

デルゴシチニブ軟膏（コレクチム[®] 軟膏 0.5%） 安全使用マニュアル

デルゴシチニブ軟膏（コレクチム[®] 軟膏 0.5%）安全使用マニュアル作成委員会

中村晃一郎¹ 二村昌樹² 常深祐一郎¹ 種瀬啓士³ 加藤則人⁴

デルゴシチニブ軟膏を処方する医師が本剤を 安全に使用するために理解しておくべき留意 事項の要旨

・デルゴシチニブはヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬で、JAK ファミリーのキナーゼをすべて阻害し、免疫細胞の活性化を抑制する。

・使用に先立って、皮膚リンパ腫やネザートン症候群などの他疾患を確実に除外し、アトピー性皮膚炎の診断を正確に行う。また、塗布部位に皮膚感染症のないことを確認する。

・本剤は経皮吸収される。過量投与すると経皮吸収量増加により全身性に影響を来す可能性があるため、デルゴシチニブ軟膏の使用は「1日2回、1回の塗布量は5 g まで」という用法・用量を超えないようにする。

・1日2回の塗布の間隔は12時間程度あけることが望ましい。

・明らかなびらん面への塗布や、密封療法、亜鉛華軟膏を伸ばしたリント布の貼付などは経皮吸収が増加するため行わない。粘膜にも塗布しない。

・本剤は免疫抑制作用を有することから、皮膚感染症部位には塗布しない。投与中は毛包炎やざ瘡、カボジ水痘様発疹症をはじめとしたヘルペスウイルス感染症等の皮膚感染症に十分注意し、発現した場合、当該部位への本剤塗布を中止し、適切な感染症治療を行う。

・本剤を外用した部位の湿疹病変が悪化した場合には、アトピー性皮膚炎自体の悪化と、本剤による接触皮膚炎を鑑別する。

・同一部位へのタクロリムス軟膏との併用、シクロスポリンやデュピルマブ等の全身療法との併用は使用経験がないためデータが無く、安全性が不明である。

免疫抑制作用が強く現れる可能性は否定できない。

・同一部位への光線療法との併用は、データがないため安全性が不明である。紫外線による皮膚悪性腫瘍の発生リスクが増える可能性は否定できない。

・規定の用法・用量では経皮吸収が少量であるが、本剤は動物実験で胎盤を通過し、乳汁にも移行するため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性や授乳婦に対しては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使用する。

1. はじめに

ヤヌスキナーゼ（Janus kinase：JAK）阻害薬であるデルゴシチニブ（Delgocitinib）の軟膏がアトピー性皮膚炎の治療薬として2020年1月に世界に先駆けて本邦で承認された。デルゴシチニブ軟膏（コレクチム[®] 軟膏0.5%）の効能又は効果として認められているのはアトピー性皮膚炎である。本マニュアルでは、デルゴシチニブ軟膏を処方する医師が本剤を安全に使用するために理解しておくべき留意事項をまとめた。

本マニュアルの内容は、既報告の臨床試験の結果^{1)~3)}、すなわち16歳以上の日本人アトピー性皮膚炎患者を対象とした最長52週間の使用期間に限ってのデータに基づいたものである。よって、今後安全性に関する情報が追加される可能性がある。使用に際しては、本マニュアルとともに本剤の最新の添付文書、今後実施される予定の市販後調査の結果等も確認することを推奨する。また有効性については、臨床試験の論文^{1)~3)}や販売会社発行の「コレクチム[®] 軟膏 0.5%適正使用について」⁴⁾を参照されたい。

2. デルゴシチニブ

デルゴシチニブはJAK阻害薬で、JAKファミリーのキナーゼ（JAK1, JAK2, JAK3, TYK2）のすべてを阻害し、免疫細胞の活性化を抑制する⁵⁾。JAK阻害薬はすでに複数の経口薬が関節リウマチや潰瘍性大腸

