

## Table of contents

Patient Outcomes for Atopic Dermatitis Are Improving	1
Demystifying the Symptom of Itch	7
An Editorial Supervisor's Comment	8

Vol.46



マルホデルマレポートは  
北米における優れた  
Marketing Communication  
の集まるコンテスト  
MARCOM AWARDSで、  
Gold MARCOM Awardsを  
受賞しました。

# MARUHO DERMA REPORT

マルホデルマレポートのバックナンバーは右のURLからご覧になれます

<https://www.maruho.co.jp/medical/>



## Patient Outcomes for Atopic Dermatitis Are Improving

Better outcomes for patients with atopic dermatitis (AD) are on the rise, thanks to the many new topical and systemic treatments recently approved or under development.

"It's a very busy and exciting time for AD," says Emma Guttman-Yassky, M.D., Ph.D. A similar evolution occurred over the last 2 decades with the treatment of psoriasis, she says. "Pharmaceutical companies are now very interested in AD, as we understand the pathogenesis and [as] new targets are identified." Dr. Guttman-Yassky is professor and vice chair in the Department of Dermatology and Clinical Immunology at the Icahn School of Medicine at the Mount Sinai Medical Center in New York City, New York.

Worldwide, says Lisa Beck, M.D., "The best estimates suggest that as many as 7% of adults have AD, and about a third of these patients may have moderate to severe disease that potentially requires systemic therapy." The overall AD prevalence rate in children is higher, at 12% to 20%, she notes. Dr. Beck is a professor of dermatology, allergy/immunology, and rheumatology at the University of Rochester Medical Center in Rochester, New York.

Over the past 5 years, says Lawrence F. Eichenfield, M.D., "There has been a tremendous amount of research that is translating insights into the inflammation of AD into new therapies." Other AD targets include itch and skin barrier function. "And the desire is to minimize the disease signs and symptoms, and then its secondary effects, which include asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and food allergy, as well as sleep disturbance, depression, anxiety, and other neurologic effects." Dr. Eichenfield is chief of pediatric and adolescent dermatology, professor of dermatology and pediatrics, and vice chair in the Department of Dermatology at the University of California San Diego School of Medicine, California.

"The introduction of new products is bringing more attention to the impact of AD," says Dr. Eichenfield. "We hope that this can help primary care physicians, specialists, patients, and their families to step up treatment to minimize the disease's impact. There is a lot of undertreatment of AD. People don't appreciate how the itch and rashes have secondary health effects, and that we have a great armamentarium of therapies that control most disease.

## アトピー性皮膚炎の患者アウトカムが改善

近年、新規の局所治療薬および全身治療薬が多数開発中あるいは承認されたことから、アトピー性皮膚炎 (AD) 患者のアウトカムが改善している。

「AD領域は非常に活気があり刺激的な時代です」とEmma Guttman-Yassky先生は言う。乾癬治療に関しても、過去20年間に同様の進展があったと先生は語る。「ADの発症機序が理解され、新しい標的が同定されていることから、現在、製薬会社がADにとっても興味を抱いています」。Emma Guttman-Yassky先生はニューヨーク州ニューヨーク市にあるIcahn School of Medicine at Mount Sinai Medical Centerの皮膚科学・臨床免疫学の教授および副学部長である。

「世界的に見ると、AD患者は成人の7%に上り、そのうち約3分の1は潜在的に全身治療が必要な中等度～重度であると推定されています」とLisa Beck先生は言う。小児における全体的なAD有病率はさらに高く12～20%であるとも先生は指摘する。Beck先生はニューヨーク州ロチェスターにあるUniversity of Rochester Medical Centerの皮膚科学・アレルギー/免疫学・リウマチ学の教授である。

過去5年間で「数多くの研究が行われ、ADの炎症に関する知見を新しい治療法につなげています」とLawrence F. Eichenfield先生は語る。ADにおけるその他の治療標的にはそう痒や皮膚バリア機能などがある。「この病気の徴候や症状を最小限に抑え、次いでADの副次的影響として現れる喘息、アレルギー性鼻結膜炎、食物アレルギーなど、さらには睡眠障害、抑うつ、不安などといった神経学的影響も最小限に抑えることが期待されています」。Eichenfield先生は、カリフォルニア州にあるUniversity of California San Diego School of Medicineの小児および思春期皮膚科の医長で、皮膚科・小児科の教授および皮膚科副部長である。

「新しい薬剤の導入により、ADの影響にさらに注意が向けられるようになっていきます」とEichenfield先生は言う。「新規薬剤導入が、かかりつけ医や専門医、患者やその家族らが治療をステップアップするための助けとなり、病気の影響を最小限に抑えられることを期待しています。ADは治療が十分でない場合が多くみられます。人々は、そう痒や発疹が健康に対してどのような2次的影響をもたらすかということや、ほとんどのAD症状をコントロールするすぐれた治療選択肢があるということ

We are hoping that our traditional and new therapies can be used together to improve patient outcomes.”



Photo credit : American Academy of Dermatology

Dry, itchy skin that appeared after the rash of AD on the back of a 7-year-old patient's knees.

### Breakthrough Systemic Therapy

The approval in March 2017 by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) of dupilumab (Sanofi/Regeneron) for moderate to severe disease is currently the most significant advance against AD. Dupilumab blocks the interleukin 4 receptor alpha subunit (IL-4R $\alpha$ ), which blocks signaling of both IL-4 and IL-13, two cytokines that characterize a T helper cell 2 (Th2) response.

“Once it was understood that AD is an immune disease, and patients with moderate to severe disease likely need systemic treatments, it paved the way to a different type of approach that is more targeted,”<sup>1</sup> says Dr. Guttman-Yassky.

“Dupilumab is the first biologic FDA-approved for AD,” notes Dr. Guttman-Yassky. “Until now, all the systemic treatments we had for AD were nonspecific” and caused major side effects by impacting targets that were not involved in AD. Phototherapy is safe, she says, but undergoing treatments 3 times weekly is not feasible for many patients.

Occasionally, says Dr. Eichenfield, physicians would prescribe intermittent systemic steroids for AD, although most guidelines advise against their use outside of exceptionally severe cases. Physicians must prescribe systemic immunosuppressants, including cyclosporine, methotrexate, azathioprine, and mycophenolate mofetil for AD with similar caution, he says, monitoring for laboratory abnormalities in patients on these drugs.

