※ 最新の添付文書を参照すること。

添付文書（案）

20XX 年 XX 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号

承認番号	
販売開始	

貯　　法：室温保存
有効期間：36 ヵ月

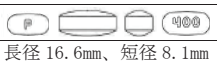
ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤
リルザブルチニブ製剤
劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

ウェイリズ®錠 400mg
Wayrilz Tablets

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	ウェイリズ錠 400mg
有効成分（1 錠中）	リルザブルチニブ 400mg
添加剤	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、ポリビニルアルコール、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、食用黄色 5 号アルミニウムレーキ

3.2 製剤の性状 販売名	ウェイリズ錠 400mg
剤形	フィルムコーティング錠
色調	橙色
外形	
直径	長径 16.6mm、短径 8.1mm
厚さ	7.6mm
質量	824.0mg
識別コード	P 400

4. 効能又は効果
持続性及び慢性免疫性血小板減少症

5. 効能又は効果に関連する注意
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、又は忍容性に問題があると考えられる場合
・ 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

6. 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 400mg を 1 日 2 回、経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 投与開始後、血小板数が安定するまでは血小板数を週 1 回を目安に測定し、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。
7.2 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。
7.3 空腹時の投与は避けることが望ましい。［16.2.2 参照］

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤は、血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで使用すること。
8.2 重篤な感染症の発現、又は B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与前に適切な処置を行い、本剤投与中は感染症の発現又は悪化に十分注意すること。［9.1.1、11.1.1 参照］
8.3 肝酵素の上昇があらわれることがあり、肝機能障害が起こるおそれがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査（ビリルビン、AST 及び ALT 等）を行うこと。［11.1.2 参照］
8.4 間質性肺疾患の発現が報告されているので、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の臨床症状を十分に観察すること。［11.1.3 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）
患者の臨床症状と臨床検査値の観察を十分に行い、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候に注意すること。［8.2、11.1.1 参照］
9.1.2 先天性 QT 短縮症候群の患者
治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。QT 間隔が短縮するおそれがある。［16.8.1 参照］
9.2 腎機能障害患者
9.2.1 重度の腎機能障害のある患者（eGFR＜30 mL/min/1.73 m^2 未満）
可能な限り投与を避けること。重度の腎機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施してない。［16.6.1 参照］
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 中等度以上の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 B 又は C）
可能な限り投与を避けること。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注意するこ

と。本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれることがある。なお、重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラットでは、臨床曝露量の21.8倍で、着床後の胚損失及び早期吸収胚発生率の増加、胎児体重の減少、催奇形性（心血管系及び腎泌尿器系の奇形）が認められた[1]。また、ウサギでは、臨床曝露量の0.68倍で催奇形性（心血管奇形）、5.6倍で着床後の胚損失及び早期吸収胚発生率の増加、催奇形性（腎泌尿器系の奇形）が認められた[2]。[2.2、9.4 参照]

9.6 授乳婦

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こと。本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い又は中程度のCYP3A阻害剤 リトナビル フルコナゾール エリスロマイシン ベラパミル等 [16.7.1 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。これらの薬剤を短期間使用する場合は、本剤の中断を考慮すること。	これらの薬剤との併用により、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
グレープフルーツ含有食品	本剤服用時は飲食を可能な限り避けること。	
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 フェニトイン リファンピシン カルバマゼピン等 [16.7.2 参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。	これらの薬剤との併用により、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。
プロトンポンプ阻害薬 エソメプラゾール オメプラゾール ボノプラザンフマル酸塩等 [16.7.3 参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。	
H_2受容体拮抗薬 ファモチジン ラニチジン シメチジン等 [16.7.3 参照]	H_2受容体拮抗薬投与の2時間前に本剤を投与すること。	
制酸剤 炭酸カルシウム 水酸化マグネシウム 水酸化アルミニウム等 [16.7.3 参照]	制酸剤投与の2時間前に本剤を投与すること。	
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム シンバスタチン タクロリムス等 [16.7.4 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、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こと。	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
治療域の狭いP-gpの基質となる薬剤 ジゴキシン シクロスポリン タクロリムス等 [16.7.5 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、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こと。	In vitro 試験において、本剤はP-gpを阻害する可能性が示されている。
OATP1B1/3 又は BCRPの基質となる薬剤 ロスバスタチン プラバスタチン ピタバスタチン等 [16.7.5 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、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こと。	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症

COVID-19（17.2%）、上咽頭炎（咽頭炎を含む）（13.6%）、肺炎（1.5%）、尿路感染（7.6%）、腎膿瘍（0.5%）、創傷感染（1.0%）、サイトメガロウイルス血症（0.5%）等があらわれることがある。[8.2、9.1.1 参照]

11.1.2 肝機能障害（5.1%）

ALT、AST、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.3 間質性肺疾患（0.5%）

異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.4 参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満
神経系障害	頭痛	浮動性めまい
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咳嗽、湿性咳嗽
胃腸障害	下痢、悪心、腹痛、上腹部痛、腹部不快感、消化器痛	嘔吐、消化不良
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットを用いた単回投与毒性試験において、髄膜、血管周囲腔及び脳神経網への可逆的な好中球浸潤（極小～軽度）が臨床曝露量の20.8倍である雌500 mg/kg投与群で認められた[3]。

15.2.2 ラットを用いた2年間のがん原性試験において、甲状腺腺腫及び甲状腺癌が臨床曝露量の2.4倍である雄100 mg/kg/day投与群で認められた[4]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与及び反復投与

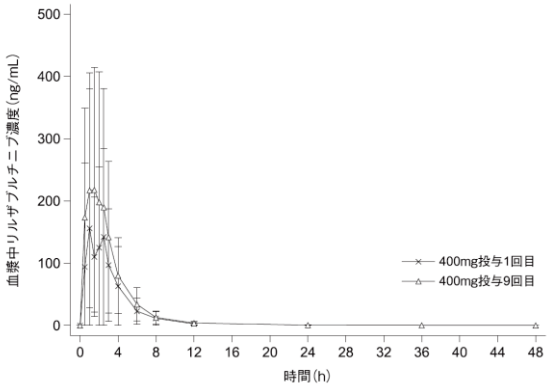
〈健康被験者〉

日本人健康被験者に本剤400 mgを1日2回反復経口投与したときのリルザブルチニブの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった[5]。

投与回数	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	T_{max}[a] (hr)	$t_{1/2}$[b] (hr)
1回目	11	229 (213)	545 (513)	2.0 (1-4)	-
9回目	11	320 (224)	849 (612)	1.5 (0.5-3)	8.4 (1.5)

平均値（標準偏差）
a) 中央値（最小値-最大値）
b) 8例

日本人健康被験者に本剤を反復投与したときのリルザブルチニブの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）



〈持続性及び慢性免疫性血小板減少症〉

国際共同第3相試験（EFC17093試験）で免疫性血小板減少症患者に本剤400 mgを1日2回反復経口投与したときの、リルザブルチニブの血漿中濃度は以下のとおりであった[6]。

	投与1週投与後[a]	投与13週投与前	投与25週投与前	投与25週投与後[a]
例数	129	63	99	101
血漿中濃度(ng/mL)	178.95 (163.47)	27.05 (71.26)	26.31 (59.48)	254.10 (237.11)

平均値（標準偏差）
a) 投与後2時間

16.1.2 母集団薬物動態解析

健康被験者（255例）及び免疫性血小板減少症患者（290例）から得られた血漿中リルザブルチニブ濃度データ（7076点）を用いて母集団薬物動態解析を行った結果、リルザブルチニブの薬物動態は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、主な共変量として、クリアランスに対して性別、中枢コンパートメント分布容積に対して性別及び体重が選択された。最終モデルを用いたシミュレーションの結果、男性では、女性と比較してリルザブルチニブのC_{max}が約0.79倍、AUCが約0.76倍であった。体重はリルザブルチニブのPKに顕著な影響を及ぼさなかった[7]。[16.6.1参照]

16.2 吸収

16.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ

健康被験者（8例）に本剤400 mgを投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは4.73%であった（外国人データ）[8]。

16.2.2 食事の影響

健康被験者（24例）に高脂肪食とともに本剤400 mgを単回経口投与したとき、空腹時投与と比較して、リルザブルチニブのAUCは約0.8倍、C_{max}は約0.7倍であり、T_{max}は1.5時間遅延した。胃腸障害の発現割合は、空腹時投与（58.3%）と比較して食後投与（16.7%）で低かった（外国人データ）[9]。[7.3参照]

16.3 分布

リルザブルチニブの血漿タンパク結合率は97.5%であった（*in vitro*）[10]。健康被験者（8例）にリルザブルチニブの^{14}C-標識体100 μgを単回静脈内投与したとき、最終相における分布容積は149 Lであった（外国人データ）。健康被験者（10例）にリルザブルチニブの^{14}C-標識体300 mgを単回経口投与したとき、血漿中に対する血中の総放射能曝露量の比は0.786であった（外国人データ）[8]。

16.4 代謝

リルザブルチニブは主にCYP3Aで代謝され（寄与率>89%）、一部はCYP2D6で代謝されること（寄与率<16%）が示された（*in vitro*）[11]。

16.5 排泄

健康被験者（10例）にリルザブルチニブの^{14}C-標識体300 mgを単回経口投与したところ、放射能は主に糞便中（約86%）に排泄され、尿中（約5%）及び胆汁中（約6%）には少量排泄された。リルザブルチニブの約0.03%は尿中に未変化体で排出された（外国人データ）[8]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

リルザブルチニブの腎排泄はわずかである。母集団薬物動態解析の結果、軽度及び中等度の腎機能（クレアチニンクリアランス：46～419 mL/min）は、リルザブルチニブの薬物動態に対する共変量として選択されなかった[7]。[9.2.1、16.1.2参照]

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能が正常な被験者並びに軽度（Child-Pugh分類A）又は中等度（Child-Pugh分類B）の肝機能障害患者（各7～8例）に本剤400 mgを単回経口投与したとき、肝機能が正常な被験者と比較して、軽度の肝機能障害患者ではリルザブルチニブの曝露量が約1.5倍に増加し、中等度の肝機能障害患者ではリルザブルチニブの曝露量が約4.5倍に増加した（外国人データ）[12]。[9.3.1参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リトナビル

健康被験者（39例）に本剤400 mgを強いCYP3A阻害剤であるリトナビルと併用投与したとき、本剤単独投与に対するリトナビル併用投与時のリルザブルチニブのC_{max}は約5倍、AUCは約8倍であった（外国人データ）[13]。[10.2参照]

16.7.2 リファンピシン

健康被験者（16例）に本剤400 mgを強いCYP3A誘導剤であるリファンピシンと併用投与したとき、本剤単独投与に対するリファンピシン併用投与時のリルザブルチニブのC_{max}及びAUCはいずれも約0.2倍であった（外国人データ）[14]。[10.2参照]

16.7.3 制酸剤

リルザブルチニブの溶解度はpHの上昇に伴い低下する。健康被験者（12例）に本剤300 mgをプロトンポンプ阻害薬であるエソメプラゾールと併用投与したとき、本剤単独投与に対するエソメプラゾール併用投与時のリルザブルチニブのC_{max}は約0.45倍、AUCは約0.49倍であった[15]。健康被験者（14例）に本剤400 mgをヒスタミンH_2受容体拮抗薬であるファモチジンと併用投与したとき、本剤単独投与に対するファモチジン併用投与時のリルザブルチニブのC_{max}は約0.72倍、AUCは約0.65倍であったが、リルザブルチニブをファモチジン投与の少なくとも2時間前に投与した場合は、リルザブルチニブの曝露量に顕著な変化は認められなかった（外国人データ）[16]。その他の制酸剤（炭酸カルシウム等）がリルザブルチニブの薬物動態に及ぼす影響は確認されていないが、ファモチジンと同様の影響が想定される。[10.2参照]

16.7.4 ミダゾラム

健康被験者（14例）に本剤400 mgをCYP3Aの基質であるミダゾラムと併用投与したとき、ミダゾラム単独投与に対する本剤併用投与時のミダゾラムの曝露量が1.7倍であった。リルザブルチニブ投与の2時間後にミダゾラムを投与した場合、ミダゾラムの曝露量は約2.2倍であった[17]。[10.2参照]

16.7.5 トランスポーター阻害作用

リルザブルチニブはP-糖タンパク質、乳癌耐性タンパク（BCRP）及び有機アニオントランスポーター（OATP）1Bを阻害する可能性が示された（*in vitro*）[18]。[10.2参照]

16.8 その他

16.8.1 QT間隔に対する影響

健康被験者（39例）を対象に、プラセボ、本剤400 mg、又はリトナビル（100 mgを1日2回）併用投与下で本剤400 mgを単回投与した後、モキシフロキサシン400 mgを単回投与したときのQTcF間隔を測定した。本剤単独及び本剤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（ΔΔQTcF）の平均値は、それぞれ最大で−7.3及び−10.2 msであった（外国人データ）[19]。[9.1.2参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第3相検証試験（EFC17093試験）

過去に免疫グロブリン（IVIg／抗DIg）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、他の免疫性血小板減少症（ITP）の標準治療に対して不耐又は効果不十分である12歳以上の持続性及び慢性ITP患者を対象に、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験を実施した。本試験では、12歳以上18歳未満については診断後6カ月超、18歳以上については診断後3カ月超の、投与前までの2時点の血小板数の平均値が30,000/μL未満かつ1時点で35,000/μLを超えないITP患者が対象とされた。ITPに対する前治療は、副腎皮質ステロイド、トロンボポエチン受容体作動薬、免疫グロブリン（IVIg/抗Dig）、リツキシマブ等であった。また、試験期間中、必要な場合は、副腎皮質ステロイド又はトロンボポエチン受容体作動薬との使用は可能とされた。用法・用量は、本剤400 mg又はプラセボを1日2回投与することとされた。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。以下では18歳以上の持続性及び慢性ITP患者202例（日本人9例を含む）の二重盲検期の結果を示す。

主要評価項目である持続的な血小板反応（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50000/μL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50000/μL以上であること。）の達成割合は下表のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で有意に高かった。

評価項目		本剤400mg（133例）	プラセボ（69例）
持続的な血小板反応の達成割合	割合%（例数）	23.3（31）	0（0）
	プラセボ群との差[a]（95%信頼区間）	23.1（15.95, 30.31）	
	p値[b]	<0.0001	

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/μL未満、15,000/μL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－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）

副作用は、本剤群で51.1%（68/133例）に認められた。主な副作用は、下痢（30例［22.6%］）、悪心（23例［17.3%］）及び頭痛（10例［7.5%］）であった[6]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）に可逆的に共有結合してBTK活性を阻害することにより、B細胞による自己抗体産生及びFcγ受容体を介した貪食を阻害し、血小板減少を抑制すると考えられている。

