オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

2.6.2　薬理試験の概要文

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.2 薬理試験の概要文 1
2.6.2.1 まとめ 1
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 2
2.6.2.2.1 In vitro 試験 2
2.6.2.2.1.1 ヒト皮膚モデルにおけるバリシチニブの作用 2
2.6.2.3 副次的薬理試験 5
2.6.2.4 安全性薬理試験 5
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用 5
2.6.2.6 考察及び結論 5
2.6.2.7 図表 5
2.6.2.8 参考文献 5

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

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。

ヒト 3 次元皮膚モデルにサイトカイン（IL-4、IL-13 及び IL-31）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、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。これらの結果より、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。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 In vitro 試験

2.6.2.2.1.1 ヒト皮膚モデルにおけるバリシチニブの作用

5.3.2.3 Skin Model Report (4.2.1.1.1)

〔目的〕

ヒト 3 次元皮膚モデルにサイトカイン混合物（IL-4、IL-13 及び IL-31）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。

〔方法〕

ヒト新生児包皮由来角化細胞と線維芽細胞を混合し、培養液中で角化細胞が多層性の表皮を形成するまで増殖させた。数日後、角化細胞と線維芽細胞の集合体を空気と液体の境界に約 11 日間さらすことにより、表皮の層化と最終分化を促し、ヒトの皮膚に類似した顆粒層と角質層を形成させた。その後、培養液、サイトカイン混合物（IL-4、IL-13 及び IL-31）を含む培養液、バリシチニブ（150 nM）を含む培養液、又はサイトカイン混合物（IL-4、IL-13 及び IL-31）とバリシチニブ（150 nM）を共に含む培養液中で、さらに 3 日間培養した。皮膚様試料（4 mm のパンチバイオプシー）を採取し、10%ホルマリン固定後、病理組織学的評価並びにフィラグリン発現及び STAT3 リン酸化レベルを定量化した。

〔結果〕

サイトカイン混合物（IL-4、IL-13 及び IL-31）を 3 日間処理した群では、培養液単独処理群と比較して、湿疹病変で見られるような顆粒層の減少及び海綿状態の増加といった病理組織学的な変化が見られた（図 2.6.2-1）。バリシチニブとサイトカイン混合物を共に処理した群では、統計学的有意差は認められなかったものの、サイトカイン混合物による顆粒層の減少及び海綿状態の増加が抑制された。バリシチニブ及びサイトカイン混合物あるいは両者の併用は、いずれも、表皮層の厚みに影響を及ぼさなかった。

培養液単独処理群と比較して、サイトカイン混合物を単独処理した群ではフィラグリンの発現レベルの低下が見られたが、バリシチニブを単独処理した群ではフィラグリンの発現レベルの増加が見られた（図 2.6.2-2）。バリシチニブとサイトカイン混合物を共に処理した群では、サイトカイン混合物によるフィラグリンの発現レベルの低下が抑制された。

空気と液体の境界に角化細胞と線維芽細胞の集合体をさらす工程は、ヒト皮膚のように層化/分化した皮膚角化細胞層を形成するヒト皮膚モデルを作製する際に重要な工程の一つである。この工程は角化細胞を刺激し、その結果、核内 STAT3 のリン酸化レベルが上昇する（図 2.6.2-3 の培養液単独処理群）。サイトカイン混合物を単独処理した群における STAT3 のリン酸化レベルは培養液単独処理群のリン酸化レベルと同等であった。バリシチニブを単独処理した群における STAT3 のリン酸化レベルは、培養液単独処理群及びサイトカイン混合物単独処理群いずれよりも有意に低かった。バリシチニブとサイトカイン混合物を共に処理した群の STAT3 のリン酸化レベルは、サイトカイン混合物単独処理群のリン酸化レベルよりも有意に低かった。

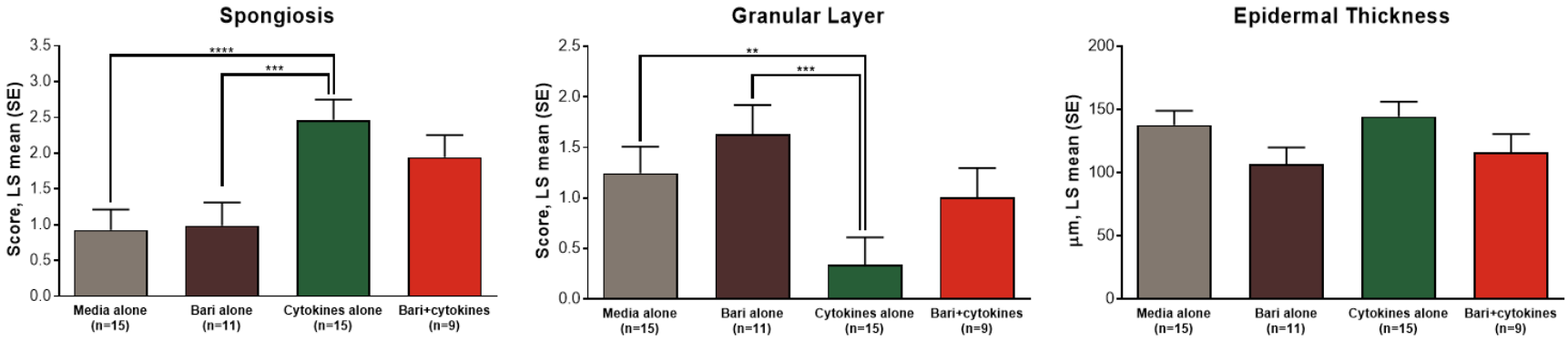


図 2.6.2-1.アトピー性皮膚炎モデルの病理組織学的所見に及ぼすバリシチニブの作用

** p<0.01; *** p<0.001; **** p<0.0001（Tukey's honestly significant difference method）
Bari = バリシチニブ、LS = 最小二乗法、SE = 標準誤差、Spongiosis = 海綿状態、Granular Layer = 顆粒層、Epidermal Thickness = 表皮層の厚さ

