

総 説

## 本邦でのアトピー性皮膚炎治療薬における JAK 阻害剤の選択肢

中 島 沙恵子<sup>1</sup>  
館 野 実<sup>2</sup>  
小 寺 真 央<sup>2</sup>  
北 島 裕 之<sup>2</sup>

---

### 要 旨

近年、アトピー性皮膚炎の治療薬の選択肢が急速に増えている。特に、本邦においてはヤヌスキナーゼ (Janus Kinase, JAK) 阻害剤の創薬により、外用剤1剤 (デルゴシチニブ軟膏) と経口剤3剤 (バリシチニブ錠, ウパダシチニブ錠およびアプロシチニブ錠) が使用可能である (2023年8月現在)。これらのJAK 阻害剤は、対象となる患者層、用法・用量における差違が認められるが、医療現場ではこれらの多くの情報を正しく把握した上で使用することが求められている。そこで、本稿では、本邦において承認されているJAK 阻害剤の情報を主に添付文書を基に整理し、投与経路別にまとめた。外用JAK 阻害剤は重症度にかかわらずアトピー性皮膚炎患者に使用できるが、塗布部位の皮疹の状況を見極め、皮膚感染症の悪化を避ける必要がある。また、経口JAK 阻害剤はいずれも使用に関し条件は多いものの、用法・用量に従い使用することで、既存治療で難治であったアトピー性皮膚炎患者の治療への貢献が期待できる薬剤である。

---

1 : 京都大学大学院医学研究科 皮膚科学, 同 炎症性皮膚疾患創薬講座

2 : 鳥居薬品株式会社 メディカルアフケアーズ部

責任著者連絡先 : 鳥居薬品株式会社 メディカルアフケアーズ部 北島裕之

〒103-8439 東京都中央区日本橋本町3-4-1

Tel : 03-3231-6497 E-mail : hiroyuki.kitajima@torii.co.jp

## JAK Inhibitors for Atopic Dermatitis Treatment Options in Japan

Saeko Nakajima<sup>1</sup>, Minoru Tatenō<sup>2</sup>, Mao Kodera<sup>2</sup> and Hiroyuki Kitajima<sup>2</sup>

1 : Department of Dermatology, Department of Drug Discovery for Inflammatory Skin Diseases, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan

2 : Medical Affairs Department, Torii Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan

Corresponding author : Hiroyuki Kitajima

Medical Affairs Department, Torii Pharmaceutical Co., Ltd.

3-4-1 Nihonbashi-Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8439, Japan

Tel : +81-3-3231-6497 E-mail : hiroyuki.kitajima@torii.co.jp

### はじめに

「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2021」<sup>1)</sup>の診断治療アルゴリズムによると、アトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis, AD) 患者はまずステロイド外用剤、タクロリムス軟膏、デルゴシチニブ軟膏などの抗炎症外用薬で寛解の導入を試みる。寛解導入できなかった場合には、患者教育による外用療法の適正化および診断と重症度の再確認を実施し、なお寛解に至らない場合は「シクロスポリン内服、デュピルマブ皮下注、バリシチニブ内服、紫外線療法、心神医学的療法など」と外用剤との併用を検討する。2023年8月現在、本邦でADに適応を持つJanus Kinase (JAK) 阻害剤は、経口剤であるバリシチニブ錠、ウパダシチニブ錠およびアプロシチニブ錠、そして世界初の外用JAK阻害剤であるデルゴシチニブ軟膏である。

JAKにはJAK1~3, Tyk2の4種のメンバーが存在する<sup>2)</sup>。デルゴシチニブは*in vitro*ではJAK1/2にやや選択性が高いもののJAKの4種のメンバー全ての酵素活性を阻害する<sup>3)</sup>。バリシチニブはJAK1/2に、ウパダシチニブおよびアプロシチニブはJAK1に選択性が高い阻害剤である<sup>3)</sup>。投与経路と選択性に差違はあるものの、これらのJAK阻害剤のAD治療に