18.2 B細胞に対する効果

本剤は、ヒトB細胞において、抗IgM抗体によるB細胞活性化及び増殖を抑制した[20]。

18.3 単球に対する効果

本剤は、ヒト単球において、IgGを介したFcγ受容体活性化を抑制した[21]。

18.4 ITPモデルにおける効果

本剤は、マウスにおいて、抗CD41抗体介在性血小板減少を用量依存的に抑制した[22]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：リルザブルチニブ（Rilzabrutinib）

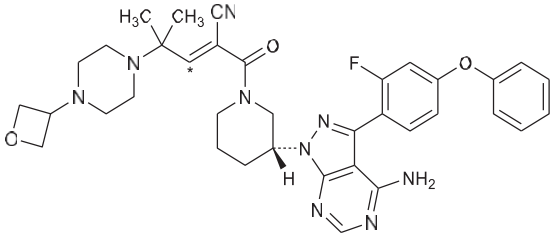
化学名：(2*EZ*)-2-({(3*R*)-3-[4-Amino-3-(2-fluoro-4-phenoxyphenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl]piperidin-1-yl}carbonyl)-4-methyl-4-[4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl]pent-2-enenitrile

分子式：$C_{36}H_{40}FN_9O_3$

分子量：665.76

性状：白色～灰白色の固体である。エタノール（99.5）、メタノール、ジクロロメタン及びアセトンに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



及びC*位幾何異性体

21. 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。

22. 包装

28錠／箱

23. 主要文献

1) 社内資料：ラットにおける経口（強制経口）投与による胚・胎児発生に関する試験（2026年●月●日承認、CTD2.6.6.6）
2) 社内資料：ウサギにおける経口（強制経口）投与による胚・胎児発生に関する試験（2026年●月●日承認、CTD2.6.6.6）
3) 社内資料：ラットを用いた単回投与毒性試験（2026年●月●日承認、CTD2.6.6.2）
4) 社内資料：ラットを用いた2年間がん原性生試験（2026年●月●日承認、CTD2.6.6.5）
5) 社内資料：日本人及び白人の健康成人を対象とした第I相臨床試験（2026年●月●日承認、CTD2.7.6.2）
6) 社内資料：国際共同第3相検証試験（EFC17093試験）（2026年●月●日承認、CTD2.7.6.2）
7) 社内資料：母集団薬物動態解析（2026年●月●日承認、CTD2.7.2.2）
8) 社内資料：マスバランス試験（2026年●月●日承認、CTD2.7.6.2）
9) 社内資料：食事の影響試験（2026年●月●日承認、CTD2.7.6.2）
10) 社内資料：タンパク結合試験（2026年●月●日承認、CTD2.7.2.2）
11) 社内資料：in vitro代謝試験（2026年●月●日承認、CTD2.7.2.2）
12) 社内資料：肝機能障害がリルザブルチニブのPKに及ぼす影響を評価する試験（2026年●月●日承認、CTD2.7.6.2）
13) 社内資料：リトナビルとの併用試験（2026年●月●日承認、CTD2.7.6.2）
14) 社内資料：リファンピシンとの併用試験（2026年●月●日承認、CTD2.7.6.2）
15) 社内資料：エソメプラゾールとの併用試験（2026年●月●日承認、CTD2.7.6.2）
16) 社内資料：ファモチジンとの併用試験（2026年●月●日承認、CTD2.7.6.2）
17) 社内資料：ミダゾラムとの併用試験（2026年●月●日承認、CTD2.7.6.2）

18) 社内資料：in vitro トランスポーター試験（2026 年●月●日承認、CTD2.7.2.2）
19) 社内資料：Through QT 試験（2026 年●月●日承認、CTD2.7.6.2）
20) 社内資料：抗 IgM 抗体誘導ヒト B 細胞阻害試験（2026 年●月●日承認、CTD2.6.2.2）
21) 社内資料：単球 Fc 受容体活性化阻害試験（2026 年●月●日承認、CTD2.6.2.2）
22) 社内資料：マウス ITP モデルを用いた薬理作用評価試験（2026 年●月●日承認、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
くすり相談室
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号
フリーダイヤル 0120-109-905

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号

添付文書（案）の「効能又は効果」、「用法及び用量」の設定根拠

4 「効能又は効果」（案）

持続性及び慢性免疫性血小板減少症

[設定根拠]

リルザブルチニブの効能又は効果（案）は、国際共同ピボタル第 3 相試験（日本を含む）である PRN1008-018 試験及び第 1/2 相試験である PRN1008-010 試験の成績に基づき設定した。

以下に、効能又は効果（案）の設定根拠を示す。

免疫性血小板減少症（ITP）は後天性の希少な自己免疫性血液疾患であり、疫学研究では世界全体での有病率は 100,000 人当たり 10～20 人と推定されている。2023 年の特定医療費（指定難病）受給者証交付件数によると、日本での患者数は 16,600 人である。

ITP は主に、自己抗体による血小板破壊及び血小板産生障害を特徴とし、その結果、血小板減少症（血小板数 100,000/μL 未満）、出血及び血栓症のリスク増加、生活の質（QOL）の低下並びに死亡率の上昇を引き起こす。典型的な症状には、軽度又は重度の紫斑に加えて倦怠感などがある。ITP に伴う出血及び倦怠感は、患者の QOL に悪影響を及ぼす。出血の恐怖に起因する不安は一般的であり、患者は活動を制限され、治療及び症状の管理は大きな負担となる。持続性及び慢性の血小板減少症を有し、継続的な治療が必要な患者や現在の治療に不応の患者では、疾患による負担がより大きく、一般集団と比較して高い死亡率を示す。また、慢性及び難治性 ITP 患者は、著しい倦怠感、認知障害、出血に対する恐怖、並びに社会的活動及び仕事への悪影響を経験する可能性があり、これらの患者に対する重大なアンメットニーズを裏付けている。

ITP の治療では、主に血小板数増加による出血予防に重点が置かれる。新たに ITP と診断された成人患者に対する標準治療は、経口高用量デキサメタゾン又は経口 prednisone／プレドニゾロンなどのコルチコステロイド（CS）であるが、関連する有害事象が負担となるため、これらの薬剤の長期使用は避けるべきである。ほとんどの患者は最初の CS 療法に反応するが、反応は通常持続せず、重大な副作用を伴い、寛解維持率が低い。第 1 選択治療には、免疫グロブリン静注療法（IVIg）及び抗 D ヒト免疫グロブリン療法も含まれる。また、第 2 選択治療として、リツキシマブ、トロンボポエチン受容体アゴニスト及び脾臓摘出術が推奨されている。脾臓摘出術は、治療終了後の寛解維持率が 60%～70%と効果的な治療法であるが、短期的な手術関連合併症、感染症、及び血栓塞栓症を伴う可能性がある。日本では、ITP を適応症として、脾臓チロシンキナーゼ阻害薬であるホスタマチニブ、及び抗胎児性 Fc 受容体抗体フラグメント製剤であるエフガルチギモドが承認されている。

上記のように既存の治療法が利用可能であるにもかかわらず、ITP 患者は依然として疾患による負担を抱えており、安全性プロファイルが良好で持続的な寛解をもたらす新しい治療法が必要とされている。ITP の基本的な病態生理は複雑であり、様々な血小板糖タンパク質に対する自己抗体の相互作用が血小板破壊及び血小板産生障害につながるため、ITP 発症の根底にあるメカニズムの多様性を考慮すると、十分かつ持続的な血小板反応を得るには、ITP 発症の複数の経路を標的とする単独療法が必要と考えられる。

リルザブルチニブ（PRN1008/SAR444671）は、自己免疫疾患及び炎症性疾患の治療薬として開発中の、経口投与可能な選択的かつ可逆的な共有結合型の強力な新規ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害剤である。本薬は、多面的な免疫調節作用により、（1）B 細胞活性化の阻害並びに（2）脾臓及び肝臓における Fcγ 受容体介在性の抗体被覆細胞貪食阻害という 2 種の作用機序を介して治療効果を発揮する。また、ITP に関連する慢性炎症を抑制する可能性もある。リルザブルチニブは半減期が短いが（約 3～4 時間）、標的との結合には共有結合領域及び非共有結合領域の両方を含み、標的に対する占有率が持続する（ヒト初回投与試験では 4 時間以内に最大 91%の標的占有率を示し、また、24 時間にわたって高い占有率を維持した）。リルザブルチニブのシステイン残基との共有結合は可逆的であり、タンパク質やペプチドを恒久的に修飾することなく、高度に選択的かつ正確に BTK を阻害できる。さらに、非選択的かつ不可逆的な BTK 阻害とは異なり、リルザブルチニブは ITP 患者又は健康被験者の血小板凝集能に影響を与えないため、出血の問題は発生しないと考えられる。

リルザブルチニブの可逆性は、迅速な全身クリアランスを促進し、オフターゲット作用による毒性発現の可能性を低減させる。他の BTK 阻害剤で観察されるオフターゲット作用による毒性（例：心房細動）の発現リスクは、リルザブルチニブの標的特異性により軽減される可能性がある。

第 3 相 PRN1008-018 試験は、IVIg 又は CS のいずれかに反応したものの持続しなかった ITP 患者を対象にリルザブルチニブの有効性及び安全性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験である。当該試験は、最長 24 週間の二重盲検（DB）期間（被験者はリルザブルチニブ群又はプラセボ群に 2：1 の比でランダム化された）、それに続く 28 週間の非盲検（OL）期間及び長期継続投与（LTE）期間を含む 3 つの期間で構成されている。

PRN1008-018 試験では、DB 期間にリルザブルチニブ 400 mg 1 日 2 回（BID）投与を受けた被験者において、プラセボ投与を受けた被験者と比較して、主要評価項目及び全ての重要な副次的評価項目で統計学的に有意な改善が示された。主要評価項目である持続的な血小板反応（定義 1：レスキュー治療未実施で、24 週間の DB 期間の最後の 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/μL 以上を達成した被験者の割合［ただし、24 週間の DB 期間の最後の 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/μL 以上であること］、定義 2：レスキュー治療未実施で、24 週間の DB 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 以上を達成した被験者の割合）では、リルザブルチニブ群のプラセ

ボ群に対する統計学的な優越性が示された（持続的な血小板反応を達成した被験者数は、リルザブルチニブ群：31 名［23.3%］、プラセボ群：0 名）。OL 期間では、180 名中 49 名（27.2%）が持続的な血小板反応を達成した。内訳は、DB 期間にリルザブルチニブ群であった 115 名のうち DB 期間に持続的な血小板反応を達成した 25 名及び DB 期間には反応を示さなかったが OL 期間に持続的な血小板反応を達成した 10 名、並びに DB 期間にプラセボ群であった 65 名のうち DB 期間には反応を示さなかったが OL 期間にリルザブルチニブ投与へ切り替えた後に持続的な血小板反応を達成した 14 名であった。

第 1/2 相 PRN1008-010 試験は、承認された使用可能な治療選択肢がない難治性又は再発の ITP 患者を対象にリルザブルチニブの安全性、薬物動態及び臨床活性を検討するアダプティブ、非盲検、用量探索試験であった。当該試験はパート A（被験者内用量漸増法を用いて、各被験者で生物学的に活性を示す可能性がある用量範囲を探索するパート）及びパート B（選択された用法・用量である 400 mg BID でリルザブルチニブを投与したときの安全性及び有効性を評価するパート）、並びに両パート共通の LTE 期間で構成された。

PRN1008-010 試験パート A では、一次血小板反応（用量レベルごとの、血小板数上昇前の直近の 4 週間において、レスキュー治療未実施で、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/μL 以上かつベースラインから 20,000/μL 以上の増加を達成）がリルザブルチニブ 400 mg を BID 投与開始した 18 名（40%［95%信頼区間（CI）：25.70%～55.67%］）に認められた。パート B では、持続的な血小板反応（24 週間の主要投与期間の最後の 12 週間のうち少なくとも 8 週間において、投与開始後 10 週間以降にレスキュー治療未実施で、血小板数 50,000/μL 以上を達成したと定義）が 9 名（34.6%［95% CI：17.21%～55.67%］）に認められた。

リルザブルチニブの効果の持続性について、PRN1008-018 試験では、リルザブルチニブ群で DB 期間及び／又は OL 期間に持続的な血小板反応を達成した被験者並びにプラセボ群で OL 期間に持続的な血小板反応を達成した被験者において、血小板数の中央値が OL 期間のほぼ全てで 100,000/μL 以上、LTE 期間では 80,000/μL 以上を維持したことにより、リルザブルチニブの効果の持続性が更に裏付けられた。同様に、PRN1008-010 試験の LTE 期間における被験者の全来院時の血小板数の中央値は、パート A の LTE 期間で 50,000/μL を超え、パート B の LTE 期間では 80,000/μL を超えた。

PRN1008-018 試験及び PRN1008-010 試験の結果、上記のように血小板数の増加が認められたことに加えて、リルザブルチニブ投与により、倦怠感及び出血における統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善、並びにレスキュー治療の使用における有意な減少が認められた。したがって、これらの試験結果は、迅速かつ持続的な血小板反応と、ITP の症状及び合併症のあらゆる側面の改善に関する強固なエビデンスとなる。

リルザブルチニブの安全性について、2024 年 8 月 2 日の併合解析のデータカットオフ日時点で、ITP 患者 284 名が PRN1008-018 試験及び PRN1008-010 試験でリルザブルチニブの投与を受け、そのうち 30%超の被験者は 1 年間以上投与を継続しているが、リルザブルチニブは忍容性に優れ、良好な安全性プロファイルを示している。

PRN1008-018 試験には、日本人が 9 名（リルザブルチニブ群：8 名、プラセボ群：1 名）組み入れられ、全員が DB 期間を完了し OL 期間に移行した。そのうち 5 名が OL 期間を完了し、4 名が LTE 期間へ移行した。DB 期間に持続的な血小板反応を達成した日本人は、リルザブルチニブ群で 3 名（37.5%）、プラセボ群では 0 名であった。DB 期間に持続的な血小板反応を達成した 3 名は、OL 期間にも持続的な血小板反応を達成した。また、DB 期間にリルザブルチニブ群であり DB 期間には持続的な血小板反応を達成しなかった 5 名のうち 1 名は、OL 期間に持続的な血小板反応を達成した。日本人被験者数が少なく、データの解釈に限界がある可能性があるものの、現在入手可能な日本人 9 名から得られた情報に基づくと、リルザブルチニブの有効性に関して日本人集団と全体集団との間に臨床的に意味のある差は認められなかった。また、長期投与を含む安全性データにおいても、日本人集団と全体集団との間に顕著な傾向の違いは認められなかった。

