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　バリシチニブの推定作用機序 1
2.4.2　薬理試験 2
2.4.3　薬物動態試験 2
2.4.4　毒性試験 2
2.4.5　結論 3
2.4.6　参考文献 5

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1　バリシチニブの推定作用機序

COVID-19 患者でのサイトカイン活性化

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）患者は、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス-2（SARS-CoV-2）への感染及びそれに伴うサイトカイン活性化を原因とした死亡リスクが高い。COVID-19 の治療は支持療法であり、主要な死因は急性呼吸窮迫症候群（ARDS）による呼吸不全である。COVID-19 は複数のサイトカインの発現亢進を特徴とする高度の炎症状態により呼吸不全を引き起こす。中国武漢市で集中治療室に入室した COVID-19 患者は、集中治療室に入室しなかった患者と比較して、インターロイキン（IL）-2、IL-7、IL-10、顆粒球単球コロニー刺激因子（GM-CSF）、インターフェロンガンマ誘導蛋白質 10（IP-10）、単球走化性促進因子（MCP-1）、マクロファージ炎症性蛋白質 1α（MIP1α）、腫瘍壊死因子 α（TNFα）の血漿中濃度が増加していたと報告されている（Huang et al. 2020）。IL-6 の上昇及び高フェリチン血症は、COVID-19 患者の死亡の予測因子であった（Ruan et al. 2020; Zhou et al. 2020）。

バリシチニブの抗炎症作用

バリシチニブは、Janus kinase（JAK）1 及び JAK2 に選択性を有する経口の JAK 阻害剤であり、関節リウマチ（RA）に対する治療薬として既承認の薬剤である。また、バリシチニブは、アトピー性皮膚炎（AD）に対し抗炎症作用を示し、欧州連合で AD への適応が承認され、日本及び米国を含む複数の国又は地域で審査中である。バリシチニブはその抗炎症作用により、COVID-19 患者での炎症マーカーの調整不良を回復させると期待され、酸素補充、侵襲的機械換気、又は体外式膜型人工肺（ECMO）を必要とする COVID-19 患者の治療選択肢の一つとなる可能性がある（McInnes et al. 2019; Sims et al. 2020）。実際に、バリシチニブ 4 mg の投与により COVID-19 入院患者の血漿中 IL-6 濃度が低下し、同様の変化が RA 患者でも認められたと報告されている（Bronte et al. 2020; Sims et al. 2020; Stebbing et al. 2020）。

また、バリシチニブの強力な抗炎症作用は、ステロイド依存性の慢性炎症性疾患である Chronic Atypical Neutrophilic Dermatosis with Lipodystrophy and Elevated temperature （CANDLE）及び STING -Associated Vasculopathy with onset in Infancy（SAVI）に罹患した小児患者に対し、血清中の IFN-γ、IP-10、GM-CSF 及び MCP-1 の濃度が低下し、疾患活動性のコントロールが得られたこと及びステロイドの離脱又は減量が可能になったことからも示されている（Sanchez et al. 2018）。さらに、これらの小児患者では、IFN バイオマーカーの用量依存的な減少から、I 型 IFN シグナルに対するバリシチニブの有効性も確認されている（Kim et al. 2018）。

バリシチニブの抗ウイルス宿主作用

SARS-CoV-2 のエンドサイトーシスを促進するヒト Numb 関連キナーゼ（NAK）ファミリー（AP2-Associated protein kinase 1: AAK1、BMP2-Inducible Kinase: BIKE、及び cyclin G-Associated Kinase: GAK）をバリシチニブがナノモルレベルで阻害することが最近報告された（Stebbing et al. 2020）。また、中等症から重症の COVID-19 入院患者では、一部の血漿マーカーが調節不全となっており、形質細胞様樹状細胞を提示する抗原の減少と共に、骨髄の調節障害、内皮細胞及び心

