

審議結果報告書

令和 8 年 6 月 3 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ウエイリズ錠400mg
[一 般 名] リルザブルチニブ
[申 請 者 名] サノフィ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年10月 3 日

[審 議 結 果]

令和 8 年 5 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

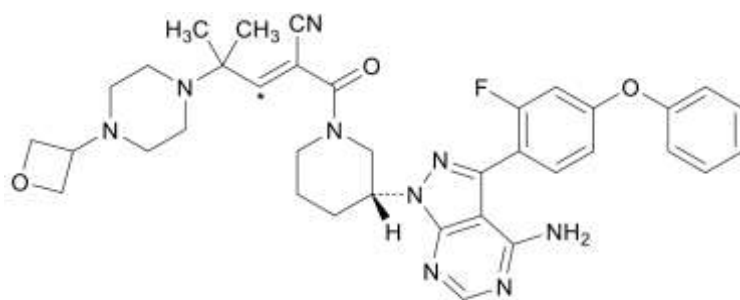
令和 8 年 5 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ウェイリズ錠 400 mg
[一 般 名] リルザブルチニブ
[申 請 者] サノフィ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 10 月 3 日
[剤形・含量] 1 錠中にリルザブルチニブ 400 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



及びC*位幾何異性体

分子式 : $C_{36}H_{40}FN_9O_3$

分子量 : 665.76

化学名 :

(日 本 名) (2EZ)-2-({(3R)-3-[4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-フェノキシフェニル)-1H-ピラズロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)-4-メチル-4-[4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ペンタ-2-エンニトリル

(英 名) (2EZ)-2-({(3R)-3-[4-Amino-3-(2-fluoro-4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]piperidin-1-yl}carbonyl)-4-methyl-4-[4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl]pent-2-enenitrile

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号 : (R4 薬) 第 553 号、令和 4 年 12 月 16 日付け薬生薬審発 1216 第 1 号)

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の持続性及び慢性免疫性血小板減少症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

持続性及び慢性免疫性血小板減少症

[用法及び用量]

通常、成人にはリルザブルチニブとして1回400 mgを1日2回、経口投与する。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告（1）

令和 8 年 3 月 26 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである

申請品目

〔販 売 名〕 ウエイリズ錠 400 mg

〔一 般 名〕 リルザブルチニブ

〔申 請 者〕 サノフィ株式会社

〔申請年月日〕 令和 7 年 10 月 3 日

〔剤形・含量〕 1 錠中にリルザブルチニブ 400 mg を含有する錠剤

〔申請時の効能・効果〕

持続性または慢性の免疫性血小板減少症

〔申請時の用法・用量〕

通常、成人にはリルザブルチニブとして 1 回 400 mg を 1 日 2 回、経口投与する。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	13
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	23
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	33
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	56
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	56

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ITP は、血小板膜糖タンパク質に対する自己抗体が産生され、血小板に結合した結果、主として脾臓における網内系細胞での血小板の破壊が亢進し、血小板減少を来す後天性の自己免疫性疾患である (Am J Hematol 2016; 91: 995-1001、Blood 2009; 113: 2386-93)。

本薬は、米国 Principia Biopharma 社により創製された経口投与可能な BTK 阻害剤であり、B 細胞に発現する B 細胞受容体及びマクロファージに発現する Fcγ 受容体のシグナル伝達を阻害することで、自己抗体の産生及び血小板の破壊を抑制すると考えられている。

本薬の臨床開発は、米国 Principia Biopharma 社により 2017 年から開始され、2020 年に申請者に引き継がれ、既存治療で効果不十分な ITP に係る効能・効果で 2026 年 2 月現在、欧米及びアラブ首長国連邦で承認されている。

今般、持続性及び慢性 ITP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験成績に基づき、「持続性または慢性の免疫性血小板減少症」を申請効能・効果として、医薬品製造販売承認申請がなされた。

なお、本薬は「慢性特発性血小板減少性紫斑病」を予定される効能・効果として、2022 年 12 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（R4 薬）第 553 号、令和 4 年 12 月 16 日付け薬生薬審発 1216 第 1 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原基

2.1.1 特性

原薬は、白色～灰白色の固体であり、性状、熱分析（示差走査熱量分析及び熱重量分析）、結晶多形、吸湿性、結晶形、粒子径、比表面積、解離定数、分配係数及び比旋光度について検討されている。原薬は、2つの幾何異性体E体及びZ体が約■：■の比で存在する非晶質である。

原薬の化学構造は、元素分析、IR、UV/VIS、NMR (^1H -、 ^{13}C -NMR)、質量分析及び単結晶 X 線構造解析¹⁾ により確認されている。また、原薬は、1つの不斉炭素を有し、*R* 体として合成される。

2.1.2 製造方法

原薬は、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]
[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]
[REDACTED]を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表1）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメントに基づく CPP の特定及び製造工程パラメータの許容範囲の検討

¹⁾ 原薬は非晶質であることから、 体のみを精製して得られた が用いられた。

表1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
光学異性体	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
■	製造方法、規格及び試験方法
変異原性不純物	製造方法、規格及び試験方法
■	製造方法、規格及び試験方法
微生物限度	製造方法

重要工程として、リルザプルチニブの合成工程が設定されている。また、重要中間体として、PRN863²⁾、PRN835・2HCl³⁾、PRN834⁴⁾、PRN2455⁵⁾ 及び PRN1253⁶⁾ が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（IR、HPLC）、XXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX）
XXXXXXXXXX）、純度試験〔XXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX）〕、類縁物質（HPLC、GC）、光学
異性体（HPLC）、残留溶媒（GC）〕、水分、強熱残渣及び定量法（HPLC）が設定されている。

また、審査の過程において、[REDACTED] (HPLC) が設定された。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表2 原薬の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール1ロット	25℃	60%RH	LDPE 袋 (二重) + 乾燥剤 (シリカゲル)	48 カ月
加速試験	実生産スケール2ロット	40℃	75%RH	アルミニウム袋 + HDPE ドラム	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の LDPE 袋に入れ、乾燥剤とともにアルミニウム袋に入れてシールした後、HDPE ドラム又はファイバードラムで室温保存するとき、48 カ月と設定された。

2.2 製劑

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1錠中に原薬 400 mg を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、結晶セルロース、クロスポビドン、フマル酸ステアリルナトリウム及び[]（[]）が添加剤として含まれる。

2) _____

3) [REDACTED]

4) _____

5) _____

6) [REDACTED]

2.2.2 製造方法

製剤は、粉碎、混合、ローラー圧縮・粉碎、最終混合、打錠、フィルムコーティング液調製、フィルムコーティング、包装・表示・保管及び試験工程により製造される。なお、[]及び[]工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表3）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメントに基づく CPP の特定及び製造工程パラメータの許容範囲の検討

表3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
微生物限度	製造方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（HPLC）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、水分、製剤均一性（質量偏差試験）、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

また、審査の過程において、純度試験 [RA19885993⁷⁾ 及び RA18419237⁸⁾ () が設定された。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表4のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表4 製剤の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール3ロット	25℃	60%RH	PTP ^a 包装	36ヵ月
加速試験		40℃	75%RH		6ヵ月

a: PVC/PCTFE フィルム及びアルミニウム箔により構成される。

以上より、製剤の有効期間は、PVC/PCTFE フィルム及びアルミニウム箔で PTP 包装し、室温で保存するとき、36 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

7) [REDACTED]

8) [REDACTED]

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 BTK に対する阻害作用及び結合性 (CTD 4.2.1.1-1 (参考資料)、4.2.1.1-2 (参考資料))

ATP (16 $\mu\text{mol/L}$) 存在下で蛍光標識基質を用いた移動度シフト法により、ヒト BTK のリン酸化活性に対する本薬 (0.03~5000 nmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、 IC_{50} (平均値 $\pm$ 標準偏差) は 1.3 ± 0.5 nmol/L であった。また、ATP 160 及び 800 $\mu\text{mol/L}$ 存在下で BTK のリン酸化活性に対する本薬の阻害作用が検討された結果、 IC_{50} (平均値 $\pm$ 標準偏差) はそれぞれ 3.1 ± 0.7 及び 9.8 ± 0.7 nmol/L であった。

ヒトバーキットリンパ腫由来 Ramos 細胞株を用いて、BTK 選択的なビオチン標識プローブと BTK の結合量を指標として本薬 (0.5~1000 nmol/L) の BTK に対する占有率が検討された。その結果、プローブと BTK の結合に対する本薬の IC_{50} (平均値 $\pm$ 標準偏差) は 8.0 ± 2.0 nmol/L であった。

本薬の BTK 占有率の経時的変化が TR-FRET アッセイにより検討された。その結果、ヒト BTK (0.5 $\mu\text{mol/L}$) と本薬 (1.5 $\mu\text{mol/L}$) のプレインキュベートから 1、6 及び 24 時間後の BTK 占有率 (平均値) は、それぞれ 95%、91%及び 85%であった。

本薬の BTK に対する結合の可逆性を検討するため、本薬 (0.6 $\mu\text{mol/L}$) と過剰量のヒト BTK (2.2 $\mu\text{mol/L}$) をインキュベートした後、トリプシン消化により遊離した本薬の量が LC/MS で測定された。その結果、本薬の回収率は 137% (平均値、 $n=2$) であり、本薬の BTK に対する結合は可逆的であることが示唆された。

3.1.1.2 各種キナーゼのリン酸化活性に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-1 (参考資料))

251 種類のキナーゼのリン酸化活性に対する本薬 (1 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が ATP (16 $\mu\text{mol/L}$) 存在下で蛍光標識基質を用いた移動度シフト法により検討された結果、BTK のほか 20 種類のキナーゼ⁹⁾ に対して 50%以上の阻害が認められた。

BTK 及び上記 20 種類のキナーゼのリン酸化活性に対する本薬 (0.03~5000 nmol/L) の阻害作用が検討された結果、 IC_{50} は表 5 のとおりであった。

表 5 各種キナーゼのリン酸化活性に対する本薬の阻害作用

キナーゼ	n	IC_{50} (nmol/L)	キナーゼ	n	IC_{50} (nmol/L)	キナーゼ	n	IC_{50} (nmol/L)
TEC	3	0.8 ± 0.1	LCK	2	190 ^a	FYN	2	520 ^a
BMX	3	1.0 ± 0.1	FGR	2	200 ^a	EGFR	3	520 ± 200
TXK	3	1.2 ± 0.3	CSK	2	220 ^a	FLT-3	2	610 ^a
BTK	3	1.3 ± 0.5	BRK	2	230 ^a	SRC	2	710 ^a
BLK	3	6.3 ± 0.7	RIPK2	2	310 ^a	LYN	2	880 ^a
ERB-B4	3	11 ± 7	RET	2	390 ^a	FGFR2	2	1400 ^a
YES	2	180 ^a	ITK	3	440 ± 100	FLT-4	2	1500 ^a

平均値 $\pm$ 標準偏差

a : 平均値

⁹⁾ TEC、BMX、TXK、BLK、ERB-B4、YES、LCK、FGR、CSK、BRK、RIPK2、RET、ITK、FYN、EGFR、FLT-3、SRC、LYN、FGFR2、FLT-4

3.1.1.3 B細胞の活性化及び増殖に対する作用（CTD 4.2.1.1-2（参考資料）、4.2.1.1-3）

本薬（0.0847～5000 nmol/L）を添加したヒト全血を用い、抗ヒト IgM 抗体刺激により誘導された CD69 の発現量を指標として、フローサイトメトリーにより B 細胞の活性化に対する阻害作用が検討された。その結果、IC₅₀（平均値±標準偏差）は 123±38 nmol/L であった。

ヒト PBMC から単離した B 細胞に本薬（0.015～10000 nmol/L）を添加後、ATP 量を生細胞数の指標として抗ヒト IgM 抗体刺激による B 細胞の増殖に対する阻害作用が検討された。その結果、本薬の IC₅₀（平均値±標準偏差）は 5.0±2.4 nmol/L であった。

3.1.1.4 単球の活性化に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1-4（参考資料））

本薬（最大 5000 nmol/L）を添加したヒト PBMC を用い、抗ヒト IgG 抗体刺激により単球から産生された TNFα の発現量を指標として、酵素結合免疫吸着測定法により単球の活性化に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、IC₅₀（平均値±標準偏差）は 55.7±45.0 nmol/L であった。

3.1.1.5 好塩基球の活性化に対する作用（CTD 4.2.1.1-2（参考資料））

本薬（1～30000 nmol/L）を添加したヒト全血を用いて、抗ヒト IgE 抗体刺激により誘導された好塩基球の細胞表面における CD63 の発現量を指標として、フローサイトメトリーにより好塩基球の活性化に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、IC₅₀（平均値±標準偏差）は 490±130 nmol/L であった。

3.1.2 In vivo 試験

3.1.2.1 ラット及びマウスの脾臓中 BTK に対する本薬の占有率（CTD 4.2.1.1-11（参考資料））

雌性ラット（各群 3 例）に本薬（10、20、又は 40 mg/kg）が単回経口投与され、脾臓中 BTK 占有率及び本薬の血漿中濃度が測定された。投与 1、14 及び 24 時間後の BTK 占有率は、それぞれ 89.6～99.1%、60.9～74.6%及び 49.9～65.3%であり、本薬が血漿中で検出不能となった投与 24 時間後も占有率が維持された（表 6）。

表 6 ラットに本薬を単回経口投与したときの BTK 占有率及び本薬の血漿中濃度

投与量 (mg/kg)	1 時間後		14 時間後		24 時間後	
	BTK 占有率 (%)	血漿中濃度 (ng/mL)	BTK 占有率 (%)	血漿中濃度 (ng/mL)	BTK 占有率 (%)	血漿中濃度 (ng/mL)
10	89.6±8.2	209.2±178.2	60.9±4.2	<1.25 ^a	54.6±7.5	<1.25 ^a
20	98.6±0.9	671.3±154.5	63.6±5.5	1.0±0.9	49.9±5.7	<1.25 ^a
40	99.1±0.5	1401.0±601.2	74.6±3.0	2.5±1.1	65.3±3.4	<1.25 ^a

平均値±標準偏差

a：定量下限は 1.25 ng/mL

雌性マウス（各群 5 例）に本薬（1.67 及び 3.33 g/kg）が混餌投与され、投与 7 及び 14 日後に脾臓中 BTK 占有率及び本薬の血漿中濃度が測定された。本薬 1.67 及び 3.33 g/kg 群での BTK 占有率はそれぞれ 84.6～92.8%及び 91.4～92.4%であり、血漿中濃度はそれぞれ 442.0～624.0 ng/mL 及び 558.2～580.0 ng/mL であった。

3.1.2.2 受動的アルサス反応モデルラットに対する作用 (CTD 4.2.1.1-13 (参考資料))

IgG 介在性 FcγR シグナル伝達に関与する炎症反応に対する本薬の影響を検討するため、雌性ラット (各群 5~8 例) に本薬 (10、20 又は 40 mg/kg)、溶媒 (0.5 モル当量のクエン酸水溶液) 又はプレドニゾロン (10 mg/kg) を 3 日間経口投与し、投与 3 日目にエバンスブルー色素/オボアルブミンを静脈内投与した後、抗オボアルブミン抗体を皮下投与することで、オボアルブミンに対する受動的アルサス反応¹⁰⁾ モデルラットが作製された。抗体投与 4 時間後の投与部位におけるエバンスブルー色素の血管外漏出範囲を指標として、本薬による受動的アルサス反応に対する影響が検討された結果、受動的アルサス反応は本薬により用量依存的に抑制され、本薬 40 mg/kg 群では、陽性対照であるプレドニゾロンと同程度の抑制が認められた。

3.1.2.3 血小板減少症モデルマウスに対する作用 (CTD 4.2.1.1-14 (参考資料))

雄性マウス (各群 5 例) に本薬 (10、20 又は 40 mg/kg) 又は溶媒 (0.5 モル当量クエン酸水溶液) が 3 日間反復経口投与され、3 日目の投与 1 時間後に抗マウス CD41 抗体を単回腹腔内投与することにより血小板数の減少が誘発された。抗 CD41 抗体投与 6 時間後の血小板減少は本薬により用量依存的に抑制され、いずれの用量群でも溶媒群と比較して有意差が認められた。一方、抗 CD41 抗体投与 24 及び 48 時間後の血小板数について、本薬群と溶媒群との間に有意差は認められなかった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 血小板凝集に対する作用 (CTD 4.2.1.2-8 (参考資料))

健康成人及び ITP 患者由来の血小板を用いて、血小板凝集に対する本薬 (0.3 又は 1 μmol/L) の影響が検討され、いずれの血小板においても本薬の影響は認められなかった。

3.2.2 各種受容体等に対する作用 (CTD 4.2.1.2-7)

55 種類の受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する本薬 (10 μmol/L) の阻害作用が検討され、M2 受容体、NK2 受容体、Na⁺チャネル及びドパミントランスポーターにおいて、50%以上の阻害作用が認められた。

3.2.3 代謝物の薬理作用 (CTD 4.2.1.2-9 (参考資料)、4.2.1.2-10 (参考資料))

ヒトにおける本薬の主要な代謝物¹¹⁾ である PRN4400 (0.03~5000 nmol/L) のヒト BTK に対する阻害作用が検討され、最高濃度 (5000 nmol/L) まで BTK 阻害作用は示されなかった。

88 種類の受容体、イオンチャネル及びトランスポーター並びに 19 種類の酵素に対する PRN4400 (10 μmol/L) の阻害作用が検討され、いずれの分子に対しても 50%以上の阻害作用は示されなかった。

3.2.4 消化管機能に対する影響 (CTD 4.2.1.2-1 (参考資料))

雄性イヌ (各群 3 例) に本薬 (30 mg/kg) 又は溶媒 (0.06 mol/L クエン酸水溶液) が単回経口投与され、投与 1、3、5、7 及び 24 時間後に食欲抑制消化管ホルモン (PYY 及びレプチン) の血漿中濃度が測定さ

¹⁰⁾ 特定の抗原に対する抗体を既に産生した個体が、当該抗原に曝露された際に引き起こす局所的な免疫反応。本試験では、FcγR 活性化に依存的な急性 IgG 抗体負荷モデルを用いて検討された。

¹¹⁾ ヒトマスバランス試験 (PRN1008-015 試験) において、本薬の加水分解生成物である PRN4400 が主要代謝物 (総血漿中放射能の 90%超を占める) であると特定された。

れた¹²⁾。本薬又は溶媒投与前からの PYY 及びレプチンそれぞれの変化量は、投与 1～5 時間後及び投与 1～3 時間後に溶媒群と比較して本薬群で有意に大きく、以降も同様の傾向が認められた。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表 7 のとおりであった。

表 7 安全性薬理試験の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	ラット (雄 1 群 6 例)	Irwin 法	0 ^a 、50、150、500 mg/kg 単回投与	経口	影響なし	4.2.1.3-3
心血管系	hERG チャネル安定発現 HEK293 細胞	hERG 電流	0 ^b 、0.3、1、3、10 µmol/L	in vitro	処理前値と比較して、0.3、1、3 及び 10 µmol/L で hERG 電流をそれぞれ 2.8%、19.4%、47.9% 及び 74.2% 阻害 IC ₅₀ : 3.5 µmol/L ^c	4.2.1.3-2
	イヌ (雄 1 群 4 例)	心拍数、血圧、心電図 (テレメトリ法)	0 ^a 、50、150、500 mg/kg 単回投与	経口	150 mg/kg 以上 : 収縮期血圧及び脈圧の上昇 500 mg/kg ^d : 心拍数の増加、拡張期及び平均動脈圧の上昇	4.2.1.3-4
呼吸系	イヌ (雄 1 群 4 例)	呼吸数、一回換気量、分時換気量	0 ^a 、50、150、500 mg/kg 単回投与	経口	呼吸系に対する影響なし ^d	4.2.1.3-4

a : 無水クエン酸含有脱イオン水

b : 0.1% DMSO 含有 HEPES 緩衝生理食塩液

c : hERG 試験における本薬の IC₅₀ は、臨床用量投与時の C_{max} (3.75 ng/mL) の約 621 倍であった。

d : 一般状態に対する影響として、本薬 50 mg/kg 以上で吐気、嘔吐及び糞便の異常 (軟便/下痢) が認められた。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の ITP に対する薬理作用について

申請者は、本薬の ITP に対する薬理作用について、以下のように説明した。BTK は、B 細胞、単球、マクロファージ等の免疫細胞に発現するシグナル伝達分子であり、TEC ファミリーに属している。ITP では、BTK の活性が亢進することにより、B 細胞による抗体産生やマクロファージ等による抗体依存性細胞貪食作用 (ADCP) を介して血小板が破壊され则认为られている (J Clin Med 2021; 10: 1004)。

本薬は、BTK を阻害することで、B 細胞による自己抗体の産生及び FcγR を介した ADCP を阻害し、血小板の減少を抑制すると考えられている。ITP モデルマウスにおいて本薬投与により血小板数の減少が抑制されたこと (3.1.2.3 項参照) 等も踏まえ、本薬の ITP に対する治療効果が期待できると考える。

なお、本薬は B 細胞の活性化及び発生に関与する BLK に対して阻害作用を示す可能性があるものの (3.1.1.2 項参照)、本薬添加 1 時間後の BLK 占有率 (平均値±標準偏差) は 49±5% であり、BTK 占有率 (95±1%) と比較して低く、24 時間後には 6±8% まで低下したこと (CTD 4.2.1.1-1) から、本薬の BLK に対する阻害作用の薬効への寄与は限定的と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

¹²⁾ 雄性イヌ 3 例に溶媒が投与され、食欲抑制消化管ホルモンの血漿中濃度が測定された 1 週間後に本薬が投与され、食欲抑制消化管ホルモンの血漿中濃度が測定された。

3.R.2 本薬のオフターゲット作用について

申請者は、本薬のオフターゲット作用について、以下のように説明した。

各種キナーゼに対する作用を検討した試験 (CTD 4.2.1.1-1) で BTK と同程度にキナーゼ活性が阻害された TEC、BMX 及び TXK は、BTK と同じ TEC ファミリーに属しており、保存された SH3-SH2 キナーゼドメインを有していることから、交差反応性を示したと考えられる (Front Immunol 2021; 12: 662223)。TEC は心血管経路及び血小板機能に、BMX は心血管経路に関与している可能性があり (Cell Death Discov 2022; 8: 119, Cancers (Basel) 2021; 13: 1103)、既承認の BTK 阻害剤 (イブルチニブ、アカラブルチニブ、ザヌブルチニブ等) では出血リスクの上昇、心毒性及び皮膚毒性が認められている (Front Cell Dev Biol 2021; 9: 630942)。しかしながら、本薬の TEC、BMX 及び TXK に対する阻害作用は、以下の点から臨床問題となる可能性は低いと考える。

- 健康成人及び ITP 患者由来の血小板では本薬による血小板凝集に対する影響は認められず、他の BTK 阻害剤と比較して本薬の出血リスクは低いと考えられること (3.2.1 項参照)。
- ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、本薬投与による心臓及び皮膚への影響は認められなかったこと (5.2 項参照)。
- TXK の発現が主に認められる (Int Rev Immunol 2007; 26: 333-48) T 細胞の活性化に対する本薬の IC₅₀ は 5 µmol/L 超であり、阻害作用は弱かったこと (CTD 4.2.1.1-2)。

