

フィルゴチニブ

第 2 部 CTD の概要

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.4 薬物動態試験の概要文

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

	頁
略号一覧表.....	6
フィルゴチニブ及び関連化合物の名称及び構造.....	8
1 まとめ.....	10
2 分析法.....	12
2.1 PK 試験で使用了生体試料中薬物濃度分析法.....	12
2.2 GLP 適合トキシコキネティクス試験で使用了生体試料中薬物濃度分析法.....	12
2.3 In vitro 試験での分析法.....	12
2.3.1 Caco-2 細胞単層膜での透過性.....	12
2.3.2 血漿タンパク結合.....	13
2.3.3 代謝.....	13
2.3.4 代謝酵素.....	14
2.3.5 CYP 及び UGT に対する阻害.....	14
2.3.6 肝ミクロソームとの結合.....	15
2.3.7 CYP 誘導の可能性.....	15
2.3.8 トランスポーターとの相互作用.....	15
2.4 放射化学的分析法.....	17
3 吸収.....	18
3.1 In vitro 吸収試験.....	18
3.2 単回投与 PK.....	18
3.2.1 緒言.....	18
3.2.2 マウス.....	18
3.2.3 ラット.....	19
3.2.4 ウサギ.....	21
3.2.5 イヌ.....	21
3.2.6 サル.....	23
3.2.7 ミニブタ.....	23
3.2.8 未変化体に対する代謝物 GS-829845 の曝露量比.....	24
3.3 反復投与 PK (トキシコキネティクス).....	25
4 分布.....	26
4.1 In vitro 血漿タンパク結合及び血球移行.....	26
4.2 ラットにおける組織内分布.....	27
5 代謝 (動物種間の比較).....	35
5.1 肝ミクロソーム及び組換え CES 酵素.....	35
5.2 肝細胞.....	35
5.3 In vivo 代謝プロファイル.....	36
6 排泄.....	40
7 薬物動態学的薬物相互作用.....	42

2.6.4 薬物動態試験の概要文

フィルゴチニブ

7.1	CYP に対する阻害作用	42
7.2	UGT に対する阻害作用	43
7.3	代謝酵素	43
7.4	CYP 誘導作用	43
7.5	トランスポーターとの相互作用	44
7.5.1	腸排出トランスポーターとの相互作用	44
7.5.2	肝及び腎トランスポーターとの相互作用	45
8	その他の薬物動態試験	47
9	考察及び結論	48
10	参考文献	50

表目次

	頁
表 1 フィルゴチニブ及び関連化合物の名称及び構造一覧.....	8
表 2 トランスポーターとの相互作用評価のための細胞系及び試験条件.....	17
表 3 雄 CD-1 マウスにフィルゴチニブを単回投与したときの血漿中フィルゴチニブ及び代謝物 GS-829845 の PK パラメーター	19
表 4 雄 Sprague Dawley ラットにフィルゴチニブを単回投与したときの血漿中フィルゴチニブの PK パラメーター	20
表 5 雄 Sprague Dawley ラットに代謝物 GS-829845 を単回経口投与したときの血漿中 GS-829845 の PK パラメーター	20
表 6 雄 NZW ウサギにフィルゴチニブ、GS-829845 又は両薬物を併用単回経口投与したときの 血漿中 PK パラメーター	21
表 7 雄ビーグル犬にフィルゴチニブを単回投与したときの血漿中 PK パラメーター.....	22
表 8 雄ビーグル犬に GS-829845 を単回経口投与したときの血漿中 GS-829845 の PK パラメータ ー.....	22
表 9 雄カニクイザルにフィルゴチニブを単回投与したときの血漿中 PK パラメーター.....	23
表 10 雄 Göttingen ミニブタにフィルゴチニブを単回投与したときの血漿中 PK パラメーター.....	24
表 11 各種動物にフィルゴチニブを単回経口投与したときの未変化体及び代謝物 GS-829845 の 曝露量.....	25
表 12 各動物種でのフィルゴチニブ及び GS-829845 の血漿タンパク結合率.....	26
表 13 フィルゴチニブ及び代謝物 GS-829845 の血球／血漿中濃度比 (CPR) 及び血液／血漿中濃 度比 (λ) (平均値 $\pm$ 標準偏差、N = 3)	27
表 14 雄 Sprague Dawley 及び Long Evans ラットに [^{14}C] フィルゴチニブ (60 mg/kg、136 $\mu\text{Ci/kg}$) を単回経口投与したときの血液及び組織内放射能濃度 (定量的全身オートラジオグラフ ィー)	31
表 15 雄 Sprague Dawley 及び Long Evans ラットに [^{14}C] カルボキシ-フィルゴチニブ (60 mg/kg、 136 $\mu\text{Ci/kg}$) を単回経口投与したときの血液及び組織内放射能濃度 (定量的全身オート ラジオグラフィィー)	34
表 16 [^{14}C] フィルゴチニブを経口投与したときの血漿中代謝物.....	38
表 17 マウス、イヌ及びヒトにおけるフィルゴチニブ、GS-829845 及び CPCA-カルニチンの PK パラメーター (平均値)	39
表 18 マウス、ラット及びイヌに [^{14}C] フィルゴチニブを単回投与したときの排泄率.....	40
表 19 ヒト肝ミクロソーム中の CYP に対するフィルゴチニブ及び GS-829845 の阻害作用.....	42
表 20 トランスポーターに対するフィルゴチニブ及び GS-829845 の阻害作用	45

図目次

	頁
図 1 雄 Sprague Dawley ラットに ^{[14]C} フィルゴチニブ (60 mg/kg、136 μCi/kg) を単回経口投与したときの投与後 1 時間の全身オートラジオグラム (代表例)	29
図 2 雄 Long Evans ラットに ^{[14]C} フィルゴチニブ (60 mg/kg、136 μCi/kg) を単回経口投与したときの投与後 1 時間の全身オートラジオグラム (代表例)	30
図 3 雄 Sprague Dawley ラットに ^{[14]C} カルボキシ-フィルゴチニブ (60 mg/kg、136 μCi/kg) を単回経口投与したときの投与後 1 時間の全身オートラジオグラム (代表例)	32
図 4 雄 Long Evans ラットに ^{[14]C} カルボキシ-フィルゴチニブ (60 mg/kg、136 μCi/kg) を単回経口投与したときの投与後 1 時間の全身オートラジオグラム (代表例)	33
図 5 各動物種の肝細胞で確認された ^{[14]C} フィルゴチニブの主要代謝物.....	36
図 6 各動物種 (マウス、ラット、イヌ及びヒト) におけるフィルゴチニブの in vivo 推定代謝経路.....	37

略号一覧表

略号	英語	日本語
AhR	aryl hydrocarbon receptor	芳香族炭化水素受容体
AUC	the area under the concentration versus time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-24h}	the area under the concentration versus time curve from time zero to time 24	0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	the area under the concentration versus time curve from time zero to time t	0 時間から t 時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	the area under the concentration versus time curve from time zero to infinity	0 時間から無限大まで外挿した濃度-時間曲線下面積
AUCR	metabolite-to-parent ratio for AUC	未変化体に対する代謝物の AUC 比
BCRP	breast cancer resistance protein	—
BDC	bile duct-cannulated	胆管カニューレ
BSEP	bile salt export pump	—
Caco-2	human colonic adenocarcinoma cell line	ヒト結腸癌由来の細胞株
CAR	constitutive androstane receptor	構成的活性化アンドロスタン受容体
CES	carboxylesterases	カルボキシルエステラーゼ
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CL	clearance	クリアランス
C _{max}	the maximum observed concentration of drug	最高濃度
CPCA	cyclopropanecarboxylic acid	シクロプロパンカルボン酸
CPR	blood cell/plasma concentration ratio	血球／血漿中濃度比
CsA	cyclosporine A	シクロスポリン A
CV	coefficient of variance	変動係数
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
F	estimated oral bioavailability of the drug	経口バイオアベイラビリティ
GAPDH	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ
GLP	Good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ISR	Incurred Sample Reanalysis	—

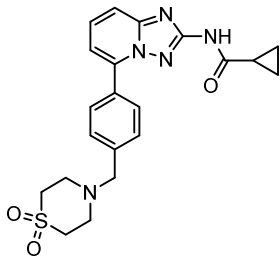
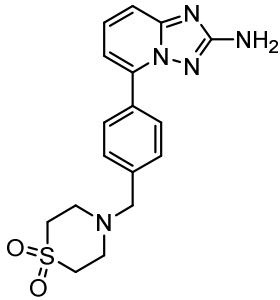
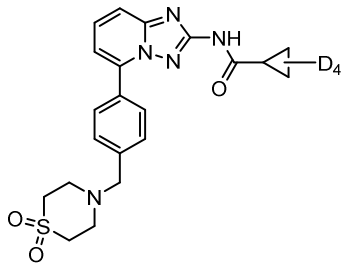
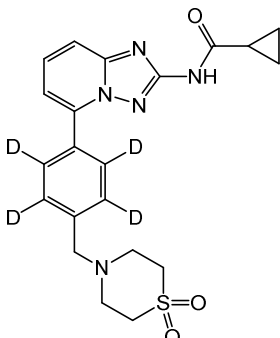
2.6.4 薬物動態試験の概要文 フィルゴチニブ

略号	英語	日本語
iv	intravenous	静脈内
K _m	Michaelis constant	ミカエリス定数
LC-MS/MS	high performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリー
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MATE	multi-drug and toxin extrusion	－
MDCKII	Madin-Darby canine kidney strain II	イヌ腎臓尿細管上皮細胞 II
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
N	number	例数
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NZW	New Zealand white	ニュージーランド白色
OAT	organic anion transporter	－
OATP	organic-anion-transporting polypeptide	－
OCT	organic cation transporter	－
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
po	oral	経口
PXR	pregnane X receptor	プレグナン X 受容体
RT-PCR	reverse transcription-polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SD	standard deviation	標準偏差
t _{1/2}	elimination half-life	消失半減期
T _{max}	time to maximal concentration	最高濃度到達時間
UDPGA	uridine 5' diphospho-glucuronic acid	ウリジン 5'-二リン酸-グルクロン酸
UGT	uridine 5' diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジン 5'-二リン酸-グルクロン酸転移酵素
UV	ultraviolet	紫外
V _{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積

フィルゴチニブ及び関連化合物の名称及び構造

ギリアド・サイエンシズ社は、2016 年 1 月にガラパゴス社とのライセンス契約によりフィルゴチニブの権利を取得した。フィルゴチニブ、関連化合物及び代謝物はギリアド・サイエンシズ社の識別番号で示した。参考のため、表 1 にフィルゴチニブ (GS-694083、GS-6034 又は GLPG0634) 及び関連化合物（代謝物を含む）の名称及び構造一覧を示す。

表 1 フィルゴチニブ及び関連化合物の名称及び構造一覧

Name	Alternative Names	Identity	Structure
Filgotinib	GS-694083, GS-6034, GLPG0634	Parent Compound	
GS-829845	G254445	Major Metabolite of Filgotinib	
D ₄ -filgotinib	GS-1062541, G249601	Deuterium Labeled Filgotinib (Internal Standard for the Parent and GS-829845 Compound)	
D ₄ -filgotinib	GS-833369	Deuterium Labeled Filgotinib (Internal Standard for the Parent Compound)	

2.6.4 薬物動態試験の概要文
フィルゴチニブ

Name	Alternative Names	Identity	Structure
D ₄ -GS-829845	GS-833368	Deuterium Labeled GS-829845 (Internal Standard for GS-829845 Compound)	
GS-1062542	G499284	GS-829845 N-Glucuronide	
¹⁴ C-filgotinib	¹⁴ C-GS-6034, [¹⁴ C]-GS-6034, ¹⁴ C-GLPG0634, [¹⁴ C]-GLPG0634 G146034	Radiolabeled Parent Compound	
¹⁴ C-carboxy-filgotinib	¹⁴ C-carboxy-GS-6034, [¹⁴ C]-carboxy-GS-6034, ¹⁴ C-carboxy-GLPG0634, [¹⁴ C]-carboxy-GLPG0634, G146034	Radiolabeled Parent Compound	
CPCA-carnitine	GS-1064413, G446297	Carnitine Conjugate of Cyclopropanecarboxylic Acid (CPCA)	

1 まとめ

CD-1 マウス、Sprague Dawley ラット、ニュージーランド白色 (NZW) ウサギ、ビーグル犬、カニクイザル及び Göttingen ミニブタを用いてフィルゴチニブ (表 1) の単回投与後の薬物動態 (PK) を評価した。フィルゴチニブは、低度から中程度の血漿クリアランス (CL: 0.244~2.87 L/h/kg) を示し、非臨床試験で使用した動物種の体水分量を超える中程度の定常状態の分布容積 (V_{ss} : 1.54~10.4 L/kg) を示した。フィルゴチニブの膜透過性は高く、ヒト結腸癌由来の細胞株 (Caco-2) を用いた *in vitro* 試験において排出輸送を受けることが示された。高い膜透過性と一致して、試験した全ての動物種において、フィルゴチニブは単回経口投与後に速やかに吸収され、中程度から高い経口バイオアベイラビリティ (F : 24.7%~110%) を示した。これらのデータから、ヒトにおいてもフィルゴチニブの高い腸管吸収性が示唆された。フィルゴチニブは、シクロプロピルアミド結合の加水分解により、主要な活性代謝物である GS-829845 に代謝される。GS-829845 はフィルゴチニブの PK の全体像を把握するために重要な代謝物であり、多くの *in vitro* 及び *in vivo* 試験で検討された。代謝物 GS-829845 の生成は速やかであり、ヒトを含む全ての動物種の血漿中でその存在が確認された。非臨床試験で使用した全ての動物種において、GS-829845 の全身曝露量は未変化体と同程度又はそれ以下であった (未変化体に対する GS-829845 の血漿中濃度-時間曲線下面積 [AUC] 比、マウス: 2~3、その他の動物種: 1 未満)。一方、ヒトにおける GS-829845 の血漿中曝露量は、未変化体の 21 倍高かった (CTD 2.7.2.3.2.1.1 項)。

ヒトを含む全ての動物種において、フィルゴチニブ及び代謝物 GS-829845 の血漿タンパク結合率は低度から中程度 (25%~70%) であった。フィルゴチニブ及び代謝物 GS-829845 の血液/血漿中濃度比は 1 に近く、全ての動物種で類似しており、血液中の細胞画分と液相画分に比較的均一に分布することが明らかとなった (血液/血漿中濃度比の平均値、フィルゴチニブ: 0.81~1.29、GS-829845: 0.89~1.52)。白色及び有色ラットに [14 C]フィルゴチニブを経口投与したとき、放射能は組織及び臓器に広く分布し、その後、組織から速やかに消失した。ほとんどの組織において、放射能は投与後 1 時間前後に最高濃度に達し、投与後 48 時間までに検出されなくなった。有色ラットでは、投与後 48 時間にブドウ膜及び有色皮膚に検出可能な放射能が認められ、メラニン含有組織への親和性が示された。脂溶性の弱塩基性薬物がメラニン含有組織に結合することは知られているが、あまり重要な意味はなく、眼毒性を予測させるものではない。

ヒト肝ミクロソーム画分を用いて、フィルゴチニブの主要代謝物である GS-829845 の生成を評価した。フィルゴチニブは、シトクロム P450 (CYP) ではなく、主にカルボキシルエステラーゼ (CES) によって代謝されることが、選択的 CES2 阻害剤 (ロペラミド) を用いた GS-829845 の生成阻害試験により明らかとなった。フィルゴチニブの代謝及び GS-829845 の生成に関与する CES を同定するため、組換えヒト CES1b、CES1c 及び CES2 を用いて検討した。その結果、フィルゴチニブの代謝には主に CES2 が関与し、CES1 の関与は小さいことが明らかとなった。

マウス、ラット及びイヌに [14 C]フィルゴチニブを経口投与したとき、尿及び糞中の両方の経路を介して、放射能のほぼ完全な回収が確認された (総回収率は 90%超)。これらの結果から、マウス、ラット及びイヌにおけるフィルゴチニブの消失経路として尿中排泄が重要であることが明らかとなった (投与量の 25.2%~45.8%)。糞中の主要成分はフィルゴチニブ未変化体であった (投与量の 23.7%~25.6%)。フィルゴチニブの消失経路として GS-829845 及びシクロプロパンカルボ

2.6.4 薬物動態試験の概要文

フィルゴチニブ

ン酸（CPCA）への加水分解による代謝も重要な経路であり、これらの代謝物はさらに代謝を受け、酸化体又は抱合体として体外に排泄される。

フィルゴチニブ及び GS-829845 に関して、CYP、ウリジン 5'-二リン酸-グルクロン酸転移酵素（UGT）、organic-anion-transporting polypeptide（OATP）、P 糖タンパク質（P-gp）、breast cancer resistance protein（BCRP）、organic anion transporter（OAT）、organic cation transporter（OCT）1 及び bile salt export pump（BSEP）に対する阻害作用、並びに CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用を検討した。これらの検討で得られた作用の程度及び臨床曝露量を考慮し、現行の規制ガイダンス [1、2、3] に従って評価した結果、フィルゴチニブと OCT2、multi-drug and toxin extrusion（MATE）1 及び MATE2-K の基質との間で、臨床薬物相互作用試験の必要性が示された（CTD 2.6.5.14 項、[AD-417-2019](#)）。フィルゴチニブは OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対して阻害作用を示し、50%阻害濃度（IC₅₀）値はそれぞれ 8.70 µmol/L（メトホルミン）、8.63 µmol/L（クレアチニン）及び 5.21 µmol/L（メトホルミン）であった。GS-829845 は OCT2 及び MATE2-K に対して阻害作用を示し、その IC₅₀ 値はそれぞれ 14.9 µmol/L（クレアチニン）及び 10.9 µmol/L（メトホルミン）であった。しかし、メトホルミンを用いた臨床薬物相互作用試験において、フィルゴチニブは OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対して臨床的に意味のある阻害作用を示さなかった（CTD 2.7.2.2.4.3 項、[GS-US-417-4107](#)）。フィルゴチニブ及び GS-829845 は in vitro 試験で CYP3A の阻害作用は弱く、誘導作用もないことが明らかにされているが、それを確認するための臨床薬物相互作用試験において、フィルゴチニブは CYP3A の基質であるミダゾラム及びその代謝物 1'-ヒドロキシミダゾラムの曝露量を変化させなかった（CTD 2.7.2.2.4.1 項、[GLPG0634-CL-103](#)）。フィルゴチニブ及び GS-829845 は P-gp の基質であるが、BCRP の基質ではないことが確認された。臨床薬物相互作用試験において、P-gp の強力な阻害剤／誘導剤が共存してもフィルゴチニブの曝露量はわずかしき増減せず（2 倍未満）、臨床的な意味は小さいと考えられた（CTD 2.7.2.3.2.3.2.1 項）。

2 分析法

2.1 PK 試験で使用した生体試料中薬物濃度分析法

CD-1 マウス、Sprague-Dawley ラット、NZW ウサギ、ビーグル犬、カニクイザル及び Göttingen ミニブタの単回経口投与後の PK 試験で得られた血漿試料中のフィルゴチニブ及び代謝物 GS-829845 の濃度を液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリー (LC-MS/MS) 法で測定した。これらの分析法は、分析単位内真度及び精度のほか、選択性、感度及び直線性が適切に評価された。これらの分析法は以下の PK 試験で使用された：CTD 2.6.5.3 項、GLPG0634-PK-006、GLPG0634-PK-007、GLPG0634-PK-008、GLPG0634-PK-009、GLPG0634-PK-011、GLPG0634-PK-014、GLPG0634-PK-015、GLPG0634-PK-016、GLPG0634-PK-029、GLPG0634-PK-033、GLPG0634-PK-037 及び GLPG0634-PK-041。

2.2 GLP 適合トキシコキネティクス試験で使用した生体試料中薬物濃度分析法

毒性試験では、バリデートされた LC-MS/MS 法を用いて血漿中のフィルゴチニブ及び代謝物 GS-829845 の濃度を定量した。フィルゴチニブ及び GS-829845 を定量するための初期の分析法は、ラット、ウサギ及びイヌの血漿を用い、内標準物質として GS-1062541 (別名 D₄-フィルゴチニブ又は G249601) を使用して 10~10000 ng/mL の検量線範囲でバリデートされた (CTD 2.6.5.2 項、GLPG0634-BA-011、GLPG0634-BA-023、GLPG0634-BA-009、GLPG0634-BA-022、GLPG0634-BA-012、GLPG0634-BA-010 及び GLPG0634-BA-021)。その後確立されたマウス及びラット血漿の分析法は、フィルゴチニブ定量のための内標準物質として GS-833369 (D₄-フィルゴチニブ) を、GS-829845 定量のための内標準物質として GS-833368 (D₄-GS-829845) を使用して 10~10000 ng/mL の検量線範囲でバリデートされた (CTD 2.6.5.2 項、BA-417-2004 及び BA-417-2002)。さらに、ラットを用いる出生前及び出生後の発生毒性試験を裏付けるために、フィルゴチニブ及び GS-829845 のより低濃度の検量線範囲 (1~1000 ng/mL) の分析法を開発し、バリデートした (CTD 2.6.5.2 項、BA-417-2005)。バリデーション項目は、適用可能な生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関する規制ガイダンス等 [4、5、6、7] に準拠し、選択性、感度、直線性、キャリーオーバー、分析単位内精度及び真度、分析単位間精度及び真度、原液の安定性、マトリックス効果、回収率、再注入の再現性、短期保存安定性、試料採取時の安定性、凍結融解安定性、長期保存安定性及び希釈の妥当性とした。毒性試験で得られた試料を用いて Incurred Sample Reanalysis (ISR) を実施し、分析法の再現性を確認した。

2.3 In vitro 試験での分析法

2.3.1 Caco-2 細胞単層膜での透過性

トランスウェルプレート上で培養した Caco-2 の単層膜を用いて、フィルゴチニブ (1、10 及び 100 µmol/L) の双方向の膜透過性に対する濃度依存性を評価した (CTD 2.6.5.3.1 項、AD-417-2018)。Caco-2 細胞単層膜の完全性は、高透過性対照物質としてプロプラノロールを、排出輸送対照物質としてジゴキシンを用い、経上皮電気抵抗、アテノロール透過性及びルシファーイエロー透過性などの許容基準を満たすことを確認した。試料中濃度は LC-MS/MS 法により測定した。

2.3.2 血漿タンパク結合

フィルゴチニブ及び GS-829845 の血漿タンパク結合を、一般的な平衡透析法により評価した。平衡到達後、タンパク質濃度及び透析液中の薬物濃度を測定し、非結合型の割合を算出した。

[¹⁴C]フィルゴチニブ (10 µmol/L) を用い、透析緩衝液及び血漿中の放射能を液体シンチレーションカウンターで直接測定することにより、ラット、イヌ、サル及びヒト血漿中のタンパク結合率を評価した (CTD 2.6.5.5 項、[GLPG0634-PK-002](#))。また、非標識のフィルゴチニブ (10 µmol/L) 及び GS-829845 (56 µmol/L) を用い、透析緩衝液及び血漿中の薬物濃度を LC-MS/MS 法で測定することにより、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿中のタンパク結合を評価した (CTD 2.6.5.5 項、[GLPG0634-PK-034](#))。同様の方法により、ラット、イヌ及びヒト血漿中の GS-829845 (56 µmol/L) の非結合型の割合を評価した (CTD 2.6.5.5 項、[GLPG0634-PK-013](#))。さらに、フィルゴチニブ (2 µmol/L) 及び GS-829845 (2 µmol/L) を用い、透析緩衝液及び血漿中の薬物濃度を LC-MS/MS 法で測定することにより、C57BL/6 マウス (雌雄別に測定)、BALB/c マウス、NOD マウス、DBA/1J マウス、db/db マウス及び Lewis ラット血漿中のフィルゴチニブ及び GS-829845 のタンパク結合率を評価した (CTD 2.6.5.5 項、[AD-417-2015](#))。

2.3.3 代謝

フィルゴチニブの代謝安定性を、ヒト肝ミクロソーム (CTD 2.6.5.8.1 項、[GLPG0634-PK-020](#))、マウス、ラット、イヌ、カニクイザル及びヒトの肝細胞 (CTD 2.6.5.8.2 項、[GLPG0634-PK-001](#))、並びに組換えヒト CES1b、CES1c 及び CES2 (CTD 2.6.5.12.1 項、[GLPG0634-PK-048](#)) を用いて評価した。

ヒト肝ミクロソーム及びフィルゴチニブ (70.6 µmol/L) を 1 時間インキュベートした後、アセトニトリル (4°C) で反応を停止させ、上清中のフィルゴチニブ及び GS-829845 濃度を LC-MS/MS 法で測定することにより、ヒト肝ミクロソーム中の安定性を評価した。

[¹⁴C]フィルゴチニブ (100 µmol/L) を雌雄マウスのプールした凍結保存肝細胞 (0.3 × 10⁶ cells) 又は、ラット、イヌ、カニクイザル若しくは 3 例のヒトドナーから得た凍結保存肝細胞 (各 1 × 10⁶ cells) と共に 0、2、6 及び 24 時間インキュベート (duplicate) することにより、肝細胞での代謝の動物種差を評価した。インキュベーション終了後、冷アセトニトリルの添加並びに超音波処理による細胞の破碎により反応を停止した。細胞残渣を遠心分離により除き、得られた上清からアセトニトリルを除去するため濃縮した (one replicate)。オンラインラジオ検出器を備えた逆相高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により試料中のフィルゴチニブの消失を分析し、検出された GS-829845 を含む代謝物を定性的に評価した。

[¹⁴C]フィルゴチニブを用いて、マウス、ラット、イヌ、カニクイザル及びヒトの凍結保存肝細胞におけるフィルゴチニブの代謝に関して広範な評価を行った (CTD 2.6.5.8.2 項、[GLPG0634-PK-017](#))。肝細胞とインキュベートした試料 (CTD 2.6.5.8.2 項、[GLPG0634-PK-001](#)) を、LC-MS/MS 法により分析した。代謝物の構造を、それらのプロダクトイオンスペクトルで確認されたマススペクトルフラグメンテーションのパターンに基づいて暫定的に決定した。GS-829845 については、その標準物質と比較することにより確認した。

2.3.4 代謝酵素

組換えヒト CES1b、CES1c 及び CES2 とフィルゴチニブを 6 及び 60 $\mu\text{mol/L}$ の濃度でインキュベートし、LC-MS/MS 法によりフィルゴチニブの消失及び GS-829845 の生成を評価することで、フィルゴチニブの代謝及び GS-829845 の生成に関与する CES を同定した (CTD 2.6.5.12.1 項、[GLPG0634-PK-048](#))。CES2 の選択的阻害剤であるロペラミドにより GS-829845 の生成が抑制されたことから、GS-829845 が主に組換えヒト CES2 によって生成することが確認された。

2.3.5 CYP 及び UGT に対する阻害

フィルゴチニブ及び GS-829845 の CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4/5 に対する阻害作用について、ヒト肝ミクロソームを用いて *in vitro* で評価した (CTD 2.6.5.11.1 項、[GLPG0634-PK-023](#))。5 濃度のフィルゴチニブ (0.47~70.6 又は 105.8 $\mu\text{mol/L}$) 又は GS-829845 (1.4~224 $\mu\text{mol/L}$) を用いて、各 CYP に特異的なプローブ基質 (非飽和濃度 [ただし、分析上の理由から CYP2A6 の特異的基質であるクマリンのみミカエルス定数 (K_m) である約 1 $\mu\text{mol/L}$ の 10~20 倍の濃度]) に対する活性を利用して、フィルゴチニブ又は GS-829845 がヒト肝 CYP を阻害する可能性について評価した。評価した CYP の活性は以下のとおりである：フェナセチン *O*-デエチラーゼ (CYP1A2)、クマリン 7-ヒドロキシラーゼ (CYP2A6)、ブプロピオンヒドロキシラーゼ (CYP2B6)、パクリタキセル 6 α -ヒドロキシラーゼ (CYP2C8)、トルブタミドメチルヒドロキシラーゼ (主に CYP2C9)、S-メフェニトイン 4'-ヒドロキシラーゼ (CYP2C19)、デキストロメトर्फァン *O*-デメチラーゼ (CYP2D6)、クロルゾキサゾン 6-ヒドロキシラーゼ (CYP2E1)、ミダゾラム 1'-ヒドロキシラーゼ (CYP3A4/5)、ニフェジピンオキシダーゼ (CYP3A4/5) 及びテストステロン 6 β -ヒドロキシラーゼ (CYP3A4/5)。LC-MS/MS 法により酵素特異的な代謝物の生成速度を測定し、可能であれば IC_{50} 値を算出した。各 CYP の典型阻害剤であるケトコナゾール (CYP3A4)、フラフィリン (CYP1A2)、メトキサレン (CYP2A6)、チオテパ (CYP2B6)、ケルセチン (CYP2C8)、スルファフェナゾール (CYP2C9)、トラニルシプロミン (CYP2C19)、キニジン (CYP2D6) 及びジスルフィラム (CYP2E1) を陽性対照として使用し、試験系の妥当性を検証した。