血管系の炎症を示していたが、これらはバリシチニブの投与により経時的に正常化した（Sims et al. 2020）。

副腎皮質ステロイドとバリシチニブの抗炎症作用の違い

SARS-CoV-2 以外のウイルス性肺炎、特に SARS 及び中東呼吸器症候群（MERS）に対する副腎皮質ステロイドの先行試験では、ウイルスクリアランスの遅延との関連が示され、SARS-CoV-2 に対しても、副腎皮質ステロイドが宿主反応を損なう可能性があるという懸念が再度強まった（Lee et al. 2004; Arabi et al. 2018）。これに対して、バリシチニブを投与した 2 つの異なる臨床症例集積研究より、SARS-CoV-2 特異的スパイク蛋白に対する IgG 抗体の産生を担う適応免疫応答はバリシチニブ投与後も損なわれないことが示されている （Bronte et al. 2020; Stebbing et al. 2020）。副腎皮質ステロイド投与が適応免疫に及ぼす影響は、非古典的なシグナル伝達経路を介して生じると考えられている。副腎皮質ステロイドが Nuclear Factor Kappa-B cells（NFKB）シグナルを標的とするのに対し、バリシチニブは異なる免疫調節経路である JAK1/JAK2 シグナルを標的としている。COVID-19 患者の回復に重要な作用が示唆された理由は、この違いにより説明できる可能性がある。

バリシチニブとデキサメタゾンとの生物学的な違いに注意することも重要である。デキサメタゾンなどの糖質コルチコイド受容体に作用する薬剤は、炎症を抑制する広範な経路を有するが、強い免疫抑制状態、二次的な院内感染、胃腸出血、高血糖、及び入院による神経・筋の衰弱と関連することが知られている。バリシチニブなどの JAK 阻害薬は、炎症を抑制する複数の重要な経路に作用するが、過剰な生物学的作用を最小限に抑え、また薬物動態特性が良好で免疫抑制作用がより少ない（Stebbing et al. 2020）。

2.4.2　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。

2.4.3　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。

2.4.4　毒性試験

小児患者を対象としたバリシチニブの投与をサポートするために幼若ラットを用いた毒性試験（報告書 9000909）を実施した。

バリシチニブを 0、1、5 又は 25 mg/kg/日の用量でラットに生後 10 日から 90 日まで、1 日 1 回強制経口投与したところ、全般的な成長、免疫系及び骨への影響が認められた。

全般的な成長への影響として、対照群との比較で、体重低下及び体重増加量の減少が認められた。免疫系に関しては、5 mg/kg/日以上の用量で、末梢及び組織リンパ球数の減少、リンパ系器官重量減少並びに胸腺、脾臓及びリンパ節のリンパ系細胞充実性低下が見られ、それらに関連して T 細胞依存的抗体反応の低下が見られた。免疫応答の低下を示唆するこれらの所見（8 週間の休薬期間後に回復が認められた）は、バリシチニブの薬理作用から予想される変化であった。

本試験において骨への影響が認められ、その一部は毒性変化と考えられた。バリシチニブに関連した骨の毒性変化が高用量（25 mg/kg/日）群のラットのみで認められた。骨（大腿骨頭部及び頸部）の変性／萎縮が対照群の少数例にも見られたが、その発現頻度及び重症度は対照群に比べ25 mg/kg/日群で高かった。毒性変化と考えられる骨の変化が認められたのはバリシチニブの高用量群のみであり、同群の曝露量と成人 AD 患者（AD 患者と COVID-19 患者の曝露量に差はないと仮定）に臨床用量（4 mg、小児の投与量は成人に 1 日 1 回 4 mg 投与した際の AUC と同等の AUC となるように設定）を投与した際の曝露量との比は 24～62 倍であった（表 2.4-1）。成長中のラットにおける大腿骨頭部の自然発生的な壊死及び崩壊が、公表文献（Suehiro et al. 2000）で報告されている。バリシチニブ の 25 mg/kg/日群では、二次的骨折を伴う骨髄炎も 1 例で認められた。他の動物ではその他の骨折及び骨脆弱性増加を示唆する所見は認められなかったことから、この骨折は直接的な被験物質関連の変化ではないと考えられた。その他、1 mg/kg/日以上の群において、非毒性的な骨への影響が認められた。大腿骨及び脛骨の幅及び／又は長さが軽微からごく軽度に減少するとともに、大腿骨及び椎骨のサイズ、形状及び質量が減少した。これらの所見は、ラットで認められたバリシチニブ関連の体重増加抑制による二次的変化と考えられ（Boyer et al. 2005）、休薬期間終了時には骨サイズに対照群との差は見られず回復性が認められた。病理組織学的検査において、対照群との比較で、二次骨化中心の正常な成熟の促進が大腿骨近位部及び上腕骨近位部に認められた。同所見は、成長板の早期閉鎖及びその他の機能的変化とは関連しない変化であった。二次骨化中心におけるこの変化の発現機序や、この変化に体重増加抑制が影響を及ぼした可能性は不明である。また、病理組織学的検査では線維状骨（脛骨及び上腕骨骨幹部）、皮質骨（脛骨）及び骨梁骨（上腕骨遠位部）の限局的な増加が観察された。以上の所見は、特定の解剖学的部位に局在しており、重症度は主に軽微から軽度で、明らかな機能的変化は認められず、正常な成熟過程のわずかな促進を示すものであり、関連する変性性変化も認められず、対照群の少数例においても頻度高く認められたことから、毒性変化ではないと考えられた。