また、各種受容体に対する本薬の作用を検討した試験 (CTD 4.2.1.2-7) では、M2 受容体、NK2 受容体、Na⁺チャネル及びドパミントランスポーターに対して 50%以上の阻害作用が認められた (3.2.2 項参照)。当該試験における本薬の濃度 (10 µmol/L) は、ヒトに本薬を臨床推奨用法・用量 (800 mg/日) で投与したときの本薬の非結合形 C_{max} (0.0056 µmol/L) に対し 1776 倍の安全域があること等から、臨床問題となる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を踏まえると、本薬のオフターゲット作用が臨床使用時に問題となる可能性は低いと判断する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

マウス、ラット、イヌ及びサルにおける本薬の血漿中濃度は LC-MS/MS により測定され、定量下限は 1.00 又は 1.25 ng/mL であった。本薬の ¹⁴C-標識体投与後の各組織中における放射能濃度は定量的全身オートラジオグラフィーにより測定され、定量下限は 0.104 µg eq./g であった。

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

4.1.1.1 マウス (CTD 4.2.2.2-4)

雄性マウスに本薬を単回経口投与したときの PK パラメータは、表 8 のとおりであった。

表 8 雄性マウスに本薬を単回経口投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	t _{max} ^a (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
100	3/採血時点	0.25	3130	7700	2.40
300	3/採血時点	0.50	4260	31500	2.09
600	3/採血時点	0.25	5720	45600	3.67

a : 中央値

4.1.1.2 ラット、イヌ及びサル (CTD 4.2.2.2-1~3)

雌性ラット、雄性イヌ及び雄性サルに本薬を単回経口又は静脈内投与したときの PK パラメータは、表 9 のとおりであった。

表 9 雌性ラット、雄性イヌ及び雄性サルに本薬を単回経口又は静脈内投与したときの PK パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg)	投与経路	例数	t _{max} ^a (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	V _z (L/kg)	CL (L/h/kg)	t _{1/2} (h)	BA ^b (%)
ラット (雌)	2	静脈内	3	—	1608	505	0.33	65.9	0.6	—
	20	経口	4	0.5	270	622	—	—	1.5	12.3
	100	経口	4	1	2795	13310	—	—	2.6	52.7
イヌ (雄)	2	静脈内	3	—	2066	827	13.31	40.3	0.7	—
	20	経口	3	0.5	378	695	—	—	2.2	7.5
	100	経口	3	4	2050	11667	—	—	2	28.2
サル (雄)	2	静脈内	3	—	2790	1464	2.62	22.8	0.4	—
	20	経口	3	1	181	473	—	—	1	3.2
	100	経口	3	4	431	2772	—	—	2.5	3.8

— : 非該当

a : 中央値、b : 静脈内投与時に対する経口投与時の AUC_{inf} の割合

4.1.2 反復投与

4.1.2.1 ラット (CTD 4.2.3.2-5)

雌雄ラットに本薬を 1 日 1 回 6 カ月間反復経口投与したときの PK パラメータは、表 10 のとおりであった。

表 10 雌雄ラットに本薬を反復経口投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	評価時点	例数	C _{max} (ng/mL)		AUC _{last} (ng·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌
15	1 日目	3/採血時点	109	313	299	810
	89 日目	3/採血時点	168	258	404	909
	182 日目	3/採血時点	258	304	394	721
50	1 日目	3/採血時点	458	1520	1300	4060
	89 日目	3/採血時点	383	1600	2710	6620
	182 日目	3/採血時点	606	2010	2060	5760
150	1 日目	3/採血時点	599	3190	3390	14000
	89 日目	3/採血時点	808	3500	5730	17600
	182 日目	3/採血時点	1170	3440	6860	14100
300	1 日目	3/採血時点	1040	2690	9530	25600
	89 日目	3/採血時点	1570	5770	12800	29900
	182 日目	3/採血時点	2300	4950	17800	27200

4.1.2.2 イヌ (CTD 4.2.3.2-12)

イヌに本薬を 1 日 1 回 9 カ月間反復経口投与したときの PK パラメータは、表 11 のとおりであった。

表 11 雌雄イヌに本薬を反復経口投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数 (雄/雌)	評価時点	C _{max} (ng/mL)		AUC _{last} (ng·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌
15	8/8	1 日目	257±216	559±455 ^a	482±385	1070±872 ^a
		127 日目	97.8±135	257±168	239±283	495±316
		273 日目	65.7±67.5	202±169	248±296	377±274
30	8/8	1 日目	360±172	558±453	889±349	1370±915 ^a
		127 日目	236±236	688±987	613±506	1470±2010
		273 日目	257±256	339±255	689±577	751±472
50	8/8	1 日目	806±721	817±334	2370±1730	2370±630
		127 日目	514±319 ^a	1090±438	1540±567 ^a	3230±1570
		273 日目	593±439 ^a	940±536	2410±1960 ^a	3250±2050

a : 7 例

4.2 分布

4.2.1 組織分布 (CTD 4.2.2.5-1)

雄性有色ラット (6 例) 及び白色ラット (3 例) に本薬の ¹⁴C-標識体 40 mg/kg を単回経口投与し、投与 0.5、4、24、72、120 及び 168 時間後 (白色ラットは 24 時間後まで) における各組織中の放射能濃度を測定した (1 例/時点)。有色及び白色ラットのいずれにおいても血液中放射能濃度は投与 4 時間後に最高値を示し、評価した組織中の放射能濃度は大部分が血液中と同程度であった。有色ラットにおいて、最高放射能濃度が血液中 (1.927 µg eq./g) と比較して特に高値 (10.0 µg eq./g 超) を示した組織は、胃 (1982.522 µg eq./g)、小腸 (232.392 µg eq./g)、食道 (31.908 µg eq./g) 及び肝臓 (29.717 µg eq./g) であった。また、消化管内容物、膀胱内容物及び胆汁中でも高い放射能濃度を示した (4.021~4447.790 µg eq./g)。投与 168 時間後には、有色ラットの 40 組織中 16 組織で放射能濃度が定量下限 (0.104 µg eq./g) 未満となった。眼及び皮膚の有色部位での放射能濃度は同組織の非有色部位と比べて高く、メラニン含有組織への結合の持続性が認められたが、眼の有色部位 (ブドウ膜) における放射能濃度は投与 120 及び 168 時間後に約 50%減少したことから、本薬のメラニン含有組織への結合は可逆的と考えられた。

4.2.2 血漿タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-1、4.2.2.3-2)

マウス、ラット及びイヌの血漿に本薬 1 µmol/L (最終濃度) を添加したとき、血漿タンパク結合率はそれぞれ 99.21%、98.69%及び 95.94%であった。

4.2.3 血球移行性 (CTD 4.2.2.3-3)

ラット及びイヌの血液に本薬 5 µmol/L (最終濃度) を添加したとき、血球/血漿中濃度比はそれぞれ 0.27 及び 0.40 であった。

4.2.4 血液脳関門透過性 (CTD 4.2.2.7-1)

雌性ラット (9 例) に本薬 50 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 1、4 及び 24 時間のすべての時点において、本薬及びその代謝物 (PRN834 及び PRN618) の脳脊髄液中濃度はいずれも定量下限 (1.25 ng/mL) 未満であった。

4.2.5 胎盤通過性

本薬の胎盤通過性は検討されていない。申請者は、胚・胎児発生に関する試験（5.5 項参照）において胚・胎児での心血管系異常、腎・泌尿器系への影響等が認められたことから、本薬又はその代謝物は胎盤を通過し、胎児に移行する可能性があるとして説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 代謝（CTD 4.2.2.4-5、4.2.2.4-6、4.2.2.4-8）

ラット及びイヌの血漿に本薬 5 µmol/L（最終濃度）を添加し、37°C で 120 分間インキュベーションしたとき、本薬の未変化体の残存率はそれぞれ 68.94% 及び 67.36% であった。

ラット及びイヌの肝細胞に本薬 1 µmol/L（最終濃度）を添加し、37°C で 90 分間インキュベーションしたとき、本薬の未変化体の残存率はそれぞれ 1.73% 及び 3.21% であった。

ラット及びイヌの肝 S9 画分に本薬 10 µmol/L（最終濃度）を添加し、37°C で 60 分間インキュベーションしたとき、試料中にはそれぞれ 11 種類及び 14 種類の代謝物が検出された。

4.3.2 *In vivo* 代謝

4.3.2.1 血漿中代謝物（CTD 4.2.2.4-13）

頸静脈カニューレを留置した雄性ラット（6 例）に本薬の ¹⁴C-標識体 40 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 72 時間までのプール血漿中には本薬の加水分解生成物である PRN4400¹³⁾（血漿中総放射能の AUC に占める割合として約 94%、以下同様）及び PRN834（約 6%）が認められた。なお、PRN4400 は、哺乳動物の細胞外液中に普遍的に存在する内因性化合物（チオシアネート）であった。

4.3.2.2 尿中、糞中及び胆汁中代謝物（CTD 4.2.2.4-13）

無処置及び胆管カニューレを留置した雄性ラット（各 3 例）に本薬の ¹⁴C-標識体 40 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 0～72 時間のプール尿中からは主に PRN4400（投与放射能に占める割合として 1.5～2.0%、以下同様）が認められた。

無処置の雄性ラットの投与後 0～24 時間のプール糞中からは、本薬の未変化体（3.1%）に加え、本薬のオキシド体（15.7%）及び本薬の脱アルキル化体である PRN618¹⁴⁾ の硫酸抱合体（15.3%）が認められた。

胆管カニューレを留置した雄性ラットの投与後 0～24 時間のプール糞中からは、主に本薬の未変化体（8.8%）及び PRN618（7.3%）、投与後 0～72 時間のプール胆汁中からは主に PRN618 の硫酸抱合体（25.5%）、PRN834 の酸化体の硫酸抱合体（10.5%）及び PRN834（9.6%）が認められた。

4.4 排泄

4.4.1 尿中、糞中及び胆汁中排泄（CTD 4.2.2.5-1）

胆管カニューレを留置した雄性ラット（3 例）に本薬の ¹⁴C-標識体 40 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 96 時間後までの放射能の尿中、糞中及び胆汁中排泄率はそれぞれ 3.5%、22.1% 及び 67.4% であった。

¹³⁾ シアノ酢酸と共溶出された。

¹⁴⁾ 3 種の位置異性体の合算。

4.4.2 乳汁移行性

本薬の乳汁移行性は検討されていない。申請者は、本薬は高分子量であり、高タンパク結合率及び pH 依存的な溶解性を示すことから本薬の乳汁移行性はわずかである（CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2024; 13: 1870-80）と考えられる一方、本薬の脂溶性は高く（log P 値：3.114）、本薬が乳汁中に移行する可能性は否定できないと説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された試験成績から本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されていると判断するが、本薬は血液胎盤関門を通過し、胎児に移行する可能性があること（4.2.5 項参照）及び乳汁中に移行する可能性は否定できないこと（4.4.2 項参照）から、胎児及び出生児に対する本薬の影響については、5.R.2 項で引き続き議論する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験（光毒性試験、不純物に関する毒性試験、探索的毒性試験）の成績が提出された。特に記載のない限り、*in vivo* 試験では溶媒として無水クエン酸含有精製水が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験が実施された（表 12）。

表 12 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Wistar)	経口	0、50、150、500	500：髄膜・血管周囲腔好中球浸潤（雌）	>500	4.2.3.1-1
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	0、50、150、500	特記所見なし	>500	4.2.3.1-2

5.2 反復投与毒性試験

TgrasH2 マウスを用いた反復投与毒性試験（1 カ月間）、ラットを用いた反復投与毒性試験（最長 6 カ月間）及びイヌを用いた反復投与毒性試験（最長 9 カ月間）が実施された（表 13）。ラットを用いた 6 カ月間反復投与毒性試験の無毒性量（雄：150 mg/kg/日、雌：50 mg/kg/日）における本薬の曝露量（AUC_{last}）は 6860 ng・h/mL（雄）及び 5760 ng・h/mL（雌）、イヌを用いた 9 カ月間反復投与毒性試験の無毒性量（30 mg/kg/日）における本薬の曝露量（AUC_{last}）は 720 ng・h/mL であり、ヒトに本薬を臨床推奨用法・用量（800 mg/日）で投与したときの AUC_{0-24h}（1540 ng・h/mL）のそれぞれ 4.5 倍（雄ラット）及び 3.7 倍（雌ラット）並びに 0.47 倍（イヌ）であった。

主な所見として、胃等の消化管における出血（ラット）、肝細胞腫大（ラット）、リンパ系組織におけるリンパ球減少（ラット及びイヌ）が認められたが、申請者は、これらの所見は本薬の BTK 阻害作用に関連する変化であると説明している。

また、申請者は、以下の点を踏まえると、ラットで認められた脳室外側面・視交叉・髄膜における小膠細胞及び星状細胞の増加は、本薬がヒトにおいて神経変性を誘発する可能性を示唆するものではなく、安全性上の懸念は低いと説明している。

- ・ ラットを用いた 13 日間反復投与毒性試験の 500 mg/kg 以上の群で認められた死亡は、本薬のビスマシレート塩の最大耐量を超えたことに起因するものであり、当該死亡と小膠細胞及び星状細胞の増加との関連性はないと考えられること。
- ・ ラットを用いた一連の毒性試験において、小膠細胞及び星状細胞の増加が認められた組織で神経変性は認められておらず、神経への影響が示唆される一般状態の変化も認められていないこと。

表 13 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄マウス (Tg rasH2)	経口	1 カ月 ^a (1 回/日)	0 ^b 、100、300、600	600：トリグリセリド低値、血清コレステロール高値、 肝臓・腎臓重量高値（雄）、肝細胞グリコーゲン減少	600 ^c	4.2.3.4.2-3
雌雄ラット (Wistar)	経口	13 日間 ^d (1 回/日) ＋ 休薬 4 週	本薬ビスマシレート塩 0、50（雌）、150、 500、1000（雄）	死亡：1000（雄 6/10 例）、500（雌 3/10 例） 胃の出血・炎症・潰瘍形成、非腺部扁平上皮過形成・ 上皮増殖・白色巣、脳髄膜脈絡叢・脳実質の好中球性 炎症、副腎皮質うっ血・出血・限局性壊死 ≥500：鼻／鼻孔周囲の汚れ、クラックル音、摂餌量 低値、体重低値・消瘦、毛づくろい低下、体表湿潤、 立毛、脱水（雌）、血中リン濃度高値（雄） 1000：脱水（雄）、冷触感、努力性呼吸、呼吸困難、 活動性低下、口周囲湿潤 回復性：あり	150	4.2.3.2-1 (参考資料)
雌雄ラット (Wistar)	経口	1 カ月 ^a (1 回/日) ＋ 休薬 4 週	0、50、150、500	500：摂餌量低値、血中リン濃度高値、肝臓・精巣上 体・脾臓（雄）重量低値、肝臓・腎臓（雌）重量高値、 小葉中心性肝細胞肥大、頸部リンパ節濾胞数減少、胸 腺マクロファージ増加、脳室外側面・視交叉・髄膜に おける小膠細胞の発現増加 回復性：あり	500 ^e	4.2.3.2-3

雌雄ラット (Wistar)	経口	3 カ月 ^e (1 回/日) + 休薬 4 週	0、50、150、500	500: 口・鼻孔周囲の汚れ・湿潤、体重・摂餌量低値、 活性化トロンボプラスチン時間短縮、血中リン濃度 高値、肝臓・腎臓重量増加、胸腺重量低値、胸腺皮質・ 髄質におけるリンパ球減少(雌)、甲状腺濾胞細胞肥 大、肺泡マクロファージ増加、肺胞腔・細気管支内の 粘液(雌)、粘膜乳頭状過形成(雌)、副腎空胞化(雄)、 肝細胞肥大(雄)、側脳室における小膠細胞の発現増 加、脳室周囲の星状膠細胞増加 回復性: あり	150	4.2.3.2-4
雌雄ラット (Wistar)	経口	6 カ月 ^f (1 回/日) + 休薬 4 週	0、15、50、150、300	死亡: 150 (雌 3/15 例)、300 (雄 1/15 例、雌 2/15 例) 呼吸困難、蒼白、活動性低下、脱水、肺のクラックル 音、胃拡張、前胃粘膜の暗色部位・出血、食道変色、 十二指腸暗色部位・出血、脳髄膜の混合細胞性炎症 ≥150: 腎臓重量高値、髄膜・血管周囲の混合細胞性 炎症、神経網好中球性炎症(雌)、胃の出血(雌) 300: 息切れ、口周囲湿潤、肝臓・甲状腺(雄)・副 腎(雌)・子宮重量高値、胃の出血(雄)、肝細胞肥 大 回復性: あり	雄: 150 雌: 50	4.2.3.2-5
雌雄イス (ビーグル)	経口	1 カ月 ^a (1 回/日) + 休薬 4 週	0、30、100、300	300: ALP・ALT・AST 高値、脳重量高値(雄)、胸 腺・パイエル板の細胞密度低下、肝臓グリコーゲン型 空胞、骨髓細胞密度低下 回復性: あり	300 ^c	4.2.3.2-9
雌雄イス (ビーグル)	経口	3 カ月 (1 回/日) + 休薬 4 週	0、30、100、300	死亡: 300 (雄 5/5 例、雌 3/5 例)、100 (雄 1/5 例、 雌 1/5 例) ≥30: 下痢、嘔吐、体重低値(雌)、胸腺・リンパ節 胚中心・腸パイエル板におけるリンパ球数減少 ≥100: 体重低値(雄)、摂餌量低値(雌)、AST・ ALT・総ビリルビン(雌)高値、脾臓・胸腺重量低値 (雌)、肝臓単細胞壊死、小葉中心性肝細胞空胞化、 クッパー細胞内褐色色素、 300: 摂餌量低値(雄)、クッパー細胞内褐色色素 回復性: あり(雌の 100 mg/kg/日群での小葉中心性肝 細胞空胞化を除く)	雄: 30 雌: <30	4.2.3.2-11
雌雄イス (ビーグル)	経口	9 カ月 (1 回/日) + 休薬 4 週	0 ^g 、15 ^g 、30 ^g 、50 ^g	死亡: 50 (雄 1/8 例) 50: 平均体重低値、摂餌量低値、AST・ALT 高値、グ ルコース低値(雌)、肝臓クッパー細胞肥大・色素増 加、胃上皮内リンパ球増加・粘膜萎縮(雄) 回復性: あり(体重低値、肝臓クッパー細胞色素増加 を除く)	30	4.2.3.2-12

a: 雄は 28 日間、雌は 29 日間投与された。

b: 0.5%メチルセルロース水溶液

c: 認められた所見はいずれも軽微～中等度であったことから、毒性所見ではないと判断された。

d: 28 日間投与する計画だったが、死亡が認められたため 1000 (雄) 及び 500 (雌) mg/kg/日群の全例をそれぞれ 5 及び 6 日目に安楽殺し、その他の 0、50 (雌)、150 及び 500 (雄) mg/kg/日群は投与期間を 13 日間に短縮した。

e: 雄では 91 日間、雌では 92 日間投与された。

f: 雄では 183 日間、雌では 184 日間投与された。

g: カプセルに充填した本薬が用いられた。媒体として [] : [] : [] が 1 : 1 : 3 (w : w : w) の比率で使用された。

5.3 遺伝毒性試験

In vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてげっ歯類を用いた骨髄小核試験が実施され、いずれの試験結果も陰性であった（表 14）。

表 14 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	S9-/+	0 ^a 、15、50、150、500、1500、5000 (µg/plate)	陰性	4.2.3.3.1-1
	ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	S9-/+ (4 時間)	S9-：0 ^a 、5、15、30 S9+：0 ^a 、15、30、45 (µg/mL)	陰性	4.2.3.3.1-2
			S9- (20 時間)	0 ^a 、2.5、5、7.5 (µg/mL)		
<i>in vivo</i>	ラット骨髄小核試験	雌雄ラット (SD) 骨髄	/	雄：0、500、1000、2000 雌：0、375、750、1500 (mg/kg/日、経口、単回)	陰性	4.2.3.3.2-1

a：DMSO

5.4 がん原性試験

Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間がん原性試験及びラットを用いた 2 年間がん原性試験が実施された（表 15）。Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間がん原性試験の非発がん量（300 mg/kg/日）における本薬の曝露量（AUC_{last}）は 55700 ng・h/mL、ラットを用いた 2 年間がん原性試験の非発がん用量（雄：100 mg/kg/日、雌：50 mg/kg/日）における本薬の曝露量（AUC_{last}）は 3670 ng・h/mL（雄）及び 6930 ng・h/mL（雌）であり、ヒトに本薬を臨床推奨用法・用量（800 mg/日）を投与したときの AUC_{0-24h}（1540 ng・h/mL）のそれぞれ 36.2 倍（マウス）並びに 2.4 倍（雄ラット）及び 4.5 倍（雌ラット）であった。

ラットを用いた 2 年間がん原性試験では、雄の 100 mg/kg/日群で甲状腺濾胞細胞腫及び癌、脾臓細胞腺腫、腸間膜リンパ節の血管腫及び血管肉腫の発現率の上昇が認められ、雌の 50 mg/kg/日群で子宮腺癌の発現率の上昇が認められた。

表 15 がん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	用量	mg/kg/日								非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
				0 ^a	30		100		300					
				雌雄 25	雌雄 25		雌雄 25		雌雄 25					
雌雄マウス (Tg rasH2)	経口	26 週 (1 回/日)	腫瘍性病変 非腫瘍性病変	なし 特記所見なし								300	4.2.3.4.1-2	
雌雄ラット (Wistar)	経口	2 年 (1 回/日)	主な病変	用量	mg/kg/日								雄：100 雌：50	4.2.3.4.1-1
					雄				雌					
				匹	0	10	30	100	0	5	15	50		
					60	60	60	60	60	60	60	60		
			腫瘍性病変											
			甲状腺濾胞細胞腺腫	7	9	8	16	5	4	5	0			
			甲状腺濾胞細胞癌	7	5	3	8	2	2	10	5			
			甲状腺濾胞細胞腺腫・癌(合計)	10	13	10	21	7	6	14	5			
			膵臓膵島細胞腺腫	1	3	0	7	0	2	0	0			
			腸間膜リンパ節血管腫	0	3	0	3	1	1	1	1			
			腸間膜リンパ節血管肉腫	1	1	1	3	0	0	1	2			
			腸間膜リンパ節血管腫・血管肉腫(合計)	1	4	1	6	1	1	2	3			
			子宮腺癌					1	3	1	6			
			非腫瘍性病変											
			甲状腺濾胞過形成	3	15	11	7	1	3	2	3			
			膵臓膵島細胞過形成	0	0	1	1	0	0	0	0			
			膵臓膵島細胞線維化	29	43	50	52	4	0	2	4			
			腸間膜リンパ節における洞赤血球増加	24	20	30	42	17	21	30	33			

a : 0.5%メチルセルロース水溶液

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された(表 16)。ラット及びウサギの胚・胎児発生に対する無毒性量(300 mg/kg/日及び 100 mg/kg/日)における本薬の曝露量(AUC_{last})は 15800 ng・h/mL 及び 6920 ng・h/mL であり、ヒトに本薬を臨床推奨用法・用量(800 mg/日)で投与したときの AUC_{0-24h}(1540 ng・h/mL)のそれぞれ 10.3 倍及び 4.5 倍であった。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、着床後胚死亡率高値、平均生存胎児数低値、胎児における心血管系異常、腎・泌尿器系への影響等、催奇形性を含む胚・胎児への影響が認められた。

