

デルゴシチニブ

第2部 CTDの概要（サマリー） 2.6 非臨床試験の概要文及び概要表 2.6.1 緒言

日本たばこ産業株式会社

目次

2.6.1 緒言.....	3
---------------	---

2.6.1 緒言

デルゴシチニブ（化学名：3-[(3*S*,4*R*)-3-Methyl-6-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-yl]-3-oxopropanenitrile）は、日本たばこ産業株式会社においてヒト JAK1, JAK2, JAK3 及び Tyk2 に対する阻害活性を指標として見出された新規 JAK 阻害薬である。デルゴシチニブは JAK/STAT 経路を活性化するすべてのサイトカインシグナル伝達を阻害する。このことより、各種サイトカイン刺激により誘発される T 細胞, B 細胞, マスト細胞及び単球の活性化を抑制する。また、ラット皮膚炎モデルにおいて、デルゴシチニブ軟膏は経皮投与により炎症を抑制する。さらに、デルゴシチニブは低下した皮膚バリア機能を改善し、IL-31 が誘発するそう痒を抑制する。

これらの事実からデルゴシチニブ軟膏は、JAK ファミリーが病態形成に関与すると考えられるアトピー性皮膚炎の主要病因（「免疫学的異常」, 「皮膚バリア機能異常」及び「そう痒」）を一剤で改善し得る、新規外用剤となることが期待される。

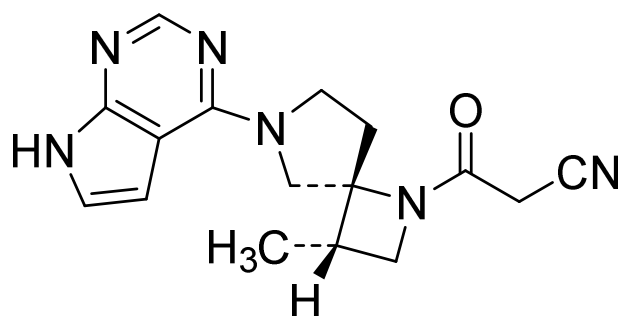


図 1 デルゴシチニブの化学構造式

表 1 デルゴシチニブの製造販売承認申請の概要

申請区分	医療用医薬品, 新有効成分含有医薬品
販売名	コレクチム軟膏 0.5%
一般名	デルゴシチニブ (英名: Delgocitinib)
含量	1 g 中にデルゴシチニブを 5 mg 含有する
効能・効果	アトピー性皮膚炎
用法・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 5 g までとする。

デルゴシチニブ

- 第 2 部 CTD の概要（サマリー）
- 2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
 - 2.6.2 薬理試験の概要文

日本たばこ産業株式会社

目次

略号及び用語の定義一覧	4
2.6.2 薬理試験の概要文	7
2.6.2.1 まとめ	7
2.6.2.2 効力を裏付ける試験	10
2.6.2.2.1 <i>In Vitro</i> 作用	10
2.6.2.2.2 <i>In Vivo</i> 作用	16
2.6.2.3 副次的薬理試験	20
2.6.2.3.1 非特異的作用	20
2.6.2.4 安全性薬理試験	22
2.6.2.4.1 中枢神経系	22
2.6.2.4.2 心血管系	22
2.6.2.4.3 呼吸系	24
2.6.2.4.4 胃腸管系	25
2.6.2.4.5 腎／泌尿器系	25
2.6.2.4.6 その他の試験系	25
2.6.2.5 代謝物，光学異性体及び不純物の薬理作用	25
2.6.2.6 薬力学的薬物相互作用	25
2.6.2.7 考察及び結論	26
2.6.2.8 図表	28
2.6.2.9 参考文献	28

表目次

表 1	JAK ファミリーのキナーゼ活性に対するデルゴシチニブの阻害作用	10
表 2	各種サイトカインシグナル伝達に対するデルゴシチニブの阻害作用	11
表 3	IL-2 による T 細胞の活性化に対するデルゴシチニブの作用	11
表 4	IL-21 による B 細胞の活性化に対するデルゴシチニブの作用	12
表 5	IL-4 によるマスト細胞の活性化に対するデルゴシチニブの作用	12
表 6	GM-CSF による単球の活性化に対するデルゴシチニブの作用	13
表 7	サイトカイン非添加条件における線維芽細胞の増殖に対するデルゴシチニブの作用	13
表 8	ラット DNCB 反復塗布誘発皮膚炎モデルにおける病理組織学的変化に対する本剤の作用（スコア）	18
表 9	各種受容体に対するデルゴシチニブの作用	20
表 10	各種酵素に対するデルゴシチニブの作用	20
表 11	各種キナーゼ活性に対するデルゴシチニブの作用	21

表 12	サイトカインシグナルに関与する JAK ファミリーのキナーゼ.....	26
------	-------------------------------------	----

図目次

図 1	角化細胞のバリア機能関連分子発現低下に対するデルゴシチニブの作用.....	15
図 2	ラット DNCB 反復塗布誘発皮膚炎モデルにおける耳介腫脹に対する本剤の作用.....	17
図 3	ラット DNCB 反復塗布誘発皮膚炎モデルにおける病理組織学的変化に対する本剤の作用（代表例の顕微鏡写真）.....	18
図 4	マウス IL-31 誘発搔破行動に対するデルゴシチニブの作用.....	19

略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
AD	Atopic dermatitis, アトピー性皮膚炎
ATP	Adenosine triphosphate, アデノシン三リン酸
Abl	Product of abl proto-oncogene
Aurora-A	Aurora-A kinase, オーロラキナーゼ A
BN ラット	Brown Norway ラット
CD40	Cluster of differentiation 40, CD40 抗原
CDK	Cyclin-dependent protein kinase, サイクリン依存性プロテインキナーゼ
CF	Coronary flow, 冠灌流量
CHK1	Checkpoint kinase-1, チェックポイントキナーゼ-1
CK2	Casein kinase-2, カゼインキナーゼ-2
c-Kit	Product of c-kit proto-oncogene
ConA	Concanavalin A, コンカナバリン A
COX-1	Cyclooxygenase-1, シクロオキシゲナーゼ-1
c-RAF	Cellular product of raf proto-oncogene
CSK	C-terminal Src kinase, c-Src キナーゼ
cSRC	Cellular product of Src oncogene
DMSO	Dimethyl sulfoxide, ジメチルスルホキシド
DNCB	2, 4-dinitrochlorobenzene, 2, 4-ジニトロクロロベンゼン
EGFR	Epidermal growth factor receptor, 上皮成長因子受容体
EPO	Erythropoietin, エリスロポエチン
FGFR	Fibroblast growth factor receptor, 線維芽細胞増殖因子受容体
Flt	Fms-like tyrosine kinase, Fms 様チロシンキナーゼ
Fyn	Product of fyn proto-oncogene
GH	Growth hormone, 成長ホルモン
GLP	Good Laboratory Practice, 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準
GM-CSF	Granulocyte macrophage colony-stimulating factor, 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
GSK3 β	Glycogen synthase kinase-3 β , グリコーゲン合成キナーゼ-3 β
HEK293 細胞	Human embryonic kidney cells 293, ヒト胎児腎細胞 293
hERG	Human ether-a-go-go related gene, ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
IC ₅₀	50% inhibitory concentration, 50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, 医薬品規制調和国際会議
IFN	Interferon, インターフェロン
Ig	Immunoglobulin, 免疫グロブリン
IGF-1R	Insulin-like growth factor-1 receptor, インスリン様増殖因子-1 受容体
IKK β	I κ B kinase β , I κ B キナーゼ β
IL	Interleukin, インターロイキン
IR	Insulin receptor, インスリン受容体
JAK	Janus kinase, ヤヌスキナーゼ
JNK	c-Jun-N-terminal kinase, c-Jun-N 末端キナーゼ

略号及び用語	定義
K _{ATP}	ATP-sensitive potassium channel, ATP感受性カリウムチャンネル
KCl	Potassium chloride, 塩化カリウム
KDR	Kinase insert domain receptor
K _i	Inhibition constant, 阻害定数
Lck	Lymphocyte kinase, Lck キナーゼ
LPS	Lipopolysaccharide, リポポリ多糖
LVDP	Left ventricular developed pressure, 左心室脈圧
LVdP/dt max	Maximum first derivative of left ventricular pressure, 左心室圧一次微分最大値
LVdP/dt min	Minimum first derivative of left ventricular pressure, 左心室圧一次微分最小値
LVEDP	Left ventricular end-diastolic pressure, 左心室拡張末期圧
LVP	Left ventricular pressure, 左心室最大圧
Lyn	Lck/Yes-related tyrosine kinase, Lyn キナーゼ
MAPK2	Mitogen-activated protein kinase-2, マイトジェン活性化プロテインキナーゼ-2
MAPKAP-K2	MAPK-activated protein kinase-2
MC	Methylcellulose, メチルセルロース
MEK1	MAPK/ERK kinase-1, MAP キナーゼキナーゼ-1
Met	Product of met proto-oncogene
MSK1	Mitogen- and stress-activated protein kinase-1
mRNA	Messenger ribonucleic acid, 伝令リボ核酸
NO	Nitric oxide, 一酸化窒素
p70S6K	p70 ribosomal protein S6 kinase, 70-kDa リボソーム S6 キナーゼ
PDGFR α	Platelet-derived growth factor receptor α , 血小板由来成長因子受容体 α
PDGFR β	Platelet-derived growth factor receptor β , 血小板由来成長因子受容体 β
PK1	3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1
PHA	Phytohemagglutinin, フィトヘマグルチニン
Phe	Phenylephrine, フェニレフリン
PKA	3':5'-AMP-dependent protein kinase, サイクリック AMP 依存性タンパク質キナーゼ
PKB α	Protein kinase B α , プロテインキナーゼ B α
PKC	Protein kinase C, プロテインキナーゼ C
Plk1	Polo-like kinase-1, polo 様キナーゼ-1
PMA	Phorbol 12-myristate 13-acetate, ホルボルミリスレートアセテート
QTc	Corrected QT interval, 補正 QT 間隔
ROCK-II	Rho-associated kinase-II, Rho 関連キナーゼ-II
SAPK	Stress-activated protein kinase, ストレス活性化プロテインキナーゼ
SD 系ラット	Sprague-Dawley 系ラット
SGK	Serum- and glucocorticoid-induced protein kinase, 血清及びグルココルチコイド誘導プロテインキナーゼ
STAT	Signal transducer and activator of transcription, シグナル伝達性転写因子
Syk	Splenic tyrosine kinase, 脾臓チロシンキナーゼ

略号及び用語	定義
Tie2	Tyrosine kinase with Ig- and EGF-homology domains-2
TNF	Tumor necrosis factor, 腫瘍壊死因子
TPO	Thrombopoietin, 血小板産生因子
Tyk2	Tyrosine kinase 2, チロシンキナーゼ 2
ZAP-70	70kDa TCR ζ-chain-associated protein

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

すべての薬理試験はデルゴシチニブ又はデルゴシチニブ軟膏（以下、本剤）を用いて行った。*In vivo* 試験は、マウス、ラット又はイヌを用いて経皮又は経口投与により評価した。

In vitro 試験においては、デルゴシチニブを使用し、添加媒体には DMSO を用いた。*In vivo* 試験においては、デルゴシチニブ又は本剤を使用し、デルゴシチニブを使用した場合の経口投与媒体には 0.5% MC 水溶液を、経皮投与媒体には 5% DMSO/95%アセトン溶液を用いた。