外因性要因の観点では、日本と海外において、日本でヘリコバクター・ピロリ陽性患者に対する除菌治療が推奨されていること及びエフガルチギモドが承認されていることを除き、治療及び診断方法について大きな差異はない。したがって、原発性 ITP 患者を対象とした PRN1008-018 試験の全体集団における結果に基づき日本人集団における有効性を評価することは可能であると考えられる。

上記のとおり、リルザブルチニブを 400 mg BID 投与した結果、有効性に関して臨床的に意味のあるベネフィットが得られ、安全性上の大きな懸念はなかった。また、PRN1008-018 試験で認められたリルザブルチニブの有効性は、日本人の持続性又は慢性の ITP 患者にも適用可能と考える。

以上のことから、持続性又は慢性の ITP 患者に対しリルザブルチニブを投与することにより有効性が期待できると判断し、本剤の効能又は効果（案）を「持続性及び慢性免疫性血小板減少症」とした。

5 効能又は効果に関連する注意

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、又は忍容性に問題があると考えられる場合

・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

[設定根拠]

・本剤の臨床的位置づけ及び有効性及び安全性の主要な根拠となった国際共同ピボタル第 3 相試験（PRN1008-018 試験）の対象患者に基づき設定した。

・本剤は、血小板数、臨床症状などを考慮の上、出血リスクの高い患者に対して投与されるべき薬剤であることから設定した。

6 「用法及び用量」（案）

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

[設定根拠]

リルザブルチニブの用法及び用量（案）は、第 1/2 相試験である PRN1008-010 試験及び国際共同ピボタル第 3 相試験（日本を含む）である PRN1008-018 試験の成績に基づき設定した。

以下に、用法及び用量（案）の設定根拠を示す。

第 1/2 相 PRN1008-010 試験は、承認された使用可能な治療選択肢がない難治性又は再発の ITP 患者を対象にリルザブルチニブの安全性、薬物動態及び臨床活性を検討するアダプティブ、非盲検、用量探索試験であった。当該試験のパート A において、被験者内用量漸増法を用いて、各被験者で生物学的に活性を示す可能性がある用量範囲を探索した。

PRN1008-010 試験パート A は、28 日間のスクリーニング期間（Day −28～ −1）、リルザブルチニブを経口投与する 24 週間の主要投与期間、及び 4 週間の安全性追跡調査から成り、合計期間は 32 週間であった。当該パートでは、3+3 デザインを用いた被験者内用量漸増法によりリルザブルチニブを経口投与した。センチネルコホートに対し、4 つの用法・用量（200 mg 1 日 1 回［QD］、400 mg QD、300 mg BID［600 mg/day］、400 mg BID［800 mg/day］）で投与を開始した。主要評価項目で定義した血小板反応又は用量制限毒性がみられなかった場合、リルザブルチニブ投与 28 日ごと（1 サイクル）に、最大許容量である 400 mg BID（800 mg/day）まで被験者内で用量を漸増できることとした。いずれの用量レベルでも、治療に反応（主要評価項目で定義）した被験者は、次のサイクル（28 日間）での用量増量はできないこととした。400 mg BID まで増量した被験者はその用法・用量を維持することとした。

PRN1008-010 試験パート A の結果、有効性を評価した主要投与期間の被験者 60 名のうち、24 名が主要評価項目（レスキュー治療未実施で、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）を達成した（40%［95% CI：27.6%～53.5%］）。60 名中 45 名（75.0%）が目標用法・用量である 400 mg BID でリルザブルチニブの投与を開始し、その用量を維持した被験者のうち 40.0%が血小板反応の主要評価項目を達成した（95% CI：25.7%～55.7%）。また、60 名中 17 名（28.3%［95% CI：17.5%～41.4%］）が持続的な血小板反応の基準（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/μL 以上）を達成し、これには 400 mg BID で投与を開始した 14 名（31.1%［95% CI：18.1%～46.7%］）が含まれていた。また、忍容性は良好であり、安全性プロファイルに懸念はなかった。

PRN1008-010 試験パート A における薬物動態評価の結果、リルザブルチニブは経口投与後速やかに吸収され、t_{max} の中央値は 0.5～2 時間であった。サイクル 1 の Day 1 の C_{max} 及び AUC_{inf} は、200～400 mg の間でほぼ用量に比例して増加した。$t_{1/2}$ の平均値は短く、1.34～2.18 時間の範囲であった。

第 3 相 PRN1008-018 試験は、IVIg 又は CS のいずれかに反応したものの持続しなかった ITP 患者を対象にリルザブルチニブの有効性及び安全性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験である。当該試験は、最長 24 週間の DB 期間（被験者はリルザブルチニブ群又はプラセボ群に 2：1 の比でランダム化された）、それに続く 28 週間の OL 期間及び LTE 期間を含む 3 つの期間で構成されている。DB 期間には、リルザブルチニブ群の被験者はリルザブルチニブ 400 mg BID、プラセボ群の被験者はプラセボの投与を受け、OL 期間及び LTE 期間には全ての被験者がリルザブルチニブ 400 mg BID 投与を受けた。

PRN1008-018 試験では、DB 期間にリルザブルチニブ 400 mg BID 投与を受けた被験者において、プラセボ投与を受けた被験者と比較して、主要評価項目及び全ての重要な副次的評価項目で統計学的に有意な改善が示された。また、OL 期間における血小板数の結果から、リルザブルチニブの長期投与時の効果の持続性が裏付けられた。当該試験には日本人が 9 名（リルザブルチニブ群：8 名、プラセボ群：1 名）組み入れられた。日本人被験者数が少なく、データの解釈に限界がある可能性があるものの、現在入手可能な日本人 9 名から得られた情報に基づくと、リルザブルチニブの有効性に関して日本人集団と全体集団との間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

PRN1008-018 試験の DB 期間に認められた治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合は、リルザブルチニブ群で 83.5%、プラセボ群で 75.4%であり、両投与群で同程度であった。重篤な有害事象（SAE）についても同様であった（リルザブルチニブ群：9.0%、プラセボ群：11.6%）。Grade 3 以上の TEAE の発現割合は、リルザブルチニブ群の方がプラセボ群と比較して低かった（リルザブルチニブ群：11.3%、プラセボ群：14.5%）。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、リルザブルチニブ群の方がプラセボ群と比較して高く（リルザブルチニブ群：51.1%、プラセボ群：17.4%）、そのほとんどは消化器系に関連するものであった。DB 期間及び OL 期間を比較すると、リルザブルチニブを投与された被験者では TEAE の発現割合が時間の経過とともに全般的に減少し（DB 期間：83.5%、OL 期間：75.0%）、特に消化器系事象が顕著に減少した（DB 期間：53.4%、OL 期間：28.3%）。SAE 及び Grade 3 以上の TEAE の発現割合は、DB 期間と OL 期間とで同程度であった。以上のとおり、リルザブルチニブ 400 mg BID 投与において優れた忍容性が認められ、良好な安全性プロファイルが示された。日本人については、被験者数が少なく結果の解釈に限界があるものの、現在入手可能な日本人被験者 9 名の結果に基づくと、長期投与を含む安全性データにおいて、日本人集団と全体集団との間に顕著な傾向の違いは認められなかった。

以上のことから、本剤の用法及び用量（案）を「通常、成人にはリルザブルチニブとして 1 回 400mg を 1 日 2 回、経口投与する。」とした。

7 用法及び用量に関連する注意

7.1 投与開始後、血小板数が安定するまでは血小板数を週 1 回を目安に測定し、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。

7.2 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。

7.3 空腹時の投与は避けることが望ましい。[16.2.2 参照]

[設定根拠]

7.1 PRN1008-018 試験で規定した血小板数の測定頻度を考慮し設定した。

7.2 PRN1008-018 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していたことを踏まえ、本剤投与開始 12 週間を目安として、本剤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場合は投与中止を考慮する旨を設定した。

7.3 食事の影響を評価した試験において、リルザブルチニブを食後投与することにより空腹時投与と比較して曝露量がやや低下し t_{max} が遅延することが示されたことから、患者の安全性を考慮し設定した。

添付文書（案）の「使用上の注意」（案）の設定根拠

2　禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

[設定根拠]

2.1 一般的注意事項として、本剤の企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）に基づき設定した。

2.2 非臨床試験結果及び類薬に基づき設定した。

8　重要な基本的注意

8.1　本剤は、血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで使用すること。

8.2　重篤な感染症の発現、又はB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与前に適切な処置を行い、本剤投与中は感染症の発現又は悪化に十分注意すること。［9.1.1、11.1.1 参照］

8.3　肝酵素の上昇があらわれることがあり、肝機能障害が起こるおそれがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査（ビリルビン、AST及びALT等）を行うこと。［11.1.2 参照］

8.4　間質性肺疾患の発現が報告されているので、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の臨床症状を十分に観察すること。[11.1.3 参照］

[設定根拠]

8.1　類薬の添付文書に基づき設定した。

8.2　本剤の薬理作用を考慮し、また、PRN1008-018 試験の結果に基づき設定した。

8.3　本剤の CCDS に基づき設定した。

8.4　PRN1008-018 試験の結果及び類薬の添付文書に基づき設定した。

9　特定の背景を有する患者に関する注意

9.1　合併症・既往歴等のある患者

9.1.1　B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）

患者の臨床症状と臨床検査値の観察を十分に行い、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候に注意すること。［8.2、11.1.1 参照］

9.1.2　先天性 QT 短縮症候群の患者

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。QT 間隔が短縮するおそれがある。［16.8.1 参照］

9.2　腎機能障害患者

9.2.1　重度の腎機能障害のある患者（eGFR＜30 mL/min/1.73 m^2 未満）

可能な限り投与を避けること。重度の腎機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施してない。［16.6.1 参照］

9.3　肝機能障害患者

9.3.1　中等度以上の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 B 又は C）

可能な限り投与を避けること。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注意すること。本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれることがある。なお、重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。［8.3、16.6.2 参照］

9.4　生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5 参照］

9.5　妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラットでは、臨床曝露量の 21.8 倍で、着床後の胚損失及び早期吸収胚発生率の増加、胎児体重の減少、催奇形性（心血管系及び腎泌尿器系の奇形）が認められた。また、ウサギでは、臨床曝露量の 0.68 倍で催奇形性（心血管奇形）、5.6 倍で着床後の胚損失及び早期吸収胚発生率の増加、催奇形性（腎泌尿器系の奇形）が認められた。［2.2、9.4 参照］

9.6　授乳婦

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こと。本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明である。

9.7　小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

[設定根拠]

9.1.1 本剤の薬理作用を考慮し、また、PRN1008-018 試験の結果に基づき設定した。

9.1.2 本剤の QT/QTc 評価試験（PRN1008-014）に基づき設定した。

9.2.1 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との報告が文献でなされていることから、設定した。

9.3.1 本剤の CCDS に基づき設定した。

9.4　生殖能を有する者に対する投与について注意喚起するため、本剤の CCDS に基づき設定した。

9.5　妊婦又は妊娠している可能性のある患者に対する投与について注意喚起するため、本剤の CCDS 及び非臨床試験結果に基づき設定した。

9.6　授乳婦への投与について、注意喚起として、本剤の CCDS に基づき設定した。

9.7　小児等を対象とした臨床試験を実施していないため、本剤の CCDS に基づき情報提供した。

10　相互作用

本剤は主に CYP3A により代謝される。

[設定根拠]

本剤の CCDS に基づき設定した。

10.2　併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い又は中程度の CYP3A 阻害剤 リトナビル フルコナゾール エリスロマイシン ベラパミル等 ［16.7.1 参照］	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。これらの薬剤を短期間使用する場合は、本剤の中断を考慮すること。	これらの薬剤との併用により、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
グレープフルーツ含有食品	本剤服用時は飲食を可能な限り避けること。	
強い又は中程度の CYP3A 誘導剤 フェニトイン リファンピシン カルバマゼピン等 ［16.7.2 参照］	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。	これらの薬剤との併用により、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。
プロトンポンプ阻害薬 エソメプラゾール オメプラゾール ボノプラザンフマル酸塩等 ［16.7.3 参照］	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。	
H_2受容体拮抗薬 ファモチジン ラニチジン シメチジン等 ［16.7.3 参照］	H_2受容体拮抗薬投与の 2 時間前に本剤を投与すること。	
制酸剤 炭酸カルシウム 水酸化マグネシウム 水酸化アルミニウム等 ［16.7.3 参照］	制酸剤投与の 2 時間前に本剤を投与すること。	
CYP3A の基質となる薬剤 ミダゾラム シンバスタチン タクロリムス等 ［16.7.4 参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、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こと。	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
治療域の狭い P-gp の基質となる薬剤 ジゴキシン シクロスポリン タクロリムス等 ［16.7.5 参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、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こと。	In vitro 試験において、本剤は P-gp を阻害する可能性が示されている。

OATP1B1/3 又は BCRP の基質となる薬剤 ロスバスタチン プラバスタチン ピタバスタチン等 ［16.7.5 参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、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こと。	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

[設定根拠]

本剤の CCDS に基づき設定した。

11　副作用

11.1　重大な副作用

11.1.1 感染症

COVID-19（17.2%）、上咽頭炎（咽頭炎を含む）（13.6%）、肺炎（1.5%）、尿路感染（7.6%）、腎膿瘍（0.5%）、創傷感染（1.0%）、サイトメガロウイルス血症（0.5%）等があらわれることがある。［8.2、9.1.1 参照］

11.1.2 肝機能障害（5.1%）

ALT、AST、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。［8.3 参照］

11.1.3 間質性肺疾患（0.5%）

異常が認められた場合には、胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［8.4 参照］

[設定根拠]

本剤の臨床試験結果及び CCDS に基づき設定した。

11.2　その他の副作用

	10%以上	10%未満
神経系障害	頭痛	浮動性めまい
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咳嗽、湿性咳嗽
胃腸障害	下痢、悪心、腹痛、上腹部痛、腹部不快感、消化器痛	嘔吐、消化不良
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	

[設定根拠]

本剤の臨床試験結果及び CCDS に基づき設定した。

14　適用上の注意

14.1　薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

[設定根拠]

本剤は PTP 包装をドースパック包装としていることから、PTP 包装の一般的な注意事項として設定した。

15　その他の注意

15.2　非臨床試験に基づく情報

15.2.1　ラットを用いた単回投与毒性試験において、髄膜、血管周囲腔及び脳神経網への可逆的な好中球浸潤（極小～軽度）が臨床曝露量の 20.8 倍である雌 500mg/kg 投与群で認められた。