おける作用機序は重なる部分が多い<sup>4)</sup>。一方で、添付文書に記載されている内容は薬剤によって大きく異なる。そこで本稿では、これら4種類のJAK阻害剤について、各薬剤の添付文書<sup>5)~8)</sup>、最適使用推進ガイドライン<sup>9)~11)</sup>、安全使用マニュアル<sup>12)</sup>を、ADに対する記載から「有効性」「対象になる患者と投与の条件や注意」について投与経路別にまとめた。JAK阻害剤の有効性や安全性、患者選択および使用条件などを理解することは、AD患者の治療における最適な薬剤選択に有益である。なお、本稿では記載を要約している箇所がある。引用元の記述については別途確認頂きたい<sup>5)~12)</sup>。

### アトピー性皮膚炎の病態とJAK阻害の意義

ADは、皮膚バリア機能障害、アレルギー・免疫、そう痒の3つの病態が複雑に絡み合い病態を形成している (三位一体病態論)<sup>13)</sup>。皮膚バリア機能の低下は外来抗原の侵入を増加させ、侵入した外来抗原は樹状細胞に取り込まれ、T細胞に提示される。その結果、T細胞は活性化され、Th2型アレルギー反応が誘導される。Th2細胞は、IL-4, IL-13, IL-31をはじめとする2型サイトカインを産生する。これらの2型サイトカインによりB細胞から

IgEの産生が増加し、アレルギー症状が引き起こされる。さらにIL-4, IL-13は、角化細胞におけるバリア関連遺伝子フィラグリン、ロリクリン遺伝子の発現を抑制してバリア機能を低下させるだけでなく、角化細胞からの2型サイトカインthymic stromal lymphopoietin (TSLP) 産生も誘導する<sup>13)</sup>。TSLP, IL-31, IL-4は、皮膚中の感覚神経細胞に作用し、そう痒を悪化させる<sup>14)~16)</sup>。搔破により皮膚バリア機能障害はさらに悪化する。このようにアレルギー炎症、バリア機能障害、そう痒はサイトカインを介してお互いに密接な関わりをもち、ADの病態を形成している。

ステロイド外用剤やタクロリムス軟膏といった抗炎症薬はサイトカイン産生の制御が主な作用機序であるが、JAK阻害剤であるデルゴシチニブは、非臨床試験においてTh2細胞活性化の抑制に加え、角化細胞における皮膚バリア関連因子発現の回復、感覚神経興奮制御、神経線維の伸長抑制と、ADの三位一体病態論の3要素全てに直接作用することが証明されてきた<sup>17)~19)</sup>。このためJAK阻害剤は他の薬剤とは異なり、AD病態生理に則した働きかけをする新たな薬剤となることが期待される。その一方で、本来のJAKの機能は、免疫細胞の分裂、生存、活性化、遊走に関わる多様なサイトカインの細胞内シグナル伝達にあることから、JAK阻害剤の投与は、後述するような感染症、貧血、白血球減少等のリスクを潜在的に有する<sup>20)</sup>。

## JAK阻害剤の有効性について

### 1. 経口JAK阻害剤

バリシチニブ錠、ウパダシチニブ錠、アプロシチニブ錠の日本人を含むAD患者を対象とした、単剤投与の第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験の結果をまとめた(表1)。いずれの薬剤もプラセボ群と比較して実薬群ではAD患者に対して有効性が認められた。なお、

試験ごとにデザインや患者背景等が異なっている。

### 2. 外用JAK阻害剤

デルゴシチニブ軟膏の日本人の成人、小児(2歳以上16歳未満)AD患者を対象とした単剤投与の第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験ならびに乳幼児(6か月以上2歳未満)AD患者を対象とした単剤投与の第Ⅲ相オープンラベル試験の結果をまとめた(表2)。プラセボ群と比較して実薬群ではAD患者に対して有効性が認められた。乳幼児(6か月以上2歳未満)AD患者を対象としたオープンラベル試験においても有効性が認められた。

## JAK阻害剤の安全性について

JAK阻害剤は強い免疫抑制作用を有することから、感染症の副作用が懸念され、薬剤を安全に使用することが求められる。JAK阻害剤における安全性の注意事項について、最適使用推進ガイドライン、安全使用マニュアル、添付文書を調査した。