表 16 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雄ラット (Wistar)	経口	交配 28 日前～交配期間及び交配後計 49 日間 (1 回/日)	0、50、150、300	一般毒性： 300：異常呼吸、平均体重低値、平均体重増加量低値、摂餌量低値 生殖能：特記所見なし	一般毒性：150 生殖能：300	4.2.3.5.1-1
	雌ラット (Wistar)		交配 15 日前～妊娠 7 日 (1 回/日)		一般毒性： 300：平均体重低値、平均体重増加量低値、摂餌量低値 生殖能：特記所見なし	一般毒性：150 生殖能：300	
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6 日～17 日 (1 回/日)	0、50、150、500	一般毒性： 500：唾液分泌過多、摂餌異常、活動性低下、立毛、体重低値、摂餌量低値、平均妊娠子宮重量低値 胚・胎児： 500：着床後胚死亡率高値、早期胚吸収数高値、平均生存胎児数低値、平均胎児体重低値、全身浮腫、無腎、腎臓位置異常・変形、尿管欠損・短小、性腺位置異常、食道背側大動脈弓、左鎖骨下動脈、胸椎・胸骨裂、骨化遅延	親動物（一般毒性）：150 胚・胎児発生：150	4.2.3.5.2-1 (参考資料)
	雌ラット (Wistar)	経口	妊娠 7 日～17 日 (1 回/日)	0、50、150、300	母動物： 300：体重増加量低値、摂餌量低値 胚・胎児： 特記所見なし	親動物（一般毒性）：150 胚・胎児発生：300	4.2.3.5.2-3
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 6 日～19 日 (1 回/日)	0、50、100、150	母動物： 150：体重増加量低値、摂餌量低値、妊娠子宮重量低値 胚・胎児： ≥50：口蓋裂、前足の過屈曲、心血管系異常、胸骨癒合 150：着床後胚死亡率高値、早期胚吸収率高値、平均生存胎児数低値、腎臓位置異常・変形、尿管短小	親動物（一般毒性）：100 胚・胎児発生：<50	4.2.3.5.2-2 (参考資料)
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7 日～19 日 (1 回/日)	0、10、30、100	母動物： 100：体重増加量低値、摂餌量低値 胚・胎児： 特記所見なし	親動物（一般毒性）：30 胚・胎児発生：100	4.2.3.5.2-4
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (SD)	経口	母動物： 妊娠 6 日～哺育 20 日 (1 回/日)	0、50、150、300	母動物： ≥150：体重低値、体重増加量低値、摂餌量低値 F ₁ 出生児： 300：離乳前・離乳後体重低値、低体長 F ₂ 出生児： 特記所見なし	母動物（一般毒性）：50 F ₁ 出生児の発生：150 F ₂ 出生児の発生：300	4.2.3.5.3-1

5.6 その他の試験

5.6.1 光毒性評価 (CTD 4.2.3.7.7-5 (参考資料))

BALB/c 3T3 線維芽細胞に対する本薬の光毒性がニュートラルレッド取込みアッセイにより評価された。紫外線 A 波及び B 波の照射及び非照射の条件下で本薬の溶解可能な最大濃度 (56.2 µg/mL) まで評価され、光毒性は認められなかった。なお、本薬は波長 290~700 nm 領域で光吸収性を示さない。

5.6.2 代謝物に関する評価

ヒトに本薬を反復投与したとき (6.2.2.2 項参照)、投与薬物に関連するすべての物質の曝露量の 10% を超える代謝物として PRN4400 が同定された。申請者は、一連の毒性試験において PRN4400 の TK は検討されていないものの、以下の点から、PRN4400 の安全性上の懸念は低いと説明している。

- 雌雄ラットでの本薬投与 14 日目の PRN4400 の曝露量 (C_{max}) は、150 mg/kg/日群で 4860 ng/mL (雄) 及び 3170 ng/mL (雌)、500 mg/kg/日群で 8020 ng/mL (雄) 及び 7160 ng/mL (雌) であり (CTD 4.2.2.2-5)、ヒトに本薬を臨床推奨用法・用量 (800 mg/日) で投与したときの PRN4400 の C_{max} (1421 ng/mL) を踏まえると、一連の毒性試験の結果に基づき PRN4400 の安全性を評価することは可能と考えられること。
- PRN4400 は細胞外液中に普遍的に存在する内因性化合物であるチオシアネートであり (4.3.2 項参照)、ヒトに本薬を臨床推奨用法・用量 (800 mg/日) 投与したときの C_{max} (1421 ng/mL) は、生体内の正常値の範囲 (3000~15000 ng/mL) (Scand J Clin Lab Invest 1986; 46: 245-51、Free Radical Biol Med 2011; 51: 1815-22 等) を下回っていること。

5.6.3 不純物に関する毒性試験 (CTD 4.2.3.2-4、4.2.3.2-12、4.2.3.3.2-1、4.2.3.7.6-2 (参考資料)、4.2.3.7.6-3、5、6、8、19、20~23、25~29、31~33)

ICH Q3A ガイドラインで示されている安全性確認が必要な閾値を超える不純物である PRN835¹⁵⁾、PRN2468¹⁶⁾、PRN3232¹⁷⁾、PRN3612¹⁸⁾、PRN834⁴⁾、PRN2960¹⁹⁾、PRN3222²⁰⁾、PRN3767²¹⁾ 及び PRN3590²²⁾ について、これらの不純物²³⁾を添加した原薬を用いたラットの 3 カ月間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.7.6-

15) [REDACTED]
16) [REDACTED]
17) [REDACTED]
18) [REDACTED]
19) [REDACTED]
20) [REDACTED]
21) [REDACTED]
22) [REDACTED]
23) PRN835、PRN2468、PRN3232、PRN2960、PRN3222、PRN3767 及び PRN3590

2)、並びにラット(3カ月間)²⁴⁾及びイヌ(最長9カ月間)²⁵⁾の反復投与毒性試験(CTD 4.2.3.2-4、4.2.3.2-12)により一般毒性が評価された結果、これらの不純物による新たな毒性所見の発現及び毒性の増強は認められなかった。

また、これらの不純物に関する遺伝毒性試験が実施された(表17)。PRN2468は、投与後に本薬又はPRN834に代謝されることからAmes試験は実施されていないが、申請者は、ラットの*in vivo*小核試験(CTD 4.2.3.3.2-1)及びラットを用いたがん原性試験(CTD 4.2.3.4.1-1)において、PRN2468を0.11 mg/kg/日(臨床推奨用法・用量(800 mg/日)を投与したときの2.75倍)含有する原薬を投与した結果はいずれも陰性であったことを踏まえると、PRN2468が遺伝毒性を示す可能性は低いと説明している。

表17 不純物に関する遺伝毒性試験

不純物	遺伝毒性試験
PRN835	Ames (CTD 4.2.3.7.6-5) 陰性、 <i>in vitro</i> 染色体異常 (CTD 4.2.3.7.6-6) 陽性、コメット (CTD 4.2.3.7.6-8) 陰性
PRN3232	Ames (CTD 4.2.3.7.6-22) 陰性、 <i>in vitro</i> 染色体異常 (CTD 4.2.3.7.6-23) 陽性、コメット (CTD 4.2.3.7.6-25) 陰性
PRN3612	Ames (CTD 4.2.3.7.6-28) 陰性、 <i>in vitro</i> 染色体異常 (CTD 4.2.3.7.6-29) 陽性、コメット (CTD 4.2.3.7.6-31) 陰性
PRN834	Ames (CTD 4.2.3.7.6-3) 陰性、 <i>in vitro</i> 染色体異常 (CTD 4.2.3.3.2-1) 陰性
PRN2960	Ames (CTD 4.2.3.7.6-19) 陰性、 <i>in vitro</i> 染色体異常 (CTD 4.2.3.3.2-1) 陰性
PRN3222	Ames (CTD 4.2.3.7.6-20) 陰性、 <i>in vitro</i> 染色体異常 (CTD 4.2.3.7.6-21) 陰性
PRN3767	Ames (CTD 4.2.3.7.6-32) 陰性、 <i>in vitro</i> 染色体異常 (CTD 4.2.3.7.6-33) 陰性
PRN3590	Ames (CTD 4.2.3.7.6-26) 陰性、 <i>in vitro</i> 染色体異常 (CTD 4.2.3.7.6-27) 陰性

5.6.4 肝臓スフェロイドを用いたトランスクリプトーム解析(CTD 4.2.3.7.7-3(参考資料))

ラットを用いた2年間がん原性試験(5.4項参照)で認められた甲状腺濾胞細胞過形成、腺腫及び癌の発現機序を検討するため、ラット及びヒトの肝臓スフェロイドを用いた探索的トランスクリプトーム解析が実施され、本薬による肝酵素の発現誘導の有無が検討された。ラット及びヒトの肝臓スフェロイドを、本薬(0、0.3、3又は9 µmol/L)又はフェノバルビタール(陽性対照、750 µmol/L)で7日間処理した後、RNAシーケンシングにより、全転写産物の解析が行われた。その結果、ヒト肝臓スフェロイドにおいて、CYP3A4の発現量が本薬9 µmol/L処理により28倍、フェノバルビタールにより43倍に増加したが、第Ⅱ相酵素の発現は認められなかった。ラット肝臓スフェロイドにおいては、ラットオーソログCyp3a1の発現量が本薬9 µmol/L処理により119倍、フェノバルビタールにより30倍に増加し、第Ⅱ相酵素であるGST、SULT及びUGTの発現誘導も認められた。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について

申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与について、以下のように説明した。BTK阻害剤については催奇形性を含む胚・胎児毒性を示す可能性が示唆されている(「イムブルビカカプセル140 mg」審査報告書(平成27年8月18日)、「ジャイパーカ錠50 mg及び同錠100 mg」審査報告書(令和6年4月15日)及び「ブルキンザカプセル80 mg」審査報告書(令和6年10月10日))。

²⁴⁾ PRN3612の一般毒性が評価された。

²⁵⁾ PRN834の一般毒性が評価された。

本薬についても、ウサギ及びラットを用いた胚・胎児発生探索的毒性試験で胚死亡率高値、大血管系異常、腎・泌尿器系異常等が認められ（5.5 項参照）、既承認の BTK 阻害剤と同様に、催奇形性を含む胚・胎児毒性が認められる可能性が示唆された。

一方で、ウサギ及びラットの胚・胎児発生に対する無毒性量（ウサギ 100 mg/kg/日、ラット 300 mg/kg/日）での本薬の曝露量は臨床用量での曝露量と比較してそれぞれ約 4.5 倍及び約 10 倍であり（5.5 項参照）、臨床使用時の本薬の 1 日最大曝露量に対して十分な安全域が確保されていると考える。

加えて、妊婦又は妊娠している可能性のある ITP 患者に対する治療選択肢は限られることも踏まえると、当該 ITP 患者に対する本薬の投与を禁忌とする必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。以下の点を踏まえると、ウサギを用いた胚・胎児発生探索的毒性試験の 50 mg/kg/日群で認められた大血管系異常と本薬投与との関連性を否定することは困難である。

- 当該所見の発現率（1.3%）は試験実施施設の背景値（0.16%）を上回ること。
- ラットを用いた胚・胎児発生探索的毒性試験（本薬 500 mg/kg/日群）及び BTK 阻害作用を有する類薬の胚・胎児発生毒性試験でも当該所見が認められていること（「イムブルビカカプセル 140 mg」審査報告書（平成 27 年 8 月 18 日））。

したがって、ウサギの胚・胎児発生に対する本薬の無毒性量は 50 mg/kg/日未満と考えることが適切であり、当該無毒性量における本薬の曝露量（AUC_{inf}：1050 ng・hr/mL）は臨床用量での曝露量（AUC_{0-τ}：1540 ng・hr/mL）の 0.68 倍未満であることから、臨床使用時の 1 日最大曝露量に対して十分な安全域が確保されているとはいえない。

以上を踏まえると、本薬は臨床用量において催奇形性を含む胚・胎児毒性を引き起こす可能性が示唆されていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与は推奨できず、禁忌とすることが適切と判断する。

5.R.2 乳汁を介した乳児への影響

申請者は、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験の F₁ 出生児で認められた体重低値について（表 16）、以下のように説明した。体重低値が認められたのは本薬 300 mg/kg/日群のみであり、本薬 150 mg/kg/日群では F₁ 出生児への影響が認められていない。本薬 150 mg/kg/日投与時の母動物における曝露量はヒトの臨床用量での曝露量の 9.2 倍であることに加え、以下の点を踏まえると、本薬の臨床使用時に乳汁を介してヒト乳児に重大な影響が認められる可能性は低いと考える。

- 当該試験の 150 mg/kg/日以上投与群では母動物の体重及び摂餌量の低値が認められており、F₁ 出生児の体重低値等は母動物の摂餌量の低値に関連した変化であると考えられること。
- 離乳後の体重増加量は、体重低下が認められた F₁ 出生児全例で正常であったこと。
- 本薬の薬理作用である BTK 阻害が新生児の成長や発達に関与するとの報告はないこと。

また、本薬の乳汁中への移行性の検討は未実施であり（4.4.2 項参照）、ヒトでの哺乳中の児における影響は不明であることを踏まえ、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する旨を、添付文書において注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

5.R.3 ラットを用いた2年間がん原性試験で認められた腫瘍性病変について

申請者は、ラットを用いた2年間がん原性試験で認められた甲状腺濾胞細胞腫及び癌、膵島細胞腺腫、子宮腺癌、並びに腸間膜リンパ節における血管腫及び血管肉腫と本薬投与との関連について、以下①～④のように説明した。

① 甲状腺濾胞細胞腫及び癌

肝臓スフェロイドを用いたトランスクリプトーム解析において、本薬はラットで UGT を含む第 I 相及び第 II 相酵素を誘導することが示されており（5.6.4 項参照）、雄の 100 mg/kg/日群で認められた甲状腺濾胞細胞腫及び癌の発現率の上昇は、げっ歯類で報告されている UGT の誘導による甲状腺濾胞細胞腫の形成（Toxicol Rep 2021; 8: 155-61）と一致すると考えられる。一方で、当該機序による甲状腺濾胞細胞腫及び癌のヒトへの外挿性はないと考えられている（Regul Toxicol Pharmacol 2018; 98: 199-208）。以上より、甲状腺濾胞細胞腫及び癌の発現率の上昇と本薬投与との関連は否定できないが、ヒトでのがん原性リスクを有するとはいえないと考える。

② 膵島細胞腺腫

膵島細胞腺腫の発現率の上昇は雄の 100 mg/kg/日群のみで認められている。ラットにおいて当該所見は一般的に加齢に伴い雄で高頻度に発現すると報告されており（J Toxicol Path 2020; 33: 189-96）、既承認の BTK 阻害剤でも雄ラットでは膵臓の線維化及び炎症所見が認められる（J Pharmacol Exp Ther 2017; 360: 226-38）。加えて、当該所見の発現率（12%）は公表文献における発現率（12%）（J Toxicol Pathol 2020; 33: 189-96）と大きく異なることも踏まえると、膵島細胞腺腫は、ラット特異的な加齢性所見が本薬投与によって悪化した二次的なものであり、本薬投与によってヒトで発現する可能性は低いと考える。

③ 子宮腺癌

当該試験で認められた子宮腺癌の発現率（10%）は公表文献における発現率（8%）をわずかに上回る程度であった。また、子宮腺癌の発がん機序とされているエストロゲン優位の状態（Toxicol Pathol 2015; 43: 464-73）を示唆する所見は認められていないことから、本薬投与との関連性は低く、偶発的所見であると考ええる。

④ 腸間膜リンパ節の血管腫及び血管肉腫

以下の点から、腸間膜リンパ節の血管腫及び血管肉腫の発現率の上昇と本薬投与との関連性は低く、偶発的所見であると考ええる。

- Wistar Han ラットの腸間膜リンパ節の血管新生物は自然発生的変化として雄で多発することが報告されており（Toxicol Pathol 1992; 20: 268-73）、本薬のがん原性試験での腸間膜リンパ節の発現でも同様の傾向がみられたこと。
- 腸間膜リンパ節の血管腫及び血管肉腫の発現率（1.6～5%）は、雌の 50 mg/kg/日群での血管肉腫の発現率（3.3%）を除き公表文献の発現率（4.7～23.3%）（Toxicol Pathol 2016; 44: 947-61、Toxicol Pathol 2017; 45: 64-75、J Toxicol Pathol 2020; 33: 189-96）を概ね下回っていること。
- 腸間膜リンパ節において血管腫を誘導する可能性が考えられているマクロファージの活性化（Regul Toxicol Pharmacol 2012; 64: 435-41）と関連する病変は、一連のラットを用いた毒性試験において認

められていないこと。

- ヒトでは腸間膜リンパ節の血管腫は報告されていないこと（Regul Toxicol Pharmacol 2012; 64: 435-41）。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

国際共同第Ⅲ相試験（PRN1008-018 試験）及び食事の影響試験（PRN1008-025 試験）で使用された製剤は、市販予定製剤と同一であった。

本薬及びその代謝物 PRN834 の血漿中濃度は LC-MS/MS により測定され、定量下限はいずれも 0.1 ng/mL であった。本薬の尿中濃度は LC-MS/MS により測定され、定量下限は 1 ng/mL であった。

6.1.1 食事の影響試験（PRN1008-025 試験、CTD 5.3.1.2-5（参考資料）、実施期間 2021 年 4 月～5 月）

外国人健康成人 24 例を対象に、本薬 400 mg を空腹時又は食後に単回経口投与したときの本薬の PK に及ぼす食事（高脂肪食）の影響を検討する目的で、2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。

空腹時投与と比較して、食後投与時の本薬の $t_{\max}$ は 1.5 時間延長した。空腹時投与に対する食後投与時の本薬の AUC_{last} 、 AUC_{inf} 及び $C_{\max}$ の幾何平均比 [90%CI] は、それぞれ 0.8175 [0.6940, 0.9629]、0.7870 [0.6727, 0.9206] 及び 0.6904 [0.5536, 0.8611] であった。

6.1.2 絶対的 BA 試験（PRN1008-015 試験、CTD 5.3.1.1-1（参考資料）、実施期間 2019 年 12 月～2020 年 3 月）

外国人健康成人男性 8 例に、本薬 400 mg を単回経口投与し、その 2 時間後に本薬の ^{14}C -標識体 100 μg を単回静脈内投与したとき、本薬の絶対的 BA（用量補正した AUC_{last} の幾何最小二乗平均の比（経口投与/静脈内投与）に基づき算出） [90%CI] は、4.73 [3.15, 7.13] % であった。静脈内投与後の最終相における本薬の分布容積は $149 \pm 28.4 \text{ L}$ であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

6.2.1.1 血漿タンパク結合（CTD 4.2.2.3-1）

ヒトの血漿に本薬 1 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、血漿タンパク結合率は 97.51% であった。

6.2.1.2 血球移行性（CTD 4.2.2.3-3）

ヒトの血液に本薬 5 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、血球/血漿中濃度比は 0.47 であった。

6.2.1.3 *In vitro* 代謝

6.2.1.3.1 代謝安定性及び本薬の代謝物の同定 (CTD 4.2.2.4-4、4.2.2.4-6～8)

ヒトの血漿及び肝細胞に本薬（血漿：5 µmol/L、肝細胞：1 µmol/L、最終濃度）を添加し、37℃でそれぞれ 120 分間及び 90 分間インキュベーションしたとき、本薬の未変化体の残存率はそれぞれ 82.69%及び 7.95%であった。

ヒトの肝 S9 画分に本薬 10 µmol/L（最終濃度）を添加し、NADHP 存在下で 37℃で 60 分間インキュベーションしたとき、イヌの肝 S9 画分で検出された代謝物（4.3.1 項参照）と同一の 14 種類の代謝物が検出された。

ヒトの肝 S9 画分に本薬 1 µmol/L（最終濃度）を添加し、37℃で 120 分間インキュベーションしたとき、本薬の未変化体、並びに主要代謝物である PRN618 及び PRN834 の濃度は、それぞれインキュベーション開始時点における本薬濃度の 9.60%、2.30%及び 13.2%であった。

6.2.1.3.2 本薬の代謝に寄与する CYP 分子種の同定 (CTD 4.2.2.4-14、5.3.2.2-2)

ヒトの CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP3A4 を発現させたミクロソームに本薬 1 µmol/L（最終濃度）を添加し、37℃でインキュベーションしたとき、本薬の代謝は主に CYP3A（本薬の $t_{1/2}$ ：4.1 分）により認められ、一部は CYP2D6（本薬の $t_{1/2}$ ：121 分）により認められた。

ヒトの初代培養肝細胞に本薬 0.01～1 µmol/L（最終濃度）を CYP3A 阻害剤（アザムリン：10 µmol/L）又は CYP2D6 阻害剤（キニジン：3 µmol/L）の存在下又は非存在下で 37℃で 24 時間インキュベーションしたとき、本薬の代謝に対する CYP3A 及び CYP2D6 の寄与率（本薬の消失速度定数の比（阻害剤存在下/非存在下）に基づき算出）はそれぞれ 89.3%～92.0%及び 0%～16%と推定された。

6.2.1.4 酵素阻害 (CTD 5.3.2.2-3)

ヒトの肝ミクロソーム並びに CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A のプローブ基質を用いて、各 CYP 分子種に対する本薬及び PRN834 の阻害作用が検討された。

本薬の CYP3A に対する IC_{50} は 1.09 µmol/L であり、その他の CYP 分子種ではいずれも 5.00 µmol/L 超であった。PRN834 の CYP3A に対する IC_{50} はプレインキュベーションにより 2.08 倍低下し、時間依存的阻害作用が認められたが、その他の CYP 分子種に対する IC_{50} はいずれも 10.0 µmol/L 超で、時間依存的阻害作用は認められなかった。

6.2.1.5 酵素誘導 (CTD 5.3.2.2-4)

ヒト肝細胞に本薬（0.01～30 µmol/L）又は PRN834（0.01～30 µmol/L）を添加したときの CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用が検討された。

本薬は CYP3A の mRNA 発現を濃度依存的に誘導し、CYP3A 誘導作用に関する E_{max} 及び EC_{50} はそれぞれ 4.4 倍及び 1.49 µmol/L であった。

PRN834 は、CYP3A の mRNA 発現を概ね濃度依存的に誘導し、CYP3A 誘導作用に関する E_{max} 及び EC_{50} はそれぞれ 7.8～42.0 倍及び 6.26～14.9 µmol/L であった。また、PRN834（10 及び 30 µmol/L）は、CYP2B6 の mRNA 発現を誘導した（mRNA 発現量 3.3～3.7 倍）。PRN834 による CYP1A2 の mRNA 発現誘導についても認められた（mRNA 発現量 2.3～4.9 倍）が、誘導の程度は陽性対照（リファンピシン）の 4%であった。