薬理試験成績の要約を以下に示す。

効力を裏付ける試験成績

In Vitro 作用

試験項目		n	結果			
JAK に対する作用	酵素阻害様式	3	Lineweaver-Burk プロット解析 Ki (nmol/L)	[γ - ³³ P]ATP	JAK1	ATP 競合阻害 2.08 ± 0.32
					JAK2	ATP 競合阻害 1.71 ± 0.05
					JAK3	ATP 競合阻害 5.45 ± 0.33
					Tyk2	ATP 競合阻害 13.9 ± 1.1
	酵素阻害作用	3	IC ₅₀ (nmol/L)	[γ - ³³ P]ATP	JAK1	2.80 ± 0.61
					JAK2	2.64 ± 0.22
					JAK3	12.5 ± 0.3
					Tyk2	57.8 ± 9.4
サイトカインシグナル伝達に対する作用	STAT リン酸化	3	IC ₅₀ (nmol/L)	IL-2 刺激	39.6 ± 9.0	
				IL-6 刺激	32.5 ± 14.5	
				IL-23 刺激	84.3 ± 11.3	
				IFN- α 刺激	18.1 ± 2.6	
				GM-CSF 刺激	304 ± 22	
免疫細胞及び炎症細胞に対する作用	T 細胞増殖	3	IC ₅₀ (nmol/L)	IL-2 刺激	ヒト	8.9 ± 3.6
				IL-2 刺激	ラット	15.3 ± 5.4
				IL-2 刺激	マウス	10.9 ± 1.5
	B 細胞増殖	3	IC ₅₀ (nmol/L)	IL-21 刺激	49.2 ± 5.6	
	マスト細胞炎症性サイトカイン産生	3	IC ₅₀ (nmol/L)	IL-4 刺激	IL-13 産生	135 ± 24
	単球炎症性サイトカイン産生	3	IC ₅₀ (nmol/L)	GM-CSF 刺激	TNF- α 産生	277 ± 146
	線維芽細胞増殖	1	IC ₅₀ (nmol/L)	サイトカイン刺激なし	>10,000	
角化細胞に対する作用	皮膚バリア機能関連分子 mRNA 発現	3	評価濃度： 10, 100, 1000 nmol/L	IL-4/IL-13 刺激	フィラグリン	低下抑制
					ロリクリン	低下抑制

In Vivo 作用

試験項目	動物	n	投与量/投与経路	結果
DNCB 反復塗布誘発皮膚炎モデルにおける作用				
耳介腫脹に対する作用				
病理組織学的変化（表皮肥厚，表皮の細胞間浮腫及び真皮の炎症性細胞浸潤）に対する作用	BN ラット	8-9	0.03%, 0.3%, 3%本剤/経皮，21 日間反復	0.3%より抑制
IL-31 誘発搔破行動に対する作用				
搔破行動に対する作用	C57BL/6J マウス	16	0.03%, 0.3%, 3%デルゴシチニブ/経皮，単回	0.3%より抑制

副次的薬理試験成績

非特異的作用

試験項目	n	結果	
各種受容体及び酵素に対する作用	2 IC ₅₀ (nmol/L)	各種受容体結合 (23 種)	>10,000
		各種酵素活性 (5 種)	>10,000
他のキナーゼ活性に対する作用	2 IC ₅₀ (nmol/L)	ROCK-II	141
		その他キナーゼ (49 種)	>1000

安全性薬理試験成績

試験項目	n	投与経路	用量	GLP	結果
中枢神経系					
Irwin 変法：一般症状及び行動 (ラット, 雄)	6	経口	3, 10, 30 (mg/kg)	適用	3 mg/kg：作用なし 10, 30 mg/kg：皮膚の赤色化（投与 0.5～2 時間後）
心血管系					
ホールセルクランプ法：hERG 電流 (hERG 導入 HEK293 細胞)	5	<i>in vitro</i>	3, 10, 30 (μ mol/L)	適用	3 μ mol/L：作用なし 10, 30 μ mol/L：4.7%及び 10.4% 阻害
テレメトリー法：血圧（収縮期血圧, 拡張期血圧及び平均血圧），心拍数, 心電図（PQ 間隔, QRS 群持続時間, QT 間隔及び QTc） (イヌ, 雄)	4	経口	0.3, 1, 3 (mg/kg)	適用	0.3, 1 mg/kg：作用なし 3 mg/kg：血圧低下傾向, 心拍数 増加（投与 0.5～2 時間後）
観血法：血圧（収縮期血圧, 拡張期血圧及び平均血圧），心拍数 (ラット, 雄)	6	経口	3, 10, 30 (mg/kg)	非適用	3, 10 mg/kg：作用なし 30 mg/kg：血圧低下, 心拍数増加 (投与 0.5～2 時間後)
マグヌス法：血管平滑筋収縮（Phe 及び KCl 惹起収縮） (摘出大動脈, ラット, 雄)	5	<i>in vitro</i>	1, 3, 10, 30 (μ mol/L)	非適用	Phe 及び KCl 惹起収縮を可逆的に弛緩 IC ₅₀ 値：3.6 (Phe) 及び 3.5 μ mol/L (KCl)
ランゲンドルフ法：心拍数, 左心室 圧（LVP, LVEDP, LVDP）, LVdP/dt max 及び LVdP/dt min, CF (摘出心臓, ラット, 雄)	4	<i>in vitro</i>	3, 30 (μ mol/L)	非適用	心拍数, LVP, LVEDP, LVDP, LVdP/dt max, LVdP/dt min に対 する作用なし 30 μ mol/L で CF 増加
呼吸系					
テレメトリー法及び血液ガス分析： 呼吸数, 酸素分圧, 炭酸ガス分圧, ヘモグロビン酸素飽和度 (イヌ, 雄)	4	経口	0.3, 1, 3 (mg/kg)	適用	作用なし
胃腸管系					
胃腸管内輸送能：炭末輸送 (ラット, 雄)	10	経口	3, 10, 30 (mg/kg)	非適用	3, 10 mg/kg：作用なし 30 mg/kg：抑制
腎／泌尿器系					
尿量・尿中電解質（Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ ） 排泄 (ラット, 雄)	6	経口	3, 10, 30 (mg/kg)	非適用	3, 10 mg/kg：作用なし 30 mg/kg：K ⁺ 排泄量の増加

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 *In Vitro* 作用

2.6.2.2.1.1 JAK 及びサイトカインシグナル伝達に対する作用

(1) JAK に対する作用 [Report/Study Number: JTE052-PH-001/ B052EN01]

(評価資料：CTD4.2.1.1-1)

JAK ファミリーのキナーゼ活性に対するデルゴシチニブの阻害様式及び阻害作用について検討した。

酵素源として組換えヒト JAK1, JAK2, JAK3 及び Tyk2 精製酵素 (キナーゼドメイン) を、基質として合成ペプチド基質及び $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ を用いて、デルゴシチニブ存在下で酵素反応を行った。

Lineweaver-Burk プロットを用いた解析において、ヒト JAK1, JAK2, JAK3 及び Tyk2 に対するデルゴシチニブの阻害様式は ATP 競合阻害であった。また、デルゴシチニブのヒト JAK1, JAK2, JAK3 及び Tyk2 に対する K_i 値はそれぞれ 2.08, 1.71, 5.45 及び 13.9 nmol/L であり、 IC_{50} 値はそれぞれ 2.80, 2.64, 12.5 及び 57.8 nmol/L であった (表 1)。

以上より、デルゴシチニブはヒト JAK1, JAK2, JAK3 及び Tyk2 をいずれも ATP 競合的に阻害することが確認された。

表 1 JAK ファミリーのキナーゼ活性に対するデルゴシチニブの阻害作用

酵素	K_i 値 (nmol/L)	IC_{50} 値 (nmol/L)
JAK1	2.08 ± 0.32	2.80 ± 0.61
JAK2	1.71 ± 0.05	2.64 ± 0.22
JAK3	5.45 ± 0.33	12.5 ± 0.3
Tyk2	13.9 ± 1.1	57.8 ± 9.4

平均値±標準誤差 (n=3)

デルゴシチニブ：1-64 nmol/L (K_i 値算出時) 又は 0.1-1000 nmol/L (IC_{50} 値算出時)

(2) サイトカインシグナル伝達に対する作用 [Report/Study Number: JTE052-PH-002/ B052SG01, JTE052-PH-003/ B052SG01]

(評価資料：CTD4.2.1.1-2, 4.2.1.1-3)

サイトカインシグナル伝達に対するデルゴシチニブの阻害作用について検討した。

JAK ファミリーのキナーゼはサイトカインがその生理活性を発揮するために必須の分子であり、サイトカイン受容体直下に 5 種の組み合わせで存在し¹、サイトカインのシグナル伝達に關与する。ヒト末梢血由来単核球を用いて、各種サイトカイン (IL-2, IL-6, IL-23, IFN- α 及び GM-CSF) 刺激により誘導される STAT² のリン酸化に対するデルゴシチニブの作用について評価した。

¹ JAK1/JAK2, JAK1/Tyk2, JAK1/JAK3, JAK2/Tyk2 又は JAK2/JAK2 の 5 種の組み合わせでサイトカイン受容体に会合する。実験に用いた IL-2, IL-6, IL-23, IFN- α 及び GM-CSF の受容体には、それぞれ JAK1/JAK3, JAK1/JAK2, JAK2/Tyk2, JAK1/Tyk2 及び JAK2/JAK2 が会合する。

² サイトカインシグナルにおいて、JAK ファミリーキナーゼの下流に存在するシグナル伝達分子

デルゴシチニブは、IL-2、IL-6、IL-23、IFN- α 及び GM-CSF により誘導される STAT のリン酸化を添加濃度の増加に応じて阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 39.6、32.5、84.3、18.1 及び 304 nmol/L であった (表 2)。

以上より、デルゴシチニブは JAK ファミリーのキナーゼが関与するすべてのサイトカインシグナル伝達を阻害することが示唆された。

表 2 各種サイトカインシグナル伝達に対するデルゴシチニブの阻害作用

刺激	関与する JAK	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
IL-2	JAK1 / JAK3	39.6 ± 9.0
IL-6	JAK1 / JAK2	32.5 ± 14.5
IL-23	JAK2 / Tyk2	84.3 ± 11.3
IFN- α	JAK1 / Tyk2	18.1 ± 2.6
GM-CSF	JAK2 / JAK2	304 ± 22

平均値 ± 標準誤差 (n = 3)
デルゴシチニブ : 1-10,000 nmol/L

2.6.2.2.1.2 免疫細胞及び炎症細胞に対する作用

(1) T 細胞の活性化に対する作用 [Report/Study Number: JTE052-PH-004/■B052HT01, JTE052-PH-006/■B052RT01, JTE052-PH-005/■B052MT01]

(評価資料 : CTD4.2.1.1-4, 4.2.1.1-5, 4.2.1.1-6)

サイトカインにより誘発されるヒト、ラット及びマウス T 細胞の活性化に対するデルゴシチニブの作用について検討した。

ヒト末梢血より単離後 PHA 存在下で培養した T 細胞、ラット脾細胞を ConA 及び PMA 存在下で培養して得た T 細胞、及びマウス脾臓より単離後 PHA 存在下で培養した T 細胞を用いて³、IL-2 刺激により誘導される細胞増殖に対するデルゴシチニブの作用について評価した。

