

総 説

アトピー性皮膚炎に対する
JAK 阻害剤アブロシチニブの開発

亀 井 数 正¹
 中 村 洸 樹¹
 藤 田 華 世²
 吉 田 瑞 樹³
 廣 瀬 智 弘¹

要 旨

アブロシチニブ（英名：abrocitinib/開発番号：PF-04965842）は、プリン骨格を持ちアデノシン三リン酸（ATP）と拮抗する低分子のヤヌスキナーゼ（Janus kinase；JAK）阻害剤である。薬理試験の結果、アブロシチニブは4つのJAKファミリーのうちJAK1を選択的に阻害することで、JAK1を介したアトピー性皮膚炎（atopic dermatitis；AD）の病態に関与する細胞内シグナル伝達を強く抑制することが明らかになった。AD患者を対象とした第Ⅱ相および第Ⅲ相臨床試験において、単剤または外用剤併用下におけるアブロシチニブ100mgまたは200mgの1日1回投与は、Investigator Global Assessment（IGA）およびEczema Area and Severity Index（EASI）を評価指標としたADの炎症、およびPeak Pruritus Numerical Rating Scale（PP-NRS）を評価指標としたADのそう痒を、プラセボと比較して有意に改善した。安全性に関しては、本剤に特徴的な有害事象である胃腸障害、頭痛、浮動性めまいを除き、既承認の他のJAK阻害剤と明らかな違いは認められなかった。アブロシチニブ（製品名：サイバインコ[®]）は、AD治療薬として2021年9月に国内における製造販売承認を取得した。

1：ファイザー株式会社 メディカルアフェアーズ部 2：ファイザーR&D合同会社 クリニカル・リサーチ統括部

3：ファイザーR&D合同会社 バイオメトリクス・データマネジメント統括部

責任著者連絡先：ファイザー株式会社 メディカルアフェアーズ部 中村洸樹

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

Tel：03-5309-7000 E-mail：Koki.Nakamura@pfizer.com

はじめに

アトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis ; AD) は、そう痒のある湿疹を主病変とし、増悪と軽快を繰り返す慢性疾患である。一般に、乳幼児期や小児期に発症し、加齢とともに寛解するが、日本における20歳代での有病率は約10%と言われている¹⁾。また、国内のレセプトデータを用いたデータベース研究²⁾によると、AD患者の平均年齢は上昇傾向にある。

ADでは、フィラグリン分子の異常などによる皮膚バリア機能障害と、免疫機能の異常が主病態とされている。ステロイド外用薬などの標準治療に加えて、T細胞機能を抑制するカルシニューリン阻害薬 (タクロリムス外用薬やシクロスポリン内服薬) が有効であることから、免疫細胞や炎症反応をターゲットとした治療戦略が考えられてきた。2018年に初の抗体医薬品であるデュピルマブが登場した後も、複数の新規治療薬の開発、上市が行われている (表1)。本稿では、Janus kinase (JAK) 阻害剤の1つとして本邦にて2021年9月に製造販売承認を取得し、同年12月に上市されたアプロシチニブについて概説する。

I JAK-STAT経路とサイトカイン

サイトカイン受容体は構造上の特徴から7種に分類されており、これらのうちI型とII型のサイトカイン受容体のシグナル伝達にJAKが関わっている。リガンドが受容体分子に結合すると、細胞内でJAKが受容体分子に結合し、そのチロシンキナーゼ活性によって、セカンドメッセンジャーである signal transducer and activator of transcription (STAT) をリン酸化する。リン酸化されたSTATは2量体となって核内へ移行し、転写因子として働き様々な遺伝子発現を調節する [図1-(a)]。

JAKにはJAK1, JAK2, JAK3およびTYK2の4つ、STATにはSTAT1~STAT6の7つ

(STAT5aとSTAT5bを含む) のアイソフォームがある。リガンド、受容体、JAK、STATに至る経路には、それぞれ固有の組み合わせがあることが知られている (表2)³⁾。また、JAK1, JAK2, TYK2は多様な細胞で発現が認められているのに対して、JAK3の発現はほぼリンパ球に限られている。

ADに関わる代表的なサイトカインであるIL-4, IL-13, IL-31, TSLPについて、図1-(b)に示す。IL-4の受容体にはtype1とtype2の2種類があり、後者はIL-13もリガンドとなる。また、IL-13の受容体には、シグナルを伝達しないデコイ受容体が別に存在する。

なお、乾癬など他の皮膚疾患で重要な働きを担うTNF α やIL-1, IL-8, IL-17, IL-33, IL-36などは、それらの受容体の下流のシグナル伝達にJAK-STAT経路を直接介さない。また、I型とII型のサイトカイン受容体のシグナル伝達にはJAK-STAT経路のみが関わっているわけではなく、一部のサイトカインではPI3K-Akt経路やMAPK-ERK経路によるシグナル伝達も関与している。

II 候補化合物のスクリーニング

ADに関わる多くのサイトカイン伝達にJAKが関与していることから、ファイザー社でもJAK阻害剤の開発が始まり、すでに上市されていたトファシチニブ (関節リウマチに対して米国で2012年に承認、本邦では2013年に承認) の構造が参考にされた。トファシチニブは、主としてJAK1とJAK3を阻害し、JAK2の阻害作用も有している。JAK2の阻害が潜在的にエリスロポエチン (EPO) やトロンボポエチン (TPO) のシグナル伝達を阻害する可能性や、ヒトにおけるJAK3欠損症が重症複合免疫不全症 (severe combined immunodeficiency ; SCID) の原因となるなどの知見、また、JAK1の阻害のみで幅広いサイトカイン伝達を阻害できることなどから、JAK1を選択

表1 ADに対する新規薬剤

ターゲット分子	物質名	
低分子化合物	内服薬	外用薬
JAK	<u>バリシチニブ</u> , <u>ウバダシチニブ</u> , <u>アプロシチニブ</u>	<u>デルゴシチニブ</u> , <u>ルキソリチニブ</u> *1, SHR0302
PDE4		ジファミラスト, ロフルミラスト, crisaborole
TRPV1		asivatrep
NK-1	tradipitant	
抗体製剤	注射薬	
IL-4Rα	デュピルマブ	
IL-13	トラロキヌマブ, レプリキズマブ	
IL-31RA	ネモリズマブ	

IL：インターロイキン，JAK：ヤヌスキナーゼ，NK：ニューロキニン，PDE：ホスホジエステラーゼ，TRPV：一過性受容体電位パニロイド

*1：AD以外の疾患に対する国内での保険適用がある。

2018年以降に国内で製造販売承認を取得した薬剤，および2021年10月時点で国内外の第Ⅲ相試験が実施されている薬剤（ClinicalTrials.govで確認できたもの）を示す。医薬品一般的名称が付けられている薬剤はカタカナで表記した。下線の薬剤は，2021年12月時点においてADに対する国内での保険適用を持つ。

