

アブロシチニブ

2.2 緒言

アトピー性皮膚炎 (AD) は、増悪と軽快を繰り返すそう痒のある湿疹を主病変とする疾患である。AD の病態生理に関与する重要なサイトカインには IL-4, IL-13, IL-22, thymic stromal lymphopoietin (TSLP) および IL-31 などがあり、これらは皮膚に浸潤する炎症性 T 細胞のアポトーシスの回避, Th2 細胞の分化促進, B 細胞の免疫グロブリン E (IgE) クラススイッチの促進, 表皮の過形成誘導, バリア機能および抗菌タンパク質産生の減弱を引き起こす。また、神経細胞に作用しそう痒を促進する。

アブロシチニブ (開発コード: PF-04965842) は経口投与が可能な低分子薬であり、ヤヌスキナーゼ (JAK) 1 の ATP 結合部位を遮断することにより JAK1 を可逆的かつ選択的に阻害する。In vitro では、アブロシチニブの JAK1 に対する生化学的な選択性は、他の 3 種類の JAK アイソフォームと比較すると JAK2 の 28 倍、JAK3 の 340 倍超、チロシンキナーゼ (TYK) 2 の 43 倍と高く、より広範なキナーゼ群よりも JAK1 に対する選択性がさらに高い。2 分子の JAK アイソフォームが介在してシグナル伝達が行われる細胞内で、アブロシチニブは JAK2 のみが介在する受容体を介するシグナル伝達や JAK2/TYK2 が介在する受容体を介するシグナル伝達よりも、JAK1 を介したシグナル伝達に対して選択的に阻害作用を示す。JAK/STAT シグナル伝達経路は、炎症および増殖シグナルに応答して働く I 型および II 型サイトカイン受容体に共通するシグナル伝達経路である。非臨床データおよびゲノムワイド関連解析の結果から、AD のような炎症性疾患での JAK/STAT シグナル伝達経路の重要性が示されており、アブロシチニブはシグナル伝達に JAK1 を必要とする AD の病態生理に関与するサイトカインの活性を調節することから、12 歳以上の青少年と成人を対象に AD の治療を目的とした 1 日 1 回投与の経口製剤として開発を進めてきた。米国においては、アブロシチニブは AD に対する治療薬として、2018 年 2 月に FDA からブレイクスルー・セラピー (画期的治療薬) の指定を取得している。

日本人に対しては、第 1 相試験 (B7451001 試験) で日本人健康成人における安全性、忍容性および PK を確認し、その後得られたデータに基づき、内因性・外因性民族的要因の観点から日本人が国際共同第 3 相試験に参加することの適切性を判断し、B7451013 試験、B7451029 試験、B7451036 試験および B7451015 試験に日本人被験者を組み入れた。これら日本人を含む国際共同試験において、中等症から重症の 12 歳以上の青少年および成人 AD 患者に対するアブロシチニブの単剤投与時および外用剤併用時の有効性および安全性が確認されたことから、下記の内容で医薬品製造販売承認申請を行うこととした。なお、本剤は世界同時開発、米国および EU で同時申請 (米国、EU: 2020 年 8 月承認申請) を行っており、規制当局により審査中である。

効能又は効果 (案)

既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎 (そう痒の改善を含む)

用法及び用量 (案)

通常、成人及び 12 歳以上の小児には、アブロシチニブとして 100 mg 又は 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。

なお、審査の結果を踏まえ、承認申請した効能又は効果、用法及び用量を以下のとおり修正した。

効能又は効果

既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎

アプロシチニブ

2.2 緒言

用法及び用量

通常、成人及び12歳以上の小児には、アプロシチニブとして100 mgを1日1回経口投与する。
なお、患者の状態に応じて200 mgを1日1回投与することができる。