Jonathan I. Silverberg, M.D., Ph.D., M.P.H., says that topical steroids and calcineurin inhibitors are mainstays for most patients with AD partly because their variable efficacy rates may be effective enough. “But the real reason is that as topical agents, they do not pose the same risks that many systemic agents might. With dupilumab, we have a targeted option that has a better safety and efficacy profile for long-term management of the disease.” Dr. Silverberg is an assistant professor of dermatology, medical social sciences, and preventive medicine at Northwestern University Feinberg School of Medicine in Chicago, Illinois.

Dr. Beck says she was particularly impressed by the rapid improvement that the use of dupilumab showed in pivotal trials – almost 80% occurring within 4 weeks, with simultaneous reductions in redness, swelling, scratch marks, and skin thickening.

理解していません。我々は、従来の治療法と新しい治療法を併用することで患者のアウトカムが改善することを望んでいます」。



写真提供：米国皮膚科学会

ADの炎症後、両膝裏に生じたそう痒を伴う皮膚乾燥(7歳患児)。

### 画期的な全身治療

2017年3月に米国食品医薬品局 (FDA) が中等度～重度のAD治療薬としてデュピルマブ (Sanofi 社 / Regeneron 社) を承認したことは、現時点でAD治療にもたらされた最も大きな進歩である。デュピルマブはインターロイキン4受容体 $\alpha$ サブユニット (IL-4R $\alpha$ ) を阻害することにより、ヘルパーT細胞2 (Th2) に応答するサイトカインのIL-4およびIL-13のシグナル伝達を阻害する。

「ADが免疫疾患であり、中等度～重度のAD患者にはおそらく全身治療が必要であるといったん理解されると、より明確な標的を設定した異なる種類の治療法に道が開けました」<sup>1</sup>と Guttman-Yassky 先生は語る。

「デュピルマブは、FDAが承認したADに対する初の生物学的製剤です」と Guttman-Yassky 先生は指摘する。「現在までのところ、ADに対する全身治療はすべて非特異的」であり、ADに関係しない標的にも影響を与えることで重大な副作用を引き起こしていた。光線療法は安全であるが、週3回治療を受けることは、多くの患者にとって現実的ではないと先生は言う。

症例によって医師は、ADに対し内服ステロイドの間欠投与を処方することがあるが、ほとんどのガイドラインでは極めて重症な場合を除いてこれらを使用しないよう助言していると Eichenfield 先生は言う。医師はADに対しシクロスポリン、メトトレキサート、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチルなどの全身性免疫抑制剤を同様の注意をもって処方しなければならず、これらの薬剤を投与された患者は血液検査値異常に注意してモニタリングしなければならない。

大半のAD患者にとって外用ステロイドおよびカルシニューリン阻害剤が治療の中心となっている理由の1つは、患者により有効率は異なるが、それらが十分に効果的であるためと Jonathan I. Silverberg 先生は言う。「しかし本当の理由は、外用治療では内服薬ほどのリスクが生じないことにあります。デュピルマブの登場により、ADの長期管理においてよりすぐれた安全性と有効性プロファイルを示す標的治療の選択肢が増えたのです」。Silverberg 先生はイリノイ州シカゴにある Northwestern University Feinberg School of Medicine の皮膚科学・医療社会科学・予防医学の准教授である。

デュピルマブが主要試験で示した速やかな改善効果 — 4週以内で患者の約80%で改善がみられ、同時に発赤、腫脹、掻破痕および皮膚肥厚の軽減が認められた — が特に印象深かったと Beck 先生は言う。「それらの臨床試験では、患者のQOLが低下する大きな要因となっている

“In those trials, we also observed a rapid and significant reduction in itch, which is a major driver of poor quality-of-life measures in these patients.”

As the first systemic agent prospectively developed and FDA-approved for moderate to severe AD, “dupilumab is a breakthrough therapy,” says Dr. Eichenfield. “Clinical studies show that about 35% to 40% of patients in this very severely affected population achieve 0 or 1 (clear or almost clear status) with at least a 2-step improvement in investigator’s global assessment (IGA).<sup>2</sup> Around 50% of patients achieve 75% reductions in Eczema Area and Severity Index scores (EASI 75).”

Andrew Blauvelt, M.D., M.B.A., adds that the IGA goal of 0 to 1 (minimal to no disease) set by the FDA represents “a very high bar. In more real-life terms, most investigators estimate that about 90% of their patients are successful and happy with the drug.” In clinical practice, says Dr. Blauvelt, who has treated approximately 100 patients with dupilumab, patients achieve mean EASI score reductions of around 80%, while quality-of-life measures also improve. Dr. Blauvelt is president of the Oregon Medical Research Center in Portland, Oregon and was principal investigator with the phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study to demonstrate the efficacy and long-term safety of dupilumab in adult patients with moderate-to-severe AD (CHRONOS). This study showed that dupilumab effects last for at least one year.<sup>3</sup>

For some patients, say Drs. Guttman-Yassky and Eichenfield, using dupilumab is a life-changing experience. Dr. Guttman-Yassky has more than 130 patients on dupilumab. “We have many patients who have had AD forever and were getting frustrated. Some even gave up” on the hope of finding relief. But after several dupilumab injections (performed every 2 weeks), “Their disease is melting away. We have many patients who at 16 weeks have very little or no eczema left. The itch is gone. We often hear that they got their lives back.”

Dr. Beck has more than 30 patients on dupilumab. Typically, they speak very favorably about how much it has reduced their itch sensation and its intensity. “Consequently, they’re scratching less, sleeping better and longer, and therefore feeling more energetic, hopeful, and happy the next day,” she says. “The itch improvement is what’s most impressive about this drug.”

Dr. Silverberg notes that as in clinical trials, some of his patients were “super responders” whose eczema and itching cleared almost immediately. Others may take weeks or months to reach 50% to 90% improvement, he says, and at this time it’s impossible to predict with accuracy how any particular individual will respond.

Serious adverse events occur rarely. However, says Dr. Beck, in pivotal dupilumab trials, 16% to 20% of patients reported some type of ocular complaint, ranging from noninfectious conjunctivitis to blepharitis, dry eyes, and, less commonly, keratitis.