6.2.1.6 トランスポーターに関する検討

6.2.1.6.1 トランスポーターによる本薬の輸送 (CTD 5.3.2.2-10)

P-gp を発現させた MDCK-II 細胞に本薬 (1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$) を添加したとき、本薬の排出比 ($P_{\text{app B} \rightarrow \text{A}}/P_{\text{app A} \rightarrow \text{B}}$) は、P-gp 阻害剤 (ベラパミル 100 $\mu\text{mol/L}$) の非存在下では 15.3~20.6 であり、存在下では 0.986 であった。

BCRP を発現させた Caco-2 細胞、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1 及び OATP1B3 を発現させた MDCK-II 細胞、並びに BSEP を発現させた Sf9 細胞膜小胞に本薬 (1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$) を添加したとき、本薬の細胞内又は膜小胞内への取込み量は各トランスポーターに対する阻害剤による影響を受けなかった。

6.2.1.6.2 トランスポーターに対する阻害 (CTD 5.3.2.2-6、5.3.2.2-8)

P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K 及び BSEP のプローブ基質を用いて、各トランスポーターに対する本薬及び PRN834 の阻害作用が検討された結果、 IC_{50} は表 18 のとおりであった。

表 18 各トランスポーターに対する本薬及び PRN834 の阻害作用

トランスポーター	評価系	IC_{50} ($\mu\text{mol/L}$)	
		本薬	PRN834 ^a
P-gp	MDCK-II 細胞	> 3 ^b	
BCRP	Caco-2 細胞	7.61	5.25
OAT1	HEK293 細胞	22.2	122
OAT3		36.4	7.94
OCT1		2.93	11.4
OCT2		5.36	1.34
OATP1B1		0.705	1.87
OATP1B3		0.180	3.97
MATE1		2.91	0.138
MATE2-K		6.71	7.78
BSEP	HEK293 細胞膜小胞	1.42	16.7

a : PRN834 の P-gp 阻害作用は検討されていない。

b : 本薬濃度として 3 $\mu\text{mol/L}$ のみが検討され、阻害作用は認められなかった。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 外国人健康成人を対象とした単回及び反復投与試験 (PRN1008-001 試験、5.3.3.1-1 (参考資料)、実施期間 2014 年 4 月~12 月)

外国人健康成人に本薬 50~1200 mg を単回経口投与したときの PK パラメータは、表 19 のとおりであった。外国人健康成人に本薬 300 又は 600 mg を 1 日 1 回反復経口投与、並びに本薬 300 又は 450 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの PK パラメータは、表 20 のとおりであった。

表 19 外国人健康成人に本薬を単回経口投与したときの PK パラメータ

用法・用量	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)
50 mg	6	15.1 (37.0)	15.3 (19.6)
150 mg	6	45.9 (54.6)	98.9 (86.0)
300 mg	6	103 (64.6)	240 (45.6)
600 mg	6	302 (51.5)	1060 (57.6)
1200 mg	6	263 (53.0)	1070 (54.3)

平均値 (%変動係数)

表 20 外国人健康成人に本薬を反復経口投与したときの PK パラメータ

用法・用量	評価時点	例数	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{tau} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	蓄積係数 ^a
300 mg 1 日 1 回	10 日目	8	1.50 (25.2)	172 (51.8)	434 (51.7)	4.01 (48.6)	0.90 (35.8)
300 mg 1 日 2 回	10 日目	8	1.25 (42.8)	223 (41.5)	477 (46.9)	4.02 (35.1)	1.82 (39.6)
600 mg 1 日 1 回	10 日目	8	1.63 (45.8)	313 (34.6)	936 (39.1)	3.82 (12.9)	1.52 (56.8)
450 mg 1 日 2 回	10 日目	8	1.38 (32.2)	251 (53.7)	680 (65.1)	4.50 (36.3)	1.53 (32.1)

平均値 (%変動係数)

a: 投与 1 日目に対する投与 10 日目の AUC_{tau} の割合

6.2.2.2 日本人及び外国人健康成人における単回及び反復投与試験 (PRN1008-023 試験、CTD 5.3.3.3-1 (評価資料)、実施期間 2021 年 1 月～4 月)

日本人健康成人に本薬 100、200 及び 400 mg を単回経口投与又は 1 日 2 回反復経口投与、外国人健康成人に本薬 400 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの PK パラメータは、表 21 のとおりであった。

表 21 本薬を単回及び反復経口投与したときの PK パラメータ

対象	例数	用法・用量	評価時点	t _{max} ^a (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
日本人	11	100 mg 単回	—	0.50 [0.50, 3.00]	34.9±34.9	55.2±46.4	56.4±49.0	2.12±0.66
		200 mg 単回	—	1.50 [0.50, 2.50]	67.6±56.3	152.4±130.7	164.5±138.1	3.46±1.94
		400 mg 1 日 2 回	初回投与後	2.02 [1.00, 4.00]	228.8±213.3	545.1±512.7	551.6±516.5	—
			9 回目投与後	1.50 [0.50, 3.03]	319.8±224.0	848.8±611.6	—	8.42±1.54
外国人	12	400 mg 1 日 2 回	初回投与後	2.00 [1.05, 6.05]	175.1±129.2	494.5±369.9	535.2±376.0	—
			9 回目投与後	2.26 [1.05, 6.00]	373.5±229.7	1172.8±874.4	—	8.25±5.33

a: 中央値 [最小値, 最大値]、—: 算出なし

6.2.2.3 マスバランス試験 (PRN1008-015 試験、CTD 5.3.1.1-1 (参考資料)、実施期間 2019 年 12 月～2020 年 3 月)

外国人健康成人男性 10 例 (胆汁採取なし 8 例、あり 2 例) に、本薬の ¹⁴C-標識体 300 mg を単回経口投与したとき、胆汁採取なしの被験者の放射能の投与 312 時間後までの尿中及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下同様) はそれぞれ 5.25%及び 87.0%であり、胆汁採取ありの被験者の投与 312 時間後までの尿中、糞中及び胆汁中排泄率はそれぞれ 5.42%、72.7%及び 6.29%であった。

尿中には、主に PRN4400 (2.09%: 全被験者の併合での投与放射能に対する割合、以下同様) 及び PRN834 の二水酸化体 (0.98%) に加え、本薬の未変化体 (0.03%) が認められた。糞中には、主に本薬の未変化

体（9.02%：胆汁採取なしの被験者での投与放射能に対する割合、以下同様）、PRN834 のジヒドロ体（8.55%）、本薬のオキシジヒドロ体と PRN618 の共溶出物（7.93%）、PRN834 のオキシ体（6.61%）、本薬のオキシ体（6.37%）、本薬の脱アルキル化体（4.05%）及び PRN834（3.59%）が認められた。血漿中には、主に本薬の未変化体（0.760%：血漿中総放射能曝露量に対する割合、以下同様）、PRN834（1.09%）及び PRN4400（94.2%）が認められ、血漿中総放射能曝露量の全血／血漿比は 0.786 であった。

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 海外第 I/II 相試験（PRN1008-010 試験パート A、CTD 5.3.5.2-1（参考資料）、実施期間 2018 年 3 月～2021 年 5 月）

外国人の再発性又は難治性²⁶⁾ ITP 患者に、①本薬 200 mg を 1 日 1 回、②本薬 400 mg を 1 日 1 回、③本薬 300 mg を 1 日 2 回、又は④本薬 400 mg を 1 日 2 回のいずれかで投与開始し、最大④の用法・用量まで漸増投与²⁷⁾ したとき、各用法・用量の 1 回目投与後 8 時間までの血液検体から算出された本薬及び PRN834 の PK パラメータは、表 22 のとおりであった。

表 22 再発性又は難治性 ITP 患者における本薬及び PRN834 の PK パラメータ

測定対象	用法・用量	例数	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	V _z /F (L)	CL/F (L/h)
本薬	200 mg 1 日 1 回	9	1.27±0.44	154±117	320±217	331±224	1.35±0.135	1780±1180	911±569
	400 mg 1 日 1 回	1	1.50	349	923	1020	1.66	940	391
	300 mg 1 日 2 回	5	1.41±0.23	287±149	616±334	653±351	1.39±0.33	1180±611	592±320
	400 mg 1 日 2 回	43	1.47±0.77	273±203	642±435	703±455 ^a	1.41±0.52 ^b	1720±1460 ^a	854±551 ^a
PRN834	200 mg 1 日 1 回	3	3.31±0.54	51.6±23.8	186±73.8	—	—	—	—
	400 mg 1 日 1 回	0	—	—	—	—	—	—	—
	300 mg 1 日 2 回	2	3.00, 3.03 ^d	60.5, 125 ^d	244, 502 ^d	—	—	—	—
	400 mg 1 日 2 回	25	3.00±0.98	96.0±41.9	352±143	—	3.90±1.72 ^c	—	—

a：35 例、b：37 例、c：7 例、d：個別値、—：算出なし

6.2.3.2 国際共同第 III 相試験（PRN1008-018 試験、CTD 5.3.5.1-1（評価資料）、実施期間 2020 年 12 月～2024 年 3 月）

持続性及び慢性 ITP 患者を対象に、本薬 400 mg を 1 日 2 回経口投与したときの血漿中本薬濃度は、表 23 のとおりであった。

²⁶⁾ 主な組入れ基準は以下のとおりであった。

- ・ 治験薬投与開始前 15 日間に 7 日以上の間隔をあけて 2 回以上で血小板数が 30,000/μL 未満であり、利用可能な承認済みの治療法がない
- ・ 少なくとも 1 つの治療ライン（脾臓摘出術を含む）に対する反応歴（血小板数が 50,000/μL 以上で、かつ血小板数が 20,000/μL 以上増加した状態が 2 回以上）を有する

²⁷⁾ 血小板反応（直近の 4 週間に救済療法を実施せず、5 日間以上間隔をあけて 2 回以上連続して血小板数が 50,000/μL 以上かつベースラインから 20,000/μL 以上増加）を達成しなかった又は用量制限毒性が発現しなかった場合、28 日（1 サイクル）ごとに、最大許容用量である本薬 400 mg 1 日 2 回まで、用量を漸増できるとされた。いずれの用量であっても、血小板反応を達成した被験者では、次サイクル（28 日間）での用量の増量は不可とされた。本薬 400 mg 1 日 2 回投与まで漸増した被験者は、当該用量を維持した。

表 23 持続性及び慢性 ITP 患者に本薬 400 mg を 1 日 2 回経口投与したときの血漿中本薬濃度

評価時点		例数	血漿中本薬濃度 (ng/mL)
1 週目	投与前	131	3.15±24.06
	投与 2 時間後	129	178.95±163.47
13 週目	投与前	63	27.05±71.26
25 週目 ^a	投与前	99	26.31±59.48
	投与 2 時間後	101	254.10±237.11

a：二重盲検期の 24 週間の投与を完了した患者の投与 25 週時の測定値に、13 週目に投与を中止し非盲検期に組み入れられた患者の 13 週時の測定値を含めた。

6.2.3.3 PPK 解析 (POH1156、CTD 5.3.3.5-1)

健康被験者²⁸⁾を対象とした海外第 I 相試験 (PRN1008-001、004、006、008、014、020、022、023、024 及び 025 試験)、並びに ITP 患者を対象とした海外第 I / II 相試験 (PRN1008-010 試験) 及び国際共同 III 相試験 (PRN1008-018 試験) の被験者 545 例 (健康被験者 255 例、ITP 患者 290 例) から得られた計 7076 点の血漿中本薬濃度データを用いて、PPK 解析が実施された (NONMEM version 7.5.1)。

解析対象被験者の主な被験者背景の分布は、性別が男性 271 例、女性 274 例、人種がコーカサス人 385 例、アジア人 117 例、黒人 17 例、その他 23 例、不明 3 例、体重が 76 [35.9, 140] kg (中央値 [最小値, 最大値]、以下同様)、年齢が 40 [12, 80] 歳、アルブミンが 43 [32, 53] g/L、CLCr が 122 [46, 419] mL/min、ビリルビンが 9.58 [2.74, 37] mmol/L、AST が 18 [9, 125] IU/L、ALT が 17 [4, 118] IU/L、ALP が 63 [27, 249] IU/L であった。

本薬の PK は、1 次吸収を伴う 2 コンパートメントモデルにより記述された。PK パラメータに対する共変量として、年齢、体重、人種、アルブミン、CLCr、ビリルビン、ALP、ALT、AST、疾患 (健康被験者又は ITP 患者)、剤形 (経口服液剤又は即放錠) 及び用量が検討され、統計学的に有意な共変量として、体重、疾患、性別、剤形及び用量が選択された。選択された共変量が本薬の曝露量 (定常状態における C_{max} 及び AUC) に及ぼす影響を最終モデルを用いてシミュレーションした結果、男性では女性と比較して本薬の C_{max} 及び AUC がそれぞれ約 21%及び 24%低かったことを除き、共変量による曝露量の変動はいずれも 0.8～1.25 倍の範囲内であった。なお、申請者は、血小板反応に関する部分集団解析では男性被験者と女性被験者は同程度の反応を示したことから (7.R.1.2 項参照)、性別による PK の変動は臨床的に重要ではないと考える旨を説明している。

最終モデルを用いて、018 試験の ITP 患者 284 例に、申請用法・用量 (400 mg 1 日 2 回) で本薬を投与した場合の定常状態における $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{ss,24h}$ を推定した結果、それぞれ 161 ± 100 ng/mL 及び 1540 ± 893 ng·h/mL であった。

6.2.3.4 PPK/PD 解析 (POH1157、CTD 5.3.4.2-1)

ITP 患者における本薬の用法・用量の妥当性を検討するため、海外第 I / II 相試験 (PRN1008-010 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (PRN1008-018 試験) から得られたデータを用いて、①持続的な血小板反応²⁹⁾ 及び②有害事象 (悪心、下痢及び貧血) と本薬の血漿中濃度又は曝露量 (PPK モデルによるベイズ推定値： $C_{max,ss}$ 、 $C_{min,ss}$ 又は $AUC_{ss,24h}$) との関連性が検討された。血小板数の解析には 288 例から得られた

²⁸⁾ 成人及び青年期を含む。

²⁹⁾ 救済療法を実施せず、二重盲検期の最後の 12 週間に週 1 回で予定された少なくとも 8 回の欠測のない血小板数測定のうち 3 分の 2 以上で 50,000/ μ L 以上。ただし、最後の 6 週間に週 1 回で予定された少なくとも 2 回の欠測のない血小板数測定で 50,000/ μ L 以上であること。

計 10652 点の血小板数データが用いられ、有害事象の解析には悪心 47 件/282 例、下痢 64 件/285 例及び貧血 14 件/200 例が含まれた。

① 持続的な血小板反応

本薬投与後の血小板数の経時的推移は、血小板の生成及び消失速度からなる間接反応モデルにより記述された。血小板の消失は、自然消失に加え、抗血小板抗体と結合した血小板がマクロファージにより貪食される過程を含むものと仮定され、抗血小板抗体の産生及びマクロファージによる血小板の貪食に対する本薬の濃度依存的な阻害作用が、それぞれ $E_{\max}$ モデルにより記述された。構築されたモデルを用いて、018 試験の主要評価項目とされた持続的な血小板反応の達成割合を $AUC_{ss,24h}$ の四分位範囲別に推定した結果、本薬の曝露量と持続的な血小板反応の達成割合の間に明確な関連性は認められなかった(表 24)。

表 24 018 試験における $AUC_{ss,24h}$ 四分位範囲別の持続的な血小板反応の達成割合
(観測値及びモデル推定値)

$AUC_{ss,24h}$ 範囲	$AUC_{ss,24h}$ (ng·h/mL)	例数	持続的な血小板反応の達成割合 (%)	
			観測値	モデル推定値
第 1 四分位	171～984	34	26.5	26.5
第 2 四分位	984～1340	33	21.2	21.2
第 3 四分位	1340～1850	33	24.2	27.3
第 4 四分位	1850～5820	33	21.2	21.2

② 有害事象

悪心及び下痢の発現確率は、それぞれ $C_{min,ss}$ 及び $AUC_{ss,24h}$ を説明変数としたロジスティックモデルにより記述され、本薬の曝露量の増加に伴い上昇した(図 1)。貧血は発現割合が低かったことから、モデル解析は実施されなかった。

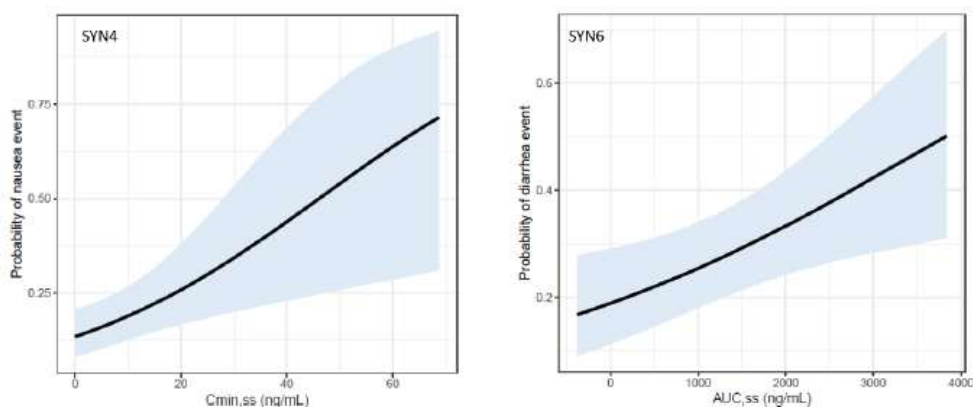


図 1 モデルにより推定された本薬の曝露量と悪心(左図)及び下痢(右図)の発現確率の関係
(実線：平均値、範囲：95%信用区間)

6.2.4 内因性要因の影響の検討

6.2.4.1 肝機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験（PRN1008-020 試験、CTD 5.3.3.3-2（参考資料）、実施期間 2020 年 11 月～2021 年 3 月）

外国人の軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する被験者、並びに正常な肝機能を有する被験者（各 7～8 例）に本薬 400 mg を単回経口投与したとき、正常な肝機能を有する被験者に対する①軽度及び②中等度の肝機能障害を有する被験者における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比 [90%CI] は、それぞれ①1.53 [0.759, 3.09] 及び 1.35 [0.664, 2.75]、並びに②4.23 [2.24, 7.98] 及び 4.48 [2.19, 9.16] であった。

6.2.5 薬物相互作用の検討

本薬の代謝及び排泄プロファイル等を踏まえ、本薬を他剤と併用したときの薬物相互作用を検討することを目的として、外国人健康成人を対象に 4 つの臨床薬物相互作用試験³⁰⁾ が実施された。被相互作用薬の PK パラメータの非併用時に対する併用時の幾何平均比 [90%CI]（相互作用薬併用時／非併用時）は、表 25 のとおりであった。

表 25 臨床薬物相互作用試験結果の要約

相互作用薬	被相互作用薬	例数	被相互作用薬の PK パラメータの幾何平均比 [90%CI]（併用／非併用）	
			C_{max}	AUC_{inf}
エソメプラゾール 40 mg 1 日 1 回 （プロトンポンプ阻害剤）	本薬 300 mg	12	0.454 [0.308, 0.670]	0.491 [0.368, 0.656]
ファモチジン 20 mg 1 日 1 回 （ H_2 受容体拮抗薬）	本薬 400 mg ^a	14	0.723 ^e	0.645 ^e
	本薬 400 mg ^b	14	0.905 ^e	0.976 ^e
リトナビル 100 mg 1 日 2 回 （強い CYP3A 阻害剤）	本薬 400 mg	39	5.204 [4.091, 6.621]	8.335 [6.867, 10.12]
キノジン 300 mg 1 日 3 回 （P-gp 阻害剤）	本薬 400 mg	9	0.864 [0.647, 1.154]	1.127 [0.919, 1.382] ^f
リファンピシン 600 mg 1 日 1 回 （強い CYP3A 誘導剤）	本薬 400 mg	16	0.195 [0.165, 0.231]	0.205 [0.167, 0.251] ^g
本薬 400 mg	ミダゾラム 2 mg ^c （CYP3A 基質）	14	1.41 [1.18, 1.68]	1.68 [1.44, 1.95]
本薬 400 mg	ミダゾラム 2 mg ^d （CYP3A 基質）	14	2.23 [1.87, 2.67]	2.17 [1.87, 2.52]

a：前晩にファモチジン投与後、翌朝に投与、b：ファモチジン投与の 2 時間前に投与、c：本薬と同時投与

d：本薬投与 2 時間後に投与、e：算術平均比、f：6 例、g：14 例

6.2.6 QT/QTc 評価試験（PRN1008-014 試験パート B、CTD 5.3.3.4-1（評価資料）、2018 年 7 月～12 月）

外国人健康成人 39 例を対象に、本薬を単回投与したときの QT 間隔への影響を評価する目的で、プラセボ、本薬 400 mg 単独、又はリトナビル（100 mg を 1 日 2 回）併用投与下で本薬 400 mg を単回投与した後、モキシフロキサシン 400 mg（陽性対照）を単回投与するプラセボ対照二重盲検 4 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：7 日間）。

本薬 400 mg 単独及びリトナビル併用下で本薬 400 mg を単回経口投与したとき、本薬の t_{max} （中央値 [最小値, 最大値]）は、それぞれ 2.08 [0.58, 4.08] h 及び 3.08 [1.58, 5.08] h、 C_{max} はそれぞれ 144 ± 124 ng/mL 及び 712 ± 521 ng/mL、 AUC_{inf} はそれぞれ 454 ± 411 ng·h/mL 及び 3800 ± 2870 ng·h/mL であっ

³⁰⁾ PRN1008-006 試験：CTD 5.3.1.2-2（参考資料）、PRN1008-011 試験：CTD 5.3.1.2-4（参考資料）、PRN1008-014 試験：CTD 5.3.3.4-1、PRN1008-024 試験：CTD 5.3.3.4-2（参考資料）

た。本薬単独及び本薬とリトナビル併用投与時におけるプラセボで補正した QTcF のベースラインからの変化量 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) [90%CI] は、それぞれ最大で $-7.3[-9.33, -5.19]\text{ms}$ 及び $-10.2[-12.24, -8.16]\text{ms}$ であり、90%CI の上限値は投与 24 時間後までのいずれの評価時点においても 10 ms 未満であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 肝機能障害患者への投与について

申請者は、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者への本薬の投与について、以下のように説明した。肝機能障害の影響を検討した PRN1008-020 試験の結果、中等度の肝機能障害を有する患者では本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{inf}) が正常な肝機能を有する被験者の約 4~5 倍に増加した (6.2.4.1 項参照)。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施しておらず、当該患者ではさらなる曝露量の増加が予想される。一方、以下の点を踏まえると、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者へ本薬を投与した場合にも、曝露量の増加により、直ちに安全性上の重大な懸念が認められる可能性は低いと考える。

- 本薬の $t_{1/2}$ は約 3 時間であり、投与中止により体内から速やかに消失すること。
- 肝機能障害を有する被験者を対象とした PRN1008-020 試験、及びリトナビルとの併用により本薬の治療域を超える曝露量条件下で実施した PRN1008-014 試験のいずれにおいても、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められていないこと。
- 本薬の臨床開発中に認められた重篤な有害事象のうち、曝露量の増加又は過量投与との関連性が特定されたものはなかったこと。
- 本薬の曝露量の増加に伴い発現リスクが増加すると想定される有害事象は主に悪心、下痢等の消化器症状であり (6.2.3.4 項参照)、これらは概して軽度 (CTCAE Grade 1 又は 2) かつ一過性であったこと。

