フィルゴチニブ

潰瘍性大腸炎

第 2 部 CTD の概要

2.2 緒言

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

頁
略号一覧表 4
1　緒言 5
1.1　化学名及び化学構造 6
1.2　薬理作用 7
1.3　投与経路 8
1.4　効能・効果 8

表目次

頁

表 1　UC 患者におけるフィルゴチニブの有効性及び安全性を支持する臨床試験.....6

略号一覧表

略号	英語	日本語
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
IL	interleukin	インターロイキン
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
LTE	long-term extension	長期継続投与
QD	once daily	1 日 1 回
STAT	signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達兼転写活性化因子
TYK	tyrosine kinase	チロシンキナーゼ
UC	ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎

1　緒言

ギリアド・サイエンシズ株式会社は、ジセレカ®錠 200 mg 及び同 100 mg（一般名：フィルゴチニブマレイン酸塩、フィルムコーティング錠）について、中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎（UC）を有する成人患者の治療薬としての効能を追加するための製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととし、本概要資料を提出する。フィルゴチニブは、UC を含む多くの慢性炎症性疾患に関連するシグナル伝達経路の重要なメディエーターであるヤヌスキナーゼ（JAK）1 に対する新規の阻害剤である。

本申請は、中等症から重症の活動性 UC 患者を対象とした第 2b/3 相試験（GS-US-418-3898 試験）と、進行中の長期継続投与（LTE）試験（GS-US-418-3899 試験）から得られたデータにより支持される。GS-US-418-3898 試験は、中等症から重症の活動性 UC 患者を対象とした 2 つの寛解導入試験（コホート A 寛解導入試験［生物学的製剤に未治療の被験者対象］及びコホート B 寛解導入試験［生物学的製剤に既治療の被験者対象］）及び寛解維持試験で構成される。進行中の LTE 試験には、UC 患者のフィルゴチニブ長期投与時の安全性を評価するため、GS-US-418-3898 試験を完了した被験者又は治験実施計画書に規定された有効性に関する中止基準により当該主試験を中止した適格な被験者を組み入れた。

これらの試験の試験デザイン及び対象集団に関する情報を表 1 に示す。

表 1　UC 患者におけるフィルゴチニブの有効性及び安全性を支持する臨床試験

Study	Study Design	Treatment Regimens	Subject Population
GS-US-418-3898 (SELECTION)	Combined Phase 2b/3 double-blind, randomized, placebo-controlled studies	Cohort A Induction Study[a] 2:2:1 ratio to filgotinib 200 mg, filgotinib 100 mg, or placebo QD Cohort B Induction Study[a] 2:2:1 ratio to filgotinib 200 mg, filgotinib 100 mg, or placebo QD Maintenance Study Subjects who received filgotinib in the induction studies were randomized 2:1 to either continue on the assigned filgotinib regimen or switch to placebo. Subjects who received placebo in the induction studies continued on placebo	Cohort A Induction Study Biologic-naïve Cohort B Induction Study Biologic-experienced Maintenance Study Biologic-naive and biologic-experienced
GS-US-418-3899 (SELECTION LTE)	Long-term extension study	Filgotinib 200 mg, filgotinib 100 mg, or placebo[b]	Biologic-naive and biologic-experienced subjects who completed or met protocol-specified efficacy discontinuation criteria in Study GS-US-418-3898

QD = once daily; LTE: long-term extension

a Male subjects from the US and Korea who had not failed at least 2 biologic therapies (any TNF-α antagonist and vedolizumab; non-dual refractory) were randomized in a 2:1 ratio to either filgotinib 100 mg or respective placebo QD.

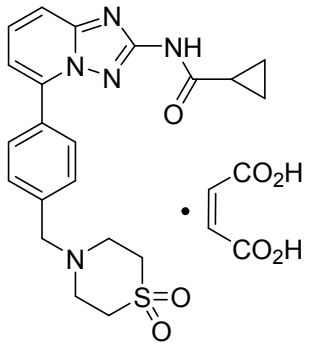
b Non-dual refractory male subjects from the US and Korea who exited Study GS-US-418-3898 due to disease worsening or failure to meet response or remission criteria received open-label filgotinib 100 mg QD.

本概要には、ジセレカ®錠 200 mg 及び同 100 mg の潰瘍性大腸炎に対する効能を追加するための承認事項一部変更承認申請を支持する新規の非臨床データ及び臨床データが含まれている。

1.1　化学名及び化学構造

フィルゴチニブは、フィルゴチニブマレイン酸塩として製剤に含有される。原薬フィルゴチニブマレイン酸塩の命名法、実験式、相対重量及び化学構造に関する情報を以下に示す。

USAN:	Filgotinib maleate
JAN:	日本名：フィルゴチニブマレイン酸塩、英名：Filgotinib maleate
Gilead Code Number:	GS-6034-02
CAS:	Cyclopropanecarboxamide, *N*-[5-[4-[(1,1-dioxido-4-thiomorpholinyl)methyl]phenyl][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]-, (2*Z*)-2-butenedioate (1:1)

IUPAC:	*N*-(5-{4-[(1,1-Dioxidothiomorpholin-4-yl)methyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide (2*Z*)-but-2-enedioate
JAN:	N-(5-{4-[(1、1-Dioxo-λ6-thiomorpholin-4-yl)methyl]phenyl}[1、2、4]triazolo[1、5-a]pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide monomaleate
実験式:	$C_{21}H_{23}N_5O_3S•C_4H_4O_4$
分子量:	541.6
構造式:	

また、原薬の遊離塩基であるフィルゴチニブの命名法、分子式及び相対分子量に関する情報を以下に示す。

IUPAC:	*N*-(5-{4-[(1,1-Dioxidothiomorpholin-4-yl)methyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide
CAS:	Cyclopropanecarboxamide, *N*-[5-[4-[(1,1-dioxido-4-thiomorpholinyl)methyl]phenyl][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]-
CAS Registry Number:	1206161-97-8
INN:	Filgotinib
USAN:	Filgotinib
Gilead Code Number:	GS-6034
Molecular Formula:	$C_{21}H_{23}N_5O_3S$
Molecular Weight:	425.5

1.2　　薬理作用

フィルゴチニブは、JAK ファミリーに対する可逆的なアデノシン三リン酸（ATP）競合的阻害剤である。JAK は、細胞膜上でサイトカインや成長因子受容体との相互作用により生じるシグナルを伝達する細胞内酵素である。JAK1 は炎症性サイトカインシグナルの伝達に、JAK2 は骨髄増

殖と赤血球造血におけるシグナル伝達に、JAK3 は免疫の恒常性維持とリンパ増殖に重要な役割を果たしている。JAK は、シグナル伝達経路内で、遺伝子発現を含む細胞内活性を調節するシグナル伝達兼転写活性化因子（STAT）をリン酸化及び活性化する。フィルゴチニブは、STAT のリン酸化及び活性化を阻害することにより、これらのシグナル伝達経路を調節する。生化学的アッセイにおいて、フィルゴチニブは JAK1 の活性を選択的に阻害し、JAK1 に対するフィルゴチニブの効力は、JAK2、JAK3、TYK2 よりも 5 倍以上高かった。ヒト細胞アッセイにおいて、フィルゴチニブは、JAK1/JAK3 を介したインターロイキン（IL）-2、IL-4 及び IL-15 のヘテロ二量体サイトカイン受容体の下流のシグナル伝達を選択的に阻害し、同様に JAK1/2 を介した IL-6 のシグナル伝達、及び JAK1/TYK2 を介した I 型インターフェロンのシグナル伝達を選択的に阻害した。これらの受容体に対するフィルゴチニブの機能的選択性は、JAK2 のペア又は JAK2/TYK2 を介してシグナルを伝達するサイトカイン受容体に対する選択性よりも高かった。フィルゴチニブの主要代謝物である GS-829845 は、in vitro アッセイではフィルゴチニブと同程度の JAK1 選択的阻害活性を示したものの、その活性はフィルゴチニブの約 1/10 であった。In vivo ラットモデルでは、全体的な薬力学的作用の発現は主に GS-829845 によるものであった。

1.3　投与経路

フィルゴチニブは食事の有無に係わらず 1 日 1 回経口投与する。

1.4　効能・効果

本申請における申請効能・効果（下線部）を以下に示す。

［効能・効果］
○既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
<u>○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）</u>