15.2.2　ラットを用いた 2 年間のがん原性試験において、甲状腺腺腫及び甲状腺癌が臨床曝露量の 2.4 倍である雄 100mg/kg/day 投与群で認められた。

[設定根拠]

15.2.1、15.2.2　本剤の非臨床試験結果及び CCDS に基づき設定した。

サノフィ株式会社

リルザブルチニブ

1.9 一般的名称に係る文書

[redacted] [redacted] Total number of pages: 2

1　医薬品一般的名称（JAN）

JAN は、令和 5 年 12 月 13 日付医薬薬審発 1213 第 1 号により、以下のとおり通知された。

日本名：リルザブルチニブ
英　名：Rilzabrutinib

2　国際一般名（INN）

INN は、Recommended INN が WHO Drug Information, List 83 （Vol. 34, No. 1, 2020）に掲載された。

INN：rilzabrutinib

医薬薬審発 1213 第１号
令 和 ５ 年 12 月 13 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

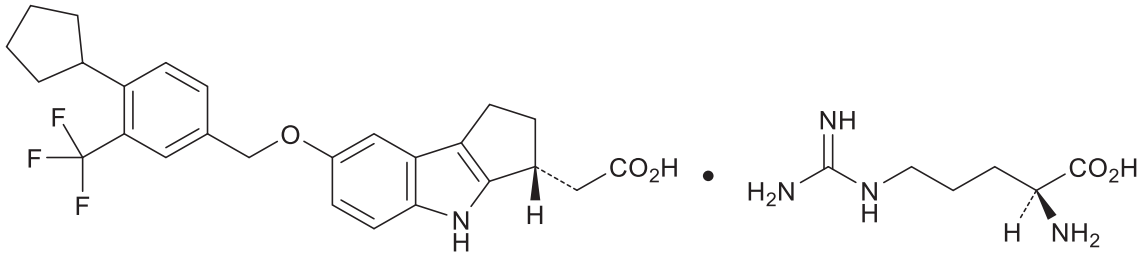
（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号 304-8-B13

JAN（日本名）：エトラシモド L-アルギニン

JAN（英　名）：Etrasimod L-Arginine



$C_{26}H_{26}F_3NO_3$・$C_6H_{14}N_4O_2$

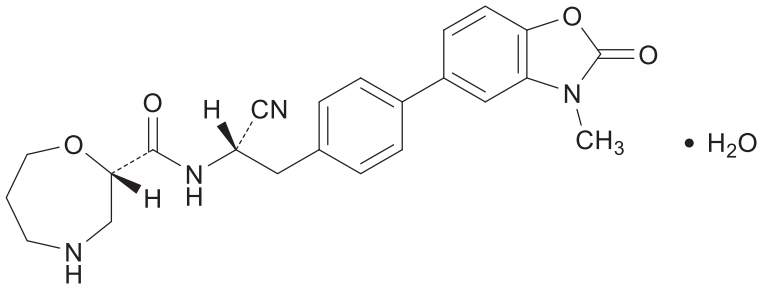
[(3*R*)-7-{[4-シクロペンチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ}-
1,2,3,4-テトラヒドロシクロペンタ[*b*]インドール-3-イル]酢酸 L-アルギニニウム

L-Argininium [(3*R*)-7-{[4-cyclopentyl-3-(trifluoromethyl)phenyl]methoxy}-
1,2,3,4-tetrahydrocyclopenta[*b*]indol-3-yl]acetate

登録番号 304-9-B2

JAN（日本名）：ブレンソカチブ水和物

JAN（英　名）：Brensocatib Hydrate



$C_{23}H_{24}N_4O_4 \cdot H_2O$

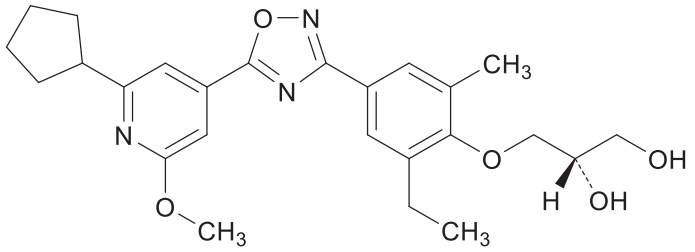
(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-シアノ-2-[4-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)フェニル]エチル}-1,4-オキサアゼパン-2-カルボキシアミド　一水和物

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-Cyano-2-[4-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]ethyl}-1,4-oxazepane-2-carboxamide monohydrate

登録番号 304-9-B5

JAN（日本名）：セネリモド

JAN（英　名）：Cenerimod



$C_{25}H_{31}N_3O_5$

(2*S*)-3-{4-[5-(2-シクロペンチル-6-メトキシピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-2-エチル-6-メチルフェノキシ}プロパン-1,2-ジオール

(2*S*)-3-{4-[5-(2-Cyclopentyl-6-methoxypyridin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-ethyl-6-methylphenoxy}propane-1,2-diol

登録番号 305-1-B2

JAN（日本名）：クレスロビマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Clesrovimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

```
EVQLVESGGG LVRPGRSLRL SCTVSGFSFD DSAMSWVRQA PGKGLEWISF      50

IKSKTYGGTK EYAASVKGRF TISRDDSKNI AYLQMNSLKT EDTAVYYCTR     100

GAPYGGNSDY YYGLDVWGQG TTVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA     150

ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS     200

SSLGTQTYIC NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV     250

FLFPPKPKDT LYITREPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK     300

PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK     350

GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN     400

YKTTPPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS     450

LSLSPGK                                                    457
```

L 鎖

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRTSQDVR GALAWYQQKP GKAPKLLIFD      50

ASSLETGVPS RFSGSGSGTV FTLTISSLQP EDFAAYYCQQ FLDFPFTFGQ     100

GTRLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV     150

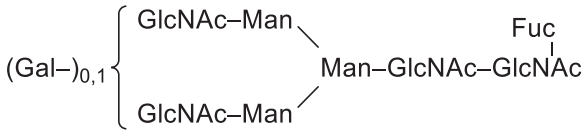
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG     200