1) 埼玉医科大学皮膚科

2) 国立病院機構名古屋医療センター小児科

3) 慶應義塾大学医学部皮膚科

4) 京都府立医科大学大学院医学研究科皮膚科学

表 1 アトピー性皮膚炎の定義・診断基準 ⁶⁾
アトピー性皮膚炎の定義（概念） アトピー性皮膚炎は、増悪・寛解を繰り返す、瘙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。 アトピー素因：①家族歴・既往歴（気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎、アトピー性皮膚炎のうちいずれか、あるいは複数の疾患）、または②IgE抗体を産生しやすい素因。
アトピー性皮膚炎の診断基準 1. 瘙痒 2. 特徴的皮疹と分布 ①皮疹は湿疹病変 ・急性病変：紅斑、湿潤性紅斑、丘疹、漿液性丘疹、鱗屑、痂皮 ・慢性病変：浸潤性紅斑・苔癬化病変、痒疹、鱗屑、痂皮 ②分布 ・左右対側性 好発部位：前額、眼囲、口囲・口唇、耳介周囲、頸部、四肢関節部、体幹 ・参考となる年齢による特徴 乳児期：頭、顔にはじまりしばしば体幹、四肢に下降。 幼小児期：頸部、四肢関節部の病変。 思春期・成人期：上半身（頭、頸、胸、背）に皮疹が強い傾向。 3. 慢性・反復性経過（しばしば新旧の皮疹が混在する） ：乳児では2ヶ月以上、その他では6ヶ月以上を慢性とする。 上記1、2、および3の項目を満たすものを、症状の軽重を問わずアトピー性皮膚炎と診断する。そのほかは急性あるいは慢性の湿疹とし、年齢や経過を参考にして診断する。
除外すべき診断（合併することはある） 接触皮膚炎、手湿疹（アトピー性皮膚炎以外の手湿疹を除外するため）、脂漏性皮膚炎、皮膚リンパ腫、単純性痒疹、乾癬、疥癬、免疫不全による疾患、汗疹、膠原病（SLE、皮膚筋炎）、魚鱗癬、ネザートン症候群、皮脂欠乏性湿疹
診断の参考項目 ・家族歴（気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎、アトピー性皮膚炎） ・合併症（気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎） ・毛孔一致性の丘疹による鳥肌様皮膚 ・血清IgE値の上昇
臨床型（幼小児期以降） 四肢屈側型、痒疹型、四肢伸側型、全身型、小児乾燥型 これらが混在する症例も多い 頭・頸・上胸・背型
重要な合併症 眼症状（白内障、網膜剥離など）：とくに顔面の重症例、伝染性軟属腫、伝染性膿痂疹、カポジ水痘様発疹症

炎で使用されている。しかし、これまでにJAK阻害薬がアトピー性皮膚炎に対して、また、外用薬として、国内外で一般診療において使用された経験はない。

3. アトピー性皮膚炎の確実な診断

アトピー性皮膚炎は強いかゆみを伴い、全身に湿疹病変を生じる慢性炎症性皮膚疾患である。乳児期から成人までみられ、年齢ごとに皮疹の性状や分布が異なる。乳児では顔面に湿潤性紅斑や漿液性丘疹が見られ、幼児では肘窩や膝窩などに皮疹を生じ、成人では上半身を中心に苔癬化紅斑や痒疹を生じる。

診断に際してアトピー性皮膚炎診療ガイドライン⁶⁾⁷⁾を活用する。ガイドラインに記載されている診断基準を表1に示す。診断や治療においては、当然のことながらガイドラインに記載されている各項目について具

体的に熟知していなければならない。診断時には鑑別疾患として、接触皮膚炎、脂漏性皮膚炎、手湿疹、単純性痒疹、乾癬、全身性エリテマトーデスや皮膚筋炎（図1）などの膠原病、ネザートン症候群（図2）などの魚鱗癬・魚鱗癬症候群、皮膚リンパ腫（図3）、疥癬（図4）などを除外する。経過中に症状が改善しない場合にも、診断を見直すことが大切である。また本疾患自体や治療に伴う皮膚合併症として、カポジ水痘様発疹症（図5）、単純性疱疹（図6）、伝染性軟属腫（図7）、伝染性膿痂疹（図8）、体部白癬（図9）、疥癬などがある。経過中はこれらの合併症に注意し、的確に診断して速やかに適切な治療を行う。

