

## フィルゴチニブ

### 第2部 CTDの概要

#### 2.4 非臨床試験の概括評価

ギリアド・サイエンシズ株式会社

## 目次

	頁
略号一覧表.....	6
1 非臨床試験計画概略 .....	8
1.1 非臨床試験成績の概要 .....	8
2 薬理試験 .....	11
2.1 効力を裏付ける試験 .....	11
2.1.1 作用機序 .....	11
2.1.2 動物モデルにおける <i>in vivo</i> での効力 .....	12
2.2 副次的薬理試験 .....	12
2.3 安全性薬理試験 .....	13
2.4 薬力学的薬物相互作用 .....	13
2.5 薬理試験の要約 .....	13
3 薬物動態試験.....	14
3.1 分析法 .....	15
3.2 吸収及び単回投与後の薬物動態 .....	15
3.3 反復投与後の薬物動態 .....	16
3.4 分布 .....	16
3.5 代謝 .....	16
3.6 排泄 .....	18
3.7 薬物動態学的薬物相互作用 .....	19
3.7.1 CYP 及び UGT に対する阻害作用 .....	19
3.7.2 薬物代謝酵素の誘導の可能性 .....	19
3.7.3 トランスポーターとの相互作用 .....	19
3.8 薬物動態試験のまとめ .....	20
4 毒性試験 .....	21
4.1 まとめ .....	21
4.2 単回投与毒性試験 .....	24
4.3 反復投与毒性試験 .....	24
4.3.1 リンパ組織への影響 .....	25
4.3.2 雄生殖器への影響 .....	25
4.3.3 切歎への影響 (ラットのみ) .....	25
4.4 遺伝毒性 .....	26
4.5 がん原性 .....	26
4.6 生殖発生毒性 .....	27
4.7 局所刺激性試験 .....	28
4.8 その他の毒性試験 .....	29
4.8.1 抗原性試験 .....	29
4.8.2 免疫otoxicity 試験 .....	29

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### ファイルゴチニブ

---

4.8.3	毒性発現の機序に関する試験 .....	29
4.8.4	依存性試験 .....	29
4.8.5	代謝物の毒性試験 .....	29
4.8.6	不純物の毒性試験 .....	30
4.8.7	その他の試験 .....	30
4.9	非臨床毒性試験のまとめ .....	31
4.9.1	毒性所見と曝露量との関連 .....	31
4.9.2	標的臓器作用 .....	46
4.9.2.1	リンパ器官及び組織への影響 .....	47
4.9.2.2	雄生殖器への影響 .....	47
4.9.2.3	生殖発生毒性 .....	48
4.9.2.4	ラットにおける切歯への影響 .....	49
4.9.2.5	良性ライディッヒ細胞腫 .....	49
5	総括及び結論 .....	51
5.1	添付文書における文章の適性化 .....	51
5.2	総括的結論 .....	52
6	参考文献 .....	55

表目次

	頁
表 1 フィルゴチニブ及び GS-829845 の毒性試験一覧表 .....	21
表 2 フィルゴチニブの遺伝毒性試験.....	26
表 3 主要な所見とフィルゴチニブ曝露量.....	32
表 4 主要な所見と GS-829845 曝露量 .....	41

図目次

頁

図 1 各動物種の肝細胞で確認された [<sup>14</sup>C] フィルゴチニブの主要代謝物 ..... 17

図 2 フィルゴチニブ及び各動物種における推定代謝物の構造並びに in vivo 推定代謝経路 ..... 18

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

---

#### 略号一覧表

略号	英語	日本語
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン-5'-三リン酸
API	active pharmaceutical ingredients	医薬品有効成分
AUC	the area under the concentration versus time curve	濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	－
BCOP	bovine corneal opacity and permeability	ウシ角膜を用いる混濁度及び透過性
BSEP	bile salt export pump	－
CES	carboxylesterase	カルボキシルエステラーゼ
Caco-2	human colonic adenocarcinoma cell line	ヒト結腸癌由来の細胞株
CETP	cholesteryl ester transfer protein	コレステリルエステル転送タンパク質
CIA	collagen-induced arthritis	コラーゲン誘発関節炎
C <sub>max</sub>	maximal concentration	最高濃度
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
FSH	follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
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
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	顆粒球－マクロファージコロニー刺激因子
GMP	Good Manufacturing Practice	医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準
HDL	high density lipoprotein	高比重リポタンパク質
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
IC <sub>50</sub>	inhibitory concentration that produces at 50% of maximal response	50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
I <sub>kr</sub>	delayed rectifier potassium current	遅延整流カリウム電流
IL	interleukin	インターロイキン
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
K <sub>d</sub>	dissociation constant	解離定数
K <sub>i</sub>	inhibitory constant	阻害定数
K <sub>m</sub>	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
LDL	low density lipoprotein	低比重リポタンパク質
LH	luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
LOAEL	lowest observed adverse effect level	最小毒性量

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

---

略号	英語	日本語
LXR	liver X receptor	肝臓 X 受容体
MATE	multi-drug and toxin extrusion	—
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NK	natural killer (cell)	ナチュラルキラー (細胞)
NRU	neutral red uptake	ニュートラルレッド取り込み
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	—
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
pSTAT	phosphorylated STAT	リン酸化 STAT
QTc	heart rate corrected QT interval	心拍数で補正した QT 間隔
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
STAT	signal transducer and activator of transcription protein	シグナル伝達及び転写活性化タンパク質
TK	toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス
TPO	thrombopoietin	トロンボポエチン
TQT	thorough QT/QTc	QT/QTc 評価
TYK	tyrosine kinase	チロシンキナーゼ
UGT	uridine 5' diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジン 5'-二リン酸-グルクロン酸転移酵素
V <sub>ss</sub>	volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積

## 1 非臨床試験計画概略

### 1.1 非臨床試験成績の概要

この概要には、フィルゴチニブの非臨床評価に関連する情報を記載した。フィルゴチニブの非臨床薬理試験、薬物動態（PK）試験、毒性試験の成績をモジュール 2.6 に、非臨床試験の試験報告書をモジュール 4 とモジュール 5 に収載した。予定されているフィルゴチニブの適応症と治療目的は、関節リウマチ（RA）の病状のコントロールである。非臨床試験とその主要な知見の完全性と妥当性について厳しく評価している。

フィルゴチニブは、ヤヌスキナーゼ 1 (JAK1) の触媒ドメインに結合するアデノシン-5'-三リン酸 (ATP) に対する新規の選択性競合阻害剤である。JAK1 は、自然免疫及び獲得免疫に関与する複数のサイトカイン、成長因子及びケモカイン受容体の下流にあるシグナル伝達の重要なメディエーターである。異常なサイトカイン受容体シグナル伝達は、RA を含む多くの慢性炎症性疾患に関連している。フィルゴチニブは、JAK1 依存性シグナル伝達の阻害を介してサイトカイン受容体シグナル伝達を阻害することにより、RA における炎症、細胞活性化及び免疫細胞の増殖に関与する多くのプロセスを阻害する。

フィルゴチニブの主要なヒト代謝物である GS-829845 は、フィルゴチニブとほぼ同様な JAK1 選択性プロファイルを示したが、その JAK1 キナーゼ活性はフィルゴチニブより弱かった。ヒトにおいては代謝物としての量の多さから、活性が弱いことを踏まえても曝露量的にはフィルゴチニブの全体的な活性に寄与していると考えられる。動物でも、GS-829845 はフィルゴチニブの代謝物として生成されるが、ヒトほどの量ではない。フィルゴチニブ活性代謝物の有効性及び安全性への影響を考慮し、薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験を含む非臨床試験においては、フィルゴチニブ及び GS-829845 の両方が評価された。ヒトでみられた GS-829845 の曝露量は、非臨床試験においては、GS-829845 の単独投与又はフィルゴチニブとの併用によって到達可能であった。

予定されているフィルゴチニブの RA 患者への長期使用に必要な非臨床試験は全て実施した。薬効薬理試験及び副次的薬理試験、安全性薬理学試験、吸収、分布、代謝、排泄、薬物相互作用を含む PK 試験、イヌにおける単回経口投与毒性試験、ラット及びイヌにおける長期毒性試験、ラット及びトランスジェニックマウスにおけるがん原性試験、*in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験、*in vitro* 及び *in vivo* の光毒性試験、ラットにおける受胎能・初期胚発生試験、出生前・出生後発生毒性試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児の発生毒性試験、ラットにおける幼若動物試験、ラットにおける不純物の 1 カ月間投与毒性試験を実施した。ラットとイヌは、ヒトと薬物動態が類似しており、高い曝露量が得られることから、反復投与毒性試験に適切な動物種と考えられた。

非臨床薬理試験は、以下の点に焦点を当てて実施した。1) 生化学的及び細胞試験での JAK ファミリーメンバーを含む 450 種類を超えるプロテインキナーゼに対するフィルゴチニブ及び GS-829845 の効力及び選択性、2) シグナル伝達、サイトカイン生成並びに細胞分化及び増殖などの JAK1 活性に対するフィルゴチニブ及び GS-829845 の調節作用、3) 異なる選択性プロファイルを有する他の JAK 阻害剤と比較したときの細胞シグナル伝達及び細胞機能に対する選択性 JAK1 阻害による潜在的利点、4) *in vivo* ラットコラーゲン誘発関節炎（CIA）モデルでの炎症及び関節損傷に対する JAK1 シグナル伝達の阻害に基づく効果。これらの動物モデルデータは、フィルゴ

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

---

チニブ及び GS-829845 の JAK1 シグナル伝達及びサイトカイン生成に対する抑制効果を総合的に示しており、フィルゴチニブを RA の治療に使用することの強力な根拠となるものである。

フィルゴチニブ及び GS-829845 は経口投与により良好に吸収され、毒性評価で選択した動物種（すなわち、ラット、マウス、ウサギ及びイヌ）において十分な曝露量が得られた。重要な毒性試験は、フィルゴチニブと GS-829845 の両方を被験物質として行った。

フィルゴチニブ投与後の、フィルゴチニブに対する代謝物の曝露量 ( $AUC_{0-24}$ ) の比率は各動物種で 0.23～1.57 倍の範囲であった (CTD 2.6.4.3.2.8 項、表 11)。これとは対照的に、この比率はヒトでは 1 衍高く、フィルゴチニブ 1 日 1 回投与後には約 21 倍で、いずれの投与用量でも同様であった (CTD 2.7.2.3.2.1.1 項)。この非臨床のフィルゴチニブ対代謝物の曝露量比の値は、臨床的に適切な曝露量で薬理学的活性及び毒性を適切に評価するためには、非臨床試験に用いる動物種においては、代謝物をそれぞれ単独又はフィルゴチニブと併用投与する必要があることを示している。

フィルゴチニブ及び GS-829845 に関して、シトクロム P450 (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)。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いと考えられた (CTD 2.7.2.2.4.3 項、GS-US-417-4107)。フィルゴチニブ及び GS-829845 は P-gp の基質であることが確認された。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か増減せず (2 倍未満の変化)、臨床的な意義は小さいと考えられた (CTD 2.7.2.3.2.3.2.1 項)。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が、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たかった (CTD 2.7.2.2.4.1 項、GLPG0634-CL-103)。

フィルゴチニブを用いた安全性薬理試験、毒性試験及びトキシコキネティクス (TK) 測定はいずれも、医薬品規制調和国際会議 (ICH) によって通知されたガイドライン、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 (GLP) 又は国際的な保健当局から公布されたその他の規制・規則に従って実施した。予備試験、探索的試験、機序検討試験については、GLP 規制に準拠して実施するか、又はデータの信頼性を確保するために適切な試験計画書と生データ記録によって実施した。

安全性薬理試験において、フィルゴチニブ及び GS-829845 による臨床への外挿性のある中枢神経系、心血管系及び呼吸系への影響は認められなかった。非臨床試験でリンパ系にみられた投薬に関連した毒性変化は、循環リンパ球数の減少とそれに伴う一次及び二次リンパ組織の萎縮で、JAK1 阻害から想定される薬理作用によるものと考えられた。これらの所見は投薬中止により回復性が確認された。その他の投薬に関連すると考えられる毒性変化として、雄生殖器系への影響 (フィルゴチニブのみ)、ラット切歯におけるエナメル質形成不全及びエナメル芽細胞の形成不全、

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

---

骨格の変異／奇形及び胚損失を含む胚・胎児への影響、ラットの2年間がん原性試験における良性ライディッヒ細胞腫の発生頻度増加と発生時期早期化が認められた。これらの毒性所見は、監視することができるか、臨床的に管理可能であるか、成人のRA患者集団への外挿性がないか若しくは懸念されていないか、又は予定される患者集団では許容されるリスクとみなされ得るものである。毒性試験における曝露量を患者集団のPKデータと比較した曝露量比の算出には、総薬物濃度を用いた。

本概括評価で論じた非臨床試験成績は、予定されているフィルゴチニブの成人のRA治療における使用が、ベネフィット・リスクプロファイルの観点から有益であることを支持している。医療従事者及び患者に提供されるべき非臨床試験に関する情報は、添付文書案等に反映されている。

## 2 薬理試験

### 2.1 効力を裏付ける試験

酵素及び細胞系を用いた試験において、フィルゴチニブは他の JAK ファミリーと比較して、JAK1 を選択的かつ強力に阻害することが示された。JAK1 依存性シグナル伝達、サイトカイン生成並びに細胞分化及び増殖に対する作用を細胞系、ヒト初代細胞及び全血を用いて評価した。多くの試験において、フィルゴチニブと GS-829845 の効力を直接的に比較した。また、フィルゴチニブの JAK 選択的阻害による細胞機能に対する影響を調べるために、異なる選択性プロファイルを有する JAK 阻害剤に対してプロファイリングを行った。最後に、ラット CIA モデルでのフィルゴチニブ及び GS-829845 の単独投与及び併用投与における効果を検討した。

#### 2.1.1 作用機序

フィルゴチニブは、ATP 競合的かつ可逆的な JAK1 阻害剤であり、生化学的試験でのフィルゴチニブの JAK1 に対する 50%阻害濃度 ( $IC_{50}$ ) は 10~53 nmol/L であり、JAK2 に対しては 28~70 nmol/L であった (CTD 2.6.3.2.1.1 項、[30](#)、[109](#)、[0163](#))。フィルゴチニブの JAK3 及びチロシンキナーゼ(TYK)2 に対する阻害作用は弱く、 $IC_{50}$  はそれぞれ 311~810 nmol/L 及び 116~177 nmol/L であった (CTD 2.6.3.2.1.1 項、[31](#)、[0163](#))。他の JAK1 以外のファミリーメンバーと比較して、JAK2 の ATP に対するミカエリス定数 ( $K_m$ ) は低いことを考慮し、フィルゴチニブの選択性は阻害定数 ( $K_i$ ) 又は解離定数 ( $K_d$ ) を比較することで評価した。フィルゴチニブの JAK1、JAK2、JAK3 及び TYK2 に対する  $K_d$  は、それぞれ 39、205、353 及び 356 nmol/L であり、フィルゴチニブの JAK1 に対する選択性は、他の JAK ファミリーメンバーと比較して 5 倍超であった。

多くのヒト細胞株において、フィルゴチニブはサイトカイン刺激による JAK1 介在性のシグナル伝達及び転写活性化タンパク質 (STAT) のリン酸化を阻害し、 $IC_{50}$  は 179~465 nmol/L の範囲であったが、JAK2 介在性の STAT リン酸化に対する  $IC_{50}$  は 3524 nmol/L 以上であった (CTD 2.6.3.2.1.3 項、[0163](#))。フィルゴチニブは、ヒト、ラット及びマウス全血の CD4<sup>+</sup>細胞でのインターロイキン (IL) -6 刺激リン酸化 STAT (pSTAT) 1 及び pSTAT3 の生成を完全に阻害し、pSTAT1 に対する  $IC_{50}$  は、それぞれ 0.629~1.18、1.57 及び 3.10 μmol/L であり、pSTAT3 に対する  $IC_{50}$  は、それぞれ 3.41、4.43 及び 10.27 μmol/L であった。ヒト全血での試験において、フィルゴチニブは JAK2 依存性顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) 刺激による pSTAT5 の生成及びトロンボポエチン (TPO) 刺激による pSTAT3 の生成を軽度に阻害し、 $IC_{50}$  はそれぞれ 17,453 及び 7118 nmol/L であった。総合的にみて、これらのデータから、全血でのフィルゴチニブの JAK1 に対する選択性は JAK2 に対しての 14 倍であることが示された (CTD 2.6.2.2.1.3 項)。

フィルゴチニブのヒトにおける主要代謝物である GS-829845 についても in vitro での生化学的試験及びヒト全血での試験を実施した。GS-829845 の活性はフィルゴチニブと比較して約 1/10 であったが、フィルゴチニブと同様な JAK1 細胞選択性プロファイルを示した。GS-829845 の生化学的試験での JAK1 及び JAK2 阻害に対する  $IC_{50}$  は、それぞれ 546 及び 646 nmol/L であったが、JAK3 及び TYK2 に対する阻害作用は弱く、 $IC_{50}$  は、それぞれ 3606 nmol/L 超及び 2996 nmol/L 超であった (CTD 2.6.3.2.1.2 項、[95](#))。JAK1 以外のファミリーメンバーと比較して JAK2 の ATP に対する  $K_m$  は低いことを考慮すると、GS-829845 の選択性は細胞試験においてより明確に示すことができる。GS-829845 は、ヒト全血の CD4<sup>+</sup>細胞での JAK1 介在性 IL-6 刺激による pSTAT1 及び pSTAT3 の生成を完全に阻害し、 $IC_{50}$  は、それぞれ 11.9 及び 28.9 μmol/L であった (CTD 2.6.3.2.1.3 項、[PC-417-2003](#))。一方、JAK2 介在性 GM-CSF 刺激による pSTAT5 生成に対しては 100 μmol/L を超える濃度においても阻害作用を示さなかった (CTD 2.6.3.2.1.4 項、[152](#))。したがって、GS-829845 の活性及びヒトにおける曝露量に基づくと、GS-829845 は、JAK1 以外に対しては測定可能な阻害活性は有していないと考えられる。

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

---

トファシチニブ、バリシチニブ及びウパダシチニブなどの他の JAK 阻害剤に関する公表論文において、これら阻害剤によりリンパ球数及びナチュラルキラー (NK) 細胞数の減少、ヘモグロビンの減少並びに低比重リポタンパク質 (LDL) / 高比重リポタンパク質 (HDL) 比の上昇が起きることが報告されている。しかしながら、フィルゴチニブの臨床試験では、これらのパラメータに変化はみられないことが明らかとされていることから、フィルゴチニブには、JAK1 選択性によってもたらされる潜在的利点があることが示されている[1]。JAK2 及び JAK3 シグナル伝達は、それぞれ赤血球発生及び NK 細胞増殖に対して重要な機構であることが知られている。In vitro の細胞試験での結果、フィルゴチニブの早期及び成熟赤血球前駆細胞成熟並びに NK 細胞増殖に対する活性は弱く、 $IC_{50}$  はそれぞれ 1.96、1.14 及び  $0.315 \mu\text{mol/L}$  であった (CTD 2.6.3.2.1.3 項、PC-417-2007、PC-417-2009)。In vitro において、フィルゴチニブ及び GS-829845 は、肝臓 X 受容体 (LXR) アゴニストで誘発したコレステロール変換に関する酵素であるコレステリルエステル転送タンパク質 (CETP) の発現を阻害し、 $IC_{50}$  はそれぞれ 15.3 及び  $19.4 \mu\text{mol/L}$  であった。この結果から、100 及び 200 mg の用量のフィルゴチニブをヒトに投与したときの曝露レベルでは、CETP 活性がそれぞれ 17% 及び 27% 低下すると推定される。JAK 阻害剤であるバリシチニブ、トファシチニブ及びウパダシチニブでは臨床的に有効な濃度において CETP 発現阻害活性を示さなかつた (CTD 2.6.3.2.1.3 項、PC-417-2008)。第 II 相臨床試験の Darwin RA 試験において、フィルゴチニブ投与により、血漿中の LDL/DHL 比の低下及び CETP レベルの減少が認められた[2]。本所見は、第 III 相臨床試験の Finch RA 試験においても確認された。CETP 発現阻害に対する JAK1 阻害の直接的な機序は明らかではないが、in vitro で認められたフィルゴチニブによる CETP 発現阻害は臨床試験で認められた CETP レベルの減少と一致しており、フィルゴチニブの臨床試験で認められた LDL/HDL 比の低下（他の JAK 阻害剤ではみられていない）を説明できる可能性がある。