フィルゴチニブ (6 及び 60 $\mu\text{mol/L}$) 及び GS-829845 (1、8 及び 80 $\mu\text{mol/L}$) の組換えヒト UGT に対する阻害作用を、UGT に特異的な基質に対する活性の変化を溶媒対照と比較することにより評価した。ヒト肝臓中に存在する主要な 5 種類の UGT である UGT1A1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9 及び UGT2B7 に対する阻害作用を評価した (CTD 2.6.5.11.2 項、[GLPG0634-PK-049](#))。コファクターである 1 mmol/L のウリジン 5'-二リン酸-グルクロン酸 (UDPGA) 存在下で 20 $\mu\text{mol/L}$ エストラジオール (UGT1A1)、1 $\mu\text{mol/L}$ トリフルオペラジン (UGT1A4)、1 mmol/L デフェリプロン (UGT1A6)、75 $\mu\text{mol/L}$ プロポフォール (UGT1A9) 及び 70 $\mu\text{mol/L}$ ジドブジン (UGT2B7) から生成するグルクロニドを LC-MS/MS 法により測定した。各基質の濃度は、 K_m 付近又はそれ以下に設定した。各 UGT の阻害剤であるケトコナゾール (UGT1A1)、ヘコゲニン (UGT1A4)、トログリタゾン (UGT1A6)、ニフルム酸 (UGT1A9) 及びフルコナゾール (UGT2B7) を陽性対照として使用し、試験系の妥当性を検証した。

2.3.6 肝ミクロソームとの結合

肝ミクロソーム画分 (0.5 mg/mL) 存在下におけるフィルゴチニブ及び GS-829845 の非結合型の割合を評価するために、アミトリプチリンを対照物質として、それぞれ 3 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で検討した (CTD 2.6.5.5 項、[AD-417-2016](#))。各添加試料を等量の 0.1 mol/L のリン酸カリウム緩衝液 (pH 7.4) に対して透析した (duplicate)。透析には HTD 96 (テフロン製の 96 ウェル微量平衡透析装置、HTDialysis 社) を用い、使用前に再生セルロース膜をあらかじめ緩衝液に浸漬させて使用した。平衡到達 (37°C、5% [v/v] CO_2 、湿度 95% の条件下で一晩インキュベーション) 後、緩衝液及びミクロソーム画分中の薬物濃度を LC-MS/MS 法により測定した。

2.3.7 CYP 誘導の可能性

主要な CYP 分子種である CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 (それぞれ、芳香族炭化水素受容体 [AhR]、構成的活性化アンドロスタン受容体 [CAR] 及びプレグナン X 受容体 [PXR] により調節される) をフィルゴチニブ及び GS-829845 が誘導する可能性を単層培養した HepaRG[®]細胞を用いて評価した (CTD 2.6.5.11.3 項、[GLPG0634-PK-024](#))。試験系の妥当性を検証するために、陽性対照であるオメプラゾール (CYP1A2 ; 50 $\mu\text{mol/L}$)、フェノバルビタール (CYP2B6 ; 1 mmol/L) 及びリファンピシン (CYP3A4 ; 10 $\mu\text{mol/L}$) についても並行して試験した。CYP 誘導の可能性を検出する代謝反応としてフェナセチン *O*-脱エチル化 (CYP1A2)、ブプロピオンヒドロキシ化 (CYP2B6) 及びミダゾラムヒドロキシ化 (CYP3A4) を利用し、それぞれの代謝物を LC-MS/MS 法により測定した。この試験で用いた HepaRG[®]細胞は、事前に設定した誘導作用の基準を満たし、陽性対照に対する反応性も適切であった。フィルゴチニブでは 7 $\mu\text{mol/L}$ まで、GS-829845 では 224 $\mu\text{mol/L}$ までの濃度を用い、48 時間のインキュベーション後に CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の活性を測定した。

3 例の成人ドナーから得られたサンドイッチ培養ヒト肝細胞を用いて、フィルゴチニブ及び GS-829845 が CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP3A4、UGT1A1、CES1、CES2、BCRP 及び P-gp を誘導する可能性を評価した (CTD 2.6.5.11.4 項、[AD-417-2017](#))。CYP 誘導作用の程度は、内在性コントロールとしてグリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ (GAPDH) を用いた逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) (TaqMan) によるメッセンジャーリボ核酸 (mRNA) レベルの測定、並びにアイソフォーム特異的プローブ基質を用いた CYP 酵素活性の測定により評価した。培養ヒト肝細胞を、溶媒、陽性対照物質、陰性対照物質、フィルゴチニブ (3、10、30 及び 60 $\mu\text{mol/L}$) 又は GS-829845 (10、30、100 及び 350 $\mu\text{mol/L}$) と共に 72 時間インキュベートした。mRNA 発現量は、ヒト CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP3A4、UGT1A1、CES1、CES2、BCRP、P-gp 及び GAPDH に特異的なプライマー／プローブのセットを用いた標準的なプロトコールに従い測定した。CYP 活性は、プローブ基質であるフェナセチン (CYP1A2)、ブプロピオン (CYP2B6) 及びミダゾラム (CYP3A4/5) を用いて測定した。プローブ基質の代謝物である *O*-脱アルキル化フェナセチン (CYP1A2)、ヒドロキシ化ブプロピオン (CYP2B6) 及び 1'-ヒドロキシ化ミダゾラム (CYP3A4/5) を LC-MS/MS 法により測定した。

2.3.8 トランスポーターとの相互作用

フィルゴチニブ及び GS-829845 が膜トランスポーターの阻害剤又は基質となる可能性を適切な

2.6.4 薬物動態試験の概要文

フィルゴチニブ

試験系で評価した。トランスポーターの阻害剤又は基質としての評価に使用した試験系、プローブ基質及び陽性対照物質を表 2 に示す。

フィルゴチニブと腸トランスポーターとの相互作用を、Caco-2 細胞単層膜を用いた双方向の透過性試験で評価した (CTD 2.6.5.3.1 項、[AD-417-2018](#))。フィルゴチニブ及び GS-829845 が Pg-p (ABCB1) の基質となる可能性を、モデル阻害剤としてシクロスポリン A (CsA) を用いて評価した (CTD 2.6.5.13.1 項、[AD-417-2001](#))。フィルゴチニブ及び GS-829845 が Pg-p の阻害剤である可能性を、イヌ腎臓尿細管上皮細胞 II (MDCKII) 及びモデル基質としてカルセイン AM を用いて評価した (CTD 2.6.5.13.3 項、[AD-417-2004](#) 及び [AD-417-2005](#))。フィルゴチニブ及び GS-829845 が BCRP (ABCG2) の阻害剤又は基質である可能性を、トランスウエルプレート上で増殖させた MDCKII 細胞単層膜及び BCRP を過剰発現した細胞から調製した反転膜ベシクルの双方向の輸送を調べることにより評価した (CTD 2.6.5.13.1 項、[AD-417-2001](#))。フィルゴチニブ及び GS-829845 が BCRP の基質である可能性を評価するため、BCRP を過剰発現した MDCKII 細胞単層膜を用いて、双方向の透過性に対する BCRP 過剰発現の影響を調べ、BCRP 阻害剤である Ko134 の効果を確認した。この試験では、プローブ基質であるプラゾシンの輸送に対するフィルゴチニブ及び GS-82984 の影響を評価した (CTD 2.6.5.13.3 項、[AD-417-2004](#) 及び [AD-417-2005](#))。

肝トランスポーターである OATP1B1 (SLC21A6)、OATP1B3 (SLC21A8)、OCT1 (SLC22A1)、P-gp (ABCB1) 及び BSEP (ABCB11) 並びに腎トランスポーターである OAT1 (SLC22A6)、OAT3 (SLC22A8)、OAT4 (SLC22A11)、OCT2 (SLC22A2) 及び MATE1 (SLC47A1) に対するフィルゴチニブ及び GS-829845 の相互作用について評価した (CTD 2.6.5.13.3 項、[09DMW068](#)、[GLPG0634-PK-019](#)、[GLPG0634-PK-036](#)、[AD-417-2003](#)、[AD-417-2008](#) 及び [AD-417-2010](#))。フィルゴチニブ及び GS-829845 の主要な消失経路を考慮して、ヒト OAT2、OCT2、OCT3 及び MATE1 によるクレアチニンの輸送を阻害する可能性を評価した (CTD 2.6.5.13.3 項、[AD-417-2011](#))。さらに、フィルゴチニブ及び GS-829845 が、MATE2-K によるメトホルミンの輸送を阻害する可能性についても評価した (CTD 2.6.5.13.3 項、[AD-417-2011](#))。個々のトランスポーター遺伝子導入チャイニーズハムスター卵巢 (CHO) FlpIn293 細胞及び MDCKII 細胞並びに BSEP を過剰発現した細胞から調製した膜ベシクルを用いて、プローブ基質の輸送に対する阻害作用を評価した。取り込み量を野生型の細胞又はベシクルの取り込み量と比較し、2 倍を超えるトランスポーター特異的取り込みが確認された場合、確定試験として対照となる阻害剤に対する感受性を評価した ([表 2](#))。

表 2 トランスポーターとの相互作用評価のための細胞系及び試験条件

Transporter	Cell Line	Substrate	Positive Control
P-gp	MDCK II	Calcein AM	Verapamil
P-gp (substrate assay)	MDCK II	Vinblastine	Cyclosporin A
BCRP	MDCK II	Pheophorbide A (Ph A)	Fumitremorgin C
BCRP (substrate assay)	MDCK II	Prazosin	Ko134
OATP1B1	CHO	Estrone 3-sulfate or Fluo-3	Cerivastatin or Rifampicin
OATP1B1 (substrate assay)	CHO	Rifampicin	Atorvastatin
OATP1B3	CHO	Fluo-3	Fluvastatin or Rifampicin
OATP1B1 (substrate assay)	CHO	Rifampicin	Atorvastatin
OCT2	CHO	Tetraethylammonium or Metformin	Verapamil or Cimetidine
OCT2	MDCK II	Creatinine	Quinidine
OCT1	HEK293FT or CHO	Tetraethylammonium	Verapamil
OCT3	MDCK II	Creatinine	Quinidine
OAT1	CHO	Para-aminohippurate	Benzbromarone
OAT2	MDCK II	Creatinine	Indomethacine
OAT3	Flp-In 293	Estrone 3-sulfate	Probenecid
OAT4	HEK-MSR2	6-Carboxyfluorescein	Benzbromarone
MATE1	CHO	Tetraethylammonium	Pyrimethamine
MATE1	MDCK II	Creatinine	Cimetidine
MATE2-K	MDCK II	Metformin	Cimetidine
BSEP	Sf9 vesicle	Taurocholate	Cyclosporine A

CHO = Chinese hamster ovary; MDCK II = Madin-Darby canine kidney; OATP = organic anion transporting polypeptide; P-gp (Caco-2 and MDCKII) Parental MDCKII Digoxin or Calcein AM Verapamil and CsA; BCRP = breast cancer resistance protein; BSEP = bile salt export pump; Caco-2 = human colonic adenocarcinoma cell line; OAT = organic anion transporter; OCT = organic cation transporter; MATE = multi-drug and toxin extrusion; HEK = human embryonic kidney; MSR2 = macrophage scavenger receptor 2; Flp-In 293 = OAT3-expressed HEK cell line;

2.4 放射化学的分析法

[¹⁴C]フィルゴチニブの代謝を、マウス、ラット、イヌ、カニクイザル及びヒトの肝細胞を用いた *in vitro* 試験 (CTD 2.6.5.8.2 項、[GLPG0634-PK-001](#))、並びにマウス、ラット及びイヌに経口投与したときの血漿及び排泄物を用いて評価した (CTD 2.6.5.9 項、[AD-417-2013](#)、CTD 2.6.5.10.2 項、[GLPG0634-PK-030](#) 及び CTD 2.6.5.10.3 項、[GLPG0634-PK-059](#))。代謝物のプロファイル及び同定はラジオ及び／又は紫外 (UV) 検出器を備えた LC-MS/MS 法により評価した。分子イオンのタンデム質量分析を行い、その質量スペクトルに基づいて代謝物の構造を確認した。可能な場合は、精密質量分析を実施するか、又は代謝物のクロマトグラフィー及び質量スペクトルを標準物質と比較することによって構造を確認した。

3 吸収

3.1 In vitro 吸収試験

フィルゴチニブ (1、10 及び 100 $\mu\text{mol/L}$) の Caco-2 細胞単層膜の経上皮膜透過性は高く ($3.4 \sim 3.6 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$)、efflux ratio は $6.9 \sim 9.1$ であった (CTD 2.6.5.3.1 項、[AD-417-2018](#))。フィルゴチニブの efflux ratio は濃度の増加と共にわずかに減少したが、試験した最高濃度である 100 $\mu\text{mol/L}$ においても飽和は認められなかった。フィルゴチニブの腸管吸収のメカニズムは細胞内経路の受動拡散と考えられ、透過係数が高いことから腸管吸収が良好であることが示唆された。フィルゴチニブ及び GS-829845 (共に 1 $\mu\text{mol/L}$) は P-gp の基質であるが、BCRP の基質ではなかった (CTD 2.6.5.13.1 項、[AD-417-2001](#))。

3.2 単回投与 PK

3.2.1 緒言

フィルゴチニブの開発段階で、シクロプロピルアミド結合の加水分解により生成する活性代謝物 GS-829845 が同定された。GS-829845 の動物における吸収、代謝、排泄及び薬物相互作用を広範に評価したが、データを簡潔に表現し、試験報告書の内容と整合性を図るために、CTD 2.6.4 項の関連する項目中で GS-829845 の結果も記載した。

フィルゴチニブの単回投与後の PK を、CD-1 マウス (CTD 2.6.5.3.2 項、[GLPG0634-PK-006](#) 及び [GLPG0634-PK-033](#))、Sprague Dawley ラット (CTD 2.6.5.3.3 項、[GLPG0634-PK-008](#)、[GLPG0634-PK-009](#) 及び [GLPG0634-PK-030](#))、NZW ウサギ (CTD 2.6.5.3.5 項、[GLPG0634-PK-029](#))、ビーグル犬 (CTD 2.6.5.3.6 項、[GLPG0634-PK-007](#)、[GLPG0634-PK-011](#) 及び [GLPG0634-PK-037](#))、カニクイザル (CTD 2.6.5.3.8 項、[GLPG0634-PK-016](#)) 並びに Göttingen ミニブタ (CTD 2.6.5.3.9 項、[GLPG0634-PK-041](#)) を用いて評価した。ウサギを除く全ての動物種で静脈内及び経口投与を行い、絶対的経口バイオアベイラビリティ (F) を求めた。GS-829845 についても単回経口投与後の PK を、Sprague Dawley ラット (CTD 2.6.5.3.4 項、[GLPG0634-PK-015](#))、NZW ウサギ (CTD 2.6.5.3.5 項、[GLPG0634-PK-029](#)) 及びビーグル犬 (CTD 2.6.5.3.7 項、[GLPG0634-PK-014](#)) を用いて評価した。ラットの 1 試験 (CTD 2.6.5.3.3 項、[GLPG0634-PK-030](#)) では ^{14}C 標識フィルゴチニブを用いたが、その他の試験では全て非標識体を用いて評価した。

3.2.2 マウス

雄 CD-1 マウスにフィルゴチニブを単回投与したときの血漿中 PK パラメーターを表 3 に示す。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

フィルゴチニブ

表 3 雄 CD-1 マウスにフィルゴチニブを単回投与したときの血漿中フィルゴチニブ及び代謝物 GS-829845 の PK パラメーター

Parameter	Mean N = 21/group							
	1 mg/kg IV ^a	5 mg/kg PO ^a	1 mg/kg IV ^{b,c}		5 mg/kg PO ^b		30 mg/kg PO ^b	
	GS-6034	GS-6034	GS-6034	GS-829845	GS-6034	GS-829845	GS-6034	GS-829845
T _{max} (h) ^d	NA	0.5	NA	1.0	1.0	1.0	0.25	0.50
C _{max} (µg/mL)	0.637	0.920	0.757	0.0435	0.823	0.881	6.07	2.83
AUC _{0-t} (µg·h/mL)	0.321	1.77	0.438	0.201	2.03	1.90	7.27	11.4
AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	NA	1.81	0.465	0.224	2.17	2.05	NA	11.4
t _{1/2} (h)	NA	1.72	8.43	2.14	10.2	2.48	NA	2.14
CL (L/h/kg)	2.87	NA	1.86	NA	NA	NA	NA	NA
V _{ss} (L/kg)	6.03	NA	10.4	NA	NA	NA	NA	NA
F (%)	NA	110	NA	NA	81.9	NA	44.6	NA

NA = Not applicable or not recorded

Formulation: IV - PEG200/saline (60/40 v/v; solution); PO - 0.5% Methylcellulose (suspension);

Sampling method: composite (N = 3/time point)

a Data from study [GLPG0634-PK-006](#).

b Data from study [GLPG0634-PK-033](#).

c N = 24/group.

d Median.

雄マウスにフィルゴチニブを単回静脈内投与したとき、フィルゴチニブの V_{ss} は大きく、血漿 CL は中程度であり、結果として終末相消失半減期 (t_{1/2}) は 8.4 時間と長かった。フィルゴチニブの V_{ss} が体水分量より大きかったことから、マウスの組織への良好な分布が示唆された。

雄マウスにフィルゴチニブを懸濁液として経口投与したとき、フィルゴチニブは速やかに吸収され、血漿中の最高濃度到達時間 (T_{max}) は 1.0 時間以下であった。5 mg/kg 投与群の見かけの終末相 t_{1/2} (10.2 時間) は静脈内投与群の t_{1/2} と近似しており、フィルゴチニブの吸収がマウスにおける PK の律速段階ではないことが示唆された。5 mg/kg 投与群でのフィルゴチニブの経口バイオアベイラビリティ (F) は 81.9%~110%であり、マウスでの高い経口吸収率と低い肝抽出率が示唆された。

フィルゴチニブを静脈内及び経口投与したとき、GS-829845 は体内で速やかに生成し (T_{max} は 1.0 時間以下)、消失も速かった (t_{1/2} は約 2.3 時間)。GS-829845 の曝露量は用量の増加に伴い、増加した。曝露量の GS-829845/未変化体比は、静脈内投与で 0.5、経口投与で 0.94~1.6 であった。

3.2.3 ラット

雄 Sprague Dawley ラットにフィルゴチニブを単回投与したときの血漿中 PK パラメーターを表 4 に、代謝物 GS-829845 を単回経口投与したときの血漿中 PK パラメーターを表 5 に示す。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

フィルゴチニブ

表 4 雄 Sprague Dawley ラットにフィルゴチニブを単回投与したときの血漿中フィルゴチニブの PK パラメーター

Parameter	Mean (CV%) (N = 3/group)				
	1 mg/kg IV ^a	5 mg/kg PO ^a	30 mg/kg PO ^b	100 mg/kg PO ^b	300 mg/kg PO ^b
	GS-6034	GS-6034	GS-6034	GS-6034	GS-6034
T _{max} (h) ^c	NA	1.0	1.0	1.0	1.0
C _{max} (μg/mL)	1.41 (28.2)	0.310 (33.1)	2.89 (27.7)	8.44 (25.3)	9.11 (56.7)
AUC _{0-t} (μg·h/mL)	0.722 (1.98)	1.43 (23.5)	11.7 (6.89)	51.5 (8.28)	41.0 (31.5)
AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	0.739 (1.95)	1.60 ^d	12.5 (7.47)	52.0 ^d	49.3 ^d
t _{1/2} (h)	1.65 (1.53)	3.94 ^d	1.80 (5.15)	3.73 ^d	4.66 ^d
CL (L/h/kg)	1.35 (1.96)	NA	NA	NA	NA
V _{ss} (L/kg)	1.76 (3.29)	NA	NA	NA	NA
F (%)	NA	40.6 (21.9)	NA	NA	NA

NA = Not applicable or not recorded

Formulation: IV - PEG200/saline (60/40 v/v; solution); PO - 0.5% Methylcellulose (suspension);

Sampling method: serial (N = 3/group)

a Data from study [GLPG0634-PK-008](#)

b Data from study [GLPG0634-PK-009](#)

c Median

d N = 2

表 5 雄 Sprague Dawley ラットに代謝物 GS-829845 を単回経口投与したときの血漿中 GS-829845 の PK パラメーター

Parameter	Mean (CV%) (N = 3/group)	
	50 mg/kg PO	150 mg/kg PO
	GS-829845	GS-829845
T _{max} (h) ^a	1.0	2.0
C _{max} (μg/mL)	9.28 (20.3)	23.7 (21.7)
AUC _{0-24h} (μg·h/mL)	88.3 (17.6)	332 (17.4)
t _{1/2} (h)	7.26 ^b	7.47 (21.3)

Source: [GLPG0634-PK-015](#)

Formulation: 0.5% Methylcellulose (suspension);

NA = Not applicable or not recorded

a Median.

b N = 2

頸静脈カニューレ処置雄ラット (N = 3/群) にフィルゴチニブを単回静脈内投与し、投与後 24 時間までの規定の時間に連続的に採血した。フィルゴチニブの血漿 CL (1.35 L/h/kg) は中程度であり、V_{ss} は 1.76 L/kg であった。フィルゴチニブの V_{ss} が体水分量より大きかったことから、ラットの組織への良好な分布が示唆された。

ラットにフィルゴチニブを懸濁液として経口投与したとき、フィルゴチニブの吸収は速やかであり、T_{max} は 1 時間であった。見かけの t_{1/2} は 2~5 時間であった。経口バイオアベイラビリティ

2.6.4 薬物動態試験の概要文

フィルゴチニブ

(F) は 41%であり、フィルゴチニブのラットでの吸収率は中程度であり、肝初回通過効果が存在することが示唆された。代謝物 GS-829845 を単回経口投与したとき、吸収は速やかであり、見かけの $t_{1/2}$ は約 7 時間であった (表 5)。

3.2.4 ウサギ

雄 NZW ウサギに単回投与したときの血漿中 PK パラメーターを表 6 に示す。

表 6 雄 NZW ウサギにフィルゴチニブ、GS-829845 又は両薬物を併用単回経口投与したときの血漿中 PK パラメーター

Parameter	Mean (CV%) (N = 3)				
	GS-6034 20 mg/kg		GS-6034 20 mg/kg and GS-829845 20 mg/kg		GS-829845 20 mg/kg
	GS-6034	GS-829845	GS-6034	GS-829845	GS-829845
$T_{\max}$ (h) ^a	2.0	2.0	1.0	1.0	1.0
$C_{\max}$ (µg/mL)	6.24 (29.5)	1.71 (13.8)	9.91 (35.1)	9.45 (28.4)	5.49 (24.9)
AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	25.5 (25.8)	10.0 (6.38)	31.2 (19.7)	41.3 (14.9)	21.9 (8.12)
$t_{1/2}$ (h)	3.84 (13.9)	4.63 (10.2)	3.64 (31.6)	5.21 (14.3)	5.03 (37.7)

Source: [GLPG0634-PK-029](#)

Formulation: 0.5% Methylcellulose (suspension)

a Median.

ウサギにフィルゴチニブを懸濁液として経口投与したとき、フィルゴチニブの吸収は速やかであり、 $T_{\max}$ は 2 時間であった。フィルゴチニブの見かけの $t_{1/2}$ は約 4 時間であった。フィルゴチニブを経口投与したときの代謝物 GS-829845 の曝露量は未変化体の約 1/2 であった (AUC の GS-829845/未変化体比は 0.39)。

3.2.5 イヌ

雄ビーグル犬にフィルゴチニブを単回投与したときの血漿中 PK パラメーターを表 7 に、代謝物 GS-829845 を単回経口投与したときの血漿中 PK パラメーターを表 8 に示す。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

フィルゴチニブ

表 7 雄ビーグル犬にフィルゴチニブを単回投与したときの血漿中 PK パラメーター

Parameter	Mean (CV%)					
	1 mg/kg IV ^a (N = 2)	5 mg/kg PO ^a (N = 2)	10 mg/kg PO, 90 mg/capsule ^b (N = 3)	10 mg/kg PO, solution ^b (N = 3)	10 mg/kg PO, 100 mg/capsule ^c (N = 3)	
	GS-6034	GS-6034	GS-6034	GS-6034	GS-6034	GS-829845
T _{max} (h) ^d	NA	1.5	1.0	2.0	8.0	24.0
C _{max} (µg/mL)	1.14	1.81	5.21(19.9)	1.04 (55.7)	3.83 (41.5)	0.656 (44.5)
AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	3.84	13.5	31.2 (23.9)	8.63 (52.1)	39.2 (34.4)	9.20 (22.6)
t _{1/2} (h)	7.47	5.18	4.57 (12.4)	6.30 ^e	6.85 (23.1)	NA
CL (L/h/kg)	0.244	NA	NA	NA	NA	NA
V _{ss} (L/kg)	1.64	NA	NA	NA	NA	NA
F (%)	NA	67.1	NA	NA	NA	NA

NA = Not applicable or not recorded

Formulations: IV- PEG200/saline (60/40 v/v); PO -5 mg/kg: 0.5% Methylcellulose (suspension); PO 10 mg/kg solution: 20% hydroxypropyl β-cyclodextrin (HPBCD)

a Data from study [GLPG0634-PK-007](#)

b Data from study [GLPG0634-PK-011](#)

c Study [GLPG0634-PK-037](#) evaluated several batches and data is shown for a single batch () as a representative example

d Median.

e N = 2

表 8 雄ビーグル犬に GS-829845 を単回経口投与したときの血漿中 GS-829845 の PK パラメーター

Parameter	Mean (CV%) (N = 3)		
	10 mg/kg PO	30 mg/kg PO	100 mg/kg PO
	GS-829845	GS-829845	GS-829845
T _{max} (h) ^a	1.0	2.0	1.0
C _{max} (µg/mL)	6.08 (17.1)	15.6 (31.6)	36.8 (9.80)
AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	63.6 (16.7)	188 (17.7)	480 (13.3)
t _{1/2} (h)	8.80 (8.97)	NA	NA

Source: [GLPG0634-PK-014](#)

NA = Not applicable or not recorded

Formulation: 0.5% Methylcellulose (suspension)

a Median.