Dr. Guttman-Yassky estimates that conjunctivitis impacts 10% to 15% of her patients. She and Dr. Eichenfield say that although the cause of this side effect remains a mystery, patients rarely discontinue dupilumab because of it. Dr. Guttman-Yassky adds that she manages this condition with a topical steroid ointment prescribed by her, or, if the impact is more severe, by an ophthalmologist. Drs. Blauvelt and Beck say that the drug’s manufacturer, Sanofi/Regeneron, is conducting additional research to better understand, prevent, and manage this side effect.

そう痒に関しても急速かつ有意な軽減が認められました”。

中等度～重度のADに対しプロスペクティブに開発されFDAの承認を受けた初の全身薬として「デュピルマブは画期的な治療薬です」とEichenfield先生は言う。「重症度の極めて高い患者集団の35～40%が、治験責任医師による包括的評価(IGA)尺度でスコアが2段階以上改善し、スコア0の皮膚病変なし、またはスコア1の皮膚病変ほぼなしを達成しています<sup>2</sup>。患者の約50%は湿疹面積・重症度指数で75%の改善(EASI 75)を達成しています」。

FDAが設定したIGAのスコア0～1(皮膚病変なしから皮膚病変ほぼなし)という目標は「極めて高いハードルです。実際の診療を考えた場合、治験責任医師の大半は、彼らの患者の約90%がデュピルマブによる治療に成功し満足していると推察しています」とAndrew Blauvelt先生は付け加える。患者約100名にデュピルマブ治療を行っているBlauvelt先生は、日常臨床では、EASI平均スコアで約80%の軽減を達成し、QOL質問票の評価においても改善が認められると語る。Blauvelt先生はオレゴン州ポートランドのOregon Medical Research Centerセンター長であり、中等度～重度成人AD患者に対するデュピルマブの有効性および長期安全性を評価する第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験(CHRONOS試験)の主任治験責任医師である。本試験ではデュピルマブの効果が1年以上持続することが示されている<sup>3</sup>。

デュピルマブを使用したおかげで人生が一変した患者もいるとGuttman-Yassky先生とEichenfield先生は言う。Guttman-Yassky先生は130名を超える患者にデュピルマブ治療を行っている。「ADに恒常的に悩まされ、フラストレーションを感じている患者が大勢います。患者によってはあきらめてしまい、症状を軽減する方法を探さなくなることもあるという。しかし、デュピルマブを何度か注射(2週ごとに投与)すると、「症状が消え去っていくのです。16週目に湿疹がほとんど、あるいはまったくみられなくなった患者がたくさんいます。そう痒も消えてしまいます。人生を取り戻せたという声が多数寄せられています」。

Beck先生は30名を超える患者にデュピルマブ治療を行っている。大抵の場合、患者らはそう痒感とその強さがどの程度軽減するかについてとても良い印象を持っている。「結果として搔破が減り、良質な睡眠が長くとれるようになるため、翌日は元気になって、希望に満ち、喜びを感じるのです」と先生は言う。「そう痒が改善することが、この薬剤の最も印象的な点です」。

Silverberg先生が診療した患者の一部は、臨床試験でも示されているように、湿疹およびそう痒がほとんど即座に消える「スーパーレスポナー」であったと先生は指摘する。一方で、50～90%の改善を達成するのに数週間あるいは数ヵ月かかる患者もあり、現時点ではそれぞれの患者の治療反応性を正確に予測することはできないと語る。

重篤な有害事象が発現することはまれである。ただし、デュピルマブの主要試験では患者の16～20%に非感染性の結膜炎や眼瞼炎、ドライアイ、比較的まれな角膜炎などの眼症状が発現したとBeck先生は言う。

Guttman-Yassky先生は自身の患者の10～15%に結膜炎がみられると評価している。この副作用の原因は不明だが、このためにデュピルマブを中止する患者はほとんどいないとGuttman-Yassky先生とEichenfield先生は言う。この結膜炎の管理には外用ステロイド軟膏を処方するが、重症度が高い場合は眼科医に診察してもらうとGuttman-Yassky先生は付け加える。デュピルマブの製造元であるSanofi社/Regeneron社はこの副作用の理解・予防・管理を向上させるために追加研究を行っているというBlauvelt先生とBeck先生は言う。

In an attempt to extend dupilumab's indications, pediatric studies have begun. These include a Phase 2a pharmacokinetic study in 37 children between the ages of 6 and 11 which showed mean EASI improvements between 63% and 76%, depending on dose (2 or 4 mg/kg, respectively) after a 12-week regimen.<sup>4</sup>

Dr. Blauvelt, an investigator in an ongoing pediatric study, says that investigators are testing various doses and dosing regimens. In patients 12 years old and younger, adds Dr. Beck, investigators are targeting slightly more severe disease. "The feeling is that the use of a biologic, which at this point is an injection, will be more difficult to 'sell' to the patient and their parents. That's a very appropriate strategy."

## Biologic Prospects

Also under development for AD, the injectable drugs tralokinumab and lebrikizumab target IL-13. Dr. Silverberg cautions that among all drugs that enter early-phase development, 80% to 90% ultimately fail to reach final approval. "The challenge is that our understanding of the disease pathophysiology is in its infancy, and will become far more sophisticated over the next decade."

Now in Phase 3, tralokinumab (150 mg and 300 mg; LEO Pharma) reduced patients' total EASI from baseline by an average of 4.4 (ANOVA:  $p = 0.027$  vs placebo) and 4.9 (ANOVA:  $p = 0.011$  vs placebo), respectively at week 12, in Phase 2b.<sup>5</sup> In a 12-week Phase 2 lebrikizumab (Dermira) trial, 82.4% of patients randomized to monthly dosing (125 mg at week 0, 4, 8 and 12) plus topical steroids reached EASI 50.<sup>6</sup> "Lebrikizumab had some mixed results," says Dr. Silverberg, "but it appears it eventually will move forward into a larger Phase 2 program and then Phase 3."

"We need to see new Phase 2 trial data with these two drugs to fully understand how beneficial they will be," says Dr. Beck. The use of concomitant topical steroids by all patients, including the placebo groups, in earlier tralokinumab and lebrikizumab trials made it difficult to distinguish the drugs' effects from those of the steroids, she explains.

GBR 830 (Glenmark) is a monoclonal antibody designed to inhibit OX40, an immune checkpoint receptor that is essential for T-cell activity and serves as a biomarker for autoimmune disease severity. In Phase 2a, 17 of 23 patients (who underwent 2 injections) experienced at least a 50% reduction in EASI scores at day 57 compared to baseline.<sup>7</sup> Glenmark Pharmaceuticals plans to initiate a Phase 2b trial in the first half of 2018.