### 2.1.2 動物モデルにおける in vivo での効力

In vivo 薬理試験において、JAK1 の阻害は STAT1 リン酸化経路の顕著な阻害をもたらし、動物モデルでの RA の病態を改善することが示された。RA のラット CIA モデルにおいて、フィルゴチニブ及び GS-829845 による JAK1 の阻害は、CIA 発症ラットの足関節浮腫、抗タイプ II コラーゲン抗体力値及び関節病理組織変化の改善に対して用量依存的で顕著な効果を示した。ラット CIA モデルに、臨床試験で得られたフィルゴチニブ及び GS-829845 の相対的な曝露量比に近い用量を単独投与又は併用投与したところ、フィルゴチニブ及び GS-829845 の単独投与により、炎症の臨床症状が改善され (CTD 2.6.3.2.2.1 項、053、046、CTD 2.6.3.2.2.2 項、0148)、さらに併用投与によりラット CIA モデルでの有効性が向上した (CTD 2.6.3.2.2.3 項、158、000194、PC-417-2006)。フィルゴチニブと GS-829845 の併用投与 (フィルゴチニブ/GS-829845:1/20、3/60 及び 5/100 mg/kg) により pSTAT1 の薬力学カバレッジが増加し、足関節浮腫、抗タイプ II コラーゲン抗体力値及び関節の病理組織変化の改善に対する効果が増強された (CTD 2.6.3.2.2.3 項、PC-417-2006)。

## 2.2 副次的薬理試験

フィルゴチニブの in vitro 結合活性スクリーニング試験及びキナーゼ活性プロファイリングを 450 種類を超えるプロテインキナーゼを用いて実施した結果、JAK1 に対する選択性が 10 倍未満であったのは FLT3、FLT4 及び FMS の 3 種類のキナーゼのみであり、選択性はそれぞれ 6.4、5.2 及び 9.4 倍であった (CTD 2.6.3.3.1.1 項、159、35、66)。フォローアップ試験として、これらのキナーゼについて細胞試験でプロファイリングを行った。フィルゴチニブは FLT4 を阻害したが ( $IC_{50}$  :  $6.9 \mu\text{mol/L}$ )、FLT3 及び FMS に対しては、 $10 \mu\text{mol/L}$  の濃度まで阻害は認められなかった (CTD 2.6.3.3.1.1 項、000184)。したがって、臨床曝露量においてはこれらのターゲットに対しては意味のある影響はないものと考えられる。フィルゴチニブについて、G-タンパク質結合受容体、イオンチャネル、受容体チロシンキナーゼ、ステロイド受容体及びトランスポーターを含む 70 種類の受容体並びに 22 種類の酵素についても試験した結果、選択性は 26 倍以上であった (CTD 2.6.3.3.1.1 項、67、0403)。

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

---

GS-829845 は、評価を行った 10 及び 30  $\mu\text{mol/L}$  の濃度においてキナーゼ及び受容体に対して意味のある阻害作用を示さなかった。

## 2.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験のコアバッテリー試験において、フィルゴチニブ及び GS-829845 は試験した最高用量である 180 mg/kg においてもラット中枢神経系及び呼吸機能に影響を与えたかった。In vitro ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 (hERG) 試験において、フィルゴチニブ及び GS-829845 共に遅延整流カリウム電流 ( $I_{\text{Kr}}$ ) を阻害する可能性は低いことが示された。イヌでの心血管系に対する試験において、16 倍を超える曝露マージンのフィルゴチニブを経口投与したところ、血行動態、心電図パラメータ及び体温に対する有害作用は認められなかった。GS-829845 の 100 mg/kg (曝露マージンは雄で 4.3 倍、雌で 5.1 倍) の用量で軽度の心拍数の増加 (+41~52 bpm) 及び軽度の平均血圧の低下 (-4~25 mmHg) がみられたが、QTc の変化及び他の心電図パラメータに影響はみられなかった。イヌにおいて認められた GS-829845 投与による軽度の心拍数増加及び軽度の血圧の低下は、フィルゴチニブの QT/QTc 評価 (TQT) 試験 (GS-US-417-3911) ではこれらのパラメータに影響はみられていないことから、臨床的関連性は低いと思われる。

## 2.4 薬力学的薬物相互作用

薬力学的薬物相互作用に関する試験は実施していない。

## 2.5 薬理試験の要約

フィルゴチニブは強力な ATP 競合的かつ可逆的 JAK1 阻害剤である。フィルゴチニブは、1) JAK1 に対して高い結合親和性を示し、2) サイトカイン誘発シグナル伝達を直接的に阻害し、3) 結合試験、キナーゼ酵素試験及び細胞試験において、試験した他のキナーゼ及び受容体と比較して、JAK1 に選択性的に結合して JAK1 を阻害し、4) ラット CIA モデルにおいて、炎症及び組織損傷を抑制した。

ヒト代謝物である GS-829845 は、in vitro 及び in vivo において、フィルゴチニブと同様の活性を示したが、その効力はフィルゴチニブと比較して約 1/10 であった。GS-829845 は、オフターゲットキナーゼ及び受容体に対して意味のある阻害作用を示さなかった。

安全性薬理試験のコアバッテリー試験では中枢神経系、呼吸系及心血管系に対して臨床的に関連のある作用は認められなかった。イヌにおいて、GS-829845 投与により、心拍数及び血圧に軽度の変化がみられたが、フィルゴチニブの臨床試験では、これらの変化はみられなかった。

細胞試験及び in vivo 動物モデルでのこれらのデータから、フィルゴチニブの JAK1 シグナル伝達阻害作用によりサイトカインシグナル伝達の抑制が起こり、関節炎モデルにおける炎症及び組織損傷の改善がもたらされることが示された。これらのデータは、RA 治療に対してフィルゴチニブを使用することの裏付けとなるものである。

### 3 薬物動態試験

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 ( $0.244\sim2.87 \text{ L/h/kg}$ ) 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 ( $V_{ss} : 1.54\sim10.4 \text{ L/kg}$ ) 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 (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基の加水分解により、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、試験した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 の血漿中濃度一時間曲線下面積 [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。

ヒトを含む全ての動物種において、フィルゴチニブ及び 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 [<sup>14</sup>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。フィルゴチニブ及び GS-829845 のラットにおける *in vivo* 光毒性試験では、両薬物ともに陰性であった (4.7 項)。

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、主にカルボキシリエステラーゼ (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 [<sup>14</sup>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排泄され、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%)。試験した全ての動物種において、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%)。

フィルゴチニブ及び GS-829845 に関して、CYP、UGT、OATP、P-gp、BCRP、OAT、OCT1 及び 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、現行の規制ガイドラインに従って評価した結果 (CTD 2.6.5.14 項、AD-417-2019)、フィルゴチニブと OCT2、MATE1 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。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、 $\text{IC}_{50}$  値はそれぞれ  $8.70 \mu\text{mol/L}$  (メトホルミン)、

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

---

8.63  $\mu\text{mol/L}$  (クレアチニン) 及び 5.21  $\mu\text{mol/L}$  (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 IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 14.9  $\mu\text{mol/L}$  (クレアチニン) 及び 10.9  $\mu\text{mol/L}$  (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いと考えられた (CTD 2.7.2.2.4.3 項、[GS-US-417-4107](#))。フィルゴチニブ及び GS-829845 は P-gp の基質であることが確認された。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か増減せず (2 倍未満の変化)、臨床的な意義は小さいと考えられた (CTD 2.7.2.2.2.4 項、[GS-US-417-3900](#) 及び CTD 2.7.2.3.2.3.2.1 項)。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が、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たなかった (CTD 2.7.2.2.4.1 項、[GLPG0634-CL-103](#))。

## 3.1 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。

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。

## 3.2 吸収及び単回投与後の薬物動態

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 6.9~9.1 であった (CTD 2.6.5.3.1 項、[AD-417-2018](#))。

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 [<sup>14</sup>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。

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全身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 (7.45 L/h)。試験した全ての動物種において、V<sub>ss</sub> (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、中程度から高い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、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。

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

---

## 3.3 反復投与後の薬物動態

反復投与後のPKは、毒性試験の一環として得られたTK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TK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TK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。

## 3.4 分布

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(CTD 2.6.5.5項、[GLPG0634-PK-002](#)、[GLPG0634-PK-034](#)及び[GLPG0634-PK-013](#))。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/血漿中濃度比は1に近く(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)、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(CTD 2.6.5.6項、[AD-417-2014](#))。

白色Sprague Dawleyラット及び有色Long Evansラットに<sup>[14]C</sup>フィルゴチニブ及び<sup>[14]C</sup>カルボキシ-フィルゴチニブを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<sup>[14]C</sup>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。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、尿及び糞への放射能の排出結果(CTD 2.6.4.6項)と矛盾せず、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。

## 3.5 代謝

フィルゴチニブ(70.6 μmol/L)を還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸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](#))。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(CTD 2.6.5.12.1項、[GLPG0634-PK-048](#))。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。

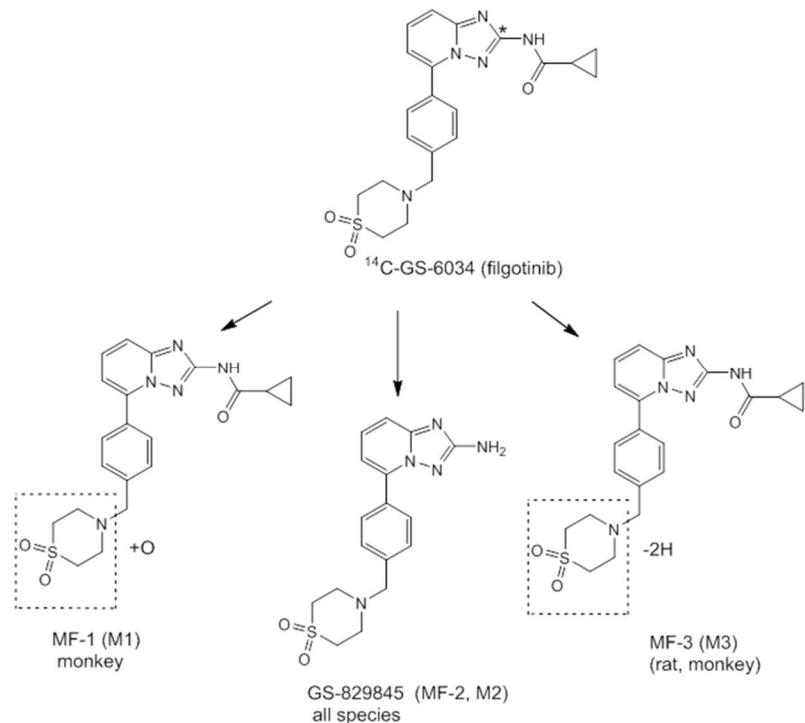
マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの凍結保存肝細胞を用いて、<sup>[14]C</sup>フィルゴチニブ(0、3、10、30及び100 μmol/L)の代謝を評価した(CTD 2.6.5.8.2項、[GLPG0634-PK-001](#))。代謝物MF-1(M1)、MF-2(M2)及びMF-3(M3)の構造はLC-MS/MS法により暫定的に同定された(図1、CTD 2.6.5.8.2項、[GLPG0634-PK-017](#))。M2はGS-829845であることが確認され、M1はフィルゴチニブの1,1-ジオキソ-チオモルホリン環の酸化による代謝物であり、M3は1,1-ジオキソ-チオモルホリン環の脱水素による代謝物であると考えられた。

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2に示す。

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

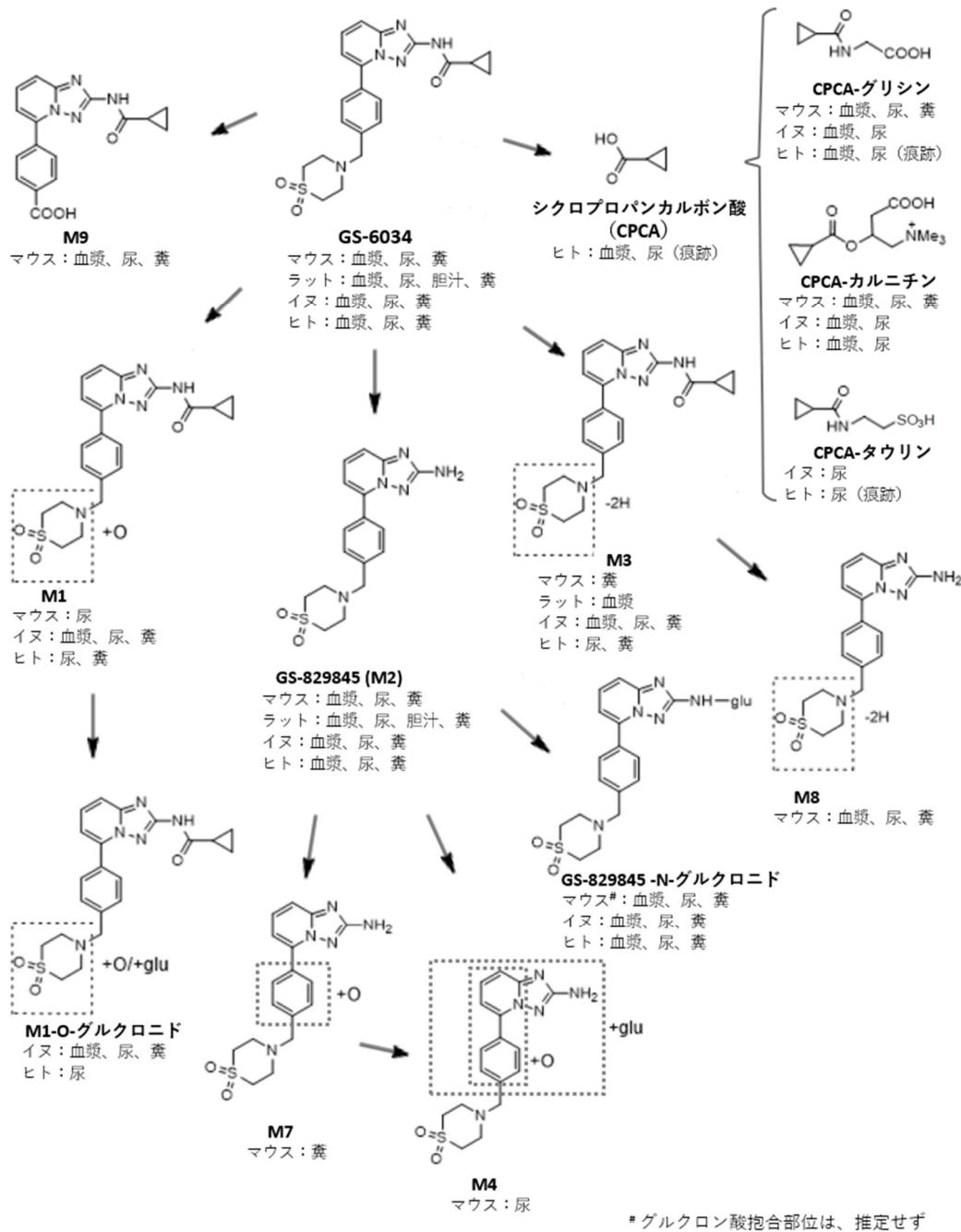
図 1 各動物種の肝細胞で確認された<sup>[14]C]フィルゴチニブの主要代謝物</sup>



## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

図 2 フィルゴチニブ及び各動物種における推定代謝物の構造並びに in vivo 推定代謝経路



## 3.6 排泄

マウス、ラット及びビーグル犬を用いて<sup>[14]C</sup>フィルゴチニブの排泄を評価した（CTD 2.6.5.10項、AD-417-2012、GLPG0634-PK-030 及び GLPG0634-PK-059）。マウスでは経口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。ラットでは糞及び尿中へ、それぞれ経口投与量の 40%及び 46%が排泄された。胆管カニューレ処置ラットに経口投与したとき、投与量の 15%が胆汁中に分泌された。イヌに経口投与したとき、糞中排泄が主な排泄経路であり（排泄率は投与量の 59%）、尿中への排泄率は 25%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

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

---

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 及びシクロプロパンカルボン酸が生成され、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。

## 3.7 薬物動態学的薬物相互作用

### 3.7.1 CYP 及び UGT 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（IC<sub>50</sub> 値 >70.6 μmol/L）及び GS-829845（IC<sub>50</sub> 値>224 μmol/L）の阻害作用は弱いか、又は阻害作用を示さなかった（CTD 2.6.5.11.1 項、GLPG0634-PK-023、CTD 2.6.5.11.3 項、GLPG0634-PK-024）。ヒトにフィルゴチニブ 200 mg を 1 日 1 回投与したときのフィルゴチニブ及び GS-829845 の血漿中最高濃度（C<sub>max</sub>：それぞれ、1012 及び 3490 ng/mL）並びに CYP 阻害作用が弱いことを考慮に入れ、国際的な薬物相互作用ガイドライン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（最高推奨臨床用量）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（CTD 2.7.2.2.3.4 項、GS-US-417-4048）。

フィルゴチニブ及び GS-829845 は、それぞれ 60 及び 80 μmol/L の濃度まで、検討した各 UGT に対して阻害作用を示さなかった。

### 3.7.2 薬物代謝酵素の誘導の可能性

フィルゴチニブ及び GS-829845 が薬物代謝酵素を誘導する可能性を評価した。その結果、フィルゴチニブ及び GS-829845 が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た（CTD 2.6.5.14 項、AD-417-2019）。

### 3.7.3 トランスポーターとの相互作用

P-gp 又は BCRP に対して、フィルゴチニブ（200 μmo/L）及び GS-829845（40 μmo/L）は検討した最高濃度まで阻害作用を示さなかった（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 μmo/L）及び GS-829845（1 μmo/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 GS-829845 の曝露量は中程度に減少した（CTD 2.7.2.2.4.3 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増加／減少（2 倍未満の変化）したことは、臨床的には意義のない結果と考えられた（CTD 2.7.2.3.2.3.2.1 項）。