雄ビーグル犬にフィルゴチニブを単回静脈内投与したとき、フィルゴチニブの血漿 CL は小さく (0.244 L/h/kg)、V_{ss} は中程度であった (1.64 L/kg)。フィルゴチニブの V_{ss} が体水分量より大きかったことから、イヌの組織への良好な分布が示唆された。

雄ビーグル犬にフィルゴチニブ (5 mg/kg) を懸濁液として単回経口投与したとき、フィルゴチニブの吸収は速やかであり、T_{max} は 1.5 時間であった。経口バイオアベイラビリティ (F) は 67% であったことから、イヌではフィルゴチニブの肝抽出率が低く、吸収が良好であることが示唆された。イヌにフィルゴチニブをカプセル製剤として投与したときの曝露量を評価した。10 mg/kg

2.6.4 薬物動態試験の概要文

フィルゴチニブ

の同用量で2種類のカプセル製剤を投与したときの血漿中曝露量は同程度であり、唯一 T_{max} に差が認められた。フィルゴチニブの $t_{1/2}$ は約5~7時間であった。フィルゴチニブをカプセル製剤として投与したときの代謝物 GS-829845 の曝露量を測定した結果、GS-829845 の AUC は未変化体の約1/4であった（CTD 2.6.5.3.6 項、[GLPG0634-PK-037](#)）。試験の一環として、イヌにフィルゴチニブ（10 mg/kg）を溶液として経口投与した（CTD 2.6.5.3.6 項、[GLPG0634-PK-011](#)）。本試験でのフィルゴチニブの曝露量は、以前に実施した5 mg/kg の用量で投与した試験での曝露量と比較して低かったが、原因の追及は実施しなかった。

雄ビーグル犬に代謝物 GS-829845 を懸濁液として経口投与したとき、吸収は速やかであり、血漿中濃度は用量依存的に上昇し、終末相 $t_{1/2}$ は約9時間であった（表 8）。

3.2.6 サル

雄カニクイザルにフィルゴチニブを単回投与したときの血漿中 PK パラメーターを表 9 に示す。

表 9 雄カニクイザルにフィルゴチニブを単回投与したときの血漿中 PK パラメーター

Parameter	Mean (CV%) (N = 3)			
	1 mg/kg IV		30 mg/kg PO, gavage	
	GS-6034	GS-829845	GS-6034	GS-829845
T_{max} (h) ^a	NA	2.0	2.0	6.0
C_{max} (µg/mL)	0.756 (10.9)	0.0510 (21.7)	1.79 (8.64)	0.538 (47.6)
AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	1.33 (5.52)	0.594 (17.4)	9.94 (38.8)	7.84 (52.9)
$t_{1/2}$ (h)	6.55 (9.16)	7.09 (6.57)	NA	20.2 (21.5)
CL (L/h/kg)	0.731 (5.07)	NA	NA	NA
V_{ss} (L/kg)	3.13 (9.34)	NA	NA	NA
F (%)	NA	NA	24.7 (32.8)	NA

Source: [GLPG0634-PK-016](#)

NA = Not applicable or not recorded

Formulation: IV - PEG200/saline (60/40 v/v; solution); PO - 0.5% Methylcellulose (suspension)

a Median

雄カニクイザルにフィルゴチニブを単回静脈内投与したとき、フィルゴチニブの血漿 CL は中程度（0.731 L/h/kg）であり、 V_{ss} は 3.13 L/kg であった。試験した他の動物種と同様に、フィルゴチニブの V_{ss} が体水分量より大きかったことから、サルの組織への良好な分布が示唆された。フィルゴチニブを静脈内投与したときの血漿中代謝物 GS-829845 の未変化体に対する曝露量 (AUC) 比は 0.45 であった。

雄カニクイザルにフィルゴチニブを懸濁液として単回経口投与したとき、フィルゴチニブの吸収は速やかであり、 T_{max} は 2 時間であった。30 mg/kg を経口投与したときのバイオアベイラビリティ (F) は中程度の 25% であった。フィルゴチニブを経口投与したときの血漿中代謝物 GS-829845 及び未変化体の曝露量 (AUC) は同程度であった。

3.2.7 ミニブタ

雄 Göttingen ミニブタにフィルゴチニブを単回投与したときの血漿中 PK パラメーターを表 10

2.6.4 薬物動態試験の概要文

フィルゴチニブ

に示す。

表 10 雄 Göttingen ミニブタにフィルゴチニブを単回投与したときの血漿中 PK パラメーター

Parameter	Mean (CV%) (N = 3)					
	1 mg/kg IV		5 mg/kg PO		30 mg/kg PO	
	GS-6034	GS-829845	GS-6034	GS-829845	GS-6034	GS-829845
T _{max} (h) ^a	NA	1.0	4.0	4.0	4.0	6.0
C _{max} (µg/mL)	1.31 (28.1)	0.110 (13.5)	0.362 (48.8)	0.205 (58.7)	2.16 (18.7)	1.22 (46.0)
AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	1.69 (15.3)	0.875 (5.44)	2.78 (37.8)	2.52 (54.7)	19.1(19.1)	16.7 (49.3)
t _{1/2} (h)	3.87 (17.2)	6.37 (28.2)	NA	6.96	NA	NA
CL (L/h/kg)	0.633 (16.4)	NA	NA	NA	NA	NA
V _{ss} (L/kg)	1.54 (17.3)	NA	NA	NA	NA	NA
F (%)	NA	NA	36.2 (37.8)	NA	41.7 (14.3)	NA

Source: GLPG0634-PK-041

NA = Not applicable or not recorded

Formulation: IV - PEG200/saline (60/40 v/v; solution); PO - 0.5% Methylcellulose (suspension)

^a Median

雄ミニブタにフィルゴチニブを単回静脈内投与したとき、フィルゴチニブの血漿 CL は 0.633 L/h/kg (赤血球へ結合しないと仮定して、肝血流量 3.7 L/kg の 17%) [8] であり、V_{ss} は 1.54 L/kg であった。フィルゴチニブの V_{ss} が体水分量より大きかったことから、ミニブタの組織への良好な分布が示唆された。フィルゴチニブを静脈内投与したときの血漿中代謝物 GS-829845 の未変化体に対する曝露量 (AUC) 比は 0.52 であった。

ミニブタにフィルゴチニブを懸濁液として単回経口投与したとき、フィルゴチニブの吸収は緩やかであり、T_{max} は 4 時間であった。5 及び 30 mg/kg を経口投与したときのバイオアベイラビリティ (F) は 36%~42% であった。フィルゴチニブを経口投与したときの血漿中代謝物 GS-829845 及び未変化体の AUC は同程度であった。

3.2.8 未変化体に対する代謝物 GS-829845 の曝露量比

各動物種の未変化体に対する代謝物 GS-829845 の曝露量比を表 11 に示す。比較のため、ヒトにフィルゴチニブを 1 日 1 回経口投与したときの定常状態における未変化体に対する代謝物の AUC 比 (AUCR) は約 21 であり、評価した用量範囲でほぼ一定であった (CTD 2.7.2.3.2.1.1 項)。

2.6.4 薬物動態試験の概要文 フィルゴチニブ

表 11 各種動物にフィルゴチニブを単回経口投与したときの未変化体及び代謝物 GS-829845 の
曝露量

	Mouse	Rat	Dog	Monkey	Minipig	Rabbit
Parameter	30 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg	30 mg/kg	20 mg/kg
GS-6034 AUC _{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	7.27	9.52	39.2	9.94	19.1	25.5
GS-829845 AUC _{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	11.4	6.64	9.20	7.84	16.7	10.0
AUCR	1.57	0.70	0.23	0.79	0.87	0.40

AUCR = metabolite AUC_{0-24h} over parent drug AUC_{0-24h} exposure ratio

3.3 反復投与 PK（トキシコキネティクス）

反復投与後の PK は、毒性試験の一環として得られたトキシコキネティクスプロファイルより評価した。ラット及びイヌを用いて実施した毒性試験のトキシコキネティクスプロファイルは毒性試験概要表（CTD 2.6.7 項）に示す。ラット及びイヌに反復投与したときのトキシコキネティクスプロファイルから、未変化体及び代謝物が反復投与により蓄積する証拠は得られず、性差も認められなかった。

4 分布

4.1 In vitro 血漿タンパク結合及び血球移行

平衡透析法を用いた in vitro 試験で、マウス（6 系統）、ラット（2 系統）、ウサギ、イヌ、サル及びヒトにおけるフィルゴチニブの血漿タンパク結合を評価し、その結果を表 12 に示す。

表 12 各動物種でのフィルゴチニブ及び GS-829845 の血漿タンパク結合率

Species/Compound ^{a,b}	Unbound (%)	Bound (%)	Study #
Mouse/GS-6034 CD1 C57BL6 (male/female) BALBc NOD DBA/1J db/db	35-71 ^c	29-65	AD-417-2015 GLPG0634-PK-034
Mouse/GS-829845 CD1 C57BL6 (male/female) BALBc NOD DBA/1J db/db	45-74	26-55	
Rat/GS-6034 Sprague-Dawley Lewis	48, 49	51, 52	GLPG0634-PK-002 GLPG0634-PK-034 GLPG0634-PK-013 AD-417-2015
Rat/GS-829845 Sprague-Dawley Lewis	47-61	39-53	
NZ White Rabbit/GS-6034	30	70	GLPG0634-PK-034
NZ White Rabbit/GS-829845	45	55	
Beagle Dog/GS-6034	64	36	GLPG0634-PK-002 GLPG0634-PK-034 GLPG0634-PK-013
Beagle Dog/GS-829845	71, 75	25, 29	
Cynomolgus Monkey/GS-6034	68	32	GLPG0634-PK-002
Cynomolgus Monkey/GS-829845	ND	ND	
Human/GS-6034	45, 64	36, 55	GLPG0634-PK-002 GLPG0634-PK-034 GLPG0634-PK-013
Human/GS-829845	66, 68	32, 34	

a Unlabeled GS-6034 (2 or 10 µmol/L) and [¹⁴C]GS-6034 (10 µmol/L) were used to determine protein binding

b Unlabeled GS-829845 (2 or 56 µmol/L) was used to determine protein binding

c Where N>2 determinations or strains a range is provided. If N = 2 values are separated by a comma
Each measurement was made in triplicate with SD = 0-10

フィルゴチニブの血漿タンパク結合率に種差は認められず、結合率は高くなかった。代謝物

2.6.4 薬物動態試験の概要文

フィルゴチニブ

GS-829845 についても評価したが（表 12）、GS-829845 の血漿タンパク結合率は未変化体と類似していた。GS-829845 の血漿タンパク結合率に種差は認められず、結合率も高くなかった。各系統の個別値及び試験ごとの報告値は、薬物動態試験概要表（CTD 2.6.5 項）に示す。

ヒト肝ミクロソーム画分（0.5 mg/mL）中で、フィルゴチニブ及び GS-829845 のタンパク結合はほとんど認められず、非結合型の割合（平均値）は、フィルゴチニブで 85.6%、GS-829845 で 95.4%であった（CTD 2.6.5.5 項、AD-417-2016）。

フィルゴチニブ及び GS-829845 の血液中の細胞画分と液相画分への分布を評価した（CTD 2.6.5.6 項、AD-417-2014）。表 13 に示すように、フィルゴチニブ及び GS-829845 の血液／血漿中濃度比は全ての動物種で類似しており、1 に近く（平均値はフィルゴチニブ：0.81～1.29、GS-829845：0.89～1.52）、細胞画分と液相画分にほぼ均一に分布していることが示された（血球／血漿中濃度比 [CPR]：0.61～2.71）。db/db マウスにおいて血球への高い分布が認められたが、これは算出結果に影響を及ぼすヘマトクリット値が 0.16 と非常に低かったことに起因している可能性が考えられた。

表 13 フィルゴチニブ及び代謝物 GS-829845 の血球／血漿中濃度比（CPR）及び血液／血漿中濃度比（ λ ）（平均値 $\pm$ 標準偏差、N = 3）

Species ^a	Filgotinib		Metabolite	
	CPR	λ	CPR	λ
db/db mouse	1.53 (25.1%) ^b	1.29 (25.1%) ^b	2.71 (6.7%) ^b	1.52 (6.7%) ^b
C57BL/6J Mouse (F)	1.04 $\pm$ 0.14	1.02 $\pm$ 0.06	1.11 $\pm$ 0.19	1.05 $\pm$ 0.08
DBA1/J Mouse (F)	1.29 $\pm$ 0.32	1.13 $\pm$ 0.14	1.31 $\pm$ 0.39	1.14 $\pm$ 0.17
CD-1 Mouse (M)	1.03 $\pm$ 0.06	1.01 $\pm$ 0.03	1.17 $\pm$ 0.08	1.07 $\pm$ 0.03
BALB/c Mouse	0.96 $\pm$ 0.28	0.98 $\pm$ 0.12	1.45 $\pm$ 0.27	1.20 $\pm$ 0.12
Sprague-Dawley Rat (M)	0.87 $\pm$ 0.06	0.94 $\pm$ 0.03	1.03 $\pm$ 0.04	1.02 $\pm$ 0.02
Lewis Rat (F)	0.61 $\pm$ 0.12	0.81 $\pm$ 0.06	0.76 $\pm$ 0.28	0.89 $\pm$ 0.13
Beagle Dog	1.35 $\pm$ 0.17	1.17 $\pm$ 0.08	1.67 $\pm$ 0.03	1.31 $\pm$ 0.02
Göttingen Minipig	1.34 $\pm$ 0.10	1.14 $\pm$ 0.04	1.38 $\pm$ 0.19	1.16 $\pm$ 0.08
Cynomolgus Monkey	1.56 $\pm$ 0.20	1.25 $\pm$ 0.09	1.56 $\pm$ 0.20	1.24 $\pm$ 0.09
Human	1.03 $\pm$ 0.21	1.02 $\pm$ 0.11	1.75 $\pm$ 0.59	1.39 $\pm$ 0.31

a Mixed gender pool, except (F) = female only, (M) = male only

b Mean (N = 3) and CV

4.2 ラットにおける組織内分布

白色 Sprague Dawley ラット及び有色 Long Evans ラットに [¹⁴C]フィルゴチニブ及び [¹⁴C]カルボキシ-フィルゴチニブ（表 1）を 60 mg/kg の用量で単回経口投与したときの組織内分布を評価した（CTD 2.6.5.7 項、GLPG0634-PK-032 及び GLPG0634-PK-039）。投与後 48 時間までの [¹⁴C]標識体由来の組織中放射能濃度（フィルゴチニブ換算）を、定量的全身オートラジオグラフィーを用いて測定した。表 1 に示す [¹⁴C]標識位置から、[¹⁴C]フィルゴチニブ投与後の組織中放射能は、未変化体、加水分解後の GS-829845 及びその関連代謝物に由来する。同様に、[¹⁴C]カルボキシ-フィル

ゴチニブ投与後の組織中放射能は、未変化体、加水分解後の CPCA 及びその関連代謝物に由来する。したがって、標識位置の異なる 2 種類の標識体を用いることによって、フィルゴチニブ及び代謝物の正確な組織内分布の評価が可能であった。

概して、両標識体を投与したとき、放射能は速やかに吸収され、各組織内に広く分布し、組織内濃度は投与後 1 時間以内に最高濃度に達した（表 14 及び表 15、並びに図 1～図 4）。投与後 8 時間までに胆管内に放射能が認められ、小腸内に高濃度の放射能が存在したことから、胆汁排泄の可能性が考えられた。ほとんどの組織で、放射能濃度は血液と同程度かやや高かった。メラニン非含有組織では、白色（Sprague Dawley）ラットと有色（Long Evans）ラットでほぼ同程度の放射能濃度を示した。精巣中の放射能濃度は、投与後 1～8 時間において血液中濃度より低く、投与後 48 時間までに定量下限を下回ったことから、精巣中への特別な分布又は残留がないことが示された。有色ラットの眼のブドウ膜内に最も高い放射能が検出されたが、投与後 5 時間で減少し、標識位置の違いで放射能濃度に差は認められなかった。白色及び有色ラットの皮膚では、放射能濃度は概して同程度であり、標識位置の違いによる組織内濃度の差は 2～3 倍以内であった。脂溶性の弱塩基性薬物がメラニン含有組織に結合することは知られているが、あまり重要な意味はなく、眼毒性を予測させるものではない [9]。組織内の放射能は、血液と同様に経時的に減少し、確実に消失した。ほとんどの組織又は臓器で、特異的な残留性は認められなかった。全ての時点で消化管内容物及び膀胱内に高濃度の放射能が確認されたことは、尿及び糞中への放射能の排出結果と矛盾せず（6 項）、フィルゴチニブは速やかに消失した。ほとんどの組織で、投与後 24～48 時間までに放射能は検出限界以下となり、組織への結合は可逆的であることが示唆された。

図 1 雄 Sprague Dawley ラットに $[^{14}\text{C}]$ フィルゴチニブ（60 mg/kg、136 $\mu\text{Ci/kg}$ ）を単回経口投与したときの投与後 1 時間の全身オートラジオグラム（代表例）

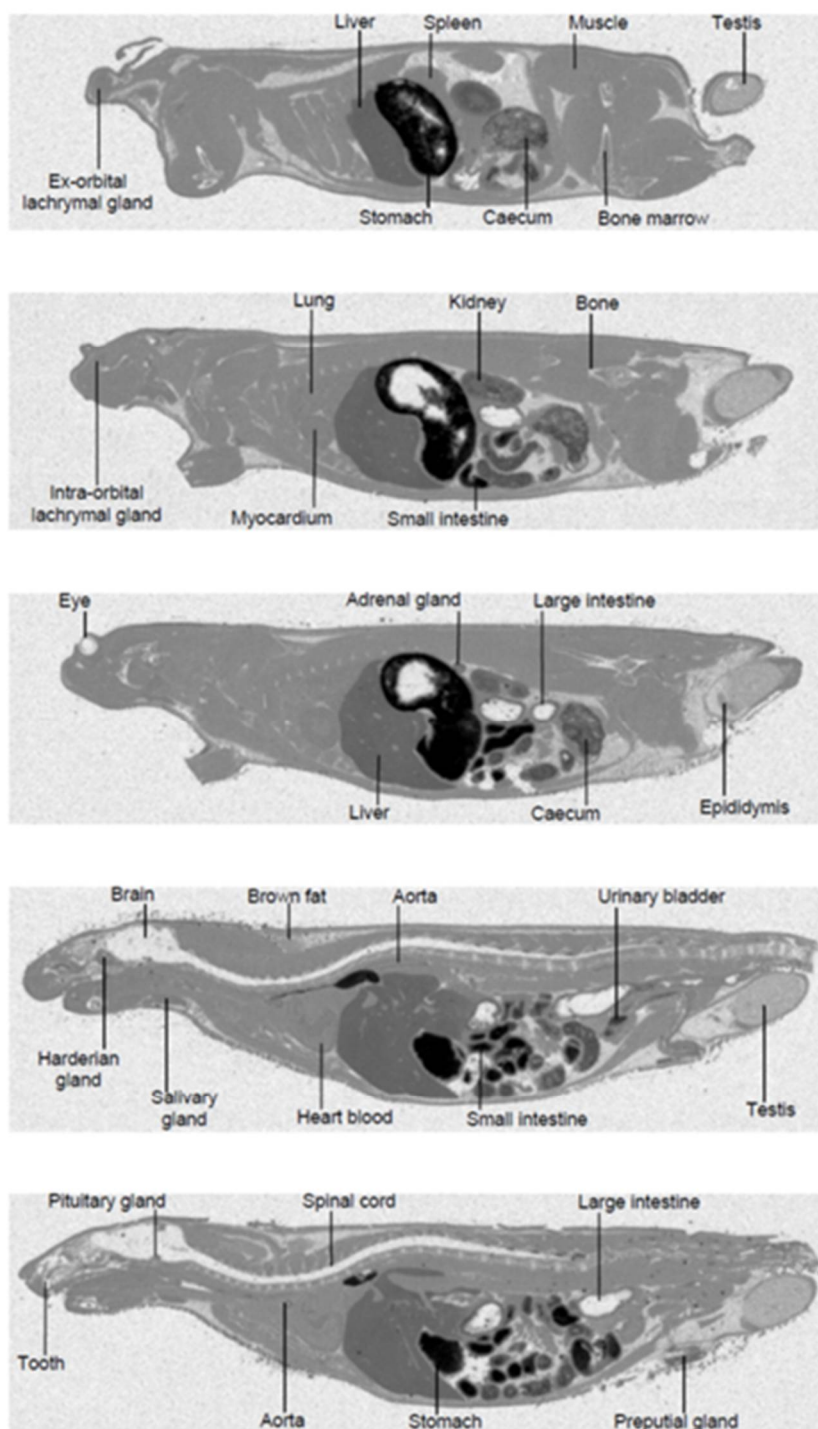
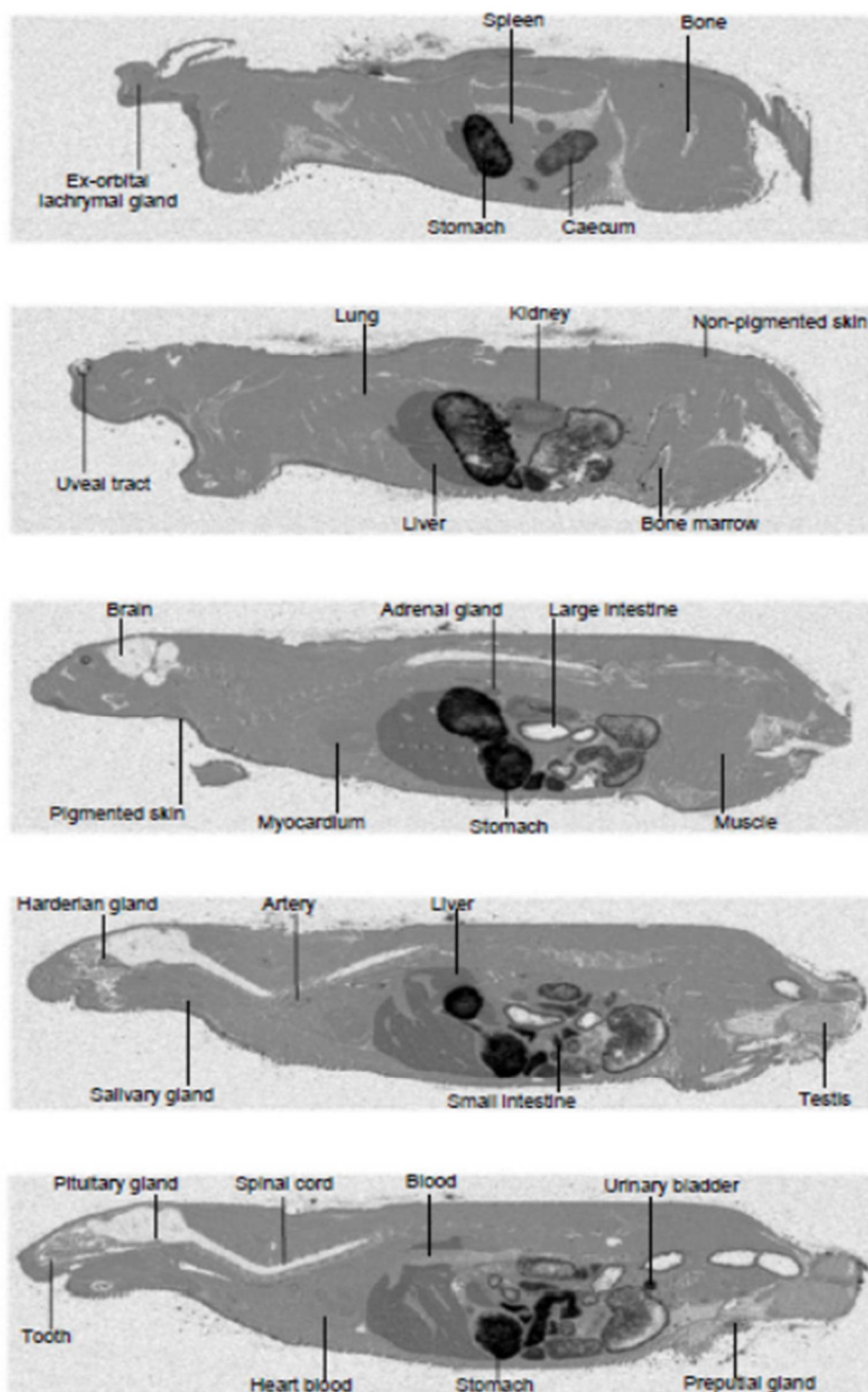


図 2 雄 Long Evans ラットに $[^{14}\text{C}]$ フィルゴチニブ（60 mg/kg、136 $\mu\text{Ci/kg}$ ）を単回経口投与したときの投与後 1 時間の全身オートラジオグラム（代表例）



2.6.4 薬物動態試験の概要文

フィルゴチニブ

表 14 雄 Sprague Dawley 及び Long Evans ラットに^[14C]フィルゴチニブ (60 mg/kg、136 µCi/kg) を単回経口投与したときの血液及び組織内放射能濃度 (定量的全身オートラジオグラフィー)

Tissues/ Organs	Concentration (µg-equivalents/g)									
	1 hour		3 hours	5 hours		8 hours	24 hours		48 hours	
	SD	LE	SD	SD	LE	SD	SD	LE	SD	LE
Adrenal gland	17.2	25.5	15.1	18.0	14.5	9.6	1.0	1.9	BLQ ^a	BLQ ^b
Aorta	19.0	20.4	15.3	15.5	12.2	5.7	0.5	0.6	BLQ ^a	BLQ ^b
Blood	8.7	9.2	5.8	6.0	4.5	2.1	BLQ ^a	BLQ ^b	BLQ ^a	BLQ ^b
Brain	0.4	0.5	0.4	0.4	BLQ	BLQ ^a	BLQ ^a	BLQ ^b	BLQ ^a	BLQ ^b
Bone	0.6	1.4	0.6	0.4	0.7	BLQ ^a	BLQ ^a	BLQ ^b	BLQ ^a	BLQ ^b
Epididymis	7.1	11.5	5.0	5.5	4.8	2.1	BLQ ^a	BLQ ^b	BLQ ^a	BLQ ^b
Eye (uveal tract)	NC	136	NA	NC	126	NC	NC	64.2	NA	8.4
Eye (whole)	1.5	22.7	1.66	1.87	14.6	0.965	0.645	8.8	BLQ ^a	3.9
Kidney cortex	23.9	27.8	16.9	15.3	14.5	8.5	0.4	0.5	BLQ ^a	BLQ ^b
Kidney medulla	24.5	21.4	12.7	13.8	14.0	11.5	0.5	0.5	BLQ ^a	BLQ ^b
Lachrymal glands ^c	10.3	12.2	7.7	7.7	5.4	2.89	BLQ ^a	BLQ ^b	BLQ ^a	BLQ ^b
Liver	25.8	27.4	17.0	15.3	12.4	9.3	0.4	0.4	BLQ ^a	BLQ ^b
Lung	9.9	10.8	6.8	6.9	5.3	2.4	BLQ ^a	BLQ ^b	BLQ ^a	BLQ ^b
Preputial gland	18.3	17.6	14.5	11.4	NS	10.3	NS	NS	BLQ ^a	BLQ ^b
Skin (Skin, non-pigmented)	8.5	11.4	7.1	6.0	5.2	4.1	0.8	0.5	0.6	BLQ ^b
Skin, pigmented	NA	13.6	NA	NA	13.4	NA	NA	1.6	NA	1.7
Spleen	10.4	11.3	7.1	7.2	6.3	3.0	BLQ	0.4	BLQ ^a	BLQ ^b
Testis	3.3	5.1	3.9	4.6	2.8	1.6	BLQ ^a	BLQ ^b	BLQ ^a	BLQ ^b
Urinary bladder contents	109	412	500	85.9	148	NS	1.7	4.4	BLQ ^a	BLQ ^b
Urinary bladder wall	17.9	18.3	20.4	11.8	12.4	23.0	BLQ	0.4	0.4	BLQ ^b
Remaining tissues (excluding GI tract)	0.4-12.4	0.5-17.6	0.5-9.3	0.4-8.5	BLQ-6.2	BLQ-5.6	BLQ-0.6	BLQ-0.7	BLQ ^a	BLQ ^b
GI tract (caecum, large intestine, small intestine, and stomach)	0.5-1239	4.4-1441	7.6-963	12.9-969	9.1-1336	5.9-1791	0.4-22.5	BLQ-33.8	BLQ-1.3	BLQ-2.6

BLQ = Below level of quantification; GI = gastrointestinal; LE = Long Evans; NA = Not applicable; NC = Not calculable; NS = No sample; SD = Sprague Dawley

a BLQ < 0.319 µg equivalents/g for SD rats

b BLQ < 0.342 µg equivalents/g for LE rats

c Mean of radioactivity in ex-orbital and intra-orbital lacrimal glands

^[14C]カルボキシ-フィルゴチニブを投与したとき、消化管以外で最も高い放射能濃度を示した組織は、ハーダー腺、褐色脂肪、涙腺及び精巣上体であった。精巣上体中の放射能濃度は、全ての時点で血液中濃度を上回り（精巣上体／血液中濃度比の最大値は、8 時間で 9.3）、時間と共に減少したが、投与後 48 時間でも定量可能な放射能が認められた (9.86 µg equivalents/g)。

2.6.4 薬物動態試験の概要文 フィルゴチニブ

図 3 雄 Sprague Dawley ラットに $[^{14}\text{C}]$ カルボキシ-フィルゴチニブ（60 mg/kg、136 $\mu\text{Ci/kg}$ ）を単回経口投与したときの投与後 1 時間の全身オートラジオグラム（代表例）

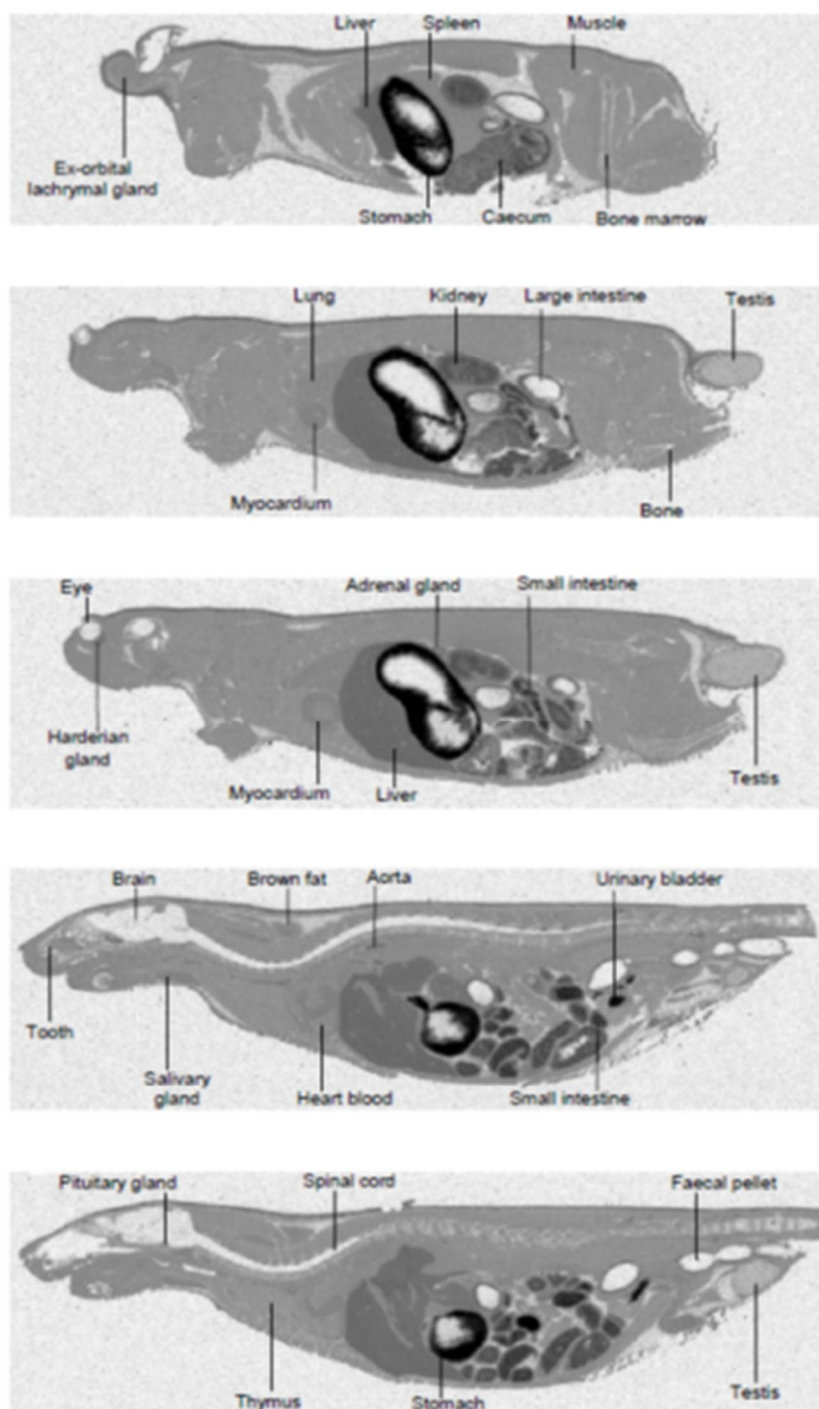
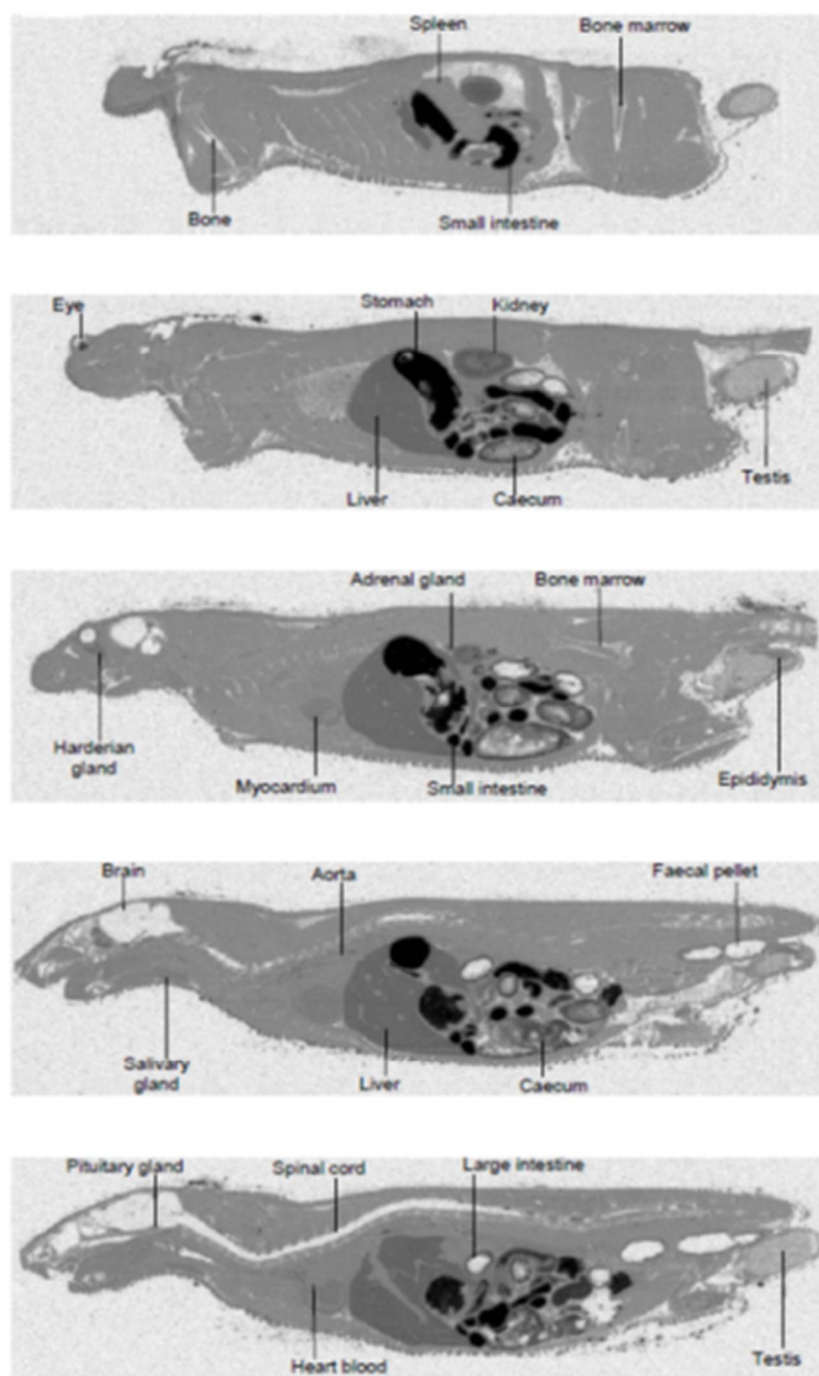