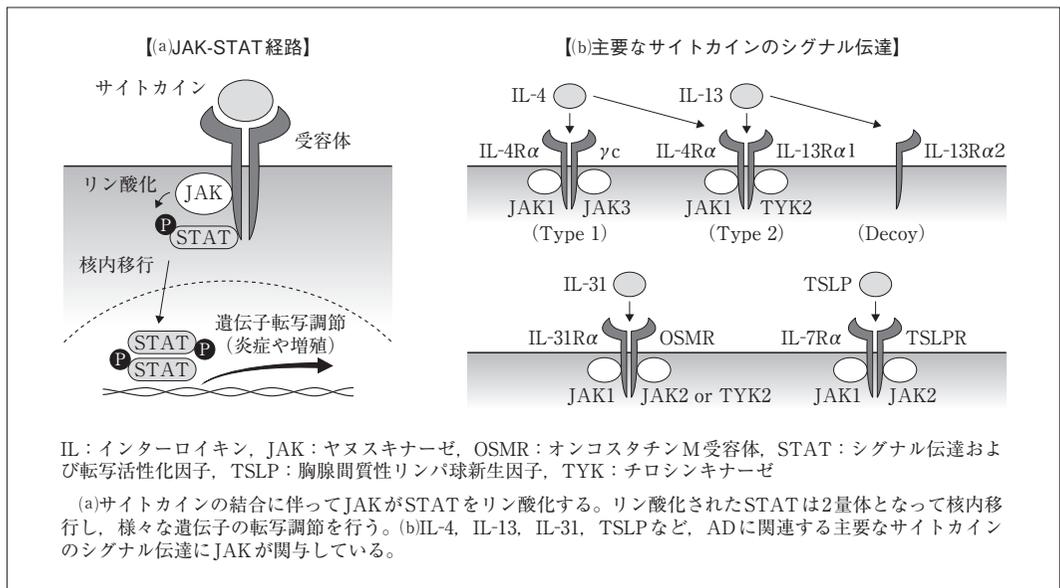


図1 JAK-STAT経路およびADに関連する主要なサイトカインのシグナル伝達

表2 JAK-STAT経路を介する主要なサイトカイン

	主要なサイトカイン	受容体の特徴	JAK	STAT
I型サイトカイン受容体				
IL-2受容体ファミリー	IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13, IL-15, IL-21, TSLP	γ_c をサブユニットとして持つ*1	JAK1/JAK3, JAK1/TYK2	STAT5, STAT6
IL-3受容体ファミリー	IL-3, IL-5, GM-CSF	β_c をサブユニットとして持つ	JAK2/JAK2	STAT5
IL-6受容体ファミリー	IL-6, IL-11, IL-27, IL-31	gp130をサブユニットとして持つ*1	JAK1*2	STAT3
IL-12/23受容体	IL-12, IL-23		JAK2/TYK2	STAT3, STAT4
ホモダイマー型受容体	EPO, TPO, GH, PRL, G-CSF	ホモダイマー	JAK2/JAK2, JAK1*2	STAT5
II型サイトカイン受容体				
IFN受容体	IFN α , IFN β , IFN γ		JAK1/TYK2, JAK1/JAK2	STAT1, STAT2
IL-10受容体ファミリー	IL-10, IL-19, IL-20, IL-22		JAK1/TYK2	STAT3

β_c ：共通 β 鎖，EPO：エリスロポエチン， γ_c ：共通 γ 鎖，G-CSF：顆粒球コロニー刺激因子，GH：成長ホルモン，GM-CSF：顆粒球単球コロニー刺激因子，IFN：インターフェロン，IL：インターロイキン，PRL：プロラクチン，TPO：トロンボポエチン，TSLP：胸腺間質性リンパ球新生因子

*1：別のサブユニットを持つ受容体も存在する（IL-4のtype2受容体，IL-31受容体，TSLP受容体など）。

*2：JAK1が主だが，JAK2やTYK2も関わる。

サイトカイン受容体は構造上の違いによって複数に分類されており，JAKがシグナル伝達に関わるサイトカインは，I型およびII型のサイトカイン受容体のリガンドとなる。例として，IL-4の受容体（type Iおよびtype IIがある）はIL-2受容体ファミリーに含まれ，さらに大きな分類としてはI型サイトカイン受容体に含まれる。

的に阻害する薬剤が目標となった。JAK1への選択性を高めつつ，水溶性を保つためにスルホニル基を導入するなどの分子改良がなされ，最終的な候補物質としてアプロシチニブ（開発コード：PF-04965842）が選ばれた〔図2-(a)]⁴⁾。トファシチニブ，アプロシチニブのいずれも，JAK分子のアデノシン三リン酸（ATP）結合部位を阻害するため，構造式中にプリン骨格を有している。

トファシチニブとアプロシチニブの各JAK分子に対するIC₅₀（50%阻害濃度）を同条件で比較すると，アプロシチニブでJAK1選択性が高まっていることがわかる〔図2-(b)]⁴⁾⁵⁾。アプロシチニブ200mgを連日内服した際の平

均血漿中濃度において，各サイトカイン伝達が阻害される割合をSTATのリン酸化から推定したグラフも示す〔図2-(c)]⁶⁾。

III アプロシチニブの開発プログラム

非臨床試験（対象：マウス，ラット，サル，ミニブタ），臨床薬理試験（対象：健康被験者，肝機能または腎機能障害を有する被験者）を実施し，さらには国内外の臨床試験11試験（対象：健康被験者，乾癬患者，もしくはAD患者）から得られた血清中アプロシチニブ濃度のデータを用いた母集団薬物動態解析も実施した⁷⁾。また，表3に示す後期第II相および第III相試