Investigators were recruiting Japanese patients for a Phase 1 trial of the OX40 inhibitor KHK4083 (Kyowa Hakko Kirin), until September 2017. A larger worldwide trial is planned, says Dr. Guttman-Yassky. Because OX40 resides within the Th2 pathway and is involved in negative regulation pathways, she notes, targeting it may provide long-term control of AD. Other biologic drugs in development for eczema target IL-22 and IL-33.

## The Tradeoffs of Oral Small-Molecule Drugs

Janus-activated kinase (JAK) 1, 2, and 3 impact various aspects of inflammation, says Dr. Eichenfield. Oral JAK inhibitors in at least Phase 2 development for AD include baricitinib (Eli Lilly), upadacitinib hydrate (AbbVie), and PF-04965842 (Pfizer). Significant results were obtained in a specific JAK1 inhibitor study by Pfizer that was presented at the 2017 European Academy of

デュピルマブの適応拡大を目指して小児試験が開始されている。そのうち6～11歳の小児37名を対象として実施された第II a相薬物動態試験では、12週レジメンの終了後に投与量 (2mg/kgまたは4mg/kg) に応じてEASIスコアは各々63%、76%の平均改善率が認められている<sup>4</sup>。

進行中の小児試験の治験責任医師であるBlauvelt先生は、治験責任医師らはさまざまな用量および投与レジメンを検討していると話す。12歳以下の患者では、重症度がわずかに高い疾患を対象にしているとBeck先生は言う。「現時点で注射投与である生物学的製剤の使用を患者やその両親に『受け入れてもらえる』のは難しいと考えます。そのため、重症度の高い患者を対象にすることは極めて適切な戦略です」。

## 生物学的製剤の展望

ADを対象として開発中である他の注射剤 tralokinumab および lebrikizumab はIL-13を標的とする。開発初期段階にある全薬剤のうち、結局80～90%が最終承認に至らないとSilverberg先生は警告している。「ADの病態生理学についての理解は現在初期段階であり、今後10年で大きく進展するでしょう」。

現在第III相試験に入っているが、第II b相試験ではtralokinumab (150 mgおよび300 mg; LEO Pharma社)により、12週目の合計EASIスコアがベースラインからそれぞれ平均4.4 (ANOVA:  $p = 0.027$  vs プラセボ) および4.9 (ANOVA:  $p = 0.011$  vs プラセボ) に低下している<sup>5</sup>。12週間のlebrikizumab (Dermira社)の第II相試験では、外用ステロイド併用の4週1回投与群(0週、4週、8週、12週にlebrikizumab 125mg)に割り付けられた患者の82.4%がEASI50を達成している<sup>6</sup>。「lebrikizumabの試験結果は一貫していませんでしたが、最終的にはさらに大規模な第II相試験を経て第III相試験へ移行するものとみられます」とSilverberg先生は言う。

「どのくらいの有益性があるのかを完全に理解するため、これら2剤の新しい第II相試験のデータを検討する必要があります」とBeck先生は言う。初期のtralokinumabおよびlebrikizumabの試験では、プラセボ群を含む全患者が外用ステロイドを併用していたことから、これら内服2剤の効果と外用ステロイドの効果を区別することが難しかったと先生は説明する。

GBR 830 (Glenmark社)は、T細胞活性化に必須の免疫チェックポイント受容体であり、自己免疫疾患の重症度のバイオマーカーともなるOX40を阻害するモノクローナル抗体である。GBR 830の第II a相試験では、患者23名(注射により2回投与)のうち17名において、ベースラインと比較して57日目に少なくとも50%のEASIスコアの低下が認められた<sup>7</sup>。Glenmark Pharmaceuticals社は2018年の前半に第II b相試験を開始する計画である。

治験責任医師らは、OX40阻害剤KHK4083(協和発酵キリン)の第I相試験に参加する日本人患者を2017年9月まで募集した。さらに大規模な世界的試験が計画されているとGuttman-Yassky先生は言う。OX40はTh2経路に存在して抑制経路に関与することから、OX40を標的にすることでADを長期的に抑制できる可能性がある先生は指摘する。湿疹を対象として開発中のその他の生物学的製剤はIL-22およびIL-33を標的にしている。

## 経口低分子製剤の有益性とマイナス要因

Janus活性化キナーゼ(JAK)1、2および3は炎症のさまざまな局面に影響を与えるとEichenfield先生は言う。ADを対象とした第II相以上の試験で検討中の経口JAK阻害剤にはbaricitinib (Eli Lilly社)、upadacitinib水和物 (AbbVie社)、PF-04965842 (Pfizer社)などがある。Pfizer社が実施した特異的JAK1阻害剤の試験では有意な結果が得られ、2017年の欧州皮膚科学・性病学会で発表されたとGuttman-

Dermatology and Venereology, says Dr. Guttman-Yassky. The JAK1 inhibitor PF-04965842 impacts IL-4, IL-13 and IL-31, which mediate Th2 inflammation implicated in eczema pathogenesis, says Dr. Blauvelt. In Phase 2, 28% and 45% of patients who received 100 mg or 200 mg doses, respectively, achieved IGA scores of 0 or 1 (clear or almost clear) with at least a 2 grade improvement from baseline at week 12.<sup>8</sup> It is now in Phase 3 development.

At week 16 in a Phase 2b trial, The JAK1-selective inhibitor upadacitinib hydrate enabled 69%, 52%, and 29% of patients receiving 30/15/7.5 mg doses to achieve EASI 75, as compared to 10% of patients receiving placebo. Patients at these doses experienced 69%, 48%, and 40% improvement in itching, versus 10% receiving placebo.<sup>9</sup>

In a 16-week Phase 2 trial, 61% of patients taking 4 mg of the JAK1/2 inhibitor baricitinib in combination with topical steroids achieved EASI 50, versus 37% of patients treated with topical steroids alone.<sup>10</sup> JTE-052 (Japan Tobacco) inhibits JAK1-3 and the tyrosine kinase pathway. In a 4-week Phase 2 trial of twice-daily application, doses of 1% and 3% achieved EASI reductions of 55% and 73%, respectively, versus vehicle.<sup>11</sup> "It appears that Japan Tobacco will move forward in development," says Dr. Silverberg.