本剤は本邦ではアトピー性皮膚炎のみで臨床試験が実施されている。その他の皮膚疾患における有効性や安全性は検討されていないので、アトピー性皮膚炎の

図1 皮膚筋炎：a 顔面にびまん性の紫紅色斑がみられる。b 頸部から肩・上腕にかけて紅斑が広がっている（ショール徴候）。下背部には掻破痕様の線状の紫紅色斑もみられる。c 上背部に掻破痕に一致した線状の紅斑（scratch dermatitis-like erythema [むち打ち様皮膚炎 flagellate erythema]）が多発している。

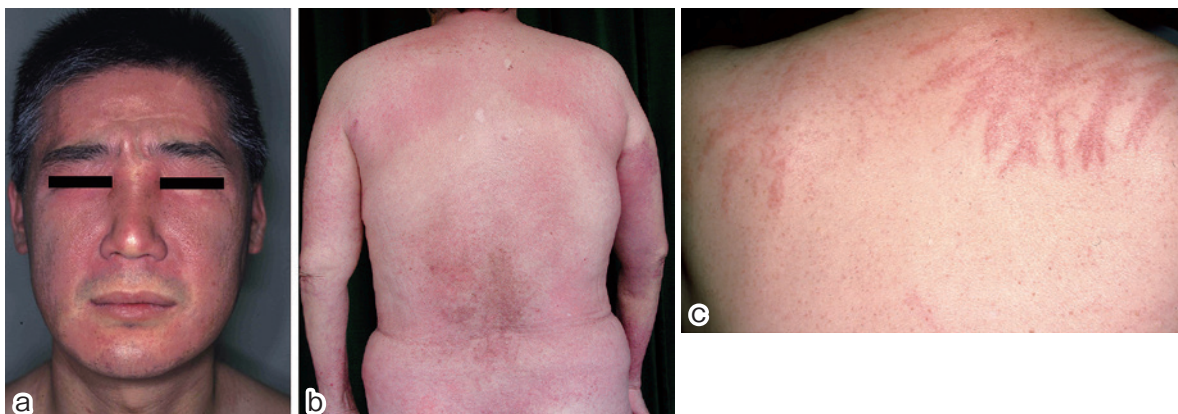


図2 ネザートン症候群（乳児）：a 広い範囲に紅斑と線状の鱗屑がみられる（琉球大学医学部皮膚科 高橋健造教授のご厚意による）
b（毛髪の拡大像）結節性裂毛（bamboo hair）がみられる（琉球大学医学部皮膚科 高橋健造教授のご厚意による）



診断が確定した患者にのみ使用する。本剤は免疫抑制作用のある薬剤であるから、皮膚リンパ腫や皮膚感染症に使用すると悪化する可能性がある。また、皮膚バリア機能の低下しているネザートン症候群などの魚鱗癬症候群に使用すると経皮吸収が増加し全身性の副作用が起きることが危惧される。しかしこれらの疾患の臨床像はアトピー性皮膚炎に酷似することがあるため、常に鑑別を行う。

よって、本剤は皮膚疾患全般ならびにアトピー性皮膚炎の診療に精通した医師によって使用されるべきである。

4. 添付文書記載事項（抜粋）

本剤を使用する前に添付文書⁸⁾に記載されている事項を確認する。

(1) 用法及び用量

通常、成人には、1日2回、適量を患部に塗布する。なお、1回あたりの塗布量は5gまでとする。

(2) 用法及び用量に関連する注意

①治療開始4週間以内に皮疹の改善が認められない場合は、使用を中止すること。

図3 皮膚リンパ腫：a 菌状息肉症：腰背部に比較的境界明瞭なやや褐色を帯びた紅斑が多発散在している。b セザリ－症候群：皮膚は全体的に潮紅し（紅皮症），鱗屑を伴う。