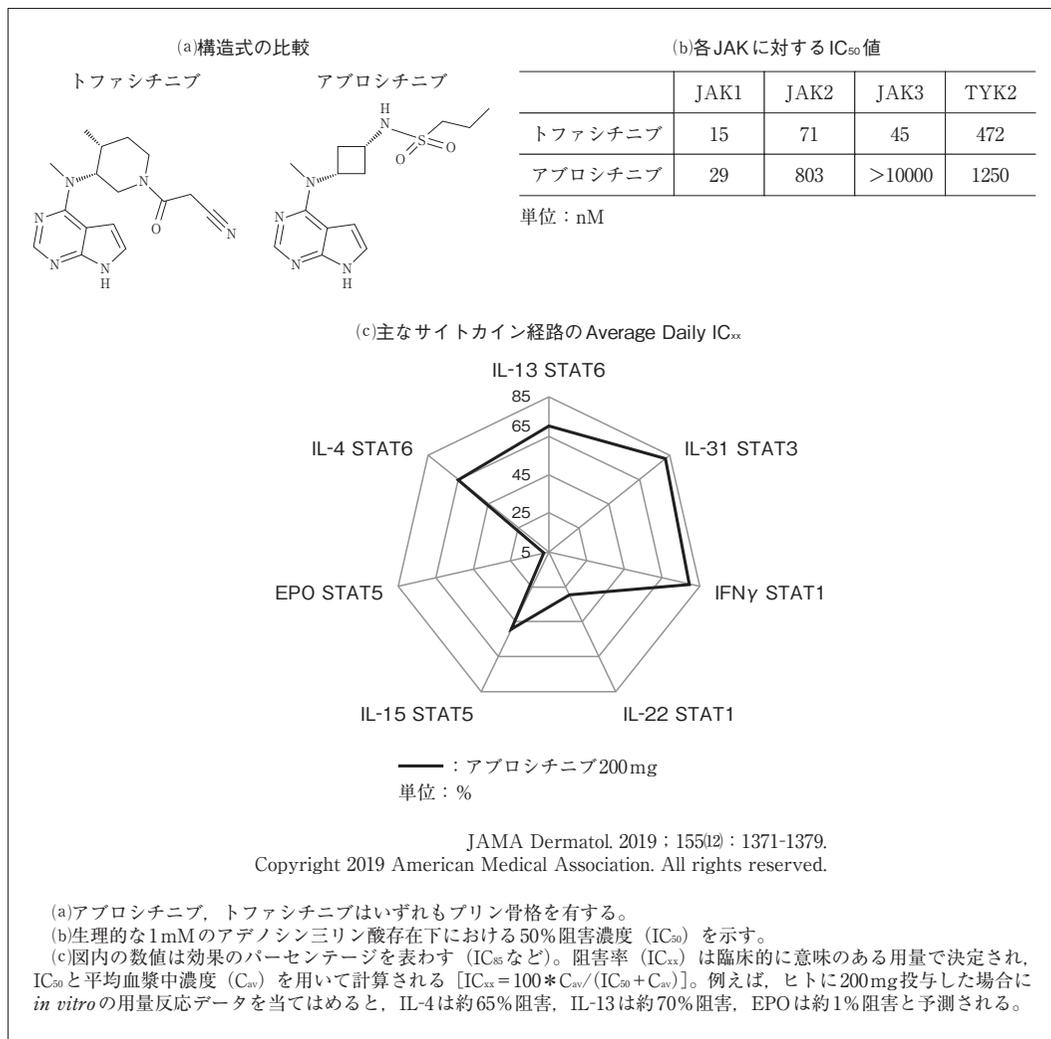


図2 トファシチニブとアプロシチニブの比較, およびアプロシチニブのサイトカイン伝達阻害割合

験を実施し、中等症から重症の成人および青少年AD患者に対するアプロシチニブの単剤投与時、ならびに外用剤併用投与時の有効性と安全性を評価した。

海外後期第Ⅱ相試験 (B7451006 試験) では、アプロシチニブの用量反応関係を評価するため、18~75歳の中症から重症のAD患者に、アプロシチニブ10mg, 30mg, 100mg, お

よび200mg 1日1回 (QD), またはプラセボを投与した⁶⁽⁸⁾。主要評価項目である12週時のIGA改善^{*1}を達成した被験者割合ではアプロシチニブの用量反応関係が認められ、100mg QD (29.6%) および200mg QD (43.8%) の両用量群はプラセボ群 (5.8%) と比較して統計学的有意差が認められた (いずれも P < 0.001)⁶⁾。一方、10mg QD および30mg QD の

*1 : IGA 改善 ; Investigator Global Assessment (IGA) スコアが0または1と判定され、かつベースライン時から2段階以上スコアが改善

表3 アプロシチニブの中等症から重症AD患者を対象とした主な臨床試験

相	試験番号 (試験名)	日本の 参画	対象年齢	症例 ^{*1} (日本人 ^{*2})	治療群	主要評価項目	試験 実施期間 ^{*3}	文献
後期 第II相	B7451006 ^{††}	×	18~75歳	269	アプロシチニブ10mg QD アプロシチニブ30mg QD アプロシチニブ100mg QD アプロシチニブ200mg QD プラセボ	12週時のIGA改善 ^{*4}	16週	6)8)
	B7451012 ^{††} (JADE MONO-1 試験)	×	12歳以上	387	アプロシチニブ100mg QD アプロシチニブ200mg QD プラセボ	12週時のIGA改善 ^{*5} 12週時のEASI-75	16週	10)
第III相	B7451013 ^{††} (JADE MONO-2 試験)	○	12歳以上	391 (44)	アプロシチニブ100mg QD アプロシチニブ200mg QD プラセボ	12週時のIGA改善 12週時のEASI-75	16週	11)
	B7451029 ^{††} (JADE COMPARE 試験)	○	18歳以上	838 (76)	アプロシチニブ100mg QD + 外用剤 ^{*6} アプロシチニブ200mg QD + 外用剤 デュピルマブ300mg ^{*7} Q2W + 外用剤 プラセボ + 外用剤	12週時のIGA改善 12週時のEASI-75	24週	12)
	B7451036 ^{††} (JADE TEEN 試験)	○	12~17歳	287 (27)	アプロシチニブ100mg QD + 外用剤 アプロシチニブ200mg QD + 外用剤 プラセボ + 外用剤	12週時のIGA改善 12週時のEASI-75	16週	13)
	B7451014 [*] (JADE REGIMEN 試験)	×	12歳以上	1233	アプロシチニブ200mg QD → 200mg QD アプロシチニブ200mg QD → 100mg QD アプロシチニブ200mg QD → プラセボ	12週から52週までの改善の 消失 (再燃までの時間) ^{*8}	56週	14)
後期 第III相	B7451050 (JADE DARE 試験)	×	18歳以上	728 ^{*9}	アプロシチニブ200mg QD + 外用剤 デュピルマブ300mg Q2W + 外用剤	2週時のPP-NRSA ^{*10} 4週時のEASI-90 ^{*11}	30週	-
第III相	B7451015 [†] (JADE EXTEND 試験)	○	12歳以上	3000 ^{*9}	アプロシチニブ100mg QD ± 外用剤 ^{*12} アプロシチニブ200mg ± 外用剤	安全性の評価 ^{*13}	治療期間1: 92週 治療期間2: 被験者によつ て異なる ^{*14}	-

第II相	B7451037 (JADE MOA 試験)	×	18歳以上	51 ^{*9}	アプロシチニブ100mg QD アプロシチニブ200mg QD プラセボ	12週時、皮膚の病変部位、 非病変部位における、アト ピー性皮膚炎のバイオマー カーのベータスラインからの 変化量	20週 —
------	---------------------------	---	-------	------------------	--	---	----------

QD：1日1回、Q2W：2週間ごとに1回（デュピルマブは初回600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与）

- *1：各治療群に無作為に割り付けた被験者数
- *2：日本の施設で登録された被験者
- *3：4週間の追跡調査期間を含む
- *4：Investigator's Global Assessment (IGA) スコアが0または1と判定され、かつベータスライン時から2段階以上スコアが改善
- *5：Eczema Area and Severity Index (EASI) スコアのベータスライン時からの75%以上の改善
- *6：皮膚病変に対し、ステロイド外用剤 [medium- or low-potency (American Academy of Dermatology)によるランク] を1日1回使用した。ステロイド外用剤が適さない場合は、皮膚の薄い部位へのカルシニューリン阻害外用薬の使用を許可した
- *7：初回投与量は600mg、2週目以降は300mg
- *8：12週時からのEASIスコアの50%以上の悪化、かつIGAスコアの2段階以上の悪化
- *9：目標症例数
- *10：Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) スコアのベータスライン時から4ポイント以上の改善
- *11：EASIスコアのベータスライン時から90%以上の改善
- *12：治験責任医師の判断で外用剤の使用が可能
- *13：有害事象の発現頻度、重篤な有害事象および中止に至った有害事象の発現頻度、臨床検査値異常の発現頻度ならびに臨床検査値、心電図測定値およびバイタルサインのベータスライン時からの変化量
- *14：少なくとも2024年まで（青少年治験参加者は、18歳に達するまで、または2024年までのいずれか遅い時点まで）

