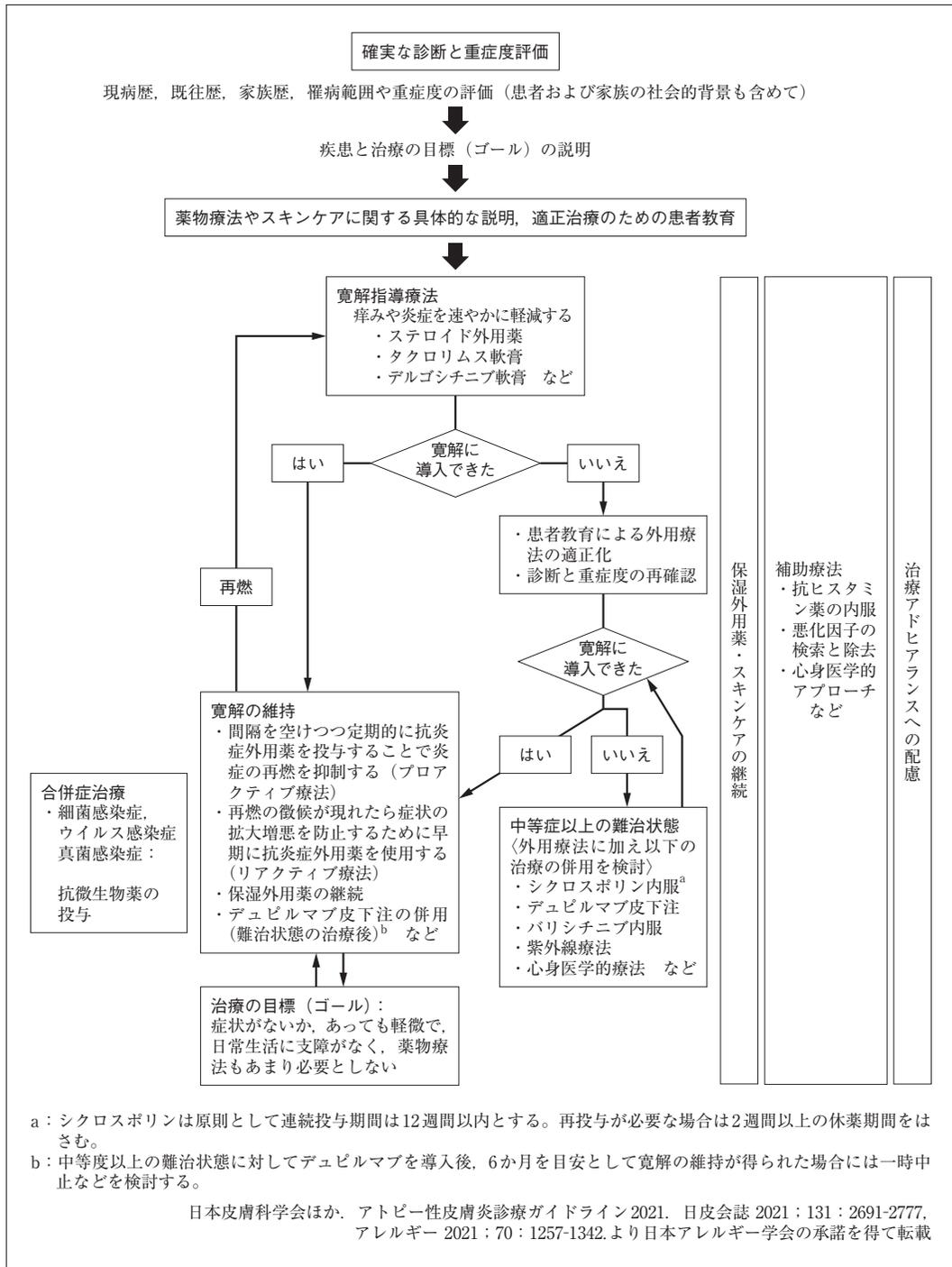


図3 アトピー性皮膚炎の診断治療のアルゴリズム

表1 アトピー性皮膚炎外用薬の比較

	ステロイド外用薬	タクロリムス軟膏	デルゴシチニブ軟膏	ジファミラスト軟膏
細胞内作用点	NF-kB, AP-1	NF-AT	JAK1, 2, 3, Tyk2	PDE4
組織内作用点	免疫細胞, 角化細胞	免疫細胞	免疫細胞, 角化細胞, 神経細胞	免疫細胞
副作用	毛細血管拡張, 皮膚萎縮, 皮膚線条, 紫斑, 酒さ様皮膚炎・口囲皮膚炎, 多毛, 色素脱失, 創傷治癒遅延, 接触皮膚炎, ざ瘡・毛包炎や単純性疱疹, 伝染性軟属腫, 体部白癬, 疥癬など細菌, 真菌, ウイルスによる皮膚感染症*	熱感(灼熱感, ほてり感等), 疼痛(ヒリヒリ感, しみる等), 痒痒感, 細菌性感染症(毛囊炎, 伝染性膿痂疹等), ウイルス性感染症(単純疱疹, カボジ水痘様発疹症等), 真菌性感染症(白癬等), ざ瘡, ざ瘡様皮疹, 皮膚乾燥, 丘疹, 接触皮膚炎, 紅斑, 酒さ様皮膚炎, 適用部位浮腫, 頭痛, 頭重感, 皮膚以外の感染症(上気道炎, リンパ節炎等)	適用部毛包炎, カボジ水痘様発疹, 適用部位ざ瘡, 適用部位刺激感, 適用部位紅斑, 口腔ヘルペス, 単純ヘルペス, 帯状疱疹, 膿痂疹, 接触皮膚炎, 適用部位痒痒感	色素沈着障害, 毛包炎, 痒痒症, 膿痂疹, ざ瘡, 接触皮膚炎

*：ステロイド外用薬は多くの薬剤があるため、局所的副作用は「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2021」³⁾より引用した。

国内でアトピー性皮膚炎に適用を有する外用薬を比較した。重要な作用点、作用する細胞、局所的副作用をまとめた。