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（IC<sub>50</sub> 値

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

---

>90 μmol/L)。フィルゴチニブは、OCT2 (メトホルミン、IC<sub>50</sub> 値 : 8.70 μmol/L)、MATE1 (クレアチニン、IC<sub>50</sub> 値 : 8.63 μmol/L) 及び MATE2-K (メトホルミン、IC<sub>50</sub> 値 : 5.21 μmol/L) を除いて、臨床的に適切な濃度で検討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](#))。フィルゴチニブは OAT3 に対して弱い阻害作用を示した (IC<sub>50</sub> 値 : 65.1 μmol/L)。GS-829845 は、OCT2 (クレアチニン、IC<sub>50</sub> 値 : 14.9 μmol/L) 及び MATE2-K (メトホルミン、IC<sub>50</sub> 値 : 10.9 μmol/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 OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対して臨床的に意義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](#))。

## 3.8 薬物動態試験のまとめ

フィルゴチニブの PK を評価した結果、非臨床試験で使用した動物種において低度から中程度のクリアランスを示し、体水分量を超える分布容積を有していた。フィルゴチニブは *in vitro* での膜透過性が高く、経口投与したときに中程度から高いバイオアベイラビリティを示した。活性代謝物 GS-829845 の生成は速やかであり、試験した全ての動物種の血漿中に検出された。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 TK 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。要約すると、フィルゴチニブの動物における PK は、全体としてはヒトにおける PK と類似している。フィルゴチニブに対する代謝物 GS-829845 の曝露量 (AUC<sub>0-24h</sub>) 比は、試験した動物で 0.23~1.57 の範囲であった (CTD 2.6.4.3.2.8 項、表 11)。一方、この比はヒトでは実質的に高く、約 21 であった。そこで、必要に応じて各動物種に GS-829845 単独、又はフィルゴチニブと併用投与して検討した。

ヒト及び動物におけるフィルゴチニブ及び GS-829845 の血漿タンパク結合率は低度から中程度であった。血液／血漿中濃度比はヒトと動物で同程度であり、約 1 であった。

フィルゴチニブの代謝試験により、腸管吸収及び肝初回通過の段階で最初に生じる代謝ステップはシクロプロピルアミド基の加水分解であり、それにより活性代謝物 GS-829845 が生成することが明らかとなった。この代謝過程は CES1 よりも主に CES2 によって触媒される (CTD 2.6.5.12.1 項、[GLPG0634-PK-048](#))。フィルゴチニブ、GS-829845 及びシクロプロパンカルボン酸は、さらに代謝を受け、二次代謝物及び抱合体として体外に排泄される。フィルゴチニブの代謝物については検討されており、安全性評価の該当する項で評価されている (4 項)。

フィルゴチニブはヒト及び動物で主に尿及び糞中に排泄される (CTD 2.7.2.2.2.3 項、[GLPG0634-CL-105](#))。

フィルゴチニブ及び GS-829845 は、実質的に CYP に対して阻害又は誘導作用を示さず、UGT も阻害しない。フィルゴチニブ及び GS-829845 は試験した肝トランスポーター (OCT1、OATP1B1、OATP1B3 及び BSEP) 並びに腎トランスポーター (OCT2、OCT3、OAT1、OAT2、OAT3、OAT4、MATE1 及び MATE2-K) の基質ではなく、それらに対する阻害作用も示さなかった (CTD 2.7.2.2.2.4 項、[GS-US-417-3900](#) 及び CTD 2.7.2.2.4.3 項、[GS-US-417-4107](#))。

フィルゴチニブ及び GS-829845 は P-gp の基質ではあるが、P-gp に対する阻害作用を示さず、P-gp の誘導剤又は阻害剤との間で臨床的に意味のある薬物相互作用を引き起こす可能性は小さいと考えられる (CTD 2.7.2.2.2.4 項、[GS-US-417-3900](#)、CTD 2.7.2.2.2.1 項、[GS-US-417-4107](#) 及び CTD 2.7.2.3.2.3.2.3 項)。

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

---

## 4 毒性試験

### 4.1 まとめ

フィルゴチニブ及びヒトの主要代謝物 GS-829845 を用いて総合的な非臨床毒性試験を実施した。試験としては、ラットにおける最長 26 週間の経口投与毒性試験、イヌにおける 39 週間経口投与毒性試験及び特定の曝露量での 39 週間経口投与毒性試験、in vitro 及び in vivo での遺伝毒性試験、ラット及びウサギにおける生殖発生毒性試験を GLP 適用下で実施した。その他にも、光毒性試験並びにラット幼若毒性試験の用量設定試験及び本試験、ラットの 2 年間経口がん原性試験及びトランスジェニック (TgrasH2) マウスの 6 カ月間がん原性試験を実施した。終了した試験については下記の表 1 に列挙し、CTD 2.6.6 項に詳細に記載した。毒性試験で得られた血漿 AUC を、患者集団の血漿 AUC (CTD 2.7.2 項) で除し、曝露量比を算出した。

表 1 フィルゴチニブ及び GS-829845 の毒性試験一覧表

試験	試験番号	投与量又は濃度 (mg/kg/日)	被験物質	概要表
<b>反復投与毒性試験</b>				
重要な試験以外の試験				
CD1 マウス及び CB6F1 TgrasH2 野生型マウスを用いた 7 日間経口投与予備試験	GLPG0634-TX-032	0, 50, 150, 500 50, 150, 500	フィルゴチニブ GS-829845	2.6.7.6.1
ラット 7 日間経口投与用量設定試験	GT1540-TX-002	0, 30, 75, 175	フィルゴチニブ	2.6.7.6.1
ラット 14 日間経口投与用量設定試験	GLPG0634-TX-004	0, 20, 60, 180	フィルゴチニブ	2.6.7.6.1
ウサギ経口投与忍容性試験	GLPG0634-TX-017	試験期間 1: 45 試験期間 2: 60 試験期間 1: 90 試験期間 2: 120 試験期間 3: 250	フィルゴチニブ GS-829845 フィルゴチニブ GS-829845 GS-829845	2.6.7.6.1
イヌ 14 日間経口投与用量設定試験	GLPG0634-TX-005	I 相: 10, 30, 100, 300 II 相: 200	フィルゴチニブ	2.6.7.6.1
イヌ 14 日間経口投与用量設定試験	GLPG0634-TX-008	10, 30, 100	フィルゴチニブ	2.6.7.6.1
重要な試験				
CB6F1 TgrasH2 野生型マウスを用いた 4 週間経口投与試験	GLPG0634-TX-033	0, 150, 500, 1500/1000 150, 500, 1500	フィルゴチニブ GS-829845	2.6.7.7.1
ラット 4 週間経口投与及び 2 週間回復性試験	GLPG0634-TX-006	0, 5, 15, 45	フィルゴチニブ	2.6.7.7.2
ラット 3 カ月間経口投与及び 8 週間回復性試験	GLPG0634-TX-011	0, 20, 60, 180 60, 180	フィルゴチニブ GS-829845	2.6.7.7.3
ラット 6 カ月間経口投与試験	GLPG0634-TX-027	0, 20, 45, 100 75, 150	フィルゴチニブ GS-829845	2.6.7.7.4
イヌ 4 週間経口投与及び 2 週間回復性試験	GLPG0634-TX-007	0, 5, 15, 30	フィルゴチニブ	2.6.7.7.5

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

試験	試験番号	投与量又は濃度 (mg/kg/日)	被験物質	概要表
イヌ 3 カ月間経口投与	GLPG0634-TX-012	0, 2.5, 6, 15 20, 50	フィルゴチニブ GS-829845	2.6.7.7.6
イヌ 6 カ月間経口投与及び8週間回復性試験	GLPG0634-TX-028	0, 2.5, 6, 15 20, 40	フィルゴチニブ GS-829845	2.6.7.7.7
イヌ 9 カ月間経口投与試験	GLPG0634-TX-029	2.5, 5, 10 20, 40	フィルゴチニブ GS-829845	2.6.7.7.8
雄イヌ 39 週間経口投与試験	GLPG0634-TX-043	3.7	フィルゴチニブ	2.6.7.7.9
<b>遺伝毒性試験</b>				
In vitro 試験				
細菌を用いる復帰突然変異試験	GLPG0634-TX-001	S9-mix の存在下非存在下	フィルゴチニブ	2.6.7.8.1
マウスリンフォーマ細胞を用いる染色体異常試験	GLPG0634-TX-002	S9-mix 非存在下, 24 時間 0.16-500 µg/mL S9-mix の存在下, 非存在 下, 4 時間 4.4-250 µg/mL	フィルゴチニブ	2.6.7.8.2
In vivo 試験				
ラット 4 週間経口投与試験(小核試験を含む)	GLPG0634-TX-006	0, 5, 15, 45	フィルゴチニブ	2.6.7.9.1
In vivo ラット小核試験	GLPG0634-TX-021	0, 500, 1000, 2000 mg/kg	フィルゴチニブ	2.6.7.9.2
<b>がん原性試験</b>				
rasH2 マウス 26 週間経口投与がん原性試験	TX-417-2002	0, 15, 50, 150 150, 500	フィルゴチニブ GS-829845	2.6.7.10.1
Sprague-Dawley ラット 2 年間経口投与がん原性試験	GLPG0634-TX-041	0, 5, 15, 45 25, 75	フィルゴチニブ GS-829845	2.6.7.10.2
<b>生殖発生毒性試験</b>				
主要な試験以外の試験				
ウサギにおける胚・胎児発生に関する用量設定試験	GLPG0634-TX-018	0, 15, 30, 60 125, 250	フィルゴチニブ GS-829845	2.6.7.11
ラットにおける胚・胎児発生に関する用量設定試験	GLPG0634-TX-015	0, 20, 60, 180 60, 180	フィルゴチニブ GS-829845	2.6.7.11
主要な試験				
雌ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する経口投与試験	GLPG0634-TX-023	0, 15, 30, 60 60, 180	フィルゴチニブ GS-829845	2.6.7.12.1
雄ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する経口投与試験	GLPG0634-TX-024	0, 15, 30, 60 60, 180	フィルゴチニブ GS-829845	2.6.7.12.2
ラットにおける胚・胎児発生に関する試験	GLPG0634-TX-016	0, 25, 50, 100 60, 180	フィルゴチニブ GS-829845	2.6.7.13.1
ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験	GLPG0634-TX-019	0, 10, 25, 60 60, 150	フィルゴチニブ GS-829845	2.6.7.13.2
ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験	TX-417-2001	0, 2, 5, 15 10, 30	フィルゴチニブ GS-820845	2.6.7.14
幼若ラット経口投与用予備試験	GLPG0634-TX-039	0, 20, 60, 180 60, 180	フィルゴチニブ GS-829845	2.6.7.15.1

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

試験	試験番号	投与量又は濃度 (mg/kg/日)	被験物質	概要表
幼若ラット 13 週間経口投与及び 13 週間回復性試験	TX-471-2022	0, 2, 6, 20 30, 90	フィルゴチニブ GS-829845	2.6.7.15.2
<b>局所刺激性試験</b>				
Episkin®再構築ヒト表皮モデル 試験	TX-417-2012	20 mg ± 2 mg	フィルゴチニブ	2.6.7.16
ウシ角膜を用いる混濁度及び透 過性試験	TX-417-2010	20% w/v; 750 µL (4 時間 ± 10 分)	フィルゴチニブ	2.6.7.16
マウス局所リンパ節アッセイ	TX-417-2008	0.01, 0.02, 0.05% w/w	フィルゴチニブ	2.6.7.16
3 日間経口経口投与光毒性試験	GLPG0634-TX-044	30, 60, 180 60, 360	フィルゴチニブ GS-829845	2.6.7.16
<b>その他の毒性試験</b>				
3T3 NRU 光毒性試験	GLPG0634-TX-035	67.42, 99.11, 145.69, 214.16, 314.81, 462.77, 680.27, 1000 µg/mL	フィルゴチニブ	2.6.7.16
ラット精巣における探索的毒性 試験	GLPG0634-TX-020	0, 45, 80	フィルゴチニブ	2.6.7.17.2
細菌を用いる復帰突然変異試験	G254445-TX-001	S9-mix の存在下,非存在 下 100-5000 µg/プレート	GS-829845	2.6.7.17.1
マウスリンフォーマ細胞を用い る染色体異常試験	GLPG0634-TX-022	S9-mix の存在下,非存在 下 125, 357 µg/mL	GS-829845	2.6.7.17.1
In vivo ラット小核試験	GLPG0634-TX-031	0, 500, 1000, 2000	GS-829845	2.6.7.17.2
ラット4週間経口投与及び2週間 回復性試験	G254445-TX-002	0, 20, 60, 180	GS-829845	2.6.7.17.2
イヌ4週間経口投与予備試験	GLPG0634-TX-014	0, 10, 25, 50	GS-829845	2.6.7.17.2
イヌ26週間経口投与による摂餌 効果検討試験	GLPG0634-TX-030	40, 摂餌及び絶食	GS-829845	2.6.7.17.2
3T3 NRU 光毒性試験	GLPG0634-TX-036	4.71-1000 µg/mL	GS-829845	2.6.7.17.1
ラット4週間経口投与試験	TX-417-2003	45	フィルゴチニブ	2.6.7.17.2
ラット7日間経口投与用量設定 試験	TX-417-2025	100, 300, 1000	不純物2*	2.6.7.17.2
ラット28日間経口投与試験及び <i>Pig-a</i> アッセイ (コメットアッセイ を含む)	TX-417-2024	0, 100, 300, 1000	不純物2*	2.6.7.17.2
細菌を用いる復帰突然変異試験	GLPG0634-TX-037	S9-mix の存在下,非存在 下 0.008-250 µg/ウェル	不純物12* 不純物13* 不純物14* 不純物15* 不純物16* 不純物17*	2.6.7.17.1
細菌を用いる復帰突然変異試験	GLPG0634-TX-038	S9-mix の存在下,非存在 下 0.008-250 µg/ウェル	不純物18*	2.6.7.17.1
細菌を用いる復帰突然変異試験	GLPG0634-TX-040	S9-mix の存在下,非存在 下 312.5-5000 µg/ウェル	不純物19*	2.6.7.17.1

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

試験	試験番号	投与量又は濃度 (mg/kg/日)	被験物質	概要表
細菌を用いる復帰突然変異試験	GLPG0634-TX-045	S9-mix の存在下,非存在 下 5-5000 µg/プレート	不純物20*	2.6.7.17.1
細菌を用いる復帰突然変異試験	GLPG0634-TX-046	S9-mix の存在下,非存在 下 5-5000 µg/プレート	不純物21*	2.6.7.17.1
細菌を用いる復帰突然変異試験	GLPG0634-TX-047	S9-mix の存在下,非存在 下 5-5000 µg/プレート	不純物22*	2.6.7.17.1
細菌を用いる復帰突然変異試験	GLPG0634-TX-048	S9-mix の存在下,非存在 下 5-5000 µg/プレート	不純物23*	2.6.7.17.1
細菌を用いる復帰突然変異試験	GLPG0634-TX-049	S9-mix の存在下,非存在 下 5-5000 µg/プレート	不純物24*	2.6.7.17.1
細菌を用いる復帰突然変異試験	GLPG0634-TX-050	S9-mix の存在下,非存在 下 2-2000 µg/プレート	不純物25*	2.6.7.17.1
細菌を用いる復帰突然変異試験	TX14-219	S9-mix の存在下,非存在 下 1.60-5000 µg/プレート	不純物27*	2.6.7.17.1
細菌を用いる復帰突然変異試験	TX15-208	S9-mix の存在下,非存在 下 0.3-1000 µg/プレート	不純物28*	2.6.7.17.1
細菌を用いる復帰突然変異試験	GLPG0634-TX-025	S9-mix の存在下,非存在 下 78.13-5000 µg/プレート	不純物26*	2.6.7.17.1
ラット 14 日間経口投与予備試験	GLPG0634-TX-009	0, 10:60, 30:180 及び 60:360 (フィルゴチニブ: GS-829845)	フィルゴチニブ GS-829845 (併用)	2.6.7.17.2
イヌ 14 日間経口投与予備試験	GLPG0634-TX-010	0, 4:25, 8:50 及び 16:100 (フィルゴチニブ: GS-829845)	フィルゴチニブ GS-829845 (併用)	2.6.7.17.2

## 4.2 単回投与毒性試験

フィルゴチニブのイヌ単回投与試験 (CTD 2.6.7.5.1 項, [GLPG0634-TX-008](#)) については、2 相試験の I 相として実施した。3 群（雌雄 1 匹/群）にフィルゴチニブを 10、30 又は 100 mg/kg の用量（それぞれ溶媒 1、2、3 で調製）で単回投与した。いずれの動物も生存した。100 mg/kg 投与により、嘔吐（溶媒 1 及び溶媒 3）及び流涎（溶媒 2）が認められた。

## 4.3 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験の予備試験及び本試験は、マウスで最長 4 週間、ラットで最長 26 週間及びイヌで最長 39 週間の投与期間で実施した。フィルゴチニブによる標的器官は、リンパ組織、雄生殖器及び切歯（ラットのみ）であった。GS-829845 の投与により、リンパ組織の変化は認められたが、雄生殖器及び切歯には変化はみられなかった。

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

---

#### 4.3.1 リンパ組織への影響

ラット及びイヌにおける全ての反復投与試験で、リンパ系細胞及び組織に及ぼすフィルゴチニブ投与による影響がほぼ全ての投与用量で認められた。反復投与毒性試験で最も普遍的に認められた変化は、白血球数、T 細胞（総細胞、ヘルパー細胞、細胞傷害性細胞）数及び NK 細胞数の減少、リンパ組織の細胞密度低下やリンパ球枯渇であった。また、反復投与毒性の 1 つの試験 (CTD 2.6.7.7.8 項、[GLPG0634-TX-029](#)) では、寄生虫感染（毛包虫：*Demodex spp*）に対する感受性の増強がみられた。これらの変化は JAK1 阻害作用と符合するものであり、フィルゴチニブのターゲット効果と考えられている。同様の変化は GS-829845 においても認められた。

#### 4.3.2 雄生殖器への影響

試験をまたいだフィルゴチニブの雄生殖器に対する影響についての総合的な考察は、下記の 4.9.2.2 項に記載した。

フィルゴチニブによる雄生殖器における主な所見は、反復投与試験に用いたそれぞれの動物種で異なる曝露量で現れるが、動物種間での一貫性がみられた。雄生殖器における所見は、TgrasH2 野生型マウスにおける 4 週間投与試験 (CTD 2.6.7.7.1 項、[GLPG0634-TX-033](#))、ラットにおける 4 週間投与試験 (CTD 2.6.7.7.2 項、[GLPG0634-TX 006](#))、13 週間投与試験 (CTD 2.6.7.7.3 項、[GLPG0634-TX-011](#)) 及び 26 週間投与試験 (CTD 2.6.7.7.4 項、[GLPG0634-TX-027](#)) 並びにイヌにおける 13 週間投与試験 (CTD 2.6.7.7.6 項、[GLPG0634-TX 012](#))、26 週間投与試験 (CTD 2.6.7.7.7 項、[GLPG0634-TX-028](#)) 及び 39 週間投与試験 (CTD 2.6.7.7.8 項、[GLPG0634-TX-029](#)) において認められた。精巣では軽微又は軽度な病理組織所見（生殖細胞の枯渇、生殖細胞の変性、精細管の空胞化）及び精巣上体では関連する所見（精子量減少、細胞片の増加）がみられた。これらの所見について軽微から軽度の変化が認められた用量では、血中ホルモン濃度、精子検査パラメータ及び受胎能にフィルゴチニブ投与による影響が認められなかったこと（雄ラットでのみ評価）に示されるように機能的影響はみられなかった。これらの変化はいずれの動物種でも各試験で同様に認められた。13 週間から 39 週間に投与期間が延長されても、所見の発現頻度及び重篤度に増悪はみられず、投与期間の長期化に伴う病変の進行がないことが示唆された。この程度の曝露量と重症度では、いずれの所見にも完全な回復性がみられた。認められた所見の重症度は用量の増加とともに増強し、高曝露量では精巣重量の減少、精細管萎縮、生殖細胞の脱落、精子検査パラメータの低下及び高用量でみられた生殖能力の低下（雄ラットのみ）がみられた。所見がみられた曝露量に基づくと、イヌは評価された動物種の中で最も感受性が高く、雄生殖器への影響に関する NOAEL（9 カ月間投与試験：5 mg/kg/日）における AUC<sub>0-24</sub> は 12,100 ng·h/mL で、曝露量比は 2.7 であった (CTD 2.6.7.7.8 項、[GLPG0634-TX-029](#))。