デルゴシチニブは、ヒト、ラット及びマウスの T 細胞において、いずれの細胞増殖も添加濃度の増加に応じて抑制し、その IC₅₀ 値はそれぞれ 8.9、15.3 及び 10.9 nmol/L であった (表 3)。

以上より、デルゴシチニブはサイトカインにより誘発されるヒト、ラット及びマウス T 細胞の活性化を抑制し、その抑制作用に種差はないことが確認された。

表 3 IL-2 による T 細胞の活性化に対するデルゴシチニブの作用

種	測定項目	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
ヒト	細胞増殖	8.9 ± 3.6
ラット	細胞増殖	15.3 ± 5.4
マウス	細胞増殖	10.9 ± 1.5

平均値 ± 標準誤差 (n = 3)
デルゴシチニブ : 1-300 nmol/L

³ PHA, ConA 及び PMA はいずれもマイトジェンであり、T 細胞の IL-2 に対する応答を増強する。

(2) B 細胞の活性化に対する作用 [Report/Study Number: JTE052-PH-007/ B052HB01]

(評価資料：CTD4.2.1.1-7)

サイトカインにより誘発される B 細胞の活性化に対するデルゴシチニブの作用について検討した。

ヒト末梢血より単離した B 細胞を用いて、抗 CD40 抗体存在下、IL-21 刺激により誘導される細胞増殖に対するデルゴシチニブの作用について評価した。

デルゴシチニブは細胞増殖を添加濃度の増加に応じて抑制し、その IC₅₀ 値は、49.2 nmol/L であった (表 4)。

以上より、デルゴシチニブはサイトカインにより誘発される B 細胞の活性化を抑制することが確認された。

表 4 IL-21 による B 細胞の活性化に対するデルゴシチニブの作用

測定項目	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
細胞増殖	49.2 ± 5.6

平均値 ± 標準誤差 (n = 3)

デルゴシチニブ：1-10,000 nmol/L

(3) マスト細胞の活性化に対する作用 [Report/Study Number: JTE052-PH-024/ B052HH01]

(評価資料：CTD4.2.1.1-8)

サイトカインにより誘発されるマスト細胞の活性化に対するデルゴシチニブの作用について検討した。

IL-4 刺激によるヒト臍帯血由来マスト細胞活性化に対するデルゴシチニブの作用について、IgE 架橋刺激による炎症性サイトカイン (IL-13) 産生を指標に評価した。

デルゴシチニブは添加濃度の増加に応じて IL-13 産生を抑制し、IC₅₀ 値は 135 nmol/L であった (表 5)。

以上より、デルゴシチニブはサイトカインにより誘発されるマスト細胞の活性化を抑制することが確認された。

表 5 IL-4 によるマスト細胞の活性化に対するデルゴシチニブの作用

測定項目	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
IL-13 産生	135 ± 24

平均値 ± 標準誤差 (n = 3)

デルゴシチニブ：10-1000 nmol/L

(4) 単球の活性化に対する作用 [Report/Study Number: JTE052-PH-008/ B052HM01]

(評価資料：CTD4.2.1.1-9)

サイトカインにより誘発される単球の活性化に対するデルゴシチニブの作用について検討した。ヒト末梢血より単離した単球を用いて、LPS 存在下で GM-CSF 刺激により誘導される炎症性サイトカイン産生に対するデルゴシチニブの作用について、TNF- α 産生を指標に評価した。

デルゴシチニブは添加濃度の増加に応じて TNF- α 産生を抑制し、IC₅₀ 値は、277 nmol/L であった (表 6)。

以上より、デルゴシチニブはサイトカインにより誘発される単球の活性化を抑制することが確認された。

表 6 GM-CSF による単球の活性化に対するデルゴシチニブの作用

測定項目	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
TNF- α 産生	277 \pm 146

平均値 \pm 標準誤差 (n = 3)
デルゴシチニブ : 1-10,000 nmol/L

(5) 線維芽細胞の増殖に対する作用 [Report/Study Number: JTE052-PH-009/ B052HF01]

(評価資料：CTD4.2.1.1-10)

サイトカインに依存しない細胞増殖に対するデルゴシチニブの作用について検討した。

正常ヒト肺線維芽細胞を用いて、サイトカイン非添加条件における細胞増殖に対するデルゴシチニブの作用について評価した。

デルゴシチニブは 10,000 nmol/L の濃度まで正常ヒト肺線維芽細胞の細胞増殖を 50% 以上抑制しなかった (表 7)。

以上より、デルゴシチニブはサイトカイン非添加条件における線維芽細胞の増殖に対して影響を及ぼさないことが確認された。

表 7 サイトカイン非添加条件における線維芽細胞の増殖に対するデルゴシチニブの作用

測定項目	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
細胞増殖	>10,000

n = 1
デルゴシチニブ : 100-10,000 nmol/L

2.6.2.2.1.3 角化細胞に対する作用

(1) 皮膚バリア機能関連分子の発現に対する作用 [Report/Study Number: JTE052-PH-023/B052HK01]

(評価資料：CTD4.2.1.1-11)

サイトカインにより誘発される角化細胞の皮膚バリア機能関連分子の発現低下に対するデルゴシチニブの作用について検討した。

ヒト表皮角化細胞を用いて、IL-4 及び IL-13 刺激により低下するフィラグリン及びロリクリン⁴ mRNA 発現に対するデルゴシチニブの作用について評価した。

デルゴシチニブは添加濃度の増加に応じて、IL-4 及び IL-13 刺激によるフィラグリン及びロリクリン mRNA 発現低下を抑制した (図 1)。対照物質として用いたプレドニゾロンは、フィラグリン及びロリクリン mRNA 発現低下を抑制しなかった (図 1)。

以上より、デルゴシチニブは角化細胞におけるサイトカイン刺激による皮膚バリア機能関連分子の発現低下を抑制することが確認された。

⁴ フィラグリン：角化細胞内でケラチン繊維の重合に関与するとともに、フィラグリン分解物が天然保湿因子として皮膚バリア機能に重要な役割を果たす。ロリクリン：皮膚バリア機能に重要な役割を果たす角化細胞の細胞膜を裏打ちする。

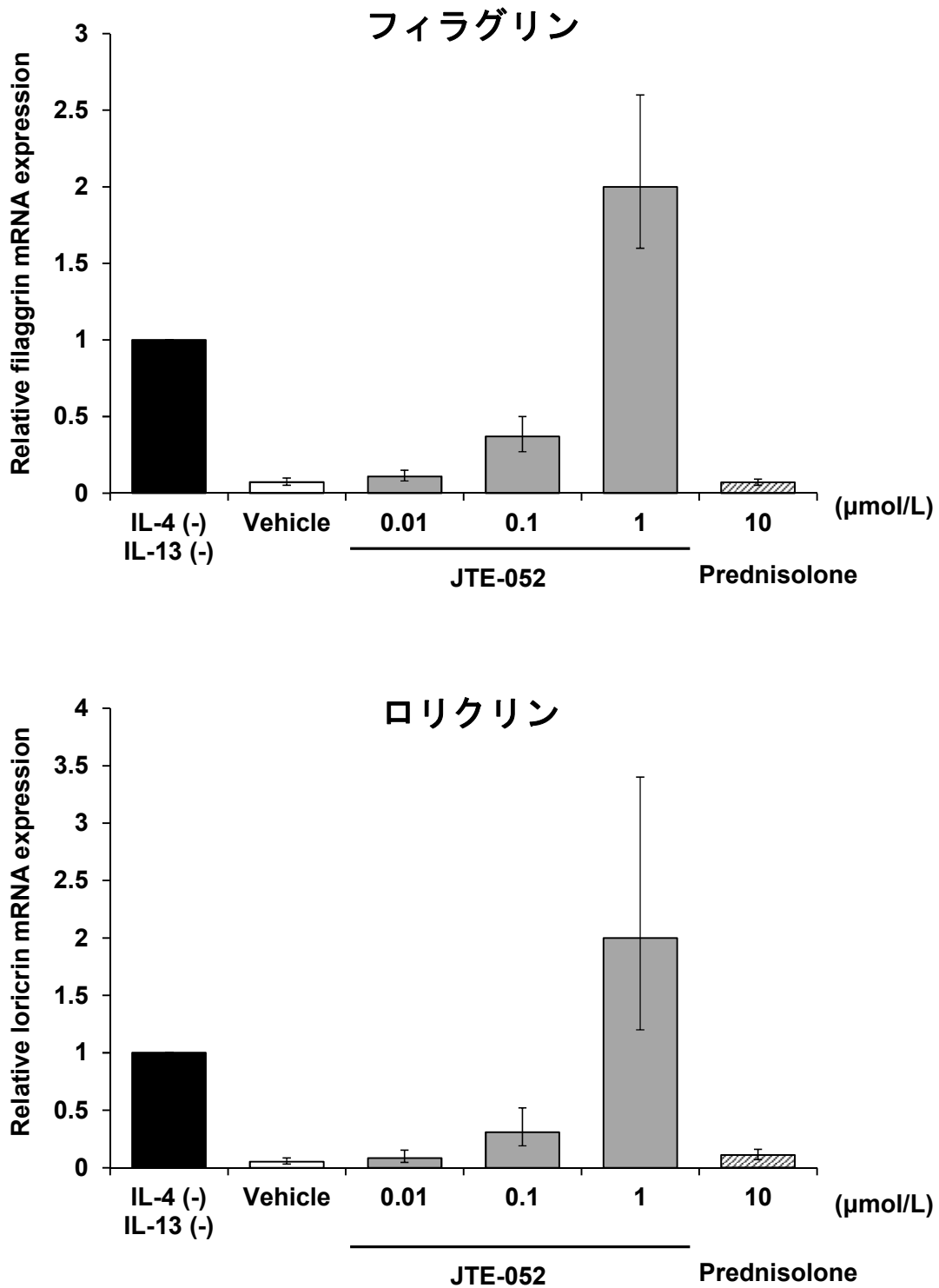


図 1 角化細胞のバリア機能関連分子発現低下に対するデルゴシチニブの作用

平均値±標準誤差 (n=3)

JTE-052 : デルゴシチニブ

2.6.2.2.2 *In Vivo* 作用

2.6.2.2.2.1 皮膚炎に対する作用

(1) ラット DNCB 反復塗布誘発皮膚炎モデルにおける作用 [Report/Study Number: JTE052-PH-016/■B052RH01]

(評価資料：CTD4.2.1.1-12)

ラット DNCB 反復塗布誘発皮膚炎モデルにおいて、本剤を反復経皮投与した際の皮膚炎症に対する作用について検討した。

雄性 BN ラットの両耳介表裏に、0.5% DNCB を 1 日目より週 3 回、計 9 回塗布した (1, 3, 7, 9, 12, 14, 16, 19 及び 21 日目)。本剤 (0.03%, 0.3% 及び 3%) 又はプラセボを 1 日目から 21 日目まで 1 日 1 回左耳介表裏に 10 μ L ずつ反復経皮投与した。対照物質としてタクロリムス軟膏 0.1% を 1 日目から 21 日目まで 1 日 1 回左耳介表裏に 10 μ L ずつ反復経皮投与した。初回 DNCB 塗布の前日及び各 DNCB 塗布 6 時間後の左耳介厚を測定し、初回 DNCB 塗布の前日からの変化量 (耳介腫脹) を算出した。また、21 日目の耳介厚測定後に左耳介を採取し、病理組織学的検査を行った。耳介腫脹と病理組織学的変化を指標として、本剤の皮膚炎症に対する作用を評価した。