Both orally and topically, notes Dr. Silverberg, "JAK inhibitors appear to be potentially as effective as systemic and topical steroids, respectively. But they don't appear to have steroid side effects, so they may become a very important class for managing AD and other chronic inflammatory skin diseases."

"There may be a tradeoff at higher doses," comments Dr. Eichenfield. Laboratory abnormalities, such as increased creatine phosphokinase (CPK) levels as well as elevated cholesterol levels, and headaches, have been reported. "There are concerns about thrombocytopenia, pulmonary embolism," and other serious adverse events with JAK inhibitors, he says.

Dr. Beck divides JAK inhibitor side effects broadly into CPK elevations, infection, gastrointestinal side effects (including colonic rupture, mostly in patients with inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis), and hematopoietic side effects. In the future, she hopes, JAK inhibitors reaching the marketplace will deliver very large clinical benefits while modulating and minimizing side effects by manipulating the relative inhibition of an individual JAK over others, depending on the desired effect, with carefully monitored dosing.

## The Permanency of Topical Therapies

Every patient with eczema needs topical treatment, says Dr. Guttman-Yassky, since even those treated successfully with systemic therapy still tend to have one or two residual resistant patches. "And patients with mild eczema need better topicals because steroids are not possible to use on the skin long-term due to their long-term side effects, and we need additional nonsteroidal topicals," she notes.

Among therapeutic targets in AD, says Dr. Eichenfield, the phosphodiesterase (PDE) 4 enzyme partially mediates AD-associated inflammation by releasing pro-inflammatory cytokines. Crisaborole ointment is the first topical PDE4 inhibitor approved by the FDA for mild to moderate AD in patients 2 years of age and older. In a 48-week safety study, 10.2% of patients experienced treatment-related adverse events (AEs), including generally mild or

Yassky 先生は言う。同社の JAK1 阻害剤 PF-04965842 は、湿疹の発症機序に関与する Th2 炎症を引き起こす IL-4、IL-13 および IL-31 に影響を与えると Blauvelt 先生は言う。PF-04965842 の第 II 相試験では、100mg または 200mg を投与された患者のそれぞれ 28% および 45% で 12 週目の IGA スコアがベースラインから 2 段階以上改善し、スコア 0 の皮膚病変なし、またはスコア 1 の皮膚病変ほぼなしを達成している<sup>8</sup>。現在は第 III 相試験に入っている。

第 II b 相試験の 16 週目において、JAK1 選択的阻害剤 upadacitinib 水和物 30mg、15mg、7.5mg を投与された患者のそれぞれ 69%、52%、29% が EASI75 を達成したが、プラセボ群では 10% であった。これらの用量の治験薬を投与された患者のそれぞれ 69%、48%、40% でそう痒の改善がみられたが、プラセボ群では 10% であった<sup>9</sup>。

16 週間の第 II 相試験では、外用ステロイドと JAK1/2 阻害剤 baricitinib 4 mg を併用投与された患者の 61% が EASI50 を達成し、一方、外用ステロイドを単独で投与された患者では 37% であった<sup>10</sup>。JTE-052 (日本たばこ産業) は JAK1-3 およびチロシンキナーゼ経路を阻害する。JTE-052 の 1 日 2 回塗布による 4 週間の第 II 相試験では、1% および 3% の投与群で、基剤群に対し、それぞれ 55%、73% の EASI スコア低下を達成した<sup>11</sup>。「日本たばこ産業は開発を進めるものとみられます」と Silverberg 先生は言う。

経口でも外用でも「JAK 阻害剤は内服ステロイドおよび外用ステロイドそれぞれと同等の効果を持っているようにみえます。しかし、JAK 阻害剤にはステロイドのような副作用はみられないことから、AD やその他の慢性炎症性皮膚疾患の管理に極めて重要な薬剤クラスとなるかもしれません」と Silverberg 先生は言う。

「用量を増やしていくとマイナス要因が無視できなくなるかもしれません」と Eichenfield 先生はコメントする。クレアチンホスホキナーゼ (CPK) 値上昇やコレステロール値上昇などの検査値異常と頭痛が報告されている。「JAK 阻害剤には血小板減少症や肺塞栓症、その他の重篤な有害事象がみられることが懸念されます」と先生は言う。

Beck 先生は、JAK 阻害剤の副作用を CPK 値上昇、感染症、消化器系副作用 (炎症性腸疾患患者および関節リウマチ患者に多くみられる結腸破裂など) および造血系副作用に分類する。将来 JAK 阻害剤が市販されたとき、投与量を慎重にモニタリングしながら、期待する効果に応じて個々の JAK の相対的な阻害を操作して副作用の軽減・最小化を図ることで極めて大きな臨床的有用性が得られることを先生は期待している。

## 外用療法の永続性

全身治療に成功した湿疹患者でさえ抵抗性病変が 1~2 個は残存することから、すべての湿疹患者に局所治療が必要とされていると Guttman-Yassky 先生は言う。「ステロイドには連用時の副作用があり皮膚に対して長期に使用することができないので、軽度の湿疹患者はもっと良い外用薬を求めており、我々は追加的な非ステロイド外用薬を必要としています」と先生は指摘する。

AD の治療標的の中で、ホスホジエステラーゼ (PDE) 4 酵素は炎症性サイトカインを放出することにより AD 関連の炎症を一部引き起こすと Eichenfield 先生は言う。crisaborole 軟膏は、2 歳以上の軽度~中等度 AD 患者に対して FDA の承認を受けた最初の外用 PDE4 阻害剤である。crisaborole 軟膏の 48 週間の安全性試験では、患者の 10.2% に治療関連有害事象として概ね軽度または中等度の湿疹の発現および塗布部位の疼痛または感染などがみられた<sup>12</sup>。

moderate eczema outbreaks and application-site pain or infection.<sup>12</sup>

In his experience, says Dr. Silverberg, 10% or more of patients experience tolerability issues, but most continue with the medication. He has more than 150 patients in total on crisaborole or dupilumab. Crisaborole's efficacy rivals that of lower-potency topical steroids or pimecrolimus, he adds.