図 4 雄 Long Evans ラットに $[^{14}\text{C}]$ カルボキシ-フィルゴチニブ（60 mg/kg、136 $\mu\text{Ci/kg}$ ）を単回経口投与したときの投与後 1 時間の全身オートラジオグラム（代表例）



2.6.4 薬物動態試験の概要文

フィルゴチニブ

表 15 雄 Sprague Dawley 及び Long Evans ラットに^[14C]カルボキシ-フィルゴチニブ(60 mg/kg、136 µCi/kg) を単回経口投与したときの血液及び組織内放射能濃度 (定量的全身オートラジオグラフィ)

Tissues/Organs	Concentration (µg-equivalents/g)									
	1 hour		3 hours	5 hours		8 hours	24 hours		48 hours	
	SD	LE	SD	SD	LE	SD	SD	LE	SD	LE
Adrenal gland	17.7	17.9	10.5	12.2	11.8	9.43	3.92	6.45	2.43	2.04
Aorta	24.5	29.7	10.6	12.3	14.0	6.41	2.21	5.46	BLQ ^a	1.08
Blood	8.44	11.1	4.97	4.86	6.84	2.43	BLQ ^a	0.498	BLQ ^a	BLQ
Brain	0.411	BLQ ^a	BLQ ^a	0.579	0.470	0.957	0.754	0.613	0.399	0.488
Bone	1.65	0.809	0.595	0.766	0.745	0.686	BLQ ^a	BLQ	BLQ ^a	BLQ
Epididymis	9.36	13.1	5.33	24.0	19.1	22.6	5.13	14.3	9.86	5.71
Fat (brown)	10.1	9.65	11.6	16.4	16.1	20.1	20.1	28.3	7.02	11.1
Harderian gland	19.3	20.2	25.7	39.0	14 9.7	52.3	49.5	123	26.5	20.6
Eye (uveal tract)	NA	39.6	NA	NC	64.5	NA	NC	NS	NA	31.6
Eye (whole)	NA	7.23	NA	NC	8.23	NA	NC	NS	NA	NS
Kidney cortex	24.0	30.5	12.7	17.2	16.0	9.5	1.6	3.48	0.738	1.21
Kidney medulla	45.7	28.4	26.5	41.4	23.1	19.2	4.77	7.66	1.83	2.06
Lachrymal glands	9.69	13.0	6.77	11.7	9.22	10.5	18.2	18.2	6.01	8.98
Liver	25.5	28.4	14.8	14.1	13.7	10.1	2.18	3.65	0.801	1.05
Lung	10.2	9.86	6.55	6.75	7.31	6.24	1.91	2.75	0.409	0.723
Preputial gland	18.9	11.8	7.45	NS	9.65	NS	4.15	5.32	3.19	0.787
Skin (Skin, non-pigmented)	11.7	9.01	7.52	10.2	5.28	7.09	3.56	3.07	1.19	1.10
Skin, pigmented	NA	10.9	NA	NA	7.87	NA	NA	9.36	NA	2.48
Spleen	10.1	10.1	5.04	5.22	7.06	4.8	1.05	1.87	0.409	0.780
Testis	3.32	3.57	1.64	2.29	2.48	1.28	0.504	0.514	BLQ ^a	BLQ
Urinary bladder contents	759 ^b	496	217	235	323	44.8	NS	30.9	3.04	4.23
Urinary bladder wall	15.1	16.5	8.09	8.01	18.4	7.08	NS	6.14	0.400	1.62
Remaining tissues (excluding GI tract)	BLQ-15.4	0.5-17.6	0.572-9.5	0.57-13.3	0.499-11.1	0.759-10.9	0.504-2.57	0.730-9.29	BLQ-2.02	0.379-2.67
GI tract (caecum, large intestine, small intestine, and stomach)	2.69-5326 ^b	4.4-1441 ^b	17.5-1284 ^b	8.87-1702 ^b	12.2-1844 ^b	10.2-1348 ^b	0.455-33.3	4.87-55.0	0.391-12.6	0.518-7.45

BLQ = Below level of quantification; GI = gastrointestinal; LE = Long Evans; NA = Not applicable; NC = Not calculable; NS = No sample;

SD = Sprague Dawley

a BLQ < 0.369 µg equivalents/g

b Above limit of accurate quantification (634 µg equivalents/g) – extrapolated value reported

5 代謝（動物種間の比較）

5.1 肝ミクロソーム及び組換え CES 酵素

フィルゴチニブ (70.6 $\mu\text{mol/L}$) を還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリジン酸 (NADPH) の存在下及び非存在下でヒト肝ミクロソームと共に 1 時間インキュベートしたとき、フィルゴチニブは GS-829845 に代謝された (CTD 2.6.5.8.1 項、GLPG0634-PK-020)。したがって、フィルゴチニブは、NADPH 非依存性の経路で第 I 相代謝を受けることが示された。このことは、カルボキシルエステラーゼ阻害剤であるビス-*p*-ニトロフェニルホスフェートにより GS-829845 の生成が阻害されたことでも確認された。ただし、この試験で用いたミクロソームの加水分解活性は測定されなかった。

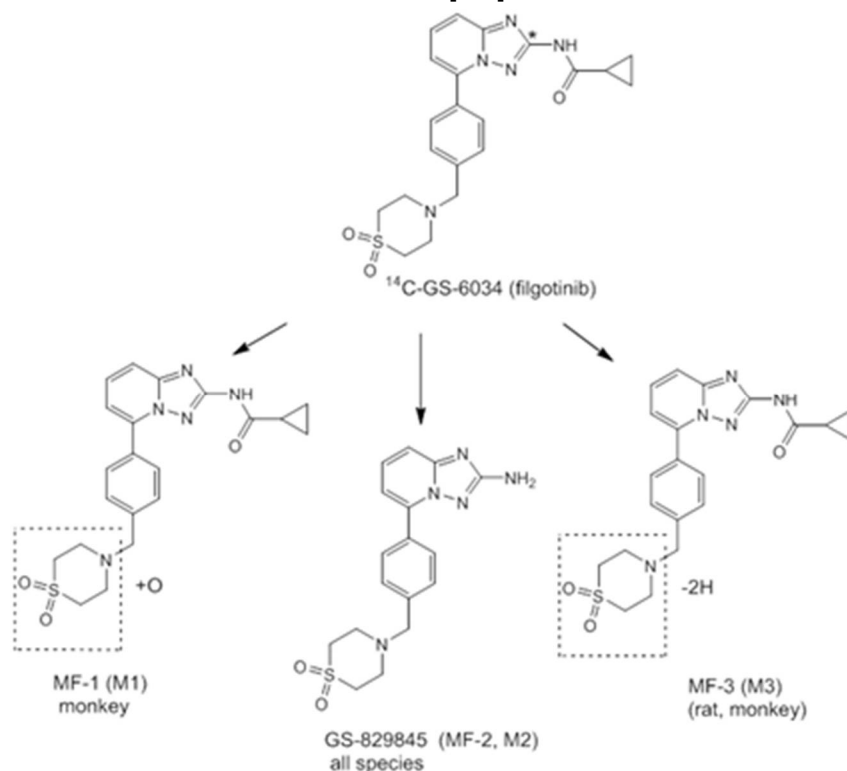
GS-829845 の生成に関与するカルボキシルエステラーゼを同定するために、組換えヒト CES1b、CES1c 及び CES2 によるフィルゴチニブの代謝を検討した (CTD 2.6.5.12.1 項、GLPG0634-PK-048)。その結果、GS-829845 は主に組換えヒト CES2 によって生成し、CES1b 及び CES1c の関与は小さいことが示された。ヒト CES2 の活性は、CES1 の約 5 倍高く、CES2 の選択的阻害剤であるロペラミドによって完全に阻害された。GS-829845 の生成率は、フィルゴチニブの濃度が 6 $\mu\text{mol/L}$ で 72%、60 $\mu\text{mol/L}$ で 26% であり、高濃度での酵素飽和の可能性が示された。ヒト CES1b の部分的かつ選択的な阻害剤である 27-ヒドロキシコレステロールは、フィルゴチニブの代謝に影響を及ぼさなかった。以上の結果から、フィルゴチニブから GS-829845 への代謝に、CES2 が主に関与していることが示唆された。CES2 は腸内での発現量が最も高いため、フィルゴチニブの腸管吸収の際に初回通過過程としてかなりの量の GS-829845 が生成していることが示唆される [10, 11]。ヒト肝ミクロソームにおいてもフィルゴチニブから GS-829845 への代謝が確認されたことから、肝臓中に CES1 及び CES2 が存在することが裏付けられた。

5.2 肝細胞

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの凍結保存肝細胞を用いて、 $[^{14}\text{C}]$ フィルゴチニブ (0、3、10、30 及び 100 $\mu\text{mol/L}$) の代謝を評価した (CTD 2.6.5.8.2 項、GLPG0634-PK-001)。構造の同定に必要な量の代謝物を確保するために、100 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で 24 時間までインキュベートして、未変化体の減少率 (%) を測定した。24 時間後の未変化体減少率は、カニクイザル (20%) > マウス、ラット (約 15%) > イヌ (7%) の順であった。3 例のヒトドナーの肝細胞における 24 時間後の減少率は 8%~18% であった。クロマトグラフィーにより、3 種類の代謝物 (MF-1、MF-2 及び MF-3) が分離同定された。ヒトを含む全ての種で、総放射能の 5% 以上に相当する代謝物は MF-2 のみであった。MF-1 及び MF-3 はサルで確認され、MF-3 はラットでも検出された。

代謝物 MF-1、MF-2 及び MF-3 の構造は LC-MS/MS 法により暫定的に同定された (CTD 2.6.5.8.2 項、GLPG0634-PK-017)。MF-2 は GS-829845 であることが確認された (図 5)。MF-1 は 1,1-ジオキソ-チオモルホリン環の酸化による代謝物であり、MF-3 は 1,1-ジオキソ-チオモルホリン環の脱水素による代謝物であると考えられた。

図 5 各動物種の肝細胞で確認された¹⁴C]フィルゴチニブの主要代謝物



5.3 In vivo 代謝プロファイル

マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける in vivo 代謝を評価した（CTD 2.6.5.9 項、GLPG0634-PK-018 及び AD-417-2013、並びに CTD 2.7.2.2.2.3 項、GLPG0634-CL-105）。各動物種の推定代謝経路を図 6 に示す。

各種動物の血漿中で確認された代謝物の一覧を表 16 に、血漿中代謝物プロファイルを図 6 に示す。ラット及びイヌの血漿中では主に未変化体が検出され、それぞれ血漿中総放射能の 86%～97%及び 68%の割合であった。トランスジェニックマウス及びヒトでは、GS-829845 が血漿中の主要成分であり、それぞれ血漿中総放射能の 57%及び 92%の割合であった。GS-829845 の *N*-グルクロニド（GS-1062542）はトランスジェニックマウスで少量確認され、ヒト及びイヌでは微量検出された（図 6 及び表 16）。

図 6 各動物種（マウス、ラット、イヌ及びヒト）におけるフィルゴチニブの in vivo 推定代謝経路

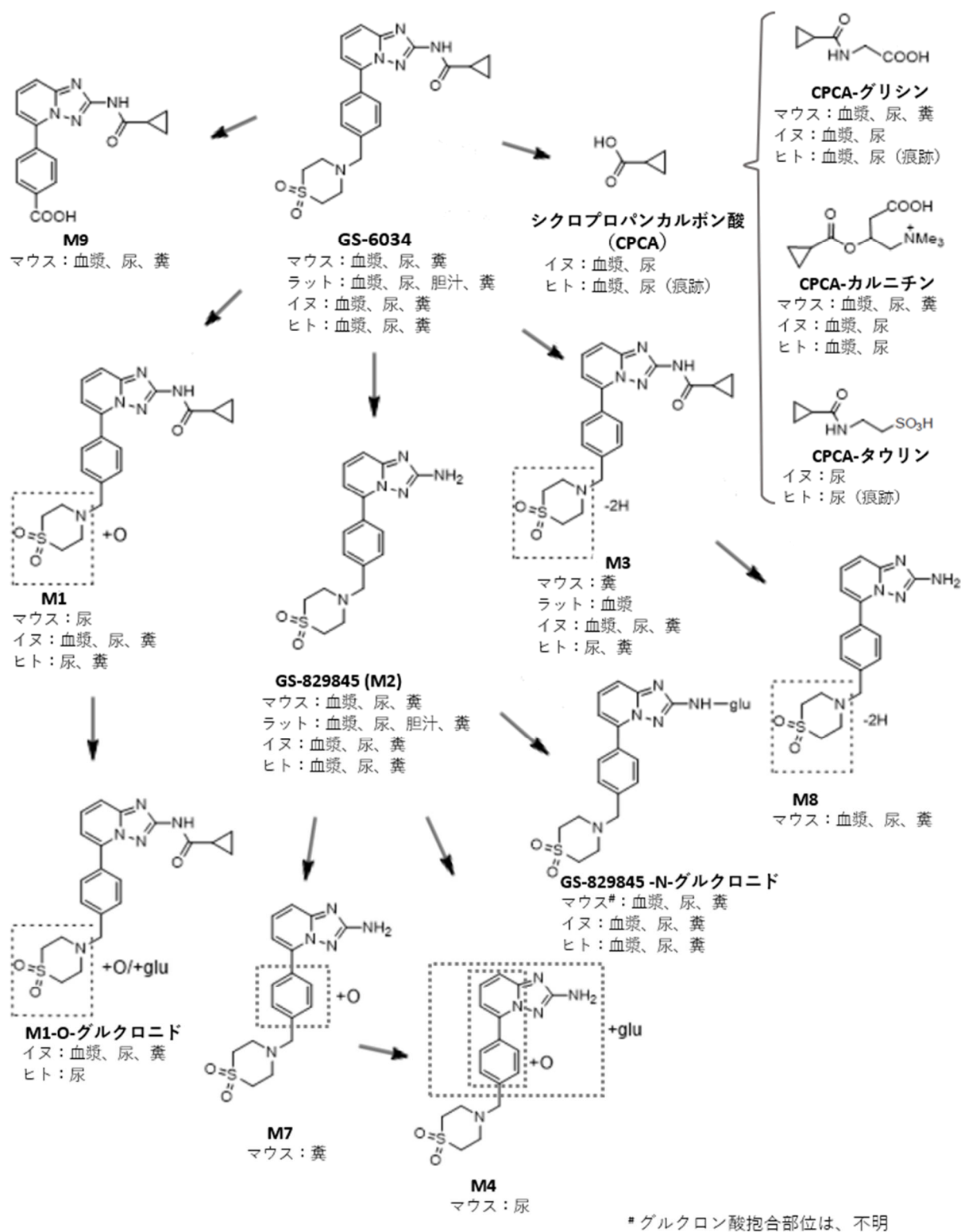


表 16 $[^{14}\text{C}]$ フィルゴチニブを経口投与したときの血漿中代謝物

Component	% of Total Radioactivity in Plasma ^a				
	Transgenic Mouse	Sprague Dawley Rat		Beagle Dog	Human
Dose	PO 50 mg/kg	IV 2 mg/kg	PO 10 mg/kg	PO 15 mg/kg	100 mg ^c
GS-6034	25	86	97	68	3.0
GS-829845	57	2.2	68	31	92
GS-829845-N-glucuronide	10	NM	NM	<1	1.2
M9	3.8	NM	NM	ND	ND
M8	1.8	NM	NM	ND	ND
Total	97.6	88.8	165 ^b	99	97

ND = not detected

NM = not measured

a AUC pool plasma = area under the plasma ^{14}C concentration-time curve from time zero to 24 hours post dose in transgenic mice and rats, from time zero to 120 hours post dose in dog, from time zero to 168 hours post dose in human subjects

b The sum of the AUCs of GS-6034 and GS-829845 exceeded the AUC of total radioactivity calculating a total >100%. The ratio of GS-829845 to GS-6034 was similar to that estimated by quantitative LC/MS analysis in an oral study conducted in rat at 10 mg/kg with unlabeled compound (Table 10).

c The dose used in the human ADME study (m2.7.2, Section 2.2.3 [GLPG0634-CL-105](#)).

Source: [AD-417-2013](#), [GLPG0634-PK-030](#), [GLPG0634-PK-059](#), and m2.7.2, Section 2.2.3 [GLPG0634-CL-105](#)

図 6 に示すように、フィルゴチニブ中のアミド結合の加水分解により GS-829845 及び CPCA が生成する。 $[^{14}\text{C}]$ 標識の位置により、CPCA 及びその関連代謝物に標識部位が含まれず、ラジオクロマトグラフィーにより検出されない場合がある。したがって、それらの血漿中代謝物を測定するために、非標識の標準物質及び安定同位体で標識した内標準物質を用いた LC-M/MS 法による分析法を開発した。その分析法による結果を表 17 に示す。CPCA は、生成後速やかにさらなる抱合代謝を受け、主に CPCA-カルニチン及び微量の CPCA-グリシンに代謝されることが、 $[^{14}\text{C}]$ フィルゴチニブを用いた PK 試験で明らかとなった。CPCA-カルニチンは、ヒト被験者の血漿中に確認され、血漿中総薬物曝露量の約 20%を占めると推定された（CTD 2.7.2.2.2.3 項、[GLPG0634-CL-105](#)）。したがって、CPCA 及びその抱合体の曝露量をヒトと比較するために、毒性試験で使用されたマウス（げっ歯類）及びイヌ（非げっ歯類）を用いて曝露量を評価した（CTD 2.6.5.9 項、[AD-417-2013](#)、CTD 2.6.5.10.3 項、[GLPG0634-PK-059](#) 及び CTD 2.7.2.2.2.3 項、[GLPG0634-CL-105](#)）。その結果、マウス及びイヌの血漿中 CPCA-カルニチンの曝露量は、それぞれ臨床的に意味のある用量で、ヒトと同等又はそれ以上であることが示された。

2.6.4 薬物動態試験の概要文
フィルゴチニブ

表 17 マウス、イヌ及びヒトにおけるフィルゴチニブ、GS-829845 及び CPCA-カルニチンの
PK パラメーター（平均値）

PK parameter	Dog, 15 mg/kg (GLPG0634-PK-059)			Tg Mouse, 50 mg/kg (AD-417-2013)			Human ADME, 100 mg (GLPG0634-CL-105)		
	GS-6034	GS-829845	CPCA- carnitine	GS-6034	GS-829845	CPCA- carnitine	GS-6034	GS-829845	CPCA- carnitine
AUC _{0-24h} (ng•h/mL)	40500	20500	3350	28300	47900	13900	1020 ^a	27300 ^a	6820 ^a
AUC _{0-∞} (ng•h/mL)	40800	20800	5610	n/a	48100	18600	1030	27400	8000
C _{max} (ng/mL)	5600	683	73.2	22100	14000	2750	217	858	437
T _{max} (h)	1	4	6	0.5	0.5	0.5	1	5	6

a AUC_{0-168h}

6 排泄

マウス、ラット及びビーグル犬を用いて^[14C]フィルゴチニブの排泄を評価した（表 18、CTD 2.6.5.10.1 項、AD-417-2012、CTD 2.6.5.10.2 項、GLPG0634-PK-030 及び CTD 2.6.5.10.3 項、GLPG0634-PK-059）。

トランスジェニックマウスに^[14C]フィルゴチニブ（50 mg/kg）を単回経口投与したとき、薬物由来の放射能は、主に投与後 24 時間以内に速やかに排泄された（CTD 2.6.5.10.1 項、AD-417-2012）。経口投与後 72 時間までに、投与した放射能の平均 54.0%及び 37.7%がそれぞれ糞及び尿中に排泄された。経口投与後の放射能の総回収率は平均 96.1%であった。尿及び糞中の主要成分は未変化体であり、それぞれ投与量の約 25%及び 27.1%が未変化体として排泄された。

表 18 マウス、ラット及びイヌに^[14C]フィルゴチニブを単回投与したときの排泄率

Species	Collection Time (h)	Recovery of Radioactivity (% Dose)				
		Urine	Feces	Bile	Carcass /residual	Total Excreta ^a
Mouse 50 mg/kg (N = 4)	0–24	37.4	52.2	NA	NA	NA
	Total	37.7	54.0	NA	4.43	96.1
Intact SD Rat (IV) 2 mg/kg (N = 3)	0–12	52.5	19.2	NA	NA	NA
	Total	59.4	39.9	NA	11.8	111
Intact SD Rat (PO) 10 mg/kg (N = 3)	0–12	42.3	21.5	NA	NA	NA
	Total	45.8	40.1	NA	5.12	91.0
BDC SD Rat (PO) 10 mg/kg (N = 3)	0–12	13.6	20.8	12.5	NA	NA
	Total	16.0	46.9	14.9	11.2	88.9
Intact Beagle Dog (PO) 15 mg/kg (N = 2)	0–48	23.1	55.3	NA	NA	NA
	Total	25.2	58.6	NA	6.44	90.1

BDC = bile duct cannulated; NA = not applicable; SD = Sprague Dawley

a Total recovery includes radioactivity in excreta carcass, cage rinses, cage wash, cage wipe, cage debris, bile cannula rinse, and jacket rinse

Source: AD-417-2012, GLPG0634-PK-030, and GLPG0634-PK-059

未処置又は胆管カニューレ（BDC）処置ラットに^[14C]フィルゴチニブ（10 mg/kg）を静脈内又は経口投与したとき、大部分の放射能は投与後 24 時間までに排泄された（CTD 2.6.5.10.2 項、GLPG0634-PK-030）。経口投与後 24 時間までの放射能の総回収率は、未処置ラットで平均 91%、BDC 処置ラットで平均 89%であった。未処置ラットに静脈内投与したとき、尿及び糞中への排泄プロファイルは類似しており、それぞれ投与量の 59%及び 40%が排泄された。経口投与後の尿中の主要成分は未変化体であり（試料中放射能の 87.8%に相当）、糞中にも試料中放射能の 9%に相当する未変化体が検出された（CTD 2.6.5.10.2 項）。BDC 処置ラットに経口投与したとき、投与量の 15%に相当する放射能が胆汁中に回収された。定量的分析により、尿、胆汁及び糞中の未変化体の割合は、それぞれ試料中放射能の 7.7%、1.8%及び 5.9%であった。

雄 Sprague Dawley ラットに、^[14C]フィルゴチニブを 2 mg/kg の用量で静脈内投与及び 10 mg/kg

2.6.4 薬物動態試験の概要文 フィルゴチニブ

の用量で経口投与したときの PK も同時に評価し、既を示した内容 (3.2.3 項) と同様の結果が得られた。

イヌに^[14C]フィルゴチニブ (15 mg/kg) を単回経口投与したとき、大部分の放射能は投与後 48 時間までに排泄された (CTD 2.6.5.10.3 項、GLPG0634-PK-059)。投与放射能の大部分が回収され、投与後 168 時間までの平均回収率は約 90%であった。投与した放射能の多くは糞中に排泄され(約 59%)、尿中への排泄は糞中より少なかった(約 25%)。尿及び糞中の主要成分は未変化体であり、それぞれ投与放射能の 20.9%及び 25.6%であった。

以上の結果から、マウス、ラット及びイヌにおけるフィルゴチニブの排泄経路として、尿中排泄が重要な経路であることが示された。糞中の主要成分は未変化体であった。代謝もフィルゴチニブの消失に関して重要な経路であり、加水分解により GS-829845 及び CPCA が生成され、さらに酸化又は抱合化による代謝を受けて体外に排泄される。

7 薬物動態学的薬物相互作用

7.1 CYP に対する阻害作用

In vitro において、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4/5（ミダゾラム）、CYP3A4/5（テストステロン）及び CYP2E1 に対するフィルゴチニブ（IC₅₀ 値 >70.6 µmol/L）及び GS-829845（IC₅₀ 値 >224 µmol/L）の阻害作用は弱い、又は阻害作用を示さなかった（表 19、CTD 2.6.5.11.1 項、[GLPG0634-PK-023](#)）。フィルゴチニブ及び GS-829845 の血漿中 C_{max} 及び弱い CYP 阻害作用を考慮に入れ、国際的な薬物相互作用ガイダンスに従って評価した結果、全身的な薬物相互作用を確認するための臨床試験は必要ないと考えられた（CTD 2.6.5.14 項、[AD-417-2019](#)）。フィルゴチニブを 200 mg 投与したときの腸管内の薬物濃度からは、CYP3A 基質を用いた臨床薬物相互作用試験の必要性が示された。CYP3A 基質であるミダゾラムと共にフィルゴチニブ 200 mg を投与した臨床試験では、ミダゾラム及びその代謝物である 1'-ヒドロキシミダゾラムの曝露量は、フィルゴチニブによって影響を受けないことが示された（CTD 2.7.2.2.4.1 項、[GLPG0634-CL-103](#)）。したがって、フィルゴチニブ及び GS-829845 がヒト CYP を阻害することによって臨床的な薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。

表 19 ヒト肝ミクロソーム中の CYP に対するフィルゴチニブ及び GS-829845 の阻害作用

Enzyme	Activity	Inhibition at Highest Conc. Filgotinib (%)	IC ₅₀ (µmol/L) Filgotinib	Inhibition at Highest Conc. GS-829845 (%)	IC ₅₀ (µmol/L) GS-829845
CYP1A2	Phenacetin O-deethylase	23.5	>70.6	16.1	>224
CYP2A6	Cumarin 7-hydroxylase	21.1	>105.8	22.8	>224
CYP2B6	Bupropion 7'-hydroxylase	10.4	>70.6	5.0	>224
CYP2C8	Paclitaxel 6α-hydroxylase	-4.0	>70.6	-10.0	>224
CYP2C9	Tolbutamide 4-hydroxylase	8.3	>70.6	49.6	>224
CYP2C19	S Mephenytoin 4'-hydroxylase	1.0	>70.6	39.0	>224
CYP2D6	Dextromethorphan O-demethylase	11.0	>70.6	-5.0	>224
CYP2E1	Chlorzoxazone 6-hydroxylase	-20	>70.6	-24.0	>224
CYP3A/5	Midazolam 1'-hydroxylase	0.0	>70.6	-4.0	>224
	Testosterone 6β-hydroxylase	22.6	>70.6	-35.0	>224
	Nifedipine oxidase	-1.0	>70.6	-4.0	>224

CYP = cytochrome P450; IC₅₀ = concentration resulting in 50% inhibition

Values are the mean of triplicate (N = 3) determinations except for CYP2A6 (N = 4)

Source: [GLPG0634-PK-023](#)