GS-829845 については、評価した投与用量で雄生殖器への影響は認められず、曝露量比は最高 7.3 であった（イヌ 13 週間投与試験：CTD 2.6.7.7.6 項、[GLPG0634-TX 012](#)）。

#### 4.3.3 切歯への影響（ラットのみ）

ラットの 26 週間投与試験で、ラットの切歯にフィルゴチニブに関連する変化が認められた (CTD 2.6.7.7.4 項、[GLPG0634-TX-027](#))。45 mg/kg/日以上の用量でエナメル質の線条として現れ（この時の AUC<sub>0-24</sub> は雌雄合算で 42,050 ng·h/mL）、100 mg/kg/日ではエナメル芽細胞の変性／喪失／形成不全が認められ、歯の骨折が 1 例認められた。臼歯（下頸切歯に隣接する臼歯）への影

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

影響はみられなかった。ラットにおける他の反復投与試験及び幼若動物試験では同様の所見はみられなかった (CTD 2.6.7.15.2 項、[TX-417-2022](#))。また、イヌの反復投与試験でも歯への影響は認められなかった。

## 4.4 遺伝毒性

細菌を用いる復帰突然変異試験 (CTD 2.6.7.8.1 項、[GLPG0634-TX-001](#))、in vitro マウスリンフォーマ TK 試験 (CTD 2.6.7.8.2 項、[GLPG0634-TX-002](#)) 及び in vivo ラット小核試験 (CTD 2.6.7.9.2 項、[GLPG0634-TX-021](#) の一部として実施)において、フィルゴチニブに遺伝毒性は認められなかった。

表 2 フィルゴチニブの遺伝毒性試験

Test	Lot Number	Test System	Metabolic activation <sup>a</sup>	Dose/Concentration	Results
Microbial reverse mutation assay	[REDACTED] or [REDACTED]	<i>S. typhimurium</i>	Without and With	52-5000 µg/plate (Plate incorporation method) 110-2000 µg/plate (Pre-incubation assay)	(-)
In vitro mouse lymphoma	[REDACTED]	L5178Y mouse lymphoma cells, Clone 3.7.2C (in vitro) 4 hour 24 hour 4 hour	Without Without With	4.4 - 250 µg/mL 0.16 - 500 µg/mL 1.7 - 100 µg/mL	(-) (-) (-)
In vivo micronucleus	[REDACTED] or [REDACTED]	Sprague-Dawley rat	-	0, 5, 15, 45 mg/kg/day	(-)
In vivo micronucleus	[REDACTED]	Wistar han rat <sup>b</sup>	N/A	0, 500, 1000, 2000 mg/kg	(-)

N/A – Not applicable. (-) Negative result.

a. Aroclor-induced rat liver S-9 fraction from male SD rats.

The mean Cmax and AUClast values for filgotinib in male rats administered 2000 mg/kg on Day 2 were 51,900 ng/mL and 858,000 ng·h/mL, respectively.

## 4.5 がん原性

フィルゴチニブの CB6F1-TgrasH2 マウス 26 週間試験における曝露量比は最大 12.4 (雄) 又は 13.9 (雌) で、がん原性は認められなかった。Sprague-Dawley ラットの 2 年間がん原性試験では、高用量の 45 mg/kg/日で良性ライディッヒ細胞腫の発生頻度の増加と初発までの期間の短縮がみられたが、5 及び 15 mg/kg/日投与では認められなかった。男性における 1 日 1 回 200 mg 投与時の AUC (4455 ng·h/mL) に基づくと、15 mg/kg/日における曝露量比は 1.6 であった。

ライディッヒ細胞腫は、類薬であるトファシチニブでも認められており[3]、プロラクチンシグナル伝達における JAK2 特異的阻害というラット特異的な機序によるものであることが示唆されている。フィルゴチニブは JAK2 より JAK1 に選択的であり、フィルゴチニブ投与によってもラットのプロラクチンに変化は認められない (CTD 2.6.7.7.3 項、[GLPG0634-TX-011](#))。しかしながら、13 週試験 (CTD 2.6.7.7.3 項、[GLPG0634-TX-011](#)) では 180 mg/kg/日投与により、26 週試験 (CTD 2.6.7.7.4 項、[GLPG0634-TX-027](#)) では 45 及び 100 mg/kg/日投与により黄体形成ホルモン (LH) の増加が認められた。LH 増加は、多くの化合物でみられているラットのライディッヒ細胞腫の増加との関連がみられる[4]。GS-829845 のラット 26 週間試験では、いずれの用量においても LH

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

---

の増加は認められず、ライディッヒ細胞腫の増加も認められなかった。ラットのライディッヒ細胞は、ヒトのライディッヒ細胞と比較して LH 受容体数が多く、LH に対する受容体の感受性が高い等の多くの生理学的理由から、ヒト細胞よりも LH の変化に対してかなり感受性が高いことが実証されている。良性ライディッヒ細胞腫は、ヒトとの関連性が低いと考えられている[4]。

GS-829845 は、ヒト臨床用量における曝露量を超える投与用量で実施した CB6F1-TgrasH2 マウスの 26 週間試験（曝露量比：雄で 6.1、雌で 9.6）及びラットの 2 年間試験（曝露量比：雄で 1.8、雌で 2.0）でがん原性は認められなかった。

## 4.6 生殖発生毒性

雌ラットにおける受胎能試験（CTD 2.6.7.12.1 項、[GLPG0634-TX-023](#)）では、いずれの投与用量においても、フィルゴチニブ及び GS-829845 の生殖能力の指標への影響は認められなかった。高用量（60 mg/kg/日）では、雌 1 例あたりの早期及び後期吸収胚数が多かったことから、1 腹あたりの着床後胚損失率が対照群よりも高かった。その結果、雌 1 例あたりの生存胎児数の減少が認められた。したがって、フィルゴチニブによる雌ラットの受胎能に関する NOAEL は 60 mg/kg/日（AUC<sub>0-24</sub> : 8320 ng·h/mL、曝露量比 : 1.9）と考えられた。

雄ラットにおける受胎能試験（CTD 2.6.7.12.2 項、[GLPG0634-TX-024](#)）では、評価されたフィルゴチニブの低用量（15 mg/kg/日）又は GS-829845 のいずれの用量（60 又は 180 mg/kg/日）においても、受胎能への影響はみられなかった。フィルゴチニブの中用量（30 mg/kg/日）では、精子の運動性及び形態への軽微な影響が認められたが、これらは評価した受胎能パラメータのいずれにも影響をもたらさなかった。高用量（60 mg/kg/日）では、受胎率の低下がみられ（対照群 95% に対し 5%）、9 週間の休薬期間（対照群で 3/5 例に対し 2/4 例の妊娠雌）では回復傾向がみられたものの、5~6 週間の休薬期間では回復しなかった。受胎能の低下は、運動性又は形態学的正常さが欠如又はほぼ欠如した精巣上体及び精巣の精子数の重度の減少、精巣重量の減少、ライディッヒ細胞過形成、精巣の精細管空胞化、精巣上体の細胞片などの重篤な精巣への影響のもとで生じた。60 mg/kg/日投与により認められた影響に基づき、雄の一般毒性及び受胎能並びに胚発生に関するフィルゴチニブの NOAEL は 30 mg/kg/日と考えられた。当該試験では TK 測定を実施しなかったが、ラットの 13 週間経口投与試験（[GLPG0634-TX-011](#)）で 60 mg/kg/日投与時の曝露量が測定されており、当該用量における AUC<sub>0-24</sub> は雄で 32,500 ng·h/mL で、最小毒性量（LOAEL）における曝露量比は 7.3 であった。曝露に直線性があると仮定すると、NOAEL における曝露量比は 3.6 であった。

妊娠ラットにおける胚・胎児発生に関する試験（CTD 2.6.7.13.1 項、[GLPG0634-TX-016](#)）では、フィルゴチニブ又は GS-829845 の曝露は全ての投与用量で奇形又は変異を誘発した。フィルゴチニブの高用量（100 mg/kg/日）では、生存胎児数の減少とともに、早期及び後期吸収胚数の増加が認められた。フィルゴチニブの全投与用量で、内水頭症、尿管拡張及び多発性椎体異常の発生率の用量依存的な増加がみられた。フィルゴチニブと同様に、GS-829845 投与によても、全投与用量で内臓異常及び骨格奇形の発生がみられた。フィルゴチニブ、GS-829845 とも、次世代発生に関する NOAEL を求めることはできなかった。LOAEL は、フィルゴチニブについては 25 mg/kg/日（AUC<sub>0-24</sub> : 17,200 ng·h/mL、曝露量比 : 3.9）、GS-829845 については 60 mg/kg/日（AUC<sub>0-24</sub> : 120,000 ng·h/mL、曝露量比 : 1.7）であった。

ラットの試験と同様に、ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（CTD 2.6.7.13.2 項、

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

---

[GLPG0634-TX-019](#)) では、フィルゴチニブ及び GS-829845 の全投与用量で奇形がみられた。内臓及び骨格の奇形と変異がフィルゴチニブの全投与用量で用量依存的にみられ、早期及び後期吸収胚数の増加及び生存胎児数の減少が高用量の 60 mg/kg/日で認められた。フィルゴチニブと同様に、GS-829845 投与により、全投与用量で骨格奇形の増加が認められた。フィルゴチニブ、GS-829845 とも、次世代の発生に関する NOAEL を求めることはできなかった。LOAEL は、フィルゴチニブについては 10 mg/kg/日 (AUC<sub>0-24</sub> : 9650 ng·h/mL、曝露量比 : 2.2)、GS-829845 については 60 mg/kg/日 (AUC<sub>0-24</sub> : 137,000 ng·h/mL、曝露量比 : 1.9) であった。

ラットにおける出生前及び出生後の発生に関する試験 (CTD 2.6.7.14 項、[TX-417-2001](#)) では、母動物の一般毒性に関する NOAEL 並びに母動物の生殖及び次世代の生存能力と成長に関する NOAEL はフィルゴチニブについては 15 mg/kg/日、GS-829845 については 30 mg/kg/日で、いずれも試験で設けた高用量であった。出生児（生後 10 日）におけるフィルゴチニブ及び GS-829845 の曝露量 (C<sub>max</sub> : フィルゴチニブで 50 ng/mL 未満、GS-829845 で 150 ng/mL 未満) は、いずれの投与量の母動物（哺育 10 日）の曝露量より低かった。

幼若動物試験の用量を選択するため、用量設定試験 (CTD 2.6.7.15.1 項、[GLPG0634-TX-039](#)) を実施した。この試験では、フィルゴチニブの 180 mg/kg/日投与は最大耐量 (MTD) を超え、全ての投与用量 (20、60、180 mg/kg/日) で体重減少が、60 mg/kg/日以上の投与により精巣への明らかな影響が認められた。GS-829845 は、最高 180 mg/kg/日投与によっても良好な忍容性を示した。

幼若ラットの毒性試験 (CTD 2.6.7.15.2 項、[TX-417-2022](#)) では、ラット出生児にフィルゴチニブ又は GS-829845 を、生後 14 日から 91 日まで、又は生後 14 日から 13 週間投与し、繁殖能の評価及び 13 週間の回復性試験に供した。認められた変化は薬理作用から想定されたものと符合しており、リンパ球数の減少(免疫表現型検査におけるリンパ球サブセット値の対応する変化を伴う)及び病理組織学的検査における脾臓及び骨髄の細胞密度の低下が認められた。これらの変化は、13 週間の休薬期間後には消失していたことから、毒性変化とはみなさなかった。生殖、学習及び記憶並びに骨及び歯の発生への影響を含め、その他にはフィルゴチニブ及び GS-829845 による影響はみられなかった。幼若動物の一般毒性に関する NOAEL は、フィルゴチニブで 20 mg/kg/日 (AUC<sub>0-24</sub> : 15,800 ng·h/mL、曝露量比 : 3.5)、GS-829845 で 90 mg/kg/日 (AUC<sub>0-24</sub> : 237,000 ng·h/mL、曝露量比 : 3.3) であった。

## 4.7 局所刺激性試験

フィルゴチニブ及び GS-829845 の光毒性について *in vitro* で評価し、フィルゴチニブについては不明確な結果であったが、GS-829845 については陽性であった (CTD 2.6.7.16 項、[GLPG0634-TX-035](#)、CTD 2.6.7.17.1 項、[GLPG0634-TX-036](#))。この結果を受けて、*in vivo* での光毒性試験をラットで実施し (CTD 2.6.7.16 項、[GLPG0634-TX-044](#))、フィルゴチニブ、GS-829845 とも光毒性は陰性であった。なお、ウシ角膜を用いる混濁度及び透過性 (BCOP) アッセイでは、フィルゴチニブは「予測不可」に分類され、軽度な刺激性があることが明らかになったが (CTD 2.6.7.16 項、[TX-417-2010](#))、EpiSkin® *in vitro* ヒト表皮モデルでは腐食性は認められなかった (CTD 2.6.7.16 項、[TX-417-2012](#))。

## 4.8 その他の毒性試験

### 4.8.1 抗原性試験

フィルゴチニブは、マウス局所リンパ節アッセイでは感作物質ではなかった（CTD 2.6.7.16 項、[TX 417-2008](#)）。GS-829845 については抗原性に関する非臨床試験は実施していない。

### 4.8.2 免疫毒性試験

フィルゴチニブ及び GS-829845 について、免疫毒性の検討は実施していない。フィルゴチニブの薬理作用からは免疫系への影響が予想され、白血球数、T 細胞数（総 T 細胞数、ヘルパー T 細胞数、細胞傷害性 T 細胞数）及び NK 細胞数の減少、リンパ組織の細胞密度低下又はリンパ球枯渇が認められた。また、イヌの反復投与毒性試験（CTD 2.6.7.7.8 項、GLPG0634-TX-029）では、寄生虫感染（毛包虫）に対する感受性の増強が認められた。

### 4.8.3 毒性発現の機序に関する試験

フィルゴチニブによる精巣変化の機序を明らかにするため、7 日間投与による検討試験をラットで実施した（CTD 2.6.7.17.2 項、[GLPG0634-TX-020](#)）。この試験では、他の反復投与試験でみられた変化と同様に、3 日間以上の投与により精巣の病理組織所見が確認され、主な所見は高用量（180 mg/kg/日）群でみられた。遺伝子発現の変化は、フィルゴチニブの初回投与後 4 時間から生じており、このことは、被験物質の作用が直接的であり、いかなる一次事象も必要としないことを示唆するものである。フィルゴチニブはいずれの用量においても、精巣の JAK 経路（標的経路）に関連する遺伝子転写に影響を及ぼすことはなく、精巣でみられた変化は JAK には関連ないことが確認された。得られた遺伝子発現プロファイルは、既公表及び公共のデータベースのいずれのプロファイルとも一致しないことから、新規の精巣毒性の機序による可能性もある。全ての時点でアップレギュレートされたのは 1 種類の遺伝子（Mov10l1）のみであった。減数分裂特異的遺伝子及び生殖細胞発生遺伝子は、主に高用量群において、試験 3 日から発現に変化がみられたが、細胞周期遺伝子は試験のより早い段階で（投与後 4 時間には）影響が認められた。フィルゴチニブは、ライディッヒ細胞又はセルトリ細胞の状態に直接影響を示す可能性がある遺伝子変化には影響を及ぼさなかった。細胞周期遺伝子に対する作用は、投与期間終了後 2 日の試験 9 日には既にみられなかったことから、精巣の遺伝子発現に対するフィルゴチニブの作用は一時的であった。

### 4.8.4 依存性試験

フィルゴチニブ及び GS-829845 について依存性に関する試験は実施していない。ラットにおける放射能標識フィルゴチニブを用いた組織分布試験（CTD 2.6.4.4.2 項）では、中枢神経系で検出された放射能は極めて低濃度でしかなかった。

### 4.8.5 代謝物の毒性試験

ヒトにおけるフィルゴチニブの主要代謝物である GS-829845 については、フィルゴチニブの非臨床毒性試験でその毒性プロファイルが明らかにされている。さらに、GS-829845 の安全性評価の一環として、GS-829845 の独立した試験を複数実施した。GS-829845 は、細菌を用いる復帰突

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

---

突然変異試験 (CTD 2.6.7.17.1 項、[G254445-TX-001](#))、in vitro マウスリンフォーマ試験 (CTD 2.6.7.17.1 項、[GLPG0634-TX-022](#)) 及び in vivo ラット小核試験 (CTD 2.6.7.17.2 項、[GLPG0634-TX-031](#)) では遺伝毒性を示さなかった。In vitro 3T3 NRU 光毒性試験 (CTD 2.6.7.17.1 項、[GLPG0634-TX-036](#)) では、GS-829845 は「光毒性あり」と判定されたが、in vivo 光毒性試験では GS-829845 は陰性であった (CTD 2.6.7.16 項、[GLPG0634-TX-044](#))。GS-829845 の長期毒性試験の用量設定のため、ラット (CTD 2.6.7.17.2 項、[G254445-TX-002](#)) 及びイヌ (CTD 2.6.7.17.2 項、[GLPG0634-TX-014](#)) で 4 週間投与試験を実施した。イヌの 26 週間投与試験 (CTD 2.6.7.17.2 項、[GLPG0634-TX-030](#)) を、GS-829845 の経口投与による影響への摂餌の有無の影響を評価するために実施した。摂餌後の投与と絶食後の投与の間で曝露量及び毒性発現に差異は認められなかった。

### 4.8.6 不純物の毒性試験

フィルゴチニブに関する不純物又は分解生成物が、医薬品有効成分 (API、原薬) 又は製剤のロットで確認されている。非臨床毒性試験で使用した API 又は製剤のロットの不純物プロファイルは CTD 2.6.7.4 項に記載した。

製造工程で生じるフィルゴチニブ関連の不純物についてラットで独立した反復投与毒性試験を実施し、その安全性について評価した (CTD 2.6.7.17.2 項、[TX-417-2003](#))。投与に関連した影響は認められず、フィルゴチニブ製造工程由来不純物を含むロットを投与した動物の所見は、先に実施したフィルゴチニブの毒性試験や対照ロットでみられた所見と差異はなかった。フィルゴチニブの不純物、計 17 化合物について細菌を用いる復帰突然変異試験を実施した結果、いずれも陰性であった (CTD 2.6.7.17.1 項、[GLPG0634-TX-037](#), [GLPG0634-TX-038](#), [GLPG0634-TX-040](#), [GLPG0634-TX-045](#), [GLPG0634-TX-046](#), [GLPG0634-TX-047](#), [GLPG0634-TX-048](#), [GLPG0634-TX-049](#), [GLPG0634-TX-050](#), TX14-219, TX15-208)。不純物不純物26\*について実施した同様の細菌を用いる復帰突然変異試験では、代謝活性化の有無にかかわらず変異原性が陽性であり (CTD 2.6.7.17.1 項、[GLPG0634-TX-025](#))、この不純物は遺伝毒性物質として取り扱う。