### 1. 最適使用のための考え方、留意事項

#### 1) 経口JAK阻害剤

経口JAK阻害剤には最適使用推進ガイドラインが設けられ、有効性および安全性に関する情報が蓄積されるまでの間、当該医薬品の恩恵を受けることが期待される患者に使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応を取ることが可能な要件を満たす医療機関で使用することが示されている(バリシチニブ錠<sup>9)</sup>、ウパダシチニブ錠<sup>10)</sup>およびアプロシチニブ錠<sup>11)</sup>)。使用できる施設として、医師要件や必要な検査体制、院内の医薬品情報管理の体制および副作用への対応可能な体制が整っていること等の基準が定められている。患者の基準としては、年齢やADの確定診断、前治療、重症度等が挙げられている。投与開始から8週後(バリシチニブ錠)または12週後(ウパダシチニブ錠およびアプロシチニブ錠)

表1 経口JAK阻害剤の添付文書上の「第Ⅲ相試験有効性」<sup>注1</sup>

一般の名称	バリシチニブ錠	ウパダシチニブ水和物	アプロシチニブ
年齢	成人（18歳以上）	12歳以上 <sup>注5</sup>	12歳以上
重症度	日本の分類でミディアム～ストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬に対して効果不十分または不耐であった中等症から重症 <sup>注2</sup> のAD患者	ステロイド外用剤もしくはタクロリムス外用剤等で効果不十分であった、ADに対する全身療法歴を有する、または外用療法が医学的に推奨できない中等症から重症 <sup>注6</sup> のAD患者	ステロイド外用剤またはタクロリムス外用剤等の外用剤治療で効果不十分、または外用薬治療が医学的に不適切、あるいは疾患コントロールのために全身療法を必要とする中等症から重症 <sup>注8</sup> のAD患者
期間	16週間	16週間	12週間
症例数	624例 (日本人111例)	281例	391例（日本人44例）
主要評価項目	IGA（0,1）達成割合 EASI-75達成割合 <sup>注3</sup>	EASI 75達成率 <sup>注3</sup> vIGA-AD 0/1達成率 <sup>注7</sup>	IGA改善達成 <sup>注9</sup> EASI-75達成
投与回数	1日1回	1日1回	1日1回
用量	プラセボまたは バリシチニブ錠4, 2mg <sup>注4</sup>	プラセボまたは ウパダシチニブ錠15mg, 30mg	プラセボまたは アプロシチニブ錠100mg, 200mg <sup>注10</sup>
結果	本剤4および2mg投与群はプラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた。	プラセボ群と比較して本剤15mg群ならびに30mg群で統計学的に有意に高かった。	本剤100mg群および200mg群はプラセボ群に比べて統計的に有意な改善効果を示した。

注1：単剤投与の第Ⅲ相比較試験のみまとめた。他に外用剤併用の第Ⅲ相比較試験も実施されている。

注2：IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、および体表面積に占めるAD病変の割合が10%以上

注3：EASIスコアでベースラインからの75%以上に改善

注4：投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法および光線療法の併用を禁止した。

注5：12歳以上18歳未満の場合は体重40kg以上の患者

注6：EASIスコアが16以上、vIGA-ADスコアが3以上、および体表面積に占めるAD病変の割合が10%以上、および毎日の最悪のかゆみのNRSのベースライン時の週平均値4以上

注7：vIGA-AD 0/1;バリデートされた治験責任医師による包括的評価アトピー性皮膚炎スコア（vIGA-AD）が0または1であり、かつベースラインと比較して2グレード以上改善

注8：IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、および体表面積に占めるAD病変の割合が10%以上、そう痒の重症度のNRSスコアが4以上

注9：IGAスコアが「消失」（スコア0）または「ほぼ消失」（スコア1）と判定され、かつベースライン時から2段階以上の改善達成

注10：投与期間中は保湿剤の併用は許容されており、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法および光線療法の併用を禁止した。

までに治療反応が得られない場合は、本剤の投与を中止する。留意すべき事項として、禁忌（後述3. 禁忌参照のこと）、患者へのリスクと有害事象発現時の説明、併用薬剤、腎機能障害患者への用量、高用量で有効時の減量の検討（バリシチニブ錠）、外用剤との併用の推奨、生物製剤・他の経口JAK阻害剤・全身

性の免疫抑制剤との併用の禁止、結核を含む感染症への注意、定期的な血球・脂質検査、ヘルペスウイルスなどの再活性化の注意、B型肝炎ウイルス感染の投与開始前の検査、生ワクチンの禁止、悪性腫瘍発現の注意、トランスアミンアーゼ値上昇の注意、避妊（ウパダシチニブ錠およびアプロシチニブ錠）、12歳