の皮疹に用いられることが多い¹⁴⁾。ステロイド外用薬で問題になる皮膚萎縮や毛細血管拡張はタクロリムス外用薬では生じないとされるが¹⁵⁾、皮膚刺激感(熱感44.3%, 疼痛23.6%)や免疫抑制作用による皮膚感染症の誘発等が添付文書¹⁶⁾の副作用に記載されている(表1)。また、表皮に欠損がある場合、吸収が高まることにより血中濃度が上昇し、腎障害等の全身性副作用の発現の可能性がある。このリスクを避けるため、明らかに局面を形成しているびらんや潰瘍部位ではタクロリムス軟膏は添付文書¹⁶⁾において禁忌となっている。

タクロリムスは、イムノフィリンと総称されるタンパク質に結合し、カルシウム依存的なホスファターゼであるカルシニューリンの活性化を阻害して、転写因子NF-ATの活性化を抑制する¹⁷⁾。これによりIL-2の産生を抑制し、さらにT細胞の増殖を抑えて、強い免疫抑制

作用を示す(図1)。「II 免疫・炎症反応誘導機構」の段で記述したように、アトピー性皮膚炎ではTh2型優位の免疫応答が増強されている。この環境下ではB細胞が産生したIgEによってマスト細胞がヒスタミンを遊離させて痒みを誘導するが(図1)、タクロリムスはこのヒスタミン遊離をステロイドよりも強く抑制することが報告¹⁶⁾¹⁸⁾されている。

3. デルゴシチニブ軟膏 (JAK阻害薬)

JAK阻害薬は、免疫調節系のサイトカインの作用発現に関わる細胞内シグナル伝達の最上流にあるJAKを阻害する。デルゴシチニブ軟膏は、アトピー性皮膚炎の治療薬として世界で最初に承認されたJAK阻害作用を持つ外用薬であり、「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2021」³⁾にも掲載されている。