以上より、中等度以上の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与は可能であると考えるが、曝露量の増加を考慮し、当該患者には本薬の投与を可能な限り避けるよう注意喚起することとする。

機構は、以下のように考える。申請者の説明は概ね了承可能である。ただし、中等度以上の肝機能障害を有する患者に本薬をやむを得ず投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分に注意する旨についても注意喚起する必要がある。

6.R.2 腎機能障害患者への投与について

申請者は、腎機能障害を有する患者への本薬の投与について、以下のように説明した。本薬の主な消失経路は肝代謝であり、腎排泄の寄与は限定的であった (6.2.2.3 項参照)。また、PPK 解析 (6.2.3.3 項参照) では、軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者がそれぞれデータセットの 19.7%及び 3.5%に含まれており、腎機能障害は本薬の曝露量に有意な影響を及ぼさないことが示された。したがって、軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者に対する注意喚起は不要と考える。一方、重度の腎機能障害を有する患者に本薬を投与した臨床試験成績は得られていないこと、及び重度の腎機能障害を有する患者では尿毒素の蓄積により肝機能が障害を受ける可能性があること (Kidney International. 2014; 85: 522-8) を踏まえ、添付文書において、重度の腎機能障害を有する患者への投与は可能な限り避けるよう注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.3 薬物相互作用について

申請者は、本剤と他剤との併用について、以下①～⑥のとおり説明した。

① CYP3A 阻害剤

強い CYP3A 阻害剤であるリトナビルとの併用により、本薬 400 mg 投与時の C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 5 倍及び約 8 倍に増加した（6.2.5 項参照）。また、PBPK モデル³¹⁾ を用いたシミュレーションの結果、中等度及び弱い CYP3A 阻害剤との併用により、本薬の曝露量はそれぞれ約 3 倍及び約 1.5 倍に増加した。以上を踏まえ、肝機能障害を有する患者への投与時と同様、添付文書において、本薬と強い又は中等度の CYP3A 阻害剤との併用を可能な限り避けるよう注意喚起する。

② CYP3A 誘導剤

強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンとの併用により、本薬 400 mg 投与時の C_{max} 及び AUC はいずれも約 80%減少した（6.2.5 項参照）。また、PBPK モデルを用いたシミュレーションの結果、中等度及び弱い CYP3A 誘導剤との併用により、本薬の曝露量はそれぞれ 60%以上及び約 30%減少した。国際共同第Ⅲ相試験（PRN1008-018 試験）で得られた本薬の曝露量の範囲では、本薬の曝露量と持続的な血小板反応の達成割合との間に明確な関連は認められていないものの（表 24）、ITP は重篤な血液疾患であり、本薬の有効性の低下は生命を脅かす出血症状等の重大な安全性リスクを生じさせる可能性がある。以上を踏まえ、添付文書において、本薬と強い又は中等度の CYP3A 誘導剤との併用を可能な限り避けるよう注意喚起する。

③ 胃内 pH を上昇させる薬剤

本薬は pH 依存的な溶解性を示すことから、胃内 pH を上昇させる薬剤との併用が本薬の曝露量に及ぼす影響を検討した。その結果、プロトンポンプ阻害薬（エソメプラゾール）との併用により、本薬の曝露量は約 51%減少した。また、 H_2 受容体拮抗薬（ファモチジン）との併用により、本薬の曝露量は約 36%減少したが、本薬をファモチジン投与の 2 時間前に投与した場合は、本薬の曝露量の減少は限定的（約 10%）であった（6.2.5 項参照）。以上の結果を踏まえ、プロトンポンプ阻害薬については、添付文書において本薬との併用は可能な限り避けるよう注意喚起する。 H_2 受容体拮抗薬及び同様の影響が想定される制酸剤（炭酸カルシウム等）については、本薬を当該薬剤投与の少なくとも 2 時間前に投与する場合は併用可能と考える。

④ P-gp、BCRP 及び OATP1B の基質

In vitro 試験の結果（6.2.1.6.2 項参照）を踏まえると、本薬は P-gp、BCRP 及び OATP1B の阻害を介してこれらのトランスポーターの基質の曝露量を増加させる可能性があることから、添付文書において、本薬との併用によりこれらのトランスポーターの基質の副作用が増強される可能性があるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意するよう注意喚起する。

³¹⁾ Simcyp (version 20) が用いられた。リトナビルとの臨床薬物相互作用試験（PRN1008-014 試験）の結果を用いて、本薬の代謝に対する CYP3A の寄与率が較正された。最終モデルの妥当性は、リファンピシンとの臨床薬物相互作用試験（PRN1008-024 試験）の結果を用いて検証された。

⑤ CYP3A 基質

本薬との併用により、CYP3A 基質であるミダゾラムの $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} はそれぞれ約 1.4 倍及び約 1.7 倍に増加した。また、本薬投与の 2 時間後にミダゾラムを投与したとき、非併用時と比較して、ミダゾラムの $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} はいずれも約 2.2 倍に増加した。以上を踏まえ、添付文書において、本薬との併用により CYP3A 基質の副作用が増強される可能性があるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意するよう注意喚起する。

⑥ CYP2B6 基質

In vitro 試験の結果、本薬の主要代謝物である PRN834 は CYP2B6 の mRNA 発現を誘導することが示された (6.2.1.5 項参照)。ただし、PRN834 による CYP2B6 の誘導は 10 及び 30 $\mu\text{mol/L}$ でのみ認められ、より低い濃度 (0.01~3 $\mu\text{mol/L}$) では認められなかった。本薬を申請用法・用量で投与したときの非結合型 PRN834 の推定 $C_{\max}$ (約 0.01 $\mu\text{mol/L}$) は、*in vitro* 試験で誘導作用が認められた濃度と比べて十分に低いことから、本薬と CYP2B6 基質の併用に関する注意喚起は不要と考える。

機構は、①~⑥について、申請者の説明を了承した。

6.R.4 QT 間隔短縮について

申請者は、本薬による QT 間隔の短縮について、以下のように説明した。QT/QTc 評価試験 (PRN1008-014 試験パート B) において外国人健康成人に本薬 400 mg を投与したとき、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の平均値として最大 10.2 ms の QT 短縮が認められた (6.2.6 項参照)。現時点で QT 間隔のわずかな短縮と催不整脈作用を関連付ける知見は報告されていないが、添付文書において本薬投与時に QT 間隔短縮が認められた旨を情報提供するとともに、QTc 間隔のさらなる短縮のリスクがある患者 (先天性 QT 短縮症候群又はその家族歴を有する患者) に本薬を投与する際は注意が必要である旨を注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 26 に示す 1 試験が提出された。

表 26 有効性及び安全性に関する評価資料

資料区分	実施地域	試験名 (jRCT 番号)	相	対象患者	治験薬 投与例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国際 共同	PRN1008-018 (jRCT2051220003)	III	持続性及び 慢性 ITP 患者	202 例	二重盲検期： プラセボ又は本薬 400 mg を 1 日 2 回経口投与 非盲検期及び長期継続投与期： 本薬 400 mg を 1 日 2 回経口投与	有効性 安全性

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（PRN1008-018 試験、CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.1-1a、実施期間 2020 年 12 月～継続中（2024 年 10 月 15 日データカットオフ））

持続性及び慢性³²⁾ ITP 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内外 92 施設で実施された。本試験では 12 歳以上³³⁾ の持続性及び慢性 ITP 患者が対象とされたが、本報告書では 18 歳以上の持続性及び慢性 ITP 患者〔目標症例数：194 例³⁴⁾（プラセボ群 65 例、本薬群 129 例）〕を対象としたコホートの結果³⁵⁾ について記載する。

本試験は、最長 4 週間のスクリーニング期、最長 24 週間の二重盲検期、28 週間の非盲検期、長期継続投与期³⁶⁾ 及び 4 週間の追跡調査期から構成された。二重盲検期の最初の 12 週間終了時に血小板反応³⁷⁾ を達成した患者のみが二重盲検期を継続でき、二重盲検期を完了後に非盲検期に移行することとされ、当該期間に血小板反応を達成しなかった患者は試験中止又は非盲検期へ移行することとされた。また、二重盲検期に治験担当医師により効果不十分と判断された患者も非盲検期への移行が可能とされた。非盲検期終了時に血小板反応³⁸⁾ を達成した患者は、長期継続投与期へ移行することが可能とされた。

主な選択基準は、以下に該当する 12 歳以上³³⁾ の持続性及び慢性 ITP 患者とされた。

- 過去に免疫グロブリン（IVIg／抗 Dlg）療法又は副腎皮質ステロイドのいずれかの治療により、血小板数 50,000/μL 以上を達成したものの治療効果が持続せず、他の ITP の標準治療に対して不耐又は効果不十分である
- スクリーニング期間中に 5 日間以上の間隔を空けて測定した 2 回の血小板数の平均値が 30,000/μL 未満、かつ治験薬初回投与前 14 日以内に 1 回の測定で血小板数が 35,000/μL を超えない

主な除外基準は、以下に該当する患者とされた。

- 治験薬投与開始前 3 カ月以内にリツキシマブの投与又は脾臓摘出術を受けた
- 治験薬投与開始前 14 日以内に輸血、血液製剤の投与、血漿交換又はその他の救済療法が実施された

³²⁾ 持続性 ITP は診断から 3～12 カ月の ITP、慢性 ITP は診断から 12 カ月以上の ITP と定義されている（成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2019 年改訂版）。本試験は、12 歳以上 18 歳未満については診断から 6 カ月超、18 歳以上については診断から 3 カ月超の ITP 患者が対象とされた。

³³⁾ EU 及び EEA 加盟国では 10 歳以上

³⁴⁾ 以下の試験の成績を参考に、主要評価項目とされた持続的な血小板反応の達成割合をプラセボ群で 5%、本薬群で 25% と仮定し、有意水準を 0.05（両側）、割付け比を 1：2（プラセボ群：本薬群）とした場合に、Fisher の正確検定による群間比較において 95% の検出力が得られるよう設定した。

- 本薬群：再発性又は難治性 ITP 患者を対象とした海外第 I / II 相試験（PRN1008-010 試験）のパート A において、PRN1008-018 試験と同じ用法・用量で本薬を投与された群での持続的な血小板反応（救済療法を実施せず、24 週間の主要投与期間の最後の 12 週間のうち、8 週間以上で血小板数が 50,000/μL 以上）の達成割合
- プラセボ群：ホスタマチニブの持続性及び慢性 ITP 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（NCT02076399 及び NCT02076412）のプラセボ群での持続的な血小板反応（救済療法を実施せず、投与 14 週から 24 週までの 6 回の血小板数測定のうち 4 回以上で 50,000/μL 以上）の達成割合（Am J Hematol 2018; 93: 921–30）

³⁵⁾ 有効性及び安全性の評価は 12 歳以上 18 歳未満と 18 歳以上とで別々に実施することとされた。

³⁶⁾ 長期継続投与期は、次の①～⑤のいずれかに該当するまで継続できることとされた。①本薬に対する反応がみられなくなった（2 回の連続した血小板数測定（長期継続投与期の最初の 12 カ月は月 1 回、12 カ月より後は 3 カ月に 1 回測定することとされた。ただし、12 カ月より後の測定で反応がみられなかった場合には、翌月も測定することとされた。）で 30,000/μL 未満又はベースラインからの増加量が 20,000/μL 未満）、②治験依頼者が ITP に対する本薬の開発を中止した、③治験依頼者が安全性の理由で本薬の開発を中止した、④本薬が被験者の国で市販された、⑤最後の成人被験者が長期継続投与期に移行してから 1 年経過した。

³⁷⁾ ①二重盲検期の最初の 12 週間のいずれかの時点で血小板数が 50,000/μL 以上、又は血小板数が 30,000/μL 以上 50,000/μL 未満かつベースラインの 2 倍以上、かつ②血小板数が①の基準を満たす直前 4 週間以内に救済療法を実施していない。

³⁸⁾ ①非盲検期の最後の 8 週間の血小板数測定のうち 2 分の 1 以上で 50,000/μL 以上、又は 30,000/μL 以上 50,000/μL 未満かつベースラインの 2 倍以上、かつ②非盲検期の最後の 8 週間で救済療法を実施していない。

- 治験薬投与開始前 14 日以内に副腎皮質ステロイド及び／又は TPO-RA の用量が変更された
- 副腎皮質ステロイド以外の免疫抑制剤が治験薬投与開始前 14 日又は当該薬剤の消失半減期の 5 倍のいずれか長い期間内に投与された

本試験に組み入れられた患者は、脾臓摘出術の既往の有無及びベースラインの血小板数 (15,000/ μ L 未満、15,000/ μ L 以上) を層別因子として、プラセボ群又は本薬群に 1:2 の比で無作為に割り付けられた。

二重盲検期の用法・用量は、プラセボ又は本薬 400 mg を 1 日 2 回経口投与することとされた。非盲検期及び長期継続投与期は本薬 400 mg を 1 日 2 回経口投与することとされた。

本試験において他の ITP 治療薬のうち、経口副腎皮質ステロイド及び／又は TPO-RA の併用は可能とされたが、治験薬投与開始前 14 日から治験薬の最終投与まで用法・用量を変更しないこととされた。また、血小板数が 20,000/ μ L 未満となった患者、並びに出血又は粘膜出血 (wet purpura) が認められた患者は、救済療法 (IVIg、高用量の副腎皮質ステロイド静脈内注射、血小板輸血又は抗 DIIg に限る) を受けることが可能とされた。

以下では、非盲検期終了時までの結果を示す。

<全体集団>

① 二重盲検期

無作為化された 202 例 (プラセボ群 69 例、本薬群 133 例、以下同順) 全例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団及び ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性の主要な解析対象集団とされた。最初の 12 週間終了時までに治験薬投与を中止した患者は 126 例 (59 例 (85.5%)、67 例 (50.4%)) であり、主な中止理由は、事前に規定された血小板反応³⁷⁾の未達成 (44 例 (63.8%)、42 例 (31.6%))、効果不十分 (11 例 (15.9%)、12 例 (9.0%))、有害事象 (0 例、7 例)、被験者の意思 (2 例、5 例) であった。投与 13 週以降に治験薬投与を中止した患者は 4 例 (0 例、4 例) であり、中止理由は被験者の意思 (0 例、2 例)、有害事象 (0 例、1 例)、効果不十分 (0 例、1 例) であった。24 週間の二重盲検期を完了した患者割合は、プラセボ群で 14.5% (10/69 例)、本薬群で 46.6% (62/133 例) であった。

治験薬の曝露期間の中央値[最小値, 最大値]は、プラセボ群で 84.0[17, 173] 日、本薬群で 98.0[22, 182] 日であった。

有効性について、主要評価項目とされた持続的な血小板反応 (救済療法を実施せず、二重盲検期の最後の 12 週間に週 1 回で予定された少なくとも 8 回の欠測のない血小板数測定のうち 3 分の 2 以上で 50,000/ μ L 以上。ただし、最後の 6 週間に週 1 回で予定された少なくとも 2 回の欠測のない血小板数測定で 50,000/ μ L 以上であること。) の達成割合は表 27 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示された。なお、持続的な血小板反応の定義は、治験実施計画書第 1.0 版 (2020 年 7 月 10 日付け) では「救済療法を実施せず、24 週間の二重盲検期の最後の 12 週間のうち、8 週間以上で血小板数が 50,000/ μ L 以上」とされていたが、血小板数の欠測が生じた回数が有効性評価に及ぼす影響を軽減するため、治験実施計画書改訂第 3.0 版 (2022 年 8 月 11 日付け) で上記の定義に変更された。

表 27 二重盲検期における持続的な血小板反応の達成割合 (ITT 集団、全体集団)

	プラセボ群 (69 例)	本薬群 (133 例)	群間差 ^a [95%CI]	p 値 ^b
持続的な血小板反応の達成割合 ^c	0 (0)	23.3 (31)	23.1 [15.95, 30.31]	<0.0001

割合% (例数)

- a: 無作為化の層別因子 (脾臓摘出術の既往の有無、ベースラインの血小板数 (15,000/ μ L 未満、15,000/ μ L 以上)) で調整した Mantel-Haenszel 型の重み及び Sato 分散推定量に基づくリスク差 [95%CI] (本薬群ープラセボ群) の Mantel-Haenszel 推定値
- b: 無作為化の層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定、有意水準 0.05 (両側)
- c: 事前に規定した血小板反応の未達成若しくは効果不十分又は因果関係が否定できない有害事象により治験薬初回投与後 25 週より前に治験薬の投与を中止した被験者、又は治験薬初回投与後 8 週間より後に救済療法を受けた被験者は、ノンレスポnderとされた。また、前述の理由以外の理由により治験薬初回投与後 25 週より前に治験薬の投与を中止した被験者については、中止後のデータは血小板反応なしとして解析された。

主な副次評価項目の結果は、表 28 のとおりであった。

表 28 二重盲検期における主な副次評価項目の結果 (ITT 集団、全体集団)

主な副次評価項目	プラセボ群 (69 例)	本薬群 (133 例)
血小板反応 (以下のいずれか) が認められた期間 (週) - 救済療法を実施せず、血小板数が 50,000/μL 以上 - 救済療法を実施せず、血小板数が 30,000/μL 以上 50,000/μL 未満かつベースラインの 2 倍以上 上段: 最小二乗平均値 $\pm$ 標準誤差 ^a 、下段: 中央値 [最小値、最大値]	0.72 $\pm$ 0.350 0 [0, 11]	7.18 $\pm$ 0.747 3.0 [0, 24]
救済療法を実施せず、血小板数が 30,000/ μ L 以上かつベースラインの 2 倍以上であった期間 (週) 上段: 最小二乗平均値 $\pm$ 標準誤差 ^a 、下段: 中央値 [最小値、最大値]	0.64 $\pm$ 0.337 0 [0, 11]	6.95 $\pm$ 0.749 2.0 [0, 24]
最初の血小板反応を達成するまでの時間 (日) 中央値 [95%CI]	—	36.0 [22.0, 44.0]
救済療法を実施した患者割合 (%) (例数)	58.0 (40)	33.1 (44)
13 週時点における ITP-PAQ 項目 10 ^b のベースラインからの変化量 最小二乗平均値 $\pm$ 標準誤差 ^c	-0.13 $\pm$ 2.861	7.95 $\pm$ 2.132

—: 該当なし

- a: 各血小板数測定時点 (2 週から 25 週) における血小板反応を二値アウトカム (血小板反応あり/なし) とし、投与群、脾臓摘出術の既往の有無、ベースラインの血小板数 (15,000/ μ L 未満、15,000/ μ L 以上)、測定時点及び投与群と測定時点の交互作用を固定効果とした混合効果モデル
- b: ITP-PAQ は、成人 ITP 患者の QOL を測定するために設計された疾患特異的な患者報告アウトカム評価尺度であり、男性が 38 項目、女性が 44 項目で構成される。共通の項目は活動、悩み、疲労、恐怖、QOL、心理、社会活動、症状及び仕事から構成され、これらの項目は 4 週間の想起調査を用い、回答は 4、5 又は 7 段階のリッカート尺度で記録される。すべての項目スコアは 0 から 100 までの連続値に変換され、均等に重み付けされて尺度スコアが算出される。スコアが高いほど QOL が優れていることを示す。項目 10 は ITP 又は ITP 治療が倦怠感にどの程度影響を与えているかを測定する項目であり、5 段階のリッカート尺度で記録される。
- c: 投与群、脾臓摘出術の既往の有無、ベースラインの血小板数 (15,000/ μ L 未満、15,000/ μ L 以上) 及び地理的地域を固定効果、ITP-PAQ 項目 10 のベースライン値を共変量とした共分散分析

安全性について、二重盲検期における有害事象の発現状況は、表 29 のとおりであった。

表 29 二重盲検期における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団、全体集団）

MedDRA PT	プラセボ群 (69 例)	本薬群 (133 例)
すべての有害事象	75.4 (52)	83.5 (111)
いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象		
下痢	10.1 (7)	32.3 (43)
悪心	5.8 (4)	20.3 (27)
頭痛	7.2 (5)	18.0 (24)
COVID-19	4.3 (3)	13.5 (18)
関節痛	4.3 (3)	9.0 (12)
浮動性めまい	1.4 (1)	8.3 (11)
腹痛	1.4 (1)	7.5 (10)
上咽頭炎	2.9 (2)	6.8 (9)
嘔吐	1.4 (1)	6.8 (9)
上腹部痛	0 (0)	5.3 (7)
消化不良	0 (0)	5.3 (7)
貧血	5.8 (4)	3.8 (5)
疲労	5.8 (4)	3.0 (4)

発現割合%（発現例数）

死亡は本薬群で 1 例（肺炎）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、プラセボ群で 11.6%（8/69 例）、本薬群で 9.0%（12/133 例）に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象は血小板減少症（プラセボ群 2.9%（2 例）、本薬群 0.8%（1 例））であった。重篤な有害事象のうち、本薬群の末梢血管塞栓症 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群では認められず、本薬群で 6.0%（8/133 例）に認められた。そのうち、末梢血管塞栓症、四肢痛・頭痛・消化不良、好中球減少症、結節性紅斑、関節痛、下痢・嘔吐・腹部不快感各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

② 非盲検期

180 例が非盲検期に移行し、全例に本薬が投与された。二重盲検期にプラセボが投与された「プラセボー本薬群」65 例のうち、二重盲検期を完了し非盲検期に移行した患者及び二重盲検期に効果不十分等により非盲検期に移行した患者は、それぞれ 10 例及び 55 例であった。また、二重盲検期に本薬が投与された「本薬ー本薬群」115 例における上記の内訳は、それぞれ 60 例及び 55 例であった。

データカットオフ時点で 115 例（プラセボー本薬群 41 例、本薬ー本薬群 74 例、以下同順）が非盲検期を完了し、65 例（24 例、41 例）が試験を中止した。主な中止理由は、事前に規定された血小板反応³⁷⁾の未達成又は効果不十分 33 例（13 例、20 例）、被験者の意思 21 例（7 例、14 例）、有害事象 6 例（3 例、3 例）であった。

非盲検期における本薬の曝露期間の中央値〔最小値，最大値〕は、196.0〔14, 215〕日であった。二重盲検期及び非盲検期を通した曝露期間の中央値〔最小値，最大値〕は、プラセボー本薬群で 196.0〔14, 205〕日、本薬ー本薬群のうち、二重盲検期に持続的な血小板反応を達成しなかった患者で 280.0〔106, 371〕日、二重盲検期に持続的な血小板反応を達成した患者で 364.0〔196, 378〕日であり、23.3%（42/180 例）が二重盲検期及び非盲検期を通して 52 週以上の本薬の投与を受けた。

有効性について、非盲検期における持続的な血小板反応（救済療法を実施せず、非盲検期の最後の 16 週間に週 1 回で予定された少なくとも 10 回の欠測のない血小板数測定のうち 3 分の 2 以上で 50,000/μL