LSSPVTKSFN RGEC                                            214
```

H 鎖 N307：糖鎖結合；H 鎖 K457：部分的プロセシング

H 鎖 C230 – L 鎖 C214，H 鎖 C236 – H 鎖 C236，H 鎖 C239 – H 鎖 C239：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6526}H_{10092}N_{1732}O_{2042}S_{40}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖 $C_{2231}H_{3448}N_{590}O_{689}S_{14}$

L 鎖 $C_{1032}H_{1602}N_{276}O_{332}S_{6}$

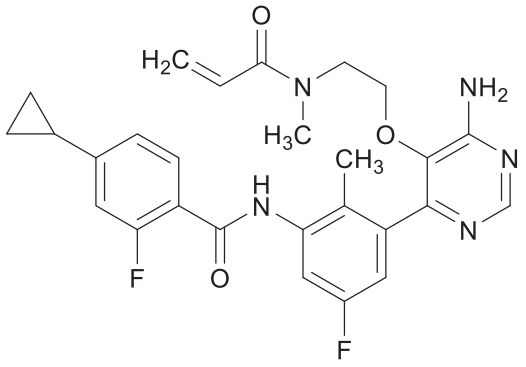
クレスロビマブは，遺伝子組換え抗 respiratory syncytial ウイルス（RSV）F タンパク質モノクローナル抗体であり，ヒト IgG1 に由来し，H 鎖の 3 個のアミノ酸残基が置換（M262Y，S264T，T266E）されている．クレスロビマブは，CHO 細胞により産生される．クレスロビマブは，457 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である．

Clesrovimab is a recombinant anti-respiratory syncytial virus (RSV) F protein monoclonal antibody derived from human IgG1, whose amino acid residues in the H-chain are substituted at 3 positions (M262Y, S264T, T266E). Clesrovimab is produced in CHO cells. Clesrovimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 457 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 305-1-B3

JAN（日本名）：レミブルチニブ

JAN（英　名）：Remibrutinib



$C_{27}H_{27}F_2N_5O_3$

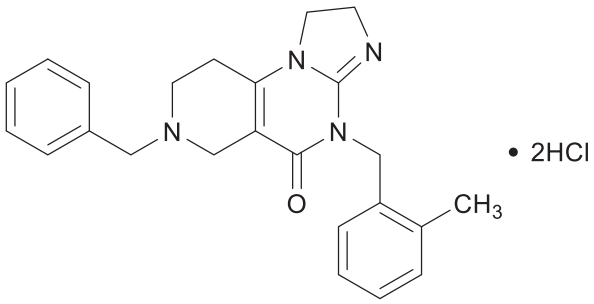
N-(3-{6-アミノ-5-[2-(*N*-メチルプロパ-2-エンアミド)エトキシ]ピリミジン-4-イル}-5-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-シクロプロピル-2-フルオロベンズアミド

N-(3-{6-Amino-5-[2-(*N*-methylprop-2-enamido)ethoxy]pyrimidin-4-yl}-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-cyclopropyl-2-fluorobenzamide

登録番号 305-1-B4

JAN（日本名）：ドルダビプロン塩酸塩

JAN（英　名）：Dordaviprone Hydrochloride



$C_{24}H_{26}N_4O$・2HCl

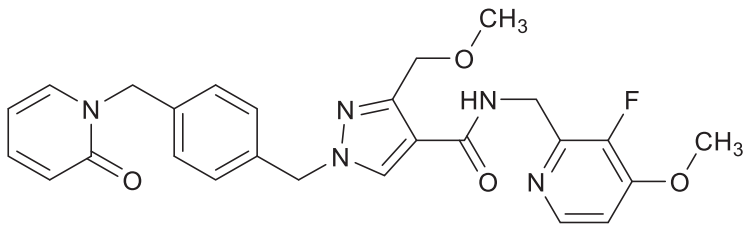
7-ベンジル-4-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロイミダゾ[1,2-*a*]ピリド[3,4-*e*]ピリミジン-5(1*H*)-オン　二塩酸塩

7-Benzyl-4-[(2-methylphenyl)methyl]-2,4,6,7,8,9-hexahydroimidazo[1,2-*a*]pyrido[3,4-*e*]pyrimidin-5(1*H*)-one dihydrochloride

登録番号 305-1-B7

JAN（日本名）：セベトラルスタット

JAN（英　名）：Sebetralstat



$C_{26}H_{26}FN_5O_4$

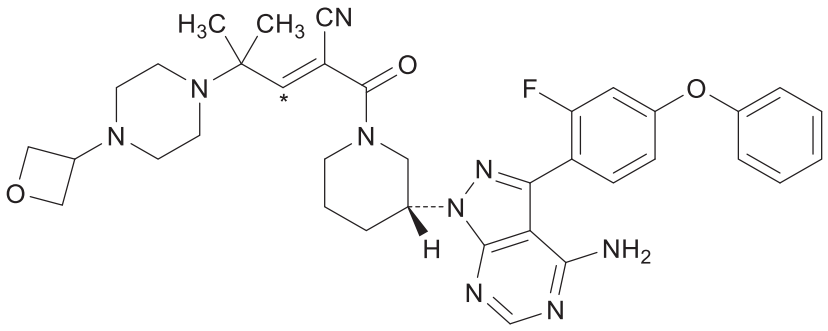
N-[(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-({4-[(2-オキソピリジン-1(2*H*)-イル)メチル]フェニル}メチル)-1*H*-ピラゾール-4-カルボキシアミド

N-[(3-Fluoro-4-methoxypyridin-2-yl)methyl]-3-(methoxymethyl)-1-({4-[(2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)methyl]phenyl}methyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxamide

登録番号 305-1-B8

JAN（日本名）：リルザブルチニブ

JAN（英　名）：Rilzabrutinib



及びC*位幾何異性体

$C_{36}H_{40}FN_9O_3$

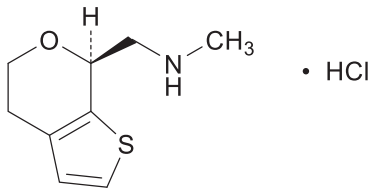
(2*EZ*)-2-({(3*R*)-3-[4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-フェノキシフェニル)-1*H*-ピラゾロ[3,4-*d*]ピリミジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)-4-メチル-4-[4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ペンタ-2-エンニトリル

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

登録番号 305-1-B9

JAN（日本名）：ウロタロント塩酸塩

JAN（英　名）：Ulotaront Hydrochloride



$C_9H_{13}NOS \cdot HCl$

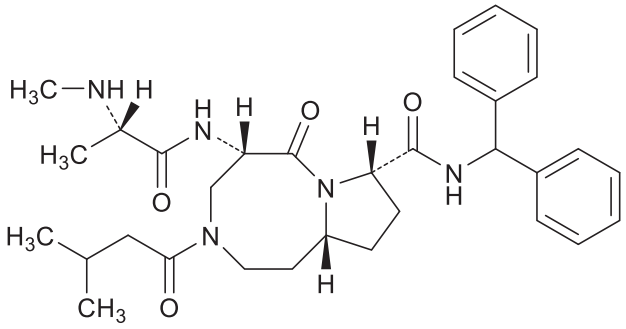
1-{(7*S*)-4,7-ジヒドロ-5*H*-チエノ[2,3-*c*]ピラン-7-イル}-*N*-メチルメタンアミン　一塩酸塩

1-{(7*S*)-4,7-Dihydro-5*H*-thieno[2,3-*c*]pyran-7-yl}-*N*-methylmethanamine monohydrochloride

登録番号 305-1-B10

JAN（日本名）：キセビナパント

JAN（英　名）：Xevinapant



$C_{32}H_{43}N_5O_4$

(5*S*,8*S*,10a*R*)-*N*-(ジフェニルメチル)-5-[(2*S*)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド]-
3-(3-メチルブタノイル)-6-オキソデカヒドロピロロ[1,2-*a*][1,5]ジアゾシン-8-カルボキシアミド

(5*S*,8*S*,10a*R*)-*N*-(Diphenylmethyl)-5-[(2*S*)-2-(methylamino)propanamido]-3-(3-methylbutanoyl)-
6-oxodecahydropyrrolo[1,2-*a*][1,5]diazocine-8-carboxamide

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSFT SYWMNWVRQA PGQGLEWIGV  50
IHPSDSETWL DQKFKDRVTI TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREH 100
YGTSPFAYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APCSRSTSES TAALGCLVKD 150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTKTY 200
TCNVDHKPSN TKVDKRVESK YGPPCPPCPA PEFLGGPSVF LFPPKPKDTL 250
MISRTPEVTC VVVDVSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR 300
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKGLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL 350
PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD 400
GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSLG      445
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGMSFMNWF QQKPGQPPKL  50
LIHAASNQGS GVPSRFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY FCQQSKEVPY 100
TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV 150
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV 200
THQGLSSPVT KSFNRGEC                                    218
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 146-202 260-320 366-424
22"-96" 146"-202" 260"-320" 366"-424"
Intra-L (C23-C104) 23'-92' 138'-198'
23'"-92'" 138'"-198'"
Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 133-218' 133"-218'"
Inter-H-H (h 8, h 11) 225-225" 228-228"

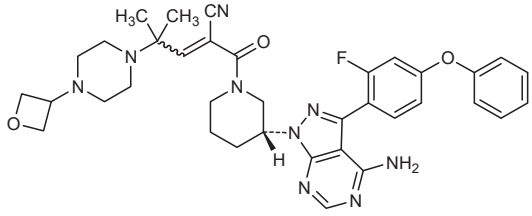
N-terminal glutaminyl cyclization to pyroglutamyl (pE, 5-oxoprolyl)
H VH Q1:
1, 1"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
296, 296"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados.

rilzabrutinibum

rilzabrutinib	(4Ξ,7^3*R*)-8^4-amino-9^2-fluoro-3,3-dimethyl-6-oxo-10-oxa-8(1,3)-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidina-2(1,4)-piperazina-7(1,3)-piperidina-1(3)-oxetana-9(1,4),11(1)-dibenzenaundecaphan-4-ene-5-carbonitrile
rilzabrutinib	(4Ξ,7^3*R*)-8^4-amino-9^2-fluoro-3,3-diméthyl-6-oxo-10-oxa-8(1,3)-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidina-2(1,4)-pipérazina-7(1,3)-pipéridina-1(3)-oxétana-9(1,4),11(1)-dibenzénaundécaphan-4-ène-5-carbonitrile
rilzabrutinib	(4Ξ,7^3*R*)-8^4-amino-9^2-fluoro-3,3-dimetil-6-oxo-10-oxa-8(1,3)-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-2(1,4)-piperazina-7(1,3)-piperidina-1(3)-oxetana-9(1,4),11(1)-dibencenaundecafan-4-eno-5-carbonitrilo

$C_{36}H_{40}FN_9O_3$



rimtuzalcapum

rimtuzalcap	*N*-(4,4-difluorocyclohexyl)-2-(3-methyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-amine
rimtuzalcap	*N*-(4,4-difluorocyclohexyl)-2-(3-méthyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-amine
rimtuzalcap	*N*-(4,4-difluorociclohexil)-2-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-amina

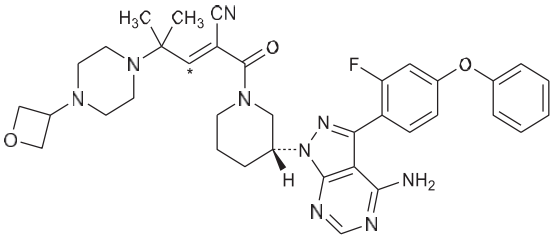
サノフィ株式会社

リルザブルチニブ

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

Total number of pages: 3

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>(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</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>及びC*位幾何異性体</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>持続性及び慢性免疫性血小板減少症</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人にはリルザブルチニブとして 1 回 400mg を 1 日 2 回、経口投与する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>ウェイリズ錠 400mg（1 錠中リルザブルチニブ 400mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性（単回投与）：
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>投与量
(mg/kg)</th><th>概略の致死量 (mg/kg)</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>経口</td><td>50、150 又は 500</td><td>> 500</td></tr>
<tr><td>ビーグル犬</td><td>経口</td><td>50、150 又は 500</td><td>> 500</td></tr>
</table>
亜急性：
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与
期間</th><th>投与
経路</th><th>投与量
(mg/kg/日)</th><th>無毒性量
(mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>1 か月</td><td>経口</td><td>0, 50, 150, 500</td><td>500</td><td>有害な病理組織学的所見は認められなかった</td></tr>
<tr><td></td><td>3 か月</td><td>経口</td><td>0, 50, 150, 500</td><td>150</td><td>500mg/kg/日で副腎の空胞化、肝細胞肥大、肺胞マクロファージ増加、胸腺の皮質及び髄質のリンパ球減少</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>1 か月</td><td>経口</td><td>0, 30, 100, 300</td><td>300</td><td>有害な病理組織学的所見は認められなかった</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

		3 か月	経口	0, 30, 100, 300	雄：30 雌：決定できず	100、300mg/kg/日で摂餌量及び体重減少、身体状態悪化による安楽殺動物発現。リンパ節、胸腺及びパイエル板のリンパ球減少、肝臓の単細胞壊死の増加、小葉中心性肝細胞空胞化及びクッパー細胞内褐色色素

慢性：

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	6 か月	経口	0, 15, 50, 150, 300	雄：150 雌：50	雌 150mg/kg/日以上、雄 300mg/kg/日で死亡発現。胃、食道、十二指腸の出血、脳の髄膜及び血管周囲の混合細胞炎症及び神経網の好中球性炎症
イヌ	9 か月	経口	0, 15, 30, 50	30	雄 50mg/kg で身体状態悪化による安楽殺動物発現。肝臓：クッパー細胞肥大及び色素増加、胃：粘膜萎縮を伴う上皮内リンパ球増加

副作用	持続性及び慢性免疫性血小板減少症患者を対象とした国際共同第 3 相試験で本剤 400mg を 1 日 2 回投与された 133 例において、本試験での副作用は 68 例（51.1%）に認められた。主な副作用は、下痢 30 例（22.6%）、悪心 23 例（17.3%）及び頭痛 10 例（7.5%）であった。
会社	サノフィ株式会社

サノフィ株式会社

リルザブルチニブ

1.12　添付資料一覧

第3部の添付資料

3.2 データ又は報告書
3.2.S 原薬（品名、製造業者）
3.2.S.1 一般情報
3.2.S.1.1 名称

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.1-1	Nomenclature-CTD	-	-	評価資料

3.2.S.1.2 構造

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.1-2	Structure-CTD	-	-	評価資料

3.2.S.1.3 一般特性

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.1-3	General properties-CTD	-	-	評価資料

3.2.S.2 製造
3.2.S.2.1 製造業者

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.2-1	Manufacturers-MAA-[redacted]	-	-	評価資料

3.2.S.2 製造
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.2-2	Description of manufacturing process and process control-CTD	-	-	評価資料

3.2.S.2 製造
3.2.S.2.3 原材料の管理

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.2-3	Justification for the designation of the starting materials-CTD	-	-	評価資料
3.2.S.2-4	Control of starting materials-CTD-PRN861	-	-	評価資料
3.2.S.2-5	Control of starting materials-CTD-PRN862	-	-	評価資料
3.2.S.2-6	Control of starting materials-CTD-PRN3105	-	-	評価資料
3.2.S.2-7	Control of starting materials-CTD-PRN3058	-	-	評価資料
3.2.S.2-8	Control of starting materials-CTD-PRN2456	-	-	評価資料
3.2.S.2-9	Control of starting materials-CTD-PRN3280	-	-	評価資料

3.2.S.2-10	Control of raw materials-CTD	-	-	評価資料

3.2.S.2 製造
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.2-11	Control of critical steps and intermediates-Introduction	-	-	評価資料
3.2.S.2-12	Control of intermediates-CTD-PRN863	-	-	評価資料
3.2.S.2-13	Controls of intermediates-CTD-PRN835 2 HCl	-	-	評価資料
3.2.S.2-14	Controls of intermediates-CTD-PRN834	-	-	評価資料
3.2.S.2-15	Control of intermediates-CTD-PRN2455	-	-	評価資料
3.2.S.2-16	Controls of intermediates-CTD-PRN1253	-	-	評価資料
3.2.S.2-17	Control of intermediates-Summary of [redacted]	-	-	評価資料

3.2.S.2 製造
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.2-18	Process validation and evaluation-CTD	-	-	評価資料

3.2.S.2 製造
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.2-19	Manufacturing process development-CTD	-	-	評価資料

3.2.S.3 特性
3.2.S.3.1 構造その他の特性解明

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.3-1	Elucidation of structure-CTD	-	-	評価資料
3.2.S.3-2	Polymorphism-CTD	-	-	評価資料

3.2.S.3 特性
3.2.S.3.2 不純物

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.3-3	Impurities-CTD	-	-	評価資料

3.2.S.4 原薬の管理
3.2.S.4.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料

3.2.S.4-1	Specifications-CTD	-	-	評価資料

3.2.S.4 原薬の管理
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.4-2	Analytical procedures-CTD-Introduction	-	-	評価資料
3.2.S.4-3	Analytical procedures-CTD-[redacted]-Identity, assay and impurities	-	-	評価資料
3.2.S.4-4	Analytical procedures-CTD-GC-[redacted]	-	-	評価資料
3.2.S.4-5	Analytical procedures-CTD-HPLC-[redacted]	-	-	評価資料
3.2.S.4-6	Analytical procedures-CTD-GC-Residual solvents-Procedure A	-	-	評価資料
3.2.S.4-7	Analytical procedures-CTD-GC-Residual solvents at [redacted]	-	-	評価資料

3.2.S.4 原薬の管理
3.2.S.4.3 試験方法(分析方法)のバリデーション

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.4-8	Analytical validation-CTD-Introduction	-	-	評価資料
3.2.S.4-9	Analytical validation-CTD-[redacted]-Identity, assay and impurities-[redacted]	-	-	評価資料
3.2.S.4-10	Analytical validation-CTD-GC-[redacted]	-	-	評価資料
3.2.S.4-11	Analytical validation-CTD-HPLC-[redacted]	-	-	評価資料
3.2.S.4-12	Analytical validation-CTD-KF-Water content-[redacted]	-	-	評価資料
3.2.S.4-13	Analytical validation-CTD-[redacted]	-	-	評価資料
3.2.S.4-14	Analytical validation-CTD-GC-Residual solvents-[redacted]	-	-	評価資料
3.2.S.4-15	Analytical validation-CTD-[redacted]	-	-	評価資料
3.2.S.4-16	Analytical validation-CTD-GC-Residual solvents at Sanofi [redacted]	-	-	評価資料

3.2.S.4 原薬の管理
3.2.S.4.4 ロット分析

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.4-17	Batch analyses-CTD	-	-	評価資料

3.2.S.4 原薬の管理
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.4-18	Justification of specifications-CTD	-	-	評価資料

3.2.S.5 標準品又は標準物質

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.5-1	Reference standards-CTD	-	-	評価資料

3.2.S.6 容器及び施栓系

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.6-1	Container closure system-CTD	-	-	評価資料

3.2.S.7 安定性
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.7-1	Stability summary-CTD	-	-	評価資料

3.2.S.7 安定性
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.7-2	Post-approval stability-CTD	-	-	評価資料

3.2.S.7 安定性
3.2.S.7.3 安定性データ

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.7-3	Stress testing-CTD	20[redacted]	-	評価資料
3.2.S.7-4	Photostability testing-CTD	20[redacted]-20[redacted]	-	評価資料
3.2.S.7-5	Primary stability batches-CTD-[redacted]	20[redacted]~	-	評価資料

3.2.P 製剤（品名、製造業者）
3.2.P.1 製剤及び処方

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.1-1	Description and composition-MAA	-	-	評価資料

3.2.P.2 製剤開発の経緯
3.2.P.2.1 製剤成分

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.2-1	Pharmaceutical development-introduction-CTD	-	-	評価資料
3.2.P.2-2	Pharmaceutical development-components-CTD	-	-	評価資料

3.2.P.2 製剤開発の経緯
3.2.P.2.2 製剤成分

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.2-3	Pharmaceutical development-DP-CTD	-	-	評価資料

3.2.P.2 製剤開発の経緯
3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.2-4	Pharmaceutical development-process-CTD	-	-	評価資料

3.2.P.2 製剤開発の経緯
3.2.P.2.4 容器及び施栓系

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.2-5	Pharmaceutical development-CCS-CTD	-	-	評価資料

3.2.P.2 製剤開発の経緯
3.2.P.2.5 微生物学的観点から見た特徴

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.2-6	Pharmaceutical development-microbio-CTD	-	-	評価資料

3.2.P.2 製剤開発の経緯
3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.2-7	Pharmaceutical development-compatibility-CTD	-	-	評価資料