アトピー性皮膚炎病態に関与するJAKおよびSTATは数種類存在し、多くのサイトカ

インの作用発現に多様に関与している¹⁹⁾。デルゴシチニブはJAKファミリーのいずれをも抑制することが酵素レベルでの解析で明らかにされている²⁰⁾。細胞レベルでSTATのリン酸化を指標としてデルゴシチニブのサイトカインシグナルに対する効果を比較すると、JAK1やJAK3が寄与するIL-2やIL-6に比べて、JAK2が寄与するgranulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)のシグナルに対してはやや抑制が弱く、結果として血球の分化・増殖に対する作用(貧血などの造血系の抑制に起因する副作用)は弱い可能性が示唆されている²⁰⁾。実際のサイトカインによる炎症性細胞の活性化を指標として解析すると、IL-2によるT細胞の増殖、抗原とIL-21の共刺激によるB細胞の増殖、単球におけるリポ多糖(LPS)とGM-CSFの共刺激、ならびにマスト細胞におけるIgEとIL-4の共刺激によるTNF- α の産生誘導をデルゴシチニブは強く抑制することが確認されている²⁰⁾。同様にデルゴシチニブはT細胞やマスト細胞からのTNF- α 、IFN- γ 、IL-4、IL-17、IL-13、IL-22といった免疫調節性のサイトカインの産生を抑制する²⁰⁾²¹⁾。一方、SrcファミリーやSyk, zeta chain of T cell receptor associated protein kinase 70 (ZAP70)など、リンパ球やマスト細胞の抗原刺激による活性化に関わるチロシンキナーゼは抑制しない²⁰⁾。

動物モデルを用いた研究により、デルゴシチニブは抗炎症作用、皮膚バリア改善作用、抗痒痒作用を有することが示されてきた。そのため、デルゴシチニブは炎症、皮膚バリア機能低下、および痒みの誘発というアトピー性皮膚炎の病態そのものに働きかけると考えられる。以下に非臨床研究の結果を概説する。マウス耳介に接触抗原を繰り返し塗布しアトピー性皮膚炎様モデルマウスを作製した。そこに、デルゴシチニブを経口投与すると、耳介の肥厚を抑制するとともに、耳介組織中のIL-13、IL-4およびTNF- α およびIgE濃度を

低下させた²¹⁾。また、ダニ抗原誘発性皮膚炎モデル(Nc/Ngaマウス)、TSLP誘発性皮膚炎モデル(C57BL/6マウス)における耳介肥厚をデルゴシチニブは経口投与で用量依存的な抑制効果を示したが、この効果はシクロスポリンの経口投与よりも有意な作用であった²¹⁾。IL-23誘発乾癬モデルマウスの耳介の肥厚もデルゴシチニブ経口投与は用量依存的に抑制した²¹⁾。また、ラットの接触抗原反復塗布誘発性皮膚炎モデルの耳介における肥厚、浮腫、炎症性細胞の浸潤に対し、デルゴシチニブ軟膏の局所投与は抑制効果を示し、最高用量(3%)での抗炎症効果はタクロリムス軟膏より高かった²¹⁾。このようにデルゴシチニブはアトピー性皮膚炎を形成する様々なサイトカインの作用発現、および産生に対して抑制作用を有するため、結果として、アレルギー性炎症に対して強い抑制効果を示すと言える。

さらにアトピー性皮膚炎の重要な特徴である皮膚バリア因子の低下に対してもJAK阻害薬は改善作用を示す。これまでにデルゴシチニブは、(a)ヒト正常角化細胞のIL-4/IL-13刺激によるフィラグリンの発現の低下、(b)アトピー性皮膚炎モデルマウスの皮膚中のフィラグリンの発現低下、(c)同マウス角層中の天然保湿因子量の減少、(d)同マウスの経皮水分蒸散量の上昇、をいずれも改善することが報告²²⁾²³⁾されている。天然保湿因子はフィラグリンの分解物であるため、フィラグリン量の回復は天然保湿因子量の回復と角層水分量の改善に有意に働くことが期待される²⁴⁾。臨床研究結果²⁵⁾から、アトピー性皮膚炎患者で減少した角層水分量は、デルゴシチニブ軟膏の2、4週間の塗布により改善することが報告されたが、ヒトにおける作用機序の解明にはさらなる研究が必要である。