本剤は濃度の増加に応じて耳介腫脹を抑制し、その作用は 0.3% 以上の濃度で有意であった (図 2)。また、本剤は濃度の増加に応じて皮膚の病理組織学的変化 (表皮肥厚、表皮の細胞間浮腫及び真皮の炎症性細胞浸潤) を抑制した (図 3, 表 8)。タクロリムス軟膏 0.1% は耳介腫脹を有意に抑制し、皮膚の病理組織学的変化を抑制した。

以上より、ラット DNCB 反復塗布誘発皮膚炎モデルにおいて、本剤は 0.3% 以上の濃度で皮膚の炎症を抑制することが確認された。

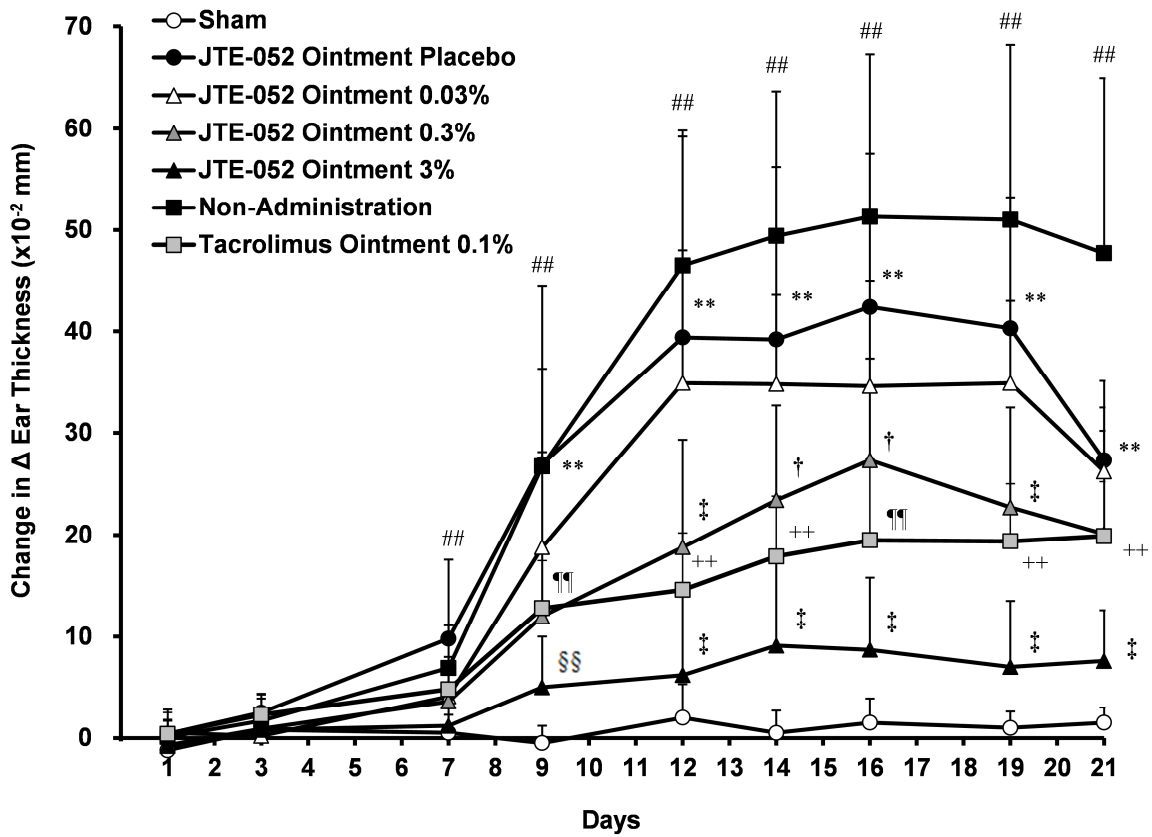


図 2 ラット DNCB 反復塗布誘発皮膚炎モデルにおける耳介腫脹に対する本剤の作用

平均値+標準偏差 (n=9, 本剤 0.03%群 Day21 : n=8)

JTE-052 Ointment : 本剤

JTE-052 Ointment Placebo : プラセボ

Tacrolimus Ointment : タクロリムス軟膏

以下の検定を閉手順で実施した。

1. Sham 群 vs. 無投与群
##: p < 0.01 (Aspin-Welch t-test)
2. 無投与群 vs. タクロリムス軟膏 0.1%群
†††: p < 0.01 (Student's t-test), ††: p < 0.01 (Aspin-Welch t-test)
3. Sham 群 vs. プラセボ群
** : p < 0.01 (Aspin-Welch t-test)
4. プラセボ群 vs. 本剤群
†, ‡: p < 0.05, p < 0.01 (Dunnett's test), §§: p < 0.01 (Steel test)

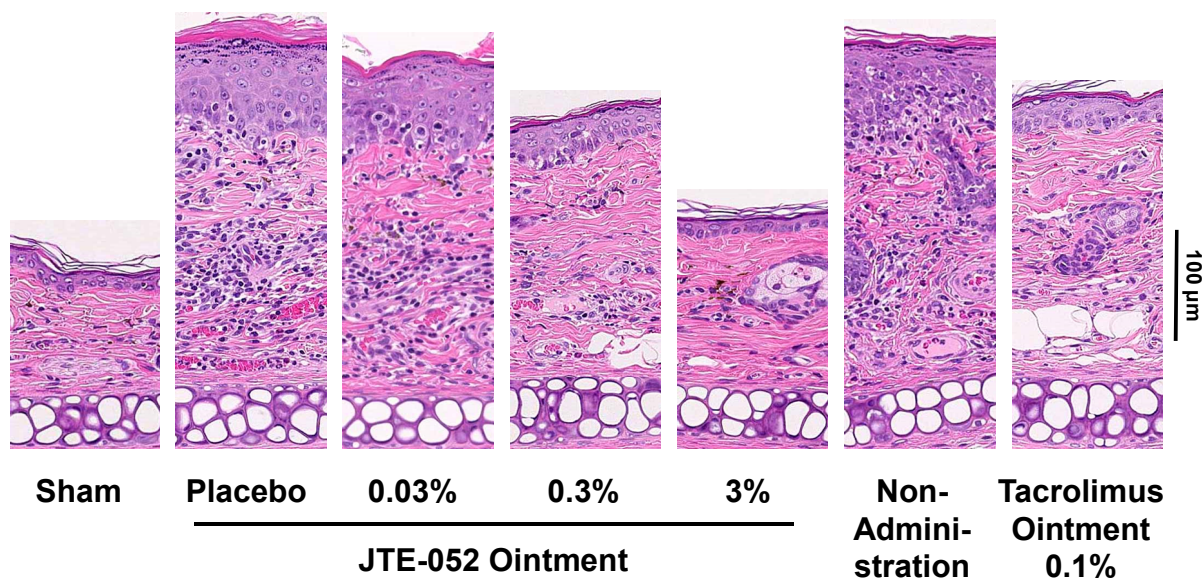


図 3 ラット DNCB 反復塗布誘発皮膚炎モデルにおける病理組織学的変化に対する本剤の作用
(代表例の顕微鏡写真)

JTE-052 Ointment : 本剤
JTE-052 Ointment Placebo : プラセボ
Tacrolimus Ointment : タクロリムス軟膏

表 8 ラット DNCB 反復塗布誘発皮膚炎モデルにおける病理組織学的変化に対する本剤の作用
(スコア)

群	表皮		真皮
	肥厚	細胞間浮腫	炎症性細胞浸潤
Sham	0.11	0.00	0.00
JTE-052 Ointment	Placebo	2.56	2.22
	0.03%	2.38	2.88
	0.3%	2.11	2.44
	3%	0.78	0.56
Non-Administration	2.89	2.78	3.00
Tacrolimus Ointment	0.1%	2.22	1.22

スコア平均値 (n=9, 本剤 0.03%群 : n=8)

JTE-052 Ointment : 本剤

JTE-052 Ointment Placebo : プラセボ

Tacrolimus Ointment : タクロリムス軟膏

病理組織学的スコア 0: Within normal limits, 1: Very slight, 2: Slight, 3: Moderate, 4: Severe

2.6.2.2.2.2 搔破行動に対する作用

(1) マウス IL-31 誘発搔破行動に対する作用 [Report/Study Number: JTE052-PH-022/B052MI01]

(評価資料：CTD4.2.1.1-13)

マウスを用いて、IL-31 誘発の搔破行動に対するデルゴシチニブの単回経皮投与による作用について検討した。

雄性 C57BL/6J マウスの右頬部皮内に IL-31 を単回投与して搔破行動を誘発した。IL-31 を投与する 15 分前に、5% DMSO / 95%アセトンに溶解したデルゴシチニブ (0.03%, 0.3%及び3%) 又は媒体 20 μ L を右頬部に単回経皮投与した。IL-31 投与直後から 1 時間後までの搔破回数を測定した。

デルゴシチニブは IL-31 投与により増加する搔破回数を濃度依存的に減少させ、その作用は 0.3%以上の濃度で有意であった (図 4)。

以上より、デルゴシチニブは 0.3%以上の濃度でマウスにおける IL-31 誘発の搔破行動を抑制することが確認された。

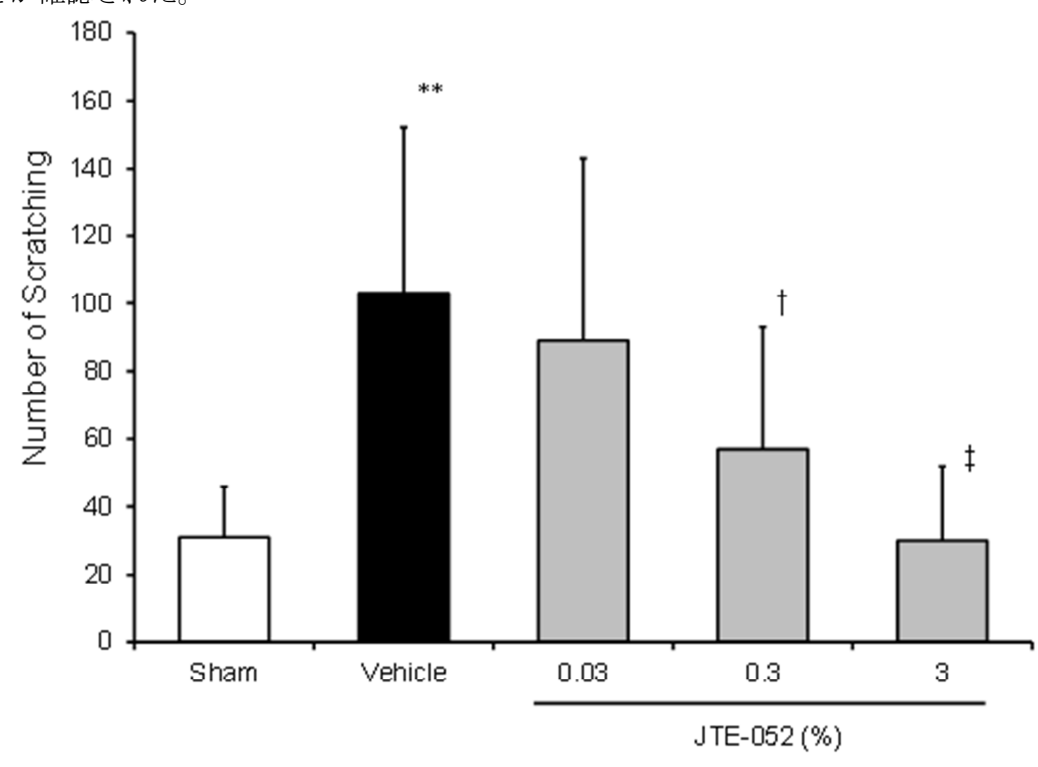


図 4 マウス IL-31 誘発搔破行動に対するデルゴシチニブの作用

平均値+標準偏差 (n = 16)