本試験における無毒性量（no-observed-adverse-effect level：NOAEL）は 1 mg/kg/日であった。体重及び免疫に関する毒性変化が認められた用量（5 mg/kg/日以上）と臨床用量（4 mg）との曝露量比は 4.3～13 倍であった。骨の毒性変化が認められた用量（25 mg/kg/日）と臨床用量（4 mg）との曝露量比は 24～62 倍であった（表 2.4-1）

結論として、幼若ラットを用いた毒性試験において見られた骨の変化は管理可能であるか、あるいは臨床的に重要でないと考えられた。これらの変化は、可逆的あるいは非可逆的な非毒性変化と考えられるか、又は臨床曝露量と比較して大きな曝露量比で発現した。

2.4.5　結論

幼若ラットを用いた毒性試験（報告書 9000909）において認められた成長（体重）及び免疫系への影響は、より高齢の動物を用いたラット 6 ヵ月間反復投与毒性試験でも認められており（報告書 T08-04-05、成人 RA を対象とした承認申請時に既提出）、バリシチニブの薬理作用に基づいて予想されるものと考えられた。ラットの反復投与毒性試験では、骨の病理組織学評価及び一般状態に変化は見られず、骨折及び骨構造への影響は示唆されなかった。いずれのラット及びイヌの反復投与毒性試験（投与期間が最も長い試験での投与期間は動物の寿命にほぼ相当）でもバリシチニブ投与に関連した骨への明確な影響は認められなかった。これらの試験で用いたラット及

びイヌは、投与開始時においてそれぞれ約 8 週齢及び 5～6 ヵ月齢であった。これらの齢は、ヒトの思春期における骨格を含めた主要器官系の発達期間に相当する（Beck et al. 2006）が、幼若ラットを用いた毒性試験で見られた所見の多くは、6 ヵ月間反復投与毒性試験では検討しなかった解剖学的部位又は評価項目で認められたため、幼若動物の試験で認められた所見との直接的な比較はできない。イヌを用いた 1、6 及び 9 ヵ月間反復投与毒性試験で得られた骨標本を成長板の閉鎖状態に留意し精査したところ、以下の結論が得られた。1 及び 6 ヵ月間反復投与毒性試験では大腿骨頭が病理組織学的に評価されたこと、1 ヵ月間反復投与毒性試験では試験終了時点で大腿骨及び脛骨の成長板が未閉鎖であったことが確認され、また、6 及び 9 ヵ月間反復投与毒性試験では投与期間の一部で成長板が未閉鎖であったことが示唆された。さらに、イヌとヒトの骨には生理学的、解剖学的な類似性が見られる（Aerssens et al. 1998; Wancket 2015）。以上のことから、一連の毒性試験に供した月齢のイヌは成長板及び二次骨化中心へのバリシチニブの影響を評価するのに適していたと考える。これら一連のイヌ反復毒性試験において臨床用量（4 mg）投与時の臨床曝露量の 9～25 倍でバリシチニブをイヌに曝露しても、幼若ラットでの結果とは異なり、バリシチニブ投与に関連した骨や軟骨への影響は見られないことが確認された。結論として、イヌの反復投与毒性試験でバリシチニブ投与に関連した骨への影響は認められなかったことは、小児の安全性を評価する上で重要な情報であり、幼若ラットで見られた骨への影響は小児患者への重要なリスクではないことが裏付けられると考える。骨への影響は、胚・胎児発生に関する試験（報告書 T08-07-01 及び T08-07-02、成人 RA を対象とした承認申請時に既提出）並びに出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（報告書[redacted]-353280、成人 RA を対象とした承認申請時に既提出）でも認められた。これらの試験で認められた長骨及び肋骨の湾曲は、発達の遅延又は変異を反映したものであり、一過性かつ可逆的であることが示された。このような発達遅延又は変異は、臨床的に重要な影響に至る恒久的な変化ではないと考えられる。