Other topical PDE4 inhibitors in at least Phase 2 development worldwide include MM36 (Medimetrics/ OPA-15406, Otsuka). According to a recent publication, MM36 allowed 20.9% of patients using the 1% dose to achieve IGA 0 or 1 with at least a 2-point reduction after 4 weeks.<sup>13</sup> Pruritus scores improved from moderate to mild within the first week of use (36.4% mean change; Cochran-Mantel-Haenszel test:  $p = 0.0011$ ). Also in Phase 2 for AD is the PDE4 inhibitor RVT-501 (Roivant Science/Dermavant).

Topical drugs in the AD pipeline include tapinarof (GSK), which inhibits the aryl hydrocarbon receptor (AhR) and appears to provide anti-inflammatory effects. In Phase 2 testing, the proportions of patients using tapinarof of 1% cream once daily and twice daily who achieved a minimum 2-point improvement in IGA from baseline to week 12 and clear or almost clear skin were 46% and 53%, respectively, compared to 25% for placebo.<sup>14</sup> Several topical inhibitors of JAK1, JAK2, and JAK3 are in early study for AD as well, says Dr. Eichenfield, as is topical tofacitinib citrate (although Dr. Silverberg says it would be difficult to justify using tofacitinib citrate off-label when dupilumab works so well on-label).

Along with using prescribed medications, says Dr. Guttman-Yassky, all patients with AD must moisturize. "My own research," she says, "showed a few years ago that even the very cheap inert emollient petroleum jelly has very beneficial effects in improving the skin barrier and, less dramatically, inflammation. This is important because all patients with AD have reductions in filaggrin and other barrier proteins, which are restored to some extent by petrolatum. IL-4 and IL-13 cytokines, as well as IL-22, were shown to induce filaggrin deficiency. It's not one single thing that causes AD, but a combination of cytokines and other factors" – challenges that are being met by more successfully targeting AD's multifaceted etiology.

## References

1. Leung DY, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):769-779.
2. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two Phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2016; 375(24): 2335-2348.
3. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389(10086): 2287-2303.
4. Cork M, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of dupilumab in a pediatric population with moderate to severe atopic dermatitis: results from an open label phase 2a trial. Abstract 5279. American Academy of Dermatology 75th Annual Meeting. March 3-7, 2017. Orlando.
5. Wollenberg A, Birrell C, Dawson M, et al. A phase 2b dose-ranging efficacy and safety study of tralokinumab in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (AD). Poster 4496. American Academy of Dermatology 75th Annual Meeting. March 3-7, 2017. Orlando.
6. Simpson EL, Flohr C, Eichenfield LE, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: A randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). *J Am Acad Dermatol* 2018 Jan 15. pii: S0190-9622(18)30102-6. doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.017.
7. Glenmark Pharmaceuticals. Glenmark Pharmaceuticals reports positive data in phase 2a study of GBR 830 for the treatment of patients with atopic dermatitis. <http://glenmarkpharma.com/sites/default/files/Glenmark-Pharmaceuticals-Reports-Positive-Data-in-a-Phase-2a-Study-of-GBR-830-for-the-Treatment-of-Patients-with-Atopic-Dermatitis.pdf>. August 1, 2017. Accessed January 3, 2018.
8. Gooderham M, et al. PF-04965842, a JAK1 inhibitor, for treatment of atopic dermatitis: a 12 week, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 clinical trial. Abstract D3T01.1A. 26th European Academy of Dermatology and Venereology Congress. September 13-17, 2017. Geneva, Switzerland.
9. AbbVie. AbbVie's upadacitinib (ABT-494) meets primary endpoint in phase 2b study in atopic dermatitis. <https://news.abbvie.com/news/abbvies-upadacitinib-abt-494-meets-primary-endpoint-in-phase-2b-study-in-atopic-dermatitis.htm>. September 7, 2017. Accessed December 28, 2017.
10. Guttman-Yassky E, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple dose study. 26th European Academy of Dermatology and Venereology Congress. September 13-17, 2017. Geneva, Switzerland.
11. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, et al. Efficacy and safety of topical JTE-052, a Janus kinase inhibitor, in Japanese adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase 2, multi-centre, randomised, vehicle-controlled clinical study. *Br J Dermatol*. 2017 Sep 28. doi: 10.1111/bjd.16014.
12. Eichenfield LF, Call RS, Forsha DW, et al. Long-term safety of crisaborole ointment 2% in children and adults with mild to moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 77(4): 641-649.
13. Hanifin JM, Ellis CN, Frieden IJ, et al. OPA-15406, a novel, topical, nonsteroidal, selective phosphodiesterase-4 (PDE4) inhibitor, in the treatment of adult and adolescent patients with mild to moderate atopic dermatitis (AD): A phase-II randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(2):297-305.
14. Sterling W, Peppers J, Robbins K, et al. A dose-finding study of tapinarof (GSK-2894512) cream for the treatment of atopic dermatitis/eczema. 26th European Academy of Dermatology and Venereology Congress. September 13-17, 2017. Geneva, Switzerland.

Silverberg先生は自身の経験から、患者の10%以上に忍容性の問題が生じるが、大部分は治療を継続すると語る。先生は合計150名を超える患者に crisaborole または デュピルマブによる治療を行っている。crisaboroleの有効性は、効力が弱めの外用ステロイドまたはピメクロリムスに匹敵すると先生は付け加える。

第II相試験以上で世界的に開発されているその他の外用PDE4阻害剤には、MM36 (Medimetrics社/OPA-15406、大塚製薬) などがある。最近の発表によれば、1%MM36を投与した患者の20.9%で4週間後にはIGAスコアが2ポイント以上低下しスコア0または1を達成した<sup>13</sup>。そう痒スコアは投与第1週目以内に中等度～軽度に改善した(平均変化率36.4%; Cochran-Mantel-Haenszel検定:  $p = 0.0011$ )。ADに対するPDE4阻害剤RVT-501 (Roivant Science社/Dermavant社)の第II相試験も行われている。

AD治療の新薬候補の外用薬の1つに、芳香族炭化水素受容体(AhR)を阻害し、抗炎症作用があると考えられるtapinarof(GSK社)がある。tapinarofの第II相試験では、tapinarof 1%クリームを1日1回または2回塗布した患者のうち、12週目までにIGAスコアがベースラインから2ポイント以上改善して皮膚病変なしまたはほとんどなしを達成した患者の割合はそれぞれ46%、53%であり、プラセボ群は25%であった<sup>14</sup>。tofacitinib citrate外用薬を含むいくつかの外用JAK1、JAK2、JAK3阻害剤はいずれもADに対する初期試験段階にあるとEichenfield先生は言う(ただし、デュピルマブが適応内使用で大きな効果をあげているのに、tofacitinib citrateの適応外使用を正当化することは難しいであろうとSilverberg先生は話す)。