JTE-052 : デルゴシチニブ

以下の検定を閉手順で行った。

** : $p < 0.01$ vs. Sham 群 (Aspin-Welch t -test)

† : $p < 0.025$, ‡ : $p < 0.005$ vs. Vehicle 群 (Shirley-Williams test)

2.6.2.3 副次的薬理試験

2.6.2.3.1 非特異的作用

(1) 各種受容体及び酵素に対する作用 [Report/Study Number: JTE052-PH-015/AL-4447-G]

(評価資料：CTD4.2.1.2-1)

デルゴシチニブの受容体結合及び酵素活性に対する作用を23種類の受容体及び5種類の酵素について検討した。

10,000 nmol/L で添加したデルゴシチニブの阻害率はいずれの受容体結合及び酵素活性に対しても50%未満であり、IC₅₀値は10,000 nmol/L より大きかった(表9, 表10)。

表9 各種受容体に対するデルゴシチニブの作用

受容体	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	受容体	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
アデノシン (A ₁)	>10,000	ヒスタミン (H ₁)	>10,000
アドレナリン (α ₁ , 非選択的)	>10,000	ヒスタミン (H ₂)	>10,000
アドレナリン (α ₂ , 非選択的)	>10,000	ヒスタミン (H ₃)	>10,000
アドレナリン (β ₁)	>10,000	ムスカリン (非選択的)	>10,000
アドレナリン (β ₂)	>10,000	ニコチン	>10,000
アドレナリン (β ₃)	>10,000	オピオイド (非選択的)	>10,000
カンナビノイド (CB ₁)	>10,000	セロトニン (5HT _{1A})	>10,000
ドパミン (D ₁)	>10,000	セロトニン (5HT _{2A})	>10,000
γ-アミノ酪酸 (GABA _A ; アゴニスト部位)	>10,000	セロトニン (5HT ₃)	>10,000
γ-アミノ酪酸 (GABA _A ; 中枢型ベンゾジアゼピン結合部位)	>10,000	Ca ²⁺ チャネル (L型, ジヒドロピリジン)	>10,000
γ-アミノ酪酸 (GABA _B)	>10,000	K _{ATP} チャネル	>10,000
グルタミン酸 (非選択的)	>10,000		

n = 2

表10 各種酵素に対するデルゴシチニブの作用

酵素	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	酵素	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
アセチルコリンエステラーゼ	>10,000	モノアミンオキシダーゼ (MAO-A)	>10,000
シクロオキシゲナーゼ (COX-1)	>10,000	モノアミンオキシダーゼ (MAO-B)	>10,000
NO合成酵素	>10,000		

n = 2

(2) 他のキナーゼ活性に対する作用 [Report/Study Number: JTE052-PH-014/ B052KP01]

(参考資料：CTD4.2.1.2-2)

50 種類のヒトキナーゼ活性に対するデルゴシチニブの作用について検討した。

デルゴシチニブの IC₅₀ 値が 1000 nmol/L 未満のキナーゼは ROCK-II のみであり、その IC₅₀ 値は 141 nmol/L であった。その他 49 種のキナーゼに対するデルゴシチニブの IC₅₀ 値は 1000 nmol/L より大きかった (表 11)。

表 11 各種キナーゼ活性に対するデルゴシチニブの作用

キナーゼ	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	キナーゼ	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
Abl	>1000	Lyn	>1000
Aurora-A	>1000	MAPK2	>1000
CDK1/cyclinB	>1000	MAPKAP-K2	>1000
CDK2/cyclinA	>1000	MEK1	>1000
CHK1	>1000	Met	>1000
CK2	>1000	MSK1	>1000
c-Kit	>1000	p70S6K	>1000
CSK	>1000	PDGFR α	>1000
c-RAF	>1000	PDGFR β	>1000
cSRC	>1000	PDK1	>1000
EGFR	>1000	PKA	>1000
FGFR1	>1000	PKB α	>1000
FGFR3	>1000	PKC α	>1000
Flt1	>1000	PKC β I	>1000
Flt3	>1000	PKC γ	>1000
Fyn	>1000	PKC ζ	>1000
GSK3 β	>1000	Plk1	>1000
IGF-1R	>1000	ROCK-II	141
IKK β	>1000	SAPK2a	>1000
IR	>1000	SAPK2b	>1000
JNK1 α 1	>1000	SAPK3	>1000
JNK2 α 2	>1000	SGK	>1000
JNK3	>1000	Syk	>1000
KDR	>1000	Tie2	>1000
Lck	>1000	ZAP-70	>1000

n = 2

2.6.2.4 安全性薬理試験

安全性薬理試験では、コアバッテリーとして中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼすデルゴシチニブの影響を検討した。いずれも GLP 適用試験として、ICH ガイドラインに準拠して実施した。心血管系については、フォローアップ試験も実施した（GLP 非適用試験）。また、補足的安全性薬理試験として、胃腸管系及び腎／泌尿器系に及ぼす影響を検討した（GLP 非適用試験）。

2.6.2.4.1 中枢神経系

(1) ラットにおける一般症状及び行動に対する作用 [Report/Study Number: JTE052-SP-001/P-0984]

(評価資料：CTD4.2.1.3-1)

雄性 SD 系ラット(1 群 6 匹)を用いて、デルゴシチニブの一般症状及び行動に及ぼす影響を Irwin 変法により評価した。媒体 (0.5% MC 水溶液) 又はデルゴシチニブを単回経口投与し、各個体の一般症状及び行動を観察した。観察ポイントは投与前並びに投与 0.5, 1, 2, 4, 8 及び 24 時間後とした。各観察項目について、対照群とデルゴシチニブ各用量 (3, 10 及び 30 mg/kg) 群での発現程度を比較することによりデルゴシチニブの影響を評価した。なお、観察は盲検下にて実施した。

デルゴシチニブは 3 mg/kg の用量では一般症状及び行動に対して影響を及ぼさなかった。一方、10 及び 30 mg/kg の用量では皮膚の赤色化が認められたが (10 mg/kg : 投与 0.5 時間後 [3/6 例] 及び 1 時間後 [2/6 例] , 30 mg/kg : 投与 0.5 時間後 [全例] , 1 時間後 [全例] 及び 2 時間後 [4/6 例]) , その他の一般症状及び行動には影響を及ぼさなかった。

2.6.2.4.2 心血管系

(1) hERG 電流 (遅延整流性カリウム電流) に対する作用 [Report/Study Number: JTE052-SP-002/P-0986]

(評価資料：CTD4.2.1.3-2)

hERG 導入 HEK293 細胞 (1 群 5 細胞) を用いて、デルゴシチニブの hERG 電流に及ぼす影響をホールセルクランプ法により評価した。デルゴシチニブの適用濃度は 30 $\mu\text{mol/L}$ を最高濃度とし、以下公比約 3 として 10 及び 3 $\mu\text{mol/L}$ を設定した。細胞外液における媒体 (DMSO) の最終濃度は 0.1%とした。陽性対照である E-4031 は、hERG 電流の障害が認められる 0.1 $\mu\text{mol/L}$ を適用濃度とした。各群における適用前及び適用後のテール電流 (ピーク値) を解析し、適用前値に対する相対値を算出した。これらの相対値について、障害率を対照群の平均相対値をもとに算出した。

デルゴシチニブは 3 $\mu\text{mol/L}$ の濃度においては hERG 電流に対して影響を及ぼさなかったが、10 及び 30 $\mu\text{mol/L}$ の濃度では対照群と比較して hERG 電流をそれぞれ 4.7%及び 10.4%障害した。一方、E-4031 は 0.1 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で対照群と比較して hERG 電流を 95.5%障害した。

(2) 無麻酔イヌにおける血圧，心拍数，心電図に対する作用 [Report/Study Number: JTE052-SP-003/P0985]

(評価資料：CTD4.2.1.3-3)

雄性ビーグル犬（4匹）を用いて，無麻酔下におけるデルゴシチニブの血圧（収縮期血圧，拡張期血圧及び平均血圧），心拍数及び心電図（PQ間隔，QRS群持続時間，QT間隔及びQTc）に及ぼす影響をテレメトリー法により評価した。媒体（0.5% MC水溶液）又はデルゴシチニブを漸増法により6日間の間隔をあけて単回経口投与した。血圧，心拍数及び心電図の解析ポイントは投与前並びに投与0.5，1，2，4，8及び24時間後とした。血圧，心拍数及び心電図の各パラメータについて，媒体投与時との比較によりデルゴシチニブ各用量（0.3，1及び3 mg/kg）による影響の有無を評価した。

デルゴシチニブは0.3及び1 mg/kgの用量では投与24時間後まで血圧及び心拍数に影響を及ぼさなかったが，3 mg/kgの用量では投与0.5～2時間後に一過性の血圧低下傾向及び心拍数増加作用を示した。デルゴシチニブは，いずれの用量においても心電図には影響を及ぼさなかった。

(3) 無麻酔ラットにおける血圧及び心拍数に対する作用 [Report/Study Number: JTE052-SP-004/B052SP05]

(評価資料：CTD4.2.1.3-4)

雄性SD系ラット（1群6匹）を用いて，デルゴシチニブの血圧（収縮期血圧，拡張期血圧及び平均血圧）及び心拍数に及ぼす影響を観血法により評価した。媒体（0.5% MC水溶液）又はデルゴシチニブを単回経口投与し，血圧及び心拍数を連続的に測定した。解析ポイントは投与前並びに投与0.5，1，2，4及び8時間後とした。血圧及び心拍数について，対照群とデルゴシチニブ各用量（3，10及び30 mg/kg）群とを比較することにより，デルゴシチニブによる影響の有無を評価した。

デルゴシチニブは3 mg/kgの用量では投与8時間後まで影響を及ぼさなかった。10 mg/kgの用量では，投与4及び8時間後において対照群と比較して心拍数が低値を示したが，生理的変動の範囲内と考えられた。一方，30 mg/kgの用量では投与0.5～2時間後の血圧（収縮期，拡張期及び平均血圧）を低下させ，心拍数を増加させた。これらの作用は投与4時間後以降，消失した。

(4) ラット摘出血管を用いた惹起収縮に対する作用 [Report/Study Number: JTE052-SP-005/B052SP01]

(評価資料：CTD4.2.1.3-5)

雄性SD系ラットの摘出胸部大動脈を用いて，デルゴシチニブの血管平滑筋収縮に及ぼす影響をマグヌス法により評価した（1群5標本）。血管平滑筋標本の収縮をPhe（1 µmol/L）及びKCl（30 mmol/L）により惹起させた。デルゴシチニブの適用濃度は30 µmol/Lを最高濃度とし，以下公比約3として10，3及び1 µmol/Lとした。デルゴシチニブを低濃度より累積添加して各濃度における収縮高を測定し，適用前値に対する相対値（収縮率）を算出した。栄養液における媒体（DMSO）の最終濃度は0.3%とした。相対値について，対照群とデルゴシチニブ適用群とを比較