以上、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験並びに幼若ラットを用いた毒性試験で認められた骨の変化は、いずれも管理可能であるか、あるいは臨床的に重要でないと考えられた。これらの変化は、非毒性的若しくは可逆的と考えられるか、又は臨床曝露量と比較して大きな曝露量比で発現した。成人 RA を対象とした承認申請時に既提出の試験に加え、今回提出した幼若動物の試験結果から、小児患者を対象としたバリシチニブの投与は支持されるものと考える。

表 2.4-1　アトピー性皮膚炎患者における 4 mg/日の用量と比較した曝露量比

	1 mg/kg/日		5 mg/kg/日		25 mg/kg/日	
ヒト用量	生後 10 日	生後 90 日	生後 10 日	生後 90 日	生後 10 日	生後 90 日
4 mg/日 [a]	2.4	0.8	13	4.3	62	24

略語：AUC＝血漿中濃度－時間曲線下面積

a　成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 III 相臨床試験（JAHG、JAHL、JAHM）における AUC は 380.2 ng·hr/mL
アトピー性皮膚炎患者と新型コロナウイルス感染症患者の曝露量に差はないと仮定
小児の投与量は、成人に 1 日 1 回 4 mg 投与した際の AUC と同等の AUC となるように設定

2.4.6 参考文献

Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Saudi Critical Care Trial Group. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):757-767. https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1172OC

Aerssens J, Boonen S, Lowet G, Dequeker J. Interspecies differences in bone composition, density, and quality: potential implications for in vivo bone research. *Endocrinology*. 1998;139(2):663-670.

Beck MJ, Padgett EL, Bowman CJ, et al. Nonclinical juvenile toxicity testing. In: Hood RD, editor. Developmental reproductive toxicology: a practical approach, 2nd ed. Boca Raton (FL): CRC Press; 2006:pp: 263-327.

Boyer PM, Compagnucci GE, Olivera MI, et al. Bone status in an animal model of chronic sub-optimal nutrition: a morphometric, densitometric and mechanical study. *Br J Nutr*. 2005;93(5):663-669. DOI: 10.1079/BJN20041331

Bronte V, Ugel S, Tinazzi E, et al. Baricitinib restrains the immune dysregulation in severe COVID-19 patients [published online August 18, 2020]. *J Clin Invest*. https://doi.org/10.1172/JCI141772

Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5

Kim H, Brooks KM, Tang CC, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and proposed dosing of the oral JAK1 and JAK2 inhibitor baricitinib in pediatric and young adult CANDLE and SAVI patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;104(2):364-373. https://doi.org/10.1002/cpt.936

Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol*. 2004;31(4):304-309. https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.07.006

McInnes IB, Byers NL, Higgs RE, et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):183. https://doi.org/10.1186/s13075-019-1964-1

Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):846-848. https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x

Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest*. 2018;128(7):3041-3052. https://doi.org/10.1172/JCI98814

Sims JT, Krishnan V, Chang CY, et al. Characterization of the cytokine storm reflects hyperinflammatory endothelial dysfunction in COVID-19 [published online September 10, 2020]. *J Allergy Clin Immunol*. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.031

Stebbing J, Krishnan V, de Bono S, et al; Sacco Baricitinib Study Group. Mechanism of baricitinib supports artificial intelligence-predicted testing in COVID-19 patients. *EMBO Mol Med*. 2020;12(8):e12697. https://doi.org/10.15252/emmm.202012697

Suehiro M, Hirano T, Mihara K, et al. Etiologic factors in femoral head osteonecrosis in growing rats. *J Orthop Sci.* 2000;5(1): 52-56.

Wancket LM. Animal Models for Evaluation of Bone Implants and Devices: Comparative Bone Structure and Common Model Uses. *Vet Pathol.* 2015;52(5):842-850.

Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3