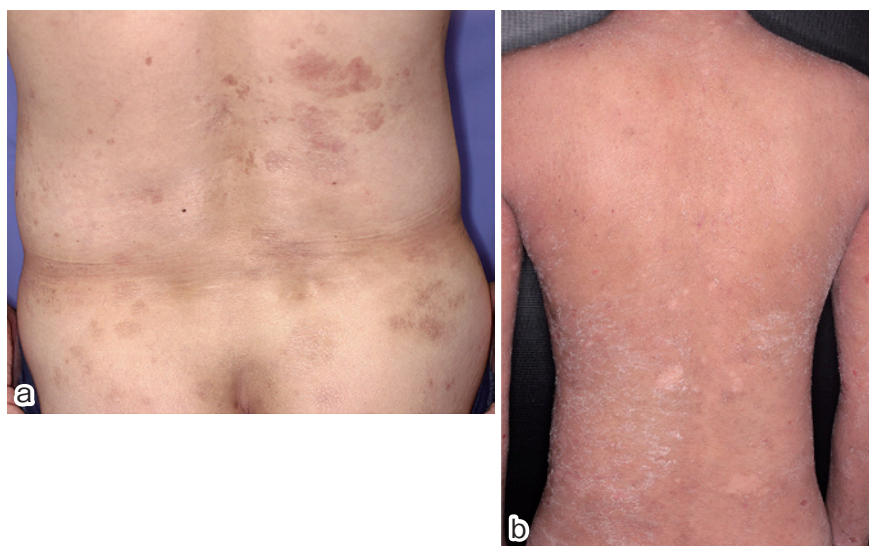
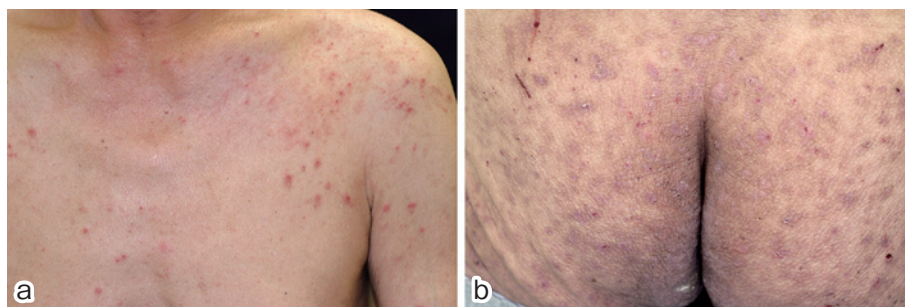


図4 疥癬：a 体幹四肢に痂皮を伴う紅褐色丘疹が多発しており，そう痒が強い。b 臀部に褐色丘疹が多発しており，線状の痂皮（掻破痕）もみられる。そう痒が強い。



②症状が改善した場合には継続投与の必要性について検討し，漫然と長期にわたって使用しないこと。

(3) 特定の背景を有する患者に関する注意

①皮膚感染症を伴う患者：皮膚感染部位を避けて使用すること。なお，やむを得ず使用する場合には，あらかじめ適切な抗菌剤，抗ウイルス剤，抗真菌剤による治療を行う，若しくはこれらとの併用を考慮すること。

②妊娠又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ使用すること。

③授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討すること。

④小児等：小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

5. 全身性影響

デルゴシチニブは分子量が約310と小さいため⁹⁾，経皮的に吸収されうる。第II相臨床試験では0.25%製剤や0.5%製剤と比較して，1%製剤や3%製剤では血中にデルゴシチニブが検出される頻度が増加したため¹⁾，有効性も勘案し，濃度として0.5%製剤が採用された⁹⁾。第III相臨床試験は「1日2回，1回の塗布量は5gまで」という用法及び用量で実施された²⁾³⁾。0.5%製剤を1回最大5gで1日2回反復塗布した症例の第II相試験と第III相試験の併合解析のデータでは，血中濃度が10 ng/mLを超える症例がみられている⁹⁾。他剤であ

図5 カボジ水痘様発疹症：a 中央が軽度陥凹した（中心臍窩）小水疱が顔面に播種状に広がっている。一部は痂皮化している。
b 体幹に小水疱がきわめて多数広がっている。