することにより、デルゴシチニブによる影響を評価した。また、得られた相対値をもとに IC₅₀ 値を算出した。

デルゴシチニブはラット血管平滑筋における Phe 及び KCl 惹起収縮に対して対照群と比較して有意な弛緩作用を示しその IC₅₀ 値は、それぞれ 3.6 及び 3.5 µmol/L であった。また、標本の洗浄により収縮率は回復したため、これらの作用は可逆的と考えられた。

(5) 摘出心臓に対する作用 [Report/Study Number: JTE052-SP-006-0985]

(評価資料：CTD4.2.1.3-6)

雄性 SD 系ラットの摘出心臓を用いて、デルゴシチニブの心機能（心拍数、心収縮力及び冠循環）に及ぼす影響をランゲンドルフ法により評価した（1 群 4 標本）。デルゴシチニブの適用濃度は 3 及び 30 µmol/L とした。栄養液における媒体（DMSO）の最終濃度は 0.1% とした。各群における適用前後の心拍数、左心室圧（LVP, LVEDP, LVDP）、LVdP/dt max 及び LVdP/dt min、CF を測定し、適用前値に対する相対値を算出した。相対値について、対照群とデルゴシチニブ適用群とを比較することにより、デルゴシチニブによる影響の有無を評価した。

デルゴシチニブはいずれの濃度においても心拍数、LVP, LVEDP, LVDP, LVdP/dt max 及び LVdP/dt min に対して対照群と比較して有意な影響を及ぼさなかった。一方、CF に対しては 30 µmol/L の濃度で対照群と比較して有意な増加作用を示したが、前述した血管平滑筋に対する弛緩作用に基づく変化と考えられた。

以上より、デルゴシチニブは心拍数及び心収縮力に対し影響を及ぼさなかった。

2.6.2.4.3 呼吸系

(1) 無麻酔イヌにおける呼吸数及び血液ガスに対する作用 [Report/Study Number: JTE052-SP-003/P-0985]

(評価資料：CTD4.2.1.3-3)

雄性ビーグル犬（4 匹）を用いて、無麻酔下におけるデルゴシチニブの呼吸数及び血液ガスに及ぼす影響をテレメトリー法及び動脈血の分析により評価した。媒体（0.5% MC 水溶液）又はデルゴシチニブを漸増法により 6 日間の間隔をあけて単回経口投与した。呼吸数及び血液ガス（酸素分圧、炭酸ガス分圧、ヘモグロビン酸素飽和度）の解析ポイントは投与前並びに投与 1, 2, 4, 8 及び 24 時間後とし、媒体投与時との比較によりデルゴシチニブ各用量（0.3, 1 及び 3 mg/kg）による影響の有無を評価した。

デルゴシチニブはいずれの用量においても呼吸数及び血液ガスに対して明らかな影響を及ぼさなかった。

2.6.2.4.4 胃腸管系

(1) ラットにおける胃腸管内輸送能に対する作用 [Report/Study Number: JTE052-SP-007/ B052SP02]

(評価資料：CTD4.2.1.3-7)

雄性 SD 系ラット (1 群 10 匹) を用いて、デルゴシチニブの胃腸管系に及ぼす影響を胃腸管内輸送能 (炭末輸送) により評価した。媒体 (0.5% MC 水溶液) 又はデルゴシチニブを単回経口投与した 30 分後に、炭末懸濁液を 2.5 mL/kg の投与容量で経口投与した。炭末投与 30 分後に小腸を摘出し、小腸全長に対する炭末移動率を算出した。炭末移動率について、対照群とデルゴシチニブ各用量 (3, 10 及び 30 mg/kg) 群とを比較することにより、デルゴシチニブによる影響の有無を評価した。

デルゴシチニブは 3 及び 10 mg/kg の用量では胃腸管内輸送能に対して影響を及ぼさなかったが、30 mg/kg の用量では胃腸管内輸送能を対照群と比較して有意に抑制した。

2.6.2.4.5 腎／泌尿器系

(1) 生理食塩液負荷ラットにおける尿量、尿中電解質排泄に対する作用 [Report/Study Number: JTE052-SP-008/ B052SP03]

(評価資料：CTD4.2.1.3-8)

雄性 SD 系ラット (1 群 6 匹) を用いて、デルゴシチニブの腎／泌尿器系に及ぼす影響を尿量及び尿中電解質 (Na^+ , K^+ , Cl^-) 排泄量により評価した。媒体 (0.5% MC 水溶液) 又はデルゴシチニブを単回経口投与した直後に、生理食塩液を 25 mL/kg の投与容量で経口負荷した。直ちにラットを代謝ケージに収容し、尿を 5 時間採取した。尿量及び尿中電解質 (Na^+ , K^+ , Cl^-) 濃度を測定し、尿中電解質排泄量を算出した。尿量及び尿中電解質 (Na^+ , K^+ , Cl^-) 排泄量について、対照群とデルゴシチニブ各用量 (3, 10 及び 30 mg/kg) 群とを比較することにより、デルゴシチニブによる影響の有無を評価した。

デルゴシチニブは 3 及び 10 mg/kg の用量では尿量及び尿中電解質 (Na^+ , K^+ , Cl^-) 排泄量に対して影響を及ぼさなかったが、30 mg/kg の用量では K^+ 排泄量を対照群と比較して有意に増加させた。

2.6.2.4.6 その他の試験系

実施せず。

2.6.2.5 代謝物、光学異性体及び不純物の薬理作用

実施せず。

2.6.2.6 薬力学的薬物相互作用

実施せず。

2.6.2.7 考察及び結論

デルゴシチニブは JAK ファミリーのキナーゼである JAK1, JAK2, JAK3 及び Tyk2 のキナーゼ活性を阻害し、その阻害様式はいずれも ATP に対する競合阻害であった。JAK ファミリーのキナーゼはサイトカインがその生理活性を示すのに必須の分子であり、サイトカイン受容体直下に 5 種の組み合わせで存在し、サイトカインシグナルの伝達に関与する[1] (表 12)。各種サイトカイン (IL-2, IL-6, IL-23, IFN- α 及び GM-CSF) で刺激した細胞において、デルゴシチニブはいずれのサイトカインシグナル伝達も阻害した。これらの試験結果から、デルゴシチニブは JAK ファミリーのキナーゼ活性をいずれも阻害し、これらキナーゼが関与するすべてのサイトカインシグナル伝達を阻害することが示唆された。

表 12 サイトカインシグナルに関与する JAK ファミリーのキナーゼ

JAK ファミリーキナーゼ	サイトカイン
JAK1 / JAK2	IL-6*, IL-13, IL-31, IFN- γ
JAK1 / JAK3	IL-2*, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21
JAK1 / Tyk2	IL-10, IFN- α *, IFN- β
JAK2 / Tyk2	IL-12, IL-23*
JAK2 / JAK2	IL-3, IL-5, GM-CSF*, EPO, TPO, GH, Prolactin

*印は、代表としてデルゴシチニブの評価に用いたサイトカインを示す。

アトピー性皮膚炎 (以下, AD) は痒みを伴い増悪・寛解を繰り返す湿疹を主病変とする疾患であり、その病態の発症、増悪及び慢性化の要因として免疫系の異常に伴う炎症反応、皮膚バリア機能の低下及びそう痒が知られている[2, 3]。AD においては、IL-4, IL-5, IL-13, IL-21, IL-22, IL-23, IL-31, GM-CSF 及び TSLP 等の種々のサイトカイン経路が亢進しており[4-9]、JAK ファミリーキナーゼの活性化に関与するサイトカインがその病態に重要な役割を果たすと考えられる。これらのサイトカインは、主に免疫細胞の活性化等を引き起こし、皮膚における炎症の原因となることが示唆されている[4-8]。さらに、IL-4 及び IL-13 については炎症を引き起こすことに加えて、角化細胞におけるフィラグリン等のバリア機能関連遺伝子の発現を低下させることが報告されている[10, 11]。また近年、IL-31 はそう痒を誘発するサイトカインとして注目されており、抗 IL-31 受容体 A 抗体は AD 患者におけるそう痒を抑制することが報告されている[12, 13]。以上のことから、JAK ファミリーキナーゼが関与するサイトカインシグナル伝達の阻害は、AD 病態の 3 要因 (免疫系の異常に伴う炎症反応、皮膚バリア機能の低下及びそう痒) を改善することが期待される。

In vitro 試験において、デルゴシチニブはサイトカインにより誘発されるヒト T 細胞、ヒト B 細胞、ヒトマスト細胞及びヒト単球の活性化を抑制した。一方、デルゴシチニブはサイトカインを添加しない条件下でのヒト線維芽細胞の細胞増殖には影響を及ぼさなかった。これらの試験結果より、デルゴシチニブはサイトカインによる細胞応答のみ抑制し、サイトカインにより誘発される免疫細胞及び炎症細胞の活性化を幅広く抑制することが示唆された。さらに、AD の特徴を有するラット DNCB 反復塗布誘発皮膚炎モデル[14]において、本剤は濃度の増加に応じて耳介腫脹及び皮膚の病理組織学的変化 (表皮肥厚、表皮の細胞間浮腫及び真皮の炎症性細胞浸潤) を抑制

し、0.3%以上の濃度で皮膚の炎症を抑制することが確認された。これらの結果から、本剤は AD で認められる皮膚の炎症を抑制する可能性が示唆された。

ヒト角化細胞を用いた *in vitro* 試験において、デルゴシチニブは IL-4 及び IL-13 刺激によるフィラグリン及びロリクリンの mRNA 発現低下を抑制した。プレドニゾロンはこれら分子の発現低下に影響を及ぼさなかった。デルゴシチニブについては、Nc/Nga マウス自然発症皮膚炎モデルにおいて、反復経皮投与により皮疹症状を改善し、皮膚のフィラグリン蛋白や天然保湿因子を上昇させ、皮膚からの水分蒸散量を低下させることが報告されている[15]。また、マウสดライスキモデルにおいても、デルゴシチニブの反復経皮投与は皮膚のフィラグリン蛋白や天然保湿因子を増加させ、皮膚からの水分蒸散量を低下させることが報告されている[15]。*In vitro* 試験結果及びこれら動物モデルでの知見より、本剤は AD において低下しているバリア機能関連分子の発現を上昇させることにより、低下した皮膚バリア機能を回復させる可能性が示唆された。

さらに、マウスを用いた *in vivo* 試験において、IL-31 により誘発される搔破行動に対して、デルゴシチニブの単回経皮投与は 0.3%以上の濃度で抑制作用を示した。本結果より、本剤は AD において IL-31 により誘発されるそう痒を直接的に抑制する可能性が示唆された。

また、デルゴシチニブの受容体結合及び酵素活性に対する作用を 23 種類の受容体及び 5 種類の酵素について検討したところ、すべての受容体及び酵素に対する IC₅₀ 値は 10,000 nmol/L より大きかった。

