ジャイパーカ錠 50mg
ジャイパーカ錠 100mg

2.4　非臨床試験の概括評価

日本イーライリリー株式会社

目次

2.4　非臨床試験の概括評価 1
2.4.1　非臨床試験計画概略 1
2.4.1.1　医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する陳述 2
2.4.1.2　非臨床試験の問題点に関する陳述 2
2.4.1.2.1　イヌの忍容性 2
2.4.1.2.2　遺伝毒性（染色体数的異常誘発性） 3
2.4.1.2.3　胚及び胎児毒性並びに奇形 3
2.4.2　薬理試験 3
2.4.3　薬物動態試験 3
2.4.4　毒性試験 3
2.4.5　総括及び結論 3
2.4.5.1　イヌの死亡 4
2.4.5.2　眼の変化 4
2.4.5.3　リンパ系器官の変化 4
2.4.5.4　免疫系の変化 5
2.4.5.5　遺伝毒性（染色体数的異常誘発性） 6
2.4.5.6　受胎能並びに胚及び胎児発生への影響 6
2.4.5.7　その他の変化 7
2.4.5.7.1　忍容性の認められない用量でイヌのみに認められた変化 7
2.4.5.7.2　体重及び摂餌量の変化 7
2.4.5.7.3　ラットに特異的な膵臓の変化 8
2.4.5.7.4　赤血球量減少 8
2.4.5.8　曝露量比 8
2.4.5.9　結論 10
2.4.6　参考文献 10

2.4　非臨床試験の概括評価

ピルトブルチニブは、強力かつ選択的な非共有結合型の可逆的ブルトン型チロシンキナーゼ（Bruton’s tyrosine kinase：BTK）の低分子阻害薬である。本項では、ピルトブルチニブの非臨床薬理、薬物動態、及び毒性データの総括を示す。ピルトブルチニブを用いて実施した非臨床試験成績は非臨床試験の概要及び概要表に詳述し、最終報告書はCTD第4項として提出する。なお、試験報告書では、ピルトブルチニブを LOXO-305、LY3527727、REDX08608、RX-08、OX-N-T、OX-M、又は RX-10-D と称している。

2.4.1　非臨床試験計画概略

非臨床開発プログラムは、医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation：ICH）S9（ICH-S9 2009）に準拠して計画、実施した。安全性試験及び毒性試験の試験デザインは、ICH M3(R2)、ICH S3A、ICH S7A、ICH S10、及び ICH S2(R1)を参照した。

ピルトブルチニブの野生型及び変異型 BTK に対する阻害作用は、酵素及び細胞アッセイ系を用いて in vitro で検討した。ピルトブルチニブの in vivo 薬理作用は、ヒト B 細胞性リンパ腫細胞株を移植した免疫不全マウスを用いて評価した。これらのマウスモデルでのピルトブルチニブの経口投与による抗腫瘍増殖作用を評価し、忍容性をモニタリングした。また、BTK 以外のキナーゼ、酵素、トランスポーター、イオンチャネル、及び受容体に対する、オフターゲット薬理活性の有無を評価した。

ピルトブルチニブの非臨床薬物動態については、トキシコキネティクス（toxicokinetics：TK）試験を含む一連の in vitro 及び in vivo 試験により検討した。これらの試験では、ピルトブルチニブの定量に液体クロマトグラフィータンデム型質量分析（liquid chromatography-tandem mass spectrometry：LC-MS/MS）法を使用した。

ピルトブルチニブの毒性試験及び安全性薬理試験パッケージは、成人の進行がん患者を対象としたピルトブルチニブの 1 日 1 回経口投与をサポートすることを目的として計画し、以下の試験を実施した。また、不純物の安全性確認のための試験も実施した。

- ラット及びイヌを用いた最長 3 ヵ月間の反復投与毒性試験（回復性、並びに心血管系、中枢神経系［central nervous system：CNS］、及び呼吸系の安全性薬理の評価を含む）
- In vitro ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子（human ether-à-go-go-related gene：hERG）試験
- イヌを用いた心血管系安全性薬理試験
- 遺伝毒性試験（細菌を用いる変異原性試験並びに in vitro 及び in vivo 小核試験）
- ラットを用いた胚及び胎児発生に関する試験
- In vitro 光毒性試験
- ラットを用いた不純物安全性確認試験
- 細菌を用いる不純物の変異原性試験