7.2 UGT に対する阻害作用

UGT の特異的基質を用いて組換えヒト酵素とインキュベーションすることにより、フィルゴチニブ及び GS-829845 による UGT の阻害作用を評価した。主に肝臓に存在する UGT1A1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9 及び UGT2B7 に関して評価した (CTD 2.6.5.11.2 項、GLPG0634-PK-049)。その結果、フィルゴチニブ及び GS-829845 は、それぞれ検討した 60 及び 80 $\mu\text{mol/L}$ の濃度まで、各 UGT に対して阻害作用を示さなかった。フィルゴチニブ及び GS-829845 のヒト血漿中 C_{max} (非結合型濃度は、それぞれ 1.52 及び 6.64 $\mu\text{mol/L}$) 及び UGT に対する阻害作用を考慮に入れ、国際的な薬物相互作用ガイダンスに従って評価した結果、臨床薬物相互作用試験は必要ないことが示された (CTD 2.6.5.14 項、AD-417-2019)。

7.3 代謝酵素

フィルゴチニブから GS-829845 への代謝に関与するカルボキシルエステラーゼについては 5.1 項に要約した。ヒト肝ミクロソームでは、NADPH 非存在下においても、フィルゴチニブから GS-829845 の生成が確認された。組換えヒト酵素を用いた試験により、GS-829845 の生成率は CES1 よりも CES2 の方が高いことが示された (CTD 2.6.5.12.1 項、GLPG0634-PK-048)。これらのことから、フィルゴチニブから GS-829845 への代謝には、主に CES2 が関与していることが示唆された。CES2 の阻害剤による薬物相互作用の報告はないため [11、12]、フィルゴチニブが CES2 阻害剤により影響を受ける可能性は低いと考えられる。GS-829845 のヒトにおける主要な消失経路は、尿中排泄である (投与量に対する未変化の GS-829845 の排泄率は 54%、CTD 2.7.2.2.2.3 項、GLPG0634-CL-105)。

7.4 CYP 誘導作用

フィルゴチニブ及び GS-829845 が CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導する可能性を、HepaRG 細胞を用いて *in vitro* で評価した (CTD 2.6.5.11.3 項、GLPG0634-PK-024)。その結果、フィルゴチニブ (7 $\mu\text{mol/L}$ まで) 及び GS-829845 (224 $\mu\text{mol/L}$ まで) が、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導することによって薬物相互作用が生じる可能性は低いことが示された。

無血清培地中でサンドイッチ培養した 3 例のドナーから得られた新鮮ヒト肝細胞を用いて、フィルゴチニブ及び GS-829845 の CYP 誘導作用の可能性を *in vitro* で評価した (CTD 2.6.5.11.4 項、AD-417-2017)。評価項目は、一次マーカーである CYP1A2 (AhR 活性化の高感度マーカー)、CYP2B6 (CAR 活性化の高感度マーカー) 及び CYP3A (CYP3A4 mRNA、PXR 活性化の高感度マーカー) の mRNA 発現量及び活性の変化であり、いくつかの二次マーカーの mRNA 発現量の変化も評価した。3 例全ての肝細胞において、3 種類の一次マーカーに対して、陽性対照の mRNA 発現量は溶媒対照であるジメチルスルホキシド (DMSO) よりも 8.1~20.0 倍高かったことより、使用した細胞の各 CYP 誘導剤に対する感受性が確認された。形態学的評価及び乳酸脱水素酵素 (LDH) の放出量から、フィルゴチニブ (3~60 $\mu\text{mol/L}$) の処置により、60 $\mu\text{mol/L}$ の濃度では明らかな細胞毒性が、30 $\mu\text{mol/L}$ の濃度では細胞ストレスが確認された。1 例のドナーの肝細胞において、細胞ストレスによる GAPDH の抑制によって生じた CYP2B6 mRNA の異常な変化 (ただし、CYP2B6 活性の上昇はなし) を除いて、いずれの一次マーカーに対しても mRNA 発現量及び活性の上昇は認められなかった。代謝物 GS-829845 (10~350 $\mu\text{mol/L}$) 処置での明らかな細胞毒性は

認められなかった。3種類のCYP（一次マーカー）のmRNA発現量の増加は認められなかった。酵素活性の明らかな変化が、CYP1A2活性（1例のドナー：陽性対照の10.7%以下）及びCYP3A活性（1例のドナー：100 µmol/LのGS-829845で陽性対照の21.0%、ただし、350 µmol/Lの濃度で変化なし）で認められた。試験した二次マーカー（CYP2C9、UGT1A1、CES1、CES2、P-gp及びBCRP）では、陽性対照での応答は確認されたが、フィルゴチニブ及びGS-829845では変化は認められなかった。以上のことより、フィルゴチニブ及びGS-829845がCYP誘導作用を介して薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。フィルゴチニブ及びGS-829845のin vitroでのCYP3A阻害又は誘導作用は弱い、臨床での影響を確認するため臨床薬物相互作用試験を実施した。その結果、フィルゴチニブ及びGS-829845はCYP3Aの基質であるミダゾラム及びその代謝物1'-ヒドロキシミダゾラムの曝露量に影響を与えなかった（CTD 2.7.2.2.4.1 項、[GLPG0634-CL-103](#)）。

7.5 トランスポーターとの相互作用

7.5.1 腸排出トランスポーターとの相互作用

P-gp 又は BCRP に対して、検討した濃度まで、フィルゴチニブ（200 µmol/L）及び GS-829845（P-gp：40 µmol/L、BCRP：50 µmol/L）は阻害作用を示さなかった（[表 20](#)、CTD 2.6.5.13 項、[GLPG0634-PK-036](#)、[AD-417-2001](#)、[AD-417-2004](#)、[AD-417-2005](#) 及び [AD-417-2008](#)）。フィルゴチニブ（1 µmol/L）及び GS-829845（1 µmol/L）は、P-gp の基質ではあるが、BCRP の基質ではなかった（CTD 2.6.5.13.1 項、[AD-417-2001](#) 及び [AD-417-2007](#)）。臨床試験において、P-gp 阻害剤であるイトラコナゾールを併用投与したとき、フィルゴチニブの吸収速度及び吸収量は増加したが、GS-829845 の PK には影響が認められず（CTD 2.7.2.2.2.4 項、[GS-US-417-3900](#)）、in vitro の結果を反映していた。臨床用量で P-gp の誘導剤であるリファンピシンと併用投与したとき、フィルゴチニブ及び代謝物 GS-829845 の曝露量は中程度に減少した（CTD 2.7.2.2.4.1 項、[GS-US-417-4107](#)）。臨床薬物相互作用試験において、P-gp の強力な阻害剤／誘導剤が存在することでフィルゴチニブの曝露量が軽度に変化（2 倍未満の増加／減少）したことは、臨床的には意味のない結果と考えられた（CTD 2.7.2.3.2.3.2.2 項）。

表 20 トランスポーターに対するフィルゴチニブ及び GS-829845 の阻害作用

Transporter	Filgotinib		GS-829845		Report
	Maximum Inhibition at Highest Concentration Tested (%)	IC ₅₀ (μmol/L)	Maximum Inhibition at Highest Concentration Tested (%)	IC ₅₀ (μmol/L)	
P-gp	3.0	>200	No inhibition	>40	AD-417-2004, AD-417-2005
BCRP	20.9	>200	No inhibition	>50	GLPG0634-PK-036 AD-417-2008, AD-417-2005
OATP1B1	84.5 (at 350 μmol/L)	110	91.9 (at 500 μmol/L)	90	AD-417-2010
OATP1B3	77.5 (at 350 μmol/L)	168	81.3 (at 500 μmol/L)	158	AD-417-2010
OCT2	99 (at 300 μmol/L)	8.7	92.0 (at 300 μmol/L)	14.9	GLPG0634-PK-036 AD-417-2011
OCT1	72.9 (at 350 μmol/L)	151.6	83.1 (at 500 μmol/L)	140	AD-417-2008
OCT3	69.3 (at 300 μmol/L)	188	26.0	>300	AD-417-2011
OAT1	No inhibition	>100	No inhibition	>300	GLPG0634-PK-019
OAT2	43.7	>300	11.4	>300	AD-417-2011
OAT3	-38.4	>100	21.0	>300	GLPG0634-PK-019
	58% (at 100 μmol/L)	65.1 ^a	-	-	09DMW068
OAT4	69	100	-	-	09DMW068
MATE1	90.7 (at 300 μmol/L)	8.63	48.7	>300	AD-417-2011
MATE2-K	97.1 (at 300 μmol/L)	5.21	85.0 (at 300 μmol/L)	10.9	AD-417-2011
MDR1	No inhibition	>50	No inhibition	>50	GLPG0634-PK-036
BSEP	No inhibition	>170	No inhibition	>500	AD-417-2008

OATP = organic anion transporting polypeptide; P-gp = P-glycoprotein; BCRP = breast cancer resistance protein; BSEP = bile salt export pump; OAT = organic anion transporter; OCT = organic cation transporter; MATE = multi-drug and toxin extrusion;

a Extrapolated value from Table 10, m2.6.5 Section 14 [AD-417-2019](#)

7.5.2 肝及び腎トランスポーターとの相互作用

肝トランスポーターOATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び BSEP 並びに腎トランスポーターOAT1、OAT3、OAT4、OCT2、OCT3、MATE1 及び MATE2-K に対するフィルゴチニブ及び GS-829845 の相互作用について評価した (CTD 2.6.5.13 項、[09DMW068](#)、[GLPG0634-PK-019](#)、[GLPG0634-PK-036](#)、[AD-417-2003](#)、[AD-417-2008](#)、[AD-417-2010](#) 及び [AD-417-2011](#))。フィルゴチニブ及び GS-829845 は、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった (CTD 2.6.5.13.2 項、[AD-417-2002](#))。フィルゴチニブ及び GS-829845 は、OATP1B1 及び OATP1B3 に対して弱い阻害作用を示した (IC₅₀ 値 >90 μmol/L)。フィルゴチニブは、OCT2 (メトホルミン、IC₅₀ 値 : 8.70 μmol/L)、MATE1 (クレアチニン、IC₅₀ 値 : 8.63 μmol/L) 及び MATE2-K (メトホルミン、IC₅₀ 値 : 5.21 μmol/L) を除いて、臨床的に適切な濃度で試験したトランスポーターに対して阻害作用を示さなかった (CTD

2.6.4 薬物動態試験の概要文 フィルゴチニブ

2.6.5.13.3 項、[GLPG0634-PK-036](#) 及び [AD-417-2011](#))。フィルゴチニブは OAT3 に対して弱い阻害作用を示した (IC_{50} 値 : 65.1 $\mu\text{mol/L}$)。GS-829845 は、OCT2 (クレアチニン、 IC_{50} 値 : 14.9 $\mu\text{mol/L}$) 及び MATE2-K (メトホルミン、 IC_{50} 値 : 10.9 $\mu\text{mol/L}$) に対して阻害作用を示した。しかし、メトホルミンを用いた臨床薬物相互作用試験において、フィルゴチニブは臨床用量で OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対して阻害作用を示さなかった (CTD 2.7.2.2.4.3 項、[GS-US-417-4107](#))。

8 その他の薬物動態試験

その他の非臨床 PK 試験は実施しなかった。

9 考察及び結論

CD-1 マウス、Sprague Dawley ラット、NZW ウサギ、ビーグル犬、カニクイザル及び Göttingen ミニブタにおけるフィルゴチニブの血漿クリアランスは低度から中程度であり（0.244～2.87 L/h/kg）、ヒトに経口投与したときのクリアランスは低かった（CL/F：43.6 L/h）。試験した全ての動物種において、 V_{ss} （1.54～10.4 L/kg）は体水分量よりも大きく、組織及び臓器への良好な移行性が示唆された。試験した全ての動物種において、フィルゴチニブを単回経口投与したときの吸収は速やかであった。マウス、ラット、イヌ及びミニブタに、フィルゴチニブ（5 mg/kg）を懸濁液として経口投与したとき、中程度から高度のバイオアベイラビリティを示した（36.2%～110%）。代謝物 GS-829845 の生成は速やかであり、ヒトを含め試験した全ての動物種の血漿中に検出された。試験した全ての動物種において、GS-829845 の全身曝露量は未変化体と同程度又はそれ以下であった。ラット及びイヌに毒性試験で使用された水ベースの溶媒を用いて、フィルゴチニブを用量漸増単回経口投与したとき、曝露量（AUC）は全体的に用量比例的に増加した。ラット及びイヌの反復投与トキシコキネティクス試験の結果、未変化体及び代謝物の蓄積は認められず、性差もみられなかった。

ヒトを含む全ての動物種において、フィルゴチニブ及び代謝物 GS-829845 の血漿タンパク結合率は低度から中程度（25%～70%）であった。フィルゴチニブ及び GS-829845 の血液／血漿中濃度比は 1 に近く、全ての動物種で類似しており、血液中の細胞画分と液相画分に比較的均一に分布することが明らかとなった（血液／血漿中濃度比の平均値、フィルゴチニブ：0.81～1.29、GS-829845：0.89～1.52）。

白色及び有色ラットに $[^{14}\text{C}]$ フィルゴチニブを経口投与したとき、放射能は組織及び臓器に広く分布し、投与後 48 時間までに組織から消失又は減少した。最も高い放射能濃度を示した組織は、有色ラットのメラニン含有組織であるブドウ膜であった。脂溶性の塩基性薬物がメラニンに結合することは知られているが、あまり重要な意味はなく、眼毒性には直接関係ないことが知られている [9]。非特異的 CES 阻害剤により代謝物 GS-829845 の生成が阻害されること、及び組換え CES 酵素による代謝試験の結果から、フィルゴチニブの主要代謝経路は、CYP ではなく、CES による代謝であることが明らかとなった。組換え酵素を用いた検討から、フィルゴチニブは CES1 よりも主に CES2 によって代謝されることが示された。このことから、GS-829845 は腸及び肝臓におけるフィルゴチニブの初回通過代謝によって生成することが示唆された。

マウス、ラット及びイヌに $[^{14}\text{C}]$ フィルゴチニブを経口投与又は静脈内投与（ラットのみ）したとき、放射能のほぼ完全な回収が確認された（90%超）。このことから、マウス、ラット及びイヌにおけるフィルゴチニブの消失経路として、尿中排泄が重要な経路であることが示された。糞中に排泄された主要成分は未変化体であった。フィルゴチニブの消失経路として GS-829845 及び CPCA への加水分解による代謝も重要な経路であり、これらの代謝物はさらに代謝を受け、酸化体又は抱合体として体外に排泄される。

フィルゴチニブ及びその主要代謝物である GS-829845 は、各種 CYP、UGT、P-gp 及び BCRP を阻害又は誘導する可能性は低いと考えられる。フィルゴチニブ及び GS-829845 は、P-gp の基質ではあるが、BCRP の基質ではないことが明らかとなった。臨床薬物相互作用試験において、P-gp の強力な阻害剤／誘導剤が併用投与されてもフィルゴチニブの曝露量はわずかしき増減せず（2

2.6.4 薬物動態試験の概要文

フィルゴチニブ

倍未満)、臨床的な意味は小さいと考えられた。フィルゴチニブ及び GS-829845 は、*in vitro* で CYP3A を阻害又は誘導する作用は弱い、臨床での影響を確認するため臨床薬物相互作用試験を実施した結果、フィルゴチニブ及び GS-829845 は CYP3A の基質であるミダゾラム及びその代謝物 1'-ヒドロキシミダゾラムの曝露量に影響を与えなかった (CTD 2.7.2.2.4.1 項、[GLPG0634-CL-103](#))。

フィルゴチニブは、OCT2 (メトホルミン、 IC_{50} 値 : 8.7 $\mu\text{mol/L}$)、MATE1 (クレアチニン、 IC_{50} 値 : 8.6 $\mu\text{mol/L}$) 及び MATE2-K (メトホルミン、 IC_{50} 値 : 5.2 $\mu\text{mol/L}$) を除いて、臨床的に適切な濃度で試験したトランスポーターに対して阻害作用を示さなかった (CTD 2.6.5.13.3 項、[GLPG0634-PK-036](#) 及び [AD-417-2011](#))。GS-829845 は、OCT2 (クレアチニン、 IC_{50} 値 : 14.9 $\mu\text{mol/L}$) 及び MATE2-K (メトホルミン、 IC_{50} 値 : 10.9 $\mu\text{mol/L}$) に対してのみ阻害作用を示した。しかし、メトホルミンを用いた臨床薬物相互作用試験において、フィルゴチニブは臨床用量で OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対して阻害作用を示さなかった (CTD 2.7.2.2.4.3 項、[GS-US-417-4107](#))。

10 参考文献

- 1 US Department of Health and Human Services, FDA, CDER, CVM. *Safety Testing of Drug Metabolites, Guidance for Industry*, Washington, DC: US Department of Health and Human Services, FDA, CDER and CVM; November 2016
- 2 US Department of Health and Human Services, FDA, CDER, CVM. *In Vitro Metabolism- and Transporter-Mediated Drug-Drug Interaction Studies, Guidance for Industry*, Washington, DC: US Department of Health and Human Services, FDA, CDER and CVM; October 2017
- 3 US Department of Health and Human Services, FDA, CDER, CVM. *Clinical Drug Interaction Studies, Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications, Guidance for Industry*, Washington, DC: US Department of Health and Human Services, FDA, CDER and CVM; October 2017
- 4 US Department of Health and Human Services, FDA, CDER, CVM. *Guidance for the Industry: Bioanalytical Method Validation*. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, FDA, CDER and CVM; May 2018
- 5 V P Shah et al: Bioanalytical Method Validation: A Revisit with a Decade of Progress. *Pharmaceutical Research*, Vol 17, No 12, pp 1551-1557, 2000.
- 6 Viswanathan, CT, et al., Workshop/Conference Report — Quantitative Bioanalytical Methods Validation and Implementation: Best Practices for Chromatographic and Ligand Binding Assays. *AAPS Journal* 2007; 9(1) Article 4, E30-E42
- 7 EMA Guideline for Bioanalytical Method Validation, 21 July 2011, Effective 01 February 2012 EMEA/CHMP/EQP/192217/2009
- 8 Beglinger, R. and M. Becker, Herz und Kreislauf, In: P. Glodek and B. Oldigs (eds.), *Das Gottinger Miniaturschwein*, Paul Parey, Berlin, 1982, 75-85.
- 9 Leblanc, B., Jezequel, S., Davies, T., Hanton, G., and Taradach, C. (1998). *Binding of drugs to eye melanin is not predictive of ocular toxicity*. *Regul Toxicol Pharmacol* 28, 124-132.
- 10 Ross MK, Crow JA, *Human carboxylesterases and their role in xenobiotic and endobiotic metabolism*, *J Biochem Mol Toxicol*. 2007; 21(4):187-96.
- 11 L. Di, *The Impact of Carboxylesterases in Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, *Curr Drug Metab.* 2019
- 12 University of Washington Drug Interaction Database (UW DDIDB)

フィルゴチニブ

第 2 部 CTD の概要

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験概要表

ギリアド・サイエンス株式会社

目次

	頁
1 薬物動態試験：一覧表	6
2 分析方法及びバリデーション試験	10
3 薬物動態試験：吸収	11
3.1 フィルゴチニブの <i>in vitro</i> 膜透過性	11
3.2 マウスにおけるフィルゴチニブの単回投与 PK	12
3.3 ラットにおけるフィルゴチニブの単回投与 PK	13
3.4 ラットにおける GS-829845 の用量漸増単回経口投与後の PK	15
3.5 ニュージーランド白色ウサギにおけるフィルゴチニブの単回投与 PK	16
3.6 イヌにおけるフィルゴチニブの単回投与 PK	17
3.7 イヌにおける GS-829845 の単回投与 PK	19
3.8 カニクイザルにおけるフィルゴチニブの単回投与 PK	20
3.9 Göttingen ミニブタにおけるフィルゴチニブの単回投与 PK	21
4 薬物動態試験：反復投与後の吸収	22
5 薬物動態試験：血漿タンパク結合及びミクロソームとの結合	23
6 薬物動態試験：血球移行（血液／血漿中濃度比）	25
7 薬物動態試験：組織分布	26
8 薬物動態試験：代謝：In Vitro	30
8.1 肝ミクロソーム画分におけるフィルゴチニブの <i>in vitro</i> 代謝安定性	30
8.2 凍結保存肝細胞におけるフィルゴチニブの <i>in vitro</i> 代謝	31
9 薬物動態試験：代謝：In Vivo	33
10 薬物動態試験：排泄	35
10.1 トランスジェニックマウスに [¹⁴ C]フィルゴチニブを経口投与後の排泄	35
10.2 胆管カニューレ処置及び無処置ラットに [¹⁴ C]フィルゴチニブを静脈内及び経口 投与後の排泄	36
10.3 ビーグル犬に [¹⁴ C]フィルゴチニブを経口投与後の排泄	37
11 薬物動態試験：薬物相互作用：薬物代謝酵素の誘導／阻害	38
11.1 フィルゴチニブ及び GS-829845 による CYP に対する阻害を評価する <i>in vitro</i> 試験	38
11.2 フィルゴチニブ及び GS-829845 による UGT に対する阻害を評価する <i>in vitro</i> 試験	39
11.3 フィルゴチニブ及び GS-829845 による CYP に対する誘導を評価する <i>in vitro</i> 試験	40
11.4 フィルゴチニブ及び GS-829845 による誘導作用を評価するヒト肝細胞を用いた <i>in vitro</i> 試験	41
12 薬物動態試験：薬物代謝酵素	44
12.1 カルボキシシルエステラーゼによるフィルゴチニブから GS-829845 への <i>in vitro</i> 代 謝	44
13 薬物動態試験：トランスポーターとの相互作用	45

2.6.5 薬物動態試験概要表

フィルゴチニブ

13.1	フィルゴチニブ及びGS-829845がin vitroでのP-gp及びBCRPの基質である可能性の評価	45
13.2	フィルゴチニブ及びGS-829845がin vitroでのOATP1B1及びOATP1B3の基質である可能性の評価	47
13.3	フィルゴチニブ及びGS-829845によるin vitroでの腸排出並びに肝及び腎トランスポーター阻害	48
14	薬物動態試験：フィルゴチニブ及びGS-829845の薬物相互作用の可能性評価.....	55
15	薬物動態試験：その他	60

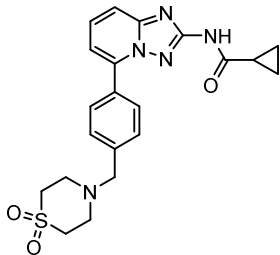
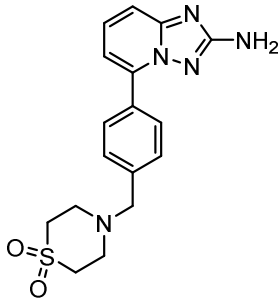
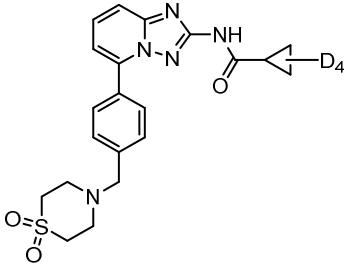
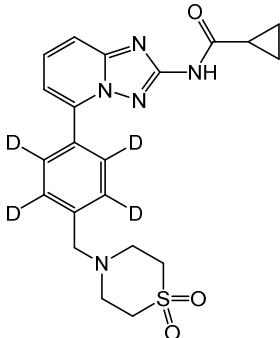
2.6.5 薬物動態試験概要表

フィルゴチニブ

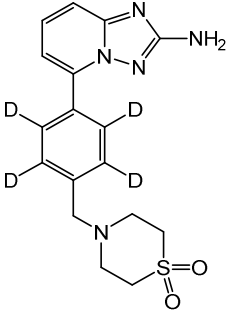
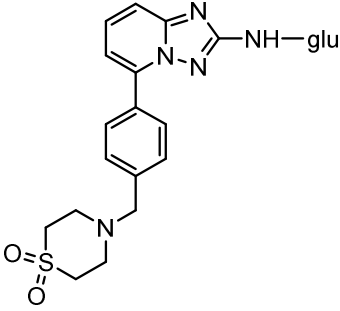
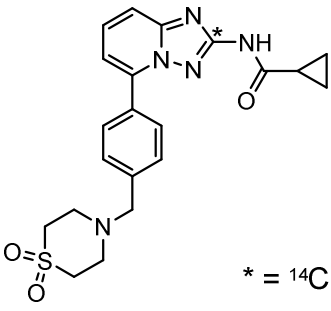
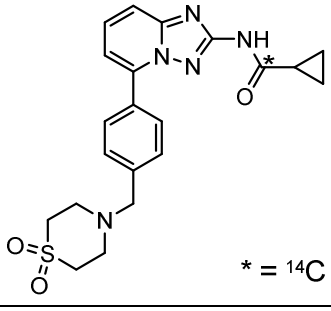
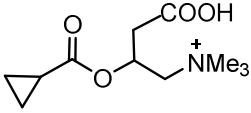
フィルゴチニブ及び関連化合物の名称及び構造

ギリアド・サイエンシズ社は、2016年1月にガラパゴス社とのライセンス契約によりフィルゴチニブの権利を取得した。フィルゴチニブ、関連化合物及び代謝物はギリアド・サイエンシズ社の識別番号で示した。参考のため、表 1 にフィルゴチニブ (GS-694083、GS-6034 又は GLPG0634) 及び関連化合物（代謝物を含む）の名称及び構造一覧を示す。

表 1 フィルゴチニブ及び関連化合物の名称及び構造一覧

Name	Alternative Names	Identity	Structure
Filgotinib	GS-694083, GS-6034, GLPG0634	Parent Compound	
GS-829845	G254445	Filgotinib Major Metabolite	
D ₄ -filgotinib	GS-1062541, G249601	Deuterium Labeled Filgotinib (Internal Standard for the Parent and GS-829845 Compound)	
D ₄ -filgotinib	GS-833369	Deuterium Labeled Filgotinib (Internal Standard for the Parent Compound)	

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

Name	Alternative Names	Identity	Structure
D ₄ -GS-829845	GS-833368	Deuterium Labeled GS-829845 (Internal Standard for GS-829845 Compound)	
GS-1062542	G499284	GS-829845 N-Glucuronide	
¹⁴ C-filgotinib	¹⁴ C-GS-6034, [¹⁴ C]-GS-6034, ¹⁴ C-GLPG0634, [¹⁴ C]-GLPG0634 G146034	Radiolabeled Parent Compound	 * = ¹⁴ C
¹⁴ C-carboxy-filgotinib	¹⁴ C-carboxy-GS-6034, [¹⁴ C]-carboxy-GS-6034, ¹⁴ C-carboxy-GLPG0634, [¹⁴ C]-carboxy-GLPG0634, G146034	Radiolabeled Parent Compound	 * = ¹⁴ C
CPCA-carnitine	GS-1064413, G446297	Carnitine Conjugate of Cyclopropanecarboxylic Acid (CPCA)	

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

1 薬物動態試験：一覧表

Test Article: Filgotinib

Type of Study/Description	GLP ^a	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Gilead Study No. (CRO Study No.)
Analytical Methods and Validation					
Rat Plasma	Yes	NA	In Vitro	██████████, UK	GLPG0634-BA-011
Rat Plasma	Yes	NA	In Vitro	██████████, UK	GLPG0634-BA-023
Dog Plasma	Yes	NA	In Vitro	██████████, UK	GLPG0634-BA-009
Dog Plasma	Yes	NA	In Vitro	██████████, UK	GLPG0634-BA-022
Rat and Dog Plasma	Yes	NA	In Vitro	██████████, UK	GLPG0634-BA-012
Rabbit Plasma	Yes	NA	In Vitro	██████████, UK	GLPG0634-BA-010
Rabbit Plasma	Yes	NA	In Vitro	██████████, UK	GLPG0634-BA-021
Rat Plasma	Yes	NA	In Vitro	██████████, US	BA-417-2002
Mouse Plasma	Yes	NA	In Vitro	██████████, US	BA-417-2004
Rat Plasma	Yes	NA	In Vitro	██████████, US	BA-417-2005
Absorption					
In Vitro	No	Caco-2 Cell Monolayers	In Vitro	Gilead Sciences, Inc., US	AD-417-2018
Single-Dose	No	Mouse	PO, IV	Galapagos, France	GLPG0634-PK-006
Single-Dose	No	Mouse	PO, IV	██████████, UK	GLPG0634-PK-033
Single-Dose	No	Rat	PO	Galapagos, France	GLPG0634-PK-008
Single-Dose	No	Rat	PO	Galapagos, France	GLPG0634-PK-009
Single-Dose	No	Rat	PO	██████████, UK	GLPG0634-PK-015a
Single-Dose	No	Rat	PO, IV	██████████, UK	GLPG0634-PK-030b

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

Test Article: Filgotinib

Type of Study/Description	GLP ^a	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Gilead Study No. (CRO Study No.)
Single-Dose	No	Rabbit	PO	██████████, UK	GLPG0634-PK-029c
Single-Dose	No	Dog	PO, IV	Galapagos, France	GLPG0634-PK-007
Single-Dose	No	Dog	PO	██████████, UK	GLPG0634-PK-011
Single-Dose	No	Dog	PO	██████████, UK	GLPG0634-PK-037
Single-Dose	No	Dog	PO	██████████, UK	GLPG0634-PK-014a
Single-Dose	No	Monkey	PO, IV	██████████, UK	GLPG0634-PK-016
Single-Dose	No	Minipig	PO, IV	██████████, UK	GLPG0634-PK-041
Distribution					
Plasma Protein Binding	No	Rat, Dog, Monkey, Human	In Vitro	██████████, France	GLPG0634-PK-002b
Plasma Protein Binding	No	Mouse, Rat, Rabbit, Human	In Vitro	██████████, UK	GLPG0634-PK-034c
Plasma Protein Binding	No	Rat, Dog, Human	In Vitro	██████████, UK	GLPG0634-PK-013a
Organ Distribution	No	Rat	PO	██████████, UK	GLPG0634-PK-032b
Organ Distribution	No	Rat	PO	██████████, UK	GLPG0634-PK-039b
B/P Ratio all species	No	Mouse, Rat, Dog, Minipig, Monkey, Human	In Vitro	Gilead Sciences Inc., US	AD-417-2014
EQDS Data	No	Mouse, Lewis Rat	In Vitro	Gilead Sciences Inc., US	AD-417-2015
Human Microsomal Binding	No	Human	In Vitro	Gilead Sciences Inc., US	AD-417-2016

