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　薬理試験 1
2.4.2　薬物動態試験 1
2.4.3　毒性試験 1
2.4.4　統括的な概要及び結論 1
2.4.5　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 を強力かつ選択的に阻害する経口投与可能な JAK 阻害剤であり、チロシンキナーゼ（Tyrosine kinase：TYK）2 及び JAK3 への活性は低い（Fridman et al. 2010）。JAK-シグナル伝達兼転写活性化因子（signal transducer and activator of transcription：STAT）経路は、胸腺間質リンホポエチン、IL-13、IL-4、IL-5、IL-22 及び IL-31 等のアトピー性皮膚炎（atopic dermatitis：AD）の発症機序に関わる多数のサイトカインの主要なシグナル伝達経路の一つである（Brunner et al. 2017）。JAK-STAT 経路を介するサイトカインシグナルは、以下に示すような AD に影響する多くの免疫反応の調整に関与する（Bao et.al. 2013; Boguniewicz and Leung 2011; Lee et al. 2016; Mitamura et al. 2018; Nomura and Kabashima 2016; Thyssen and Kezic 2014）。

・Th2 ヘルパーT 細胞反応の活性化などの免疫反応
・好酸球の活性化
・表皮性ケモカイン
・炎症性サイトカイン
・掻痒のメディエーター
・角化細胞 STAT3 リン酸化レベル上昇
・フィラグリンの減少などバリア機能の障害

AD の発症に多くのサイトカインが関与することを考慮すると、バリシチニブによる JAK1 及び JAK2 の阻害により AD の症状が改善されることが期待される。

2.4.1　薬理試験

ヒト 3 次元皮膚モデルにサイトカインを処理することにより、ヒト AD 皮膚様モデルを作製し、バリシチニブの作用を評価した。バリシチニブは AD の症状に類似した病理組織学的変化を抑制し、表皮角化細胞のフィラグリンの発現レベルを増加させ、STAT3 リン酸化レベルを低下させた。

2.4.2　薬物動態試験

本申請にあたり新たに実施していない。

2.4.3　毒性試験

本申請にあたり新たに実施していない。

2.4.4　統括的な概要及び結論

ヒト 3 次元皮膚モデルを用いた試験の結果より、バリシチニブは JAK/STAT シグナル伝達の阻害により、サイトカインにより誘発される AD の皮膚病理学的変化を軽減させる可能性が示された。

2.4.5 参考文献

Bao L, Zhang H, Chan LS. The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis. *JAKSTAT.* 2013;2(3):e24137.

Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev*. 2011;242(1):233-246.

Brunner PM, Guttman-Yassky E, Leung, DYM. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad spectrum and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4 Suppl):S65-S76.

Fridman JS, Scherle PA, Collins R, Burn TC, Li Y, Li J, et al. Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: preclinical characterization of INCB028050. *J Immunol*. 2010;184(9):5298-5307.

Lee H, Ryu WI, Kim HJ, Bae HC, Ryu HJ, Shin JJ, et al. TSLP downregulates S100A7 and ß-defensin 2 via the JAK2/STAT3-dependent mechanism. *J Invest Dermatol.* 2016;136(12):2427-2435.

Mitamura Y, Nunomura S, Nanri Y, Ogawa M, Yoshihara T, Masuoka M, et al. The IL-13/periostin/IL-24 pathway causes epidermal barrier dysfunction in allergic skin inflammation. *Allergy.* 2018;73(9):1881-1891.

Nomura T, Kabashima K. Advances in atopic dermatitis in 2015. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(6):1548-1555.

Thyssen JP, Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(4):792-799.