安全性薬理試験及び毒性試験に用いる動物種としてラット及びイヌを選択した。いずれの動物種も標的である BTK を発現し、ラット及びイヌの BTK のアミノ酸配列は、ヒト BTK と 98%以上の相同性を示す（BlastP による比較）。また、ヒトで検出されたすべてのピルトブルチニブの代

謝物がラット又はイヌでも検出された（CTD 第 2.6.4.5 項）。毒性試験での投与経路は、臨床での投与経路と同じ経口投与とし、投与頻度はラット及びイヌの薬物動態試験の結果（CTD 第 2.6.4 項）に基づき、ピルトブルチニブ曝露が維持されるよう 1 日 2 回（twice a day：BID）とした。雌雄ラットで薬物動態プロファイルに差が認められたことから（CTD 第 2.6.4.3.1.1 項）、雄ラットでは、雌ラットより高用量を投与して評価した。反復投与毒性試験では、無毒性量（no observed adverse effect level：NOAEL）から、毒性変化が誘発される用量、最大耐量（maximum tolerated dose：MTD）を超える用量、又は ICH M3 で推奨される限界用量を含む用量範囲を評価した。すべての重要なヒト代謝物は、ピルトブルチニブの投与を受けた動物で認められたことから、独立した代謝物の試験は実施しなかった。

主要な毒性試験及び安全性薬理試験にはピルトブルチニブの結晶体又は SDD（spray-dried dispersion）剤を使用し、用量及び濃度はフリー体当量で表示した。特に記載がない限り、「ピルトブルチニブ」はフリー体を指す。投与溶媒には特に記載がない限り 0.5%（w/v）ヒドロキシプロピルメチルセルロース（hydroxypropyl methylcellulose：HPMC）水溶液を用いた。

主要な毒性試験及び安全性薬理試験に使用したピルトブルチニブのロットを概要表 2.6.7.4 に示す。ピルトブルチニブで規格設定された不純物のうち、ICH Q3A 又は Q3B の安全性確認閾値を上回る 3 種類の不純物（　＊不純物A　[■■■■■■■■]、　＊不純物B　、及び　＊不純物C　）について安全性確認を実施し、各不純物の規格値までの安全性が確認された（CTD 第 2.6.6.8.1 項）。

2.4.1.1　医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する陳述

主要な毒性試験、TK 試験、及び安全性薬理試験は、試験実施の時点で有効であった「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（Good Laboratory Practice：GLP）」に関する米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）、経済協力開発機構（Organisation for Economic Cooperation and Development：OECD）、及び厚生労働省の規制に準拠して実施した。逸脱事項については、個々の報告書の遵守陳述書に概要を示したが、いずれも試験結果の解釈及び試験の信頼性に影響を及ぼすものではなかった。安全性薬理試験及び毒性試験の一覧並びにそれらの試験の GLP 適用の有無は CTD 第 2.6.6 項の表 2.6.6-1 に示す。

2.4.1.2　非臨床試験の問題点に関する陳述

2.4.1.2.1　イヌの忍容性

イヌでは、臨床推奨用量である 200 mg を 1 日 1 回（QD）ヒトに投与したときと同程度の曝露量で、ピルトブルチニブへの忍容性が認められなかった（CTD 第 2.6.6.9.1 項）。ピルトブルチニブに対する感受性がヒトよりイヌで高い理由は不明であるが、このことは非臨床毒性評価を妨げるものではなかった。MTD を超える用量で認められた所見は、ヒトを含め他の動物種では認められていないことから、ヒトでの安全性上の懸念ではないと考えられる。また、イヌで忍容性が認められた用量での変化は主にリンパ系器官及び免疫系の変化であり、ラット及びヒトでの安全性プロファイルに一致していた（CTD 第 2.4.5.1 項）。これは、イヌが毒性評価に適切な動物種であることを示している。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.4.1.2.2　遺伝毒性（染色体数的異常誘発性）

