オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ
オルミエント錠１ｍｇ

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　バリシチニブの作用機序 1
2.4.2　薬理試験 1
2.4.3　薬物動態試験 2
2.4.4　毒性試験 2
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（JAK）1 及び JAK2 に選択性を有する経口の JAK 阻害剤である。日本では、以下の効能又は効果で承認されている。

効能又は効果	承認日
既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）	2017 年 7 月 3 日
既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎	2020 年 12 月 25 日
SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）	2021 年 4 月 23 日
円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）	2022 年 6 月 20 日

今回、バリシチニブの若年性特発性関節炎（JIA）を対象とした日本を含む国際共同臨床試験を実施し、バリシチニブの JIA に対する有効性及び安全性が確認されたことから、承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

2.4.1　バリシチニブの作用機序

バリシチニブは、薬理学的に JAK 阻害剤に分類される。JAK ファミリーには、JAK1、JAK2、JAK3、チロシンキナーゼ 2（TYK2）の 4 つの分子が属し、これらは造血、炎症及び免疫機能に関与する多数のサイトカイン及び成長因子の細胞表面受容体からの細胞内シグナルを伝達する酵素である（O'Shea et al. 2015）。バリシチニブは、JAK3 又は TYK2 に比べ、JAK1 及び JAK2 に対してより強い阻害活性を示す（Fridman et al. 2010）。

JIA の病因は十分に解明されていないが、関節リウマチ（RA）で見られるのと同様の複数の免疫学的異常が認められる（Ravelli and Martini 2007）。例えば、RA で見られる炎症性滑膜炎に類似した炎症性滑膜炎が JIA でも認められ、関節の滑膜表層細胞の過形成及び滑膜下組織への単核細胞（T 細胞、B 細胞、マクロファージ、樹状細胞及び形質細胞等）の浸潤を伴う。また、成人 RA 患者を対象とした臨床試験で、滑液中や血清中のインターロイキン（IL）-1、IL-6 及び腫瘍壊死因子（TNF）α などの炎症性サイトカイン濃度が上昇することが示されており、JIA 患者でも同様の上昇が見られた。これらのサイトカインの変化には、C 反応性タンパク及び赤血球沈降速度などの疾患活動性マーカーとの相関性が認められた（Lepore et al. 1994; Mangge et al. 1995; Rooney et al. 1995, 2000; De Benedetti et al. 1997）。JAK／シグナル伝達兼転写活性化因子（signal transducer and activator of transcription：STAT）経路を介してシグナル伝達を行う IL-6 などの炎症性サイトカイン（Rawlings et al. 2004）や、JAK1 及び JAK2 の阻害により発現が抑制される TNFα は、JIA の病態と関連していると考えられている（Ravelli and Martini 2007）。そのため、これらの経路を標的とする薬理学的介入により、JIA に対する新たな治療法を提供できる可能性がある。

2.4.2　薬理試験

前述のように、JIA には炎症性サイトカインが関与しており、バリシチニブは JAK1 及び JAK2 を阻害することにより炎症性サイトカインの働きを抑制し、JIA に対する治療効果をもたらすことが期待される。このようにバリシチニブの JIA に対する作用機序は既存の情報 （初回承認申請

時の評価／参考資料及び公表論文）で考察可能であり、本申請に際し、新たな効力を裏付ける試験は実施しなかった。

2.4.3　薬物動態試験

本申請に際し、新たな非臨床薬物動態試験は実施していない。

2.4.4　毒性試験

本申請に際し、新たな毒性試験は実施していない。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実施した幼若ラットを用いた毒性試験の成績は、SARS-CoV-2 による肺炎を効能/効果とした承認事項一部変更承認申請時に提出済みである。

2.4.5　参考文献

De Benedetti F, Ravelli A, Martini A. Cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 1997;9(5):428-433.

Fridman JS, Scherle PA, Collins R, 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.

Lepore L, Pennesi M, Saletta S, et al. Study of IL-2, IL-6, TNF alpha, IFN gamma and beta in the serum and synovial fluid of patients with juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1994;12(5):561-565.

Mangge H, Kenzian H, Gallistl S, et al. Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. Correlation with conventional inflammation parameters and clinical subtypes. *Arthritis Rheum*. 1995;38(2):211-220.

O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, et al. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Ann Rev Med*. 2015;66:311-328.

Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007;369(9563):767-778.

Rawlings JS, Rosler KM, Harrison DA. The JAK/STAT signaling pathway. *J Cell Sci*. 2004;117(8):1281-1283.

Rooney M, David J, Symons J, et al. Inflammatory cytokine responses in juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol*. 1995;34(5):454-460.

Rooney M, Varsani H, Martin K, et al. Tumour necrosis factor alpha and its soluble receptors in juvenile chronic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(4):432-438.