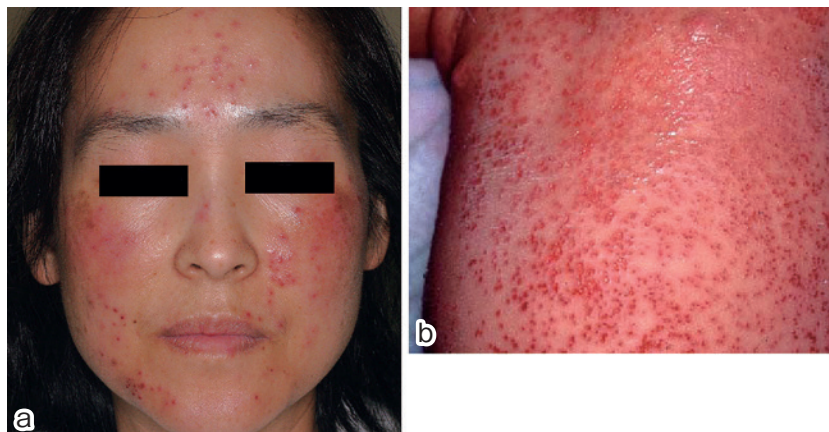


図6 単純性疱疹：a 頬部に中心臍窩を有し紅暈を伴う水疱が散在している。b 上眼瞼に中心臍窩を有する水疱が集簇している。



り直接比較はできないが、経口 JAK 阻害薬であるトファシチニブを健常人に 1 mg または 5 mg 単回投与した際の最高血中濃度がそれぞれ 7.32 ng/mL, 41.3 ng/mL であり、また、5 mg を 1 日 2 回関節リウマチ患者に反復投与したときの定常状態における最高血中濃度は 60.4 ng/mL と推定されており¹⁰⁾、経口投与に匹敵する血中濃度である。0.5% 製剤でも規定の用法及び用量を超えて使用すると経皮吸収が増強し、血中濃度がさらに高値になる可能性がある。

既承認の経口 JAK 阻害薬では、悪性リンパ腫や固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤のマウスを用いた経皮投与がん原生試験では、腫瘍性変化の発生は認められなかったものの、ラットを用いた本剤の経口投与がん原性試験における大量暴露で腫瘍性変化が観察されている⁹⁾。本剤においても血中濃度が高く維持された場合、悪性腫瘍の発現率が高まる可能性は

否定できない。よって「1 回最大 5 g で 1 日 2 回」までという用法や用量を厳守しなければならない。

用法通りの 1 日 2 回の塗布であっても、その間隔が短いと血中濃度が増加する可能性があるため、12 時間程度あけることが望ましい。また、びらん面では吸収が増加するため⁹⁾、明らかなびらん面には塗布しないようにする。また、本剤を塗布した上にリント布等に伸ばした亜鉛華軟膏などの古典的外用薬を貼付したり、密封療法を行ったりすると、経皮吸収が増強する可能性があるため行わない。粘膜も吸収が高いため塗布しない。皮膚への塗布部位に制限はないが、眼瞼に塗布する際には、眼に入らないように注意する。デルゴシチニブは眼科領域の治療薬としての開発も始まっているが、現時点でデルゴシチニブの眼への安全性や眼からの吸収量は不明である。

本剤は動物実験のラットを用いた経口投与試験で胎

図 7 伝染性軟属腫：a 臀部に光沢を有し中心臍窩のある小結節が散在している。b 額部に明瞭な中心臍窩のある発赤した紅色小結節が多発散在している（軟属腫反応 molluscum reaction）。