ピルトブルチニブは、Ames 試験及び in vivo 小核試験でいずれも陰性であったが、in vitro 小核試験ではセントロメア陽性小核の形成が見られた（CTD 第 2.4.5.5 項及び CTD 第 2.6.6.9.5 項）。染色体数的異常誘発物質については、安全性に関する曝露の閾値を設定することが可能とされている(Parry et al. 1994)。In vivo ラット小核試験の無影響量（no observed effect level：NOEL）での C_{max} を、ピルトブルチニブ 200 mg QD をヒトに投与したときの C_{max} と比較したとき適切な安全域が得られた（表 2.4-1）。曝露量のばらつきを考慮しても、臨床使用時に患者の曝露量が NOEL の曝露量を超える可能性は低いと予測され、ピルトブルチニブの遺伝毒性が安全性上の懸念となる可能性は低いと考えられる。

2.4.1.2.3　胚及び胎児毒性並びに奇形

ピルトブルチニブを妊娠ラットの器官形成期に投与したとき、臨床使用時に近い曝露量で胚及び胎児毒性並びに奇形が認められた（CTD 第 2.6.6.9.6 項）。胚・胎児発生に対するリスクについては、妊婦及び妊娠可能な女性に対し添付文書などで適切に注意喚起する予定である。

2.4.2　薬理試験

薬理試験の概要文のまとめ（CTD 第 2.6.2.1 項）参照。

2.4.3　薬物動態試験

薬物動態試験の概要文のまとめ（CTD 第 2.6.4.1 項）参照。

2.4.4　毒性試験

毒性試験の概要文のまとめ（CTD 第 2.6.6.1 項）参照。

2.4.5　総括及び結論

一連の薬効薬理試験、安全性薬理試験、薬物動態試験、及び毒性試験により、ピルトブルチニブの非臨床における抗腫瘍効果及び作用機序、薬物動態、並びに毒性プロファイルを評価した。

ピルトブルチニブは BTK を選択的かつ可逆的に阻害し、細胞内での BTK 及び BTK C481 変異型の自己リン酸化、BTK 依存性細胞増殖、並びにヒト B 細胞の活性化を阻害した。また、複数の異種移植腫瘍モデルにおいて、ピルトブルチニブの BTK 依存性腫瘍に対する抗腫瘍効果が認められた。さらに、BTK 以外のキナーゼ、酵素、トランスポーター、イオンチャネル、及び受容体に対するオフターゲット薬理活性の有無を評価し、ピルトブルチニブがオフターゲット毒性を示す可能性は低いことが示された。

毒性試験及び安全性薬理試験では、重要な変化として、免疫系及びリンパ系器官の変化、イヌの死亡、眼の変化、遺伝毒性、並びに胚・胎児への影響が認められた。その他に、軽度又はヒトでのリスクに関連性が低いと考えられる変化として、体重及び摂餌量減少、赤血球量減少、QTc 延長、並びに骨髄、消化管、肺及び膵臓（ラットのみ）の病理組織学的変化も認められた。各所見についての考察を以下に示す。

2.4.5.1　イヌの死亡

イヌ 28 日間反復投与毒性試験では忍容性が認められず、最終的に瀕死状態で安楽殺に至った（CTD 第 2.6.6.3.5.4.2 項参照）。高用量群では 90 mg/kg BID で投与を開始したが、活動性低下、体温上昇、消化管傷害の徴候といった重度の一般状態所見が認められたことから、5 日目午後の投与は休薬した。同群の 4 日目の AUC は約 121500 ng·h/mL で、これは臨床曝露量（ヒトに臨床推奨用量である 200 mg QD を反復経口投与したときの定常状態の $AUC_{0\text{-}24}$ = 91300 ng·h/mL、CTD 第 2.4.5.8 項）より高かった。6 及び 7 日目は用量を 60 mg/kg BID に減量したが、一般状態の変化が持続し、忍容性が認められなかったため、8 日目午後から再び休薬させ、高用量群の全例を 13 日目に安楽殺した。60 mg/kg BID 投与時の曝露量は評価しなかった。

