オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

2.4　非臨床試験の概括評価

日本イーライリリー株式会社

目次

2.4　非臨床試験の概括評価 1
2.4.1　円形脱毛症の発症機序 1
2.4.2　バリシチニブの作用機序 1
2.4.3　薬理試験 2
2.4.4　薬物動態試験 2
2.4.5　毒性試験 2
2.4.6　参考文献 2

2.4　非臨床試験の概括評価

バリシチニブは、ヤヌスキナーゼ（Janus kinase：JAK）1 及び JAK2 に選択性を有する経口の JAK 阻害剤である。2021 年 6 月時点で、海外において、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎を適応として承認されている。また、SARS-CoV-2 による感染症に対する緊急使用許可が、米国を含む数ヵ国で認められている。日本では、「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（間接の構造的損傷の防止を含む）」「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎」及び「SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）を適応として承認されている。今般、臨床試験成績において、バリシチニブの円形脱毛症（alopecia areata：AA）に対する有効性及び安全性が確認されたことから、承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

2.4.1　円形脱毛症の発症機序

AA は免疫特権を失った毛包を標的とした自己免疫反応による慢性の臓器特異的自己免疫疾患と考えられている（Christoph et al. 2000; Gilhar et al. 2012; Hordinsky 2013; MacLean and Tidman 2013）。毛包組織が免疫特権を失う生理学的機序については諸説あるものの、完全には理解されていない。一説として、自己免疫反応の素因を持つ患者では、毛髪の成長過程で生じる抗原に免疫原性を獲得しやすいことが報告されている（Christoph et al. 2000; Gilhar et al. 2012; Hordinsky 2013; MacLean and Tidman 2013）。

毛包は眼や精巣と同様に免疫特権を有する組織である（Paus et al. 2005）。毛包が免疫特権を失うと、自己反応性 CD8 陽性 T 細胞が毛包周囲に浸潤し、主要組織適合遺伝子複合体（Major histocompatibility complex：MHC）クラス I 及び II 抗原が増加し、炎症を誘発することにより毛包が傷害される（Islam 2015; Strazzulla et al. 2018）。

自己反応性 T 細胞の活性化はインターフェロン（IFN）γ 産生を促進する。IFNγ は MHC クラス I 及びクラス II 抗原、並びにインターロイキン（IL）-15 の産生を亢進するだけでなく、様々なサイトカイン（IL-2、IL-13、IL-23、Thymic stromal lymphopoietin［TSLP］等）の産生も促進させる（Suárez-Fariñas et al. 2015）。これらの炎症関連サイトカインの働きはいずれも JAK-シグナル伝達兼転写活性化因子（STAT）経路に依存しており、特に IFNγ は、JAK1 と JAK2 を介したシグナル伝達を行う。

自己反応性 T 細胞（NKG2D 陽性）は、IFNγ や上述の炎症関連遺伝子の発現を促進することにより脱毛を誘発すること、この脱毛は JAK の阻害により回復することが AA の動物モデルで示されている（Xing et al. 2014）。

2.4.2　バリシチニブの作用機序

Th2 関連サイトカイン及び IFNγ を調節できる化合物は AA の治療の選択肢になると考えられる。これらのサイトカインは、それぞれ対応する受容体が JAK1 及び JAK2 を介して細胞内情報伝達を行うことから、バリシチニブ投与により調整されると期待される（Xing et al. 2014、Harel et al. 2015）。

AA の動物モデルにおいて、ルキソリチニブ等により JAK1 及び JAK2 や IFNγ を薬理学的に阻害することで、AA の発症が抑制されたとの報告がある（Xing et al. 2014）。同様に、マウスモデ

ルにおいて、バリシチニブによる薬理学的な JAK1 及び JAK2 の阻害により、毛髪の成長が十分に促進された（Jabbari et al. 2015）。

臨床では、JAK 阻害薬（ルキソリチニブ及びトファシチニブ）の投与により、SALT スコアがベースラインから 50%以上改善した患者の割合は 58%～75%に達したと報告されている（Mackay-Wiggan et al. 2016; Liu et al. 2017）。また、限られた情報ではあるが、バリシチニブの I 型 IFN 関連自己炎症性疾患に対する拡大治験・人道的使用プログラム（JAGA 試験）において、バリチニブ 7 mg～11 mg を 1 日 1 回投与したとき、1 例の AA 患者に毛髪再生が報告されている（Jabbari et al. 2015）。

2.4.3 薬理試験

本申請にあたり新たな薬理試験は実施していない。

2.4.4 薬物動態試験

本申請にあたり新たな薬物動態試験は実施していない。

2.4.5 毒性試験

本申請にあたり新たな毒性試験は実施していない。

2.4.6 参考文献

Christoph T, Müller-Röver S, Audring H, Tobin DJ, Hermes B, Cotsarelis G, Rückert R, Paus R. The human hair follicle immune system: cellular composition and immune privilege. *Br J Dermatol.* 2000;142(5):862-73.

Gilhar A, Etzioni A, Paus R. Alopecia areata. *N Engl J Med.* 2012;366(16):1515-25.

Harel S, Higgins CA, Cerise JE, Dai Z, Chen JC, Clynes R, Christiano AM. Pharmacologic inhibition of JAK-STAT signaling promotes hair growth. *Sci Adv.* 2015;1(9):e1500973.

Hordinsky MK. Overview of alopecia areata. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2013;16(1):S13-5.

Islam N, Leung PS, Huntley AC, Gershwin ME. The autoimmune basis of alopecia areata: a comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2015;14(2):81-89.

Jabbari A, Dai Z, Xing L, Cerise JE, Ramot Y, Berkun Y, Sanchez GA, Goldbach-Mansky R, Christiano AM, Clynes R, Zlotogorski A. Reversal of alopecia areata following treatment with the JAK1/2 inhibitor baricitinib. *EBioMedicine.* 2015;2(4):351-5.

Liu LY, Craiglow BG, Dai F, King BA. Tofacitinib for the treatment of severe alopecia areata and variants: a study of 90 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(1):22-28.

MacLean KJ, Tidman MJ. Alopecia areata: more than skin deep. *Practitioner.* 2013;257(1764):29-32.

Mackay-Wiggan J, Jabbari A, Nguyen N, Cerise JE, Clark C, Ulerio G, Furniss M, Vaughan R, Christiano AM, Clynes R. Oral ruxolitinib induces hair regrowth in patients with moderate-tosevere alopecia areata. *JCI Insight.* 2016;1(15):e89790.

Paus R, Nickoloff BJ, Ito T. A ‘hairy’ privilege. *Trends Immunol.* 2005;26(1):32-40.

Strazzulla LC, Wang EH, Avila L, Lo Sicco K, Brinster N, Christiano AM, Shapiro J. Alopecia areata: disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(1):1-12.

Suárez-Fariñas M, Ungar B, Noda S, Shroff A, Mansouri Y, Fuentes-Duculan J, Czernik A, Zheng X, Estrada YD, Xu H, Peng X, Shemer A, Krueger JG, Lebwohl MG, Guttman-Yassky E. Alopecia areata profiling shows TH1, TH2, and IL-23 cytokine activation without parallel TH17/TH22 skewing. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1277-87.

Xing L, Dai Z, Jabbari A, Cerise JE, Higgins CA, Gong W, de Jong A, Harel S, DeStefano GM, Rothman L, Singh P, Petukhova L, Mackay-Wiggan J, Christiano AM, Clynes R. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med.* 2014;20(9):1043-9.