2 種類の [REDACTED] 不純物 (不純物2\* 及び 不純物7\*) について、7 日間の用量設定試験 (CTD 2.6.7.17.2 項、[TX-417-2025](#), [TX-417-2026](#)) を実施した。いずれの不純物についても、1000 mg/kg/日投与で、試験期間中忍容性がみられた。これに続いて、28 日間の毒性試験及びコメットアッセイを組み込んだ Pig-a アッセイを実施した (CTD 2.6.7.17.2 項、[TX-417-2024](#), [TX-417-2027](#))。不純物2\* 及び 不純物7\* は、Pig-a 変異成熟赤血球及び Pig-a 変異未成熟網赤血球の誘発性並びに in vivo コメットアッセイについて陰性であり、遺伝毒性物質ではないと判断された。

毒性試験 (GLP 適用) に用いられた複数のロットのフィルゴチニブは、その不純物プロファイルから、総合的には、GMP (Good Manufacturing Process) 原料を反映するものと考えられ、市販品生産用に提案された不純物の設定限度値の妥当性を支持するものである (CTD 3.2.S.4.5 項：規格及び試験方法の妥当性、CTD 3.2.P.5.6 項、規格及び試験方法の妥当性)。

### 4.8.7 その他の試験

フィルゴチニブと GS-829845 の併用投与毒性試験をラット (CTD 2.6.7.17.2 項、[GLPG0634-TX-009](#)) とイヌ (CTD 2.6.7.17.2 項、[GLPG0634-TX-010](#)) で実施した結果、得られた所見は、それぞれの被験物質を個々に反復投与した毒性試験において同様の曝露量で認められた

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

---

所見と同等であった。

## 4.9 非臨床毒性試験のまとめ

### 4.9.1 毒性所見と曝露量との関連

主要な所見とフィルゴチニブの血漿中濃度及びその際の曝露量比を表3に示す。表示されている曝露量比は、毒性試験で得られたAUCとRA患者(最高予定臨床用量:200mg、1日1回投与)における曝露量(AUC:4455ng·h/mL、CTD 2.7.2.3.2.1.2項)との比較に基づく。同様に、GS-829845についての主要な所見と曝露量比を表4に示す。

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

表 3 主要な所見とフィルゴチニブ曝露量

Key Response(s)	Dose of Filgotinib (mg/kg)	AUC(0-tlast) <sup>a,d</sup> (ng·h/mL) (M/F)	Cmax <sup>a</sup> (ng/mL) (M/F)	Exposure Margin <sup>b</sup> (M/F)
<b>Safety Pharmacology Studies</b>				
Respiratory Study in Rats (6 males/dose)				
No noteworthy findings	20	ND	ND	N/A
	60	ND	ND	N/A
	180 (NOAEL)	ND	ND	N/A
Cardiovascular Study in Telemetered Beagle Dogs (3/sex/dose)				
No noteworthy findings	10	35,658/35,913	4110/4440	8.0/8.1
	30	71,404/73,731	7190/8830	16.0/16.6
	100 (NOAEL)	72,717/95,342	5450/10,300	16.3/21.4
CNS (Irwin) Study in Rats (6 males/dose)				
No noteworthy findings	20	ND	ND	N/A
	60	ND	ND	N/A
	180 (NOAEL)	ND	ND	N/A
<b>Single-Dose Toxicity Studies</b>				
<b>Single Dose Escalation Phase 1 of 2-Week Toxicity Study in Dogs (1/sex/dose)</b>				
Vehicle 1 <b>Clin signs:</b> Vomiting	10	12,300/10,200	1200/880	2.7/2.3
	30	27,100/40,600	3400/4500	6.1/9.1
	100 (NOAEL)	22,600/51,500	2200/6900	5.1/11.6
Vehicle 2 <b>Clin signs:</b> Hypersalivation	10	35,500/34,100	5300/5200	8.0/7.7
	30	55,800/52,200	6700/7400	12.5/11.7
	100 (NOAEL)	25,100/29,700	2700/3300	5.6/6.7
Vehicle 3 <b>Clin signs:</b> Vomiting	10	24,500/14,600	3200/2400	5.5/3.3
	30	47,800/45,900	5200/6100	10.7/10.3
	100 (NOAEL)	118,000/58,400	11,100/6400	21.9/10.9
<b>Repeat-Dose Toxicity Studies</b>				
7-Day Toxicity Study in CD-1 and CB6F1 nonTgrasH2 Wild Type Mice (5/sex/dose)				
<b>Clin path:</b> ↓ WBC (lymphocytes). ↑ glucose.	50 (CD1)	20,642 <sup>c</sup> /19003 <sup>c</sup>	11,933/10,790	4.6/4.3
<b>Clin path:</b> ↓ WBC (lymphocytes). ↑ glucose.	50 (Non TgrasH2)	20,066 <sup>c</sup> /24,262 <sup>c</sup>	14,300/10,690	4.5/5.4
<b>Clin path:</b> ↓ WBC (lymphocytes, neutrophils, eosinophils). ↑ glucose. <b>OW:</b> ↓ spleen, thymus.	150 (CD1)	58,892 <sup>c</sup> /67,785 <sup>c</sup>	21,733/17,133	13.2/15.2
<b>Clin path:</b> ↓ WBC (lymphocytes, neutrophils, eosinophils). ↑ glucose. <b>OW:</b> ↓ spleen, thymus.	150 (Non TgrasH2)	50,950 <sup>c</sup> /65,015 <sup>c</sup>	20,433/22,200	11.4/14.6
Clin signs: ↑ BW gain. Clin path: ↓ WBC (lymphocytes, neutrophils, eosinophils), hgb, PCV. ↑ glucose. OW: ↓ spleen, thymus.	500 (CD1)	161,693 <sup>c</sup> /214,986 <sup>c</sup>	45,667/40,467	36.3/48.3
Clin signs: ↑ BW gain. Clin path: ↓ WBC (lymphocytes, neutrophils, eosinophils), hgb, PCV. ↑ glucose. OW: ↓ spleen, thymus.	500 (Non TgrasH2)	126,356 <sup>c</sup> /203,751 <sup>c</sup>	38,233/32,933	28.4/45.7

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

Key Response(s)	Dose of Filgotinib (mg/kg)	AUC(0-tlast) <sup>a,d</sup> (ng·h/mL) (M/F)	Cmax <sup>a</sup> (ng/mL) (M/F)	Exposure Margin <sup>b</sup> (M/F)
4-Week Toxicity Study in CB6F1-nonTgrasH2 Wild Type Mice (10/sex/dose)				
<b>Clin signs:</b> ↓ BW gain. <b>Clin path:</b> ↓ WBC (lymphocytes, eosinophils). ↑ bilirubin. <b>OW:</b> ↓ testes, epididymides, ↑ liver. <b>Microscopic:</b> Lymphoid depletion (thymus, spleen). Hepatocellular hypertrophy.	150 (NOAEL M)	71,700/46,900	21,600/29,300	16.1/10.5
<b>Clin signs:</b> ↓ BW gain. <b>Clin path:</b> ↓ WBC (lymphocytes, neutrophils, eosinophils), red cell mass. ↑ bilirubin. ↓ protein, Ca <sup>2+</sup> . <b>OW:</b> ↓ testes, epididymides, ovary, spleen, thymus, ↑ liver. <b>Microscopic:</b> Atrophy/degeneration of seminiferous tubules, reduced sperm count. Lymphoid depletion (thymus, spleen, LN, GALT, bone marrow). Hepatocellular hypertrophy, ↑ mucous cells in mandibular gland. ↑ pigment in spleen, mandibular LN.	500 (NOAEL F)	143,000/108,000	56,200/41,900	32.1/24.2
<b>Clin signs:</b> Mortality. Dyspnea, hunched posture. ↓ BW, FC. <b>Clin path:</b> ↓ WBC (lymphocytes, neutrophils, eosinophils), red cell mass. ↑ platelets. ↑ bilirubin, phosphorus, cholesterol, triglycerides, ALP, ↓ protein, Ca <sup>2+</sup> . <b>OW:</b> ↓ testes, epididymides, seminal vesicles, ovary, spleen, thymus, ↑ liver. <b>Microscopic:</b> GI tract ulceration. Atrophy/degeneration of seminiferous tubules, reduced sperm count. Lymphoid depletion (thymus, spleen, LN, GALT, bone marrow). Hepatocellular hypertrophy, ↑ mucous cells in mandibular gland. ↑ pigment in spleen, mandibular LN.	1500/1000	307,000/190,000	61,100/61,700	68.9/42.6
Tolerability Study in Pregnant Rabbits (3F/dose)				
No noteworthy findings	45 (NOAEL)	ND	ND	N/A
<b>Clin signs:</b> Hunched posture, ↓ fecal output, ↓ BW, FC.	90	ND	ND	N/A
2 Week Toxicity Study in Rats (5/sex/dose)				
<b>Clin path:</b> ↓ WBC (all subtypes). <b>OW:</b> ↓ spleen.	20	8450 <sup>c</sup> /8130 <sup>c</sup>	1910/2250	1.9/1.8
<b>Clin path:</b> ↓ WBC (all subtypes), ↑ bilirubin. <b>OW:</b> ↓ spleen, thymus.	60	56,700 <sup>c</sup> /29,600 <sup>c</sup>	10,200/7750	12.7/6.6
<b>Clin path:</b> ↓ WBC (all subtypes), RBC, Hb, PCV, retics. ↑ Bilirubin, ALT, BUN. <b>OW:</b> ↓ Spleen, thymus, testes.	180	200,000 <sup>c</sup> /216,000 <sup>c</sup>	16,500/20,000	44.9/48.5
4-Week Toxicity Study in Rats with 2 Week Recovery and with Micronucleus (10 sex/dose + 5/sex recovery)				
<b>Clin path:</b> Reversible ↓ WBC (lymphocytes, neutrophils, basophils, monocytes). <b>Microscopic:</b> ↓ Cellularity of bone marrow, ↓ lymphoid aggregates in spleen.	5	3869/5170	795/1203	0.9/1.2
<b>Clin signs:</b> Hypersalivation. <b>Clin path:</b> Reversible ↓ WBC (lymphocytes, neutrophils, basophils, monocytes). <b>OW:</b> Reversible ↓ spleen, thymus, adrenals. <b>Microscopic:</b> Cellularity of bone marrow, ↓ lymphoid aggregates in spleen.	15	11436/10524	2127/3077	2.6/2.4

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

Key Response(s)	Dose of Filgotinib (mg/kg)	AUC(0-tlast) <sup>a,d</sup> (ng·h/mL) (M/F)	Cmax <sup>a</sup> (ng/mL) (M/F)	Exposure Margin <sup>b</sup> (M/F)
<p><b>Clin signs:</b> Hypersalivation.</p> <p><b>Clin path:</b> Reversible ↓ WBC (lymphocytes, neutrophils, basophils, monocytes).</p> <p><b>OW:</b> Reversible ↓ spleen, thymus, adrenals.</p> <p><b>Microscopic:</b> Partially reversible ↓ cellularity of bone marrow, reversible ↓ lymphoid aggregates in spleen. ↓ Bone marrow M:E ratio, ↑ % erythroid cells.</p> <p><b>Micronucleus:</b> No evidence of genotoxicity.</p>	45 (NOAEL)	34814/28563	6143/7880	7.8/6.4
13-Week Toxicity Study in Rats with 8-Week Recovery (10/sex/dose [main], 6/sex/dose[recovery])				
<p><b>Clin signs:</b> Hypersalivation.</p> <p><b>Clin path:</b> Reversible ↓ WBC (lymphocytes).</p> <p><b>OW:</b> ↓ Spleen wt.</p> <p><b>Microscopic:</b> Reversible ↓ cellularity/lymphoid atrophy of lymphoid tissues, ↑ adipose cells in bone marrow, ↑ hemosiderin pigment in spleen.</p>	20 (NOAEL M)	11,600/15,900	3570/4180	2.6/3.6
<p><b>Clin signs:</b> Hypersalivation.</p> <p><b>Clin path:</b> Reversible ↓ WBC (lymphocytes).</p> <p><b>OW:</b> Reversible ↓ spleen, testes, epididymides.</p> <p><b>Microscopic:</b> Reversible ↓ cellularity/lymphoid atrophy of lymphoid tissues, ↑ adipose cells in bone marrow, ↑ hemosiderin pigment in spleen. Partially reversible impaired spermatogenesis, ↓ sperm and cell debris in epididymides. Reversible Kupffer cell pigments/centrilobular hypertrophy in liver, tubular pigments in kidneys, ↑ apoptosis, ↓ zymogen in exocrine pancreas.</p>	60 (NOAEL F)	32,500/54,800	6960/9120	7.3/12.3
<p><b>Clin signs:</b> Hypersalivation. ↓ BW, ↑ BW, FC.</p> <p><b>Clin path:</b> Reversible ↓ WBC (lymphocytes [T lymphocytes and NK cells], eosinophils), red cell mass, ↑ retics.</p> <p><b>Serum hormones:</b> ↑ FSH/LH, ↓ inhibin B.</p> <p><b>Urinalysis:</b> ↑ urine vol, ↓ specific gravity.</p> <p><b>OW:</b> ↓ Spleen, thymus, testes, epididymides, prostate and seminal vesicles.</p> <p><b>Microscopic:</b> Reversible ↓ cellularity/lymphoid atrophy of lymphoid tissues, ↑ adipose cells in bone marrow, ↑ hemosiderin pigment in spleen. Partially reversible impaired spermatogenesis, ↓ sperm and cell debris in epididymides. Hypertrophy of adenohypophyseal cells in pituitary, chronic nephropathy (M only), vacuolation adrenal gland, Kupffer cell pigments/centrilobular hypertrophy in liver, tubular pigments in kidneys, ↑ apoptosis, ↓ zymogen in exocrine pancreas.</p>	180	149,000/158,000	16,300/20,200	33.4/35.5

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

Key Response(s)	Dose of Filgotinib (mg/kg)	AUC(0-tlast) <sup>a,d</sup> (ng·h/mL) (M/F)	Cmax <sup>a</sup> (ng/mL) (M/F)	Exposure Margin <sup>b</sup> (M/F)
6-Month Toxicity Study in Rats (20/sex/dose)				
<b>Clin signs:</b> Ptyalism. Hunched posture. <b>Clin path:</b> ↓ WBC (lymphocytes [all subsets and NK cells], eosinophils, basophils).	20 (NOAEL M)	16,100/23,600	4750/7370	3.6/5.3
<b>Clin signs:</b> Ptyalism. Hunched posture. <b>Clin path:</b> ↓ WBC (lymphocytes [all subsets and NK cells], eosinophils, basophils). ↓ glucose, ↑ phosphorus. <b>Urinalysis:</b> Calcium oxalate in urine. <b>Serum hormones:</b> ↑ FSH/LH. <b>OW:</b> ↓ spleen, thymus, epididymides. <b>Microscopic:</b> Seminiferous tubule degeneration, ↓ sperm, sloughed cells in epididymides.	45 (NOAEL F)	40,500/43,600	7150/10,900	9.1/9.8
<b>Clin signs:</b> Ptyalism. Hunched posture/piloerection. ↓ BW gain, ↓ FC. <b>Clin path:</b> ↓ WBC (lymphocytes [all subsets and NK cells], eosinophils, basophils). ↓ red cell mass, ↑ platelets. ↑ ALP, ↓ glucose, ↑ phosphorus. <b>Urinalysis:</b> Calcium oxalate in urine. <b>Serum hormones:</b> ↑ FSH/LH, ↓ inhibin B, testosterone. <b>OW:</b> ↓ spleen, thymus, testes, epididymides. <b>Microscopic:</b> White discoloration of teeth. ↑ vacuolated/hypertrophic cells in pituitary, seminiferous tubule degeneration, ↓ sperm, sloughed cells in epididymides, ameloblast degeneration and malformed enamel in incisors. Pigment in liver, spleen, kidneys; ↓ inflammatory cell foci in liver and prostate, ↑ vacuolation in adrenals and kidneys, ↑ adipose in bone marrow, ↑ foamy macrophages in lung. Lymphoid atrophy of lymphoid tissues.	100	83,900/106,000	18,000/23,200	18.8/23.8
2-Week Toxicity Study in Dogs (1/sex/dose) - Part 1 (3 days), Part 2 (14 days)				
<b>Clin path:</b> ↓ WBC (neutrophils, monocytes, eosinophils), retics, red cell mass. ↑ AST, ALT, fibrinogen (↓M/↑F), ↓ bilirubin.	10	25,000/24,000	3100/3700	5.6/5.4
<b>Clin path:</b> ↓ WBC (neutrophils, monocytes, eosinophils), retics, red cell mass. ↑ AST, ALT, fibrinogen, ↓ bilirubin.	30	6100/19,000	610/2700	1.4/4.3
<b>Clin path:</b> ↓ WBC (neutrophils, monocytes, eosinophils), retics, red cell mass. ↑ AST, ALT, fibrinogen, ↓ protein, albumin.	100	32,000/35,000	3900/4000	7.2/7.9
<b>Clin signs:</b> F only: Vomiting, liquid feces, BW loss, ↓ FC. <b>Clin path:</b> ↓ WBC (all subtypes), retics, red cell mass. ↑ AST, ALT, fibrinogen, ↓ protein, albumin.	300	23,000/146,000	2400/13,700	5.2/32.8
<b>Clin signs:</b> Vomiting, liquid feces, dehydration, BW loss, ↓ FC in F initially dosed with 200 mg/kg, prompted dose reduction on Day 3 to 100 mg/kg. No noteworthy findings at 100 mg/kg.	200/100 (F)	11,000	880	2.5
<b>Clin path:</b> ↓ red cell mass, WBC (all subtypes).	200 (M)	10,000	1000	2.2