中用量では、30 mg/kg BID で投与を開始したが忍容性が認められず、高用量群（90/60 mg/kg BID）と同様の一般状態の変化が認められたため、9 日目から休薬し、12 日目から用量を 10 mg/kg BID に減量した。中用量群の 4 日目（30 mg/kg BID 投与時）の AUC は 72500 ng·h/mL であり、臨床曝露量を下回った（第 2.4.5.8 項）。ヒトでは臨床推奨用量（200 mg QD）投与時に良好な忍容性が認められたが、イヌではより低い曝露量でも忍容性が認められなかった。イヌ 3 ヵ月間反復投与毒性試験では、検討した最高用量の 5 mg/kg BID で忍容性が認められ、同群の AUC は 38600 ng·h/mL であった。イヌでピルトブルチニブに対する感受性がより高い理由は不明である。

2.4.5.2　眼の変化

イヌ 3 ヵ月間反復投与毒性試験では、臨床曝露量を下回る用量で、高用量群の雄 2 例で、以下の角膜病変が病理組織学的検査及び眼科学的検査で認められた（CTD 第 2.6.6.3.6.4.3 項）。

- 角膜上皮有糸分裂増加
- 角膜上皮過形成
- 角膜上皮単細胞壊死
- 角膜びらん
- 角膜潰瘍形成
- 角膜間質線維化
- 角膜間質混合細胞浸潤

眼の変化は、イヌ 3 ヵ月間反復投与毒性試験でのみ認められた所見であり、イヌ又はラットを用いた他のいずれの試験でも、眼の変化は認められなかった。この所見の回復性は評価しなかったが、所見の性質から、これらの所見の多くは投与中止により回復可能と予測される。また、臨床使用時に同様の変化が生じた場合には、眼の変化に関連した徴候及び症状（眼不快感、発赤など）が発現すると予測されるため、ヒトでは眼科学的検査でモニタリング可能と考えられる。

なお、BTK 阻害薬であるイブルチニブでは、イヌで眼の変化が認められたが、ヒトでの臨床試験結果との関連はなかったとされている（イブルチニブ審査報告書）。一部の BTK 阻害薬では、眼障害が副作用として記載されているが（イブルチニブ添付文書、チラブルチニブ添付文書）、眼毒性は BTK 阻害薬のクラスエフェクトとしてこれまで特定されていない。ピルトブルチニブの臨床試験でも有害事象として眼障害の報告はあるものの、ピルトブルチニブの臨床試験では明らかな眼毒性の安全性シグナルは認められていない（CTD 第 2.5.5.1 項）。

2.4.5.3　リンパ系器官の変化

ラット及びイヌで、以下に示すいずれか（又は複数）のリンパ系器官の変化が認められた。

- 脾臓、胸腺、リンパ節、及び GALT のリンパ球減少及び細胞密度低下
- 脾臓重量減少
- リンパ節の赤血球貪食及びリンパ節洞内赤血球
- 混合細胞浸潤

これらの変化には回復性が認められた。ほとんどの所見は、動物の健康状態に影響を及ぼさなかったことから毒性変化ではないと判断した。これらの変化には、ピルトブルチニブの薬理作用及び免疫系の変化（CTD 第 2.4.5.4 項）に関連している可能性が考えられた。

リンパ系器官の変化に関連して、ラット、イヌ、又は両方で、好中球、単球、リンパ球、好酸球、及び赤血球といった数種類の血球の減少が認められた。臨床試験でも血球減少症は報告され、そのうち多くは好中球減少症であり、次いで貧血及び血小板減少症であった。

2.4.5.4　免疫系の変化

ラット及びイヌの 3 ヵ月間反復投与毒性試験では、血液（ラット及びイヌ）、胸腺（ラット）、及び脾臓（ラット）の免疫フェノタイピング並びに T 細胞依存性抗体反応（T-cell dependent antibody response：TDAR）の評価を実施した（それぞれ CTD 第 2.6.6.3.3.4.5 項及び 2.6.6.3.6.4.5 項）。これらの評価項目は、評価に要する期間が長いため、28 日間反復投与毒性試験には含めなかった。免疫フェノタイピング評価では、ラット及びイヌで B 細胞が減少し、これに伴い他の種類の免疫細胞の相対比率が上昇した。また TDAR の低下が認められた。

ラット及びイヌで、血中 B 細胞の絶対数減少及び相対比率低下が認められた。これに伴って、多くの T 細胞集団の絶対数増加及び相対比率上昇が認められた。ラットでは細胞傷害性 T 細胞の変化が認められなかったため、ヘルパーT 細胞／細胞傷害性 T 細胞の比が上昇した。イヌではすべての種類の T 細胞が一貫して増加したため、この比率は変化しなかった。ラットでは同様の変化が脾臓でも認められたが、胸腺では認められなかった。