処方薬の使用に加え、すべてのAD患者は保湿を行わなければならないとGuttman-Yassky先生は言う。「私自身の研究では、極めて廉価なエモリエントであるワセリンでさえ、皮膚バリアの向上と、劇的ではないにしても炎症対策に有益であったことが数年前に示されました。すべてのAD患者ではフィラグリンなどの皮膚バリアタンパク質が減少しているので、この状態をワセリンである程度回復できるというのは重要なことです。IL-22だけでなくIL-4とIL-13といったサイトカインもフィラグリン欠乏を誘発することが示されています。ADは単一の要因によって引き起こされるのではなく、サイトカインや他の因子が組み合わさって生じるのです」。ADの多面的な病因をよりうまく標的とすることで、これらの課題は対処されつつある。

## Demystifying the Symptom of Itch

More intensive research into the pathology of itch – a troublesome feature of AD – has led to greater clarity about addressing the symptom, and to the development of several promising therapies.

Over the past 2 decades, says Dr. Silverberg, “Pain has been far more advanced in terms of development of agents. Itch is just starting to come into its own, with development of a number of different agents to target various pathways.”

Ambiguity has long characterized discussions of how to address the itch phenomenon. Historically it has been unclear, says Dr. Silverberg, whether physicians should consider itch a symptom of an underlying etiology or etiologies, or as a problem in itself that may be triggered by different pathologies. In the case of eczema, he asks, “Should you target itch receptors at the peripheral sites that set it off? Or should you treat it centrally and target parts of the brain that perceive itch? There’s a number of agents in development attempting to treat itch in a more central way.”

Oral neurokinin 1 receptor (NK-1R) antagonists show promise not only for addressing itch, but also for possibly reducing the severity of AD, says Dr. Guttman-Yassky.

Along with substance P, the NK-1R is believed to be involved in the perception of pain, itch, and other symptoms, according to Vanda Pharmaceuticals, which is developing tradipitant. In an 8-week Phase 2 study of chronic pruritus in AD, tradipitant brought clear improvement in patients’ Worst Itch Visual Analogue Scale (VAS) (tradipitant; -44.2, placebo; -30.6), which are associated with scratching behavior. Tradipitant-treated patients also achieved clear improvement in total and objective SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) scales (total SCORAD: tradipitant; -21.3, placebo; -13.6, objective SCORAD: tradipitant; -13.3, placebo; -7.2) measuring excoriation, erythema, oozing, and dryness symptoms.<sup>1</sup>

NK-1R antagonists prevent itch signals in the skin from reaching the brain, says Menlo Therapeutics. Its drug serlopiant has met primary endpoints in a 257 patient Phase 2 trial for chronic itch (around 30% of patients had atopic itching). Patients who received 6 weeks of daily serlopiant (1 mg or 5 mg) experienced clear pruritus reductions compared to placebo at weeks 4, 5, and 6. Mean reduction in VAS pruritus scores from baseline to 6 week was 41.4% and 42.5% in the serlopiant 1 mg and 5 mg groups, respectively, compared with 28.3% in the placebo group. In post-hoc analysis, investigators also found that reductions in pruritus scores were clear by day 3 of treatment.<sup>2</sup>

Both tradipitant and serlopiant were well tolerated, though, explains Dr. Beck, “The question will be, do they manage itch better than dupilumab does?”

Other novel histamine receptors, opioid receptors, and agonists/antagonists under study also target the itch of AD, says Dr. Eichenfield.

## そう痒の症状の解明

ADの厄介な症状のひとつであるそう痒の病理研究が盛んに進められ、そう痒への対処法がかなり明らかになり、有望な治療法もいくつか開発されている。

これまでの20年間で「薬剤開発の点から、痛みの治療薬は大きく前進しています。そう痒に関しては始まったばかりで、多様な経路を標的とするさまざまな薬剤が多数開発されているところです」とSilverberg先生は話す。

そう痒への対処法についての議論は、長い間、あいまいさを特徴としてきた。歴史的には、医師にとってそう痒は基礎にある単一もしくは複数の病因による症状と考えるべきなのか、あるいはそれ自身が異なる病理によって生じる可能性のある問題とみるべきなのかは明らかにされていなかった、とSilverberg先生は言う。さらに湿疹の場合、「そう痒を誘発する末梢部位のかゆみ受容体を標的とすべきなのでしょうか。それとも、そう痒を中枢作用薬で治療し、そう痒を知覚する脳部位を標的とすべきなのでしょうか。開発中の薬剤には、中枢作用により重点を置いてそう痒を治療しようとするものが多くあります」と話す。

経口ニューロキニン1受容体 (NK-1R) アンタゴニストはそう痒だけでなく、ADの重症度を低下させる可能性があり、有望であるとGuttman-Yassky先生は言う。

tradipitantを開発しているVanda Pharmaceuticals社によれば、サブスタンスPに加え、NK-1Rが疼痛やそう痒、その他の症状の知覚に関与していると考えられている。ADの慢性そう痒に関する8週間の第II相試験では、tradipitantにより患者の掻破行動と関連するWorst Itch Visual Analogue Scale (VAS)スコアが明らかに改善した (tradipitant ; -44.2、プラセボ ; -30.6)。また、tradipitant投与患者では、擦過傷、紅斑、毛細血管性出血および乾燥の各症状を評価するアトピー性皮膚炎評価スコア (SCORAD) の総スコア (tradipitant ; -21.3、プラセボ ; -13.6) および客観的スコア (tradipitant ; -13.3、プラセボ ; -7.2) の明らかな改善も認められた<sup>1</sup>。

NK-1Rアンタゴニストは、皮膚のそう痒シグナルが脳に達するのを妨げるとMenlo Therapeutics社は言う。同社の薬剤serlopiantは、慢性そう痒患者257名 (患者の約30%がアトピー性のそう痒) を対象とした第II相試験で主要評価項目を達成した。serlopiantを6週間1日1回 (1mgまたは5mg) 投与された患者は、4週目、5週目および6週目にプラセボ群と比較して明らかなそう痒の軽減が認められた。ベースラインから6週目にかけてのそう痒に関するVASスコアの平均低下率は、プラセボ群が28.3%であったのに対し、serlopiant 1mg群、5mg群でそれぞれ41.4%、42.5%であった。また、事後解析において、治験責任医師はそう痒スコアの低下が投与3日目までに明らかとなったことを確認した<sup>2</sup>。

tradipitantおよびserlopiantの両薬剤は忍容性が良好であったが、「問題は、デュピルマブよりすぐれたそう痒管理ができるのかということでしょう」とBeck先生は説明する。