3.2.P.3 製造
3.2.P.3.1 製造者

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.3-1	Manufacturers-MAA (EU)	-	-	評価資料

3.2.P.3 製造
3.2.P.3.2 製剤処方

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.3-2	Batch formula-CTD	-	-	評価資料

3.2.P.3 製造
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.3-3	Manufacturing process-CTD	-	-	評価資料

3.2.P.3 製造
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.3-4	Control of critical steps-CTD	-	-	評価資料

3.2.P.3 製造
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.3-5	Process validation-CTD	-	-	評価資料

3.2.P.4 添加剤の管理
3.2.P.4.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.4-1	Specifications-CTD	-	-	評価資料
3.2.P.4-2	Specifications-CTD-[redacted]	-	-	評価資料

3.2.P.4 添加剤の管理
3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.4-3	Analytical procedures-CTD-[redacted]	-	-	評価資料

3.2.P.4 添加剤の管理
3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.4-4	Analytical validation-CTD-[redacted]	-	-	評価資料

3.2.P.4 添加剤の管理
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.4-5	Justification of specifications-CTD-[redacted]	-	-	評価資料

3.2.P.4 添加剤の管理
3.2.P.4.5 ヒトまたは動物起源の添加剤

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.4-6	Excipients of human or animal origin-CTD	-	-	評価資料

3.2.P.4 添加剤の管理
3.2.P.4.6 新規添加剤

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.4-7	Novel excipients-CTD	-	-	評価資料

3.2.P.5 製剤の管理
3.2.P.5.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.5-1	Specifications-MAA	-	-	評価資料

3.2.P.5 製剤の管理
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.5-2	Analytical procedures-CTD	-	-	評価資料
3.2.P.5-3	Analytical procedures-CTD-[redacted]-Identification, assay and degradation products	-	-	評価資料
3.2.P.5-4	Analytical procedure-CTD-Dissolution	-	-	評価資料
3.2.P.5-5	Analytical procedures-CTD-Water content	-	-	評価資料

3.2.P.5 製剤の管理
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.5-6	Analytical validation-CTD-introduction	-	-	評価資料
3.2.P.5-7	Analytical validation-CTD-[redacted]-Identity, assay and impurities	-	-	評価資料
3.2.P.5-8	Analytical validation-CTD-Dissolution	-	-	評価資料
3.2.P.5-9	Analytical validation-CTD-KF-Water content	-	-	評価資料
3.2.P.5-10	Analytical validation-[redacted]-CTD-Microbial contamination	-	-	評価資料

3.2.P.5 製剤の管理
3.2.P.5.4 ロット分析

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.5-11	Batch analyses-MAA	-	-	評価資料

3.2.P.5 製剤の管理
3.2.P.5.5 不純物の特性

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.5-12	Characterization of impurities-CTD	-	-	評価資料

3.2.P.5 製剤の管理
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.5-13	Justification of specifications-MAA	-	-	評価資料

3.2.P.6 標準品又は標準物質

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.6-1	Reference standards-CTD	-	-	評価資料

3.2.P.7 容器及び施栓系

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.7-1	Container closure system- Aclar blister-EU	-	-	評価資料

3.2.P.8 安定性
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.8-1	Stability summary-Blisters-CTD	-	-	評価資料

3.2.P.8 安定性
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.8-2	Post approval stability protocol and commitment-Blisters-CTD	-	-	評価資料

3.2.P.8 安定性
3.2.P.8.3 安定性データ

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.8-3	Stess testing-CTD	2020/4	-	評価資料
3.2.P.8-4	Photostability testing-CTD	2020/10	-	評価資料
3.2.P.8-5	Primary stability CTD-[redacted] with [redacted] DS-Blisters	2021/2-2024/3	-	評価資料

3.2.P.8-6	Complementary stability CTD-[redacted] with [redacted]DS-Blisters	2023/9~	-	評価資料

3.2.A その他
該当資料なし

3.2.R 各極の要求資料
該当資料なし

3.3 参考文献
該当資料なし

第4部の添付資料

4.2 試験報告書
4.2.1 薬理試験
4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
4.2.1.1-1	DVR0102 - Biochemical characterization of PRN1008	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted], USA Principia Biopharma South San Francisco, CA 94080, USA	参考資料
4.2.1.1-2	DVR0070 - The in vitro cell pharmacology of PRN-1008	20[redacted]- 20[redacted]	Principia Biopharma, South San Francisco, CA 94080 USA	参考資料
4.2.1.1-3	DVR0167 - Inhibitory Effect of 4 Compounds on Anti-IgM Induced Human B Cell Proliferation	-20[redacted]	[redacted], China	評価資料
4.2.1.1-4	DVR0286 - PRN I 008 antibody mediated in vitro cellular pharmacology	20[redacted]- 20[redacted]	Principia Biopharma, South San Francisco, CA 94080, USA	参考資料
4.2.1.1-5	DVR0166 - Principia 10282013 ADCC Assay Report	-20[redacted]	[redacted] USA	評価資料
4.2.1.1-6	NA			
4.2.1.1-7	NA			
4.2.1.1-8	NA			
4.2.1.1-9	NA			
4.2.1.1-10	DVR0308 - Rilzabrutinib - Biochemical Activity of PRN1008 Isomers	-20[redacted]	Principia Biopharma, South San Francisco, CA 94080, USA	評価資料
4.2.1.1-11	DVR0106 - Murine In Vivo BTK PK/PD Occupancy Durability PO Study	20[redacted]- 20[redacted]	Principia Biopharma, South San Francisco, CA 94080, USA	参考資料

4.2.1.1-12	DVR0200 - Dose Responsive Effects, Disease Reversal Effects, and PK of PRN1008-009 (10, 20, or 40 mg/kg) Dosed PO, BID or QD in 11-Day Rat Established Type II Collagen Arthritis	-20[redacted]	(In vivo - Pathology) [redacted] USA (In vivo - BTK occupancy) Principia Biopharma, South San Francisco, CA 94080, USA	参考資料
4.2.1.1-13	DVR0287 - Anti-Inflammatory Activity of PRN1008 in a Rat Model of the Passive Arthus Reaction	- 20[redacted]	(In vivo - AVG change) [redacted] USA (In vivo - Spleen BTK occupancy) Principia Biopharma, South San Francisco, CA 94080, USA	参考資料
4.2.1.1-14	DVR0288 - Evaluation of PRN1008 in a Mouse Model of Immune Thrombocytopenia	-20[redacted]	(In vivo - Platelet) [redacted] USA (In vivo - Spleen BTK occupancy) Principia Biopharma South San Francisco, CA 94080, USA	参考資料
4.2.1.1-15	DVR0372 - Efficacy of Bruton' s Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi) PRN 1008 in the treatment of dogs with Pemphigus Foliaceus (PF)	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] USA	参考資料
4.2.1.1-16	DVR0447 - Anti-inflammatory activity of orally administered PRN1008 QD or BID dosing for 3 days in a mouse model of passive cutaneous anaphylaxis	- 20[redacted]	(In vivo - Extravasation) [redacted] USA (In vivo - Spleen BTK occupancy) Principia Biopharma South San Francisco, CA 94080 USA	参考資料
4.2.1.1-17	DVR0181- Exploratory Metabolite ID in PRN1008-001 Clinical Study	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] USA	評価資料

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料

4.2.1.2-1	DVR0226 - Crossover Canine Gut Hormones' study of PRN1008 through po Administration to Male Beagle Dogs	20[redacted] 20[redacted]	(Main) [redacted] USA (PK) Principia Biopharma, South San Francisco, CA 94080, USA (Luminex Assay) [redacted] USA	参考資料
4.2.1.2-2	DVR0235 - Effect of PRN1008 and Cinnamaldehyde on Gastric Emptying through Oral or Intra-jejunal Administration to Wistar Hans Female Rats	20[redacted] 20[redacted]	Principia Biopharma, South San Francisco, CA 94080, USA	参考資料
4.2.1.2-3	DVR0223 - Pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) study with daily po dosing of PRN1008, PRN35, PRN2296 and PRN1669 for 3 days and daily iv dosing of PRN1008 for 3 days	20[redacted] 20[redacted]	(PK) Principia Biopharma, South San Francisco, CA 94080, USA (Pathology) [redacted] USA	参考資料
4.2.1.2-4	DVR0224 - Pharmacokinetic-pharmacodynamic study with daily intra-jejunal dosing of PRNI008 at 75 and 100 mg/kg for 3 days in female Wistar Hans rats	20[redacted] 20[redacted]	(PK) Principia Biopharma, South San Francisco, CA 94080, USA (Pathology) [redacted] (EPL), [redacted] USA	評価資料
4.2.1.2-5	DVR0219 - Pharmacokinetic-pharmacodynamic study with daily intra-jejunal dosing of PRN1008 at 50 and 100 mg/kg for 3 days in female Wistar Hans rats	20[redacted] 20[redacted]	(PK) Principia Biopharma, South San Francisco, CA 94080, USA (Pathology) [redacted] (EPL), [redacted] USA	評価資料
4.2.1.2-6	DVR0225 - Pharmacokinetic-pharmacodynamic study with daily po dosing of PRN1008 at 500 mg/kg and PRN35 at 175 mg/kg for 3 days in female Wistar Hans rats	20[redacted] 20[redacted]	Principia Biopharma, South San Francisco, CA 94080, USA	評価資料
4.2.1.2-7	DVR0095 - In Vitro Pharmacology: Study of PRN1008	20[redacted] 20[redacted]	[redacted] France	評価資料
4.2.1.2-8	DVR0307 - Assessing In Vitro effects of PRN1008 and Ibrutinib on agonist-induced platelet aggregation	20[redacted] 20[redacted]	[redacted] USA	参考資料

4.2.1.2-9	DVR0528 - Biochemical and cellular activity of major metabolites of PRN1008	20[redacted]- 20[redacted]	Principia Biopharma, South San Francisco, CA 94080, USA	参考資料
4.2.1.2-10	100056422_014-I&I-21 - In Vitro Pharmacology Study of RA16689850A - Binding and Enzyme and Uptake Assays	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] France	参考資料

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
4.2.1.3-1	DVR0111 - Effects of PRN1008 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] USA	参考資料
4.2.1.3-2	PAT0302 - Effect of SAR444671 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] USA	評価資料
4.2.1.3-3	DVR0176 - Irwin Test Assessment following Oral Administration to Rats	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted], USA	評価資料
4.2.1.3-4	DVR0177 - Cardiovascular, Respiratory and Toxicokinetic Assessment following Oral Administration to Conscious, Radiotelemetry-Instrumented Dogs	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] USA	評価資料

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験（該当なし）

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
4.2.2.1-1	PDV0226 - HPLC/MS/MS assay validation for the determination of PRN1008 from rat K2EDTA plasma	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	参考資料
4.2.2.1-2	DVR0506 - HPLC/MS/MS assay validation for the determination of PRN1008, PRN618, and PRN834 from rat plasma	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	参考資料
4.2.2.1-3	AV21-244 - HPLC/MS/MS assay validation for the determination of thiocyanate (SCN, PRN4400) from rat plasma	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	参考資料

4.2.2.1-4	DVR0508 - HPLC/MS/MS assay validation for the determination of PRN1008, PRN618, and PRN834 from rabbit plasma	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	参考資料
4.2.2.1-5	DVR0161 - HPLC/MS/MS assay validation for the determination of PRN1008 from beagle dog K2EDTA plasma	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	評価資料
4.2.2.1-6	DVR0507 - HPLC/MS/MS assay validation for the determination of PRN1008, PRN618, and PRN834 from dog K2EDTA plasma	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	参考資料

4.2.2.2 吸収

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
4.2.2.2-1	DVR0077 - PRN1008 rat IVPO pharmacokinetic study	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	評価資料
4.2.2.2-2	DVR0078 - Dog IVPO pharmacokinetic study	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	評価資料
4.2.2.2-3	DVR0080 - Non-human primate IVPO pharmacokinetic study	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	評価資料
4.2.2.2-4	DVR0406 - Single dose oral pharmacokinetic study of PRN1008 in mice	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	評価資料
4.2.2.2-5	1281-21219 - Fourteen-day oral GLP pharmacokinetic study of PRN1008 in Wistar-Hans rats	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	評価資料
4.2.2.2-6	DVR0501 - Bi-directional transport of PRN1008 in Caco-2 cells	- 20[redacted]	[redacted]	参考資料

4.2.2.3 分布

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
4.2.2.3-1	DVR0093 - Protein binding measurements of PRN1008 in human and rat plasma by using equilibrium dialysis method	-20[redacted]	[redacted] China	評価資料

4.2.2.3-2	DVR0094 - Protein binding measurements of PRN1008-001 in dog and mouse plasma by using equilibrium dialysis method	-20[redacted]	[redacted], China	評価資料
4.2.2.3-3	DVR0083 - Partition measurements of PRN1008-001 in human, dog and rat whole blood	-20[redacted]	[redacted], China	評価資料

4.2.2.4 代謝

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
4.2.2.4-1	DVR0089 - Metabolic Stability of PRN1008-001 in Pooled Human Liver Microsomes	- 20[redacted]	[redacted] China	評価資料
4.2.2.4-2	DVR0090 - Metabolic stability of PRN1008-001 in pooled male dog and male rat liver microsomes	- 20[redacted]	[redacted], China	評価資料
4.2.2.4-3	DVR0096 - Metabolic stability of PRN1008 in different species of liver S9 fractions	- 20[redacted]	[redacted], China	評価資料
4.2.2.4-4	DVR0086 - Metabolic Stability of PRN1008-001 in Human Hepatocytes	- 20[redacted]	[redacted], China	評価資料
4.2.2.4-5	DVR0180 - Metabolic stability of PRN001008-001 in dog and rat hepatocytes	- 20[redacted]	[redacted], China	評価資料
4.2.2.4-6	DVR0092 - The stability of PRN1008-001 in human, dog and rat plasma	- 20[redacted]	[redacted], China	評価資料
4.2.2.4-7	DVR0105 - PRN1008: In vitro stability and formation of three major metabolites in human liver, lung, and intestinal S9 fractions and human intestinal flora	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	評価資料
4.2.2.4-8	DVR0088 - Metabolite Identification of PRN-001008 in Human, Dog and Rat Liver S9 Fraction	- 20[redacted]	[redacted], China	評価資料
4.2.2.4-9	DVR0186 - PRN1008 E/Z isomer interconversion when dosed in rats	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], USA	評価資料
4.2.2.4-10	DVR0162 - PRN1008 E/Z isomer interconversion	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], USA	評価資料
4.2.2.4-11	DVR0188 - PRN1008 dog PO TK MetID	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], USA	評価資料

4.2.2.4-12	DVR0189 - PRN1008 rat PO TK MetID	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], USA	評価資料
4.2.2.4-13	DVR0527 - Rilzabrutinib - Metabolite Profiling of [14C]PRN1008 in Plasma, Urine, Bile, and Feces from SD Rats in QWBA study-Non GLP	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]、USA)	参考資料
4.2.2.4-14	DVR0108 - CYP reaction phenotyping of test article	- 20[redacted]	[redacted]	評価資料
4.2.2.4-15	DVR0085 - Inhibitions of CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 and 3A4 by PRN1008	- 20[redacted]	[redacted], China	評価資料