TDAR の評価では、ラット及びイヌの両方で、キーホールリンペットヘモシアニン（keyhole limpet hemocyanin：KLH）免疫に対する IgM 反応が低下した。ラットでは更に、IgG 反応も低下した。ラットの高用量（500 mg/kg BID）群の雄では、多くの個体で TDAR 反応の惹起が検出できなかったため、同群の所見は毒性変化であり、他は動物の全般的健康状態に影響を及ぼさなかったことから、毒性変化ではないと判断した。

免疫毒性の評価項目は、3 ヵ月間反復投与毒性試験でのみ設定したため、B 細胞減少及び TDAR の低下の回復性は評価していないが、28 日間反復投与毒性試験で認められたリンパ系器官の変化と同様に、投与中止により回復すると予測される。

免疫系の変化は、ピルトブルチニブの薬理作用及び先述のリンパ系器官の変化（CTD 第 2.4.5.3 項）に関連すると考えられ、全般的な免疫系の変化を伴うため臨床モニタリングが可能と考えられる。また非臨床試験での変化と一致して、臨床試験でも、薬理作用である免疫抑制作用の結果として患者での感染症のリスク増加（発現、重症度、又は両方）が報告されているが、これは BTK 阻害薬で既知の毒性である。

2.4.5.5 遺伝毒性（染色体数的異常誘発性）

ピルトブルチニブは Ames 試験及び in vivo 小核試験では陰性であったが、in vitro でのピルトブルチニブによる小核誘発がヒト末梢血リンパ球（human peripheral blood lymphocytes：HPBL）で認められた（CTD 第 2.6.6.4 項）。キナーゼ阻害薬の多くが特徴的な小核誘発作用を示すことが報告されている(Tweats 2007)。染色体数的異常誘発物質には閾値が存在することが一般に認められており、薬物が紡錘体機能に影響を及ぼさない用量、すなわち小核の頻度増加が起こらない用量が設定可能とされている(Parry 1994)。ピルトブルチニブの染色体数的異常誘発作用に関する安全な曝露量限界を以下のとおり導出した。

ピルトブルチニブの in vitro 及び in vivo 小核試験について、小核誘発に関する無影響量（NOEL）及び最小影響量（LOEL）、並びに非結合型濃度に基づく安全域を表 2.4-1 に示す。安全な曝露量限界を NOEL のうち最も低い値（ラット小核試験の NOEL）とし、ラット小核試験の NOEL と臨床推奨用量を非結合型 C_{max} に基づき比較したとき、適切な安全域が得られた（表 2.4-1）。したがって、推奨用量の 200 mg QD 以下の用量での治療を受けるがん患者では、ピルトブルチニブの遺伝毒性（染色体数的異常誘発性）が安全性上の懸念となる可能性は低いと考えられる。

表 2.4-1. ピルトブルチニブの小核誘発作用及び無影響量と安全域

試験	報告書	小核誘発の NOEL	小核誘発の LOEL	安全域 [a]
HPBL を用いる in vitro 小核試験	LOXO-305-TOX-010	ND	5 µg/mL	--
HPBL を用いる in vitro 小核試験及びセントロメア染色	LOXO-305-TOX-014	5 µg/mL	12 µg/mL	19x
CHO 細胞を用いる in vitro 小核試験	LOXO-305-TOX-013	5 µg/mL	ND	19x
ラット in vivo 小核試験	LOXO-305-TOX-016	3.3 µg/mL[b]	ND	12x

略語：HPBL = ヒト末梢血リンパ球、LOEL = 最小影響量、NOEL = 無影響量、ND = 決定せず、CHO = チャイニーズハムスター卵巣

[a] 小核誘発に関する NOEL での非結合型 C_{max} を、ヒトに 200 mg QD で投与時の非結合型 C_{max}（0.27 µg/mL）で除した値。臨床使用時の C_{max} は約 6.5 µg/mL（CTD 第 5.3.5.2.1 項：18001 試験の第 2 相パートで患者にピルトブルチニブを 200 mg QD で投与したときの母集団 PK 解析に基づく定常状態での最高血漿中濃度）、ヒトでのタンパク結合率は 95.8%である（LOXO-305-DMPK-060 試験、CTD 第 5.3.2.1.3 項）。