表2 外用JAK阻害剤の添付文書上の「第Ⅲ相試験有効性」<sup>注1)</sup>

デルゴシチニブ軟膏			
年齢	16歳以上	2歳以上16歳未満	6カ月以上2歳未満
重症度	中等症～重症 <sup>注2)</sup>	中等症～重症 <sup>注5)</sup>	軽症～重症 <sup>注7)</sup>
期間	4週間		
症例数	日本人158例	日本人137例	日本人22例
主要評価項目	mEASI変化率 <sup>注3)</sup>	mEASI変化率	mEASIスコア
投与回数	1日2回		
用量	プラセボまたはデルゴシチニブ軟膏0.5%，1回最大5g <sup>注4)</sup>	プラセボまたはデルゴシチニブ軟膏0.25%，1回最大5g <sup>注6)</sup>	デルゴシチニブ軟膏0.25%または0.5%，1回最大2.5g <sup>注8)</sup>
結果 (主要評価項目)	デルゴシチニブ軟膏0.5%群： -44.3% プラセボ群：1.7% デルゴシチニブ軟膏0.5%群はプラセボ群に比べて統計的に有意な改善効果を示した。	デルゴシチニブ軟膏0.25%群： -39.3% プラセボ群：10.9% デルゴシチニブ軟膏0.25%群はプラセボ群に比べて統計的に有意な改善効果を示した。	塗布開始時10.1±5.4, 塗布4週時2.6±3.0 <sup>注9)</sup>

注1：単剤投与の第Ⅲ相比較試験のみまとめた。他に外用剤併用の第Ⅲ相比較試験も実施されている。

注2：mEASIスコア10以上、Investigator's Global Assessment (IGA) スコア3 (中等症) または4 (重症)、炎症を伴う皮疹の%BSA (全身の総面積に対する炎症を伴う皮疹面積の割合) 10%以上30%未満

注3：EASIスコアから頭頸部のスコアを除いたもの

注4：経口ステロイド製剤、タクロリムス水和物軟膏、経口シクロスポリン製剤、ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体製剤、光線療法は併用禁止とした (4週以降、ステロイド外用剤は、必要な場合に限り使用可能とした)。密封法および重層法は用いられていなかった。

注5：mEASIスコア5以上、IGAスコア2 (軽症) 以上4 (重症) 以下、炎症を伴う皮疹の%BSA 5%以上30%未満

注6：経口ステロイド製剤、タクロリムス水和物軟膏、経口シクロスポリン製剤、ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体製剤、光線療法は併用禁止とした (4週以降、ステロイド外用剤およびタクロリムス水和物軟膏は、必要な場合に限り使用可能とした)。密封法および重層法は用いられていなかった。小児 (2歳以上16歳未満) は0.25%軟膏しか記載されていないが、実際には症状に応じて、0.5%を使用できる<sup>8)</sup>。

注7：mEASIスコア5以上、IGAスコア2 (軽症) 以上4 (重症) 以下、炎症を伴う皮疹の%BSA 5%以上30%未満

注8：経口ステロイド製剤、タクロリムス水和物軟膏、経口シクロスポリン製剤、ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体製剤、光線療法は併用禁止とした (ステロイド外用剤は、必要な場合に限り使用可能とした)。密封法および重層法は用いられていなかった。本剤0.25%で塗布を開始した。ただし、mEASIスコアが10以上の場合には本剤0.5%で塗布を開始した。本剤0.25%の使用時に、IGAスコアが2 (軽症) 以上かつ本剤0.25%の効果が不十分と治験担当医師が判断した場合、本剤0.5%への変更を可能とした。本剤0.5%の使用時に、症状および安全性等を考慮の上、治験担当医師の判断で本剤0.25%への変更を可能とした。

注9：プラセボ群を設定せず

かつ体重30～40kg未満の小児への投与 (ウパダシチニブ錠) について説明されている。

## 2) 外用JAK阻害剤

デルゴシチニブ軟膏において最適使用推進ガイドラインは作成されていないが、日本皮膚科学会より安全使用マニュアル<sup>12)</sup>が作成さ

れている。施設要件の記載はなく、患者の基準はADの確定診断のみである。感染症、用法・用量、塗布の間隔時間、他剤・他治療法との併用、妊婦または妊娠している可能性のある女性や授乳婦について留意事項が説明されている。