アトピー性皮膚炎の特徴の1つである痒みに対しても、デルゴシチニブ軟膏は臨床試験²⁶⁾において抗痒痒作用を示すことが報告され、非臨床研究からその作用機序が示唆されてい

る。マウスの頬にTh2サイトカインのIL-31を注射すると直後に搔破行動の増加が観察されるが、デルゴシチニブの同時投与はこれを有意に抑制した。このことは、IL-31による感覚神経細胞の興奮をデルゴシチニブが抑制した可能性がある²⁷⁾。アトピー性皮膚炎モデルマウスでは搔破行動の増加と皮膚組織中の神経線維の伸長が観察されたが、デルゴシチニブの塗布はそのいずれも抑制した²⁷⁾。皮膚内の感覚神経線維が上皮細胞層に侵入することがアトピー性皮膚炎の痒みの一因と考えられているが²⁸⁾、デルゴシチニブはこの神経線維の伸長を抑制することでアトピー性皮膚炎の痒みを抑制できる可能性がある。今後の研究の発展によるデルゴシチニブの抗搔痒作用機序の解明が待たれる。

デルゴシチニブ軟膏の添付文書²⁹⁾には、適用部位毛包炎、カボジ水痘様発疹、適用部位ざ瘡、適用部位刺激感、適用部位紅斑などがその他の副作用（1%以上）として記載されている（表1）。JAK阻害薬は、強い免疫抑制、抗炎症作用を示すために、副作用も考慮する必要がある。今後、実臨床において、長期塗布による安全性情報を収集する必要がある。

4. ジファミラスト（PDE4阻害薬）

PDEはcAMPおよびcGMPの分解に係る酵素群で、cAMP、cGMPは細胞内メッセンジャーとして遺伝子発現や細胞増殖、分化の制御などに関わっている。特にPDE4は炎症・免疫細胞に多く発現し、cAMPの分解に関わる³⁰⁾。cAMPは炎症性サイトカイン産生の負の調節因子であり、アトピー性皮膚炎患者では上昇したPDE活性がcAMP濃度を下げ、これにより炎症性サイトカイン分泌が増加していると考えられている³¹⁾。PDE4阻害薬はcAMPレベルを増大させ、この抑制系のシグナルを増強することによりサイトカインの産生を抑制する³²⁾³³⁾。乾癬に適応のあるPDE4阻害薬のアプレミラストはヒトT細胞のTh1、Th2、Th17サイトカイン産生を広く抑制することか

ら、PDE4阻害薬の作用点の1つがTh細胞にある可能性が示されている³⁴⁾。

ジファミラストは、*in vitro*試験において、PDE4の酵素活性を阻害すること、細胞内cAMP濃度を増加させること、ヒトPBMCからのTNF- α 、IFN- γ 、IL-4産生を抑制することが報告³⁵⁾³⁶⁾されている。*In vivo*試験では、ジファミラスト軟膏塗布によりマウス慢性接触過敏症モデルの耳介肥厚を濃度依存的に抑制し、炎症性細胞の浸潤を有意に抑制することが示されている³⁶⁾。ジファミラストは臨床試験でアトピー性皮膚炎の痒みを改善することが示されている³⁷⁾が、その作用機序は不明である。

ジファミラスト外用薬（0.3%軟膏および1%軟膏）が、アトピー性皮膚炎治療剤として承認され2022年6月に販売開始されたばかりであり、臨床的な知見はいまだ少ない。今後、実臨床において、本剤の有効性や作用機序に対するエビデンスが蓄積してくることが期待される。

終わりに

アトピー性皮膚炎に対して承認されているステロイド外用薬、タクロリムス外用薬（カルシニューリン阻害薬）、デルゴシチニブ軟膏（JAK阻害薬）およびジファミラスト軟膏（PDE4阻害薬）の作用点はそれぞれ異なる（表1）。前3剤は炎症・免疫応答に係るシグナルを抑制して抗炎症・免疫抑制作用を示す（図1）。一方、PDE4阻害薬はこれらの細胞に備わる抑制シグナルを増強する。また、JAK阻害薬は皮膚バリア機能および痒みに対する作用を有する。今回紹介したとおり、4つの異なるタイプの外用薬の作用機序および特性を踏まえ、加えてアトピー性皮膚炎の病態を理解し、治療薬を選択することが必須である。