[b] ラット小核試験 NOEL における非結合型 C_{max} 小核誘発に関する NOEL（2000 mg/kg）での C_{max} は 26 µg/mL、ラットでのタンパク結合率は 87.1%である。

2.4.5.6 受胎能並びに胚及び胎児発生への影響

ピルトブルチニブの受胎能への影響は、反復投与毒性試験での生殖器官への影響に基づき評価した。いずれの試験でも、雌雄の生殖器官に対するピルトブルチニブの影響は認められなかった。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では、ピルトブルチニブを妊娠ラットの器官形成期に投与したところ、明らかな母動物毒性が認められない用量で、着床後胚損失率上昇、胎児体重減少、並びに胎児における腎臓、尿路、卵巣、子宮、及び骨の奇形及び変異が認められた（CTD 第 2.4.5.8 項）。これらの変化は、臨床曝露量に近い用量で発現した（CTD 第 2.4.5.8 項）。妊婦及び妊娠可能な女性には、この胎・胎児発生に対するリスクについて、添付文書により適切に注意喚起する予定である。

2.4.5.7　その他の変化

2.4.5.7.1　忍容性の認められない用量でイヌのみに認められた変化

イヌを用いた 28 日間反復投与毒性試験では忍容性の認められない用量で、MTD を超える用量でのみ、以下の変化が認められ、その結果、途中屠殺又は減量に至った。

- 骨髄毒性（CTD 第 2.6.6.3.5.4.5 項）
- 消化管毒性（CTD 第 2.6.6.3.5.4.7 項）
- 軽微な QTc 延長（CTD 第 2.6.6.3.5.4.8 項）
- 肺の炎症（CTD 第 2.6.6.3.5.4.9 項）

イヌを用いた 28 日間反復投与毒性試験では、90 mg/kg BID の用量で投与を開始し、60 mg/kg BID に減量した後、一般状態悪化により 13 日目に安楽殺に至った。同群では病理組織学検査で骨髄細胞密度低下が認められ、関連する血液学的変化が認められた。同様の血液学的変化は、中用量の 30 mg/kg BID 群でも試験中間点付近（14 日目）の検査で認められたが、12 日目より中用量群の用量を 10 mg/kg BID に減量した結果、投与 28 日目の血液学的検査でこれらの所見は回復していた。なお、骨髄の毒性変化がラット及びイヌを用いた GLP 非適用の予備試験で認められたが、イヌでは忍容性が認められない用量でのみ発現した所見であり、ラット、イヌともにより長期の試験で再現されなかった。

28 日間反復投与毒性試験で忍容性の認められない用量を投与した群（投与期間の一部のみ投与した群を含む）では、消化管の変化が発現した。高用量群では、肺に出血を伴う炎症が認められた。消化管及び肺の所見はいずれも他の GLP 適用試験で再現されなかった。なお、消化管関連事象を含む消化管の変化は抗がん剤治療に伴って一般的に認められ、ピルトブルチニブの臨床試験でも消化管関連の TEAE（下痢、嘔吐、便秘）が高頻度で発現したが、消化管傷害と関連のない多くの原因が考えられるため、非臨床試験で認められた所見とは関連していない可能性がある。

28 日間反復投与毒性試験の中用量群では、投与期間終了時の心電図検査で QTc 延長が認められたが、延長の程度は軽微であり、生理学的に重要でないと考えられた。3 ヵ月間反復投与毒性試験で QTc の変化は認められず、イヌ心血管系安全性薬理試験では、より高い用量（60 mg/kg）でも QTc 延長は認められなかった（CTD 第 2.6.2.4.2 項）。また、in vitro hERG 試験でのピルトブルチニブによる hERG チャネル電流阻害の IC_{50} と臨床推奨用量（200 mg QD）投与時の C_{max} を非結合型濃度に基づき比較した場合、十分な曝露量比が得られている（CTD 第 2.6.2.4.1 項参照）。したがって、イヌ 28 日間反復投与毒性試験の心電図検査で認められた QTc 延長がヒトでの安全性上の懸念となる可能性は低いと考えられる。