以上。ただし、最後の8週間に週1回で予定された少なくとも3回の欠測のない血小板数測定で50,000/ μ L以上であること。)の達成割合は、プラセボー本薬群で21.5% (14/65 例)であり、本薬ー本薬群のうち、二重盲検期に持続的な血小板反応を達成しなかった患者では11.9% (10/84 例)、二重盲検期に持続的な血小板反応を達成した患者では80.6% (25/31 例)であった。

安全性について、非盲検期における有害事象の発現割合は75.0% (135/180 例)であり、投与群別の発現状況は表30のとおりであった。

表30 非盲検期における投与群別の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団、全体集団)

MedDRA PT	プラセボー本薬群 (65 例)	本薬ー本薬群	
		二重盲検期における 持続的な血小板反応未達成 (84 例)	二重盲検期における 持続的な血小板反応達成 (31 例)
すべての有害事象	78.5 (51)	73.8 (62)	71.0 (22)
いずれかの群で5%以上に発現した有害事象			
上咽頭炎	7.7 (5)	9.5 (8)	16.1 (5)
頭痛	9.2 (6)	6.0 (5)	12.9 (4)
上気道感染	4.6 (3)	7.1 (6)	9.7 (3)
関節痛	9.2 (6)	3.6 (3)	6.5 (2)
糖尿病	1.5 (1)	0 (0)	6.5 (2)
筋肉痛	0 (0)	0 (0)	6.5 (2)
悪心	21.5 (14)	6.0 (5)	6.5 (2)
下痢	18.5 (12)	11.9 (10)	3.2 (1)
貧血	7.7 (5)	3.6 (3)	0 (0)
COVID-19	9.2 (6)	7.1 (6)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は9.4% (17/180 例)に認められ、プラセボー本薬群で9 例(血小板減少症2 例、膣出血、間質性肺疾患、重度月経出血、敗血症、血腫、血尿、気管支肺アスペルギルス症・サイトメガロウイルス血症各1 例)、本薬ー本薬群のうち、二重盲検期に持続的な血小板反応を達成しなかった患者で7 例(血小板減少症2 例、血小板減少症・鼻出血、漿液腫、血小板数減少、硬膜下血腫、錯感覚各1 例)、二重盲検期に持続的な血小板反応を達成した患者で1 例(肺塞栓症・深部静脈血栓症)認められた。このうち、本薬群の2 例(気管支肺アスペルギルス症・サイトメガロウイルス血症、間質性肺疾患)は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は3.3% (6/180 例)に認められ、プラセボー本薬群で3 例(悪心、膣出血、間質性肺疾患)、本薬ー本薬群のうち、二重盲検期に持続的な血小板反応を達成しなかった患者で3 例(B 型肝炎再活性化、血小板減少症、硬膜下血腫・尿路敗血症)認められた。このうち3 例(B 型肝炎再活性化、悪心、間質性肺疾患)は治験薬との因果関係が否定されなかった。

<日本人集団>

① 二重盲検期

無作為化され、治験薬が投与された日本人患者9 例(プラセボ群1 例、本薬群8 例、以下同順)のうち、最初の12 週間終了時まで治験薬投与を中止した患者は4 例(1 例、3 例)であり、主な中止理由は、事前に規定された血小板反応の未達成(1 例、3 例)であった。13 週以降に治験薬投与を中止した

患者はいなかった。二重盲検期を完了した患者割合は、プラセボ群で 0% (0/1 例)、本薬群で 62.5% (5/8 例) であった。

治験薬の曝露期間の中央値〔最小値, 最大値〕は、プラセボ群で 82.0〔82, 82〕日、本薬群で 168.0〔84, 168〕日であった。

有効性について、主要評価項目とされた持続的な血小板反応の達成割合は、プラセボ群 0% (0/1 例)、本薬群 37.5% (3/8 例) であった。

主な副次評価項目の結果は、表 31 のとおりであった。

表 31 主な副次評価項目の結果 (ITT 集団、日本人集団)

主な副次評価項目	プラセボ群 (1 例)	本薬群 (8 例)
血小板反応 (以下のいずれか) が認められた期間 (週) - 救済療法を実施せず、血小板数が 50,000/μL 以上 - 救済療法を実施せず、血小板数が 30,000/μL 以上 50,000/μL 未満かつベースラインの 2 倍以上 中央値〔最小値、最大値〕	0 [0, 0]	5.0 [0, 23]
救済療法を実施せず、血小板数が 30,000/ μ L 以上かつベースラインの 2 倍以上であった期間 (週) 中央値〔最小値、最大値〕	0 [0, 0]	5.0 [0, 23]
最初の血小板反応を達成するまでの時間 (日) 中央値 [95%CI]	—	18.5 [8.0, —]
救済療法を実施した患者割合 (%) (例数)	100 (1)	37.5 (3)
13 週時点における ITP-PAQ 項目 10 ^a のベースラインからの変化量 平均値±標準誤差	0	-3.1±3.13

—: 該当なし

a: ITP-PAQ は、成人 ITP 患者の QOL を測定するために設計された疾患特異的な患者報告アウトカム評価尺度であり、男性が 38 項目、女性が 44 項目で構成される。共通の項目は活動、悩み、疲労、恐怖、QOL、心理、社会活動、症状及び仕事から構成され、これらの項目は 4 週間の想起調査を用い、回答は 4、5 又は 7 段階のリッカート尺度で記録される。すべての項目スコアは 0 から 100 までの連続値に変換され、均等に重み付けされて尺度スコアが算出される。スコアが高いほど QOL が優れていることを示す。項目 10 は ITP 又は ITP 治療が倦怠感にどの程度影響を与えているかを測定する項目であり、5 段階のリッカート尺度で記録される。

安全性について、有害事象はプラセボ群で 100% (1/1 例)、本薬群で 100% (8/8 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象は、下痢 (プラセボ群 0 例、本薬群 4 例、以下同順)、発熱 (0 例、3 例)、腹部不快感 (0 例、2 例) であった。

死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

② 非盲検期

9 例 (プラセボ-本薬群 1 例、本薬-本薬群 8 例) が非盲検期に移行し、全例に本薬が投与された。プラセボ-本薬群 1 例、本薬-本薬群 8 例のうち、二重盲検期を完了し非盲検期に移行したのはそれぞれ 0 例及び 5 例であり、事前に規定された血小板反応の未達成又は効果不十分により二重盲検期に治験薬投与を中止し非盲検期に移行したのはそれぞれ 1 例及び 3 例であった。データカットオフ時点で 5 例 (プラセボ-本薬群 0 例、本薬-本薬群 5 例) が非盲検期を完了し、4 例 (プラセボ-本薬群 1 例、本薬-本薬群 3 例) が試験を中止した。中止理由は、事前に規定された血小板反応の未達成又は効果不十分 2 例、有害事象 1 例、被験者の意思 1 例であった。

非盲検期における本薬の曝露期間の中央値〔最小値, 最大値〕は、194.0 [14, 197] 日であった。

有効性について、非盲検期における持続的な血小板反応の達成割合は、プラセボ本薬群で 0% (0/1 例) であり、本薬一本薬群のうち、二重盲検期に持続的な血小板反応を達成しなかった患者では 20% (1/5 例)、二重盲検期に持続的な血小板反応を達成した患者では 100% (3/3 例) であった。

安全性について、有害事象は 77.8% (7/9 例) に認められ、2 例以上に発現した有害事象は上咽頭炎 (2 例)、糖尿病 (2 例) であった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ本薬群で 1 例 (間質性肺疾患) に認められ、治験薬の投与中止に至り、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 国際共同第Ⅲ相試験における有効性について

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験 (018 試験) での主要評価項目の設定根拠について、以下のように説明した。本邦の「成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2019 改訂版」では、ITP の治療目標は血小板数を正常値に是正することではなく、出血予防又は止血に十分と考えられる値まで血小板数を増加させることとされている。持続的な血小板反応は、治療期間の後半又は治療効果が認められている期間の血小板数を評価することにより ITP 治療薬の効果を判定するものであり、各評価時点における患者内の血小板数の変動の影響を最小限に抑えられる指標として、既承認の ITP 治療薬の主要な臨床試験で主要評価項目として用いられてきた。以上に加え、救済療法及び血小板数の欠測による影響を最小限に抑えるため、018 試験では、「持続的な血小板反応」の定義を「救済療法を実施せず、二重盲検期の最後の 12 週間に週 1 回で予定された少なくとも 8 回の欠測のない血小板数測定のうち 3 分の 2 以上で 50,000/ μ L 以上。ただし、最後の 6 週間に週 1 回で予定された少なくとも 2 回の欠測のない血小板数測定で 50,000/ μ L 以上であること。」とした。血小板数の閾値の設定にあたっては、既存の ITP 治療薬の検証的試験では、血小板数が 50,000/ μ L 以上となることを指標として血小板反応の達成が定義されていたこと (Lancet 2008; 371: 395-403、Am J Hematol 2018; 93 : 921-30、Lancet 2023; 401: 255-65) を参考とした。また、試験開始後に血小板数の欠測が有効性の評価に及ぼす影響を軽減するために持続的な血小板反応の定義を変更した (7.1.1 項参照) が、変更前の定義に基づく評価結果と変更後の定義に基づく評価結果は同様であった。したがって、変更後の定義に基づき、本薬の有効性を評価することは可能と考える。

二重盲検期における投与群別及び持続的な血小板反応の有無別の血小板数の中央値の推移は図 2 及び図 3 のとおりであり、本薬群及び本薬群で持続的な血小板反応を達成した患者 (Responder) では血小板数の経時的な増加の維持が認められた一方、本薬群で持続的な血小板反応を達成しなかった患者 (Non-responder) の血小板数の中央値はプラセボ群と同程度であり、プラセボ群は二重盲検期の約 75% の期間で 30,000/ μ L を下回っていた。

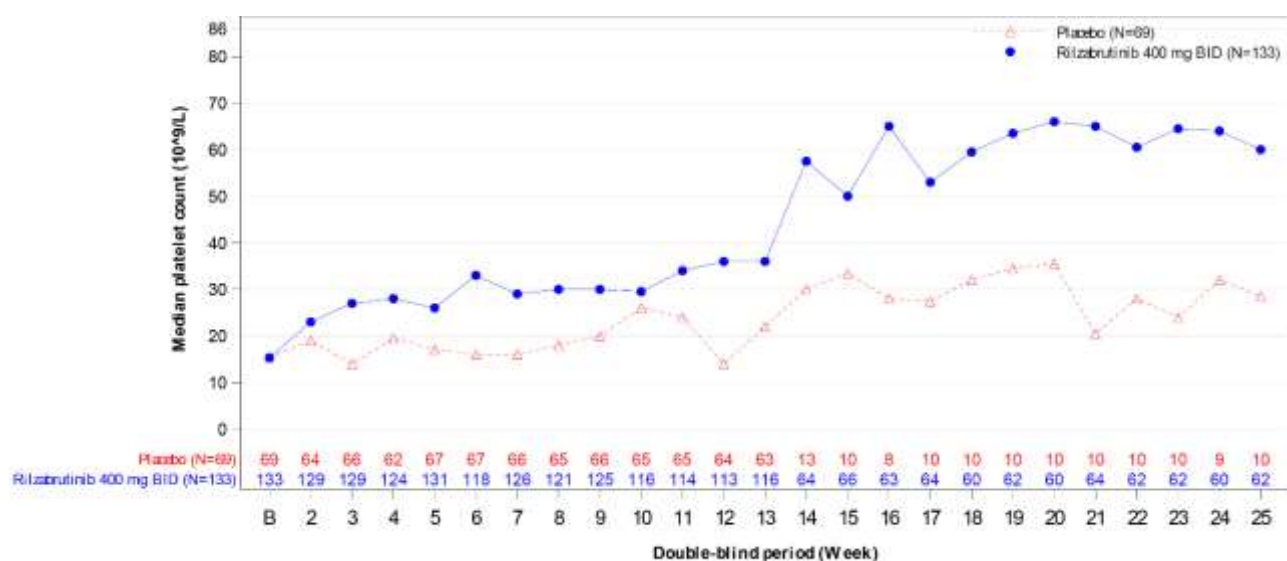


図2 二重盲検期における投与群別の血小板数（中央値）の推移
（ITT 集団、全体集団）

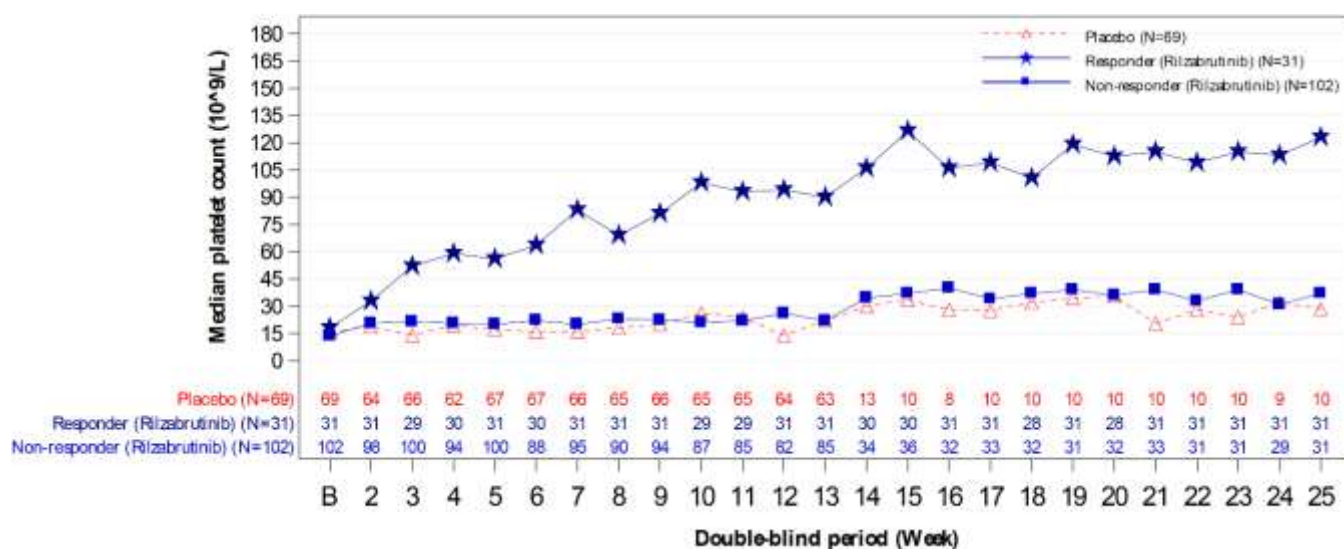


図3 二重盲検期における持続的な血小板反応の有無別の血小板数（中央値）の推移
（ITT 集団、全体集団）

投与開始 25 週時点の ITP 出血スケール（IBLS）³⁹⁾ のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）⁴⁰⁾ は、プラセボ群及び本薬群でそれぞれ 0.047 ± 0.0226 及び -0.040 ± 0.0169 であり、本薬による出血症状の改善が示唆された。

³⁹⁾ 一定期間の出血歴及び身体所見に基づき、9つの解剖学的部位における出血の程度を評価する指標であり、部位別に0（出血無し）～2（著しい出血）の3段階で評価される。評価は問診により行われ、そのうち皮膚及び口腔の2部位については身体所見によっても評価される。各被験者について、各来院時のIBLSスコアは、9部位（男性及び閉経後の女性は8部位）における11項目（男性及び閉経後の女性は10項目）の平均値を算出し、0～2の範囲で評価した。

⁴⁰⁾ 投与群、脾臓摘出術の既往の有無、ベースラインの血小板数（15,000/ μ L未満、15,000/ μ L以上）及び地理的地域を固定効果、IBLSのベースライン値を共変量とした共分散分析

さらに、二重盲検期における出血性事象⁴¹⁾の発現状況は表 32 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合は低かった。また、本薬群の持続的な血小板反応を達成した患者集団の出血性事象の発現割合（3.2%：1/31 例）は、未達成の患者集団の出血性事象の発現割合（5.9%：6/102 例）と比較して低く、重篤な有害事象、CTCAE Grade 3 以上の有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 32 二重盲検期における出血性事象の発現状況（安全性解析対象集団）

有害事象	プラセボ群 (69 例)	本薬群 (133 例)
すべての有害事象	14.5 (10)	5.3 (7)
死亡	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	8.7 (6)	3.8 (5)
CTCAE Grade 3 以上の有害事象	8.7 (6)	3.8 (5)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0.8 (1)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	1.4 (1)	0 (0)

発現割合% (例数)

以上より、本薬により出血を予防しうる血小板数の増加及び維持効果が認められ、血小板数の増加による出血事象の発現抑制が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。ITP の国内外の治療ガイドラインでは、慢性及び持続性 ITP に対しては、重篤な出血を予防しうる血小板数（通常 30,000/ μ L 以上）を維持することを目標として治療を行うことが推奨されている。申請者が説明するように持続的な血小板反応は治療による一定の血小板数の維持を評価可能な指標であると考えられ、また、設定された血小板反応の閾値（血小板数 50,000/ μ L）は、重篤な出血を予防しうる血小板数を達成する観点で治療ガイドラインよりも保守的な値といえる。

018 試験開始後に持続的な血小板反応の定義が一部変更されたものの、血小板数の欠測による結果への影響を軽減するためとの変更理由は理解可能である。加えて、血小板数は客観的な評価指標であること、及び二重盲検期の最後の 12 週間において測定した値の 3 分の 2 以上で血小板反応の閾値を達成する必要がある点について大きな変更がないことから、当該変更は有効性の評価に影響を及ぼすものではないと判断できる。主要評価項目の定義の変更前後で評価結果が同様であるとの申請者の説明も踏まえれば、018 試験の成績に基づき、持続性及び慢性 ITP に対する治療効果を評価することは可能と判断する。

018 試験において、プラセボ群で持続的な血小板反応を達成した患者は認められておらず、018 試験の対象患者は既存治療により持続的な血小板反応が期待できない患者であると想定される。その上で、当該患者の 23.3%において持続的な血小板反応が認められたことは、臨床的意義があるものと判断できる。加えて、重篤な出血性事象の発現割合はプラセボ群と比較して本薬群で低かったこと、本薬群のうち持続的な血小板反応が未達成の患者集団と比較して達成した患者集団では出血性事象の発現割合が低かったこと等も踏まえると、持続性及び慢性の ITP 患者において本薬により重篤な出血を予防しうる血小板数の維持効果が示されたと判断できる。

以上より、既存治療を実施しても出血リスクのある持続性及び慢性 ITP 患者において本薬の有効性が期待できると判断する。

⁴¹⁾ MedDRA SMQ「出血（Haemorrhages）」（広域及び狭域）

7.R.1.2 有効性に影響を及ぼす患者背景因子について

申請者は、本薬の有効性に影響を及ぼす患者背景因子について、以下のように説明した。018 試験の主要評価項目である持続的な血小板反応の達成割合について、患者背景別の部分集団解析を実施した結果は表 33 のとおりであり、いずれの部分集団についても全体集団と明確な違いは認められなかった。

表 33 018 試験における患者背景別の持続的な血小板反応の達成割合 (ITT 集団、二重盲検期)

患者背景因子			プラセボ群 (69 例)	本薬群 (133 例)
年齢	65 歳未満		0 (0/54)	25.0 (28/112)
	65 歳以上		0 (0/15)	14.3 (3/21)
性別	男性		0 (0/20)	14.5 (8/55)
	女性		0 (0/49)	29.5 (23/78)
ITP 診断からの期間	3 カ月超 6 カ月以内		0 (0/2)	50.0 (1/2)
	6 カ月超 1 年以内		0 (0/3)	25.0 (2/8)
	1 年超 3 年以内		0 (0/14)	33.3 (7/21)
	3 年超		0 (0/50)	20.6 (21/102)
脾臓摘出術の既往	あり		0 (0/19)	13.5 (5/37)
	なし		0 (0/50)	27.1 (26/96)
ベースラインの 血小板数	15000/ μ L 未満		0 (0/32)	15.4 (10/65)
	15000/ μ L 以上		0 (0/37)	30.9 (21/68)
ITP 前治療	副腎皮質ステロイド	なし	0 (0/3)	16.7 (1/6)
		あり	0 (0/66)	23.6 (30/127)
	TPO-RA	なし	0 (0/18)	24.4 (11/45)
		あり	0 (0/51)	22.7 (20/88)
	IVIg/抗 Dlg	なし	0 (0/29)	26.2 (16/61)
		あり	0 (0/40)	20.8 (15/72)
	リツキシマブ	なし	0 (0/40)	26.4 (24/91)
		あり	0 (0/29)	16.7 (7/42)
併用 ITP 治療薬	副腎皮質ステロイドのみ		0 (0/20)	23.5 (8/34)
	TPO-RA のみ		0 (0/12)	36.0 (9/25)
	副腎皮質ステロイド及び TPO-RA		0 (0/14)	23.8 (5/21)
	副腎皮質ステロイド及び TPO-RA いずれもなし		0 (0/23)	17.0 (9/53)

割合% (例数/評価対象例数)

機構は、提示された部分集団解析の結果から、特定の背景因子を有する場合に本薬の治療効果が明らかに減弱する傾向は示唆されていないと判断した。

7.R.1.3 日本人集団における有効性について

申請者は、日本人での本薬の有効性について、以下のように説明した。018 試験への日本からの参加に際し、本薬の治療効果に影響を及ぼす可能性のある内因性及び外因性民族的要因について検討した。本薬は主に CYP3A で代謝され、その代謝物はいずれも薬理活性に寄与しないこと、日本人健康成人と外国人健康成人で本薬の曝露量は同程度であったこと (6.2.2.2 項参照)、及び PPK 解析の結果 (6.2.3.3 項参照) から、PK に国内外差が認められる可能性は低いと考えられた。さらに、海外第 I 相試験 (PRN1008-023 試験) において本薬 400 mg を 1 日 2 回経口投与したとき、平均 BTK 占有率 (定常状態) は日本人とコーカシアンで同程度であることが確認されている。以上より、内因性民族的要因により本薬の治療効果に国内外差が認められる可能性は低いと考える。また、本邦では、ITP と診断された場合にまずは *H.pylori* 陽性患者に対して除菌療法を行うことが推奨されていること及びエフガルチギモド

が ITP 治療薬として承認されていることを除き、ITP の定義、診断基準及び治療法に国内外で大きな差異はない（成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2019 改訂版、Blood Adv 2019; 23: 3829-66）ことから、外因性民族的要因により本薬の治療効果に国内外差が認められる可能性は低いと考える。

018 試験には 9 例（プラセボ群 1 例、本薬群 8 例）の日本人患者が組み入れられ、全例が慢性 ITP 患者であったが、その他の患者背景因子の分布について全体集団と日本人集団で明らかな差は認められなかった（表 34）。