## 2. 警告

### 1) 経口JAK阻害剤

バリシチニブ錠、ウパダシチニブ錠およびアプロシチニブ錠は添付文書上に以下の警告が記述されている<sup>5)~7)</sup>。

本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されていること。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。播種性結核（粟粒結核）および肺外結核（脊椎、リンパ節等）を含む結核が報告されていること。本剤投与に先立って結核感染の有無を確認すること。本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

### 2) 外用JAK阻害剤

添付文書上に警告の記載はない<sup>8)</sup>。

## 3. 禁忌

### 1) 経口JAK阻害剤

経口JAK阻害剤3剤は、添付文書上に以下の禁忌が記述されている<sup>5)~7)</sup>。

本剤の成分に対して過敏症の既往のある患者、活動性結核の患者、重篤な感染症（敗血症等）の患者、妊婦または妊娠している可能性のある女性に対する薬剤投与は禁忌である。また、薬剤により数値の違いはあるが、好中球数低下、リンパ球数低下、ヘモグロビン値低下、血小板数の低下がある場合、投与禁忌となる。重度の肝機能障害を有する患者、重度の腎機能障害を有する患者は薬剤によって禁忌に含まれる<sup>5)~7)</sup>。

### 2) 外用JAK阻害剤

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は禁忌である<sup>8)</sup>。

## 4. 重要な基本的注意

### 1) 経口JAK阻害剤

経口JAK阻害剤3剤の添付文書には重要な基本的注意の記載がある。

投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。結核感染の有無を確認すること。結核の発現には十分に注意すること。本剤投与開始後は血液検査（血球数・ヘモグロビン値、脂質検査、トランスアミナーゼ）が必要である。ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。投与に先立ってB型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。本剤開始直前および投与中の生ワクチン接種は行わないこと。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。また、皮膚の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。臨床上必要と認められた場合には、脂質異常症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。本剤が疾病を完治させる薬剤でなく、本剤投与中も保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認した上で投与すること。免疫抑制作用を有することから、皮膚バリア機能が低下しているAD患者への投与に際しては十分な観察を行い、皮膚感染症の発現に注意すること。

### 2) 外用JAK阻害剤

重要な基本的注意の記載はない<sup>8)</sup>。

## 5. 重大な副作用

### 1) 経口JAK阻害剤

添付文書に重大な副作用の記載がある。経口JAK阻害剤3剤に共通の重大な副作用として、感染症、消化管穿孔、好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、肝機能障害、

間質性肺炎および静脈血栓塞栓症が挙げられている。一部の経口剤では血小板減少，黄疸，重篤な過敏症が挙げられている<sup>5)~7)</sup>。

## 2) 外用JAK阻害剤

デルゴシチニブ軟膏には添付文書に重大な副作用の記載はない<sup>8)</sup>。

## 6. 血中濃度

### 1) 経口JAK阻害剤

経口JAK阻害剤を日本人AD患者に1日1回反復投与した際の定常状態における最高血液中濃度は，バリシチニブ錠4mg反復投与時で47.2ng/mL，ウパダシチニブ錠15mg反復投与時で34.8ng/mL，ウパダシチニブ錠30mg反復投与時で72.6ng/mL，アプロシチニブ錠100mg反復投与時で740ng/mL，アプロシチニブ錠200mg反復投与時で1580ng/mLであった<sup>5)~7)</sup>。

### 2) 外用JAK阻害剤

デルゴシチニブ軟膏を日本人AD患者に反復塗布した際の血漿中にデルゴシチニブが検出された患者割合と最大血漿中濃度（定量下限：1.0ng/mL）は16歳以上で15.8%と13.3ng/mL，2歳以上16歳未満では16.4%と11.8ng/mL，乳幼児（6カ月以上2歳未満）では31.8%と7.3ng/mLだった<sup>8)</sup>。