[†]：アプロシチニブの安全性評価として、審査報告書において主要併合データに含まれた試験
*：アプロシチニブの安全性評価として、審査報告書において全曝露併合データに含まれた試験（データカットオフ日：2020年7月24日）

両用量群は有意差が認められなかった。また、重要な副次評価項目であるEASIスコアのベースラインからの変化率においても同様の結果であった。また、12週間の投与期間後に4週間の追跡調査期間を設けて安全性を評価したところ、いずれの用量でも概ね安全で良好な忍容性を示したことから、臨床的に有意な差が認められた100mg QDおよび200mg QDの用量を用いて、国際共同第Ⅲ相試験を実施した。

本邦においては、第Ⅰ相試験（B7451001試験）で日本人健康成人における安全性、忍容性および薬物動態を確認した⁹⁾。本試験の成績、ならびに上述した母集団薬物動態解析の結果に基づき、日本人と外国人でアプロシチニブの薬物動態に明らかな違いは認められないと考えられた。また、日本と海外でADの診断基準、ならびに治療体系に大きな違いがないと考えられるため、日本を含めた国際共同試験を実施して臨床データパッケージを構築し、日本人AD患者の有効性および安全性を評価することは可能と考えられ、日本も表3に示す4試験に参画した。

Ⅳ 臨床的有効性の概要

1. 第Ⅲ相単剤投与試験

アプロシチニブ単剤投与時の有効性と安全性を評価するため、同一試験デザインで2つの臨床試験〔B7451012試験（JADE MONO-1）¹⁰⁾とB7451013試験（JADE MONO-2）¹¹⁾〕を実施し、日本はB7451013試験に参画した。いずれの試験も12歳以上の中等症から重症のAD患者が対象であり、2つの主要評価項目（12週時のIGA改善およびEASI-75^{*2}達成被験者割合）を達成し、アプロシチニブ投与群（100mg

QDおよび200mg QD）はプラセボ投与群より統計学的に有意に高い有効性を示した（図3）。

2. 第Ⅲ相併用投与試験

外用剤併用時のアプロシチニブの有効性と安全性を評価するため、18歳以上の中等症から重症のAD患者を対象としたB7451029試験（JADE COMPARE）¹²⁾、および12～17歳を対象としたB7451036試験（JADE TEEN）¹³⁾を実施し、日本は両試験に参画した。いずれの試験においても2つの主要評価項目（12週時のIGA改善およびEASI-75達成被験者割合）を達成し、アプロシチニブ投与群（100mg QDおよび200mg QD）はプラセボ投与群より統計学的に有意に高い有効性を示した（図3）。

B7451029試験では、実薬対照群としてデュピルマブ投与群を設定した。重要な副次評価項目の1つである2週時のPP-NRS4^{*3}達成被験者割合について、アプロシチニブ200mg QD群はプラセボ群およびデュピルマブ群と比較して統計学的に有意なそう痒の改善が認められ、かつアプロシチニブは早期に痒みを軽減できる可能性が見いだされた（図4）。また、デュピルマブの効果が十分に発揮されると考えられる16週時におけるIGA改善達成被験者割合は、プラセボ群12.9%に対し、アプロシチニブ100mg QD群34.8%、200mg QD群47.5%、デュピルマブ群38.8%であった¹²⁾。同様に、16週時のEASI-75達成被験者割合はプラセボ群30.6%に対し、アプロシチニブ100mg QD群60.3%、200mg QD群71.0%、デュピルマブ群65.5%であった。本試験の知見を踏まえ、アプロシチニブ200mg QD群とデュピルマブ群の直接比較試験であるB7451050試験（JADE DARE）を実施中である（ClinicalTrials.gov：NCT04345367）。