4.2.2.4-16	DVR0084 - Assessment of induction potential of CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4 by PRN1008-003 using plateable cryopreserved human hepatocytes	- 20[redacted]	[redacted], China	評価資料

4.2.2.5 排泄

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
4.2.2.5-1	DVR0159 - Excretion mass balance and tissue distribution by quantitative whole-body autoradiography in rats following a single oral dose of [14C]PRN1008	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]、USA)	評価資料

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）（該当なし）

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
4.2.2.7-1	DVR0212 - Cerebral spinal fluid concentrations of PRN1008 in female Wistar Han rats following an oral dose	- 20[redacted]	Principia Biopharma, South San Francisco, CA 94080 USA	参考資料

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
4.2.3.1-1	DVR0178 - Single Dose Oral GLP Toxicity Study of PRN1008 in Rats	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	評価資料

4.2.3.1-2	DVR0179 - Single Dose Oral GLP Toxicity Study of PRN1008 in Dogs	20[redacted] 20[redacted]	[redacted] USA	評価資料

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
4.2.3.2-1	DVR0175 - Thirteen Day Oral GLP Toxicity Study of PRN1008 in Rats	20[redacted] 20[redacted]	[redacted] USA	参考資料
4.2.3.2-2	DVR0172 - Two-Week Oral Gavage Toxicity Range Finding Study of PRN1008 in Rats	20[redacted] 20[redacted]	[redacted] USA	評価資料
4.2.3.2-3	DVR0174 - Twenty-Eight Day Oral Toxicity Study of PRN1008 in Rats	20[redacted] 20[redacted]	[redacted] USA	評価資料
4.2.3.2-4	DVR0207 - Thirteen Week Oral GLP Toxicity Study of PRN1008 in Rats	20[redacted] 20[redacted]	[redacted] , USA	評価資料
4.2.3.2-5	DVR0376 - Six-Month Oral GLP Toxicity Study of PRN1008 in Rats	20[redacted] 20[redacted]	[redacted] USA	評価資料
4.2.3.2-6	DVR0300 - PRN1008 Free Base – A 7-Day Oral (Gavage) Tolerability Study in the Non-Pregnant New Zealand White Rabbit	20[redacted] 20[redacted]	[redacted] France	参考資料
4.2.3.2-7	DVR0173 - Two Week Oral Range-Finding Study of PRN1008 in Beagle Dogs	20[redacted] 20[redacted]	[redacted] USA	参考資料
4.2.3.2-8	DVR0168 - Twenty Day Oral GLP Toxicity Study of PRN1008 in Beagle Dogs	20[redacted] 20[redacted]	[redacted] USA	参考資料
4.2.3.2-9	DVR0184 - Twenty-eight day oral GLP toxicology study of PRN1008 in beagle dogs	20[redacted] 20[redacted]	[redacted] USA	評価資料
4.2.3.2-10	DVR0301 - Twelve-Week Oral Capsule Bridging Study of PRN1008 in Beagle Dogs	20[redacted] 20[redacted]	[redacted] USA	参考資料
4.2.3.2-11	DVR0206 - Thirteen Week Oral GLP Toxicity Study of PRN1008 in Beagle Dogs	20[redacted] 20[redacted]	[redacted] USA	評価資料
4.2.3.2-12	DVR0377 - Nine-Month Oral GLP Toxicity Study of PRN1008 in Beagle Dog	20[redacted] 20[redacted]	[redacted] USA	評価資料

4.2.3.3遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro 試験

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料

4.2.3.3.1-1	DVR0169 - Bacterial Reverse Mutation Assay	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] USA	評価資料
4.2.3.3.1-2	DVR0170 - In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Assay in Human Peripheral Blood Lymphocytes (HPBL)	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] USA	評価資料

4.2.3.3.2 In Vivo 試験

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
4.2.3.3.2-1	DVR0185 - In Vivo Micronucleus Assay in Rats	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] USA	評価資料

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
4.2.3.4.1-1	1281-18051 - Twenty-four month oral GLP carcinogenicity study of PRN1008 in Rats	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] USA	評価資料
4.2.3.4.1-2	1281-20014 - Twenty-Six Week Oral GLP Carcinogenicity Study of PRN1008 in TgHRAS Mice	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] USA	評価資料

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
4.2.3.4.2-1	DVR0454 - One Or Three Day Oral GLP Range-Finding Study of PRN1008 TgHRAS Mice	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] USA	評価資料
4.2.3.4.2-2	DVR0385 - Fourteen-Day Oral Range-Finfing Study of PRN1008 in TgHRAS Mice	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] USA	参考資料
4.2.3.4.2-3	DVR0407 - Twenty-Eight Day Oral GLP Range -finding Study of PRN1008 in TgHRAS Mice	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] USA	評価資料
4.2.3.4.2-4	DVR0455 - Twenty-Eight Day Oral GLP Range-Finding Study of PRN1008 in TgHRAS Mice	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] USA	評価資料

4.2.3.4.3 その他の試験（該当なし）

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料

4.2.3.5.1-1	DVR0380 - Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation of PRN1008 Administered by Oral Gavage in Rats	20[redacted] 20[redacted]	[redacted] USA	評価資料

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
4.2.3.5.2-1	DVR0298 - PRN1008 Free Base - Dose Range-finding Study by the Oral Route (Gavage) in the Pregnant Rat	20[redacted] 20[redacted]	[redacted] France	参考資料
4.2.3.5.2-2	DVR0299 - PRN1008 Free Base - Dose Range-finding Study by the Oral Route (Gavage) in the Pregnant Rabbit	20[redacted] 20[redacted]	[redacted] France	参考資料
4.2.3.5.2-3	DVR0378 - An Embryo-Fetal Development Study of PRN1008 by Oral Gavage in Rats	'20[redacted] 20[redacted]	[redacted] USA	評価資料
4.2.3.5.2-4	DVR0379 - An Embryo-Fetal Development Study of PRN1008 by Oral Gavage in Rabbits	20[redacted] 20[redacted]	[redacted] USA	評価資料

4.2.3.5.3 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

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
4.2.3.5.3-1	DVR0492 - An Oral (Gavage) Study of the Effects of PRN1008 on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function in Rats	20[redacted] 20[redacted]	[redacted] USA	評価資料

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
4.2.3.5.4-1	JUP0024 - Exploratory Oral (Gavage) 25-Day Toxicity Study of Rilzabrutinib (PRN1008) in Juvenile Wistar Han Rats	20[redacted] 20[redacted]	[redacted] USA	参考資料

4.2.3.6 局所刺激性試験（該当なし）

4.2.3.7 その他の毒性試験
- 4.2.3.7.1 抗原性試験（該当なし）
- 4.2.3.7.2 免疫毒性試験（該当なし）
- 4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験（該当なし）
- 4.2.3.7.4 依存性試験（該当なし）
- 4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験（該当なし）

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料

4.2.3.7.6-1	MAR0248 - Rilzabrutinib (PRN1008) - In silico Mutagenicity Hazard Assessment of Impurities	-20[redacted]	Sanofi Germany, 65926 Frankfurt am Main, Germany	参考資料
4.2.3.7.6-2	TXC1679 - 13-Week Study of SAR444671 (Non-Spiked and Spiked Impurities) by the Oral (Gavage) Route in the Rat	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] France	参考資料
4.2.3.7.6-3	HIS2453 - RA16735340 (PRN834 / D92-E) - Bacterial Reverse Mutation Assay	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] England	評価資料
4.2.3.7.6-4	HIS2449 - RA16732596 (PRN834-A4) - Bacterial Reverse Mutation Assay	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] England	評価資料
4.2.3.7.6-5	HIS2472 - RA16894765A (PRN835.2HCl) - Bacterial Reverse Mutation Assay	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] England	評価資料
4.2.3.7.6-6	MNV1651 - RA16894765A (PRN835.2HCl) - In Vitro Human Lymphocyte Micronucleus Assay	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] England	評価資料
4.2.3.7.6-7	TXP0586 - RA16894765A (PRN835.2HCl) - Exploratory 3-day toxicity study in rats	20[redacted]- 20[redacted]	sanofi-aventis recherche & développement, 371 rue du Pr. J. Blayac 34184 Montpellier Cedex 04, France	参考資料
4.2.3.7.6-8	COM0056 - RA16894765A (PRN835.2HCl) - Rat Micronucleus and Alkaline Comet Assay	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] England	評価資料
4.2.3.7.6-9	DVR0522 - PRN835-EDCI adduct and PRN3220 Bacterial Reverse Mutation Assay in Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	参考資料
4.2.3.7.6-10	DVR0521 - PRN862 Bacterial Reverse Mutation Assay in Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	参考資料
4.2.3.7.6-11	HIS2490 - RA16846619 (PRN862) - Bacterial Reverse Mutation Assay	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] England	評価資料
4.2.3.7.6-12	LYM0377 - RA16846619 (PRN862) - In Vitro L5178Y Gene Mutation Assay at the hprt locus	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] England	評価資料

4.2.3.7.6-13	HIS2448 - RA16732764 (PRN1253)-Bacterial Reverse Mutation Assay	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] England	評価資料
4.2.3.7.6-14	MNV1633 - RA16732764 (PRN1253) - In Vitro Human Lymphocyte Micronucleus Assay	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] England	評価資料
4.2.3.7.6-15	HIS2456 - RA16740747 (PRN1418) - Bacterial Reverse Mutation Assay	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] England	評価資料
4.2.3.7.6-16	MNV1637 - RA16740747 (PRN1418) - In Vitro Human Lymphocyte Micronucleus Assay	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] England	評価資料
4.2.3.7.6-17	TXP0552 - RA16740747 (PRN1418) - Exploratory 3-Day Toxicity Study in Rats	20[redacted]- 20[redacted]	sanofi-aventis recherche & développement, 371 rue du Pr. J. Blayac 34184 Montpellier Cedex 04, France	参考資料
4.2.3.7.6-18	COM0051 - A Combined Micronucleus and Alkaline Comet Test in the Rat with RA16740747 (PRN1418)	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] The Netherlands	参考資料
4.2.3.7.6-19	HIS2460 - RA16740781 (PRN2960) - Bacterial Reverse Mutation Assay	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] England	評価資料
4.2.3.7.6-20	HIS2461 - RA16741043 (PRN3222) - Bacterial Reverse Mutation Assay	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] England	評価資料
4.2.3.7.6-21	MNV1638 - RA16741043 (PRN3222) - In Vitro Human Lymphocyte Micronucleus Assay	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] England	評価資料
4.2.3.7.6-22	HIS2473 - RA16911927 (PRN3232) - Bacterial Reverse Mutation Assay	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] England	評価資料
4.2.3.7.6-23	MNV1652 - PRN3232 (RA16911927) - In Vitro Human Lymphocyte Micronucleus Assay	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] England	評価資料
4.2.3.7.6-24	TXP0589 - RA16911927 (PRN3232) - Exploratory 3-Day Toxicity Study in Rats	20[redacted]- 20[redacted]	sanofi-aventis recherche & développement, 371 rue du Pr. J. Blayac 34184 Montpellier Cedex 04, France	参考資料

4.2.3.7.6-25	COM0057 - RA16911927 (PRN3232) - Rat micronucleus and alkaline comet assay	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] England	評価資料
4.2.3.7.6-26	HIS2462 - RA16787051 (PRN3590) - Bacterial Reverse Mutation Assay	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] England	評価資料
4.2.3.7.6-27	MNV1639 - RA16787051 (PRN3590) - In Vitro Human Lymphocyte Micronucleus Assay	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] England	評価資料
4.2.3.7.6-28	HIS2454 - RA17025194 (PRN3612)- Bacterial Reverse Mutation Assay	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] England	評価資料
4.2.3.7.6-29	MNV1635 - RA17025194 (PRN3612) - In Vitro Human Lymphocyte Micronucleus Assay	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] England	評価資料
4.2.3.7.6-30	TXP0555 - RA16740710 (PRN3612) - Exploratory 3-Day Oral Toxicity Study in Rats	20[redacted]- 20[redacted]	sanofi-aventis recherche & développement, 371 rue du Pr. J. Blayac 34184 Montpellier Cedex 04, France	参考資料
4.2.3.7.6-31	COM0053 - RA17025194 (PRN3612) - Rat micronucleus and alkaline comet assay	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] England	評価資料
4.2.3.7.6-32	HIS2455 - RA16740866 (PRN3767) - Bacterial Reverse Mutation Assay	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] England	評価資料
4.2.3.7.6-33	MNV1636 - RA16740866 (PRN3767): In Vitro Human Lymphocyte Micronucleus Assay	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] England	評価資料
4.2.3.7.6-34	AG58XF.502ICH.BTL - Bacterial Reverse Mutation Assay	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] USA	参考資料

4.2.3.7.7 その他の試験

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
4.2.3.7.7-1	DVR0302 - Three-Day Oral GLP Neurotoxicity Study of PRN1008 in Rats	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] USA	評価資料
4.2.3.7.7-2	DVR0312 - Three-Day Oral or Intra-Jejunal GLP Neurotoxicity Study of PRN1008 in Rats	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] USA	評価資料

4.2.3.7.7-3	MCT0292 - Transcriptomic Profiling in Human and Rat Liver Spheroids	-20[redacted]	[redacted] USA	参考資料
4.2.3.7.7-4	DVR0374 - Photo Toxicity of PRN1008 in BALBC 3T3 Cells (non-GLP)	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] China	参考資料
4.2.3.7.7-5	PHV0082 - Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay of SAR444671 in BALBc 3T3 Mouse Fibroblasts	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] USA	参考資料

4.3 参考文献

資料番号	第四部参考文献
4.3-1	Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, Smith SM, Boyd TE, Grant B, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. J Clin Oncol. 2013 Jan 1;31(1):88-94.
4.3-2	Aguilar C. Ibrutinib-related bleeding: pathogenesis, clinical implications and management. Blood Coagul Fibrinolysis. 2018; 29(6): 481-7.
4.3-3	Anderson RC, Chen KK. Absorption and toxicity of sodium and potassium thiocyanates. J Am Pharma Assoc. 1940; 29(4): 152-61.
4.3-4	Anini Y, Brubaker PL. Muscarinic receptors control glucagon-like peptide 1 secretion by human endocrine L cells. Endocrinology. 2003 Jul;144(7):3244-50.
4.3-5	Banerjee KK, Marimuthu P, Bhattacharyya P, Chatterjee M. Effect of thiocyanate ingestion through milk on thyroid hormone homeostasis in women. Br J Nutr. 1997; 78(5): 679-81.
4.3-6	Barker MH. The blood cyanates in the treatment of hypertension. J Am Med Assoc. 1936; 106(10): 762-7.
4.3-7	Barker MH, Lindberg HA, Wald MH. Further experiences with thiocyanates. J Am Med Assoc. 1941; 117(19): 1591-4.