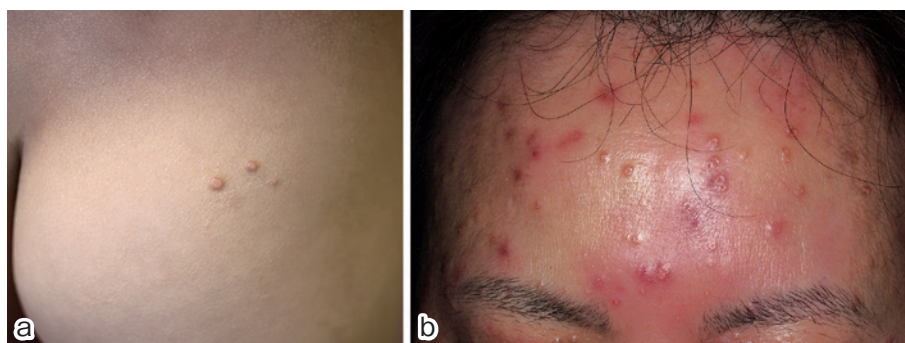
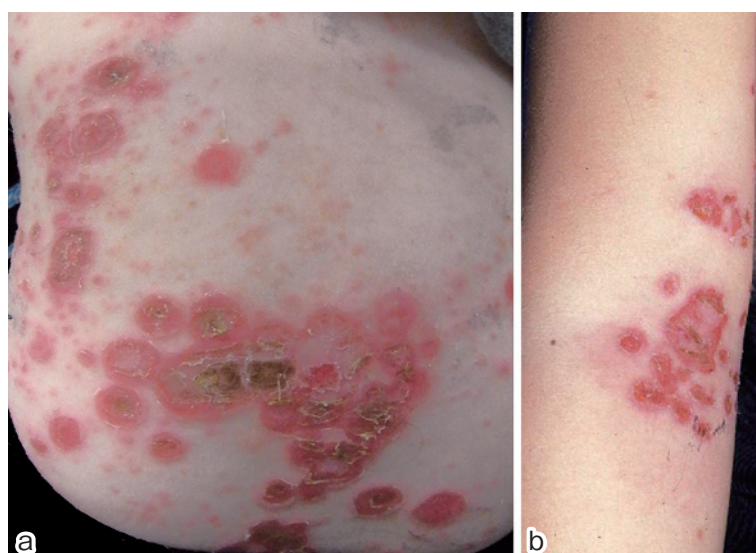


図 8 伝染性膿痂疹：a 腹部に母指頭大ほどの類円形の水疱を伴う紅斑が多発し、破れてびらんとなり、痂皮をつけているものも多い。b 上肢に表面がびらんとなった爪甲大から母指頭大ほどの類円形の紅斑が多発し、痂皮を付着している。



児へ移行し、ラット及びウサギへの高用量の経口投与試験では胎児に影響を及ぼすことが確認されている⁹⁾。また、ラットを用いた経口投与試験で乳汁に移行することが報告されている⁹⁾。このため妊婦や授乳婦に対しては有益性投与となっている。この点でも、規定量以上の塗布は、胎児や乳汁中への移行量が増える可能性があり、避けるべきである。授乳婦に使用する場合、乳児が経口的に摂取しないように、乳頭部やその付近への本剤の塗布は避けるべきである。

