タピナロフ

第 2 部 CTD の概要（サマリー）
2.2 緒言

日本たばこ産業株式会社

目次

2.2 緒言 3
2.2.1 参考文献 4

2.2 緒言

尋常性乾癬は，遺伝的，環境的及び免疫学的要因など複数の原因によって発症する慢性の皮膚疾患である[1]。国内における尋常性乾癬の治療は，ピラミッド計画に則った治療が実施されており[2,3]，通常，外用療法より治療を開始する。外用療法において，外用副腎皮質ステロイド（外用ビタミン D3 の配合剤を含む）が汎用されているが，皮膚の菲薄化，タキフィラキシー，毛細血管拡張などの局所副作用や，漫然とした長期使用に伴う副腎皮質機能の低下等の全身性の副作用の発現にも注意が必要とされる[4]。外用ビタミン D3 は外用副腎皮質ステロイドと比較して安全性が高いとされるが，稀に高カルシウム血症が認められるため，1 日又は 1 週間の使用量制限が設けられている上，定期的に血中カルシウム濃度をモニターする必要がある[5]。また，外用副腎皮質ステロイドと比較すると，効果発現が遅く，症状改善効果も弱い。

以上より，高い有効性があり，治療期間に制限がなく広範な皮疹への適用が可能で，許容可能な安全性プロファイルを持つ外用剤の開発が望まれている。

アトピー性皮膚炎（AD）は強い痒みを伴う，慢性，再発性，炎症性皮膚疾患である。AD の治療目標は，症状が認められない，あるいは症状があっても軽微であり，かつ，日常生活に支障がない長期に亘る寛解状態への導入及びその維持である[6]。AD の診断治療アルゴリズムでは寛解導入療法として，痒みや炎症を速やかに軽減するために，外用副腎皮質ステロイド，タクロリムス軟膏，デルゴシチニブ軟膏などが用いられ，その後寛解維持療法へ移行する治療手順となっている。治療の主体である外用副腎皮質ステロイドは，ステロイド潮紅及び皮膚萎縮等の特有の副作用が認められることがある。タクロリムス軟膏は薬剤塗布時に灼熱感等の皮膚刺激性があり，安全性上の懸念から使用ガイダンス[7]により，対象患者や塗布部位は制限されている。AD は病因が複雑であるにも関わらず，AD の病態生理に即した薬剤の選択肢が依然乏しい。

以上より，病態生理に即した治療が行えて高い有効性があり，治療期間に制限がなく広範な皮疹への適用が可能で，許容可能な安全性プロファイルを持つ外用剤の開発が望まれている。

日本たばこ産業株式会社は 2020 年 1 月 15 日に Dermavant Sciences GmbH から国内での開発権を得て，タピナロフの開発を継続している。天然に存在するスチルベノイドの完全合成品であるタピナロフは，尋常性乾癬及び AD の既存薬に無い作用機序を有する治療薬として開発されている。タピナロフは非ステロイド性，低分子の芳香族炭化水素受容体（AhR）調節薬であり，細胞質に存在するリガンド依存性転写因子である AhR の活性化を介して治療効果を発揮する。タピナロフは AhR を活性化させることで，インターロイキン（IL）-4 及び IL-17A などの炎症性サイトカインの産生を抑制する作用，フィラグリンなどの皮膚バリア機能に関連する蛋白質の mRNA 発現を上昇させる作用，さらに，nuclear factor erythroid 2-related factor 2（Nrf2）の活性化を介した抗酸化作用を発現する。タピナロフは，既存薬とは異なる作用機序を有する，尋常性乾癬及び AD の新規治療薬となることが期待される。

今般，尋常性乾癬及び AD 患者を対象とした臨床試験においてタピナロフクリーム（以下，本剤）1%の有効性及び安全性が確認された。本剤 1%は尋常性乾癬患者及び AD 患者の皮疹，痒み及び生活の質（QOL）を改善した。AD 患者では本剤 1%の皮膚バリア機能の改善作用が示唆され

た。本剤 1%は尋常性乾癬患者及び AD 患者の全身の病変を 1 日 1 回の塗布で治療可能であり，患者にとって利便性が高い薬剤である。また，本剤 1%は長期連用が可能である。

これらの臨床試験成績に基づき，予定する効能又は効果を「アトピー性皮膚炎」及び「尋常性乾癬」として，本剤の製造販売承認申請を行うこととした。

2.2.1 参考文献

1. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. N Engl J Med. 2009 Jul;361(5):496-509.
2. 飯塚一. 乾癬治療のピラミッド計画. Visual Dermatology. 2015; 14(7):774-7.
3. 飯塚一. 乾癬治療のピラミッド計画 2017. Visual Dermatology. 2017; 16(9):850-1.
4. Uva L, Miguel D, Pinheiro C, Antunes J, Cruz D, Ferreira J, et al. Mechanisms of action of topical corticosteroids in psoriasis. Int J Endocrinol. 2012;2012:561018.
5. マルホ株式会社. オキサロール軟膏 25 μg/g，オキサロールローション 25 μg/g 添付文書 第 2 版.
6. 佐伯秀久，大矢幸弘，古田淳一，荒川浩一，市山進，勝沼俊雄ほか. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2021. 2021; 日本皮膚科学会雑誌 131(13): 2691-777.
7. 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%及び 0.03%の使用ガイダンス. 臨床皮膚科. 2003; 57(13):1217-34.