表 34 全体集団及び日本人集団の患者背景因子の分布（ITT 集団、二重盲検期）

患者背景因子		日本人集団		全体集団	
		プラセボ群 (1 例)	本薬群 (8 例)	プラセボ群 (69 例)	本薬群 (133 例)
年齢 (歳)		■	53.0 [21, 66]	46.0 [19, 79]	47.0 [18, 80]
男性 (%)		0 (0)	50.0 (4)	29.0 (20)	41.4 (55)
体重		■	69.25 [46.8, 86.6]	71.60 [43.5, 111.6]	76.00 [44.0, 139.5]
ITP 診断からの期間 (年)		■	8.03±6.82	9.80±9.12	11.45±11.00
診断後からの期間 (年)	1 年以内	0	0	7.2 (5)	7.5 (10)
	1 年超 3 年以内	0	25.0 (2)	20.3 (14)	15.8 (21)
	3 年超	100 (1)	75.0 (6)	72.5 (50)	76.7 (102)
ベースラインの血小板数 (/μL)		14700	15900±9600	15700±9700	14700±7900
ITP の前治療の数(種類 ^a)	1~2	0 (0)	37.5 (3)	20.3 (14)	32.3 (43)
	3~4	0 (0)	37.5 (3)	31.9 (22)	30.1 (40)
	5 以上	100 (1)	25.0 (2)	47.8 (33)	37.6 (50)
ITP 前治療の種類別の 使用割合 (%)	副腎皮質ステロイド	100 (1)	100 (8)	95.7 (66)	95.5 (127)
	TPO-RA	100 (1)	75.0 (6)	73.9 (51)	66.2 (88)
	IVIg	100 (1)	50.0 (4)	56.5 (39)	52.6 (70)
	抗 DIg	0 (0)	0 (0)	4.3 (3)	4.5 (6)
	抗 CD20 抗体製剤/リツキシマブ	100 (1)	37.5 (3)	42.0 (29)	31.6 (42)
	ホスタマチニブ	0 (0)	12.5 (1)	10.1 (7)	12.8 (17)
	エフガルチギモド ^a	0 (0)	0 (0)	5.8 (4)	3.0 (4)
	免疫抑制剤及び その他の免疫調整剤	100 (1)	37.5 (3)	60.9 (42)	50.4 (67)
	ダブソン	0 (0)	0 (0)	5.8 (4)	9.8 (13)
	ダナゾール	0 (0)	0 (0)	10.1 (7)	9.0 (12)
	研究用薬剤	0 (0)	0 (0)	8.7 (6)	5.3 (7)
	その他 ^a	100 (1)	50.0 (4)	29.0 (20)	19.5 (26)
	脾臓摘出術	100 (1)	25.0 (2)	27.5 (19)	27.1 (36)

中央値 [最小値, 最大値]、割合% (例数)、平均値±標準偏差

a: 「ITP 前治療の種類別の使用割合」におけるカテゴリー毎に 1 種類とする。ただし、エフガルチギモドは「免疫抑制剤及びその他の免疫調整剤」として数えられ、「その他」のカテゴリーは各薬剤毎に 1 種類とする。

018 試験の結果、日本人集団での持続的な血小板反応の達成割合はプラセボ群で 0% (0/1 例)、本薬群で 37.5% (3/8 例) であり、また、副次評価項目の結果は表 31 のとおりであったことから、全体集団の結果（表 28）と概ね同様の傾向が認められた。また、日本人集団において、出血性事象の発現は認められなかった。

以上より、018 試験の全体集団の結果に基づき、日本人慢性 ITP 患者における有効性を評価することは可能であり、日本人の持続性及び慢性 ITP 患者に対しても本薬の有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。ITP 治療薬の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼし得る民族的要因は認められておらず、また、018 試験において全体集団と日本人集団の有効性の評価結果に明らかに異なる傾向は認められていない。018 試験に日本人の持続性 ITP 患者は組み入れられなかったものの、018 試験において診断からの期間により本薬の治療効果に明確な違いは認められていない（表 33）ことも踏まえれば、018 試験の結果に基づき、日本人の持続性及び慢性 ITP 患者のいずれにおいても重篤な出血を予防する血小板数増加作用の維持が期待できると判断する。

7.R.1.4 長期投与時の有効性について

申請者は、本薬の長期投与時の有効性について、以下のように説明した。018 試験の二重盲検期に持続的な血小板反応を達成した本薬群の 31 例全例が非盲検期に移行し、このうち 24 例が二重盲検期及び非盲検期を通して 52 週以上の本薬の投与を受けた。非盲検期に移行した 31 例における二重盲検期及び非盲検期を通じた本薬の曝露期間の中央値〔最小値, 最大値〕は、364〔196, 378〕日であった。当該 31 例中 4 例が非盲検期に試験を中止（被験者の意思 2 例、追跡不能 1 例、その他 1 例）したが、25 例（80.6%）で持続的な血小板反応⁴²⁾ が達成された。

非盲検期における二重盲検期の投与群別の血小板数の中央値の推移は図 4 のとおりであった。また、二重盲検期に本薬群で持続的な血小板反応を達成した患者では、非盲検期のほぼ全期間で血小板数の中央値は 100,000/ μ L 以上で維持され、長期投与時にも血小板反応が維持されていた。

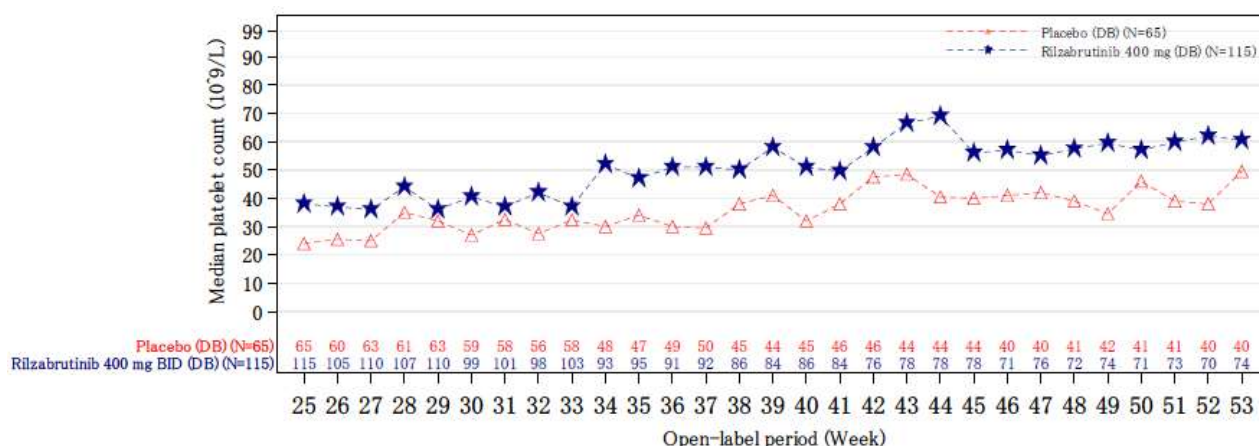


図 4 非盲検期における二重盲検期の投与群別の血小板数（中央値）の推移（全体集団）

また、非盲検期におけるすべての出血性事象の発現割合は 10.0%（18/180 例）であり、3.3%（6/180 例）が重篤な有害事象であったが、長期投与に伴い出血性事象の発現割合及び重症度が高くなる傾向は認められなかった。

機構は、018 試験の結果から、本薬によって血小板数の増加が認められた持続性及び慢性 ITP 患者では、長期投与時にもその有効性が期待できると判断する。

⁴²⁾ 28 週間の非盲検期の最後の 16 週間で、救済療法を実施せず、週 1 回で予定された少なくとも 10 回の欠測のない血小板数測定で 3 分の 2 以上で 50,000/ μ L 以上。ただし、非盲検期の最後の 8 週間に週 1 回で予定された少なくとも 3 回の欠測のない血小板数測定で 50,000/ μ L 以上であること。

7.R.2 安全性について

機構は、本申請に係る国内外の臨床試験での有害事象の発現状況及び以下の検討結果を踏まえると、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は感染症、間質性肺疾患及び肝機能障害であり、本薬投与にあたってはこれらの有害事象の発現に注意する必要があると考えるが、血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・投与中止等の対応が適切になされるのであれば、持続性及び慢性 ITP 患者における本薬の安全性は許容可能と判断する。

7.R.2.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明した。018 試験の全体集団及び日本人集団における有害事象の発現状況は表 35 のとおりであった。日本人患者で特定の有害事象に係るリスクが増大する傾向は示唆されなかった。

表 35 018 試験における安全性の概要（安全性解析対象集団）

有害事象	二重盲検期				非盲検期	
	全体集団 ^a		日本人集団 ^b		全体集団 ^c (180 例)	日本人集団 ^d (9 例)
	プラセボ群 (69 例)	本薬群 (133 例)	プラセボ群 (1 例)	本薬群 (8 例)		
すべての有害事象	75.4 (52)	83.5 (111)	100 (1)	100 (8)	75.0 (135)	77.8 (7)
死亡	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	11.6 (8)	9.0 (12)	0 (0)	0 (0)	9.4 (17)	11.1 (1)
CTCAE Grade 3 以上の有害事象	14.5 (10)	11.3 (15)	0 (0)	0 (0)	13.9 (25)	11.1 (1)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	6.0 (8)	0 (0)	0 (0)	3.3 (6)	11.1 (1)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	17.4 (12)	51.1 (68)	100 (1)	75.0 (6)	25.6 (46)	33.3 (3)

発現割合%（発現例数）

a：曝露期間の中央値〔最小値，最大値〕（日）は、プラセボ群：84.0〔17, 173〕、本薬群：98.0〔22, 182〕

b：曝露期間の中央値〔最小値，最大値〕（日）は、プラセボ群：82.0〔82, 82〕、本薬群：168.0〔84, 168〕

c：曝露期間の中央値〔最小値，最大値〕（日）は、196.0〔14, 215〕

d：曝露期間の中央値〔最小値，最大値〕（日）は、194.0〔14, 197〕

また、既承認の BTK 阻害剤で報告されている有害事象（血球減少症（好中球減少症⁴³⁾ 及び貧血⁴⁴⁾）、心房細動⁴⁵⁾／不整脈⁴⁶⁾、悪性疾患⁴⁷⁾）について、018 試験ではいずれの事象もプラセボ群と比較して本薬群で発現割合が明らかに高い傾向は認められなかった。

機構は、持続性及び慢性 ITP 患者において本薬投与による特段の安全性の懸念は示唆されていないと判断するが、本薬の薬理作用等も踏まえ、感染症関連の有害事象、血栓塞栓症関連の有害事象、間質性肺疾患、消化器系関連の事象及び肝機能障害について次項以降で引き続き検討する。

⁴³⁾ MedDRA CMQ「好中球減少症（Neutropenia）」

⁴⁴⁾ MedDRA SMQ「造血障害による赤血球減少症（Haematopoietic erythropenia）」（広域及び狭域）

⁴⁵⁾ MedDRA PT「心房細動」

⁴⁶⁾ MedDRA SMQ「不整脈（Cardiac arrhythmias）」（広域及び狭域）

⁴⁷⁾ MedDRA SMQ「悪性疾患（Malignancies）」

7.R.2.2 感染症関連の有害事象について

申請者は、本薬投与時の感染症関連の有害事象について、以下のように説明した。本薬は、B 細胞の活性化等を抑制することから、感染のリスクを増加させる可能性がある。

018 試験における感染症関連の有害事象⁴⁸⁾の発現状況は表 36 のとおりであった。二重盲検期にはプラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かったが、重症度は概ね軽度 (CTCAE Grade 1 又は 2) であり、ほとんどの患者は治験薬の投与を中止することなく回復した。重篤な感染症関連の有害事象は本薬群で 4 例 5 件 (COVID-19、肺炎、創傷感染 (手首)、尿路感染・腎膿瘍) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。なお、重篤な有害事象のうち肺炎を発現した 7 歳女性⁴⁹⁾の 1 例では治験薬の投与が中止され、転帰は死亡であったが、既往歴や併用薬が影響した可能性がある。また、CTCAE Grade 3 以上の感染症関連の有害事象は、本薬群のみで 3.8% (5/133 例) に認められたが、プラセボ群の曝露期間 (プラセボ群 17.9 人年、本薬群 44.3 人年) が短かったことが影響したと考えられ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

非盲検期において、重篤な感染症関連の有害事象は 2 例 3 件 (気管支肺アスペルギルス症・サイトメガロウイルス血症、敗血症) 認められ、気管支肺アスペルギルス症及びサイトメガロウイルス血症は本薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 例 2 件 (B 型肝炎再活性化、尿路性敗血症) 認められ、B 型肝炎再活性化は本薬との因果関係が否定されなかった。

⁴⁸⁾ MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」

⁴⁹⁾ 脾臓摘出術の既往があり、プレドニゾロン (32 mg 1 日 1 回) 及びエルトロンボパグ (75 mg 1 日 1 回) を併用し、本薬投与開始 15、16 及び 60 日目に救済療法として IVIg 投与を受けていた。本薬投与開始 61 日目に肺炎を発症して入院し、72 日目に本薬の投与が中止されたが、入院 16 日目に死亡した。好中球減少症は認められず、気管支鏡検査ではノカルジア属、アスペルギルス・フミガーツス及びカンジダ・アルビカンズが確認された。

表 36 018 試験における感染症関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

有害事象	二重盲検期 ^a		非盲検期 ^b (180 例)
	プラセボ群 (69 例)	本薬群 (133 例)	
すべての有害事象	20.3 (14)	33.1 (44)	37.8 (68)
死亡	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)
重篤な有害事象	0 (0)	3.0 (4)	1.1 (2)
CTCAE Grade 3 以上の有害事象	0 (0)	3.8 (5)	2.8 (5)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0.8 (1)	1.1 (2)
治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	0 (0)	3.0 (4)	3.9 (7)
主な事象 ^c			
COVID-19	4.3 (3)	13.5 (18)	6.7 (12)
上咽頭炎	2.9 (2)	6.8 (9)	10.0 (18)
上気道感染	4.3 (3)	3.8 (5)	6.7 (12)
インフルエンザ	0 (0)	3.0 (4)	1.7 (3)
肺炎	0 (0)	1.5 (2)	0 (0)
皮膚感染	0 (0)	1.5 (2)	0 (0)
尿路感染	1.4 (1)	1.5 (2)	3.3 (6)
歯髄炎	2.9 (2)	0 (0)	0 (0)
急性副鼻腔炎	0 (0)	0 (0)	1.1 (2)
口腔ヘルペス	1.4 (1)	0 (0)	1.1 (2)

発現割合% (例数)

a : 曝露期間 (日) の中央値 [最小値, 最大値] は、プラセボ群 : 84.0 [17, 173]、本薬群 : 98.0 [22, 182]

b : 曝露期間 (日) の中央値 [最小値, 最大値] は、196.0 [14, 215]

c : いずれかの群で 2 例以上に認められた事象

機構は、018 試験ではスクリーニング時に中等度以上の感染症を合併している患者及び B 型肝炎ウイルス感染中の患者は除外されていたこと、並びに非盲検期に日和見感染症（重篤な気管支アスペルギルス症・サイトメガロウイルス血症、B 型肝炎再活性化各 1 例）の発現が認められたことを踏まえ、感染症を合併している患者及び B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本薬を投与した場合の感染症リスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。非盲検期に認められた日和見感染症は、気管支肺アスペルギルス症・サイトメガロウイルス血症の 1 例のみであり、当該患者は長期免疫抑制療法歴等の複数のリスク因子を有していた。B 型肝炎再活性化は非盲検期に 1 例認められ、当該患者は既知のリスク因子保有者であった。ITP 患者の多くは、副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤、リツキシマブ等の感染症リスクを伴う薬剤による治療歴を有しており、感染症リスクの高い集団であることを考慮すると、これらの事象の発現は偶発的なものと考えられる。したがって、添付文書の重大な副作用として感染症を注意喚起することでリスクは管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。本薬の薬理作用から感染症リスクが増加する可能性があることに加え、018 試験において重篤な感染症関連の有害事象がプラセボ群と比較して本薬群で高かったこと、本薬投与中に重篤な肺炎を発症し死亡に至った患者が認められたこと、本薬との因果関係が否定できない重篤な気管支アスペルギルス症・サイトメガロウイルス血症及び B 型肝炎再活性化が認められたこと等を踏まえると、本薬投与時には感染症の発現及び悪化に注意する必要がある。したがって、感染症を重大な副作用として注意喚起することに加えて、添付文書で本薬の投与により感染症の発現又は悪化、及

び B 型肝炎ウイルスの再活性化が現れることがあるので、本薬投与中は感染症の発現又は悪化に十分注意する旨を注意喚起することが適切と判断する。

また、現時点で得られている情報から本薬投与と B 型肝炎再活性化との関連について明確に結論付けることは困難であるが、B 型肝炎の再活性化により劇症肝炎又は肝炎が現れることがあり、B 型肝炎治療ガイドライン（B 型肝炎治療ガイドライン.日本肝臓学会; 2022）では、自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においては HBV 再活性化のリスクを考慮して対応する必要があるとされていることも踏まえれば、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本薬を投与する際は、患者の臨床症状と臨床検査値の観察を十分に行い、B 型肝炎の再燃の徴候に注意する旨を添付文書で注意喚起することが妥当と判断する。なお、臨床試験における感染症の発現状況については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7.R.2.3 血栓塞栓症関連の有害事象について

申請者は、本薬投与時の血栓塞栓症関連の有害事象の発現リスクについて、以下のように説明した。ITP 患者では血栓塞栓性事象の発現リスクが高いことが知られているが、本薬は血小板産生促進作用や血小板活性化作用を有さないことから、018 試験では本薬投与中に血小板が過剰増加した場合に投与を中断する規定を設定しなかった。018 試験の二重盲検期に、血栓塞栓症関連の有害事象⁵⁰⁾はプラセボ群では認められず、本薬群で重篤な末梢血管塞栓症が 1 例に認められた。当該事象と治験薬との因果関係は否定されなかったものの、患者は血栓塞栓症のリスク因子として、末梢動脈閉塞性疾患、高コレステロール血症及び高血圧の合併、血管バイパス手術の既往、エルトロノボパグの併用、並びに喫煙歴を有していた。なお、末梢血管塞栓症を発症した際の血小板数は 112,000/ μ L であった。非盲検期に、血栓塞栓症関連の有害事象は 2 例 3 件（抗リン脂質抗体症候群、深部静脈血栓症・肺塞栓症）認められたが、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。

また、018 試験において、450,000/ μ L を超える血小板数の増加は、二重盲検期のプラセボ群で 1.4% (1/69 例)、本薬群で 1.5% (2/133 例) に認められ、非盲検期には 4.4% (8/180 例) に認められたが、これらの患者で血栓塞栓症関連の有害事象の発現は認められなかった。

海外第 I / II 相試験（PRN1008-010 試験）では、血小板数の過剰増加及び肺血栓塞栓症を発現した患者が 1 例認められた。当該患者では、投与開始 435 日目に血小板増多症（血小板数 1,099,000/ μ L）が発現し、投与開始 441 日目に肺血栓塞栓症が発現して治験薬の投与中止に至ったが、転帰は回復であった。また、投与開始 421 日目に COVID-19 による肺炎が確認されたことから、治験担当医師によりこれらの事象は COVID-19 に関連すると判断され、本薬との因果関係は否定された。

以上より、本薬の薬理作用から過度の血小板増加が生じる可能性は低く、018 試験で過度の血小板増加による重篤な有害事象は認められなかったこと、並びに海外第 I / II 相試験で認められた血小板増多症及び肺血栓塞栓症の 1 例では本薬との因果関係が否定されたことを踏まえると、本薬投与により血小板数が過剰増加し、血栓塞栓症関連の有害事象が発現する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。一般的に ITP 患者では血小板数の増加に伴い血栓塞栓症のリスクが増大する可能性があるとしてされているものの、以下の点等を踏まえると、ITP 治療に十分な知識と経験を有

⁵⁰⁾ MedDAR SMQ「塞栓および血栓（Embolic and thrombotic events）」（狭域及び広域）

する医師により使用されることを前提として、現時点で添付文書において血栓塞栓症の発現に関する特段の注意喚起は不要と判断した。

- 018 試験で血小板数の過剰増加が認められた患者の割合はプラセボ群と本薬群で同程度であったこと。
- 018 試験は血栓症又は血栓塞栓症の既往歴を有する患者を除外せずに実施され、既往歴を有する患者が一定数組み入れられていたにもかかわらず、血栓塞栓症関連の有害事象の発現割合は低かったこと。

7.R.2.4 間質性肺疾患について

申請者は、以下のように説明した。018 試験の非盲検期に、重篤な間質性肺疾患が日本人患者 1 例に認められた。当該患者は、肺胞出血や肺血管塞栓症の既往があり、在宅酸素療法を施行されていたが、投与 112 日目に間質性肺疾患を発症し、本薬の投与中止に至った。治験担当医師により本薬による薬剤性間質性肺炎と診断され、副腎皮質ステロイド等による治療が行われた後、本薬投与中止後 28 日目に回復した。間質性肺疾患の発現は 018 試験の非盲検期における 1 例のみであり本薬投与による発現リスクの上昇を示唆するものではないと考えることから、間質性肺炎に関する注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。018 試験において日本人患者 1 例に本薬との因果関係が否定できない重篤な間質性肺疾患が認められたことに加えて、多くの BTK 阻害剤で間質性肺疾患が重大な副作用として注意喚起されていること、及び日本人では薬剤性間質性肺疾患の発現頻度が高いとされていること (Respir Investig 2013; 51: 260-77、Front Med 2024; 11: 1390083 等) を踏まえると、本薬投与中は間質性肺疾患の発現に注意する必要がある。したがって、間質性肺疾患を本薬の重大な副作用として記載するとともに、本薬の投与により間質性肺疾患が現れることがあるので、本薬投与中は間質性肺疾患の発現又は悪化に十分注意する旨を注意喚起することが適切と判断する。

7.R.2.5 消化器系関連の有害事象について

申請者は、本薬投与時の消化器系関連の有害事象について、以下のように説明した。消化管は本薬の主要な毒性標的器官の一つであり (5.2 項参照)、本薬の副次的な薬理作用として胃への作用が示唆されている (3.2.4 項参照)。018 試験における消化器系関連の有害事象⁵¹⁾ の発現状況は表 37 のとおりであり、二重盲検期には本薬群でプラセボ群と比較して発現割合が高かったものの、発現した事象の重症度は大部分が軽度で、転帰は回復又は軽快であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群 1 例 (下痢・悪心) に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかったが、投与中止後に回復した。

非盲検期にも消化器系関連の有害事象の発現は認められたが、その発現割合は二重盲検期の本薬群と比較して低く、治験期間が長くなるにつれて減少すると考えられた。治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例 (悪心) に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかったが、投与中止後に回復した。

⁵¹⁾ MedDRA HLT 「下痢」、及び MedDRA HLT 「悪心および嘔吐症状」

表 37 018 試験における消化器系関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	二重盲検期 ^a		非盲検期 ^b (180 例)
	プラセボ群 (69 例)	本薬群 (133 例)	
すべての有害事象	15.9 (11)	42.1 (56)	19.4 (35)
死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)
CTCAE Grade 3 以上の有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0.8 (1)	0.6 (1)
治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	10.1 (7)	32.3 (43)	12.8 (23)
主な事象			
下痢	10.1 (7)	32.3 (43)	12.8 (23)
悪心	5.8 (4)	20.3 (27)	11.7 (21)
嘔吐	1.4 (1)	6.8 (9)	3.9 (7)