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

Test Article: Filgotinib

Type of Study/Description	GLP ^a	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Gilead Study No. (CRO Study No.)
Metabolism					
Metabolism in Hepatic Microsomal Fraction	No	Human	In Vitro	██████, France	GLPG0634-PK-020
Plasma Metabolite Profile	No	Rat, Dog, Monkey, Human	In Vitro	██████, UK	GLPG0634-PK-018
Metabolism in Hepatocytes	No	Mouse, Rat, Dog, Monkey, Human	In Vitro	██████████████, UK	GLPG0634-PK-001b
Hepatocyte Metabolite Profile	No	Mouse, Rat, Dog, Monkey, Human	In Vitro	██████████████, UK	GLPG0634-PK-017b
Metabolite Profiling	No	Mouse	Oral	██████, US	AD-417-2013
Excretion					
PK, Absorption & Excretion	No	Mouse	Oral	██████, US	AD-417-2012
Mass Balance and Biliary Excretion	No	Rat	PO, IV	██████████████, UK	GLPG0634-PK-030b
Mass Balance and Biliary Excretion	No	Dog	PO, IV	██████████████, UK	GLPG0634-PK-059
Pharmacokinetics Drug Interactions					
Cytochrome P450 Inhibition	No	Human liver microsomes	In Vitro	██████, France	GLPG0634-PK-023
UDP-Glucuronyltransferase Inhibition	No	Human liver microsomes	In Vitro	██████, France	GLPG0634-PK-049
Cytochrome P450 Activation	No	HepaRG® cells in monolayer cultures	In Vitro	██████, France	GLPG0634-PK-024
Human Hepatocytes Induction	No	Human	In Vitro	Gilead Sciences, Inc., US	AD-417-2017
Enzymology of Metabolism	No	Recombinant hCES1b, hCES1c and hCES2	In Vitro	██████, France	GLPG0634-PK-048

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

Test Article: Filgotinib

Type of Study/Description	GLP	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Gilead Study No. (CRO Study No.)
Transport Filgotinib, P-gp, BCRP	No	P-gp or BCRP overexpressing Cells	In Vitro	Gilead Sciences, Inc., US	AD-417-2001
Assessment Metabolites GS-829845, OATP1B1, OATP1B3	No	Human OATP1B1 and OATP1B3	In Vitro	Gilead Sciences, Inc., US	AD-417-2002
Inhibition of Intestinal Efflux, Hepatic and Renal Transporters	No	Human	In Vitro	██████████, Hungary	GLPG0634-PK-036
Inhibition of OAT1, OAT3 and OAT4 (filgotinib)	No	Human	In Vitro	██████████, UK	09DMW068
Inhibition of OAT1, OAT3 and OAT4 (GS-829845)	No	Human	In Vitro	██████████, Hungary	GLPG0634-PK-019
Inhibition GS-829845 MATE1	No	Human MATE1 Transporter	In Vitro	Gilead Sciences, Inc., US	AD-417-2003
Inhibition P-gp and BCRP	No	Human	In Vitro	Gilead Sciences, Inc., US	AD-417-2004
Inhibition GS-829845 P-gp and BCRP	No	Human	In Vitro	Gilead Sciences, Inc., US	AD-417-2005
Substrate GS-829845 Monolayers	No	Human	In Vitro	Gilead Sciences, Inc., US	AD-417-2007
Inhibition GS-829845, OCT1, OCT2 and BSEP	No	Human	In Vitro	Gilead Sciences, Inc., US	AD-417-2008
Inhibition Filgotinib and GS-829845, OATP1B1 and OATP1B3	No	Chinese Hamster (CHO-WT) human	In Vitro	Gilead Sciences, Inc., US	AD-417-2010
GS-694083, GS-829845, GS-493645 and GS-623452, MATE1, MATE2-K, OAT2, OCT2 and OCT3	No	Human	In Vitro	Gilead Sciences, Inc., US	AD-417-2011
Drug-Drug Interaction Liability Assessment for Filgotinib and its Major Metabolite, GS-829845	No	Human	In Vitro	Gilead Sciences, Inc., US	AD-417-2019

IV = intravenous; PO = oral; UK = United Kingdom; GLP = Good Laboratory Practices (applicable portions)

a Study conducted with the major metabolite GS-829845.

b Study conducted with ¹⁴C-filgotinib.

c Study conducted with filgotinib and the major metabolite GS-829845.

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

2 分析方法及びバリデーション試験

Test Article: Filgotinib			
Study No.	Matrix	Analyte	Analytical Method
GLPG0634-BA-011	Rat Plasma	Filgotinib	LC-MS/MS
GLPG0634-BA-023	Rat Plasma	GS-829845	
GLPG0634-BA-009	Dog Plasma	Filgotinib	
GLPG0634-BA-022	Dog Plasma	GS-829845	
GLPG0634-BA-012	Rat and Dog Plasma	Filgotinib, GS-829845	
GLPG0634-BA-010	Rabbit Plasma	Filgotinib, GS-829845	
GLPG0634-BA-021	Rabbit Plasma	Filgotinib, GS-829845	
BA-417-2002	Rat Plasma	Filgotinib, GS-829845	
BA-417-2004	Mouse Plasma	Filgotinib, GS-829845	
BA-417-2005	Rat Plasma	Filgotinib, GS-829845	

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

3 薬物動態試験：吸収

3.1 フィルゴチニブの in vitro 膜透過性

Test Article: Filgotinib

Report Title	Study Type	Test Article	Report Number
Bi-Directional Permeability of Filgotinib Through Monolayers of Caco-2 Cells	Absorption	Filgotinib	AD-417-2018
Study System:	Caco-2 Cell Monolayers (Maintained on 12 well Transwell Plates)		
Method:	The concentration dependence of the bidirectional permeability of filgotinib through monolayers of Caco-2 cells was determined at concentrations of 1, 10 and 100 µmol/L, sample analysis by LC/MS/MS.		
Incubation Concentration (µmol/L)	P _{app} (× 10 ⁻⁶ cm/s)		Efflux Ratio
	Forward (A→B)	Reverse (B→A)	
1	3.39	30.7	9.1
10	3.40	30.1	8.9
100	3.64	25.2	6.9

P_{app} = apparent permeability, A = apical, B = Basal

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

3.2 マウスにおけるフィルゴチニブの単回投与 PK

Test Article: GLPG6034

Study Number	GLPG6034-PK-006		GLPG6034-PK-033					
Species	Mouse, CD-1		Mouse, CD-1					
Sex (M/F)/No. of Animals	M/21	M/21	M/24		M/21		M/21	
Feeding condition	Fasted	Fasted	Non-fasted		Non-fasted		Non-fasted	
Vehicle/Formulation	PEG200/saline (60/40 v/v)	0.5% MC	PEG200/saline (60/40 v/v)		0.5% MC		0.5% MC	
Method of Administration	IV	PO	IV		PO		PO	
Dose (mg/kg)	1	5	1		5		30	
Sample	Plasma	Plasma	Plasma		Plasma		Plasma	
Analyte	GLPG6034	GLPG6034	GLPG6034	G254445	GLPG6034	G254445	GLPG6034	G254445
Assay	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Mean PK Parameters:								
C ₀ or C _{max} (ng/mL)	637	920	757	43.5	823	881	6073	2826
AUC _{0-z} or AUC _{0-last} (ng·h/mL)	321	1770	438	201	2030	1900	7268	11353
T _{max} (h)	-	0.5		1.0	1.0	1.0	0.25	0.5
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	-	1808	465	224	2174	2049	-	11358
t _{1/2} (h)	-	1.72	8.43	2.14	10.2	2.48	-	2.14
CL (L/h/kg)	2.87	-	1.86	-	-	-	-	-
V _{ss} (L/kg)	6.03	-	10.4	-	-	-	-	-
F (%)	-	110	-	-	81.9	-	44.6	-

- = No data, not applicable or not recorded; MC = methylcellulose

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

3.3 ラットにおけるフィルゴチニブの単回投与 PK

Test Article: GLPG0634

Study Number	GLPG0634-PK-008		GLPG0634-PK-009		
Species	Rat, SD		Rat, SD		
Sex (M/F)/No. of Animals	M/3		M/3	M/3	M/3
Feeding condition	Fasted		Fasted	Fasted	Fasted
Vehicle/Formulation	PEG200/saline (60/40 v/v)	0.5% MC	0.5% MC	0.5% MC	0.5% MC
Method of Administration	IV	PO	PO		
Dose (mg/kg)	1	5	30	100	300
Sample	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte	GLPG0634	GLPG0634	GLPG0634	GLPG0634	GLPG0634
Assay	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Mean PK Parameters:					
C ₀ or C _{max} (ng/mL)	1407	310	2887	8440	9113
AUC _{0-z} (ng·h/mL)	722	1429	11712	51477	41003
T _{max} (h) ^a	-	1.0	1.0	1.0	1.0
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	739	1603 ^b	12467	52023 ^b	49257 ^b
t _{1/2} (h)	1.65	3.94 ^b	1.80	3.73 ^b	4.66 ^b
CL (L/h/kg)	1.35	-			
V _{ss} (L/kg)	1.76	-			
F (%)	-	40.6			

- = No data, not applicable or not recorded; MC = methylcellulose

a Median

b N = 2

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

Test Article: ¹⁴C-GLPG0634^a

Study Number	GLPG0634-PK-030			GLPG0634-PK-030		
Species	Rat, SD			Rat, SD		
Sex (M/F)/No. of Animals	M/2-4			M/3-6		
Feeding condition	Non-fasted			Non-fasted		
Vehicle/Formulation	PEG200/saline (60/40 v:v)			0.5% MC		
Method of Administration	IV			PO		
Dose (mg/kg)	2	2	2	10 ^b	10 ^b	10 ^b
Sample	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte	GLPG0634 ^b	GLPG0634	G254445	GLPG0634 ^b	GLPG0634	G254445
Assay	LSC	LSC	LSC	LSC	LSC	LSC
Mean PK Parameters:						
C ₀ or C _{max} (ng/mL)	2300	1930	15.2	1637	2034	847
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	5230	4500	115	9725	9515	6638
T _{max} (h) ^c	-	-	0.75	1.0	1.0	2.0
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	-	-	-	9793	9543	6672
t _{1/2} (h)	-	-	-	3.4	3.0	3.1
CL (L/h/kg)	0.45	0.57	-	-	-	-
V _{ss} (L/kg)	2.95	2.86	-	-	-	-
F (%)	-	-	-	43.3	54.3	-

- = No data, not applicable or not recorded; MC = methylcellulose; LSC = liquid scintillation counting

a ¹⁴C-GLPG0634 with specific activity 136 µCi/mg

b Total radioactivity

c Median

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

3.4 ラットにおける GS-829845 の用量漸増単回経口投与後の PK

Test Article: G254445

Study Number	GLPG0634-PK-015	
Species	Rat, SD	
Sex (M/F)/No. of Animals	M/3	
Feeding condition	Fasted	
Vehicle/Formulation	0.5% MC	
Method of Administration	PO	
Dose (mg/kg)	50	150
Sample	Plasma	Plasma
Analyte	G254445	G254445
Assay	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Mean PK Parameters:		
C ₀ or C _{max} (ng/mL)	9280	23700
AUC _{0-z} (ng·h/mL)	88300	332000
T _{max} (h) ^a	1.0	2.0
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	87000	365000
t _{1/2} (h)	7.26 ^b	7.47
CL (L/h/kg)	-	-
V _{ss} (L/kg)	-	-
F (%)	-	-

- = No data, not applicable or not recorded; MC = methylcellulose

a Median

b N = 2

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

3.5 ニュージーランド白色ウサギにおけるフィルゴチニブの単回投与 PK

Test Article: GLPG0634 and G254445

Study Number	GLPG0634-PK-029				
Species	Rabbit, NZW				
Sex (M/F)/No. of Animals	M/3				
Feeding condition	Non-fasted				
Vehicle/Formulation	0.5% MC				
Method of Administration	PO				
Test Article	GLPG0634	GLPG0634:G254445	GLPG0634	G254445	GLPG0634:G254445
Dose (mg/kg)	20	20:20	20	20	20:20
Sample	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte	GLPG0634	GLPG0634	G254445	G254445	G254445
Assay	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Mean PK Parameters:					
C _{max} (ng/mL)	6240	9910	1713	5490	9447
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	25512	31228	9961	21904	41269
T _{max} (h) ^a	2.0	1.0	2.0	1.0	1.0
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	25698	31432	10193	22372	42463
t _{1/2} (h)	3.84	3.64	4.63	5.03	5.21

MC = methylcellulose

^a Median

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

3.6 イヌにおけるフィルゴチニブの単回投与 PK

Test Article: GLPG0634

Study Number	GLPG0634-PK-007		GLPG0634-PK-011		
Species	Dog, Beagle		Dog, Beagle		
Sex (M/F)/No. of Animals	M/2		M/3		
Feeding condition	Fasted		Fasted		
Vehicle/Formulation	PEG200/saline (60/40 v/v)	0.5% MC	capsule	20% HPBCD solution	
Method of Administration	IV	PO	PO	PO	
Dose (mg/kg)	1	5	10	10	
Sample	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Blood
Analyte	GLPG0634	GLPG0634	GLPG0634	GLPG0634	GLPG0634
Assay	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Mean PK Parameters:					
C _{max} (ng/mL)	1143	1807	5210	1037	1180
AUC _{0-z} (ng·h/mL)	3839	13526	31200	8630	10200
T _{max} (h) ^b	-	1.5	1.0	2.0	2.0
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	4097	13908	32000	7470 ^c	11100
t _{1/2} (h)	7.47	5.18	4.57	6.30 ^c	7.03
CL (L/h·kg)	0.244	-	-	-	-
V _{ss} (L/kg)	1.64	-	-	-	-
F (%)	-	67.1	-	-	-

- = No data, not applicable or not recorded; HPBCD = hydroxypropyl β-cyclodextrin; MC = methylcellulose

a Mean dose 10 mg/kg.

b Median.

c N = 2.

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

Test Article: GLPG0634

Study Number	GLPG0634-PK-037									
Species	Dog, Beagle									
Sex (M/F)/No. of Animals	M/3									
Feeding condition	Non-fasted		Non-fasted		Non-fasted		Non-fasted		Non-fasted	
Vehicle/ Formulation	25 mg capsule Batch [REDACTED]		25 mg capsule Batch [REDACTED]		100 mg capsule Batch [REDACTED]		100 mg capsule Batch [REDACTED]		40% HPBCD solution Batch [REDACTED]	
Method of Administration	PO		PO		PO		PO		PO	
Dose (mg/kg)	10		10		10		10		10	
Sample	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte	GLPG0634	G254445	GLPG0634	G254445	GLPG0634	G254445	GLPG0634	G254445	GLPG0634	G254445
Assay	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Mean PK Parameters:										
C _{max} (ng/mL)	2540	474	2720	581	3830	656	3150	544	1300	181
AUC _{0-z} (ng·h/mL)	26900	9050	33200	8410	39200	9200	34600	10200	13600	3430
T _{max} (h) ^a	4.0	10.0	8.0	24.0	8.0	24.0	4.0	10.0	2.0	10.0
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	30600	-	39600	-	45700	-	38900	-	15100	-
t _{1/2} (h)	7.2	-	7.3	-	6.9	-	7.2	-	7.4	-

- = No data, not applicable or not recorded; HPBCD = hydroxypropyl β-cyclodextrin

^a Median.

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

3.7 イヌにおける GS-829845 の単回投与 PK

Test Article: G254445

Study Number	GLPG0634-PK-014		
Species	Dog, Beagle		
Sex (M/F)/No. of Animals	M/3		
Feeding condition	Non-fasted		
Vehicle/Formulation	0.5% MC		
Method of Administration	PO		
Dose (mg/kg)	10	30	100
Sample	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte	G254445	G254445	G254445
Assay	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Mean PK Parameters:			
C _{max} (ng/mL)	6080	15600	36800
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	63600	188000	480000
T _{max} (h) ^a	1.0	2.0	1.0
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	76400	NC	NC
t _{1/2} (h)	8.80	NC	NC

- = No data, not applicable or not recorded; MC = methylcellulose; NC = Not calculated

^a Median.

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

3.8 カニクイザルにおけるフィルゴチニブの単回投与 PK

Test Article: GLPG0634

Study Number	GLPG0634-PK-016			
Species	Monkey, Cynomolgus			
Sex (M/F)/No. of Animals	M/3			
Feeding condition	Non-fasted			
Vehicle/Formulation	PEG200/saline (60/40 v/v)	0.5% MC	PEG200/saline (60/40 v/v)	0.5% MC
Method of Administration	IV	PO	IV	PO
Dose (mg/kg)	1	30	1	30
Sample	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte	GLPG0634	GLPG0634	G254445	G254445
Assay	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Mean PK Parameters:				
C ₀ or C _{max} (ng/mL)	756	1790	51.0	538
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	1330	9940	594	7840
T _{max} (h) ^a	-	2.0	2.0	6.0
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	1370	-	663	14700
t _{1/2} (h)	6.55	-	7.09	20.2
CL (L/h/kg)	0.731	-	-	-
V _{ss} (L/kg)	3.13	-	-	-
F (%)	-	24.7	-	-

- = No data, not applicable or not recorded; MC = methylcellulose

^a Median.

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

3.9 Göttingen ミニブタにおけるフィルゴチニブの単回投与 PK

Test Article: GLPG0634

Study Number	GLPG0634-PK-041					
Species	Minipig, Göttingen					
Sex (M/F)/No. of Animals	M/3					
Feeding condition	Fasted					
Vehicle/Formulation	PEG200/saline (60/40 v/v)	0.5% MC	0.5% MC	PEG200/saline (60/40 v/v)	0.5% MC	0.5% MC
Method of Administration	IV	PO	PO	IV	PO	PO
Dose (mg/kg)	1	5	30	1	5	30
Sample	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte	GLPG0634	GLPG0634	GLPG0634	G254445	G254445	G254445
Assay	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Mean PK Parameters:						
C ₀ or C _{max} (ng/mL)	1310	362	2160	110	205	1220
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	1690	2780	19100	875	2520	16700
T _{max} (h) ^a	-	4.0	4.0	1.0	4.0	6.0
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	1700	-	-	943	3030	-
t _{1/2} (h)	3.87	-	-	6.37	6.96	-
CL (L/h/kg)	0.63	-	-	-	-	-
V _{ss} (L/kg)	1.54	-	-	-	-	-
F (%)	-	36.2	41.7	-	-	-

- = No data, not applicable or not recorded; MC = methylcellulose; QD = once daily

^a Median.

4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

フィルゴチニブの反復投与後の吸収については、ラット及びイヌの毒性試験の一部として反復経口投与後のフィルゴチニブ及び GS-829845 の TK プロファイルで評価した。フィルゴチニブ及び GS-829845 の詳細な TK パラメーターの結果を CTD 2.6.6.3.1.1 項及び 2.6.6.3.2.1 項に示す。

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

5 薬物動態試験：血漿タンパク結合及びミクロソームとの結合

Test Article: ¹⁴C-GLPG0634

Study System: In vitro equilibrium dialysis of plasma		Study No.		
Species: Rat, Dog, Monkey, Human		GLPG0634-PK-002		
Concentration(s) Tested	% Bound			
	Rat	Dog	Monkey	Human
	10 μmol/L ¹⁴ C-GLPG0634	50.6	35.6	32.4

Test Article: GLPG0634 and G254445

Study System: In vitro equilibrium dialysis of plasma			Study No.		
Species: Human, Rabbit, Mouse, Rat, Dog			GLPG0634-PK-034		
Concentration(s) Tested	% Bound				
	Mouse	Rat	Rabbit	Dog	Human
10 µmol/L GLPG0634	64.6	-	69.6	-	55.0
56 µmol/L G254445	33.6	39.1	55.3	25.2	34.1

- = not evaluated

Test Article: G254445

Study System: In vitro equilibrium dialysis of plasma		Study No.		
Species: Human, Rat, Dog		GLPG0634-PK-013		
Concentration(s) Tested	% Bound			
	Rat	Dog	Human	
56 µmol/L G254445	47.5	28.9	31.8	

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

Test Article: Filgotinib

Study System: Protein Binding Study by Equilibrium Dialysis				Study No.			
Species: C57BL6 Mouse (male and female), BALB/c Mouse, NOD Mouse, DBA/1J Mouse, db/db Mouse, Lewis Rat				AD-417-2015			
Concentration(s) Tested	% Fraction Unbound						
	C57BL6 Mouse_Male	C57BL6 Mouse_Female	BALB/c Mouse	NOD Mouse	DBA/1J Mouse	Db/db Mouse	Lewis Rat
2 μmol/L Filgotinib	35 ^a	36 ^a	35 ± 5 ^b	40 ± 3 ^b	71 ± 3 ^b	58 ± 3 ^b	48 ± 2 ^b
2 μmol/L GS-829845	45 ^a	48 ^a	54 ± 2 ^b	51 ± 2 ^b	74 ± 7 ^b	62 ± 10 ^b	47 ^a

a Mean (N = 2)

b Mean ± Standard Deviation (N = 3)

Test Article: Filgotinib

Study System: Human Hepatic Microsomal Binding by Equilibrium Dialysis		Study No. AD-417-2016
Species: Human		
Concentration(s) Tested	% Fraction Unbound^a	
	Human	
3 μmol/L Filgotinib	85.6 ± 1.5	
3 μmol/L GS-829845	95.4 ± 2.7	
3 μmol/L Amitriptyline ^b	37.6 ± 2.0	

a Mean ± Standard Deviation (N = 3)

b Control compound

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

6 薬物動態試験：血球移行（血液／血漿中濃度比）

Report Title	Study Type		Test Article		Report Number	
In Vitro Assessment of Blood Distribution of Filgotinib and its Major Metabolite	Distribution		Filgotinib GS-829845		AD-417-2014	
Study System	Blood samples from mouse (various strains), rat (various strains), beagle dog, minipig, cynomolgus monkey, and human					
Method	Filgotinib, its major metabolite (GS-829845), and control compounds was incubated in triplicate at an initial concentration of 0.5 μmol/L (except for db/db mice) with blood or reference plasma or reference cell fraction for 60 minutes at 37°C and then chilled on ice. The db/db blood study was incubated at an initial concentration of 2 μmol/L, and determined by the plasma depletion technique. Blood samples were then centrifuged at 4°C to separate the cellular and plasma fractions. Test article concentration in each fraction was determined by LC-MS/MS.					
Species ^a	Filgotinib		Metabolite (GS-829845)		Control Compound ^a	
	CPR	B/P ratio	CPR	B/P ratio	Compound	B/P ratio
db/db mouse	1.53 (25.1%) ^b	1.29 (25.1%) ^b	2.71 (6.7%) ^b	1.52 (6.7%) ^b	Chlorthalidone	37.0 (21.1%) ^b
C57BL/6J Mouse (F)	1.04 ± 0.14	1.02 ± 0.06	1.11 ± 0.19	1.05 ± 0.08	Chlorthalidone	6.59 ± 0.36
DBA1/J Mouse (F)	1.29 ± 0.32	1.13 ± 0.14	1.31 ± 0.39	1.14 ± 0.17	Chlorthalidone	6.55 ± 1.34
CD-1 Mouse (M)	1.03 ± 0.06	1.01 ± 0.03	1.17 ± 0.08	1.07 ± 0.03	Chlorthalidone	7.57 ± 1.47
BALB/c Mouse	0.96 ± 0.28	0.98 ± 0.12	1.45 ± 0.27	1.20 ± 0.12	Chlorthalidone	4.77 ± 0.23
Sprague-Dawley Rat (M)	0.87 ± 0.06	0.94 ± 0.03	1.03 ± 0.04	1.02 ± 0.02	Chlorthalidone	29.0 ± 5.4
Lewis Rat (F)	0.61 ± 0.12	0.81 ± 0.06	0.76 ± 0.28	0.89 ± 0.13	Chlorthalidone	16.12 ± 1.17 ^c
Beagle Dog	1.35 ± 0.17	1.17 ± 0.08	1.67 ± 0.03	1.31 ± 0.02	Chloroquine	3.12 ± 0.39
Minipig	1.34 ± 0.10	1.14 ± 0.04	1.38 ± 0.19	1.16 ± 0.08	Chloroquine	3.48 ± 0.42
Cynomolgus Monkey	1.56 ± 0.20	1.25 ± 0.09	1.56 ± 0.20	1.24 ± 0.09	Methazolamide	73.1 ± 14.9
Human	1.03 ± 0.21	1.02 ± 0.11	1.75 ± 0.59	1.39 ± 0.31	Methazolamide	34.3 ± 3.1

a Mixed gender pool, except (F) = female only, (M) = male only

b Mean (N = 3) and CV

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

7 薬物動態試験：組織分布

Test Article: ¹⁴C-GLPG0634

Species: Rat, Sprague Dawley (albino), Long Evans (pigmented)	Study No.
Sex (M/F)/No. of Animals: M/6 SD and M/4 LE	GLPG0634-PK-032
Vehicle/Formulation: 0.5% methylcellulose	Feeding Condition: Non-fasted
Dose (mg/kg): 60 mg (free base)/kg	Method of Administration: PO, gavage
Radionuclide: ¹⁴ C	Specific Activity: 136 µCi/mg
Sampling Times: 1, 3, 5, 8, 24, and 48 hours (SD); 1, 5, 24, and 48 hours (LE)	

Tissues/Organs	Concentration (µg equivalents/g)									
	1 hour		3 hours	5 hours		8 hours	24 hours		48 hours	
	SD	LE	SD	SD	LE	SD	SD	LE	SD	LE
Adrenal gland	17.2	25.5	15.1	18.0	14.5	9.6	1.0	1.9	BLQ ^a	BLQ ^b
Aorta	19.0	20.4	15.3	15.5	12.2	5.7	0.5	0.6	BLQ ^a	BLQ ^b
Blood	8.7	9.2	5.8	6.0	4.5	2.1	BLQ ^a	BLQ ^b	BLQ ^a	BLQ ^b
Brain	0.4	0.5	0.4	0.4	BLQ	BLQ ^a	BLQ ^a	BLQ ^b	BLQ ^a	BLQ ^b
Bone	0.6	1.4	0.6	0.4	0.7	BLQ ^a	BLQ ^a	BLQ ^b	BLQ ^a	BLQ ^b
Epididymis	7.1	11.5	5.0	5.5	4.8	2.1	BLQ ^a	BLQ ^b	BLQ ^a	BLQ ^b
Eye (uveal tract)	NA	136	NA	NC	126	NA	NC	64.2	NA	8.4
Eye (whole)	NA	22.7	NA	NC	14.6	NA	NC	8.8	NA	3.9
Kidney cortex	23.9	27.8	16.9	15.3	14.5	8.5	0.4	0.5	BLQ ^a	BLQ ^b
Kidney medulla	24.5	21.4	12.7	13.8	14.0	11.5	0.5	0.5	BLQ ^a	BLQ ^b
Lachrymal glands ^c	10.3	12.2	7.7	7.7	5.4	2.89	BLQ ^a	BLQ ^b	BLQ ^a	BLQ ^b
Liver	25.8	27.4	17.0	15.3	12.4	9.3	0.4	0.4	BLQ ^a	BLQ ^b
Lung	9.9	10.8	6.8	6.9	5.3	2.4	BLQ ^a	BLQ ^b	BLQ ^a	BLQ ^b

BLQ = Below level of quantification; LE = Long Evans; NA = Not applicable; NC = Not calculable; SD = Sprague Dawley

a BLQ <0.319 µg equivalents/g for SD rats.

b BLQ <0.342 µg equivalents/g for LE rats.

c Mean of radioactivity in ex-orbital and intra-orbital lacrimal glands

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

Test Article: ¹⁴C-GLPG0634

Species: Rat, Sprague Dawley (albino), Long Evans (pigmented)	Study No.
Sex (M/F)/No. of Animals: M/6 SD and M/4 LE	GLPG0634-PK-032
Vehicle/Formulation: 0.5% methylcellulose	Feeding Condition: Non-fasted
Dose (mg/kg): 60 mg (free base)/kg	Method of Administration: PO, gavage
Radionuclide: ¹⁴ C	Specific Activity: 136 µCi/mg
Sampling Times: 1, 3, 5, 8, 24, and 48 hours (SD); 1, 5, 24, and 48 hours (LE)	

Tissues/Organs, continued	Concentration (µg equivalents/g)									
	1 hour		3 hours	5 hours		8 hours	24 hours		48 hours	
	SD	LE	SD	SD	LE	SD	SD	LE	SD	LE
Preputial gland	18.3	17.6	14.5	11.4	NS	10.3	NS	NS	BLQ ^a	BLQ ^b
Skin (Skin, non-pigmented)	8.5	11.4	7.1	6.0	5.2	4.1	0.8	0.5	0.6	BLQ ^b
Skin, pigmented	NA	13.6	NA	NA	13.4	NA	NA	1.6	NA	1.7
Spleen	10.4	11.3	7.1	7.2	6.3	3.0	BLQ	0.4	BLQ ^a	BLQ ^b
Testis	3.3	5.1	3.9	4.6	2.8	1.6	BLQ ^a	BLQ ^b	BLQ ^a	BLQ ^b
Urinary bladder contents	109	412	500	85.9	148	NS	1.7	4.4	BLQ ^a	BLQ ^b
Urinary bladder wall	17.9	18.3	20.4	11.8	12.4	23.0	BLQ	0.4	0.4	BLQ ^b
Remaining tissues (excluding GI tract)	0.4–12.4	0.5–17.6	0.5–9.3	0.4–8.5	BLQ–6.2	BLQ–5.6	BLQ–0.6	BLQ–0.7	BLQ ^a	BLQ ^b
GI tract (caecum, large intestine, small intestine, and stomach)	0.5–1239	4.4–1441	7.6–963	12.9–969	9.1–1336	5.9–1791	0.4–22.5	BLQ–33.8	BLQ–1.3	BLQ–2.6

BLQ = Below level of quantification; LE = Long Evans; NA = Not applicable; NS = No sample; SD = Sprague Dawley

a BLQ <0.319 µg equivalents/g for SD rats.

b BLQ <0.342 µg equivalents/g for LE rats.