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

Key Response(s)	Dose of Filgotinib (mg/kg)	AUC(0-tlast) <sup>a,d</sup> (ng·h/mL) (M/F)	Cmax <sup>a</sup> (ng/mL) (M/F)	Exposure Margin <sup>b</sup> (M/F)
4-Week Toxicity Study in Beagle Dogs with a 2-Week Recovery Period (3/sex/group[main], 2/sex/group [recovery])				
<b>Microscopic:</b> Glycogen depletion in hepatocytes.	5 (NOAEL)	14,105/15,652	1920/1963	3.2/3.5
<b>Clin path:</b> ↓ retics, red cell mass, WBC, ↑ APTT, ↓ phosphorus. <b>OW:</b> ↓ thymus, testes. <b>Microscopic:</b> ↑ adipose tissue in bone marrow, ↓ lymphocytes in lymphoid tissues. Germ cell degeneration/reduced sperm in testes/epididymides. Glycogen depletion in hepatocytes.	15	49,958/48,069	6443/5937	11.2/10.8
<b>Clin signs:</b> Mortality (1M/1F). Hypersalivation, gum bleeding, ↓ activity, vomiting, hard abdomen. ↓ BW, FC. <b>Clin path:</b> Reversible ↓ retics, red cell mass, WBC, platelets, lymphocytes. Reversible ↑ neutrophils, APTT, fibrinogen, AST, globulin, cholesterol, ↓ phosphorus. <b>OW:</b> Reversible ↓ spleen, thymus. ↓ testes (not fully reversible). <b>Microscopic:</b> Reversible ↓ erythroid cell density and adipose in bone marrow, lymphoid depletion in lymphoid organs, salivary gland inflammation with single cell necrosis and duct dilatation, osteoblast atrophy, crypt cell degeneration/cell debris. Germ cell degeneration/reduced sperm in testes/epididymides (not fully reversible).	30	53,228/68,043	5605/9325	11.9/15.3
3-Month Toxicity Study in Beagle Dogs with an 8-Week Recovery Period (4/sex/group[main], 2/sex/group [recovery])				
No noteworthy findings.	2.5	7610/7370	986/955	1.7/1.7
<b>Clin path:</b> Reversible ↑ AST, ↓ phosphorus. <b>Microscopic:</b> Reversible germ cell degeneration in testes, reduced sperm and cell debris in epididymides, lymphocytic inflammation in prostate.	6 (NOAEL M)	18,500/16,500	2180/2130	4.2/3.7
<b>Clin signs:</b> Salivation, vomiting, diarrhea. <b>Clin path:</b> Reversible ↓ WBC (lymphocytes, [T helper and cytotoxic T cells], eosinophils), red cell mass, ↑ APTT. ↑ AST, bilirubin, ↓ phosphorus. <b>OW:</b> Reversible ↓ testes and epididymides. <b>Microscopic:</b> Reversible lymphoid atrophy in mesenteric LN, ↑ hematopoietic foci and congestion in spleen, lymphocytic inflammation in prostate, ↓ zymogen in exocrine pancreas. Reversible germ cell degeneration in testes, reduced sperm and cell debris in epididymides.	15 (NOAEL F)	42,100/43,400	4590/4470	9.5/9.7
6-Month Toxicity Study in Beagle Dogs (5/sex/group)				
No noteworthy findings.	2.5 (NOAEL M)	6560/8720	1030/1110	1.5/2.0
<b>Clin signs:</b> Gingival bleeding, cutaneous lesions. <b>Clin path:</b> ↓ WBC (lymphocytes [T helper, cytotoxic T cells, activated lymphocytes], basophils, eosinophils, red cell mass, ↑ APTT). <b>Microscopic:</b> ↓cellularity in mesenteric LN and GALT. Extramedullary hematopoiesis in spleen, germ cell depletion, reduced sperm, and cell debris in epididymides.	6/5	14,900/14,900	2070/2770	3.3/3.3

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

Key Response(s)	Dose of Filgotinib (mg/kg)	AUC(0-tlast) <sup>a,d</sup> (ng·h/mL) (M/F)	Cmax <sup>a</sup> (ng/mL) (M/F)	Exposure Margin <sup>b</sup> (M/F)
<p><b>Clin signs:</b> Mortality (1F, GI ulceration, lymphoid atrophy). Gingival bleeding, cutaneous lesions, ptyalism.</p> <p><b>Clin path:</b> ↓ WBC (lymphocytes [T helper, cytotoxic T cells, activated lymphocytes], basophils, eosinophils, red cell mass, ↑ APTT. OW: ↓ testes.</p> <p><b>Microscopic:</b> ↓ cellularity of mesenteric LN and GALT, extramedullary hematopoiesis in spleen, germ cell depletion, reduced sperm, and cell debris in epididymides. Unilateral ovarian cysts.</p>	15/7.5/10 (NOAEL F)	26,100/35,000	5190/5270	5.9/7.9
9-Month Toxicity Study in Dogs (5/sex/dose)				
<p><b>Clin path:</b> ↓ WBC (lymphocytes, basophils, eosinophils).</p> <p><b>Microscopic:</b> ↓ germinal center development in spleen. Extramedullary hematopoiesis, pigment in spleen. Pulmonary inflammation.</p>	2.5	5130/5440	1050/999	1.2/1.2
<p><b>Clin path:</b> ↓ WBC (lymphocytes basophils, eosinophils).</p> <p><b>Microscopic:</b> ↓ germinal center development in mesenteric LN, GALT and spleen. Extramedullary hematopoiesis, pigment in spleen. Germ cell degeneration and cell debris in epididymides. Pulmonary inflammation.</p>	5 (NOAEL M)	12,100/13,700	2340/2770	2.7/3.1
<p><b>Clin signs:</b> Mortality, Skin lesions (demodectic mange).</p> <p><b>Clin path:</b> ↓ WBC (lymphocytes [T helper, cytotoxic T cells, activated lymphocytes, B lymphocytes], basophils, eosinophils, ↑ APTT. <b>Semen analysis:</b> ↓sperm counts, motility. OW: ↓ testes.</p> <p><b>Microscopic:</b> ↓ germinal center development in mesenteric LN, GALT and spleen, lymphoid atrophy in mesenteric LN, GALT and thymus. Extramedullary hematopoiesis, pigment in spleen. Pigment in Kupffer cells. Germ cell degeneration, reduction in sperm and cell debris in epididymides. Cutaneous inflammation associated with mange. Pulmonary inflammation. Stomach ulcer, tracheal ulcer.</p>	10/7.5/10 (NOAEL F)	22,500/24,000	4490/3990	5.1/5.4

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

Key Response(s)	Dose of Filgotinib (mg/kg)	AUC(0-tlast) <sup>a,d</sup> (ng·h/mL) (M/F)	Cmax <sup>a</sup> (ng/mL) (M/F)	Exposure Margin <sup>b</sup> (M/F)
Repeat Dose Toxicity Studies - Other				
39-Week Testicular Toxicity Study in Dogs (8 males)				
No noteworthy findings	3.7 at start, dose adjusted at Weeks 3, 9 and 14 to maintain targeted exposure levels.	9580 (Mean from Weeks 35/39)	N/A	2.2
Mechanistic Study of Testicular Toxicity in Rats (15M [low dose], 35M [high dose])				
No noteworthy effects.	45	ND	ND	N/A
<b>Clin signs:</b> Salivation. <b>Clin path:</b> ↓ WBC (lymphocytes, neutrophils, eosinophils, monocytes), red cell mass, retics. <b>Serum hormones:</b> ↑ inhibin B. <b>OW:</b> ↓ seminal vesicle, testes and epididymides. <b>Microscopic:</b> Degeneration of spermatocytes in Stage XIV tubules, germ cell depletion, tubular atrophy, Sertoli cell vacuolation. Reduced sperm and cell debris in epididymides. Effects reversible with exception of small proportion of atrophic tubules with focal vacuoles/germ cell loss. <b>Electron microscopy:</b> Toxicity to Sertoli cells, stage XIV spermatocytes, early stage round spermatids. Reversible cell cycle gene expression changes in testes.	180	ND	ND	N/A
Carcinogenicity				
26-Week Carcinogenicity Study in CB6F1-TgrasH2 Mice (25/sex/dose)				
No noteworthy findings	15	3550/5550	2400/5070	0.8/1.2
No noteworthy findings	50	12,000/14,600	8640/7640	2.7/3.3
<b>Microscopic:</b> Decreased testes weight, increased testicular tubular degeneration/atrophy	150	55,300/61,900	25,000/27,100	12.4/13.9
2-Year Carcinogenicity Study in Rats (60-70/sex/dose)				
No noteworthy findings	5	2830 <sup>c</sup> /5340 <sup>c</sup>	1290/1680	0.6/1.2
No noteworthy findings	15 (NOAEL)	7220 <sup>c</sup> /7710 <sup>c</sup>	2630/3550	1.6/1.7
<b>Microscopic:</b> Increased incidence and shortened latency of benign Leydig tumors, increased testicular degeneration/atrophy, reduced sperm content and increased sloughed cells in the epididymis	45	18,700 <sup>c</sup> /34,900 <sup>c</sup>	6310/8650	4.2/7.8
Developmental and Reproductive Toxicity Studies				
Fertility and Early Embryonic Development Study in Male Rats (20/dose)				
No noteworthy effects.	15	ND	ND	N/A
<b>Seminology:</b> ↓ sperm motility. <b>Microscopic:</b> Reversible tubular degeneration/tubular debris in testes and epididymides.	30 (NOAEL)	ND	ND	N/A

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

Key Response(s)	Dose of Filgotinib (mg/kg)	AUC(0-tlast) <sup>a,d</sup> (ng·h/mL) (M/F)	Cmax <sup>a</sup> (ng/mL) (M/F)	Exposure Margin <sup>b</sup> (M/F)
<b>Fertility indices:</b> Partially reversible ↓ pregnancy rate <b>Seminology:</b> ↓ reduced or no sperm. <b>Serum hormones:</b> ↑ FSH, ↓ inhibin B. <b>OW:</b> ↓ epididymides, seminal vesicles, testes (incomplete recovery). <b>Microscopic:</b> Testicular tubular degeneration, Leydig cell hyperplasia, cell debris in epididymides, ↓ secretory content seminal vesicles. Incomplete recovery of histology findings.	60	ND	ND	N/A
Fertility and Early Embryonic Development Study in Female Rats (20/dose)				
No noteworthy findings.	14	ND	ND	N/A
No noteworthy findings.	30	ND	ND	N/A
↑ post-implantation loss, early and late resorptions, ↓ viable fetuses.	60 (NOAEL)	ND	ND	N/A
Peri- and Postnatal Development Study in Rats (25/sex/dose)				
No noteworthy findings	2	1200	433	0.3
No noteworthy findings	5	3440	872	0.8
No noteworthy findings	15 (NOAEL)	8320	2500	1.9
Embryo-Fetal Development Study in Rats (22 females/dose)				
Visceral and skeletal malformations/variations.	25 (LOAEL, fetal)	17,200	3360	3.9
Visceral and skeletal malformations/variations.	50	37,200	5390	8.4
Early and late resorptions, Decreased viable fetuses. decreased fetal wts, visceral and skeletal malformations/variations.	100 (NOAEL, maternal)	61,300	10,200	13.8
Embryo-Fetal Development Study in Rabbits (22 females/dose)				
<b>Fetal:</b> Skeletal malformations.	10 (LOAEL, fetal NOAEL, maternal)	9650	2710	2.2
<b>Maternal:</b> ↓ fecal output, ↓ BW, FC. Abortion. <b>Fetal:</b> Skeletal malformations.	25	19,100	6120	4.3
<b>Maternal:</b> Mortality. Adverse clinical signs, ↓ fecal output, ↓ BW, FC. Abortion. <b>Fetal:</b> ↑ early and late resorptions, ↓ viable fetuses, fetal wts, skeletal and visceral malformations/variations.	60	110,000	17,800	24.7
Preliminary Juvenile Toxicology Study in Rats (9/sex/dose)				
<b>Clin signs:</b> Ptyalism, ↓ BW gain. <b>Clin path:</b> ↓ Cl <sup>-</sup> . <b>Microscopic:</b> Rarefaction of elongating spermatids, ↓ sperm.	20 (NOAEL M)	11,200/11,400	2710/3810	2.5/2.6
<b>Clin signs:</b> Ptyalism, ↓ BW gain. <b>Clin path:</b> ↓ WBC (lymphocytes). ↑ ALP. <b>Microscopic:</b> Testicular tubular degeneration, ↓ sperm in epididymides, ameloblast degeneration and malformed enamel in incisors.	60 (NOAEL F)	31,300/41,600	7870/9040	7.1/9.3

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

Key Response(s)	Dose of Filgotinib (mg/kg)	AUC(0-tlast) <sup>a,d</sup> (ng·h/mL) (M/F)	Cmax <sup>a</sup> (ng/mL) (M/F)	Exposure Margin <sup>b</sup> (M/F)
<b>Clin signs:</b> Poor condition (hunched posture, piloerection, hypoactivity, partially closed eyes, thin appearance) in 1 male, salivation. Ptyalism, ↓ BW gain. <b>Clin path:</b> ↓ WBC (lymphocytes, eosinophils, basophils), ↓ red cell mass, ↓retics and APTT (M only). ↑ phosphorus, triglycerides, ALP and bilirubin. <b>OW:</b> ↓ testes. <b>Microscopic:</b> Testicular tubular degeneration, ↓ sperm in epididymides, ameloblast degeneration and malformed enamel in incisors.	180	101,000/150,000	10,800/12,000	22.7/33.7
13-Week Juvenile Toxicity Study in Rats With 13-Week Recovery Phase (50/sex/dose)				
No noteworthy findings	2	1230/1330	286/464	0.3/0.3
<b>Microscopic:</b> ↓ cellularity of bone marrow <b>Immunophenotyping:</b> ↓ NK cells - reversible <b>Clin path:</b> ↓ lymphocyte count and white blood cell count – reversible <b>OW:</b> ↓ spleen weight <b>Microscopic:</b> ↓ cellularity of bone marrow – reversible <b>Immunophenotyping:</b> ↓ NK cells, T cells, helper T cells, and cytotoxic T cells - reversible	6	4150/4260	1170/1250	0.9/1.0
	20 (NOAEL)	14,500/17,200	5010/4940	3.3/3.9

MTD = Maximum Tolerated Dose.

NOEL = No Observed Effect Level.

NOAEL = No Observed Adverse Effect Level.

LOAEL = Lowest Observed Adverse Effect Level (defined as the dose immediately above the NOAEL dose).

a In repeat-dose studies, AUC and Cmax values indicate mean serum concentrations. Reported values were obtained near termination, or as specified.

b Exposure margins were calculated based on an estimated clinical AUCtau of 4455 ng·h/mL for a 200 mg dose of filgotinib (m2.7.2). Not calculated for studies in which exposure was not measured.

c AUC<sub>0-t</sub> used in this study.

d AUC<sub>0-tlast</sub> is equivalent to AUC<sub>0-24</sub> unless where noted.

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

表 4 主要な所見と GS-829845 曝露量

Key Response(s)	Dose of GS-829845 (mg/kg)	AUC(0-tlast) <sup>a,d</sup> (ng·h/mL) (M/F)	Cmax <sup>a</sup> (ng/mL) (M/F)	Exposure Margin <sup>b</sup> (M/F)
<b>Safety Pharmacology Studies</b>				
<u>Respiratory Study in Rats (8 males/dose)</u>				
No noteworthy findings	40	ND	ND	N/A
No noteworthy findings	100	ND	ND	N/A
No noteworthy findings	180	ND	ND	N/A
<u>Cardiovascular Study in Telemetered Beagle Dogs (3/sex/dose)</u>				
No noteworthy findings	25	181,000/179,000	16,500/16,100	2.5/2.5
No noteworthy findings	50	208,000/354,000	16,400/25,100	2.9/4.9
↑ heart rate (+41 to 52 bpm), ↓ bp (-4 to 25 mmHg)	100	314,000/373,000	24,400/29,400	4.3/5.1
<u>CNS (Irwin) Study in Rats (8 males/dose)</u>				
No noteworthy findings	40	ND	ND	N/A
No noteworthy findings	100	ND	ND	N/A
No noteworthy findings	180	ND	ND	N/A
<b>Repeat-Dose Toxicity Studies</b>				
4-week toxicity study in rats with 2-week recovery period (10/sex/dose [main study], 5/sex/dose [recovery])				
<b>Clin path:</b> Reversible ↓ lymphocytes.	20	31,500/33,400	5930/9170	0.4/0.5
<b>Clin signs:</b> ↓ BW gain. <b>Clin path:</b> Reversible ↓ WBC (lymphocytes), platelets. <b>Organ wts:</b> Reversible ↓ spleen, thymus.	60 (NOAEL)	170,000/150,000	22,800/20,400	2.3/2.1
<b>Clin signs:</b> ↓ BW gain, ↑ FC. <b>Clin path:</b> ↓ WBC (lymphocytes, eosinophils; partially reversible). Reversible ↓ platelets and ↑ fibrinogen. Reversible ↑ bilirubin, cholesterol, triglyceride, phospholipid. <b>Organ wts:</b> Reversible ↓ spleen, thymus. <b>Microscopics:</b> Partially reversible lymphoid atrophy (spleen, thymus, LNs, Peyer's patches). Reversible myeloid atrophy of bone marrow.	180	430,000/487,000	42,900/32,400	5.9/6.7

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

Key Response(s)	Dose of GS-829845 (mg/kg)	AUC(0-tlast) <sup>a,d</sup> (ng·h/mL) (M/F)	Cmax <sup>a</sup> (ng/mL) (M/F)	Exposure Margin <sup>b</sup> (M/F)
<u>13-week toxicity study in rats with 8-week recovery (10/sex/dose [main study], 6/sex/dose [recovery])</u>				
<b>Clin path:</b> Reversible ↓ WBC (lymphocytes, [T lymphocytes, cytotoxic T cells]). <b>OW:</b> Reversible ↓ spleen. <b>Microscopic:</b> Reversible ↓ cellularity/lymphoid atrophy of lymphoid tissues, ↑ adipose cells in bone marrow, ↑ hemosiderin pigment in spleen.	60	89,800/126,000	8390/18,000	1.2/1.7
<b>Clin signs:</b> Hypersalivation. ↓ BW (M), ↓ BWG. <b>Clin path:</b> Reversible ↓ WBC (lymphocytes [T lymphocytes, cytotoxic T cells]), ↓ PT. Reversible ↑ AST, ALP, ↓ BUN, creatinine (F only). <b>OW:</b> Reversible ↓ spleen, thymus. <b>Microscopic:</b> Reversible ↓ cellularity/lymphoid atrophy of lymphoid tissues, ↑ adipose cells in bone marrow, ↑ hemosiderin pigment in spleen, ↑ apoptosis in exocrine pancreas, vacuolation adrenal gland.	180 (NOAEL)	289,000/384,000	23,000/26,500	4.0/5.3
<u>26-week toxicity study in rats (20/sex/dose)</u>				
<b>Clin signs:</b> Ptyalism and hunched posture/piloerection. <b>Clin path:</b> ↓ WBC (lymphocytes [all subsets and NK cells], eosinophils, basophils). <b>OW:</b> ↓ spleen. <b>Microscopic:</b> ↓germinal centers in lymph nodes.	75	186,000/183,000	24,700/22,600	2.6/2.5
<b>Clin signs:</b> Ptyalism and hunched posture/piloerection. ↓ BW gain, ↓ FC. <b>Clin path:</b> ↓ WBC (lymphocytes [all subsets and NK cells], eosinophils, basophils). ↑ ALP. <b>Urinalysis:</b> Calcium oxalate in urine. <b>OW:</b> ↓ spleen. <b>Microscopic:</b> ↓germinal centers in lymph nodes, ↓ splenic PALS, ↓ inflammatory cell foci in prostate and liver, ↑ adipose in bone marrow.	150 (NOAEL)	404,000/512,000	48,300/48,700	5.6/7.1
<u>Preliminary juvenile toxicity study in rats (9/sex/dose)</u>				
<b>Clin signs:</b> ↓ BW gain. <b>Clin path:</b> ↓ WBC (lymphocytes), ↑ ALP.	60 (NOAEL)	79,500/92,500	18,000/15,500	1.1/1.3
<b>Clin signs:</b> ↓ BW gain. <b>Clin path:</b> ↓ WBC (lymphocytes). ↑ ALP, ↑ albumin and ↓ Cl <sup>-</sup> .	180	269,000/312,000	25,300/35,300	3.7/4.3