*2：EASI-75；Eczema Area and Severity Index（EASI）スコアのベースライン時から75%以上の改善

*3：PP-NRS4；Peak Pruritus Numerical Rating Scale（PP-NRS）スコアのベースライン時から4ポイント以上の改善

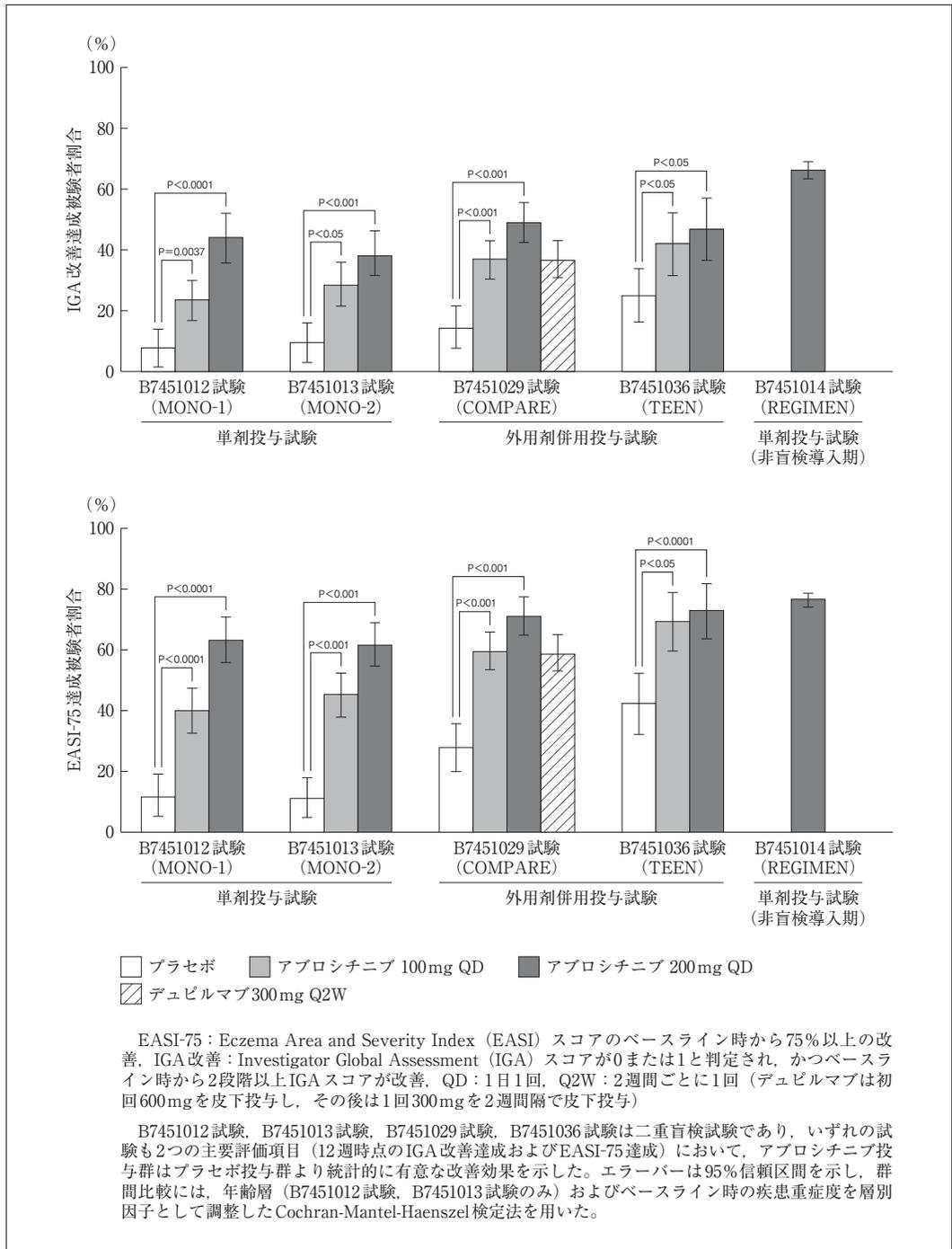


図3 アプロシチニブの国際共同第Ⅲ相試験における12週時のIGA改善およびEASI-75達成被験者割合

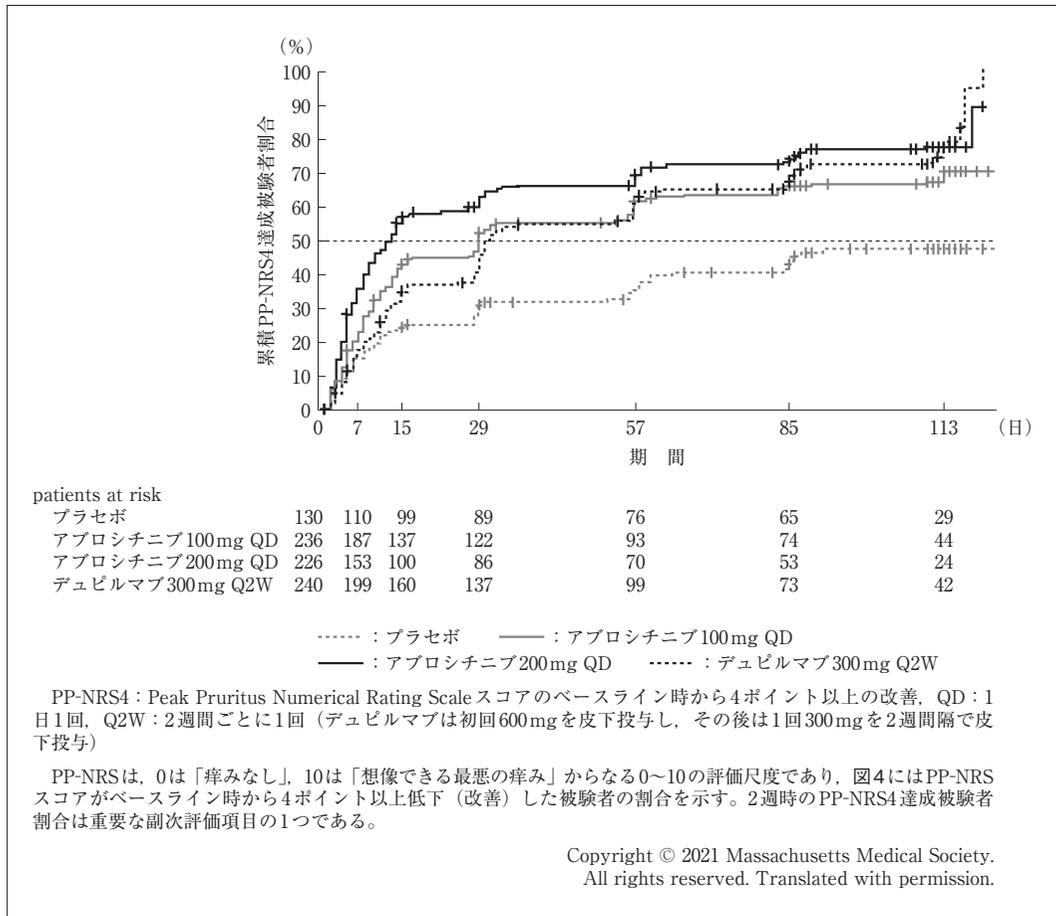


図4 B7451029試験 (JADE COMPARE) におけるPP-NRS4達成被験者割合

3. 第Ⅲ相無作為化治療中止試験

B7451014試験 (JADE REGIMEN)¹⁴⁾は, アプロシチニブの効果の持続性を検討することを目的として実施した。アプロシチニブの効果が認められた被験者を組み入れるため, 12週間の非盲検導入期間を設け, 全被験者にアプロシチニブ200mg QDを投与した。その結果, 12週時に被験者の65.9%がIGA改善, 75.6%がEASI-75を達成した (図3)。IGA改善とEASI-75の両方を達成した798例について, アプロシチニブ200mg QD (治療継続) 群,

100mg QD (減量) 群, もしくはプラセボ (休薬) 群のいずれかに無作為に割り付け, 40週間の盲検投与期間を設けた。40週後に治療効果が消失*4した被験者の割合は, アプロシチニブ200mg QD治療継続群で18.9%, 100mg QDへの減量群で42.6%, プラセボ投与の休薬群で80.9%であり, アプロシチニブの治療を継続することにより, 多くの被験者で治療効果が持続することが示された (図5)。