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

Test Article: ¹⁴ C-carboxy-GS-6034										
Species: Rat, Sprague Dawley (albino), Long Evans (pigmented)						Study No.				
Sex (M/F)/No. of Animals: M/6 SD and M/4 LE						GLPG0634-PK-039				
Vehicle/Formulation: 0.5% methylcellulose						Feeding Condition: Non-fasted				
Dose (mg/kg): 60 mg (free base)/kg						Method of Administration: PO, gavage				
Radionuclide: ¹⁴ C						Specific Activity: 138 µCi/mg				
Sampling Times: 1, 3, 5, 8, 24, and 48 hours (SD); 1, 5, 24, and 48 hours (LE)										
Tissues/Organs	Concentration (µg·equivalents/g)									
	1 hour		3 hours	5 hours		8 hours	24 hours		48 hours	
	SD	LE	SD	SD	LE	SD	SD	LE	SD	LE
Adrenal gland	17.7	17.9	10.5	12.2	11.8	9.43	3.92	6.45	2.43	2.04
Aorta	24.5	29.7	10.6	12.3	14.0	6.41	2.21	5.46	BLQ ^a	1.08
Blood	8.44	11.1	4.97	4.86	6.84	2.43	BLQ ^a	0.498	BLQ ^a	BLQ
Brain	0.411	BLQ ^a	BLQ ^a	0.579	0.470	0.957	0.754	0.613	0.399	0.488
Bone	1.65	0.809	0.595	0.766	0.745	0.686	BLQ ^a	BLQ	BLQ ^a	BLQ
Epididymis	9.36	13.1	5.33	24.0	19.1	22.6	5.13	14.3	9.86	5.71
Fat (brown)	10.1	9.65	11.6	16.4	16.1	20.1	20.1	28.3	7.02	11.1
Harderian gland	19.3	20.2	25.7	39.0	14 9.7	52.3	49.5	123	26.5	20.6
Eye (uveal tract)	NA	39.6	NA	NC	64.5	NA	NC	NS	NA	31.6
Eye (whole)	NA	7.23	NA	NC	8.23	NA	NC	NS	NA	NS
Kidney cortex	24.0	30.5	12.7	17.2	16.0	9.5	1.6	3.48	0.738	1.21
Kidney medulla	45.7	28.4	26.5	41.4	23.1	19.2	4.77	7.66	1.83	2.06
Lachrymal glands	9.69	13.0	6.77	11.7	9.22	10.5	18.2	18.2	6.01	8.98
Liver	25.5	28.4	14.8	14.1	13.7	10.1	2.18	3.65	0.801	1.05
Lung	10.2	9.86	6.55	6.75	7.31	6.24	1.91	2.75	0.409	0.723

BLQ = Below level of quantification; LE = Long Evans; NA = Not applicable; NC = Not calculable; NS = No sample; SD = Sprague Dawley

^a BLQ <0.369 µg equivalents/g

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

Test Article: ¹⁴ C-carboxy-GS-6034										
Species: Rat, Sprague Dawley (albino), Long Evans (pigmented)						Study No.				
Sex (M/F)/No. of Animals: M/6 SD and M/4 LE						GLPG0634-PK-039				
Vehicle/Formulation: 0.5% methylcellulose						Feeding Condition: Non-fasted				
Dose (mg/kg): 60 mg (free base)/kg						Method of Administration: PO, gavage				
Radionuclide: ¹⁴ C						Specific Activity: 138 µCi/mg				
Sampling Times: 1, 3, 5, 8, 24, and 48 hours (SD); 1, 5, 24, and 48 hours (LE)										
Tissues/Organs, continued	Concentration (µg·equivalents/g)									
	1 hour		3 hours	5 hours		8 hours	24 hours		48 hours	
	SD	LE	SD	SD	LE	SD	SD	LE	SD	LE
Preputial gland	18.9	11.8	7.45	NS	9.65	NS	4.15	5.32	3.19	0.787
Skin (Skin, non-pigmented)	11.7	9.01	7.52	10.2	5.28	7.09	3.56	3.07	1.19	1.10
Skin, pigmented	NA	10.9	NA	NA	7.87	NA	NA	9.36	NA	2.48
Spleen	10.1	10.1	5.04	5.22	7.06	4.8	1.05	1.87	0.409	0.780
Testis	3.32	3.57	1.64	2.29	2.48	1.28	0.504	0.514	BLQ ^a	BLQ
Urinary bladder contents	759 ^b	496	217	235	323	44.8	NS	30.9	3.04	4.23
Urinary bladder wall	15.1	16.5	8.09	8.01	18.4	7.08	NS	6.14	0.400	1.62
Remaining tissues (excluding GI tract)	BLQ-15.4	0.5–17.6	0.572–9.5	0.57–13.3	0.499–11.1	0.759–10.9	0.504–2.57	0.730–9.29	BLQ-2.02	0.379-2.67
GI tract (caecum, large intestine, small intestine, and stomach)	2.69-5326 ^b	4.4–1441 ^b	17.5–1284 ^b	8.87–1702 ^b	12.2–1844 ^b	10.2–1348 ^b	0.455–33.3	4.87–55.0	0.391–12.6	0.518-7.45

BLQ = Below level of quantification; LE = Long Evans; NA = Not applicable; NS = No sample; SD = Sprague Dawley

^a BLQ <0.369 µg equivalents/g.

^b Above limit of accurate quantification (634 µg equivalents/g) – extrapolated value reported

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

8 薬物動態試験：代謝：In Vitro

8.1 肝ミクロソーム画分におけるフィルゴチニブの in vitro 代謝安定性

Report Title	Study Type	Test Article	Study Number
Identification of the phase I enzyme (non-CYP dependent) responsible for the formation of the metabolite G254445 from GLPG0634	Metabolism	GS-6034	GLPG0634-PK-020
Study System:	Hepatic microsomal fraction from human		
Method:	GS-6034 was incubated at 70.6 µmol/L in triplicate over 60 min at 37°C in the presence or absence of NADPH (2 mmol/L) and bis-p-nitrophenyl phosphate (20 and 100 µmol/L), a carboxylesterase inhibitor. The final concentration of microsomal protein in the incubations was 1.0 mg/mL. The reaction was stopped with acetonitrile at 4°C and the supernatants were analyzed by LC-MS/MS for the quantification of GS-6034 and the metabolite GS-829845.		
Incubation Condition	GS-829845 Measured Concentration T = 0 min (µmol/L)	GS-829845 Measured Concentration T = 60 min (µmol/L)	
Control: Microsomes +NADPH	BLQ		BLQ
Control: GS-6034+NADPH	BLQ		BLQ
Microsomes+GS-6034+NADPH	BLQ		3.10 ± 0.300
Microsomes+GS-6034-NADPH	BLQ		3.48 ± 0.823
Microsomes+GS-6034+NADPH+inhibitor (20 µmol/L)	BLQ		BLQ
Microsomes+GS-6034-NADPH+inhibitor (20 µmol/L)	BLQ		BLQ
Microsomes+GS-6034+NADPH+inhibitor (100 µmol/L)	BLQ		BLQ
Microsomes+GS-6034-NADPH+inhibitor (100 µmol/L)	BLQ		BLQ

NADPH = β-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (reduced form); BLQ = Below Limit of Quantitation

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

8.2 凍結保存肝細胞におけるフィルゴチニブの in vitro 代謝

Test Article: ¹⁴C-GLPG0634

Study System: Hepatocytes, reverse-phase HPLC			Study No.		
Concentration: ¹⁴ C-GLPG0634 at 100 µmol/L			GLPG0634-PK-001		
Species	Time Point	Parent (% decrease) ^a	Metabolite Fraction		
			MF-1	MF-2	MF-3
Mouse	2 hours	3.8	-	P	-
	6 hours	6.1	-	P	-
	24 hours	14.6	-	P	-
Rat	2 hours	2.7	-	P	-
	6 hours	6.6	-	P	P
	24 hours	14.4	-	P	P
Dog	2 hours	1.5	-	-	-
	6 hours	3.1	-	P	-
	24 hours	7.1	-	P	-
Monkey	2 hours	4.2	P	P	P
	6 hours	9.7	P	P	P
	24 hours	19.6	P	P	P
Human ^b	2 hours	1.6 to 3.1	-	P	-
	6 hours	3.6 to 8.5	-	P	-
	24 hours	7.5 to 18.2	-	P	-

- = <1% total chromatogram radioactivity; P = metabolite fraction present at ≥1% total chromatogram radioactivity

a % of total chromatogram radioactivity associated with this region of the radiochromatogram after subtraction from the control value.

b Range for 3 individual donors.

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

			Test Article: ¹⁴ C-GLPG0634	
Study System: Hepatocytes, LC-MS/MS metabolite structural identification			Study No.	
Concentration: ¹⁴ C-GLPG0634 at 100 μmol/L			GLPG0634-PK-017	
Species ^a	Time Point	Metabolite Fraction, Structural Identification		
		MF-1	MF-2	MF-3
Mouse, Rat, Dog, Monkey, Human	2 to 24 hours	Possibly oxidized GLPG0634 on the thiomorpholine sulfone ring	Confirmed as G254445 by comparison to a reference standard	Possibly a reduced form of GLPG0634 on the thiomorpholine sulfone ring
		¹⁴C-Filgotinib Major Metabolites Across Species in Hepatocytes		

a Incubated samples from [GLPG0634-PK-001](#) (Section 4.2.2.4.2).

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

9 薬物動態試験：代謝：In Vivo

Test Article: GLPG0634

Study System: Plasma metabolite profiling				Study No.		
Assay: Mass spectrometry				GLPG0634-PK-018		
Species (Sample Source)	Dose	Day	Time Point	GLPG0634	G254445	M3
				Mean Peak Area	Mean Peak Area	Mean Peak Area
Rat, Sprague Dawley (GLPG0634-TX-006)	45 mg/kg	28	0.5 hour	141	16.3	3.0
			1 hour	219	31.6	4.7
			3 hours	64.6	18.9	1.9
			6 hours	74.1	30.5	1.7
			24 hours	4.6	2.1	0.2
Dog, Beagle (GLPG0634-TX-007)	5 mg/kg	28	1 hour	43.2	4.8	0.1
			3 hours	46.1	7.6	0.4
			6 hours	15.4	6.4	0.1
			24 hours	1.3	2.5	0.0
Monkey, Cynomolgus (GLPG0634-PK-016)	30 mg/kg	1, single dose	2 hours	47.3	5.4	3.3
			4 hours	33.4	10.2	2.6
			8 hours	11.5	12.7	1.0
			24 hours	3.5	5.6	0.5
Human (GLPG0634-CL-101)	25 mg BID	1 (10)	1 hour	1.6 (1.9)	3.4 (24.4)	ND
			3 hours	1.3 (1.1)	10.8 (28.5)	ND
			8 hours	0.2 (0.2)	8.4 (22.2)	ND
			24 hours	0.1 (0.0)	13.9 (12.4)	ND

BID = twice daily; ND = Not detected.

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

Test Article: GS-6034																																
Report title: Metabolite Profiling and Identification of Metabolites of [¹⁴ C]GS-6034 in Selected Mouse Plasma, Urine, and Feces Samples after a Single Oral Administration of [¹⁴ C]GS-6034 from Study No. AD-417-2012	Study No.																															
Assay: Liquid chromatography-high resolution mass spectrometry (LC-HRMS)	AD-417-2013																															
Study System:	Plasma, Feces, and Urine from Transgenic Mice Following Administration of an Oral Dose of [¹⁴ C]-GS-6034 at 50 mg/kg																															
Method:	Plasma, urine, and feces samples were pooled through 48 hours postdose, as appropriate, and prepared for analysis. Radioactivity in samples was profiled, and metabolites were identified by LC-HRMS																															
1. amide hydrolysis 2. Oxidation 3. Dehydrogenation 4. Dehydration 5. Oxidative deamination 6. Glucuronidation 7. Glycine conjugation 8. Carnitine conjugation p = metabolite found in plasma u = metabolite found in urine f = metabolite found in feces																																
Major circulating species in plasma, urine and feces: M2 (structure confirmed by comparison with a reference standard GS-829845), GS-6034, M5 and cyclopropanecarboxylic acid (CPCA)-carnitine (confirmed by comparison with a reference standard):																																
<table><tr><th rowspan="2">Component Designation</th><th>Plasma</th><th>Urine</th><th>Feces</th></tr><tr><th colspan="3">Percent of radioactivity injected^a (%)</th></tr><tr><td>GS-829845</td><td>57.11</td><td>9.85</td><td>13.8</td></tr><tr><td>GS-6034</td><td>24.68</td><td>9.34</td><td>27.1</td></tr><tr><td>M5</td><td>10.21</td><td>7.50</td><td>1.8</td></tr><tr><td>M9</td><td>3.80</td><td>3.67</td><td>2.75</td></tr><tr><td>M8</td><td>1.80</td><td>2.50</td><td>2.16</td></tr><tr><td>CPCA-carnitine</td><td>11^b</td><td>NM</td><td>NM</td></tr></table>		Component Designation	Plasma	Urine	Feces	Percent of radioactivity injected ^a (%)			GS-829845	57.11	9.85	13.8	GS-6034	24.68	9.34	27.1	M5	10.21	7.50	1.8	M9	3.80	3.67	2.75	M8	1.80	2.50	2.16	CPCA-carnitine	11 ^b	NM	NM
Component Designation	Plasma		Urine	Feces																												
	Percent of radioactivity injected ^a (%)																															
GS-829845	57.11	9.85	13.8																													
GS-6034	24.68	9.34	27.1																													
M5	10.21	7.50	1.8																													
M9	3.80	3.67	2.75																													
M8	1.80	2.50	2.16																													
CPCA-carnitine	11 ^b	NM	NM																													
^a Percent of radioactivity from the chromatographic run																																
^b Estimated based on measured cold parentAUC ₀₋₂₄ vs. metabolite AUC ₀₋₂₄ ratio; NM = not measured																																

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

10 薬物動態試験：排泄

10.1 トランスジェニックマウスに ^{14}C フィルゴチニブを経口投与後の排泄

Test Article: ^{14}C -GS-6034

Study Number	AD-417-2012			
Report Title	Pharmacokinetics, Absorption, and Excretion of ^{14}C GS-6034 Following a Single Oral Administration to Transgenic Mice			
Species	Ras H ₂ mice [CBYB6F1-Tg (HRAS) 2Jic]			
Sex (M/F)/No. of Animals	M/34			
Feeding condition	Non-fasted			
Vehicle/Formulation	0.5% Methylcellulose			
Method of Administration	PO			
Dose (mg/kg)	50			
Analyte	Radioactivity			
Assay	LSC			
Collection Time (h)	Recovery of Radioactivity (% Dose)			
	Urine	Feces	Carcass (residual) residual(residual)	Total Excreta ^a
0-12	24.3	52.2	NA	NA
12-24	13.1		NA	NA
24-48	0.265	1.69	NA	NA
48-72	0.0602	0.13	NA	NA
Total	37.7	54.0	4.43	96.1

a Total recovery includes radioactivity in excreta carcass, cage rinses, cage wash, and cage wipe

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

10.2 胆管カニューレ処置及び無処置ラットに¹⁴C]フィルゴチニブを静脈内及び経口投与後の排泄

Test Article: ¹⁴C-GLPG0634

Study Number	GLPG0634-PK-030					
Species	Rat, SD		Rat, SD (bile duct cannulated)	Rat, SD		
Sex (M/F)/No. of Animals	M/3	M/3	M/3	M/3		
Feeding condition	Non-fasted	Non-fasted	Non-fasted	Non-fasted		
Vehicle/Formulation	PEG200/saline (60/40 v:v)	0.5% MC	0.5% MC	Vehicle/Formulation	PEG200/saline (60/40 v:v)	0.5% MC
Method of Administration	IV	PO	PO	Method of Administration	IV	PO
Dose (mg/kg)	2	10	10	Dose (mg/kg)	2	10
Analyte	Radioactivity	Radioactivity	Radioactivity	Analyte	Radioactivity	Radioactivity
Assay	LSC	LSC	LSC	Assay	LSC	LSC
Study Type	Excretion Route		Biliary Excretion	Study Type	Metabolite Quantification	
Parameters:	Total Radioactivity (%)				Percent of radioactivity injected ^a	
Urine	59.4	45.8	16.0	Urine (0–12h)		
Feces	39.9	40.1	46.9	GLPG0634	10.3	87.8
CO ₂ trap	BLQ	BLQ	NA	G254445	1.9	7.6
Bile	NA	NA	14.9	Feces (6–24h)		
Cage wash	2.4	1.4	5.6	GLPG0634	6.0	9.4
Carcass	9.4	3.7	5.6	G254445	0.21	1.0
Total	111.1	91.0	88.9	NA	NA	NA

LSC = liquid scintillation count; BLQ = below limit of quantification; MC = methylcellulose; NA = Not applicable;

^a Percent (%) of radioactivity from the chromatographic run;

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

10.3 ビーグル犬に ^{14}C フィルゴチニブを経口投与後の排泄

Test Article: ^{14}C -GLPG0634

Study Number	GLPG0634-PK-059		
Species	Dog, Beagle	Dog, Beagle	
Sex (M/F)/No. of Animals	M/3	M/3	
Feeding condition	Non-fasted	Non-fasted	
Vehicle/Formulation	PEG 400/30% HPBCD, (20/80, v:v)	Vehicle/Formulation	0.5% MC
Method of Administration	PO	Method of Administration	PO
Dose (mg/kg)	15	Dose (mg/kg)	10
Analyte	Radioactivity	Analyte	Radioactivity
Assay	LSC	Assay	LSC
Study Type	Excretion Route	Study Type	Metabolite Quantification
Parameters:	Total Radioactivity (%)		Percent of dose
Urine	25.2	Urine (0–168h)	
Feces	58.6	GLPG0634	20.9
CO ₂ trap	BLQ	G254445	5.93
Bile	NA	Feces (0–168h)	
Cage wash	4.68	GLPG0634	25.6
Vomit	1.68	G254445	2.63
Total	90.1	NA	NA

LSC = liquid scintillation count; BLQ = below limit of quantification; MC = methylcellulose; NA = Not applicable;

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

11 薬物動態試験：薬物相互作用：薬物代謝酵素の誘導／阻害

11.1 フィルゴチニブ及び GS-829845 による CYP に対する阻害を評価する in vitro 試験

Report Title		Study Type	Test Article	Study Number	
In Vitro Assessment of Human Liver Cytochrome P450 Inhibition Potential of GS-6034		Drug-Drug Interaction Potential	GS-6034 GS-829845	GLPG0634-PK-023	
Study System:	Human liver microsomes				
Method:	GS-6034, its major metabolite GS-829845 or control inhibitors (up to 70.6 and 224 μmol/L, respectively) were incubated with human liver microsomes and NADPH in the presence of probe substrates for individual enzymes. All assays were conducted under conditions that were linear with respect to time and protein concentration. Probe substrates were present at non-saturating concentrations.				
Enzyme	Activity	Inhibition at Highest Conc. GS-6034(%)	IC ₅₀ (μmol/L) GS-6034	Inhibition at Highest Conc. GS-829845 (%)	IC ₅₀ (μmol/L) GS-829845
CYP1A2	Phenacetin <i>O</i> -deethylase	23.5	>70.6	16.1	>224
CYP2A6	Cumarin 7- hydroxylase	21.1	>105.8	22.8	>224
CYP2B6	Bupropion 7'-hydroxylase	10.4	>70.6	5.0	>224
CYP2C8	Paclitaxel 6α-hydroxylase	-4.0	>70.6	-10.0	>224
CYP2C9	Tolbutamide 4-hydroxylase	8.3	>70.6	49.6	>224
CYP2C19	S Mephenytoin 4'-hydroxylase	1.0	>70.6	39.0	>224
CYP2D6	Dextromethorphan <i>O</i> -demethylase	11.0	>70.6	-5.0	>224
CYP2E1	Chlorzoxazone 6- hydroxylase	-20	>70.6	-24.0	>224
CYP3A/5	Midazolam 1'-hydroxylase	0.0	>70.6	-4.0	>224
	Testosterone 6β- hydroxylase	22.6	>70.6	-35.0	>224
	Nifedipine oxidase	-1.0	>70.6	-4.0	>224

CYP = cytochrome P450; IC₅₀ = concentration resulting in 50% inhibition
Values are the mean of triplicate (N = 3) determinations except for CYP2A6 (N = 4)

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

11.2 フィルゴチニブ及び GS-829845 による UGT に対する阻害を評価する in vitro 試験

Report Title		Study Type	Test Article	Study Number	
Evaluation of Human UDP-Glucuronyltransferase Inhibitory Properties of GLPG0634 and G254445: In Vitro Experiments		Drug-Drug Interaction Potential	GS-6034 GS-829845	GLPG0634-PK-049	
Study System:		Human microsomal fraction containing human UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 and UGT2B7			
Method:		The inhibition of human recombinant UGTs by GS-6034 (at 6 and 60 µmol/L) and GS-829845 (1, 8 and 80 µmol/L) was assessed with UGT-specific substrates by measuring the change in activity relative to solvent controls. Five human drug-metabolizing UGTs, mainly presented in the liver, were investigated. The analytes were monitored by LC-MS/MS and a decrease in the formation of the metabolite compared to the vehicle control was used to calculate an IC ₅₀ value. The concentration of the substrate was below its measured K _m value.			
Enzyme	Activity	Inhibition at Highest Conc. GS-6034 (%)	Calculated IC ₅₀ (µmol/L)	Inhibition at Highest Conc. GS-829845 (%)	Calculated IC ₅₀ (µmol/L)
			GS-6043		GS-829845
UGT1A1	β-Estradiol-glucuronide	31.02	> 60	4.19	> 80
UGT1A4	Trifluoperazine-glucuronide	15.19	> 60	0.0	> 80
UGT1A6	Deferiprone-glucuronide	13.53	> 60	23.22	> 80
UGT1A9	Propofol-glucuronide	22.35	> 60	21.65	> 80
UGT2B7	Zidovudine-glucuronide	2.25	> 60	37.77	> 80

UGT = uridine diphosphate glucuronosyl transferase

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

11.3 フィルゴチニブ及び GS-829845 による CYP に対する誘導を評価する in vitro 試験

Report Title		Study Type		Test Article	Study Number
Evaluation of human cytochrome P450 induction properties of GLPG0634 and its metabolite G254445: in vitro experiments		Drug-Drug Interaction Potential		GS-6034 GS-829845	GLPG0634-PK-024
Study System:	HepaRG® cells in monolayer cultures				
Method:	The induction potential of GS-6034 and GS-829845 on major cytochrome P450 isoforms CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4 (regulated by AhR, CAR and PXR nuclear receptors, respectively) were assessed. The positive controls were: omeprazole (CYP1A2; 50 µmol/L), phenobarbital (CYP2B6; 1 mmol/L) and rifampicin (CYP3A4; 10 µmol/L). Activity measurement of CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4 were performed following a 48-hour incubation period with up to 7 µmol/L of GS-6034 (minor morphological cell alterations were noticed at 23.5 and 70.6 µmol/L) and up to 224 µmol/L of GS-829845. The respective metabolites were monitored by LC-MS/MS.				
Enzyme	Activity	Percent of Reference Inducer (%)	Fold Activation Over 0.2% DMSO Control	Percent of Reference Inducer (%)	Fold Activation Over 0.2% DMSO Control
		GS-6043 (7 µmol/L)		GS-829845 (224 µmol/L)	
CYP1A2	Phenacetin O-deethylation	4.55	1.26	-2.30	0.838
CYP2B6	Bupropion hydroxylation	7.86	1.65	-3.99	0.667
CYP3A4	Midazolam hydroxylation	6.29	1.91	-0.541	0.922

11.4 フィルゴチニブ及び GS-829845 による誘導作用を評価するヒト肝細胞を用いた in vitro 試験

Report Title:					Study Type		Test Article		Study Number
Induction Potential of Filgotinib and its Major Human Metabolite Assessed in Human Hepatocytes					Drug-drug interaction (in vitro)		Filgotinib		AD-417-2017
Methods:	The induction potential of cytochrome P450 (CYP) isoforms, UDP glucuronosyl transferase (UGT) 1A1, P-glycoprotein (P-gp), Carboxylesterase (CES1 and CES2), and breast cancer resistance protein (BCRP) by filgotinib and its major human metabolite (GS-829845) were assessed in cultured human hepatocytes. The test articles were incubated in 3 donors of cryopreserved human hepatocyte cultures at 4 concentrations with vehicle control and appropriate positive controls. Based on cytotoxic potential results (morphology and LDH release test), filgotinib was tested at 3, 10, 30 and 60 μmol/L, and GS-829845 was tested at 10, 30, 100, 350 μmol/L. Following 3 days of exposure, induction was determined in situ by catalytic activity assays, and mRNA expression using real-time PCR (RT-PCR). The results address as response of percentage of positive control and fold induction for mRNA and CYP activity.								
Filgotinib Concentration (μmol/L)	mRNA Expression in Human Hepatocytes								
	Response of Percentage of Positive Control								
	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C9	CYP3A4	UGT1A1	P-gp	CES1	CES2	BCRP
3	0.7 ± 2.4	2.8 ± 3.0	13.5 ± 14.7	1.5 ± 1.8	12.2 ± 19.5	1.4 ± 3.1	-195.1 ± 210.9	589.3 ± 936.1	62.3 ± 78.0
10	7.1 ± 5.0	8.0 ± 0.3	24.8 ± 31.5	1.5 ± 2.2	8.2 ± 12.2	7.9 ± 25.5	559.8 ± 1041.4	-93.6 ± 131.8	18.5 ± 157.4
30	-2.3 ± 9.3	6.3 ± 9.0	5.7 ± 52.5	-6.2 ± 4.1	53.7 ± 101.5	23.3 ± 39.5	150.3 ± 683.3	-556.2 ± 1194.8	241.5 ± 344.9
60	-9.3 ± 3.3	11.7 ± 16.7	-52.1 ± 29.2	-6.7 ± 3.4	36.9 ± 60.2	-71.2 ± 38.3	274.6 ± 655.6	-604.0 ± 1631.3	-329.7 ± 614.0
Filgotinib Concentration (μmol/L)	mRNA Expression in Human Hepatocytes								
	Fold Induction								
	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C9	CYP3A4	UGT1A1	P-gp	CES1	CES2	BCRP
3	1.1 ± 0.2	1.3 ± 0.2	1.2 ± 0.2	1.2 ± 0.2	1.1 ± 0.4	1.0 ± 0.0	0.9 ± 0.1	1.1 ± 0.3	1.0 ± 0.1
10	1.6 ± 0.3	1.9 ± 0.3	1.4 ± 0.5	1.3 ± 0.3	1.1 ± 0.4	1.1 ± 0.3	0.9 ± 0.1	1.0 ± 0.1	1.3 ± 0.2
30	0.8 ± 0.8	1.6 ± 1.0	1.0 ± 0.5	0.3 ± 0.3	0.5 ± 0.1	1.1 ± 0.3	0.6 ± 0.2	0.7 ± 0.3	1.0 ± 0.5
60	0.1 ± 0.1	2.2 ± 1.9	0.5 ± 0.1	0.2 ± 0.2	1.4 ± 0.7	0.3 ± 0.1	0.8 ± 0.3	0.4 ± 0.1	0.3 ± 0.2

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

GS-829845 Concentration ($\mu\text{mol/L}$)	mRNA Expression in Human Hepatocytes								
	Response of Percentage of Positive Control								
	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C9	CYP3A4	UGT1A1	P-gp	CES1	CES2	BCRP
10	3.9 ± 5.7	4.8 ± 1.8	20.4 ± 30.5	2.1 ± 2.3	14.3 ± 17.8	40.2 ± 44.0	193.3 ± 63.3	616.6 ± 1061.1	-26.7 ± 204.1
30	7.0 ± 8.5	5.0 ± 1.1	34.5 ± 43.9	1.1 ± 2.1	31.4 ± 30.4	31.8 ± 33.7	-46.7 ± 471.7	2199.7 ± 3704.4	-24.6 ± 132.6
100	8.0 ± 6.7	5.7 ± 1.3	27.5 ± 40.8	1.3 ± 3.4	21.5 ± 19.6	13.8 ± 29.7	-206.0 ± 953.6	1627.6 ± 2875.9	-29.8 ± 66.8
350	7.8 ± 4.7	11.4 ± 6.5	33.4 ± 35.4	3.9 ± 3.5	13.8 ± 10.7	54.4 ± 58.0	-572.7 ± 1376.8	2115.9 ± 3878.3	-3.7 ± 207.7
GS-829845 Concentration ($\mu\text{mol/L}$)	mRNA Expression in Human Hepatocytes								
	Fold Induction								
	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C9	CYP3A4	UGT1A1	P-gp	CES1	CES2	BCRP
10	1.3 ± 0.4	1.6 ± 0.4	1.3 ± 0.5	1.3 ± 0.3	1.4 ± 0.6	1.5 ± 0.5	1.3 ± 0.3	1.1 ± 0.2	1.4 ± 0.3
30	1.6 ± 0.5	1.6 ± 0.3	1.6 ± 0.8	1.1 ± 0.3	1.6 ± 0.9	1.3 ± 0.4	1.3 ± 0.4	1.4 ± 0.9	1.3 ± 0.2
100	1.7 ± 0.4	1.6 ± 0.2	1.5 ± 0.7	1.1 ± 0.4	1.5 ± 0.6	1.2 ± 0.4	1.5 ± 0.5	1.4 ± 0.6	1.1 ± 0.2
350	1.8 ± 0.2	2.4 ± 1.2	1.5 ± 0.7	1.4 ± 0.4	1.3 ± 0.3	1.4 ± 0.5	1.4 ± 0.2	1.6 ± 0.7	1.5 ± 0.2
Filgotinib Concentration ($\mu\text{mol/L}$)	CYP Activity								
	Response of Percentage of Positive Control						Fold Induction		
	CYP1A2	CYP2B6	CYP3A	CYP1A2	CYP2B6	CYP3A	CYP1A2	CYP2B6	CYP3A
3	-0.7 ± 0.2	0.5 ± 1.7	0.1 ± 0.4	0.9 ± 0.0	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.0			
10	0.2 ± 1.4	1.8 ± 4.4	1.2 ± 1.3	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.1			
30	-5.3 ± 2.7	-12.8 ± 12.5	-11.4 ± 8.6	0.3 ± 0.4	0.5 ± 0.6	0.3 ± 0.3			
60	-7.8 ± 1.8	$0.3 \pm \text{NA}^a$	-14.1 ± 7.5	0.0 ± 0.0	$0.4 \pm \text{NA}^a$	0.1 ± 0.1			

a CYP2B6 activity at initial concentration of 60 $\mu\text{mol/L}$ was BQL in 2 lots of human hepatocytes.