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

Key Response(s)	Dose of GS-829845 (mg/kg)	AUC(0-tlast) <sup>a,d</sup> (ng·h/mL) (M/F)	Cmax <sup>a</sup> (ng/mL) (M/F)	Exposure Margin <sup>b</sup> (M/F)
<u>13-Week toxicity study in dogs with an 8-week recovery (4/sex/dose[main study], 2/sex/dose [recovery])</u>				
<b>Clin path:</b> Reversible ↓ red cell mass.	20	159,000/131,000	14,100/11,400	2.2/1.8
<b>Clin signs:</b> Salivation, diarrhea. Cutaneous papillomas. <b>Clin path:</b> Reversible ↓ WBC (lymphocytes [T helper, cytotoxic T cells], eosinophils, red cell mass, ↑ fibrinogen, ↓ phosphorus). <b>Microscopic:</b> Lymphoid atrophy, ↓ cellularity mesenteric LN and thymus with ↑ hematopoietic foci and congestion in spleen. Germ cell degeneration, multinucleated spermatid giant cells. ↑ lymphocytic inflammation in prostate. All microscopic findings reversible.	50 (NOAEL)	533,000/322,000	32,900/23,100	7.3/4.4
<u>26-Week toxicity study in dogs (5/sex/dose)</u>				
<b>Clin signs:</b> Gingival bleeding, cutaneous lesions, ptyalism. <b>Clin path:</b> ↓ lymphocytes (T helper, cytotoxic T cells, activated lymphocytes), basophils, eosinophils. <b>Microscopic:</b> ↓ germinal center development in mesenteric LN and GALT, extramedullary hematopoiesis.	20/15 <sup>c</sup>	103,000/100000	9180/9750	1.4/1.4
<b>Clin signs:</b> Mortality (2M, GI inflammation/ulceration, lymphoid atrophy, pulmonary inflammation). Gingival bleeding, cutaneous lesions, ptyalism. <b>Clin path:</b> ↓ lymphocytes (T helper, cytotoxic T cells, activated lymphocytes), basophils, eosinophils. <b>Microscopic:</b> ↓ germinal center development in mesenteric LN and GALT, extramedullary hematopoiesis. Ovarian luteal cyst.	40/20/30 <sup>c</sup> (NOAEL)	240,000/190,000	18,300/15,500	3.3/2.6
<u>39-Week toxicity study in dogs (5/sex/dose)</u>				
<b>Clin path:</b> ↓ WBC (lymphocytes [T helper, activated lymphocytes,], basophils, eosinophils). <b>Microscopic:</b> ↓ germinal center development in mesenteric LN, GALT and spleen. Pigment in Kupffer cells, spleen, extramedullary hematopoiesis. Alveolar inflammation.	20/15 <sup>c</sup> (NOAEL M)	108,000/140,000	9960/11,200	1.5/1.9

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

Key Response(s)	Dose of GS-829845 (mg/kg)	AUC(0-tlast) <sup>a,d</sup> (ng·h/mL) (M/F)	Cmax <sup>a</sup> (ng/mL) (M/F)	Exposure Margin <sup>b</sup> (M/F)
<b>Clin signs:</b> Mortality (2M, generalized demodicosis). Skin lesions (demodectic mange). Ptyalism. <b>Clin path:</b> ↓ WBC (lymphocytes [T helper, cytotoxic T cells, activated lymphocytes], basophils, eosinophils). <b>Microscopic:</b> ↓ germinal center development in mesenteric LN, GALT and spleen, lymphoid atrophy in mesenteric LN, GALT. Pigment in Kupffer cells, spleen, extramedullary hematopoiesis. Cutaneous inflammation associated with mange. Alveolar inflammation.	40/20/30 <sup>c</sup> (NOAEL F)	224,000/270,000	16,500/20,900	3.1/3.7
<b>Other Studies</b>				
26-Week food effect study in dogs (2/sex/dose)				
<b>Clin signs:</b> Red gum discharge, wart-like nodule, liquid feces. <b>Clin path:</b> ↓ WBC (lymphocytes, eosinophils). <b>Microscopic:</b> ↓ germinal center development in mesenteric LN, GALT and spleen.	40 (fasted)	415,000/520,000	25,700/30,400	5.7/7.2
<b>Clin signs:</b> Red gum discharge, liquid feces. <b>Clin path:</b> ↓ WBC (lymphocytes, eosinophils). <b>Microscopic:</b> ↓ germinal center development in mesenteric LN, GALT and spleen.	40 (fed)	311,000/389,000	19,900/27,000	4.3/5.4
4-Week toxicity study in rats with a 2-week recovery (10/sex/dose [main study], 5/sex/dose [recovery])				
No noteworthy findings	20	31,500/33,400	5930/9170	0.4/0.5
<b>Clin signs:</b> ↓ BW gain. <b>Clin path:</b> ↓ WBC (lymphocytes), ↓ platelets. <b>OW:</b> ↓ spleen, thymus.	60 (NOAEL)	170,000/150,000	22,800/20,400	2.3/2.1
<b>Clin signs:</b> ↓ BW gain, ↑ FC. <b>Clin path:</b> ↓ WBC (lymphocytes, eosinophils), ↓ platelets, fibrinogen. ↑ triglycerides, cholesterol, bilirubin, phospholipids. <b>OW:</b> ↓ spleen, thymus. <b>Microscopic:</b> Lymphoid atrophy (thymus, spleen, LNs, Peyer's patches), myeloid atrophy in bone marrow. ↑ apoptosis in exocrine pancreas.	180	430,000/487,000	42,900/32,400	5.9/6.7
4-week toxicity study in dogs (2M/dose [Group 1], 3M/dose [Group 2, 3])				
<b>Clin signs:</b> Salivation/head shaking. <b>OW:</b> ↓ thymus. <b>Microscopic:</b> Lymphoid atrophy, epithelial cyst (thymus).	10	63,800	4720	0.9
<b>Clin signs:</b> Salivation/head shaking. <b>OW:</b> ↓ thymus. <b>Microscopic:</b> Lymphoid atrophy, epithelial cyst (thymus).	25	157,000	9710	2.2

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

Key Response(s)	Dose of GS-829845 (mg/kg)	AUC(0-tlast) <sup>a,d</sup> (ng·h/mL) (M/F)	Cmax <sup>a</sup> (ng/mL) (M/F)	Exposure Margin <sup>b</sup> (M/F)
<b>Clin signs:</b> Salivation/head shaking. <b>Clin path:</b> ↓ WBC (lymphocytes, neutrophils, eosinophils), retics. ↑ AST. <b>OW:</b> ↓ thymus. <b>Microscopic:</b> Lymphoid atrophy (thymus, spleen), epithelial cyst (thymus). Germ cell degeneration.	50	441,000	29,600	6.1
<b>Carcinogenicity</b>				
<u>26-Week Carcinogenicity Study in CB6F1-TgrasH2 Mice (25/sex/dose)</u>				
No noteworthy findings	150	175,000/205,000	49,700/48,200	2.4/2.8
No noteworthy findings	500	440,000/698,000	78,300/82,300	6.1/9.6
<u>2-Year Carcinogenicity Study in Rats (60-70/sex/dose)</u>				
No noteworthy findings	25	44,700 <sup>e</sup> /42,600 <sup>e</sup>	8630/8090	0.6/0.6
No neoplastic findings. <b>Microscopic:</b> Increased brown pigment in renal tubular cells, increased lymphoid atrophy and sinusoidal red blood cells in mesenteric lymph node	75	128,000 <sup>e</sup> /147,000 <sup>e</sup>	18,000/20,700	1.8/2.0
<b>Developmental and Reproductive Toxicity Studies</b>				
<u>Embryo-Fetal Development Study in Rats (22 females/dose)</u>				
Visceral and skeletal malformations/variations.	60 (LOAEL, fetal)	120,000	18,600	1.7
<b>Maternal:</b> ↓ BW and BW gain. <b>Fetal:</b> Visceral variations and skeletal malformations/variations.	180 (NOAEL, maternal)	366,000	34,800	5.0
<u>Embryo-Fetal Development Study in Rabbits (22 females/dose)</u>				
<b>Maternal:</b> ↓ fecal output. Abortion. <b>Fetal:</b> Skeletal malformations.	60 (LOAEL fetal NOAEL, maternal)	137,000	22,400	1.9
<b>Maternal:</b> Mortality. Adverse clinical signs, ↓ fecal output, ↓ BW, FC. Abortion. <b>Fetal:</b> ↑ late resorptions, ↓ viable fetuses, fetal wts, skeletal malformations.	150	840,000	69,100	11.6
<u>Fertility and Early Embryonic Development Study in Male Rats (20/dose)</u>				
<b>Serum hormones:</b> ↑ testosterone. <b>OW:</b> ↓ seminal vesicles. <b>Microscopic:</b> ↓ secretory content seminal vesicles.	60	ND	ND	N/A
<b>Serum hormones:</b> ↑ testosterone. <b>OW:</b> ↓ seminal vesicle, epididymides. <b>Microscopic:</b> ↓ secretory content seminal vesicles.	180 (NOAEL)	ND	ND	N/A
<u>Fertility and Early Embryonic Development Study in Female Rats (20 /dose)</u>				
No noteworthy findings.	60	ND	ND	N/A
↑ post-implantation loss, early and late resorptions.	180 (NOAEL)	ND	ND	N/A

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

Key Response(s)	Dose of GS-829845 (mg/kg)	AUC(0-tlast) <sup>a,d</sup> (ng•h/mL) (M/F)	Cmax <sup>a</sup> (ng/mL) (M/F)	Exposure Margin <sup>b</sup> (M/F)
<u>Peri- and Postnatal Development Study in Rats (25/sex/dose)</u>				
No noteworthy findings	10	12,300	3970	0.2
No noteworthy findings	30 (NOAEL)	48,000	9990	0.7
<u>13-Week Juvenile Toxicity Study in Rats With 13-Week Recovery Phase (50/sex/dose)</u>				
<b>Clin path:</b> ↓ lymphocyte count and white blood cell count- reversible <b>OW:</b> ↓ spleen weight (F) <b>Microscopic:</b> ↓ cellularity of bone marrow – reversible <b>Immunophenotyping:</b> ↓ NK cells, T cells, helper T cells, and cytotoxic T cells - reversible	30	71,800/75,200	9970/13,400	1.0/1.0
<b>Clin path:</b> ↓ lymphocyte count and white blood cell count- reversible <b>OW:</b> ↓ spleen weight <b>Microscopic:</b> ↓ cellularity of bone marrow – reversible <b>Immunophenotyping:</b> ↓ NK cells, T cells, helper T cells, and cytotoxic T cells - reversible	90 (NOAEL)	250,000/225,000	26,100/26,000	3.4/3.1

MTD = Maximum Tolerated Dose.

NOEL = No Observed Effect Level.

NOAEL = No Observed Adverse Effect Level.

LOAEL = Lowest Observed Adverse Effect Level (defined as the dose immediately above the NOAEL dose).

- a In repeat-dose studies, AUC and Cmax values indicate mean plasma or serum concentrations. Reported values were obtained near termination, or as specified.
- b Exposure margins were calculated based on an estimated clinical AUCtau of 72,600 ng•h/mL for a 200 mg dose of filgotinib (m2.7.2).
- c Due to toxicity, dose level lowered during the study. In some cases dose level was subsequently increased due to good tolerability at the reduced dose level.
- d AUC<sub>0-24</sub> is equivalent to AUC<sub>0-tlast</sub> except where noted.
- e AUC<sub>0-t</sub> used in this study.

### 4.9.2 標的臓器作用

総合的な毒性試験は、フィルゴチニブとヒトにおけるフィルゴチニブの主要代謝物である GS-829845 の両方について実施した。試験としては、ラットにおける最長 26 週間の経口投与毒性試験、イヌにおける 39 週間経口投与毒性試験及び特定の曝露量での 39 週間経口投与毒性試験、in vitro 及び in vivo での遺伝毒性試験、ラット及びウサギにおける生殖発生毒性試験を GLP 適用下で実施した。その他にも、光毒性試験並びにラット幼若毒性試験の用量設定試験及び本試験、ラットの 2 年間経口がん原性試験及びトランスジェニック (TgrasH2) マウスの 6 カ月間がん原性試験を実施した。フィルゴチニブの主な影響は、リンパ系の器官や組織 (JAK1 阻害により想定される薬理作用)、ラットの良性ライディッヒ細胞腫を含む精巣、ラットの切歯 (成人 RA 患者集団への外挿性はないと考えられる)、及び胚・胎児に対する影響であった。GS-829845 は、リンパ器官及び組織並びに胚・胎児へはフィルゴチニブと同様の影響を示したが、他の標的器官には影響を及ぼさなかった。

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

---

#### 4.9.2.1 リンパ器官及び組織への影響

ラットとイヌにおける全ての反復投与毒性試験で、リンパ系の細胞及び組織に対するフィルゴチニブに関連した影響が、ほぼ全ての投与用量で認められた。反復投与毒性試験で最も普遍的にみられた変化は、白血球数、T 細胞（総細胞、ヘルパー細胞、細胞傷害性細胞）数及び NK 細胞数の減少、リンパ組織の細胞密度低下及びリンパ球枯渇、リンパ器官の重量減少などであった。加えて、寄生虫感染 (*Demodex spp.*) に対する感受性の増強が認められた試験 (CTD 2.6.7.7.8 項、[GLPG0634-TX-029](#)) もあった。これらの変化は JAK1 阻害と符合するものであり、フィルゴチニブのターゲット作用によるものと考えられた。これらの所見は十分な休薬期間（例えば 8 週間）により、回復性がみられた。

#### 4.9.2.2 雄生殖器への影響

マウスにおける最長 4 週間、ラットにおける最長 26 週間、イヌにおける最長 39 週間の反復投与試験では、精巣の生殖細胞層にフィルゴチニブに関連した所見が認められた。所見はいずれの動物種においても同様であった。それぞれの NOAEL における曝露量に基づくと、これらの所見に対して最も感受性が高い動物種はイヌであった。[GS-829845](#) については、いずれの投与用量、投与期間で経口投与しても、雄生殖器への影響はみられなかった。

低用量（ヒトの曝露量の約 2~3 倍）では、精巣の軽微又は軽度な病理組織所見（生殖細胞の枯渇、生殖細胞の変性、精細管の空胞化）及び精巣上体での関連する所見（精子量減少、細胞片の増加）がみられた。これらの低用量での変化は、血中ホルモン濃度、精子検査パラメータ及び受胎能にフィルゴチニブ投与による影響が認められなかたこと（雄ラットでのみ評価）に示されるように機能的相関はなかった。これらの変化は、いずれの動物種、投与期間の試験においても同様であった。13 週間から 39 週間への期間の延長によつても、所見の発現頻度及び重症度の増強はみられなかた。これは、より長期間の投与によつても所見が進行しないことを示すものである。これらの所見が認められた曝露量及び所見の重症度においては、所見は完全に回復した。これらの影響について最も高感度の NOAEL での AUC<sub>0-24</sub> は、イヌの 39 週間投与毒性試験における 12,100 ng·h/mL で (CTD 2.6.7.15.1 項、[GLPG0634-TX-039](#))、ヒト 200 mg 投与時の曝露量に対する曝露量比は 2.7 である。

フィルゴチニブの投与量の増加とともに病理組織所見はより重度となり、一部の動物では、生殖細胞の枯渇、生殖細胞の変性及び精細管の空胞化が中等度又はそれ以上の重症度に達した。さらに、著しい高曝露量では、ライディッヒ細胞が影響を受ける可能性もあつた。一旦、所見が中等度又はそれ以上の重症度に達すると、特に精子検査パラメータ及び血中ホルモン濃度において、更なる変化が認められる。高用量のフィルゴチニブでは、ラットとイヌの両方で、精子数、形態学的に正常な精子数及び運動性を有する精子の割合の減少が認められた。データに変動はあつたものの、いずれの投与用量においてもイヌのテストステロン及び卵胞刺激ホルモン (FSH) レベルに変化は認められなかつた。他のホルモンについては、イヌでは評価しなかつた。高用量 (40,500 ng·h/mL 以上の曝露量) のラットでは、テストステロンの軽度な増加とともに、FSH と LH の明らかな増加 (26 週間投与試験でのみ、CTD 2.6.7.7.4 項、[GLPG0634-TX-027](#)) が認められた。

雄ラットの受胎能試験 (CTD 2.6.7.12.2 項、[GLPG0634-TX-024](#)) では、30 mg/kg/日投与により、

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

---

上記の同等の病理組織所見が軽微から軽度にみられた。また、60 mg/kg/日投与では、精巣の器官重量減少とともに病理組織所見の重度化がみられた。いずれの投与用量においても、フィルゴチニブは交尾行動（交尾痕、交尾率、交尾までの期間）に影響を及ぼさなかった。しかしながら、60 mg/kg/日投与では、妊娠した雌は1/20例のみであった。動物の妊娠状態は正常で、開腹パラメータに影響は認められなかった。60 mg/kg/日投与後、9週間休薬させた雄では、一部の動物では部分的な回復しかみられなかつたが、交尾率及び受胎率は対照群と同等で回復傾向がみられた。

全体的にみて、精巣における軽微から軽度な生殖細胞の変性又は枯渇を主体とした同様の所見が、いずれの動物種においても低投与量から認められた。最も感受性の高い動物種であるイヌのNOAELにおける曝露量を、ヒトにおける200 mg投与時の曝露量と比較すると、曝露量比は2.7であった。曝露量の増加に伴い、精子に機能的影響が認められるようになり、機能的影響に関連した最も低い曝露量比は、イヌの39週間投与試験における曝露量比の5倍であった（CTD 2.6.7.7.8項、[GLPG0634-TX-029](#)）。いずれの動物種においても、雄の生殖器系に対するフィルゴチニブの影響は、7～9倍の曝露量比を超えるまで回復性であった。

#### 4.9.2.3 生殖発生毒性

フィルゴチニブの胚・胎児発生への影響は、ラット（CTD 2.6.7.13.1項、[GLPG0634-TX-016](#)）及びウサギ（CTD 2.6.7.13.2項、[GLPG0634-TX-019](#)）の各試験で評価した。ラット、ウサギとも、いずれの投与用量においても母動物毒性は認められなかつた。各試験における高用量（ラットでは100 mg/kg/日、ウサギでは60 mg/kg/日）では、生存胎児数の減少及び胎児体重の減少とともに早期及び後期吸収数胚数の増加が認められた。ラット、ウサギの各試験では、いずれの用量でも胎児の変異及び奇形が認められ、用量依存的に発現頻度が増加した。胎児の変異や奇形は主に骨格でみられた。次世代の発生に関するNOAELはいずれの動物種においても求められなかつた。低用量における曝露量は、ラットで17,200 ng·h/mL（曝露量比：3.9）、ウサギで9650 ng·h/mL（曝露量比：2.2）であった。

同じラットとウサギにおける胚・胎児発生に関する試験で、GS-829845についても同様に評価した。ウサギでは母動物毒性が高用量（150 mg/kg/日）でみられ、個体によっては流産に至つた。フィルゴチニブと同様に、ラット、ウサギとも、投与した全ての用量で、胎児の変異と奇形（主に骨格）が認められ、用量依存的に発現頻度が増加した。最も普遍的にみられた異常は、ラットでは“肋骨の湾曲”、ウサギでは（関連する肋骨異常の有無にかかわらず）“椎体の異常”であった。次世代の発生に関するNOAELはいずれの動物種においても求められなかつた。低用量における曝露量は、ラットで120,000 ng·h/mL（曝露量比：1.7）、ウサギで137,000 ng·h/mL（曝露量比：1.9）であった。