4. 第Ⅲ相長期投与試験

アプロシチニブ長期投与時の有効性と安

*4 : EASIスコアが12週時より50%以上悪化, かつIGAスコアが2以上の状態

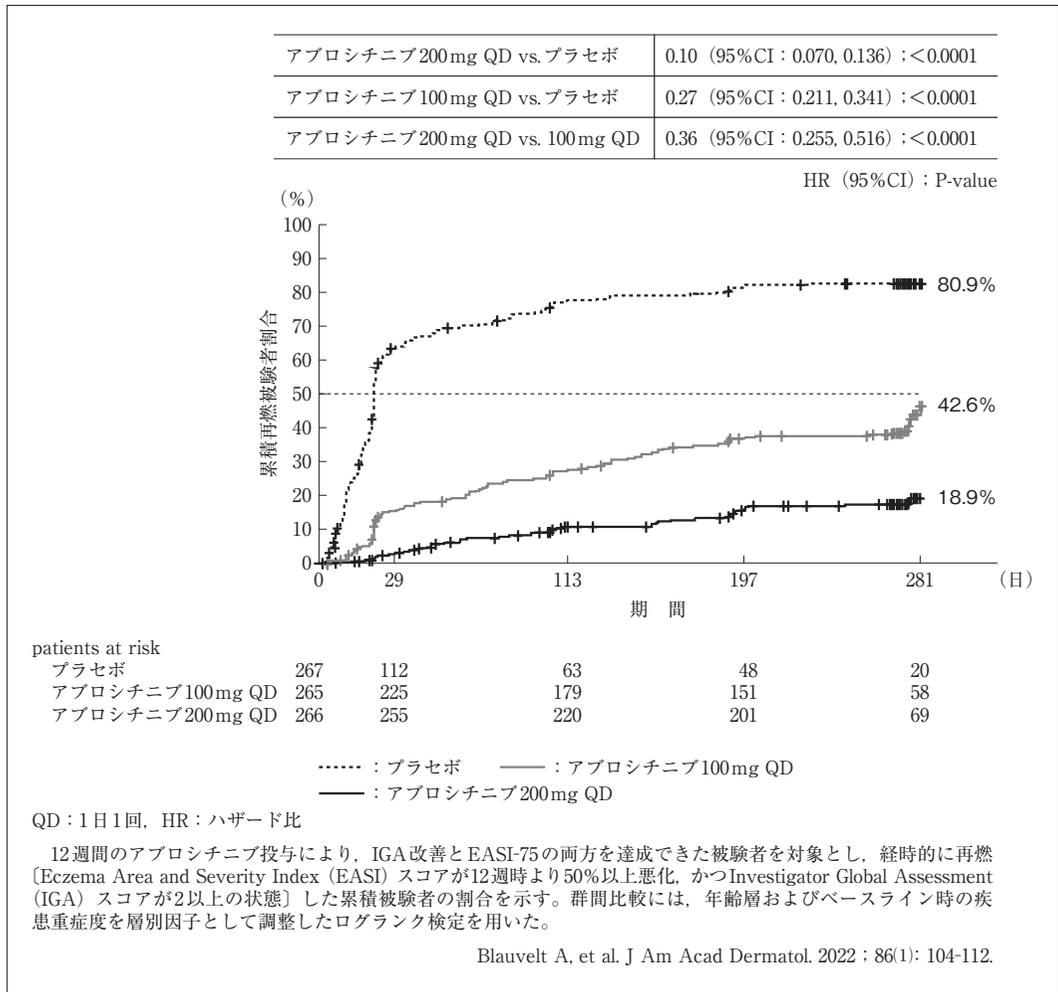


図5 B7451014試験 (JADE REGIMEN) におけるアプロシチニブの治療効果が消失するまでの期間

全性を評価するため, B7451015試験 (JADE EXTEND) を現在実施中である (ClinicalTrials.gov : NCT03422822)。各JADE試験の投与期間をすべて完了した被験者に加えて, B7451014試験の非盲検導入期を完了した被験者のうち盲検投与期間に組み入れられなかった被験者, ならびに盲検投与期間中に治療効果が消失^{*4}し, レスキュー治療が完了した被験者も組み入れ対象としている。

V 臨床的安全性の概要

アプロシチニブの承認申請時の審査において, 安全性の検討のために主要併合データおよび全曝露併合データの2つが定義され解析に用いられた。主要併合データは, 同用量のアプロシチニブ, 同様の投与期間 (12~16週間), 同様の対象患者集団および安全性評価を行ったプラセボ対照試験を併合したものである。アプロシチニブ群とプラセボ群で比較的良好に見られる有害事象について比較し, 最

表4 アプロシチニブの安全性の概要

	主要併合データ (プラセボ対照試験)			全曝露併合データ ^{*2}	
	100mg QD群	200mg QD群	プラセボ群	100mg QD群	200mg QD群
全体集団					
例数	703	684	438	1023	2105
総曝露期間 ^{*1}	170.8	168.5	100.3	849.9	1238.9
全有害事象	425 (60.5) 248.9	462 (67.5) 274.1	238 (54.3) 237.3	747 (73.0) 87.9	1547 (73.5) 124.9
重篤な有害事象	19 (2.7) 11.1	12 (1.8) 7.1	13 (3.0) 13.0	57 (5.6) 6.7	88 (4.2) 7.1
中止に至った有害事象	34 (4.8) 19.9	34 (5.0) 20.2	33 (7.5) 32.9	93 (9.1) 10.9	177 (8.4) 14.3
副作用	162 (23.0) 94.9	232 (33.9) 137.7	79 (18.0) 78.8	307 (30.0) 36.1	924 (43.9) 74.6
死亡	1 (0.1) 0.6	0 0	0 0	1 (0.1) 0.1	2 (0.1) 0.2

上段：例数（%），下段：総曝露期間で調整した100人・年当たりの発現例数

*1：総曝露期間は、投与期間の総和として算出した。

*2：データカットオフ日：2020年7月24日

初の12~16週間という比較的短期の投与期間中に、どの事象が用量依存性を示すか等を確認する目的で設定した。一方、全曝露併合データは、1回以上アプロシチニブの投与を受けたすべての被験者が含まれており、悪性腫瘍、主要心血管障害イベント、重篤な感染症など注目すべき有害事象の発現率につき、用量別に比較的長期にわたって確認する等の目的で設定した（表3の[†]および[‡]を参照）。

主要併合データにおいては、プラセボ群と比較してアプロシチニブ群で有害事象および副作用（有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できない事象）の発現率が高く、さらにアプロシチニブ100mg QD群と比較して200mg QD群で高い傾向が示唆された。全曝露併合データにおいては、重篤な有害事象および中止に至った有害事象の発現について、用量間で明らかな差は認められなかったものの、副作用の発現率は100mg QD群と比較して200mg QD群で高い傾向が示唆された

（表4）⁷⁾。なお、100mg QD群で1例（突然死）、200mg QD群で3例（COVID-19感染および胃腺癌、心不全）の死亡が認められたが、いずれも治験責任医師よって治験薬との関連はないと判断された。なお、このうち胃腺癌の被験者については、治験中止から8カ月後に報告され、有害事象収集の定義に合致しないため、発現率の集計には含まれなかった。

承認審査では、臨床試験における有害事象の発現状況、アプロシチニブの薬理作用および既承認のJAK阻害剤で報告されている安全性プロファイル等を踏まえ、アプロシチニブ投与に関連する可能性がある有害事象（表5）について、重点的に検討が行われた⁷⁾。帯状疱疹、単純ヘルペス、ざ瘡関連事象、脂質異常症、貧血、好中球減少、リンパ球減少、血小板減少、クレアチンキナーゼ上昇、肝障害の発現率は、プラセボ群と比較してアプロシチニブ群で高く、用量依存性が認められた。悪性腫瘍、リンパ腫、消化管穿孔、間質性肺