6. 局所有害事象

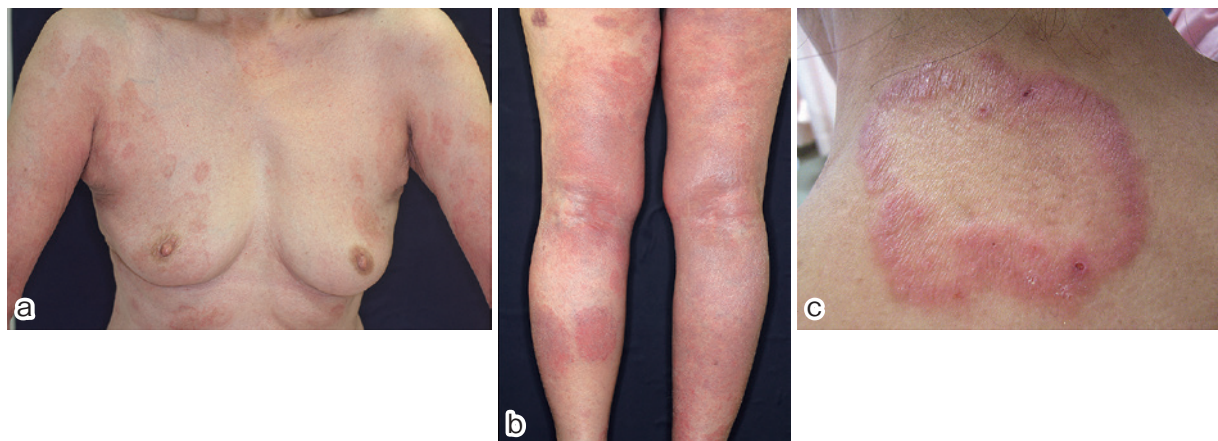
投与部位の主な有害事象として以下のものが報告されている。

(1) デルゴシチニブの免疫抑制作用によると考えられるもの

1) 毛包炎およびざ瘡

第 III 相 2 試験（比較試験および長期投与試験）を併合した本剤 0.5% 群において、本剤を塗布した部位に「適用部位毛包炎」が 3.6%（18/506 例）、「適用部位ざ瘡」が 3.2%（16/506 例）にみられている³⁾。JAK 阻害薬が有する薬理作用を踏まえると、本剤の免疫抑制作用によって塗布部位に毛包炎やざ瘡が出現する可能性が高まると考えられる。本剤の使用にあたっては、塗布部位にこのような皮疹が出現することを念頭に置く必要があり、これらの皮疹をアトピー性皮膚炎の丘疹

図9 体部白癬：a, b 体幹四肢に境界明瞭な軽度鱗屑を伴う手大前後の紅斑が多発している。c 上背部に境界明瞭な環状の紅斑がある。



と区別した上で、出現した際には当該部位への本剤の塗布を避け、必要に応じて外用または経口抗菌薬による毛包炎やざ瘡の治療を行う。

2) カポジ水痘様発疹症およびヘルペス感染症

「カポジ水痘様発疹症」は、第II相試験におけるプラセボ群では認められなかった一方で、本剤0.25%群、0.5%群および1%群でそれぞれ1.4%（1/69例）、0.0%（0/65例）および3.0%（2/66例）みられている¹⁾。また、第III相比較試験における4週間のプラセボ対照期間においてプラセボ群では認められず、本剤0.5%群では1.9%（2/106例）に認められた²⁾。さらに、第III相2試験（比較試験および長期投与試験）を併合した本剤0.5%群においては、ヘルペスウイルス感染に関連した有害事象として、「カポジ水痘様発疹」が3.4%（17/506例）に認められたほか、「単純ヘルペス」が3.0%（15/506例）に、「口腔ヘルペス」が2.0%（10/506例）にみられている³⁾。

アトピー性皮膚炎患者にカポジ水痘様発疹症等の感染症が合併する機序としては、皮疹のコントロール不良に伴う皮膚のバリア機能低下や局所の皮膚免疫活性の低下等が関与している⁶⁾。JAK阻害薬が有する薬理作用や各臨床試験の結果を踏まえると、本剤による局所の免疫抑制作用によってカポジ水痘様発疹症の発症率が高まる可能性がある。また、本剤と同じくJAKファミリーのキナーゼをすべて阻害する経口薬のトファシチニブでは、関節リウマチ患者において带状疱疹の発現率が増加することが明らかとなっている¹¹⁾。本剤は外用薬であるため単純な比較はできないもの

の、本剤の薬理作用によってヘルペス属ウイルス感染症に関連した副作用が発現する可能性については念頭に置く必要があり、新たな皮疹が出現した際には的確に診断し、ヘルペス属ウイルスによる感染症と考えられれば当該部位への本剤の投与を中止し、抗ウイルス薬の全身投与などの適切な感染症治療を行う。

(2) 接触皮膚炎

第III相2試験（比較試験および長期投与試験）を併合した本剤0.5%群の解析では、506例中23例（4.5%）に「接触皮膚炎」がみられ、うち5例（1.0%）では本剤の投与が中止された³⁾。これらが刺激性接触皮膚炎かアレルギー性接触皮膚炎かは明らかでなく、また外用部位におけるアトピー性皮膚炎の皮疹の悪化が含まれている可能性も否定できない。本剤を外用した部位の湿疹病変が悪化した場合には、本剤による接触皮膚炎の可能性も考慮し、外用を中止することで湿疹病変が軽快するかを観察する。なお、デルゴシチニブ軟膏の接触皮膚炎に対してパッチテストを行った症例は現時点で報告されていない。