一般に、最大耐量（MTD）を上回る用量のみで動物に認められる変化は、ヒトへのリスクとはならないと予想されること、及び上記の変化はいずれもより長期の試験で再現されなかったことから、これらの変化のヒトでの安全性への関連性は低いと考えられる。

2.4.5.7.2　体重及び摂餌量の変化

体重又は摂餌量の軽度減少が、ラット 28 日間及び 3 ヵ月間反復投与毒性試験、並びにイヌ 28 日間反復投与毒性試験で認められた。イヌ 28 日間反復投与毒性試験で認められた消化管の変化

を除き、関連する明らかな標的器官の変化は認められなかったことから、体重及び摂餌量の変化は、動物の健康状態全般を反映したもので、ヒトの安全性との関連性は低いと考えられる。

2.4.5.7.3 ラットに特異的な膵臓の変化

ラットを用いたすべての反復投与毒性試験で、以下に示す膵臓の変化が、主にランゲルハンス島周囲で認められた。

- 出血
- 線維化
- 炎症
- 色素増加

これはラットに特異的な変化であり、ピルトブルチニブの非臨床試験に使用した系統のCrl:CD(SD)で特に顕著に認められる(Bhaskaran 2018)。また、イブルチニブなど他の BTK 阻害薬でもラットで同様の所見が発現するが、耐糖能検査を含め、膵臓機能に影響を及ぼさないことが報告されている(Erickson 2017; Bhaskaran 2018)。これまでに、ヒトでの安全性リスクを示唆するエビデンスは得られておらず、ヒトでの安全性上の懸念を示唆するものではないと考えられる。

2.4.5.7.4 赤血球量減少

ラット 28 日間並びにイヌ 28 日間及び 3 ヵ月間反復投与毒性試験で、軽度の赤血球量減少が認められた。先に述べたように、イヌ 28 日間反復投与毒性試験では、これに関連して骨髄細胞密度低下が認められたが、他の試験では認められなかった。赤血球量の変化は全体的に軽度であり、定期的な血液学的検査で検出可能と考えられることから、ヒトでの安全性上の懸念を示すものではないと考えられる。なお、非臨床試験で認められた所見の毒性学的意義は低いと考えられたが、血球減少症（貧血を含む）は、ピルトブルチニブを含め BTK 阻害薬の既知のリスクであり、臨床試験では、貧血を含む血球減少症が報告されている。

2.4.5.8 曝露量比

ラット及びイヌの反復投与毒性試験の NOAEL、MTD、及び検討した最高用量を表 2.4-2 に、3 ヵ月間反復投与毒性試験での曝露量を臨床推奨用量（200 mg QD）投与時と比較した曝露量比を表 2.4-3 に示す。

ラットを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験において、雌の NOAEL は検討した最高用量である 300 mg/kg BID であり、同群の曝露量は臨床曝露量の 4 倍であった。雄では、ICH M3 で推奨される限界用量の 500 mg/kg BID（1000 mg/kg/日）まで投与したが、同群の曝露量は臨床曝露量を下回った。28 日間試験での雄ラットの NOAEL は、検討した最高用量であったが、3 ヵ月間試験では、高用量群で認められたB細胞減少を伴うTDAR低下を毒性変化と判断し（CTD第2.6.6.3.3.4.5項）、雄ラットの NOAEL は 50 mg/kg BID であった。免疫系の変化はピルトブルチニブの薬理作用に関連するもので、臨床でのモニタリングが可能と考えられた。

イヌでは臨床曝露量と同程度の曝露量で忍容性が認められなかった。イヌ 3 ヵ月間試験の高用量群で認められた毒性変化は角膜の変化であったが（CTD 第 2.6.6.3.6.4.3 項）、ヒトではより明確な臨床徴候が発現すると予測され、眼科学的検査によるモニタリングが可能と考えられた。