表5 アプロシチニブ投与に関連する可能性のある有害事象の発現状況

	主要併合データ (プラセボ対照試験)			全曝露併合データ**	
	100mg QD群	200mg QD群	プラセボ群	100mg QD群	200mg QD群
例数 (総曝露期間*)	703 (170.8)	684 (168.5)	438 (100.3)	1023 (849.9)	2105 (1238.9)
注目すべき有害事象					
感染症	245 (34.9) 168.8	238 (34.8) 165.0	120 (27.4) 131.6	488 (47.7) 92.1	908 (43.1) 120.1
重篤な感染症	6 (0.9) 3.3	2 (0.3) 1.1	2 (0.5) 1.8	19 (1.9) 2.2	27 (1.3) 2.1
帯状疱疹	4 (0.6) 2.2	8 (1.2) 4.5	0 0	18 (1.8) 2.1	54 (2.6) 4.3
単純ヘルペス	20 (2.8) 11.2	29 (4.2) 16.5	6 (1.4) 5.5	60 (5.9) 7.1	134 (6.4) 11.1
皮膚感染症	37 (5.3) 21.0	35 (5.1) 20.1	16 (3.7) 14.8	96 (9.4) 11.8	199 (9.5) 16.8
ざ瘡関連事象	13 (1.8) 7.2	36 (5.3) 20.8	1 (0.2) 0.9	42 (4.1) 4.9	158 (7.5) 13.1
非黒色腫皮膚癌	0 0	1 (0.1) 0.6	0 0	3 (0.3) 0.3	4 (0.2) 0.3
悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌を除く)	0 0	0 0	0 0	1 (0.1) 0.1	2 (0.1) 0.2
リンパ腫	0 0	0 0	0 0	1 (0.1) 0.1	0 0
胃腸障害	95 (13.5) 58.4	157 (23.0) 107.7	34 (7.8) 32.5	164 (16.0) 21.5	568 (27.0) 59.0
悪心	44 (6.3) 25.6	103 (15.1) 66.0	8 (1.8) 7.4	61 (6.0) 7.3	333 (15.8) 30.7
嘔吐	13 (1.8) 7.2	24 (3.5) 13.7	2 (0.5) 1.8	25 (2.4) 2.9	79 (3.8) 6.3
上腹部痛	4 (0.6) 2.2	15 (2.2) 8.5	0 0	11 (1.1) 1.3	59 (2.8) 4.7
消化管穿孔	1 (0.1) 0.6	0 0	0 0	2 (0.2) 0.2	1 (<0.1) 0.1
頭痛	40 (5.7) 23.1	54 (7.9) 32.2	19 (4.3) 17.7	62 (6.1) 7.5	197 (9.4) 16.7
浮動性めまい	11 (1.6) 6.1	23 (3.4) 13.2	4 (0.9) 3.7	18 (1.8) 2.1	64 (3.0) 5.1
間質性肺疾患	1 (0.1) 0.6	0 0	0 0	1 (0.1) 0.1	0 0

(表つづく)

(表5 アプロシチニブ投与に関連する可能性のある有害事象の発現状況のつづき)

	主要併合データ (プラセボ対照試験)			全曝露併合データ*2	
	100mg QD群	200mg QD群	プラセボ群	100mg QD群	200mg QD群
脂質異常症	3 (0.4) 1.7	9 (1.3) 5.1	1 (0.2) 0.9	14 (1.4) 1.6	47 (2.2) 3.7
主要心血管イベント	1 (0.1) 0.6	0 0	0 0	1 (0.1) 0.1	3 (0.1) 0.2
その他の心血管系イベント	1 (0.1) 0.6	0 0	0 0	2 (0.2) 0.2	0 0
静脈血栓塞栓症	0 0	0 0	0 0	0 0	6 (0.3) 0.5
貧血	2 (0.3) 1.1	9 (1.3) 5.1	0 0	7 (0.7) 0.8	60 (2.9) 4.8
好中球減少	1 (0.1) 0.6	4 (0.6) 2.2	0 0	1 (0.1) 0.1	15 (0.7) 1.2
リンパ球減少	1 (0.1) 0.6	4 (0.6) 2.2	0 0	5 (0.5) 0.6	27 (1.3) 2.1
血小板減少	1 (0.1) 0.6	13 (1.9) 7.4	0 0	2 (0.2) 0.2	51 (2.4) 4.1
汎血球減少	1 (0.1) 0.6	0 0	0 0	1 (0.1) 0.1	2 (0.1) 0.2
クレアチンキナーゼ上昇	15 (2.1) 8.4	20 (2.9) 11.4	4 (0.9) 3.6	45 (4.4) 5.3	93 (4.4) 7.5
横紋筋融解症/ ミオパチー	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (<0.1) <0.1
肝障害	7 (1.0) 3.9	7 (1.0) 3.9	3 (0.7) 2.7	24 (2.3) 2.8	57 (2.7) 4.5
腎障害	1 (0.1) 0.6	0 0	0 0	3 (0.3) 0.1	5 (0.2) 0.4
うつ病または 自殺/自傷行為	2 (0.3) 1.1	4 (0.6) 2.2	1 (0.2) 0.9	13 (1.3) 1.5	28 (1.3) 2.2

上段：例数（%），下段：総曝露期間で調整した100人・年当たりの発現例数

*1：注目すべき有害事象の総曝露期間は、最初のイベント発現までの期間（イベントが発現しなかった症例はリスク期間）の総和として算出した。

*2：データカットオフ日；2020年7月24日

疾患，主要心血管イベントおよびその他の心血管系イベント，静脈血栓塞栓症，汎血球減少については，発現率は低いものの，アプロシチニブ群のみに発現が認められた。これらは既承認の他のJAK阻害剤でも報告されている事象であり，ADに適応を有するバリシチ

ニブでの発現状況と明らかに異なる傾向は認められなかった。また，アプロシチニブ群に特徴的な事象として，胃腸障害（悪心，嘔吐，上腹部痛），頭痛，浮動性めまいの発現率がプラセボ群と比較して高く，用量依存性が認められた。

表6 医薬品リスク管理計画における安全性検討事項および有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ 静脈血栓塞栓症 ・ 重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む） ・ 帯状疱疹 ・ 消化管穿孔 ・ B型肝炎ウイルスの再活性化 ・ 間質性肺炎 ・ 好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少、血小板数減少 ・ 肝機能障害 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 悪性腫瘍 ・ 横紋筋融解症、ミオパチー ・ 心血管系事象 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

以上の安全性プロファイルより、アプロシチニブは既存のJAK阻害剤と同様の注意喚起および安全対策を講じることでリスク管理可能と判断された。

VI アプロシチニブの承認

アプロシチニブは、既存治療で効果不十分なADの治療薬として、2021年9月27日に承認された。通常、成人および12歳以上の小児には、アプロシチニブとして100mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて200mgを1日1回投与することができる⁷⁾。

症例数の限られた治験では確認しきれないリスクがアプロシチニブには認められ、すでに承認されている他のJAK阻害剤で確認された有害事象がアプロシチニブ投与患者においても発現する可能性を踏まえて、医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan；RMP）は策定された（表6⁷⁾。なお、RMPは、「開発」「審査」「市販後」の一連のリスク管理を1つにまとめた文書であり、医療関係者と市販後のリスク管理の内容を広く共有することで、市販後の安全対策の一層の充実強化が図られることが期待されている。