安全性薬理試験において、デルゴシチニブは中枢神経系に対して影響を及ぼさなかった（ラット：3, 10 及び 30 mg/kg）。一般症状観察で認められた一過性の皮膚の赤色化（10 mg/kg 以上）は、血管平滑筋に対する弛緩作用に基づく変化と考えられた。心血管系に対する検討では、デルゴシチニブは hERG 電流に対する軽微な阻害作用を有するものの、イヌ（0.3, 1 及び 3 mg/kg）の心電図に対して影響を及ぼさなかった。一方、血圧及び心拍数（イヌ：0.3, 1 及び 3 mg/kg, ラット：3, 10 及び 30 mg/kg）に対して、デルゴシチニブはイヌ（3 mg/kg）では血圧低下傾向及び心拍数増加作用を示し、ラット（30 mg/kg）では血圧低下及び心拍数増加作用を示した。これらの作用は投与後 4 時間以内に消失した。デルゴシチニブは心臓に対する直接的な変時変力作用を示さないことから、血管平滑筋を弛緩させることにより血圧を低下させ、二次的に心拍数を増加させたと考えられた。呼吸系に対する検討（イヌ：0.3, 1 及び 3 mg/kg）では、デルゴシチニブは呼吸数及び血液ガスに影響を及ぼさなかった。胃腸管系に対する検討（ラット：3, 10 及び 30 mg/kg）では、デルゴシチニブは 30 mg/kg の用量で胃腸管内輸送能を抑制した。腎／泌尿器系に対する検討（ラット：3, 10 及び 30 mg/kg）では、デルゴシチニブは 30 mg/kg の用量で尿中 K⁺排泄量を増加させたが、尿量及び他の電解質（Na⁺, Cl⁻）排泄量には影響を及ぼさなかった。

以上のことから、本剤は JAK ファミリーのキナーゼ活性を阻害することにより種々のサイトカインシグナル伝達を阻害するという、AD 治療薬としては既存薬にはない新規作用機序を有することが示唆された。本作用機序により、サイトカインによる免疫細胞、炎症細胞及び角化細胞等の様々な細胞の活性化及び修飾を幅広く抑制することで、皮膚の炎症状態を改善し、低下した皮膚バリア機能を回復すると考えられた。さらに、本剤はサイトカインによって生じるそう痒も直接的に抑制すると考えられた。本剤は、皮膚の炎症及び皮膚バリア機能の低下に対する改善作用だけでなく、速やかな止痒作用も有する新規作用機序の AD 治療薬となることが期待される。

2.6.2.8 図表

文章中に記載した。

2.6.2.9 参考文献

- 1 Schindler C, Plumlee C. Inteférons pen the JAK-STAT pathway. *Semin Cell Dev Biol.* 2008 Aug;19(4):311-8. (CTD4.3-29)
- 2 Otsuka A, Nomura T, Rerknimitr P, Seidel JA, Honda T, Kabashima K. The interplay between genetic and environmental factors in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Rev.* 2017 Jul;278(1):246-62. (CTD4.3-17)
- 3 Rerknimitr P, Otsuka A, Nakashima C, Kabashima K. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. *Inflamm Regen.* 2017 Jun 5;37:14. (CTD4.3-18)
- 4 Brunner PM, Guttman-Yassky E, Leung DY. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Apr;139(4S):S65-76. (CTD4.3-19)
- 5 Lee J, Noh G, Lee S, Youn Y, Rhim J. Atopic dermatitis and cytokines: recent patents in immunoregulatory and therapeutic implications of cytokines in atopic dermatitis--part I: cytokines in atopic dermatitis. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2012 Sep;6(3):222-47. (CTD4.3-20)
- 6 Costanzo A, Chimenti MS, Botti E, Caruso R, Sarra M, Monteleone G. IL-21 in the pathogenesis and treatment of skin diseases. *J Dermatol Sci.* 2010 Nov;60(2):61-6. (CTD4.3-21)
- 7 Oyoshi MK, He R, Kumar L, Yoon J, Geha RS. Cellular and molecular mechanisms in atopic dermatitis. *Adv Immunol.* 2009;102:135-226. (CTD4.3-22)
- 8 Lee DE, Clark AK, Tran KA, Shi VY. New and emerging targeted systemic therapies: a new era for atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2018 Jun;29(4):364-74. (CTD4.3-23)
- 9 Brandt EB, Sivaprasad U. Th2 Cytokines and Atopic Dermatitis. *J Clin Cell Immunol.* 2011 Aug 10;2(3). (CTD4.3-24)
- 10 Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, DeBenedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Jul;120(1):150-5. (CTD5.4-9)
- 11 Kim BE, Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD. Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6. *Clin Immunol.* 2008 Mar;126(3):332-7. (CTD4.3-25)
- 12 Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, Pulka G, Mlynarczyk I, Wollenberg A, et al. Anti-Interleukin-31 Receptor A Antibody for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2017 Mar 2;376(9):826-35. (CTD4.3-26)
- 13 Bağcı IS, Ruzicka T. IL-31: A new key player in dermatology and beyond. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Mar;141(3):858-66. (CTD4.3-27)
- 14 Fujii Y, Takeuchi H, Sakuma S, Sengoku T, Takakura S. Characterization of a 2,4-dinitrochlorobenzene-induced chronic dermatitis model in rats. *Skin Pharmacol Physiol.* 2009;22(5):240-7. (CTD4.3-30)
- 15 Amano W, Nakajima S, Kunugi H, Numata Y, Kitoh A, Egawa G, et al. The Janus kinase inhibitor JTE-052 improves skin barrier function through suppressing signal transducer and activator of transcription 3 signaling. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Sep;136(3):667-77.e7. (CTD4.3-31)

デルゴシチニブ

- 第2部 CTDの概要（サマリー）
- 2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
 - 2.6.3 薬理試験の概要表

日本たばこ産業株式会社

目次

2.6.3 Pharmacology Tabulated Summary.....	3
2.6.3.1 Pharmacology Overview	3
2.6.3.2 Primary Pharmacodynamics.....	6
2.6.3.3 Secondary Pharmacodynamics.....	9
2.6.3.4 Safety Pharmacology.....	10

2.6.3 Pharmacology Tabulated Summary

2.6.3.1 Pharmacology Overview

Test Article: JTE-052 / JTE-052 Ointment (Specified in Description)

Type of Study/Description	GLP ^a	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report/Study Number (Literature)	Location in CTD
Primary Pharmacodynamics						
<i>In Vitro</i> Pharmacodynamics						
Effect on JAK and Cytokine Signaling						
Inhibitory Effect on JAK	No	Human, JAK1, JAK2, JAK3, Tyk2 (Recombinant)	<i>In vitro</i>	Japan Tobacco Inc.	JTE052-PH-001/ ■B052EN01	4.2.1.1-1
Inhibitory Effect on Cytokine Signaling	No	Human, Peripheral Blood Mononuclear Cell	<i>In vitro</i>	Japan Tobacco Inc.	JTE052-PH-002/ ■B052SG01	4.2.1.1-2
					JTE052-PH-003/ ■B052SG01	4.2.1.1-3
Effect on Immune and Inflammatory Cells						
Effect on T Cell Function	No	Human, T Cell	<i>In vitro</i>	Japan Tobacco Inc.	JTE052-PH-004/ ■B052HT01	4.2.1.1-4
		Rat, T Cell	<i>In vitro</i>	Japan Tobacco Inc.	JTE052-PH-006/ ■B052RT01	4.2.1.1-5
		Mouse, T Cell	<i>In vitro</i>	Japan Tobacco Inc.	JTE052-PH-005/ ■B052MT01	4.2.1.1-6
Effect on B Cell Function	No	Human, B Cell	<i>In vitro</i>	Japan Tobacco Inc.	JTE052-PH-007/ ■B052HB01	4.2.1.1-7
Effect on Mast Cell Function	No	Human, Mast Cell	<i>In vitro</i>	Japan Tobacco Inc.	JTE052-PH-024/ ■B052HH01	4.2.1.1-8
Effect on Monocyte Function	No	Human, Monocyte	<i>In vitro</i>	Japan Tobacco Inc.	JTE052-PH-008/ ■B052HM01	4.2.1.1-9
Effect on Fibroblast Function	No	Human, Fibroblast	<i>In vitro</i>	Japan Tobacco Inc.	JTE052-PH-009/ ■B052HF01	4.2.1.1-10

2.6.3 薬理試験の概要表

Test Article: JTE-052 / JTE-052 Ointment (Specified in Description)

Type of Study/Description	GLP ^a	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report/Study Number (Literature)	Location in CTD
Effect on Keratinocytes						
Effect on Expression of Filaggrin and Loricrin	No	Human, Keratinocyte	<i>In vitro</i>	Japan Tobacco Inc.	JTE052-PH-023/ B052HK01	4.2.1.1-11
<i>In Vivo</i> Pharmacodynamics						
Effect on Dermatitis						
Effect on DNCB-Induced Dermatitis/JTE-052 Ointment	No	Rat (M), BN/CrlCrJ	Dermal, Repeated, 21 days	Japan Tobacco Inc.	JTE052-PH-016/ B052RH01	4.2.1.1-12
Effect on Scratching Behavior						
Effect on IL-31-Induced Scratching Behavior	No	Mouse (M), C57BL/6J	Dermal, Single	Japan Tobacco Inc.	JTE052-PH-022/ B052MI01	4.2.1.1-13
Secondary Pharmacodynamics						
Non-Specific Effect						
Effect on Various Receptors and Enzymes	No	23 Receptors, 5 Enzymes	<i>In vitro</i>		JTE052-PH-015/ AL-4447-G	4.2.1.2-1
Effect on Various Kinases	No	Human, 50 Kinases	<i>In vitro</i>	Japan Tobacco Inc.	JTE052-PH-014/ B052KP01	4.2.1.2-2
Safety Pharmacology						
Central Nervous System						
General Condition and Behavior	Yes	Rat (M), CrI:CD (SD)	Oral, Single		JTE052-SP-001/ P0984	4.2.1.3-1
Cardiovascular System						
hERG Current	Yes	HEK 293 Cell Stably Expressing hERG Potassium Channel	<i>In vitro</i>		JTE052-SP-002/ P0986	4.2.1.3-2
Blood Pressure, Heart Rate and Electrocardiogram	Yes	Dog (M), Beagle (Unanesthetized)	Oral, Single		JTE052-SP-003/ P0985	4.2.1.3-3
Blood Pressure and Heart Rate	No	Rat (M), CrI:CD (SD) (Unanesthetized)	Oral, Single	Japan Tobacco Inc.	JTE052-SP-004/ B052SP05	4.2.1.3-4

2.6.3 薬理試験の概要表

Test Article: JTE-052 / JTE-052 Ointment (Specified in Description)

Type of Study/Description	GLP ^a	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report/Study Number (Literature)	Location in CTD
Vascular Smooth Muscle Contraction	No	Isolated Artery, Rat (M), CrI:CD (SD)	<i>In vitro</i>	Japan Tobacco Inc.	JTE052-SP-005/ B052SP01	4.2.1.3-5
Cardiac Function	No	Isolated Heart, Rat (M), CrI:CD (SD)	<i>In vitro</i>	Japan Tobacco Inc.	JTE052-SP-006/ B052SP04	4.2.1.3-6
Respiratory System						
Respiratory Rate and Blood Gas	Yes	Dog (M), Beagle (Unanesthetized)	Oral, Single		JTE052-SP-003/ P0985	4.2.1.3-3
Gastrointestinal System						
Gastrointestinal Transport of Charcoal	No	Rat (M), CrI:CD (SD)	Oral, Single	Japan Tobacco Inc.	JTE052-SP-007/ B052SP02	4.2.1.3-7
Renal/Urinary System						
Urine Volume and Urinary Electrolyte Excretion	No	Rat (M), CrI:CD (SD)	Oral, Single	Japan Tobacco Inc.	JTE052-SP-008/ B052SP03	4.2.1.3-8
Other Systems						
NA	NA	NA	NA	NA	NA	--
Pharmacologic Profiles of Metabolites, Stereoisomers, and Impurities						
NA	NA	NA	NA	NA	NA	--
Pharmacodynamic Drug Interaction						
NA	NA	NA	NA	NA	NA	--

M: Male

NA: Not Applicable

^a An entry of "Yes" indicates that the study includes a GLP compliance statement.