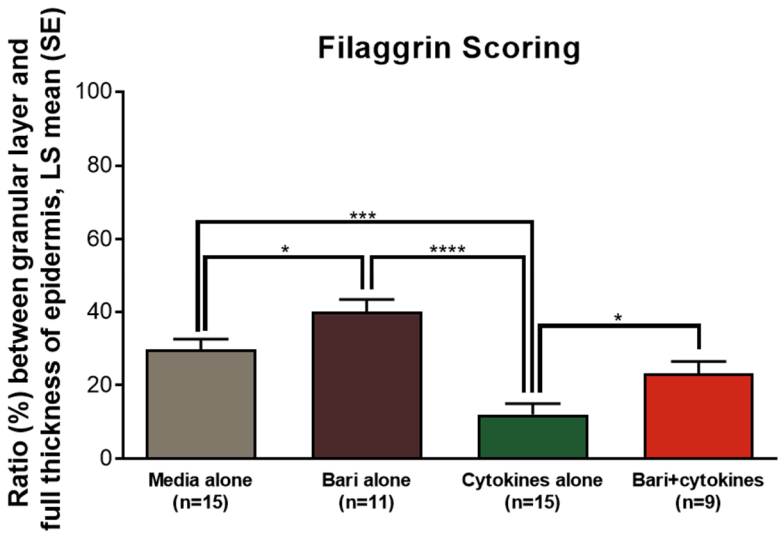


図 2.6.2-2.アトピー性皮膚炎モデルのフィラグリン発現に及ぼすバリシチニブの作用

*p<0.05; *** p<0.001; **** p<0.0001（Tukey's honestly significant difference method）
Bari = バリシチニブ、LS = 最小二乗法、SE = 標準誤差、Granular Layer = 顆粒層、Epidermis = 表皮層、Filaggrin = フィラグリン

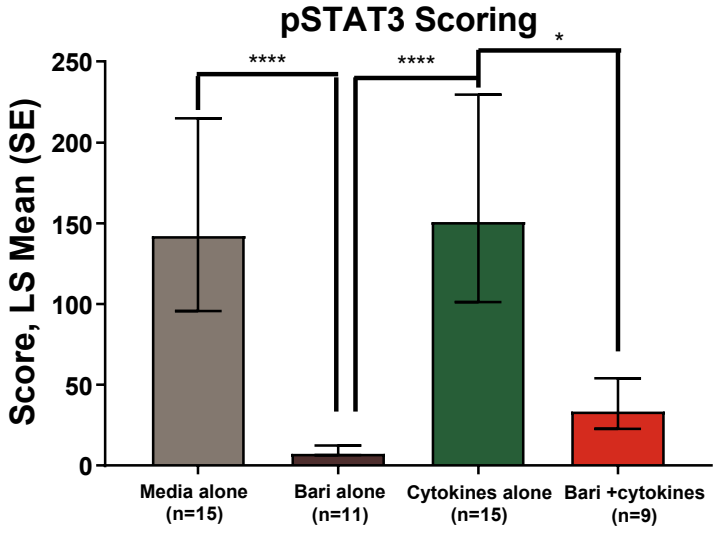


図 2.6.2-3.アトピー性皮膚炎モデルの STAT3 リン酸化レベルに及ぼすバリシチニブの作用

*p<0.05; **** p<0.0001（Tukey's honestly significant difference method）
Bari = バリシチニブ、LS = 最小二乗法、SE = 標準誤差、STAT3 = JAK-シグナル伝達兼転写活性化因子 3

2.6.2.3 副次的薬理試験

本申請にあたり新たに実施していない。

2.6.2.4 安全性薬理試験

本申請にあたり新たに実施していない。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用

本申請にあたり新たに実施していない。

2.6.2.6 考察及び結論

ヒト 3 次元皮膚モデルにサイトカイン（IL-4、IL-13 及び IL-31）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。これらの結果より、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。

2.6.2.7 図表

図表は該当する項に記載した。

2.6.2.8 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.

オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

2.6.3　薬理試験概要表

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.3 Pharmacology Tabulated Summary 1
2.6.3.1 Pharmacology: Overview 1
2.6.3.2 Primary Pharmacodynamics 1
2.6.3.3 Secondary Pharmacodynamics 1
2.6.3.4 Safety Pharmacology 1
2.6.3.5 Pharmacodynamic Drug Interactions 1

2.6.3 Pharmacology Tabulated Summary

2.6.3.1 Pharmacology: Overview

Type of Study	Test System	Route	Testing Facility	Document ID	Location in CTD
Primary Pharmacodynamics					
Effects on pathological changes consistent with atopic dermatitis, epidermal keratinocyte pSTAT3 expression, and expression of filaggrin	Human atopic dermatitis-like skin model	In Vitro	Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN	5.3.2.3 Skin Model Report	4.2.1.1.1
Secondary Pharmacology					
Not applicable					
Safety Pharmacology					
Not applicable					
Pharmacodynamic Drug Interactions					
Not applicable					

Abbreviations: pSTAT = phosphorylated signal transducers and activators of transcription

2.6.3.2 Primary Pharmacodynamics

See the Pharmacology Written Summary, Module 2.6.2.

2.6.3.3 Secondary Pharmacodynamics

Not Applicable

2.6.3.4 Safety Pharmacology

Not Applicable

2.6.3.5 Pharmacodynamic Drug Interactions

Not Applicable