発現割合%（例数）

a：曝露期間（日）の中央値〔最小値, 最大値〕は、プラセボ群：84.0〔17, 173〕、本薬群：98.0〔22, 182〕

b：曝露期間（日）の中央値〔最小値, 最大値〕は、196.0〔14, 215〕

以上を踏まえ、添付文書のその他の副作用の項で消化器系関連の有害事象について情報提供する。また、健康成人を対象とした海外第 I 相試験（PRN1008-025 試験）での胃腸障害⁵²⁾の発現割合は、食後投与（16.7%）と比較して空腹時投与（58.3%）で高かったこと等から、患者の消化器症状を予防又は軽減することを目的として、添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、消化器症状の発現が懸念される患者では食事と同時に投与することが望ましい旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。申請者は、消化器症状の発現が懸念される患者では食事と同時に本薬を投与することが望ましい旨を注意喚起すると説明している。しかしながら、018 試験の本薬群ではプラセボ群と比較して消化器系関連の有害事象の発現割合が高く、治験薬の投与中止に至った患者も認められること、海外第 I 相試験では食後投与時と比較して絶食投与時に胃腸障害の発現割合が高かったことを踏まえると、消化器系関連の有害事象について添付文書のその他の副作用の項で情報提供した上で、消化器症状の発現が懸念されるか否かにかかわらず、空腹時の投与を避けることが望ましい旨を注意喚起することが妥当と判断する。

7.R.2.6 肝機能障害について

申請者は、以下のように説明した。既承認の BTK 阻害剤では肝機能障害が重要な特定されたリスクとされ、本薬の毒性試験でもトランスアミナーゼ上昇に関連する事象が認められていることから、本薬の肝障害リスクについて検討した。

018 試験では、AST 及び ALT が基準値の 1.5 倍以下の患者が組入れ対象とされた。二重盲検期において、肝機能値異常（AST 又は ALT が基準値の 3 倍超の上昇、以下同順）の発現割合は、プラセボ群 1.5%（1/68 例）及び 1.5%（1/68 例）、本薬群 0.8%（1/131 例）及び 3.1%（4/133 例）であった。このうち、重篤な有害事象として、本薬群で ALT が基準値の 3 倍超かつ総ビリルビンが基準値の 2 倍超の肝酵素上昇が 1 例に認められ、投与中止に至ったが、転帰は回復であった。当該患者は肝硬変の既往歴を有し、当該事象と本薬との因果関係は否定された。

⁵²⁾ MedDRA SOC 「胃腸障害」

また、トランスアミナーゼ上昇に関連する有害事象⁵³⁾の発現割合は、二重盲検期ではプラセボ群で4.3% (3/69 例)、本薬群で5.3% (7/133 例)であり、非盲検期では1.7% (3/180 例)であった。非盲検期にALTが基準値の3倍超の上昇を伴うALT増加が1例に認められたが、AST及び総ビリルビンの上昇は認められず、治験薬との因果関係は否定された。

018 試験の全期間を通して Hy's law の基準を満たす患者は認められなかった。

以上より、018 試験におけるトランスアミナーゼ上昇に関連する有害事象の発現割合は低く、いずれも治験薬との因果関係は否定されたが、既承認の BTK 阻害剤ではまれに致死的な肝不全が発生するとの報告がある (Hemasphere 2019; 3: e307) ことから、本薬の投与中は肝機能検査を適宜実施する旨を添付文書で注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、ITP 治療における本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。ITP 治療では副腎皮質ステロイドが一次治療とされ、副腎皮質ステロイド等の治療に不耐又は効果不十分な患者では、二次治療として TPO-RA、リツキシマブ又は脾臓摘出術が推奨されている (成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2019 改訂版)。そのほかに、他の ITP 治療では効果不十分な ITP に対する治療薬として、ホスタマチニブに加え、本邦ではエフガルチギモドも承認されている。しかしながら、いずれの治療にも効果不十分な患者が一定数存在していることから、既存の治療法では効果不十分な ITP に対する新たな治療薬が望まれている。

本薬は可逆的な BTK 阻害剤であり、B 細胞による自己抗体の産生及び FcγR を介した ADCP を阻害し、血小板破壊を抑制すると考えられる。018 試験の結果、過去に一次治療 (副腎皮質ステロイド又は免疫グロブリン (IVIg/抗 DIg) 療法) に反応したが持続せず、ITP のいずれの標準治療に対しても不耐又は効果不十分である持続性又は慢性 ITP 患者において、本薬の有効性及び許容可能な安全性が示された。したがって、本薬は ITP の既存治療に不耐又は効果不十分な患者に対して、二次治療以降に用いる治療選択肢の一つとなると考える。

018 試験では副腎皮質ステロイド又は TPO-RA 以外の ITP 治療薬の使用は禁止され、半数以上の患者で副腎皮質ステロイド又は TPO-RA との併用療法が用いられた。その結果、それらの薬剤との併用の有無によらず本薬の有効性が期待できることが示唆され (表 33)、安全性にも大きな違いはなかったことから、本薬を単独投与若しくは副腎皮質ステロイド又は TPO-RA と併用投与することは可能と考える。一方、リツキシマブ、ホスタマチニブ及びエフガルチギモドについては、本薬と同様にいずれも主として血小板破壊を抑制することにより治療効果を発揮することから、本薬との併用投与により上乗せ効果が認められる可能性は低いと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。018 試験の結果、既存の ITP の治療では不耐又は効果不十分である持続性及び慢性 ITP 患者に対する本薬の有効性及び安全性が確認されたことから (7.R.1 及び 7.R.2 項参照)、既存の ITP 治療薬とは異なる作用機序を有する本薬を、二次治療以降に単独投与又は既存治療薬との併用投与により用いられる治療選択肢の一つとして医療現場に提供する意義はあると

⁵³⁾ Med DRA PT「ALT 増加」、「AST 増加」、「肝酵素上昇」、「肝機能異常」、「トランスアミナーゼ上昇」

判断する。なお、二次治療以降で用いられる他の ITP 治療薬と本薬の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績、並びに本薬と副腎皮質ステロイド又は TPO-RA 以外の ITP 治療薬を併用した経験はないことから、二次治療以降で用いられる他の ITP 治療薬との使い分け、副腎皮質ステロイド又は TPO-RA 以外の ITP 治療薬と本薬の併用については、ITP 治療に十分な知識・経験を持つ医師により、各薬剤の作用機序や安全性プロファイル等を考慮した上で、個々の患者の状態に応じて判断されるものとする。

7.R.4 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明した。018 試験の結果、ITP のいずれの標準治療に対しても不耐又は効果不十分である持続性又は慢性 ITP 患者において、本薬の有効性及び許容可能な安全性が示された。018 試験に組み入れられた持続性 ITP 患者は 15 例（プラセボ群 5 例、本薬群 10 例）と少数であったものの、以下の点を踏まえると、持続性 ITP 患者でも本薬の有効性が期待でき、本薬の投与対象を持続性及び慢性 ITP 患者とすることは可能と考える。

- 018 試験では、本薬群の持続性 ITP 患者（10 例）において持続的な血小板反応の達成割合は 30%（3/10 例）であり、試験全体の本薬群での達成割合（23.3%）と大きく異ならなかったこと（表 27）。
- 018 試験の二重盲検期間中の CTCAE Grade 2 以上の出血性事象の発現例数は、診断から 3～6 カ月では両群とも 0 例、6～12 カ月ではプラセボ群 0 例、本薬群 1 例（12.5%）、12 カ月以上ではプラセボ群 8 例（12.5%）、本薬群 4 例（3.3%）であり、診断からの期間別で発現状況の明らかな差は認められなかったこと。
- 持続性 ITP（診断から 3～12 カ月）及び慢性 ITP（診断から 12 カ月超）は診断からの期間によって区別されるものの、病態生理に基づき設定されたものではないこと（Blood Adv 2019; 3: 3780-817）。
- 国内外の治療ガイドラインにおいて、持続性 ITP 及び慢性 ITP の治療アルゴリズムは同様であり、診断からの期間は治療方針決定における主要な因子ではないと考えられること（Blood Adv 2019; 3: 3780-817、成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2019 改訂版）。

以上より、効能又は効果を「持続性または慢性の免疫性血小板減少症」とすることが適切と考える。また、018 試験では、一次治療に反応したが持続せず、既存の標準治療に不耐又は効果不十分であり、ベースラインの血小板数が 30,000/ μ L 未満の持続性及び慢性 ITP 患者が対象とされたことから、本薬の投与対象は、他の治療にて十分な効果が得られない場合又は忍容性に問題がある場合で、既存治療後も血小板数や臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる患者に使用する旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。本薬の投与対象を、既存治療にて十分な効果が得られない又は忍容性に問題があり、既存治療後も出血リスクが高いと考えられる持続性及び慢性 ITP 患者とする申請者の方針は妥当と判断する。

以上及び 7.R.1～7.R.3 項の検討を踏まえ、効能・効果及び効能・効果に関連する注意を以下のように整備することが適切と判断する。

〔効能・効果〕（下線部は申請時からの追記箇所、取消線は申請時からの削除箇所）

持続性~~及び~~または慢性の免疫性血小板減少症

〔効能・効果に関連する注意〕（下線部は申請時からの追記箇所、取消線は申請時からの削除箇所）

以下の場合で、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

- 他の治療にて十分な効果が得られない場合患者、~~又または~~忍容性に問題があると考えられる場合患者に投与すること。
- 血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合

7.R.5 用法・用量について

申請者は、用法・用量の設定根拠及び妥当性について、以下のように説明した。再発性又は難治性の ITP 患者を対象とした海外第 I / II 相試験（PRN1008-010 試験）のパート A（6.2.3.1 項参照）では、本薬を 4 種類の用法・用量（本薬 200 mg 1 日 1 回、400 mg 1 日 1 回、300 mg 1 日 2 回又は 400 mg 1 日 2 回）で投与開始し、その後血小板反応⁵⁴⁾ が認められない、かつ安全性に問題がない場合は 400 mg 1 日 2 回まで増量可能とした。その結果、60 例中 17 例（28.3%）が持続的な血小板反応⁵⁵⁾ を達成し、安全性は許容可能であった。また、60 例中 45 例（75.0%）が 400 mg 1 日 2 回で本薬の投与を開始し、45 例全例が当該用量を 24 週間維持し、14 例（31.1%）が持続的な血小板反応を達成した。以上より、018 試験での本薬の用法・用量を 400 mg 1 日 2 回経口投与と設定した。018 試験の結果、持続性及び慢性 ITP 患者に対する有効性が示され、安全性は許容可能であったことから、持続性及び慢性 ITP に対する本薬の用法・用量として 018 試験の用法・用量を設定することは妥当と考える。

018 試験の二重盲検期及び非盲検期は、有効性評価の精度を確保するために血小板数を週 1 回測定することを規定した。しかしながら、その後、測定頻度を 1～3 カ月に 1 回に減らした長期継続期においても本薬投与による血小板数の過剰増加とそれに伴う血栓塞栓症の有害事象の発現リスクは低かった（7.R.2.3 項参照）ことから、本薬投与中に血小板数の定期的なモニタリングを規定する必要はないと考える。

機構は、効果不十分とされる場合の本薬の投与継続可否の判断基準を規定する必要性について、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。018 試験の投与開始後の各評価時点における最初の血小板反応⁵⁶⁾ の累積達成割合は表 38 のとおりであり、本薬群で持続的な血小板反応を達成した患者では、全例が投与開始 57 日後までに最初の血小板反応を達成した。本薬群で持続的な血小板反応が未達成だった 102 例では、達成した患者と比較して最初の血小板反応を達成するまでの期間が長かったが、非盲検期に移行した 84 例のうち 10 例（11.9%）は、その後本薬を一定期間継続投与することにより持続的な血小板反応を達成した。

⁵⁴⁾ 用量レベルごとの、血小板数増加前の直近の 4 週間において、救済療法を実施せず、少なくとも 5 日間の間隔を空けて 2 回以上連続して血小板数が 50,000/ μ L 以上かつベースラインから 20,000/ μ L 以上の増加を達成

⁵⁵⁾ 投与期間の最後 8 回の測定のうち 4 回以上で血小板数が 50,000/ μ L 以上

⁵⁶⁾ 血小板数が 50,000/ μ L 以上、又は 30,000/ μ L 以上 50,000/ μ L 未満かつベースラインの 2 倍以上

表 38 018 試験の各評価時点における最初の血小板反応の累積達成割合 (ITT 集団、全体集団)

	プラセボ群 (69 例)	本薬群	
		持続的な血小板反応達成 (31 例)	持続的な血小板反応未達成 (102 例)
最初の血小板反応の達成割合 (%) (例数)	33.3 (23)	100 (31)	53.9 (55)
各評価時点における最初の血小板反応の累積達成割合 ^a (%)			
投与開始 8 日後	4.3	32.3	18.6
投与開始 15 日後	8.7	64.5	29.4
投与開始 22 日後	10.2	80.6	33.3
投与開始 29 日後	11.6	87.1	36.3
投与開始 57 日後	20.6	100	49.2
投与開始 85 日後	28.1	100	52.3
投与開始 113 日後	34.2	100	54.3
投与開始 141 日後	34.2	100	54.3
投与開始 169 日後	34.2	100	54.3
最初の血小板反応を達成するまでの時間 (日) 中央値 [最小値、最大値]	—	15.0 [8, 16]	64.0 [36, —]

— : 該当なし

a : Kaplan-Meier 法による推定値

したがって、本薬の投与に際しては、本来得られるべき持続的な血小板反応が得られる前に投与中止・中断することとならないよう、個々の患者の状態に応じて投与継続を慎重に検討することが重要であり、本薬が効果不十分な場合の投与継続可否の判断基準を一律に設定する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。018 試験において本薬の有効性及び許容可能な安全性が認められたこと (7.R.1 及び 7.R.2 項参照) 等を踏まえると、持続性及び慢性 ITP に対する本薬の用法・用量として 018 試験で設定された用法・用量を設定することは妥当と判断する。

一方で、018 試験の持続的な血小板反応の達成割合は本薬群全体の 23.3% (31/133 例) であったこと、二重盲検期に持続的な血小板反応を達成せず非盲検期へ移行した患者のうち持続的な血小板反応を達成した患者の割合は 11.9% (10/84 例) であったことから、本薬では効果が不十分な患者も一定数存在することが示唆される。十分な効果が期待できない患者に漫然と投与を継続することは避けるべきであることから、018 試験の規定に準じて、投与開始後血小板数が安定するまでは血小板数を週 1 回測定し、その後は患者の状態に応じて定期的に血小板数をモニタリングするよう添付文書で注意喚起することが適切と判断する。

また、本薬が効果不十分な場合の投与継続可否の判断について、申請者は具体的な注意喚起は不要と説明しているが、本薬により出血リスクを回避できるレベルに血小板数が増加しないことが推定された場合には速やかに本薬の投与を中止し、他の治療法を選択すべきである。継続可否の判断は個々の患者の状態に応じて異なるが、018 試験では投与開始 12 週間終了時に血小板反応を評価すると規定されており、二重盲検期に持続的な血小板反応を達成した患者の全例で投与 8 週間後には最初の血小板反応が認められたことを踏まえ、018 試験の規定に準じて、投与開始 12 週間を目安として、本薬が効果不十分な場合は投与中止を考慮する旨を注意喚起することが適切と判断する。

以上及び 7.R.2.5 項の検討結果から、用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のようにすることが適切と判断する。

〔用法・用量〕（変更なし）

通常、成人にはリルザブルチニブとして1回 400 mg を1日2回、経口投与する。

〔用法・用量に関連する注意〕（下線部は申請時からの追記箇所、取消線は申請時からの削除箇所）

- 投与開始後、血小板数が安定するまでは血小板数を週1回測定し、その後は血小板反応及び臨床症状に応じて定期的に測定すること。
- 本剤を12週間投与しても臨床的に重要な出血を回避するのに十分なレベルまで血小板数が増加しない場合、本剤の投与中止を検討すること。
- 空腹時の投与は避けることが望ましい。消化器症状がみられる患者では、食事と同時に投与することが望ましい。本剤の忍容性が改善される可能性がある。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

本申請において、申請者は市販直後調査以外の追加の医薬品安全性監視活動を計画していない。

機構は、以下のように考える。持続性及び慢性 ITP 患者を対象とした 018 試験等の成績から本薬の臨床許容可能な安全性が示され（7.R.2 項参照）、既承認の BTK 阻害剤と比較して安全性上の新たな懸念が認められていないことも踏まえると、現時点で新たに製造販売後調査を実施して検討すべき事項はないことから、本薬の製造販売後調査は行わず、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動を行うとした申請者の方針は妥当と判断する。

ただし、本薬の製造販売後に新たに検討すべき事項が確認された場合には、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査等の実施を速やかに検討する必要がある。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の持続性及び慢性 ITP 患者に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当する。本品目は、持続性及び慢性 ITP 患者における治療選択肢の一つとして臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和 8 年 5 月 15 日

申請品目

[販 売 名] ウェイリズ錠 400 mg
[一 般 名] リルザブルチニブ
[申 請 者] サノフィ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 10 月 3 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議において、審査報告（1）に記載した有効性、安全性、臨床的位置付け、本薬の投与対象及び効能・効果、用法・用量、並びに製造販売後の検討事項に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

1.1 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の 7.R.6 項における検討及び専門協議での議論を踏まえ、本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 39 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 40 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 39 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ 感染症	・ 胚・胎児毒性 ・ 肝機能障害 ・ 間質性肺疾患	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 40 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び
追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
市販直後調査	- 市販直後調査による情報提供 - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は希少疾病用医薬品であることから、再審査期間は10年と判断する。

[効能・効果]

持続性及び慢性免疫性血小板減少症

[用法・用量]

通常、成人にはリルザブルチニブとして1回400 mgを1日2回、経口投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADCP	Antibody dependent cellular phagocytosis	抗体依存性細胞貪食作用
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	—	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
AUC _{last}	—	投与後 0 時間から最終測定時間までの AUC
AUC _{ss,24h}	—	定常状態における投与後 0 時間から 24 時間までの AUC
AUC _{tau}	—	投与間隔における AUC
AUC _{0-24h}	—	投与後 0 時間から 24 時間までの AUC
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BLK	B-cell lymphocyte kinase	B 細胞リンパ球キナーゼ
BMX	Bone marrow tyrosine kinase in chromosome X	染色体 X 上の骨髄チロシンキナーゼ
BRK	Breast tumor kinase	乳房腫瘍キナーゼ
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
BTk	Bruton's tyrosine kinase	ブルトン型チロシンキナーゼ
Caco	Human Caucasian colon adenocarcinoma	ヒト結腸癌
CI	Confidence interval	信頼区間
CLCr	Creatinine clearance	クレアチニークリアランス
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
C _{max,ss}	Maximum concentration at steady state	定常状態における C _{max}
C _{min}	Minimum plasma concentration	血漿中トラフ濃度
C _{min,ss}	Minimum plasma concentration at steady state	定常状態における C _{min}
CMQ	Company MedDRA queries	—
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CSK	C-terminal Src kinase	—
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	—
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DIg	D immunoglobulin	D 免疫グロブリン療法
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
EC ₅₀	Half maximal efficacy concentration	50%有効濃度
EEA	European Economic Area	欧州経済領域
EGFR	Epidermal growth factor receptor	上皮成長因子受容体
E _{max}	Maximum effect	最大効果

ERB	Erythroblastic leukemia viral oncogene homolog	赤芽球性白血病ウイルスがん遺伝子ホモログ
EU	European Union	欧州連合
FcγR	Fragment crystallizable gamma receptor	結晶性フラグメントγ受容体
FGFR	Fibroblast growth factor receptor	線維芽細胞増殖因子受容体
FGR	Tyrosine protein kinase encoded by the <i>FGR</i> gene	—
FLT	FMS-like tyrosine kinase	—
FYN	Fibroblast Yes related novel	—
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GST	Glutathione-S-transferase	グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
HBV	Hepatitis B virus	B型肝炎ウイルス
HDPE	High density polyethylene	高密度ポリエチレン
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎臓
HEPES	4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid	4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HLT	High level term	高位語
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IBLS	ITP bleeding scale	ITP 出血スケール
ICH Q3A ガイドライン	—	「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001 号）
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITK	Interleukin2-inducible T-cell kinase	インターロイキン 2 誘導性 T 細胞キナーゼ
ITP	Immune thrombocytopenia	免疫性血小板減少症
ITP-PAQ	Immune Thrombocytopenia Patient Assessment Questionnaire	—
ITT	Intent-to-treat	—
IVIg	Intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン静注療法
LCK	Lymphocyte-specific protein tyrosine kinase	リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ
LC/MS	Liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LDPE	Low density polyethylene	低密度ポリエチレン
LYN	tyrosine protein kinase Lyn	—
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MDCK	Madin-Darby canine kidney	イヌ腎臓尿細管上皮
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
M2 受容体	M2 muscarinic acetylcholine receptor	M2 ムスカリン性アセチルコリン受容体
NK2	Neurokinin 2	ニューロキニン 2
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NONMEM	Nonlinear mixed effect model	非線形混合効果モデル

OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
$P_{app\ A\rightarrow B}$	Apparent permeability in apical to basal direction	頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数
$P_{app\ B\rightarrow A}$	Apparent permeability in basal to apical direction	基底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数
PBMC	Peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核細胞
PBPK	Physiologically-based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PCTFE	Polychlorotrifluoroethylene	ポリクロロトリフルオロエチレン
PD	Pharmacodynamic	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred term	基本語
PTP	Press through pack	—
PYY	Peptide YY	ペプチド YY
PVC	Polyvinyl chloride	ポリ塩化ビニル
QOL	Quality of life	—
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数により補正された QT 間隔
QTcF	QT interval corrected by Fridericia's method	Fridericia 法により補正された QT 間隔
RET	Rearranged during Transfection	—
RH	Relative humidity	相対湿度
RIPK	Receptor-interacting serine/threonine-protein kinase	受容体相互作用タンパク質キナーゼ
SD	Sprague-Dawley	—
Sf9	Spodoptera frugiperda	ヨトウガ卵巣
SH	Src Homology	—
SMQ	Standardised MedDRA queries	標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
SRC	Sarcoma viral oncogene homolog	肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ
SULT	Sulfotransferase	スルホトランスフェラーゼ
TEC	Tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma	肝細胞癌に発現するチロシンキナーゼ
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
t_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TPGS	Tocopherol-polyethylene glycol succinate	トコフェロールポリエチレングリコールコハク酸
TPO-RA	Thrombopoietin receptor agonists	トロンボポエチン受容体作動薬
TR-FRET	Time-resolved fluorescence resonance energy transfer	時間分解蛍光共鳴エネルギー移動
TXK	T cell X chromosome kinase	T 細胞 X 染色体キナーゼ
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
UGT	Uridine glucuronosyltransferase	グルクロノシルトランスフェラーゼ
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrophotometry	紫外可視吸収スペクトル
V_z/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
YES	Yamaguchi sarcoma virus oncogene	ヤマグチ肉腫ウイルスがん遺伝子

エフガルチギモド	—	エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）
エルトロンボパグ	—	エルトロンボパグ オラミン
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
018 試験	—	PRN1008-018 試験
ホスタマチニブ	—	ホスタマチニブナトリウム水和物
本剤	—	ウェイリス錠 400 mg
本薬	—	リルザブルチニブ
リツキシマブ	—	リツキシマブ（遺伝子組換え）