2.6.3.2 Primary Pharmacodynamics

Test Article: JTE-052 / JTE-052 Ointment (Specified in Dose)

Type of Study	Species / Strain	Method of Administration	Dose or Concentrations	Gender and n per Group	Noteworthy Findings	Report/Study Number (Literature) Location in CTD
<i>In Vitro</i> Pharmacodynamics						
Effect on JAK and Cytokine Signaling						
Inhibitory Effect on JAK	Human, JAK1, JAK2, JAK3, Tyk2 (Recombinant)	<i>In vitro</i>	1-64 nmol/L	-- (3 trials)	ATP-Competitive Inhibition (K _i ; nmol/L) JAK1: 2.08 ± 0.32 JAK2: 1.71 ± 0.05 JAK3: 5.45 ± 0.33 Tyk2: 13.9 ± 1.1	JTE052-PH-001/ ■ B052EN01 4.2.1.1-1
			0.1-1000 nmol/L	-- (3 trials)	(IC ₅₀ ; nmol/L) JAK1: 2.80 ± 0.61 JAK2: 2.64 ± 0.22 JAK3: 12.5 ± 0.3 Tyk2: 57.8 ± 9.4	
Inhibitory Effect on Cytokine Signaling	Human, Peripheral Blood Mononuclear Cell	<i>In vitro</i>	1-10,000 nmol/L	-- (3 trials)	Inhibition of STAT Phosphorylation Induced by Cytokines (IC ₅₀ ; nmol/L) IL-2: 39.6 ± 9.0 IL-6: 32.5 ± 14.5 IL-23: 84.3 ± 11.3 IFN-α: 18.1 ± 2.6 GM-CSF: 304 ± 22	JTE052-PH-002/ ■ B052SG01 JTE052-PH-003/ ■ B052SG01 4.2.1.1-2 4.2.1.1-3

Test Article: JTE-052 / JTE-052 Ointment (Specified in Dose)

Type of Study	Species / Strain	Method of Administration	Dose or Concentrations	Gender and n per Group	Noteworthy Findings	Report/Study Number (Literature) Location in CTD
Effect on Immune and Inflammatory Cells						
Effect on T Cell Function	Human, T Cell	<i>In vitro</i>	1-300 nmol/L	-- (3 trials)	Inhibition of Proliferation Induced by IL-2 (IC ₅₀ ; nmol/L) 8.9 ± 3.6	JTE052-PH-004/ ■ B052HT01 4.2.1.1-4
	Rat, T Cell	<i>In vitro</i>	1-300 nmol/L	-- (3 trials)	Inhibition of Proliferation Induced by IL-2 (IC ₅₀ ; nmol/L) 15.3 ± 5.4	JTE052-PH-006/ ■ B052RT01 4.2.1.1-5
	Mouse, T Cell	<i>In vitro</i>	1-300 nmol/L	-- (3 trials)	Inhibition of Proliferation Induced by IL-2 (IC ₅₀ ; nmol/L) 10.9 ± 1.5	JTE052-PH-005/ ■ B052MT01 4.2.1.1-6
Effect on B Cell Function	Human, B Cell	<i>In vitro</i>	1-10,000 nmol/L	-- (3 trials)	Inhibition of Proliferation Induced by IL-21 (IC ₅₀ ; nmol/L) 49.2 ± 5.6	JTE052-PH-007/ ■ B052HB01 4.2.1.1-7
Effect on Mast Cell Function	Human, Mast Cell	<i>In vitro</i>	10-1000 nmol/L	-- (3 trials)	Inhibition of IL-13 Production Induced by IL-4 (IC ₅₀ ; nmol/L) 135 ± 24	JTE052-PH-024/ ■ B052HH01 4.2.1.1-8
Effect on Monocyte Function	Human, Monocyte	<i>In vitro</i>	1-10,000 nmol/L	-- (3 trials)	Inhibition of TNF-α Production Induced by GM-CSF (IC ₅₀ ; nmol/L) 277 ± 146	JTE052-PH-008/ ■ B052HM01 4.2.1.1-9
Effect on Fibroblast Function	Human, Fibroblast	<i>In vitro</i>	100-10,000 nmol/L	-- (1 trial)	Inhibition of Proliferation without Cytokine Induction (IC ₅₀ ; nmol/L) >10,000	JTE052-PH-009/ ■ B052HF01 4.2.1.1-10

Test Article: JTE-052 / JTE-052 Ointment (Specified in Dose)

Type of Study	Species / Strain	Method of Administration	Dose or Concentrations	Gender and n per Group	Noteworthy Findings	Report/Study Number (Literature) Location in CTD
Effect on Keratinocytes						
Effect on Expression of Filaggrin and Loricrin	Human, Keratinocyte	<i>In vitro</i>	10-1000 nmol/L Prednisolone: 10,000 nmol/L	-- (3 trials)	JTE-052: Concentration-Related Inhibition of Decrease in mRNA Expressions of Filaggrin and Loricrin, Induced by IL-4 and IL-13 Prednisolone: No Effect on Decrease in mRNA Expressions of Filaggrin and Loricrin	JTE052-PH-023/ ■ B052HK01 4.2.1.1-11
<i>In Vivo</i> Pharmacodynamics						
Effect on Dermatitis						
Effect on DNCB-Induced Dermatitis	Rat, BN/CrIcrlj	Dermal, Repeated, 21 days	JTE-052 Ointment: 0.03%, 0.3%, 3% Tacrolimus Ointment: 0.1%	M: 8 or 9	JTE-052 Ointment: Inhibition of Ear Swelling (at 0.3% and Higher) and Histopathological Changes in the Ear Skin Tacrolimus Ointment: Inhibition of Ear Swelling and Histopathological Changes in the Ear Skin	JTE052-PH-016/ ■ B052RH01 4.2.1.1-12
Effect on Scratching Behavior						
Effect on IL-31-Induced Scratching Behavior	Mouse, C57BL/6J	Dermal, Single	0.03%, 0.3%, 3%	M: 16	Inhibition of Scratching Behavior (at 0.3% and Higher)	JTE052-PH-022/ ■ B052MI01 4.2.1.1-13

M: Male

デルゴシチニブ

2.6.3 薬理試験の概要表

2.6.3.3 Secondary Pharmacodynamics

Test Article: JTE-052 / JTE-052 Ointment (Specified in Dose)

Type of Study	Species / Strain	Method of Administration	Dose or Concentrations	Gender and n per Group	Noteworthy Findings	Report/Study Number Location in CTD
Non-Specific Effect						
Effect on Various Receptors and Enzymes	23 Receptors 5 Enzymes	<i>In vitro</i>	10,000 nmol/L (Initial)	-- (2 tubes / assay)	No Effects on the Receptors and Enzymes	JTE052-PH-015/ AL-4447-G 4.2.1.2-1
Effect on Various Kinases	Human, 50 Kinases	<i>In vitro</i>	1000 nmol/L (Initial)	-- (2 tubes / assay)	ROCK-II: IC ₅₀ = 141 nmol/L No Effects on the Other Kinases	JTE052-PH-014/ ■B052KP01 4.2.1.2-2

2.6.3.4 Safety Pharmacology

Test Article: JTE-052

Type of Study	Species / Strain	Method of Administration	Dose (mg/kg) or Concentrations	Gender and n per Group	Noteworthy Findings	GLP ^a	Report/Study Number Location in CTD
Central Nervous System							
General Condition and Behavior	Rat, Crl:CD (SD)	Oral, Single	3, 10, 30 mg/kg	M: 6	3 mg/kg: No Effect 10, 30 mg/kg: Reddening of the Skin	Yes	JTE052-SP-001/ P■■0984 4.2.1.3-1
Cardiovascular System							
hERG Current	HEK 293 Cell Stably Expressing hERG Potassium Channel	<i>In vitro</i>	3, 10, 30 µmol/L	-- (5 cells / group)	3 µmol/L: No Effect 10, 30 µmol/L: 4.7% and 10.4% inhibition	Yes	JTE052-SP-002/ P■■0986 4.2.1.3-2
Blood Pressure, Heart Rate, and Electrocardiogram	Dog, Beagle	Oral, Single	0.3, 1, 3 mg/kg	M: 4	0.3, 1 mg/kg: No Effect 3 mg/kg: Tendency for Decrease in Blood Pressure, Increase in Heart Rate	Yes	JTE052-SP-003/ P■■0985 4.2.1.3-3
Blood Pressure and Heart Rate	Rat, Crl:CD (SD)	Oral, Single	3, 10, 30 mg/kg	M: 6	3, 10 mg/kg: No Effect 30 mg/kg: Decrease in Blood Pressure and Increase in Heart Rate	No	JTE052-SP-004/ ■■B052SP05 4.2.1.3-4
Vascular Smooth Muscle Contraction	Isolated Artery, Rat (M), Crl:CD (SD)	<i>In vitro</i>	1, 3, 10, 30 µmol/L	-- (5 specimens / group)	Reversible Relaxation of Phe- or KCl-Induced Contraction IC ₅₀ : 3.6 (Phe) and 3.5 µmol/L (KCl)	No	JTE052-SP-005/ ■■B052SP01 4.2.1.3-5
Cardiac Function	Isolated Heart, Rat (M), Crl:CD (SD)	<i>In vitro</i>	3, 30 µmol/L	-- (4 specimens / group)	No Effect on Heart Rate and Cardiac Contractility Increase in Cardiac Flow at 30 µmol/L	No	JTE052-SP-006/ ■■B052SP04 4.2.1.3-6

2.6.3 薬理試験の概要表

Test Article: JTE-052

Type of Study	Species / Strain	Method of Administration	Dose (mg/kg) or Concentrations	Gender and n per Group	Noteworthy Findings	GLP ^a	Report/Study Number Location in CTD
Respiratory System							
Respiratory Rate, and Blood Gas	Dog, Beagle	Oral, Single	0.3, 1, 3 mg/kg	M: 4	No Effect	Yes	JTE052-SP-003/ P-0985 4.2.1.3-3
Gastrointestinal System							
Gastrointestinal Transport of Charcoal	Rat, Crl:CD (SD)	Oral, Single	3, 10, 30 mg/kg	M: 10	3, 10 mg/kg: No Effect 30 mg/kg: Inhibition of Charcoal Transport	No	JTE052-SP-007/ B052SP02 4.2.1.3-7
Renal/Urinary System							
Urine Volume and Urinary Electrolyte Excretion	Rat, Crl:CD (SD)	Oral, Single	3, 10, 30 mg/kg	M: 6	3, 10 mg/kg: No Effect 30 mg/kg: Increase in Urinary Potassium Excretion	No	JTE052-SP-008/ B052SP03 4.2.1.3-8

M: Male

^a An entry of "Yes" indicates that the study includes a GLP compliance statement.