現在試験中のその他の新規ヒスタミン受容体、オピオイド受容体およびアゴニスト/アンタゴニストはADのそう痒を標的としているとEichenfield先生は言う。

## References

1. Vanda Pharmaceuticals Inc. Vanda's tradipitant improves itch and disease severity in patients with atopic dermatitis. <http://phx.corporate-ir.net/phoenix.zhtml?c=196233&p=irol-newsArticle&ID=2300433>. September 13, 2017. Accessed December 28, 2017.
2. Ständer S, et al. Serlopitant for the treatment of chronic pruritus: results of a randomized, multicenter, placebo-controlled phase 2 trial. 26th European Academy of Dermatology and Venereology Congress. September 14, 2017. Geneva, Switzerland.

本誌は米国の治療に関するレポートであり、本邦では承認されていない薬剤あるいは本邦とは異なる用法・用量、効能・効果で使用されている成績が含まれていますので、ご注意ください。

## An Editorial Supervisor's Comment

日本大学医学部 皮膚科学分野 教授 照井 正 先生

2010年代に入って乾癬の治療に生物学的製剤が使えるようになるや否や乾癬診療は劇的な変化を遂げた。その間に実施された治験で上市されなかった薬剤の結果も踏まえて、乾癬の病態に関する知見が飛躍的に広がり、それに伴って次から次へと新たな薬剤開発へと繋がった。さらに今後も数多くの新規薬剤の開発治験が計画されている現状である。一方、アトピー性皮膚炎に関していうと、数年前までその診療の進歩は足を止めているかのようであった。しかし、今年に入ってヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体でIL-4とIL-13の働きを抑えるデュピルマブが使えるようになった。従来の治療ではアトピー性皮膚炎の皮疹やかゆみをコントロールできず日常生活に困っていた患者にとって福音となることは間違いない。また、現在、特にかゆみに対する効果が期待できるnemolizumabの治験も進行中である。まさにアトピー性皮膚炎診療に生物学的製剤が使える新時代が到来したといえる。今回のデルマレポートでは、現在進行中あるいは今後行われるであろう、アトピー性皮膚炎の治療薬が多数あることがわかる。もちろんすべての薬剤が上市されるかどうかは治験結果を待たなければならないが、乾癬の状況と同じく今後長足の進歩が期待される。

さて、遺伝学的な研究によるフィラグリン遺伝子変異や顆粒層におけるタイトジャンクションの異常の発見からアトピー性皮膚炎をバリア病として捉える研究が進んだことは周知の事実である。現在では、乳幼児期のバリア障害に対して保湿剤使用による予防対策がアトピー性皮膚

炎の発症に影響を及ぼす高いエビデンスが示され、バリア障害に対する予防対策がアトピー性皮膚炎に引き続いて発症するアレルギー疾患の発症（アトピーマーチ）予防を可能とするかの疫学調査が海外や日本で実施されている。免疫学的側面の研究では、苔癬化がみられるアトピー性皮膚炎と局面型乾癬の皮疹部位における遺伝子発現を網羅的に比較した実験が興味深い。この研究の結果から、アトピー性皮膚炎ではTh2サイトカインの上昇と同時に、乾癬と比べて発現レベルは低いもののTh17サイトカインの発現が認められることが明らかにされた。Th17サイトカインの中でも特にIL-22の発現が高く、苔癬化に関与することが示唆されている。これらの結果を背景にアトピー性皮膚炎をTh2乾癬と呼ぶ海外研究者もいる。現在行われている臨床試験の中には、乾癬治療にも有効性が示されているPDE4阻害剤やJAK阻害剤、抗IL-23抗体が入っていることは両疾患の類似性を示す興味深い観点である。

上述した治療薬開発や基礎研究を背景にアトピー性皮膚炎の研究は二極化することが予測される。つまり、1) アトピー性皮膚炎の発症機序と、2) その難治化機序の解明である。前者の発症機序の研究に関連してフィラグリンを中心とする基礎研究や臨床研究、疫学研究が進んでいる。一方で、後者の研究成果をもとに近い将来、乾癬でいうところのPASI90あるいはPASI clearに相当する高い治療効果を示す薬剤が開発されることを期待したい。発症と難治化の予防ができる時代が来ることを心から願っている。

### Member of editorial board:

照井 正  
日本大学医学部 皮膚科学分野 教授

林 伸和  
国家公務員共済組合連合会  
虎の門病院 皮膚科 部長

鳥居秀嗣  
独立行政法人 地域医療機能推進機構  
東京山手メディカルセンター 皮膚科  
診療部長

### Co-chairmen:

Steven R. Feldman, M.D., Ph. D.  
Professor of Dermatology,  
Pathology, and Public Health Sciences

Wake Forest University School of Medicine  
Medical Center Blvd.  
Winston-Salem NC

Lawrence F. Eichenfield, M.D.  
Professor of Dermatology and Pediatrics  
Chief, Pediatric and Adolescent Dermatology  
Vice Chair, Department of Dermatology

University of California, San Diego School of  
Medicine and Rady Children's Hospital, San  
Diego

### KIKAKU AMERICA INTERNATIONAL

**Executive Editor:** Peter Sonnenreich  
**Podiatric Medicine Editor:**  
Marc Alan Brenner, DPM  
**Contributing Editor:** John Jesitus  
**Senior Editor:** Toni Rosenberg  
**Art Director:** Tara Hager

To initiate or discontinue  
**MARUHO DERMA REPORT™**  
subscription, contact:  
Kikaku America International  
7532 Royal Dominion Drive  
Bethesda, MD 20817  
Ph: (202) 246-2525  
info@maruhodermareport.com

©2018 Maruho Co., Ltd.

マルホデルマレポートのバックナンバーは右のURLからご覧いただけます

<https://www.maruho.co.jp/medical/>



企画・発行：株式会社ファーマ インターナショナル 提供：マルホ株式会社 記事提供：Kikaku America International