第I相臨床試験結果より，日本人AD患者へのデルゴシチニブ軟膏3%の1日2回7日間反復塗布時の，1日目初回塗布および7日目1回目塗布におけるCmax（maximum plasma concentration，最高血漿中濃度）はそれぞれ3.7および2.9ng/mL，AUCtau（area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing to the last quantifiable time point，投与開始時から濃度が定量下限未満とならなかった最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積）はそれぞれ30.4および25.2ng・h/mLであり，反復投与による蓄積性は認められなかった<sup>21)</sup>。

皮膚を通過する物質の分子量の考察に基づき，外用新薬の有効成分の分子量は500ダ

トン以下であることが提案されている<sup>22)</sup>。デルゴシチニブ軟膏が頭頸部，上肢，体幹および下肢のいずれにおいてもADのEASIスコアを改善した<sup>23)</sup>ことは，角層の厚さによらず分子量310のデルゴシチニブが病変部で皮膚吸収されていることを示している。他方，デルゴシチニブ0.5%軟膏を1日2回塗布したときの経皮吸収性は低く，全身曝露はきわめて限定的と考えられた<sup>24)</sup>。デルゴシチニブ軟膏は油性懸濁型軟膏製剤であり，軟膏中のデルゴシチニブはそのほとんどが結晶状態で存在している<sup>21)</sup>。そのため，塗布時にデルゴシチニブの血中濃度が急激に上昇するような安全性の懸念は小さいと考えられる。

## 終わりに

本稿では，複数の投与経路が存在するJAK阻害剤に注目し，それぞれの特徴を最適使用推進ガイドライン，安全使用マニュアル，添付文書から俯瞰した。実臨床では経口JAK阻害剤の使用によりCK（CPK）値の上昇やざ瘡等が生じることがあり，注意して使用する必要がある。また，経口JAK阻害剤と外用JAK阻害剤の使用は必ずしも二者択一ではない。AD治療における基本療法は，ステロイド外用剤やJAK阻害剤等の抗炎症外用剤等の外用療法であるが，中等症以上や難治状態においては経口JAK阻害剤を含む全身療法の併用も検討する<sup>1)</sup>。全身療法で症状が残存する部位に対しては適切な外用剤を併用する等，全身療法と外用剤を組み合わせる治療することが肝要である。

## 利益相反

本総説の作成には，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。筆者である中島沙恵子はマルホ株式会社と京都大学の産学連携講座（京都大学大学院医学研究科・炎症性皮膚疾患創薬講座）に所属し，以下の企業より講

演またはアドバイザーの対価としての報酬を受けている(サノフィ株式会社, 日本イーライリリー株式会社, ファイザー株式会社, 田辺三菱製薬株式会社, 協和キリン株式会社, 鳥居薬品株式会社, 大塚製薬株式会社, Meiji Seika ファルマ株式会社, マルホ株式会社)。館野 実, 小寺真央と北島裕之は鳥居薬品株式会社の社員である。