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

GS-829845 Concentration (μmol/L)	CYP Activity					
	Response of Percentage of Positive Control			Fold Induction		
	CYP1A2	CYP2B6	CYP3A	CYP1A2	CYP2B6	CYP3A
10	2.3 ± 2.0	4.8 ± 4.5	0.1 ± 0.4	1.3 ± 0.3	1.4 ± 0.4	1.5 ± 0.4
30	3.5 ± 1.6	8.1 ± 3.3	1.2 ± 1.3	1.5 ± 0.2	1.6 ± 0.5	1.6 ± 0.4
100	7.6 ± 1.9	9.4 ± 5.5	-11.4 ± 8.6	2.0 ± 0.3	1.7 ± 0.7	1.8 ± 0.6
350	7.4 ± 4.2	4.5 ± 14.2	-14.1 ± 7.5	2.0 ± 0.8	1.4 ± 0.7	1.0 ± 0.3

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

12 薬物動態試験：薬物代謝酵素

12.1 カルボキシルエステラーゼによるフィルゴチニブから GS-829845 への in vitro 代謝

Report Title			Study Type		Test Article		Study Number	
Identification of the carboxylesterase involved in the metabolism of GLPG0634 using hCES1b, hCES1c and hCES2 supersomes			Metabolism		GS-6034		GLPG0634-PK-048	
Study System:		Recombinant hCES1b, hCES1c and hCES2						
Method:		Test compound GS-6034 incubations were performed at 6 and 60 μmol/L incubations for 15 minutes for hCES2 and 30 minutes for hCES1b and hCES1c (at 0.1 mg/mL of each recombinant enzyme). The major involvement of hCES2 in the formation of GS-829845 was confirmed by inhibiting selectively its activity with loperamide (10 μmol/L). The disappearance of GS-6034 and appearance of GS-829845 were monitored by LC-MS/MS. Activities were calculated based on metabolite formation (GS-829845) and inhibition percentage was determined using incubation without inhibitor as control.						
Enzyme	Substrate	Enzyme Activity (nmol/L/min/mg)		Enzyme Activity in the Presence of Loperamide (%)		Percent inhibition of Enzyme Activity in the Presence of Loperamide (%)		
		GS-6034 at 60 μmol/L	GS-6034 at 6 μmol/L	GS-6034 at 60 μmol/L	GS-6034 at 6 μmol/L	GS-6034 at 60 μmol/L	GS-6034 at 6 μmol/L	
hCES1b	p-Nitrophenyl acetate	1.26 ± 0.22	ND	1.25 ± 0.27	ND	1.24	ND	
hCES1c	p-Nitrophenyl acetate	1.22 ± 0.05	ND	1.07 ± 0.12	ND	12.3	ND	
hCES2	Fluorescein diacetate	5.14 ± 1.29	1.44 ± 0.06	1.62 ± 0.03	ND	68.5	>54	

ND = not detected

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

13 薬物動態試験：トランスポーターとの相互作用

13.1 フィルゴチニブ及び GS-829845 が in vitro での P-gp 及び BCRP の基質である可能性の評価

Test Article: Filgotinib,GS-829845

Study Number	AD-417-2001				
Study System:	Non-transfected, P-gp- and BCRP- overexpressing MDCKII cells				
Method:	Bidirectional permeability of Filgotinib and GS-829845 (both at 1 µmol/L) across monolayers of non-transfected and MDCKII cells overexpressing P-gp and BCRP was determined in presence and absence of known P-gp or BCRP inhibitors.				
P _{app} (× 10 ⁻⁶ cm/sec) of Filgotinib	Wild Type MDCKII	P-gp-overexpressing MDCKII		BCRP-overexpressing MDCKII	
		- inhibitor	+ inhibitor (cyclosporin A, 10 µmol/L)	- inhibitor	+ inhibitor (Ko134, 5 µmol/L)
P _{app} (A to B)	3.8	2.1	5.1	4.2	4.7
P _{app} (B to A)	14	19	11	19	13
Efflux Ratio	3.7	9.3	2.1	4.6	2.8
P _{app} (× 10 ⁻⁶ cm/sec) of GS-829845	Wild Type MDCKII	P-gp-overexpressing MDCKII		BCRP-overexpressing MDCKII	
		- inhibitor	+ inhibitor (cyclosporin A, 10 µmol/L)	- inhibitor	+ inhibitor (Ko134, 5 µmol/L)
P _{app} (A to B)	9.5	5.6	13	8.2	11
P _{app} (B to A)	14	22	18	18	18
Efflux Ratio	1.5	3.9	1.4	2.2	1.6

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

Test Article: GS-829845

Study Number	AD-417-2007	
Study System:	BCRP-overexpressing MDCK cells ± inhibitor	
Method:	Bidirectional permeability of GS-829845 (tested at 1 µmol/L) across monolayers of MDCK cells overexpressing BCRP was determined in presence and absence of known BCRP inhibitor, Ko143.	
P _{app} (× 10 ⁻⁶ cm/sec) of GS-829845	BCRP-overexpressing MDCK	
	- inhibitor	+ inhibitor (Ko143, 0.5 µmol/L)
P _{app} (A to B)	2.06	3.27
P _{app} (B to A)	23.5	9.93
Efflux Ratio	11	3.0

13.2 フィルゴチニブ及び GS-829845 が in vitro での OATP1B1 及び OATP1B3 の基質である可能性の評価

Test Article: Filgotinib, GS-829845

Study Number	AD-417-2002			
Study System:	Chinese Hamster Ovary wildtype (CHO-WT) and human OATP1B1 and OATP1B3 Transfected CHO Cells			
Method:	The uptake rate of Filgotinib and its Metabolite GS-829845 was evaluated in CHO-WT and human OATP1B1- or OATP1B3-overexpressing CHO cells. Filgotinib and GS-829845 was dosed to suspended cells at 1.0 µmol/L and co-incubated with and without rifampicin for 1 min at 37°C. Cells were then centrifuged and washed three times. Pellets were lysed with organic solvent containing internal standard. Samples were analyzed on LCMSMS and quantified to determine the uptake rate.			
Uptake Rate (pmole/minute/1.0×10 ⁶ cells)	Filgotinib 1.0 µmol/L	GS-829845 1.0 µmol/L	Atorvastatin 0.1 µmol/L	Antipyrine 10 µmol/L
CHO-WT	19	0.39	0.093	1.9
CHO-OATP1B1	20	0.37	0.45	2.1
CHO-OATP1B3	21	0.37	0.76	2.2
OATP1B1 / WT Ratio	1.0	1.0	4.9	1.2
OATP1B3 / WT Ratio	1.1	1.0	8.2	12

13.3 フィルゴチニブ及び GS-829845 による in vitro での腸排出並びに肝及び腎トランスポーター阻害

Test Article: Filgotinib, GS-829845

Study Number	GLPG0634-PK-036			
Report title	In vitro interaction studies of GS-6034 and GS-829845 with human MDR1 (ABCB1/P-gp), BCRP (ABCG2) and BSEP (ABCB11) (efflux) transporters, and with human OATP1B1 (OATP2, OATP-C), OATP1B3 (OATP8), OCT1 and OCT2 uptake transporters			
Study System:	Human OATP1B1, OATP1B3, OCT1 and OCT2 transfected Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells, Madin-Darby Canine Kidney (MDCKII) cell lines overexpressing MDR1 or BCRP efflux transporters; inside-out membrane vesicles prepared from BSEP (ABCB11) transporter overexpressing cells;			
Method:	Uptake experiments were performed on CHO cells expressing the respective uptake/SLC transporters. Cells were plated on standard 96-well tissue culture plates. Parental cell lines were used as negative control for human OATP1B1, OATP1B3, OCT1 and OCT2. Reaction was initiated by transferring the pre-incubated (37°C, 10 min) reaction mixture onto the cells. After the incubation time, cells were rinsed with Krebs-Henseleit buffer and lysed. MDCKII cell monolayers assays: Bidirectional transport of probe substrates, digoxin (MDR1) and prazosin (BCRP) on parental and transfected MDCKII cells was determined in the presence and absence of each test compound. Apical to basolateral permeability of Lucifer yellow was assessed for low permeability control and antipyrine was used as a control for high permeability. After incubation (60 or 120 min, at 37°C for MDCKII-BCRP or MDCKII-MDR1, respectively), aliquots (100 µL) were taken from the receptor chambers to determine the translocated amount of the probe substrate (in the presence and absence of the test compounds or the reference inhibitor). Vesicular transport inhibition assays (BSEP): Low permeability probe substrate taurocholate (2 µmol/L) is transported into the vesicles by the BSEP transporter. At the end of the incubation period, the vesicles can be separated by filtration and the amount of probe substrate trapped in the vesicles quantified. The transporter has been expressed by [REDACTED] in insect (Spodoptera frugiperda [Sf9]) ovarian cells. The membrane vesicles were prepared and supplied by [REDACTED]. The probe substrate concentrations were measured by fluorescence detection or by liquid scintillation counting.			
Transporter	Filgotinib		GS-829845	
	Maximum Inhibition at Highest Concentration Tested (%)	IC ₅₀ (µmol/L)	Maximum Inhibition at Highest Concentration Tested (%)	IC ₅₀ (µmol/L)
BSEP	NIO at 60 µmol/L	ND	NIO at 60 µmol/L	ND
OATP1B1	26.7 at 60 µmol/L	ND	NIO at 60 µmol/L	ND
OATP1B3	23.0 at 60 µmol/L	ND	NIO at 60 µmol/L	ND

ND = Not determined; NIO = No inhibition observed

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

Transporter	Filgotinib		GS-829845	
	Maximum Inhibition at Highest Concentration Tested (%)	IC ₅₀ (μmol/L)	Maximum Inhibition at Highest Concentration Tested (%)	IC ₅₀ (μmol/L)
OCT1	24.0 at 60 μM	ND	20.3 at 60 μM	ND
OCT2	98.8 at 300 μM	8.7	77.5 at 300 μM	67
BCRP	NIO at 50 μM	ND	NIO at 50 μM	ND
MDR1	NIO at 50 μM	ND	NIO at 50 μM	ND

ND = Not determined; NIO = No inhibition observed

Test Article: Filgotinib,GS-829845

Study Number	09DMW068
Report title	An in-vitro investigation into the inhibition by GLPG0634 of Xenobiotic Transport via human OAT1, OAT3 and OAT4.
Study System:	Human embryonic kidney MSRII (HEK-MSRII) cell line, transduced with BacMam baculovirus OAT1, OAT3 or OAT4.
Method:	Inhibition of the probe substrate 6-carboxyfluorescein (6-CFL) by GS-6034 (0.027-100 μmol/L) was measured by monitoring the fluorescence (RFU) using a FLUOstar Galaxy.

Transporter	Filgotinib	
	Inhibition of 6-CFL Uptake at Highest Concentration Tested (% Control)	IC ₅₀ (μmol/L)
OAT1	21 at 100 μmol/L	ND
OAT3	58 at 100 μmol/L	ND
OAT4	35 at 100 μmol/L	ND

ND = Not determined

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

Test Article: Filgotinib,GS-829845

Study Number	GLPG0634-PK-019			
Report title	An in-vitro investigation into the inhibition by GLPG0634 of Xenobiotic Transport via human OAT1, OAT3 and OAT4			
Study System:	OAT3-expressed Human Embryonic Kidney 293 (HEK293) and OAT1-transfected Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells			
Method:	Inhibition of the probe substrates para-aminohippurate (PAH) and estrone 3-sulfate (E3S) for OAT1 and OAT3, respectively, by GS-6034 (0.13-100 µmol/L) and GS-829845 (0.41-300 µmol/L) was measured by liquid scintillation counting.			
Transporter	Filgotinib		GS-829845	
	Inhibition of PAH Uptake at Highest Concentration Tested (% Control)	IC ₅₀ (µmol/L)	Inhibition of E3S Uptake at Highest Concentration Tested (% Control)	IC ₅₀ (µmol/L)
OAT1	NIO	ND	NIO	ND
OAT3	-38.4 at 100 µmol/L	ND	21.0 at 300 µmol/L	ND

ND = Not determined; NIO = No inhibition observed

Test Article: Filgotinib,GS-829845

Study Number	AD-417-2003	
Study System:	MATE1-overexpressing CHO cells	
Method:	To assess inhibition of MATE1-mediated transport at various concentrations (up to 100 µmol/L), Filgotinib was incubated at 37°C with non-transfected or MATE1-transfected cells in the presence of TEA. To assess inhibition of MATE1-mediated transport at various concentrations (up to 100 µmol/L), GS-829845 was incubated at 37°C with non-transfected or MATE1-transfected CHO cells in the presence of TEA. The amount of TEA inside the cells was determined by liquid scintillation counter.	
Compound	Maximum inhibition (concentration observed)	IC ₅₀
Filgotinib	52% (100 µmol/L)	94 µmol/L
GS-829845	33% (100 µmol/L)	>100 µmol/L

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

Test Article: Filgotinib		
Study Number	AD-417-2004	
Study System:	Monolayers of P-gp- or BCRP-overexpressing MDCKII cells in 96-well black cell culture plates with clear bottoms.	
Method:	To assess inhibition of P-gp-mediated transport at various concentrations (up to 200 µmol/L), Filgotinib was incubated for 1 hour with P-gp-overexpressing MDCKII cells (5×10^4 cells/well) in the presence of 10 µmol/L calcein AM. To assess inhibition of BCRP-mediated transport at various concentrations (up to 40 µmol/L), Filgotinib was incubated for 18 hours with BCRP-overexpressing MDCKII cells (2×10^4 cells/well) in the presence of 1 µmol/L pheophorbide A. Each well was analyzed for fluorescence after washing the cells. BCRP data reported up to 13.3 µmol/L due to loss of viability at higher concentrations.	
Efflux Transporter	Maximum inhibition (concentration observed)	IC ₅₀
P-gp	3.0% (200 µmol/L)	> 200 µmol/L
BCRP	NIO (up to 13.3 µmol/L)	> 13.3 µmol/L

BCRP = breast cancer resistance protein; MDCKII = Madine-Darby canine kidney cell line; P-gp = P-glycoprotein; NIO = No inhibition observed

Test Article: GS-829845		
Study Number	AD-417-2005	
Study System:	Monolayers of P-gp- or BCRP-overexpressing MDCKII cells in 96-well black cell culture plates with clear bottoms.	
Method:	To assess inhibition of P-gp-mediated transport at various concentrations (up to 40 µmol/L), GS-829845 was incubated for 1 hour with P-gp-overexpressing MDCKII cells (5×10^4 cells/well) in the presence of 10 µmol/L calcein AM. To assess inhibition of BCRP-mediated transport at various concentrations (up to 40 µmol/L), GS-829845 was incubated for 18 hours with BCRP-overexpressing MDCKII cells (2×10^4 cells/well) in the presence of 1 µmol/L pheophorbide A. Each well was analyzed for fluorescence after washing the cells.	
Efflux Transporter	Maximum inhibition (concentration observed)	IC ₅₀
P-gp	NIO up to 40 µmol/L	> 40 µmol/L
BCRP	NIO up to 40 µmol/L	> 40 µmol/L

BCRP = breast cancer resistance protein; MDCKII = Madine-Darby canine kidney strain II; P-gp = P-glycoprotein; NIO = No inhibition observed

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

Test Article: Filgotinib,GS-829845

Study Number	AD-417-2008
Study System:	OCT1-transfected HEK293 cells, OCT2-transfected CHO cells, or BSEP-transfected vesicles, or BCRP-overexpressing MDCKII cells
Method:	Accumulation ratio of Filgotinib and GS-829845 in transfected cells or vesicles over control compounds. Filgotinib was tested at concentrations up to 350 µmol/L in OCT1 and OCT2 inhibition assays. Due to solubility limitations in assay buffers, Filgotinib was tested at 170 or 200 µmol/L in BSEP or BCRP inhibition assays, respectively. GS-829845 was tested up to 500 µmol/L in each respective assay buffer.

Filgotinib

Efflux Transporter	Maximum inhibition (concentration observed)	IC ₅₀
OCT1	72.9% (350 µmol/L)	151.6 µmol/L
OCT2	94.3% (350 µmol/L)	27.8 µmol/L
BSEP	NIO (up to 170 µmol/L)	>170 µmol/L
BCRP	20.9% (200 µmol/L)	>200 µmol/L

GS-829845

Efflux Transporter	Maximum inhibition (concentration observed)	IC ₅₀
OCT1	83.1% (500 µmol/L)	140 µmol/L
OCT2	83.7% (500 µmol/L)	102.9 µmol/L
BSEP	NIO (up to 500 µmol/L)	>500 µmol/L

OCT1: organic cation transporter 1; OCT2: organic cation transporter 2; BSEP: bile salt export pump; BCRP: breast cancer resistance protein; NIO: No inhibition observed

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

Test Article: Filgotinib,GS-829845

Study Number	AD-417-2010	
Study System:	Chinese Hamster Ovary wildtype (CHO-WT) and human OATP1B1 and OATP1B3 Transfected CHO Cells	
Method:	The dose-dependent inhibition of OATP1B1- or OATP1B3-mediated transport of the fluorescent model substrate Fluo 3 by Filgotinib and GS-829845 was determined in plated cells. Compounds were dosed at 7 concentrations and co-incubated with Fluo 3 for 1 hour at 37°. Cells were then washed and lysed with buffer containing 0.05% SDS in a 1 mmol/L CaCl ₂ solution. Wells were analyzed for Fluo 3 fluorescence at an excitation of 485 nm and emission of 530 nm. IC ₅₀ values were calculated using non-linear fitting of % inhibition versus concentration to a sigmoidal curve with a variable Hill Coefficient using GraphPad Prism 5.	
Transporters	Uptake Transporters IC ₅₀ (μmol/L)	
	OATP1B1	OATP1B3
Filgotinib	110	168
GS-829845	90	158

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

Test Article: GS-694083, GS-829845, GS-493645, GS-623452					
Study Number	AD-417-2011				
Study System:	MATE1, MATE2-K, OAT2, OCT2, and OCT3-overexpressing MDCKII cells and Control MDCKII Cells				
Method:	The uptake test system for the transporters represented by the SLC family, MATE1, MATE2-K, OAT2, OCT2, and OCT3 was a polarized monolayer of MDCK-II cells grown on permeable supports. The MDCK-II cells were treated to express the transporter of interest or treated with a control vector. The transport of each probe substrate was determined by radiometric detection. Experiments were performed under the same conditions for the cells expressing the transporter or those treated with the control vector.				
Compounds	IC ₅₀ (μmol/L)				
	OAT2	OCT2	OCT3	MATE1	MATE2-K
Tofacitinib (GS-493645)	>10	>10	>10	0.316	6.49
Baricitinib (GS-623452)	>10	>10	>10	>10	3.65
GS-829845	>300	14.9	>300	>300	10.9
Filgotinib (GS-694083)	>300	45.2	188	8.63	5.21

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

14 薬物動態試験：フィルゴチニブ及び GS-829845 の薬物相互作用の可能性評価

Report Title		Study Type	Test Article	Report Number
Drug-Drug Interaction Liability Assessment for Filgotinib and its Major Metabolite, GS-829845		Drug-drug interaction	Filgotinib GS-829845	AD-417-2019
Method:	The liability for filgotinib and GS-829845 to cause drug interactions was assessed by calculating concentrations of filgotinib and GS-829845 relevant for the interactions, compiling the enzyme and transporter interaction parameters determined in vitro, defining properties of the various victim enzymes and victim drugs, and then calculating the various Guidance metrics and comparing the results with the threshold values in the Guidance documents.			
Parameter	Identity	Compound	Value	Source
MW	Molecular weight	Filgotinib	425.5 g/mol	-
		GS-829845	357.4 g/mol	
Dose	Maximum dose strength	Filgotinib	200 mg (470 µmol)	GS-US-417-0302
ka	Absorption rate constant	Filgotinib	0.345 hr ⁻¹	population PK report m2.7.2, Section 2.5
F _a	Fraction of dose absorbed	Filgotinib	1.0	Guidance default
F _g	Fraction of absorbed dose reaching portal vein	Filgotinib	1.0	Guidance default
C _{max}	Steady state maximum plasma concentration	Filgotinib	1.012 µg/mL (2.38 µmol/L)	population PK report m2.7.2, Section 3.2.1
		GS-829845	3.49 µg/mL (9.76 µmol/L)	
f _u	Unbound fraction in human plasma	Filgotinib	32.35%	GLPG6034-PK-002
		GS-829845	31.8%	GLPG634-PK-013
R _B	Whole blood to plasma concentration ratio	Filgotinib	1.0	AD-417-2014
		GS-829845	1.4	

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

Report Title	Study Type	Test Article	Report Number
Drug-Drug Interaction Liability Assessment for Filgotinib and its Major Metabolite, GS-829845	Drug-drug interaction	Filgotinib GS-829845	AD-417-2019
Calculated Filgotinib and GS-829845 Concentrations Used for Drug Interactions			
Concentration Parameter		Filgotinib	GS-829845
C _{max,u} or I _{max,u}		0.77 µmol/L	3.1 µmol/L
I _{gut} or [I] _g		1880 µmol/L	0
[I] _g		157 µM / 9.0 µmol/L	0
[I] _h or [I] _{u,inlet,max} or I _{max,u,inlet}		10.2 µM / 1.31 µmol/L ^a	3.1 µmol/L
I _{in,max}		31.5 µM / 4.05 µmol/L ^a	9.76 µmol/L
I _{inlet,max}		31.5 µM / 4.05 µmol/L ^a	13.67 µmol/L
Enzyme	Guidance Calculation Results for Basic Reversible In Vitro Inhibition of CYP Enzymes by Filgotinib		
	K _{i,u} (µmol/L) ^b	FDA R ₁ and PMDA Metric	EMA Metric
CYP1A2	105.6	1.007	0.007
CYP2B6	197	1.004	0.004
CYP2C8	17547	1.000	0.000
CYP2C9	256	1.003	0.003
CYP2C19	996	1.001	0.001
CYP2D6	243	1.003	0.003
CYP3A M	1478	1.001	0.001
CYP3A T	84.7	1.009	0.009
CYP3A N	> 320	< 1.002	< 0.002
CYP3A M gut	1478	2.3	1.3
CYP3A T gut	84.7	23.2	22.2
CYP3A N gut	> 320	< 6.9	< 5.9

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

Report Title		Study Type	Test Article		Report Number
Drug-Drug Interaction Liability Assessment for Filgotinib and its Major Metabolite, GS-829845		Drug-drug interaction	Filgotinib GS-829845		AD-417-2019
	Guidance Calculations for Reversible CYP Inhibition Liability for GS-829845				
	K _{i,u} (μM)	FDA R ₁ and PMDA Metric	EMA Metric	Hepatic Component	AUCR
Enzyme					
CYP1A2	> 108.8	< 1.036	< 0.036	0.91	1.00
CYP2B6	> 102.1	< 1.039	< 0.039	0.95	1.00
CYP2C8	> 102.1	< 1.039	< 0.039	1.00	1.00
CYP2C9	> 103.9	< 1.038	< 0.038	0.96	< 1.03
CYP2C19	> 26.0	< 1.151	< 0.151	0.99	< 1.04
CYP2D6	> 103.9	< 1.038	< 0.038	0.96	1.00
CYP3A M	> 108.8	< 1.036	< 0.036	0.99	1.00
CYP3A T	> 106.8	< 1.037	< 0.037	0.89 / 0.98	1.00
CYP3A N	> 108.8	< 1.036	< 0.036	> 0.97	1.00
Target	Calculations for Induction Liability for Filgotinib and GS-829845				
	Filgotinib		GS-829845		
CYP1A2	Negative (maximum signal < 20% of E _{max})		Negative (maximum signal < 20% of E _{max})		
CYP2B6	Negative (maximum signal < 20% of E _{max})		Negative (maximum signal < 20% of E _{max})		
CYP3A4	Negative (maximum signal < 20% of E _{max})		Negative (maximum signal < 20% of E _{max})		
Transporter	Guidance Calculations for Intestinal Efflux Transporter Interactions for Filgotinib				
	IC _{50,u} (μmol/L) ^c	K _{i,u} (μmol/L) ^c	FDA	EMA 0.1 × [I] _{gut}	PMDA
P-gp	7302	3651	0.3	188 μmol/L	0.5
BCRP	425	213	4.4	188 μmol/L	8.8

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

Report Title			Study Type		Test Article		Report Number	
Drug-Drug Interaction Liability Assessment for Filgotinib and its Major Metabolite, GS-829845			Drug-drug interaction		Filgotinib GS-829845		AD-417-2019	
	Guidance Calculations for Hepatic Uptake Transporter Interactions for Filgotinib and GS-829845							
	Filgotinib				GS-829845			
		EMA 25 ×				EMA 25 ×		
Transporter	IC _{50,u} (μmol/L)	Imax _{u,inlet} (μmol/L)	FDA R	PMDA	IC _{50,u} (μmol/L)	Imax _{u,inlet} (μmol/L)	FDA R	PMDA
OATP1B1	110	254 / 33 ^a	1.09	1.18 / 1.02 ^a	90	78	1.03	1.07
OATP1B3	168	254 / 33 ^a	1.06	1.12 / 1.02 ^a	158	78	1.02	1.04
OCT1	194 ^c	254 / 33 ^a	1.05	1.10 / 1.01 ^a	146 ^d	78	1.02	1.04
	Guidance Calculations for Hepatic Efflux Transporter and Renal Transporter Interactions for Filgotinib							
	IC _{50,u} (μmol/L)	K _{i,u} (μmol/L)	Guidance Metric					
			FDA		EMA 50 × C _{max,u} (μmol/L)		PMDA	
OAT1	276 ^c	138 ^c	0.00		38.5		1.01	
OAT3	65.1 ^c	32.5 ^c	0.01		38.5		1.02	
OCT1	194 ^c	97 ^c	NA		38.5		NA	
OCT2	8.7	4.35	0.09		38.5		1.2	
MATE1	8.63	4.32	0.09		38.5		1.2	
MATE2-K	5.21	2.61	0.15		38.5		1.3	
P-gp	7302 ^c	3651 ^c	NA		38.5		NA	
BCRP	188 ^c	94 ^c	NA		38.5		NA	
OATP1B1	110	55	NA		38.5		NA	
OATP1B3	168	84	NA		38.5		NA	

2.6.5 薬物動態試験概要表
フィルゴチニブ

Report Title		Study Type	Test Article		Report Number
Drug-Drug Interaction Liability Assessment for Filgotinib and its Major Metabolite, GS-829845		Drug-drug interaction	Filgotinib GS-829845		AD-417-2019
Transporter	Calculations for Hepatic Efflux Transporter and Renal Transporter Interactions for GS-829845				
	IC _{50,u} (μmol/L)	K _{i,u} (μmol/L)	Guidance Metric		
			FDA	EMA 50 × C _{max,u} (μmol/L)	PMDA
OAT1	3000 ^d	1500 ^d	0.00	155	1.00
OAT3	920 ^d	460 ^d	0.00	155	1.01
OCT1	146 ^d	73 ^d	NA	155	NA
OCT2	14.9	7.45	0.21	155	1.4
MATE1	295 ^d	147 ^d	0.01	155	1.02
MATE2-K	10.9	5.45	0.29	155	1.6
P-gp	400 ^d	200 ^d	NA	155	NA
BCRP	1702 ^d	851 ^d	NA	155	NA
OATP1B1	90	45	NA	155	NA
OATP1B3	158	79	NA	155	NA

a Value calculated using Guidance default ka (0.1 min⁻¹) / value calculated using measured ka (0.345 hr⁻¹)

b Determined using extrapolated IC₅₀ values, as listed in Table 6, [AD-417-2019](#)

c Values from Table 10, [AD-417-2019](#)

d Calculated using extrapolated IC₅₀ value

CYP3A M: determined with midazolam 1'-hydroxylase, CYP3A T: determined with testosterone 6β-hydroxylase, CYP3A N: determined with nifedipine 25-hydroxylase

NA: Not Applicable (transporter does not fall within this classification for that Guidance document)

Values potentially exceeding the respective threshold are in **bold**

Note: For reversible UGT inhibition assessment of filgotinib and GS-829845 see Section 4.2 of [AD-417-2019](#)

15 薬物動態試験：その他

該当なし。