近年承認された非ステロイド外用薬の登場により、アトピー性皮膚炎患者への外用薬の

選択肢は格段に広がっている。今後、アトピー性皮膚炎患者への薬物治療の満足度は格段に高くなることが期待される。

利益相反

本総説の作成には、日本たばこ産業株式会社および鳥居薬品株式会社が関与し、投稿に関する費用は鳥居薬品株式会社が負担した。筆者である平澤典保に開示すべきCOI関係にある企業などはない。谷本敦男は日本たばこ産業株式会社の、館野実と北島裕之は鳥居薬品株式会社の社員である。

文 献

- 1) 厚生労働省. 平成29年患者調査(傷病分類編). <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syobyu/dl/h29syobyu.pdf>
- 2) ヒューマンサイエンス振興財団. 令和2年度(2020年度)国内基盤技術調査報告書「60疾患に関する医療ニーズ調査(第6回)【分析編】」. 2020.
- 3) 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, アレルギー 2021; **70**: 1257-1342.
- 4) Zhang Y, Zhou B. Functions of thymic stromal lymphopoietin in immunity and disease. *Immunol Res.* 2012; **52**: 211-223.
- 5) 江川形平. 皮膚のかゆみのメカニズム. アレルギー 2020; **69**: 256-259.
- 6) Turner MJ, Zhou B. A new itch to scratch for TSLP. *Trends Immunol.* 2014; **35**: 49-50.
- 7) Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, et al. IL-31: A new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; **117**: 411-417.
- 8) Traves PG, Murray B, Campigotto F, et al. JAK selectivity and the implications for clinical inhibition of pharmacodynamic cytokine signalling by filgotinib, upadacitinib, tofacitinib and baricitinib. *Ann Rheum Dis.* 2021; **80**: 865-875.
- 9) Murray P. The JAK-STAT signaling pathway: Input and output integration. *J Immunol.* 2007; **178**: 2623-2629.
- 10) Chang HY, Nadeau KC. IL-4R α inhibitor for atopic disease. *Cell.* 2017; **170**: 222.
- 11) 平澤典保. ステロイド薬の作用機序と最近の知見. 皮膚病診療 2014; **36**: 799-806.
- 12) Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol.* 2006; **54**: 1-15.
- 13) FK506軟膏研究会. FK506軟膏第Ⅲ相比較試験—アトピー性皮膚炎(躯幹・四肢)に対する吉草酸ベタメタゾン軟膏との群間比較試験—. 西日本皮膚科 1997; **59**: 870-879.
- 14) FK506軟膏研究会. アトピー性皮膚炎におけるタクロリムス軟膏0.1%および0.03%の使用ガイドダンス. 臨皮 2003; **57**: 1217-1234.
- 15) 大槻マミ太郎. タクロリムス軟膏の使い方・コツと落とし穴. アレルギー 2009; **58**: 499-506.
- 16) マルホ株式会社. プロトピック[®]軟膏0.1%添付文書, 2021年12月改訂(第2版). https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2699709M1028_4_06/(2022年7月6日閲覧)
- 17) 天崎吉晴. カルシニューリン・NFAT系とその阻害薬. *Jpn J Clin Immunol.* 2010; **33**: 249-261.
- 18) de Paulis A, Stellato C, Cirillo R, et al. Anti-Inflammatory Effect of FK-506 on Human Skin Mast Cells. *J Invest Dermatol.* 1992; **99**: 723-728.
- 19) Bao L, Zhang H, Chan LS. The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis. *JAKSTAT.* 2013; **2**: e24137.
- 20) Tanimoto A, Ogawa Y, Oki C, et al. Pharmacological properties of JTE-052: a novel potent JAK inhibitor that suppresses various inflammatory responses *in vitro* and