フィルゴチニブとGS-829845が胚・胎児発生に及ぼす影響の機序は明らかにされていない。高用量のフィルゴチニブは、細胞周期に関連する遺伝子の発現に変化をもたらし（CTD 2.6.7.17.2項、[GLPG0634-TX-020](#)）、その結果、理論的には胚・胎児発生に影響を及ぼし得ると考えられる。フィルゴチニブ投与はまた、ラットのホルモン調節にも影響を及ぼし（上記4.9.2.2項参照）、これも胚・胎児発生に影響を与える可能性が考えられる。さらに、トファシチニブ<sup>[5]</sup>及びバリシチニブ<sup>[6]</sup>を含む他のJAK阻害剤でも、投与用量の違いこそあれ、フィルゴチニブでみられたのと同様の骨格に対する発生上の影響が報告されている。したがつて、胚・胎児でみられた所見は胚・胎児発生におけるJAK阻害の結果である可能性が示唆される。

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

---

#### 4.9.2.4 ラットにおける切歯への影響

ラットにおける 26 週間投与毒性試験 (CTD 2.6.7.7.4 項、[GLPG0634-TX-027](#)) では、フィルゴチニブに関連した変化がラットの切歯で認められた。臼歯（下顎切歯に隣接する臼歯）には病変はみられなかった。この所見はイヌでは認められなかった。

フィルゴチニブ 100 mg/kg/日投与により、雌雄ラットの切歯に軽度から重度のエナメル芽細胞の変性／喪失／形成不全がみられた。エナメル芽細胞の変性は概して、時として異所性で（例えばエナメル質間質内）変形したエナメル質（一般的な規則的に織り交わる格子配列を欠く球状マトリックス）を伴った。100 mg/kg/日を投与した雌 1 例で歯が骨折しやすくなっていたように、これらの病変は、絶えず成長している切歯に影響を及ぼし、骨折しやすくなることから、ラットにおいては毒性変化と判断された。加えて、フィルゴチニブを 45 又は 100 mg/kg/日投与した動物では、線条と呼ばれる下顎歯エナメル質のより微妙な変化が用量依存的な発生頻度及び重症度でみられた。しかしながら、線条に隣接するエナメル質は適切な形態を保っており、この所見は毒性変化とはみなさなかった。20 mg/kg/日投与では、切歯にフィルゴチニブに関連した病変は認められなかった。切歯への影響に関する NOAEL は 20 mg/kg/日と考えられた。当該用量における AUC<sub>0-24</sub>（雌雄合算）は 19,850 ng·h/mL で、これは曝露量比 4.5 に相当した。

幼若ラット毒性試験 (CTD 2.6.7.15.2 項、[TX-417-2022](#)) における歯の評価では、生後 14 日からの 20 mg/kg/日投与によっても、生後 92 日又は 183 日まで歯に変化は認められなかった。この試験の生殖能検査においては、生殖発生の指標への影響が示唆されたことから、より高用量での評価は行わなかった。20 mg/kg/日投与における生後 91 日の雌雄合算による AUC<sub>0-24</sub> は 15,800 ng·h/mL で、これは曝露量比 3.5 に相当する。

ラットにおける切歯の所見は、高用量のフィルゴチニブがエナメル質の発達に悪影響を及ぼす可能性があることを示唆するものである。ヒトとは異なり、ラットの切歯は一生涯成長し続け、絶えず新しいエナメルを堆積させている。これらの継続的に成長する歯は、フィルゴチニブ投与による影響により、エナメル芽細胞を変化させ、エナメル質の線条及び最終的には変形したエナメル質を生じさせた。歯の形成が完了し、新しいエナメル質が形成されていないイヌの試験では、歯への影響は認められなかった。ヒトでは、第二生歯が終了するとエナメル質の形成は完了し、これは一般に 10 代後半に起こる。したがって、成人の RA 患者集団の歯は、フィルゴチニブ及び GS-829845 による影響がみられず、継続的に成長することのないラットの臼歯により似ていると思われる。

#### 4.9.2.5 良性ライディッヒ細胞腫

フィルゴチニブは、CB6F1-TgrasH2 マウスの 26 週間試験（最大曝露量比：雄で 12.4、雌で 13.9）で、がん原性を示さなかった。Sprague-Dawley ラットの 2 年間試験で、フィルゴチニブは高用量の 45 mg/kg/日で良性ライディッヒ細胞腫の発生頻度の増加と初発時期の早期化がみられたが、5 及び 15 mg/kg/日投与では認められなかった。男性における 1 日 1 回 200 mg 投与時の AUC (4455 ng·h/mL) に基づくと、15 mg/kg/日における曝露量比は 1.6 であった。

ライディッヒ細胞腫は、類薬であるトファシチニブでも認められており<sup>[3]</sup>、プロラクチンシグナル伝達における JAK2 特異的阻害というラット特異的な機序によるものであることが示唆されている。フィルゴチニブは JAK2 以上に JAK1 に選択的であり、フィルゴチニブ投与によっても

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

---

ラットのプロラクチンに変化は認められない (GLPG0634-TX-011)。しかし、13 週試験 (GLPG0634-TX-011) では 180 mg/kg/日投与により、26 週試験 (GLPG0634-TX-027) では 45 及び 100 mg/kg/日投与により LH の増加が認められた。LH 増加は、多くの化合物でみられているラットのライディッヒ細胞腫の増加との関連がみられる[4]。GS-829845 のラット 26 週間試験では、いずれの用量においても LH の増加は認められず、ライディッヒ細胞腫の増加も認められなかった。ラットのライディッヒ細胞は、ヒトのライディッヒ細胞と比較して LH 受容体数が多く、LH に対する受容体の感受性が高い等の多くの生理学的理由から、ヒト細胞よりも LH の変化に対してかなり感受性が高いことが実証されている。良性ライディッヒ細胞腫は、ヒトとの関連性が低いと考えられている[4]。

GS-829845 は、ヒトの臨床用量における曝露量を超える投与用量で実施した CB6F1-TgrasH2 マウスの 26 週間試験 (曝露量比 : 雄で 6.1、雌で 9.6) 及び Sprague-Dawley ラットの 2 年間試験 (曝露量比 : 雄で 1.8、雌で 2.0) でがん原性は認められなかった。

## 5 総括及び結論

### 5.1 添付文書における文章の適性化

予定されているフィルゴチニブの添付文書には、非臨床毒性試験に関する情報が反映されている。非臨床試験の所見から、フィルゴチニブにおいて考慮すべきと考えられる重要な安全上のポイントは以下の 5 項目である：(1) リンパ系器官及び組織への影響の可能性、(2) 雄生殖器への影響の可能性、(3) 胎児致死及び催奇形性の可能性、(4) 歯への影響の可能性、(5) ライディッヒ細胞腫の誘発の可能性。

これらの可能性のある懸念に関して、以下の点について考慮する必要があると考えられる。

- (1) ラット及びイヌにおける全ての反復投与試験のほぼ全ての投与用量で、リンパ系の器官及び組織に対してフィルゴチニブ関連の影響が認められた。反復投与試験において最も普遍的にみられた変化には、白血球数、T 細胞（総細胞、ヘルパー細胞、細胞傷害性細胞）数、NK 細胞数の減少、リンパ組織の細胞密度低下及びリンパ球枯渇、リンパ器官の重量減少などであった。加えて、寄生虫感染 (*Demodex spp.*) に対する感受性の増強が認められた試験もあった。これらの変化は JAK1 阻害と符合するものであり、フィルゴチニブのターゲット作用によるものと考えられた。これらの所見は十分な休薬期間（例えば 8 週間）により、回復性がみられた。同様の変化は GS-829845 でも認められた。これらの変化はターゲット効果と考えられ、臨床試験で評価した。
- (2) フィルゴチニブの反復投与試験で雄生殖器の変化が確認されている。一方、GS-829845 はいずれの投与用量においても、雄生殖器に影響を及ぼさなかった。主な所見は、精巣の軽微又は軽度な（すなわちグレード 1 又は 2）病理組織所見（生殖細胞の枯渇、生殖細胞の変性、精細管の空胞化）及び精巣上体での関連する所見（精子量減少、細胞片の増加）であった。低用量（最も感受性が高いイヌでは、ヒト 200 mg 投与時の曝露量の 5 倍以下）では、これらの変化は雄の受胎能と機能的な相関関係はみられず、フィルゴチニブの休薬期間終了時には回復性がみられた。投与用量の増加に伴い（ヒト 200 mg 投与時の曝露量の 5 倍以上）、変化は重症度が増し、高用量では血中ホルモン濃度、精子検査パラメータ及び雄受胎能にフィルゴチニブ投与による機能的変化が認められた。さらに高用量（ヒト 200 mg 投与時の曝露量の 7~9 倍）では、認められた変化は必ずしも回復しなかった。これらのフィルゴチニブによる変化をさらに明確にし、安全性を保証するために、男性で臨床的に評価した。
- (3) フィルゴチニブと GS-829845 の生殖発生試験では、着床後の胚損失並びに胎児の変異及び奇形が認められた。奇形は主に骨格におけるものであり、他の臓器はより高い投与量で影響がみられた。着床後の胚損失は高用量（曝露量比：ラットで 13.8、ウサギで 24.7）でのみ認められたが、胎児の変異と奇形は全ての投与量（曝露量比：ラットで 3.9、ウサギで 2.2）でみられた。乳汁中のフィルゴチニブ濃度の測定は実施していないが、母動物がフィルゴチニブに曝露された出生児の血漿中にフィルゴチニブが検出され、乳汁を介した移行が明らかになった。胚・胎児への影響は JAK 阻害剤では特異なことではなく、これらのリスクは患者に適切に伝えられる必要がある。
- (4) ラットの 26 週間投与試験において、切歯のエナメル質への影響が、フィルゴチニブの 45 及び 100 mg/kg/日投与（曝露量比：それぞれ 9 及び 21）によりみられ、100 mg/kg/日投与では

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

---

エナメル芽細胞の変性／喪失／形成不全が認められたが、GS-829845 ではいずれの投与量においてもみられなかった。切歯に隣接する臼歯には病変はみられなかった。幼若動物試験では、雄で 3.3、雌で 3.9 の曝露量比においても、歯にフィルゴチニブ及び GS-829845 に関連した変化は認められなかった。ヒトとは異なり、ラットの切歯は一生涯成長し続け、絶えず新しいエナメルを堆積させている。ヒトでは、第二生歯が終了するとエナメル質の形成は完了し、これは一般に 10 代後半に起こる。この変化がげつ歯類特性に関連するものであることを考慮すると、フィルゴチニブを服用する RA 患者に重大なリスクをもたらす可能性は低いと考えられる。

- (5) 実験動物のデータは、フィルゴチニブに遺伝毒性がないことを示している。ラットの 2 年間がん原性試験では、良性ライディッヒ細胞腫の発生頻度増加と発生時期早期化が認められた。この変化は、フィルゴチニブ投与後に認められている LH の増加と関連している可能性が高く、ラットはヒトと比べてより感受性が高い<sup>[4]</sup>。このように、ラットにおけるライディッヒ細胞腫の発生は、フィルゴチニブを服用する RA 患者に重大なリスクをもたらす可能性は低いと考えられる。

## 5.2 総括的結論

薬理学的には、フィルゴチニブの RA 治療における使用は、in vitro 及び in vivo の非臨床試験データから科学的に妥当と考える。フィルゴチニブとそのヒト主要代謝物の GS-829845 の薬物動態及び毒性学的プロファイルは、複数の動物種において十分に明らかにされている。以下の検討事項に基づき、非臨床試験は総合的に、フィルゴチニブの有効性と安全性を裏付けていると考える。

フィルゴチニブは、ヤヌスキナーゼ 1 (JAK1) の触媒ドメインに結合する ATP に対する新規の選択性競合阻害剤である。JAK1 は、自然免疫及び獲得免疫に関する複数のサイトカイン、成長因子及びケモカイン受容体の下流にあるシグナル伝達の重要なメディエーターである。異常なサイトカイン受容体シグナル伝達は、RA を含む多くの慢性炎症性疾患に関連している。フィルゴチニブは、JAK1 依存性シグナル伝達の阻害を介してサイトカイン受容体シグナル伝達を阻害することにより、RA における炎症、細胞活性化及び免疫細胞の増殖に関する多くのプロセスを阻害する。

フィルゴチニブのヒトにおける主要代謝物である GS-829845 は、全体的にフィルゴチニブと同様の選択性プロファイルを有するが、フィルゴチニブと比較して JAK1 キナーゼ活性に対する選択性阻害活性が弱い。動物では、GS-829845 はフィルゴチニブの投与後に生成されるが、その量はヒトと同程度ではない。ヒトでみられた GS-829845 の曝露量は、非臨床試験では GS-829845 の単独投与又はフィルゴチニブとの併用投与により到達できた。フィルゴチニブ活性代謝物の有効性及び安全性への影響を考慮すると、薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験を含む非臨床試験においては、フィルゴチニブ及び GS-829845 の両方が評価されたと言える。

フィルゴチニブの吸收は良好で、毒性評価に用いた動物種において経口投与により十分な曝露量が得られる。フィルゴチニブは、主にカルボキシルエステラーゼ (CES) によるシクロプロピルアミド基の加水分解を経て GS-829845 に代謝される。GS-829845 の曝露量は、いずれの動物種においても、フィルゴチニブ投与後のフィルゴチニブと同等か、それより低かった。対照的に、ヒトにおけるフィルゴチニブ投与後に、GS-829845 の血漿曝露量はフィルゴチニブより 15 倍高かった。その結果、毒性試験においては GS-829845 を別途評価した。

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

---

フィルゴチニブ及び GS-829845 は P-gp 及び BSRP の基質であることが確認された。フィルゴチニブ及び GS-829845 は、in vitro 試験において数  $\mu\text{mol}/\text{L}$  の濃度で OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対して阻害作用を示すことが確認された。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）。

安全性薬理試験において、フィルゴチニブ及び GS-829845 による臨床への外挿性のある中枢神経系、心血管系及び呼吸系への影響は認められなかった。マウス、ラット及びイヌにおけるフィルゴチニブの反復経口投与毒性試験においては、主な標的器官はリンパ系組織であり、白血球数、T 細胞（総細胞、ヘルパー細胞、細胞傷害性細胞）数及び NK 細胞数の減少、リンパ組織の細胞密度低下及びリンパ球枯渇が認められた。加えて、寄生虫感染 (*Demodex spp.*) に対する感受性の増強が認められた試験もあった。これらは薬理作用である JAK 阻害から想定されるもので、約 8 週間の休薬期間後に回復性がみられた。

反復投与試験では、それ以上のフィルゴチニブに関連した所見が、評価した全ての動物種の雄生殖器及びラットの切歯で認められた。生殖細胞の枯渇／変性、精巣の精細管空胞化、精巣上体の二次的変化（精子数の減少、細胞片の増加）などの雄生殖器への影響が、ヒト 200 mg 投与時の曝露量の 2.7 倍（最も感受性の高いイヌ）以上の曝露量で認められた。フィルゴチニブの精巣への影響は曝露量の増加とともに発現頻度と重症度の増強が認められたが、動物種によっては曝露量比が 7～9 倍を超えるまでは回復性であった。精巣に対するフィルゴチニブの影響は、投与期間の延長によっても発現頻度や重症度が増強することはなかった。ラット切歯のエナメル質に対するフィルゴチニブの影響が中及び高用量（NOAEL における曝露量比：4.5）でみられ、高用量ではエナメル芽細胞の形成不全及び変性も認められた。これらの歯の変化は、幼若動物試験やイヌの反復投与試験ではみられなかった。ヒトとは異なり、ラットの切歯は生涯を通して成長することから、一般的に 10 代後半に第二生歯が終了してエナメル質の形成が完了するヒトにおいては、新しいエナメル質を継続的に堆積させることは臨床的に重要ではない。

フィルゴチニブと GS-829845 はいずれも、ラットとウサギの胚・胎児発生に関する試験において、胎児の変異と奇形の用量依存的な増加が認められた。ラットにおいては、骨格に影響を及ぼす奇形が全ての投与用量で認められ、フィルゴチニブでは椎骨異常（関連する肋骨異常の有無にかかわらない）及び胸骨異常が、GS-829845 では肋骨の湾曲がみられ、より高用量では他の異常も認められた。同様の傾向がウサギにおいてもみられ、骨格奇形が全ての投与用量で認められ、より高用量ではその他の変化もみられた。胚・胎児発生に関する NOAEL はいずれの動物種においても求められなかった。ラット及びウサギの LOAEL におけるフィルゴチニブ曝露量は、ヒト 200 mg 投与時の曝露量のそれぞれ 3.9 倍及び 2.2 倍であった。

フィルゴチニブ及び GS-829845 は、遺伝毒性試験及び CB6F1-TgrasH2 マウスの 6 カ月間がん原性試験において陰性であった。ラットの 2 年間がん原性試験では、GS-829845 による影響はみられなかつたものの、フィルゴチニブでは良性ライディッヒ細胞腫の発生頻度増加と発生時期早期化が認められた。これは高用量における LH の増加と関連していると推察され、したがってヒトへの外挿性は乏しいと考えられる。

以上のように、フィルゴチニブとヒトでの主要代謝物である GS-829845 の非臨床安全性プロファイルは、複数の動物種（げっ歯類と非げっ歯類）における一連の in vitro 及び in vivo 試験で十分に明らかにされている。得られたデータは、予定されているフィルゴチニブの RA 治療における

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### フィルゴチニブ

---

る使用が、ベネフィット・リスクプロファイルの観点から有益であることを支持している。医療従事者及び患者に提供されるべき非臨床試験に関する情報は、添付文書案等に反映されている。

## 6 参考文献

- 1 Winthrop KL. The Emerging Safety Profile of JAK Inhibitors in Rheumatic Disease. *Nature Reviews Rheumatology* 2017;1-10
- 2 Galien R, Brys R, Van der Aa A, Harrison P, Tassat C. Absence of Effects of Filgotinib on Erythrocytes, CD8+ and NK Cells in Rheumatoid Arthritis Patients Brings Further Evidence for the JAK1 Selectivity of Filgotinib [Abstract 2781]. Presented at: ACR/ARHP Annual Meeting; 2015 November 10; San Francisco, CA.
- 3 Chapin RE, Ball DJ, Radi ZA, Kumpf SW, Koza-Taylor PH, Potter DM, et al. Effects of the Janus Kinase Inhibitor, Tofacitinib, on Testicular Leydig Cell Hyperplasia and Adenoma in Rats, and on Prolactin Signaling in Cultured Primary Rat Leydig Cells. *Toxicol Sci* 2016.
- 4 Cook JC, Klinefelter GR, Hardisty JF, Sharpe RM, Foster PM. Rodent Leydig cell tumorigenesis: a review of the physiology, pathology, mechanisms, and relevance to humans. *Crit Rev Toxicol* 1999;29 (2):169-261.
- 5 XELJANZ®, Pfizer Labs. XELJANZ® (tofacitinib) Tablets, for Oral Use. XELJANZ® XR (tofacitinib) Extended-Release Tablets, for Oral Use. U. S. Prescribing Information. New York, New York. Revised: May. 2018:
- 6 OLUMIANT, Eli Lilly and Company. OLUMIANT (baricitinib) Tablets, for Oral Use. U. S. Prescribing Information. Revised: May. 2018: