フィルゴチニブ

潰瘍性大腸炎

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 3
1 非臨床試験計画の概略 4
1.1 非臨床試験計画の概要 4
2 薬理試験 5
2.1 効力を裏付ける試験 5
2.1.1 動物モデルにおける in vivo での効力 5
2.2 副次的薬理試験 5
2.3 安全性薬理試験 5
2.4 薬力学的薬物相互作用 5
3 薬物動態試験 6
4 毒性試験 7
5 総括及び結論 8
5.1 添付文書における記載の適正化 8
5.2 総括的結論 8
6 参考文献 10

略号一覧表

略号	英語	日本語
DSS	dextran sodium sulfate	デキストラン硫酸ナトリウム
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
NOAEL	no observable adverse effect level	無毒性量
pSTAT	phosphorylated STAT	リン酸化シグナル伝達兼転写活性化因子
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
STAT	signal transducer and activator of transcription proteins	シグナル伝達兼転写活性化因子
UC	ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎

1　非臨床試験計画の概略

1.1　非臨床試験計画の概要

本概要には、中等症から重症の成人の活動性潰瘍性大腸炎（UC）患者の治療に用いるフィルゴチニブの非臨床評価に関する情報を記載した。既に、フィルゴチニブの非臨床薬理、薬物動態及び毒性についての包括的なデータパッケージが関節リウマチ（RA）を適応症とした初回の承認申請資料の一部として提出され、これらの評価結果の詳細は、初回承認審査の非臨床に関する概括評価（CTD 2.4 項）に記載されている。その後、UC 治療への適応追加を裏付ける新たな薬理試験データが得られており、本概要には、新規の薬理試験を含む非臨床試験における厳密な評価と新たな薬理試験から得られた重要な知見が含まれている。

フィルゴチニブは、ヤヌスキナーゼ（JAK）1 の触媒ドメインに結合するアデノシン-5'-三リン酸（ATP）に対する新規の競合的阻害剤である。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。サイトカイン受容体の異常な活性化は、UC を含む多くの慢性炎症性疾患に関連している[1]。JAK-シグナル伝達兼転写活性化因子（STAT）経路の遮断を介したサイトカインシグナル伝達の阻害は、腸管炎症、細胞活性化、UC に関連する免疫細胞の増殖及び免疫恒常性の破綻に関与する複数のプロセスを標的とし得る。フィルゴチニブは、JAK1 活性を選択的に標的とすることで、サイトカイン受容体活性化に伴う細胞内シグナル伝達経路を阻害するよう開発されている。

フィルゴチニブのヒトでの主要代謝物である GS-829845 は、JAK1 活性を阻害し、全体的にフィルゴチニブと類似した選択性プロファイルを示したが、フィルゴチニブよりも効力は弱かった。ヒトにおいては、代謝物としての曝露量が多いことから、活性は弱いものの、GS-829845 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。

フィルゴチニブについて、3 種類のマウス UC モデルを用いて評価した。これらの薬理試験は医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）には準拠していないが、データの完全性を確保するために適切な試験計画書と記録を作成して実施した。デキストラン硫酸ナトリウム（DSS）によるマウスの急性 UC モデルにおいて、JAK1 を阻害するフィルゴチニブの投与により、体重、便の硬さ、潜血陽性（腸出血）及び結腸の病理組織学的炎症像の用量依存的で有意な改善並びに血清中の炎症性タンパク質の減少が認められた（CTD 2.6.3.1.3.1 項、PC-296-2052）。マウスの慢性 DSS 誘発 UC モデルにおいて、フィルゴチニブは、体重、便の硬さ及び潜血陽性（腸出血）を改善し、結腸のリン酸化シグナル転写兼活性化因子 3（pSTAT3）レベル及び好中球・マクロファージ浸潤を減少させ、血清中の炎症マーカータンパク質及び化学誘引因子を減少させた（CTD 2.6.3.1.3.1 項、000546）。T 細胞養子移入による UC モデルでは、フィルゴチニブと GS-829845 の併用投与により、体重、便の硬さ、潜血陽性（腸出血）及び結腸の病理学的組織学的炎症像の改善並びに結腸の pSTAT1+細胞及び pSTAT3+細胞の減少が認められた（CTD 2.6.3.1.3.2 項、PC-418-2002）。

RA を適応症とする初回申請時に要約したフィルゴチニブの非臨床安全性プロファイルは、本概要に記載した非臨床薬理学データとともに、成人の UC 治療へのフィルゴチニブの使用を裏付けるものである。

2　薬理試験

2.1　効力を裏付ける試験

UC に対する適応を裏付けるため、新規に効力を裏付ける in vivo 薬理試験 3 試験を実施した。

2.1.1　動物モデルにおける in vivo での効力

In vivo 薬理試験では、JAK1 阻害により、腸管の STAT1 及び STAT3 のリン酸化を誘導する経路が著しく阻害され、UC の動物モデルでは疾患活動性が低下することが示されている。マウスの急性 DSS 誘発 UC モデルでは、JAK1 を阻害するフィルゴチニブの投与により、体重、便の硬さ、潜血陽性（腸出血）及び結腸の病理組織学的炎症像が用量依存的に有意に改善し、血清中の炎症マーカータンパク質である組織メタロプロテアーゼ阻害物質-1（TIMP-1）及び C 反応性タンパク（CRP）が用量依存的に有意に減少した（CTD 2.6.3.1.3.1 項、PC-296-2052）。マウスの慢性 DSS 誘発 UC モデルにおいて、フィルゴチニブは、体重、便の硬さ及び潜血陽性（腸出血）を改善し、結腸 pSTAT3 レベル及び好中球・マクロファージ浸潤を減少させ、血清中の炎症性タンパク質及び化学誘引因子を減少させた（CTD 2.6.3.1.3.1 項、000546）。T 細胞養子移入による UC モデルでは、ヒト臨床試験で認められた pSTAT1/3 阻害の薬力学をモデルとし、フィルゴチニブと GS-829845 の併用投与を行った（CTD 2.6.3.1.3.2 項、PC-418-2002）。フィルゴチニブと GS-829845 の 1 日 1 回併用投与により、体重、便の硬さ、潜血陽性（腸出血）及び結腸の病理組織学的炎症像の改善並びに結腸の pSTAT1+細胞及び pSTAT3+細胞の減少が認められた。血液、結腸及び脾臓の免疫細胞サブセットにおけるさらなる恒常性回復並びに結腸の炎症性遺伝子発現及びサイトカインレベルの改善が認められた。これらの in vivo 試験により、フィルゴチニブはマウスの UC モデルにおいて腸管炎症を顕著に抑制することが示された。

2.2　副次的薬理試験

新たな副次的薬理試験は実施していない。

2.3　安全性薬理試験

新たな安全性薬理試験は実施していない。

2.4　薬力学的薬物相互作用

新たな薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。

3　　薬物動態試験

新たな非臨床薬物動態試験は実施していない。

4　　毒性試験

中等症から重症の成人の活動性 UC 患者の治療のための適応追加に対して、新たな毒性試験は実施していない。

GS-US-418-3898 試験での解析を裏付けるために、新規に母集団薬物動態（PopPK）モデルを開発した（CTD 2.7.2.3.2.1.1 項）。このモデルから得られた臨床用量 200 mg による患者での平均曝露量の推定値は、RA に対する適応症の申請時に提示したモデルで得られた推定値とは若干異なる。しかしながら、この差は 10%未満と小さいことから、臨床用量と毒性試験における無毒性量（NOAEL）との間の曝露量比の差異も同様に小さく、臨床的に重要であるものとは考えられなかった。したがって、曝露量比の再計算は行わなかった。

5　総括及び結論

5.1　添付文書における記載の適正化

現在のフィルゴチニブの添付文書には、重要な全ての非臨床安全性試験における所見が含まれている。よって、非臨床安全性試験に関する記述の変更や追加は行わなかった。

5.2　総括的結論

UC の治療にフィルゴチニブを使用することの薬理学的根拠は、in vitro 及び in vivo の非臨床データを考慮すると、科学的に妥当なものである。フィルゴチニブとヒトでの主要代謝物である GS-829845 の吸収・分布、代謝及び排泄（ADME）並びに毒性プロファイルは、複数の動物種において十分に明らかにされている。以下の考察に基づき、非臨床試験成績は全体として、フィルゴチニブの有効性と安全性を裏付けている。

自然免疫細胞及び獲得免疫細胞の両者により引き起こされる腸内炎症の非臨床 UC モデルにおいて、フィルゴチニブの単独投与又は GS-829845 との併用投与により、体重、便の硬さ及び潜血陽性（腸出血）の改善が認められ、併せて、結腸の病理組織学的な炎症像の軽減、結腸の pSTAT1 及び pSTAT3 レベルの低下、結腸の炎症性遺伝子発現及び組織サイトカインの減少、免疫細胞サブセットの恒常性回復並びに血清中の炎症性タンパク質の減少がみられた。総合すると、これらの薬理試験の結果は、UC 患者の腸内炎症を軽減する治療薬としてのフィルゴチニブの可能性を支持するものである。

フィルゴチニブのヒトでの主要代謝物である GS-829845 は、JAK1 活性を阻害し、全体的にフィルゴチニブと類似した選択性プロファイルを示したが、フィルゴチニブよりも効力は弱かった。動物においても、フィルゴチニブ投与後に GS-829845 が生成されるが、その程度はヒトと異なる。非臨床試験において、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、ヒトでの GS-829845 の曝露量の数倍の曝露量が得られた。フィルゴチニブの活性代謝物の潜在的な有効性と安全性を考慮し、フィルゴチニブと GS-829845 の両方について非臨床試験（薬理試験、薬物動態試験、毒性試験を含む）を行い、評価した。

フィルゴチニブは吸収が良好であり、毒性試験では、経口投与により十分な曝露量が得られた。フィルゴチニブは、主にカルボキシルエステラーゼ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。いずれの動物種においても、GS-829845 の曝露量は、フィルゴチニブ投与後の親化合物と同程度か、それよりも低かった。一方、ヒトにおける GS-829845 の血漿中曝露量は親化合物より 16 倍高かった。そのため、毒性試験においては、特に GS-829845 についての評価を行った。

安全性薬理試験において、フィルゴチニブ及び GS-829845 による中枢神経系、心血管系及び呼吸器系への臨床的に意味のある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では、リンパ系組織が主要な標的であることが明らかにされ、白血球数、T 細胞（総細胞、ヘルパー細胞及び細胞傷害性細胞）数及び NK 細胞数の減少、リンパ系組織の細胞性密度の低下及びリンパ球枯渇が認められ、1 試験では寄生虫感染（*Demodex spp.*）に対する感受性の増強が認められた。これらの所見はフィルゴチニブの薬理作用である 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、フィルゴチニブ投与に関連したさらなる所見が、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。生殖細胞の変性及び枯渇、精巣の精細管空胞化及びそれに関連する精巣上体の変化（精子量減少、細胞片の増加）などの雄生殖器への有害な影響が、ヒトでのフィルゴチニブ 200 mg 投与時の曝露量の 2.7 倍超の曝露量（最も感受性の高い動物種であるイヌ）で認められた。病理組織学的所見の重症度は用量依存的であった。精子形成及び精巣の病理組織への影響は、より低い曝露量では回復傾向がみられたが、ヒトでのフィルゴチニブ 200 mg の 1 日 1 回投与時の曝露量の約 7～9 倍の曝露量では不可逆的であった。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用量及び高用量（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。GS-829845 では、雄の生殖器官や切歯への影響は認められなかった。

ラット及びウサギの胚･胎児発生試験において、胎児の変異と奇形の用量依存的な増加が、フィルゴチニブ及び GS-829845 のいずれの投与によっても認められた。ラットでは、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関わらない）及び胸骨異常が、GS-829845 では肋骨の湾曲がみられ、より高用量ではその他の変化も認められた。同様の所見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、より高用量ではその他の変化も認められた。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最小毒性量（LOAEL）におけるフィルゴチニブの曝露量は、ヒトでのフィルゴチニブ 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 の遺伝毒性及びがん原性は、遺伝毒性試験及び CB6F1-TgrasH2 マウスの 6 ヵ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ったものの、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黄体形成ホルモン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。

以上より、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（げっ歯類及び非げっ歯類）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。これまでに得られたデータは、フィルゴチニブの UC 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裏付けている。医療従事者及び患者に提供されるべき非臨床毒性試験に関する情報はいずれも添付文書案等に記載済みで、追加すべきものはない。

6　参考文献

1　Salas A, Hernandez-Rocha C, Duijvestein M, Faubion W, McGovern D, Vermeire S, et al. JAK-STAT pathway targeting for the treatment of inflammatory bowel disease. Nature reviews. Gastroenterology & hepatology 2020;17:323-37.