- in vivo. Inflamm Res.* 2015 ; **64** : 41-51.
- 21) Tanimoto A, Shinozaki Y, Yamamoto Y, et al. A novel JAK inhibitor JTE-052 reduces skin inflammation and ameliorates chronic dermatitis in rodent models : Comparison with conventional therapeutic agents. *Exp Dermatol.* 2018 ; **27** : 22-29.
- 22) Kabashima K. Novel therapeutic strategy to control atopic dermatitis using a newly generated JAK inhibitor JTE-052 via promoting skin barrier functions. *J Pharmacol Sci.* 2015 ; **128** (3 Suppl.) : S2F-23-3.
- 23) Amano W, Nakajima S, Kunugi H, et al. The Janus kinase inhibitor JTE-052 improves skin barrier function through suppressing signal transducer and activator of transcription 3 signaling. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 ; **136** : 667-677.
- 24) Hooper JK, Eggink LL. The discovery and function of filaggrin. *Int J Mol Sci.* 2022 ; **23** : 1455.
- 25) Abe M, Iizuka H, Nemoto-Hasebe I, et al. Clinical effect of delgocitinib 0.5% ointment on atopic dermatitis eczema intensity and skin barrier function. *J Cutan Immunol Allergy.* 2022 ; **5** : 38-46.
- 26) Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, et al. Delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis : A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and an open-label, long-term extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2020 ; **82** : 823-831.
- 27) Yamamoto Y, Otsuka A, Nakashima N. Janus kinase inhibitor delgocitinib suppresses pruritus and nerve elongation in an atopic dermatitis murine model. *J Dermatol Sci.* 2020 ; **97** : 161-164.
- 28) Tominaga M, Takamori K. An Update on Peripheral Mechanisms and Treatments of Itch. *Biol Pharm Bull.* 2013 ; **36** : 1241-1247.
- 29) 鳥居薬品株式会社, 日本たばこ産業株式会社. コレクチム®軟膏0.5%, コレクチム®軟膏0.25%添付文書, 2022年6月改訂 (第5版). https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/530614_2699714M1029_1_07 (2022年7月6日閲覧)
- 30) 石井直人, 脇田久嗣, 宮崎和城ほか. PDE4阻害薬のアトピー性皮膚炎への適応. *日薬理誌* 2014 ; **144** : 154-159.
- 31) Chan SC, Li SH, Hanifin JM. Increased Interleukin-4 Production by Atopic Mononuclear Leukocytes Correlates with Increased Cyclic Adenosine Monophosphate - Phosphodiesterase Activity and Is Reversible by Phosphodiesterase Inhibition. *J Invest Dermatol.* 1993 ; **100** : 681-684.
- 32) Li H, Zuo J, Tang W. Phosphodiesterase-4 Inhibitors for the Treatment of Inflammatory Diseases. *Front Pharmacol.* 2018 ; **9** : 1048.
- 33) Hiyama H, Arichika N, Sakurai K. Pharmacological activity of difamilast, a novel PDE4 inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis : Comparison with other PDE4 inhibitors. Presented at the American Academy of Dermatology Annual Meeting, Washington, DC, USA, 1-5 March 2019.
- 34) Schafer PH, Parton A, Capone L, et al. Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. *Cell Signal.* 2014 ; **26** : 2016-2029.
- 35) 大塚製薬株式会社. モイゼルト®軟膏0.3%, モイゼルト®軟膏1%添付文書, 2022年5月改訂 (第2版). https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2699715M1023_1_01/?view=frame&style=XML&lang=ja (2022年10月4日閲覧)
- 36) 日山英孝, 有近直也, 伊藤紅仁, 桜井一志. 新規ホスホジエステラーゼタイプ4選択的阻害薬, Difamilastの薬理プロファイルの解析. Presented

- at the 118th Annual Meeting of the Japanese Dermatological Association, Nagoya, Japan, 6-9 June 2019.
- 37) Saeki H, Ito K, Yokota D, Tsubouchi H. Difamilast ointment in adult patients with atopic dermatitis : A phase 3 randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2022 ; **86** : 607-614.
- 38) Hu X, Li J, Fu M, et al. The JAK/STAT signaling pathway : from bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther.* 2021 ; **6** : 402.

(受理日 : 2022年10月18日)