7. 他の治療との併用

(1) 他の外用薬との併用¹²⁾

1) 保湿外用薬

保湿外用薬を用いたスキンケアはアトピー性皮膚炎にみられる皮膚バリア機能低下を補完する重要な役割を担っている。本剤の臨床試験では保湿外用薬の併用

は制限をしていなかったが、安全性に大きな問題はなかったことから、本剤と併用してよいと考える。

2) ステロイド外用薬

第III相試験では必要によりステロイド外用薬を併用したが、ステロイド外用薬併用群で有害事象が増加することはなかったため、ステロイド外用薬の併用は可能と考えられる。ただし、患者の状態に応じて、部位によって使い分けるなど、併用の必要性を慎重に判断することが望ましい。

3) タクロリムス軟膏

臨床試験ではタクロリムス軟膏との併用が禁止されていたため、両剤を同一部位に併用した場合の安全性に関するデータはないが、両剤とも免疫抑制作用を有するため、これらを併用すると免疫抑制作用が強く現れる可能性がある。また両剤を併用する意義はあきらかでない。よって、これらの併用については、医師が個々の患者の状態を踏まえ、部位により使い分ける等、慎重に判断することが望まれる。両剤を同一部位に併用する場合には、該当部位を慎重に観察する必要がある。

(2) 全身療法薬（シクロスポリン、デュピルマブ）との併用

本剤と全身療法薬（シクロスポリン、デュピルマブ）を併用した臨床試験のデータはなく、有効性や安全性に対するデータはない。作用機序を考えると免疫抑制作用が強く現れる可能性があるため、投与については個々の患者の状態を踏まえ、慎重に判断することが望ましい。

(3) 光線療法との併用

本剤の臨床試験では光線療法との併用を禁止していたため、本剤と光線療法を併用した際の有効性と安全性を検討した試験成績はないが、本剤の非臨床および第I相試験の結果から光毒性に関する安全性の懸念はみられなかった¹²⁾。一方で、紫外線は皮膚腫瘍発生の危険因子であることは広く知られている。本剤が有す

る免疫抑制作用を踏まえると、光線療法と本剤を併用する場合には、皮膚腫瘍発生のリスクが高まる可能性を考慮し、患者の皮膚の状態を注意深く観察する必要がある。

文献

- 1) Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Nagata T: Efficacy and safety of topical JTE-052, a Janus kinase inhibitor, in Japanese adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase II, multicentre, randomized, vehicle-controlled clinical study, *Br J Dermatol*, 2018; 178: 424-432.
- 2) Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Saeki H, Kaino H, Nagata T. 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.
- 3) Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, et al: Long-term safety and efficacy of delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with atopic dermatitis, *J Dermatol*, 2020; 47: 114-120.
- 4) 日本たばこ産業株式会社, 鳥居薬品株式会社: コレクテム®軟膏 0.5%適正使用について, 2020年4月(第2版).
- 5) 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.
- 6) 加藤則人, 大矢幸弘, 池田政憲ほか: アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018, 日皮会誌, 2018; 128: 2431-2502.
- 7) 加藤則人, 大矢幸弘, 池田政憲ほか: アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018, アレルギー, 2018; 67: 1297-1367.
- 8) 日本たばこ産業株式会社, 鳥居薬品株式会社: コレクテム軟膏®0.5%添付文書, 2020年1月(第1版).
- 9) 鳥居薬品株式会社: コレクテム®軟膏 0.5%医薬品インタビューフォーム, 2020年1月(第1版).
- 10) ファイザー株式会社: ゼルヤンツ®錠 5 mg 添付文書, 2019年9月改訂(第3版).
- 11) Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, et al: Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 2675-2684.
- 12) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構: コレクテム軟膏 0.5% 審査報告書, 令和元年10月10日 https://www.pmda.go.jp/drugs/2019/P20191209001/530614000_30200AMX00046_A100_1.pdf