RMPにおける追加の医薬品安全性監視活動の一環として、特定使用成績調査が計画されている（表7）。一般に特定使用成績調査とは、実臨床下で小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害または肝機能障害を有する者、医薬品を長期に使用する者、その他医薬品を使用する者の条件を定めて行う調査である。アプロシチニブの場合、12歳以上の小児および成人AD患者を対象に、観察期間を最低2年間（投与期間が2年を超える場合は調査期間終了まで最長3年間追跡）、目標例数を1200例（青少年の目標例数は60例以上とし、可能な限り120例登録）とし、使用実態下における長期投与時の安全性および有効性を評価予定である⁷⁾。

まとめ

アプロシチニブ（製品名：サイバインコ[®]）は英国に続き、本邦で2021年9月に「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎」を効能・効果として承認され、同年12月に世界に先駆けて本邦で実臨床での使用が始まった。本剤もADに適応を持つ他のJAK阻害剤と同様に、厚生労働省によって最適使用推進ガイドライ

表7 特定使用成績調査計画

目的	使用実態下における本剤長期投与時の安全性および有効性の把握
調査方法	中央登録方式
対象患者	アトピー性皮膚炎患者
観察期間	2年間（投与期間が2年を超える場合は、調査期間終了まで最長3年間追跡）
予定症例数	1200例（安全性解析対象症例として）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性検討事項：表6に記載された重要な特定されたリスクおよび重要な潜在的リスク ・患者背景（年齢、体重、アトピー性皮膚炎の重症度、罹病期間、既往歴・合併症、腎機能障害の程度等） ・本剤の投与状況 ・アトピー性皮膚炎に対する前治療歴 ・併用薬剤、併用療法 ・臨床検査 ・有害事象 ・有効性評価

ンが作成されている。今後、特定使用成績調査により実臨床下での安全性・有効性が評価され、AD治療薬としてのアプロシチニブの知見が蓄積していくものと期待される。

2020年から2021年にかけて、アプロシチニブと同じ経口JAK阻害剤であるバリシチニブ、ウパダシチニブ、外用JAK阻害剤であるデルゴシチニブ、PDE4阻害薬のジファミラスト、また2018年にはIL-4R α 阻害薬のデュピルマブも承認されており、本邦では6種類の分子標的薬がAD治療薬として承認に至った。これらの薬剤がAD治療に貢献し、患者の生活の質を改善することを期待したい。

<謝辞>

アプロシチニブの臨床試験に参加されたすべての患者様とご家族の皆様、医療関係者やスタッフの皆様にご感謝を申し上げます。また、本総説の作成に助言を頂いたファイザーR&D合同会社の中村普幸氏にご感謝を申し上げます。

利益相反

本総説の作成には、ファイザー株式会社およびファイザーR&D合同会社が関与し、投稿に関する費用はファイザー株式会社が負担した。亀井数正、

中村洸樹および廣瀬智弘はファイザー株式会社の社員である。藤田華世および吉田瑞樹はファイザーR&D合同会社の社員である。

引用文献

- 1) Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2020. *Allergol Int.* 2020 ; **69**(3) : 356-369.
- 2) Kamei K, Saeki H, Tsuchiya T, et al. Real-world treatment patterns of patients with atopic dermatitis in Japan : Analysis of the JMDC Claims Database. *J Cutan Immunol Allergy.* 2021 ; **4** : 109-119.
- 3) Morris R, Kershaw NJ, Babon JJ. The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway. *Protein Sci.* 2018 ; **27**(12) : 1984-2009.
- 4) Vazquez ML, Kaila N, Strohbach JW, et al. Identification of N- [cis-3- [Methyl (7H-pyrrolo [2,3-d] pyrimidin-4-yl) amino] cyclobutyl] propane-1-sulfonamide (PF-04965842) : A Selective JAK1 Clinical Candidate for the Treatment of Autoimmune Diseases. *J Med Chem.* 2018 ; **61**(3) : 1130-1152.
- 5) Dowty ME, Lin TH, Jesson MI, et al. Janus

- kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis demonstrate similar profiles of in vitro cytokine receptor inhibition. *Pharmacol Res Perspect.* 2019 ; 7(6) : e00537.
- 6) Gooderham MJ, Forman SB, Bissonnette R, et al. Efficacy and Safety of Oral Janus Kinase 1 Inhibitor Abrocitinib for Patients With Atopic Dermatitis : A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2019 ; 155(12) : 1371-1379.
 - 7) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. サイバインコ錠 審査報告書. 令和3年8月26日. https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20211011001/672212000_30300AMX00443_A100_1.pdf
 - 8) Simpson EL, Wollenberg A, Bissonnette R, et al. Patient-Reported Symptoms and Disease Impacts in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis : Results From a Phase 2b Study With Abrocitinib. *Dermatitis.* 2021 ; 32(1S) : S53-S61.
 - 9) Peeva E, Hodge MR, Kieras E, et al. Evaluation of a Janus kinase 1 inhibitor, PF-04965842, in healthy subjects : A phase I, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study. *Br J Clin Pharmacol.* 2018 ; 84(8) : 1776-1788.
 - 10) Simpson EL, Sinclair R, Forman S, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1) : a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020 ; 396(10246) : 255-266.
 - 11) Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis : A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020 ; 156(8) : 863-873.
 - 12) Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, et al. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2021 ; 384(12) : 1101-1112.
 - 13) Eichenfield LF, Flohr C, Sidbury R, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Combination With Topical Therapy in Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis : The JADE TEEN Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2021 ; 157(10) : 1165-1173.
 - 14) Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, et al. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis : Results from the JAK1 Atopic Dermatitis Efficacy and Safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2022 ; 86(1) : 104-112.

Clinical Development of Janus Kinase Inhibitor Abrocitinib for Atopic Dermatitis

Kazumasa Kamei¹, Kouki Nakamura¹, Kayo Fujita²,
Mizuki Yoshida³ and Tomohiro Hirose¹

1 : Medical Affairs, Pfizer Japan Inc.

2 : Clinical Research, Pfizer R&D Japan G.K.

3 : Biometrics & Data Management, Pfizer R&D Japan G.K.

Corresponding author : Kouki Nakamura
Medical Affairs, Pfizer Japan Inc.
3-22-7 Yoyogi, Shibuya-ku, Tokyo 151-8589

Abstract

Abrocitinib (development number : PF-04965842) is a small molecule purine-analogue which act as an adenosine triphosphate (ATP)-competitive inhibitor of Janus kinase (JAK). Pharmacological studies showed that abrocitinib selectively inhibited JAK1 among the four JAK family members and thus inhibited the JAK1 signaling pathway which is involved in the immune response of atopic dermatitis (AD). In phase II and III clinical trials, once-daily 100mg or 200mg of abrocitinib, either monotherapy or in combination with topical agents, significantly improved both inflammation [Investigator Global Assessment (IGA) and Eczema Area and Severity Index (EASI) scores] and pruritus [Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) score] of AD. Except for some adverse events including gastrointestinal disorders, headache, and dizziness, safety profile of abrocitinib was similar to other JAK inhibitors. Abrocitinib (CIBINQO®) was approved for AD treatment in September 2021 in Japan.

(受理日 : 2022年2月15日)