ラットで、ピルトブルチニブによる胚・胎児発生への有害な影響が認められた曝露量は、臨床使用時の約 3 倍であった（表 2.4-3）。

表 2.4-2. 反復投与毒性試験でのピルトブルチニブの NOAEL 及び MTD

試験	雄（mg/kg BID）			雌（mg/kg BID）		
	NOAEL	MTD	検討した最高用量	NOAEL	MTD	検討した最高用量
ラット 28 日間反復投与（LOXO-305-TOX-007 試験）	500	500	500	175	175	175
イヌ 28 日間反復投与（LOXO-305-TOX-008 試験）	10/5[a]	30/10[a]	90/60[a]	10/5[a]	30/10[a]	90/60[a]
ラット 3 ヵ月間反復投与（LOXO-305-TOX-018 試験）	50	500	500	300	300	300
イヌ 3 ヵ月間反復投与（LOXO-305-TOX-017 試験）	2.5	5.0	5.0	2.5	5.0	5.0

略語：MTD = 最大耐量、NOAEL = 無毒性量
[a] イヌ 28 日間反復投与毒性試験では、忍容性の問題により用量を減量した（CTD 第 2.6.6.3.5 項）。

表 2.4-3. ピルトブルチニブの経口投与に関する曝露量比

	用量	曝露量 $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL）	曝露量比 [a]
ヒト			
推奨用量	200 mg QD	91300[b]	
ラット			
NOAEL（雄）[c]	50 mg/kg BID	19100[e]	<1
MTD（雄）[c]	500 mg/kg BID	63000[e]	<1
NOAEL/MTD（雌）[c]	300 mg/kg BID	369000[e]	4.0x
妊娠ラット			
胎児への影響に関する NOEL[i]	75 mg/kg BID	106000[j]	1.2x
胎児への影響に関する LOEL[i]	375 mg/kg BID	272000[j]	3.0x
イヌ			
NOAEL[d]	2.5 mg/kg BID	15600[f]	<1
MTD[d]	5 mg/kg BID	38600[f]	<1
MTD を超える用量 [g]	30 mg/kg BID	72500[h]	<1

略語：AUC = 濃度－時間曲線下面積、BID = 1 日 2 回、LOEL = 最小影響量、MTD = 最大耐量、NOAEL = 無毒性量、NOEL = 無影響量、QD = 1 日 1 回
[a] 曝露量比は、動物の曝露量をヒトの曝露量で除した値である。
[b] 18001 試験（CTD 第 5.3.5.2.1 項）の第 2 相パートで患者にピルトブルチニブを 200 mg QD で投与したときの母集団 PK 解析に基づく定常状態での AUC。
[c] ラットを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験（LOXO-305-TOX-018 試験）で決定された NOAEL 及び MTD
[d] イヌを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験（LOXO-305-TOX-017 試験）で決定された NOAEL 及び MTD
[e] 105 日目の曝露量
[f] 105 日目の雌雄平均曝露量
[g] イヌ 28 日間反復投与毒性試験（LOXO-305-TOX-008 試験）では、30 mg/kg BID の低用量で忍容性が認められなかった。
[h] 4 日目の雌雄平均曝露量
[i] ラットの胚及び胎児発生に関する試験（LOXO-305-TOX-019 試験）で決定された NOEL 及び LOEL
[j] 17 日目の曝露量

2.4.5.9　結論

以上、一連の非臨床試験より、ピルトブルチニブの薬理、薬物動態、及び毒性プロファイルが適切に評価された。これらの非臨床データは、成人の進行がん患者を対象としたピルトブルチニブの臨床使用時の有効性及び安全性を裏付けるとともに、本薬の安全な使用に関する指針を臨床医及び患者に提供するものである。

2.4.6　参考文献

Bhaskaran M, Cornwell PD, Sorden SD, et al. Pancreatic Effects of a Bruton's Tyrosine Kinase Small-molecule Inhibitor in Rats Are Strain-dependent. *Toxicol Pathol*. 2018;46(4):460-472.

Erickson RI, Schutt LK, Tarrant JM, et al. Bruton's Tyrosine Kinase Small Molecule Inhibitors Induce a Distinct Pancreatic Toxicity in Rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2017;360(1):226-238.

Parry JM, Fielder RJ, McDonald A. Thresholds for aneuploidy-inducing chemicals. Advisory Committee on Mutagenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment of the UK Department of Health. *Mutagenesis*. 1994;9(6):503-504.

Tweats DJ, Blakey D, Heflich RH, et al. Report of the IWGT working group on strategy/interpretation for regulatory in vivo tests II. Identification of in vivo-only positive compounds in the bone marrow micronucleus test. *Mutat Res*. 2007;627(1):92-105.