### 参 考 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, アレルギー 2021; **70**: 1257-1342.
- 2) Chovatiya R, Paller AS. JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; **148**(4): 927-940.
- 3) Cartron AM, Nguyen TH, Roh YS, et al. Janus kinase inhibitors for atopic dermatitis: a promising treatment modality. *Clin Exp Dermatol.* 2021; **46**: 820-824.
- 4) He H, Guttman-Yassky E. JAK Inhibitors for Atopic Dermatitis: An Update. *Am J Clin Dermatol.* 2019; **20**(2): 181-192.
- 5) 日本イーライリリー株式会社. オルミエント<sup>®</sup>錠4mg, オルミエント<sup>®</sup>錠2mg添付文書, 2022年11月改訂(第7版).  
[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999043F1020\\_1\\_11/?view=frame&style=XML&lang=ja](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999043F1020_1_11/?view=frame&style=XML&lang=ja) (2023年8月7日閲覧)
- 6) アッヴィ合同会社. リンヴォック<sup>®</sup>錠30mg, リンヴォック<sup>®</sup>錠15mg, リンヴォック<sup>®</sup>錠7.5mg添付文書, 2023年6月(第11版).  
[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999048G2024\\_1\\_13/?view=frame&style=XML&lang=ja](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999048G2024_1_13/?view=frame&style=XML&lang=ja) (2023年8月7日閲覧)
- 7) ファイザー株式会社. サイバインコ<sup>®</sup>錠50mg, サイバインコ<sup>®</sup>錠100mg, サイバインコ<sup>®</sup>錠200mg添付文書, 2023年7月(第4版).  
[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4490037F1026\\_1\\_04/?view=frame&style=XML&lang=ja](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4490037F1026_1_04/?view=frame&style=XML&lang=ja) (2023年8月7日閲覧)
- 8) 鳥居薬品株式会社, 日本たばこ産業株式会社. コレクチム<sup>®</sup>軟膏0.5%, コレクチム<sup>®</sup>軟膏0.25%添付文書, 2023年1月改訂(第6版).  
[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2699714M1029\\_1\\_08/?view=frame&style=XML&lang=ja](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2699714M1029_1_08/?view=frame&style=XML&lang=ja) (2023年8月7日閲覧)
- 9) 厚生労働省. 最適使用推進ガイドライン バリシチニブ(販売名: オルミエント錠2mg, オルミエント錠4mg) ~アトピー性皮膚炎~. 令和2年12月.  
<https://www.pmda.go.jp/files/000238112.pdf> (2023年8月7日閲覧)
- 10) 厚生労働省. 最適使用推進ガイドライン ウバダシチニブ水和物(販売名: リンヴォック錠7.5mg, リンヴォック錠15mg, リンヴォック錠30mg) ~アトピー性皮膚炎~. 令和3年8月(令和3年11月改訂).  
<https://www.pmda.go.jp/files/000243653.pdf> (2023年8月7日閲覧)
- 11) 厚生労働省. 最適使用推進ガイドライン アプロシチニブ(販売名: サイバインコ錠200mg, サイバインコ錠100mg, サイバインコ錠50mg) ~アトピー性皮膚炎~. 令和5年1月.  
<https://www.pmda.go.jp/files/000249916.pdf> (2023年8月7日閲覧)
- 12) デルゴシチニブ軟膏(コレクチム<sup>®</sup>軟膏0.5%)安全使用マニュアル作成委員会. デルゴシチニブ軟膏(コレクチム<sup>®</sup>軟膏0.5%)安全使用マニュアル. 日皮会誌 2020; **130**(7): 1581-1588.
- 13) Kabashima K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *J Dermatol Sci.* 2013; **70**: 3-11.
- 14) Oetjen LK, Mack MR, Feng J, et al. Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch. *Cell.* 2017; **171**: 217-228.
- 15) Cevikbas F, Wang X, Akiyama T, et al. A



- sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch : Involvement of TRPV1 and TRPA1. *JACI*. 2014 ; **133** : 448-460.
- 16) Wilson SR, Thé L, Batia LM, et al. The epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch. *Cell*. 2013 ; **155** : 285-295.
- 17) 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.
- 18) 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. *JACI*. 2015 ; **136** : 667-677.
- 19) Yamamoto Y, Otsuka A, Nakashima C, et al. Janus kinase inhibitor delgocitinib suppresses pruritus and nerve elongation in an atopic dermatitis murine model. *J Dermatol Sci*. 2020 ; **97**(2) : 161-164.
- 20) Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2017 ; **17**(1) : 78.
- 21) 鳥居薬品株式会社, 日本たばこ産業株式会社. コレクチム<sup>®</sup>軟膏0.5%, コレクチム<sup>®</sup>軟膏0.25% 医薬品インタビューフォーム, 2023年1月(第7版).  
[https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/530614\\_2699714M1029\\_1\\_010\\_1F.pdf](https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/530614_2699714M1029_1_010_1F.pdf) (2023年8月7日閲覧)
- 22) Bos JD, Meinardi MM. The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. *Exp Dermatol*. 2000 ; **9**(3) : 165-169.
- 23) 五十嵐敦之, 中川秀巳. 成人アトピー性皮膚炎患者を対象としたデルゴシチニブ軟膏の部位・徴候別の有効性及び安全性～国内第Ⅲ相試験の追加解析～. *日臨皮会誌* 2021 ; **38**(6) : 898-905.
- 24) 医薬品医療機器総合機構. コレクチム軟膏0.5%, コレクチム軟膏0.25% 審査報告書, 2021年2月2日.  
[https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210318001/530614000\\_30200AMX00046\\_A100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210318001/530614000_30200AMX00046_A100_1.pdf) (2023年8月7日閲覧)

(受理日 : 2023年9月20日)