4.3-8	Bhaskaran M, Cornwell PD, Sorden SD, Elwell MR, Russell NR, et al. Pancreatic effects of a Bruton's tyrosine kinase small-molecule inhibitor in rats are strain-specific. Toxicol Pathol. 2018; 46(4): 460-72.
4.3-9	Bizikova P, Dean GA, Hashimoto T, Olivry T. Cloning and establishment of canine desmocollin-1 as a major autoantigen in canine pemphigus foliaceus. Vet Immunol Immunopathol. 2012 Oct 15;149(3-4):197-207.
4.3-10	Bizikova P, Olivry T, Mamo LB, Dunston SM. Serum autoantibody profiles of IgA, IgE and IgM in canine pemphigus foliaceus. Vet Dermatol. 2014 Oct;25(5):471-e75.
4.3-11	Blankenship B, Eighmy JJ, Hoffmann G, Schroeder M, Sharma AK, Sorden SD. Findings in historical control Harlan RCCHan™: WIST rats from 104-week oral gavage studies. Toxicol Pathol. 2016; 44(7): 947- 61.
4.3-12	Bolon B, Garman RH, Pardo ID, Jensen K, Sills RC, Roulois A, et al. STP position paper: Recommended practices for sampling and processing the nervous system (brain, spinal cord, nerve, and eye) during nonclinical general toxicity studies. Toxicol Pathol. 2013; 41(7): 1028-48.
4.3-13	Boulos BM, Hanna F, Davis LE, Almond CH. Placental transfer of antipyrine and thiocyanate and their use in determining maternal and fetal body fluids in a maintained pregnancy. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1973; 201(1): 42-51.

4.3-14	Bradshaw JM, McFarland JM, Paavilainen VO, Bisconte A, Tam D, Phan VT, et al. Prolonged and tunable residence time using reversible covalent kinase inhibitors. Nat Chem Biol. 2015 Jul;11(7):525-31.
4.3-15	Braselmann S, Taylor V, Zhao H, Wang S, Sylvain C, Baluom M, et al. R406, an orally available spleen tyrosine kinase inhibitor blocks fc receptor signaling and reduces immune complex-mediated inflammation. J Pharmacol Exp Ther. 2006 Dec;319(3):998-1008.
4.3-16	Brenneman KA, Ramaiah SK, Rohde CM, Messing DM, O'Neil SP, et al. Mechanistic investigations of test article-induced pancreatic toxicity at the endocrine-exocrine interface in the rat. Toxicol Pathol. 2014; 42:229-42.
4.3-17	Burger JA. Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors: Present and Future. Cancer J. 2019 Nov/Dec;25(6):386-93.
4.3-18	Bye AP, Unsworth AJ, Desborough MJ, Hildyard CA, Appleby N, et al. Severe platelet dysfunction in NHL patients receiving ibrutinib is absent in patients receiving acalabrutinib. Blood Adv. 2017; 1(26): 2610-23.
4.3-19	Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, Jones JA, Schuh A, Devereux S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2016 Jan 28;374(4):323-32.
4.3-20	Camacho-Hernandez GA, Gopinath A. Okorom AV, Khoshbouei H, Newman AH. Development of a Fluorescently Labeled Ligand for Rapid Detection of DAT in Human and Mouse Peripheral Blood Monocytes. JACS Au. 2024 Jan 24;4(2):657-665.
4.3-21	Carnero Contentti E, Correale J. Bruton's tyrosine kinase inhibitors: a promising emerging treatment option for multiple sclerosis. Expert Opin Emerg Drugs. 2020 Dec;25(4):377-81
4.3-22	Chalmers SA, Glynn E, Garcia SJ, Panzenbeck M, Pelletier J, Dimock J, et al. BTK inhibition ameliorates kidney disease in spontaneous lupus nephritis. Clin Immunol. 2018 Dec;197:205-18.
4.3-23	Chandler JD, Day BJ. Biochemical mechanisms and therapeutic potential of pseudohalide thiocyanate in human health. Free Radic Res. 2015 Jun;49(6):695-710.
4.3-24	Chang BY, Huang MM, Francesco M, Chen J, Sokolove J, Magadala P, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 ameliorates autoimmune arthritis by inhibition of multiple effector cells. Arthritis Res Ther. 2011 Jul 13;13(4):R115.
4.3-25	Chen J, Kinoshita T, Gururaja T, Sukbuntherng J, James D, et al. The effects of Bruton’s tyrosine kinase (BTK) inhibitors on collagen-induced platelet aggregation, BTK, and tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma (TEC). Eur J Haematol. 2018; 101: 604-12.
4.3-26	Chiu T. Spontaneous hypertrophic foci of pancreatic acinar cells in CD rats. Toxicol Pathol. 1983; 11(2): 115-9.
4.3-27	Crawford JJ, Johnson AR, Misner DL, Belmont LD, Castanedo G, et al. Discovery of GDC-0853: A potent, selective, and noncovalent Bruton's tyrosince kinase inhibitor in early clinical development. J Med Chem. 2018; 61:2227-45.
4.3-28	Dellarco VL, McGregor D, Berry SC, Cohen SM, Boobis AR. Thiazopyr and thyroid disruption: case study within the context of the 2006 IPCS Human Relevance Framework for analysis of a cancer mode of action. Crit Rev Toxicol. 2006; 36(10): 793-801.
4.3-29	Di Paolo JA, Huang T, Balazs M, Barbosa J, Barck KH, Bravo BJ, et al. Specific Btk inhibition suppresses B cell- and myeloid cell-mediated arthritis. Nat Chem Biol. 2011 Jan;7(1):41-50.
4.3-30	Dunnick JK, Sanders JM, Kissling GE, Johnson CL, Boyle MH, Elmore SA. Environmental chemical exposure may contribute to uterine cancer development: Studies with tetrabromobisphenol A. Toxicol Pathol. 2015; 43: 464-73.

4.3-31	Erickson RI. Bruton's tyrosine kinase small-molecule inhibitors induce a distinct pancreatic toxicity in rats. J Pharmacol Exp Therap. 2017; 360: 226-38.
4.3-32	Futatani T, Watanabe C, Baba Y, Tsukada S, Ochs HD. Bruton's tyrosine kinase is present in normal platelets and its absence identifies patients with X-linked agammaglobulinaemia and carrier females. Br J Haematol. 2001 Jul;114(1):141-9.
4.3-33	Garvin CF. The fatal toxic manifestations of the thiocyanates. J Am Med Assoc. 1939; 112(12): 1125-7.
4.3-34	Hancock MK, Lebakken CS, Wang J, Bi K. Multi-pathway cellular analysis of compound selectivity. Mol Biosyst. 2010 Oct;6(10):1834-43.
4.3-35	Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, Moore CV. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. J Lab Clin Med. 1951;38(1):1-10.
4.3-36	Honigberg LA, Smith AM, Sirisawad M, Verner E, Loury D, Chang B, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Jul 20;107(29):13075-80.
4.3-37	Hood A, Hashmi R, Klaassen CD. Effects of microsomal enzyme inducers on thyroid-follicular cell proliferation, hyperplasia, and hypertrophy. Toxicol Appl Pharmacol. 1999; 160(2): 163-70.
4.3-38	Hutcheson J, Vanarsa K, Bashmakov A, Grewal S, Sajitharan D, Chang BY, et al. Modulating proximal cell signaling by targeting Btk ameliorates humoral autoimmunity and end-organ disease in murine lupus. Arthritis Res Ther. 2012 Nov 8;14(6):R243
4.3-39	Ihrke PJ, Stannard AA, Ardans AA, Griffin CE. Pemphigus foliaceus in dogs: a review of 37 cases. J Am Vet Med Assoc. 1985 Jan 1;186(1):59-66.
4.3-40	Irwin S. Comprehensive observational assessment: Ia. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse. Psychopharmacologia. 1968 Sep 20;13(3):222-57
4.3-41	Itchaki G, Brown JR. Experience with ibrutinib for first-line use in patients with chronic lymphocytic leukemia. Ther Adv Hematol. 2018; 9(1): 3-19.
4.3-42	Ivankovic, S. Fehlende teratogene Wirkung von Nitroprussidnatrium (NNP) an Wistar-Ratten und Kaninchen [Absence of a teratogenic effect of sodium nitroprusside in wistar rats and rabbits (author's transl)]. Arzneimittelforschung. 1979; 29(8): 1092-4.
4.3-43	Jahnke GD, Choksi NY, Moore JA, Shelby MD. Thyroid toxicants: assessing reproductive health effects. Environ Health Perspect. 2004; 112(3): 363-8.
4.3-44	Jung HJ, Priefer R. Tachykinin NK2 antagonist for treatments of various disease states. Auton Neurosci. 2021 Nov:235:102865.
4.3-45	Karra E, Chandarana K, Batterham RL. The role of peptide YY in appetite regulation and obesity. J Physiol. 2009 Jan 15;587(1):19-25.
4.3-46	Khodadi E, Asnafi AA, Shahrabi S, Shahjahani M, Saki N. Bone marrow niche in immune thrombocytopenia: a focus on megakaryopoiesis. Ann Hematol. 2016 Oct;95(11):1765-76.
4.3-47	Kihlman BA. Experimentally induced chromosome abberrations in plants. II. The effect of cyanide and other heavy metal complexing agents on the production of chromosome aberrations by x-rays. J Biophys Biochem Cytol. 1957; 3(3): 363-80.
4.3-48	Kim KH, Maderna A, Schnute ME, Hegen M, Mohan S, Miyashiro J, et al. Imidazo[1,5-a]quinoxalines as irreversible BTK inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis. Bioorg Med Chem Lett. 2011 Nov 1;21(21):6258-63.

4.3-49	Langrish CL, Bradshaw JM, Francesco MR, Owens TD, Xing Y, Shu J, et al. Preclinical efficacy and anti-inflammatory mechanisms of action of the Bruton tyrosine kinase inhibitor rilzabrutinib for immune-mediated disease. J Immunol. 2021; 206(7): 1454-68.
4.3-50	Lebakken CS, Riddle SM, Singh U, Frazee WJ, Eliason HC, Gao Y, et al. Development and applications of a broad-coverage, TR-FRET-based kinase binding assay platform. J Biomol Screen. 2009 Sep;14(8):924-35.
4.3-51	Lindberg HA, Wald MH, Barker MH. Observations of the pathologic effects of thiocyanate: An experimental study. Am Heart J. 1941; 21(5): 605-16.
4.3-52	Martin YC, Kofron JL, Traphagen LM. Do structurally similar molecules have similar biological activity? J Med Chem. 2002; 45(19): 4350-8.
4.3-53	Mense MG, Rosol TJ. Endocrine pancreas. In: Boorman's Pathology of the Rat: Reference and Atlas, 2nd Ed. (Suttie AW, Leininger JR, and Bradley AE, eds.). 2018. Academic Press, San Diego, CA, pp. 695-704.
4.3-54	Mohamed AJ, Yu L, Bäckesjö CM, Vargas L, Faryal R, Aints A, et al. Bruton's tyrosine kinase (Btk): function, regulation, and transformation with special emphasis on the PH domain. Immunol Rev. 2009 Mar;228(1):58-73.
4.3-55	Nagasawa H, Yanai R, Nakajima Y, Namiki H, Kikuyama S, Shiota K. Inhibitory effects of potassium thiocyanate on normal and neoplastic mammary development in female mice. Eur J Cancer. 1980;16(4): 473-75.
4.3-56	Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019 Dec 10;3(23):3829-66.
4.3-57	Neys SFH, Hendriks RW, Corneth OBJ. Targeting Bruton's Tyrosine Kinase in Inflammatory and Autoimmune Pathologies. Front Cell Dev Biol. 2021 Jun 4;9:668131.
4.3-58	Olsson B, Andersson PO, Jernås M, Jacobsson S, Carlsson B, Carlsson LM, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Nat Med. 2003 Sep;9(9):1123-4.
4.3-59	Owens TD, Brameld KA, Verner EJ, Ton T, Li X, Zhu J, et al. Discovery of reversible covalent Bruton's tyrosine kinase inhibitors PRN473 and PRN1008 (Rilzabrutinib). J Med Chem. 2022 Apr 14;65(7):5300-16.
4.3-60	Palmer RS, Silver LS, White PD. The clinical use of potassium sulfocyanate in hypertention: a preliminary report of fifty-nine cases. N Engl J Med. 1929; 201(15): 709-14.
4.3-61	Rankin AL, Seth N, Keegan S, Andreyeva T, Cook TA, Edmonds J, et al. Selective inhibition of BTK prevents murine lupus and antibody-mediated glomerulonephritis. J Immunol. 2013 Nov 1;191(9):4540-50.
4.3-62	Reindel JF, Dominick MA, Gough AW. Mesenteric lymph node hemangiomas of Wistar rats. Toxicol Pathol. 1992; 20(2): 268-73.
4.3-63	Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. 2009 Mar 12;113(11):2386-93.
4.3-64	Schutt L, Erickson R, Tarrant J, McDowell M, Katewa A, et al. BTK knockout rat model demonstrates rat-specific BTK inhibitor-related pancreatic pathology is on-target and unlikely to be relevant for humans. Presented at 35th Annual Symposium of the Society of Toxicologic Pathology, San Diego, CA, 2016. Abstract 70, page 77.

4.3-65	Serafimova IM, Pufall MA, Krishnan S, Duda K, Cohen MS, Maglathlin RL, et al. Reversible targeting of noncatalytic cysteines with chemically tuned electrophiles. Nat Chem Biol. 2012 Apr 1;8(5):471-6.
4.3-66	Shulman NR, Marder VJ, Weinrach RS. Similarities between known antiplatelet antibodies and the factor responsible for thrombocytopenia in idiopathic purpura. Physiologic, serologic and isotopic studies. Ann N Y Acad Sci. 1965 Jun 30;124(2):499-542.
4.3-67	Sideras P, Smith CI. Molecular and cellular aspects of X-linked agammaglobulinemia. Adv Immunol. 1995;59:135-223.
4.3-68	De Silva A, Bloom SR. Gut Hormones and Appetite Control: A Focus on PYY and GLP-1 as Therapeutic Targets in Obesity. Gut Liver. 2012 Jan;6(1):10-20.
4.3-69	Streicher E, Rall DP, Gaskins JR. Distribution of thiocyanate between plasma and cerebrospinal fluid. Am J Physiol. 1964 Feb;206:251-4.
4.3-70	Tan SL, Liao C, Lucas MC, Stevenson C, DeMartino JA. Targeting the SYK-BTK axis for the treatment of immunological and hematological disorders: recent progress and therapeutic perspectives. Pharmacol Ther. 2013 May;138(2):294-309.
4.3-71	Taylor I, Mowat V. Comparison of longevity and common tumor profiles between Sprague-Dawley and Han Wistar rats. J Toxicol Pathol. 2020; 33(3): 189-96.
4.3-72	Unniappan S, Kieffer TJ. Leptin extends the anorectic effects of chronic PYY(3-36) administration in ad libitum-fed rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2008 Jul;295(1):R51-8.
4.3-73	Weber K. Differences in types and incidence of neoplasms in Wistar Han and Sprague-Dawley rats. Toxicol Pathol. 2017; 45(1): 64 -75.
4.3-74	Willard-Mack CL, Elmore SA, Hall WC, Harleman J, Kuper CF, et al. Nonproliferative and proliferative lesions of the rat and mouse hematolymphoid system. Toxicol Pathol. 2019; 47(6): 665 -783.
4.3-75	Xu D, Kim Y, Postelnek J, Vu MD, Hu DQ, Liao C, et al. RN486, a selective Bruton's tyrosine kinase inhibitor, abrogates immune hypersensitivity responses and arthritis in rodents. J Pharmacol Exp Ther. 2012 Apr;341(1):90-103.
4.3-76	Yamaguchi T. Mutagenicity of isothiocyanates, isocyanates and thioureas on salmonella typhimurium. Agric Biol Chem. 1980; 44(12): 3017-18.
4.3-77	Zhang D, Gong H, Meng F. Recent Advances in BTK Inhibitors for the Treatment of Inflammatory and Autoimmune Diseases. Molecules. 2021 Aug 13;26(16):4907.
4.3-78	Zhong Y, Dong S, Strattan E, Ren L, Butchar JP, Thornton K, et al. Targeting interleukin-2-inducible T-cell kinase (ITK) and resting lymphocyte kinase (RLK) using a novel covalent inhibitor PRN694. J Biol Chem. 2015 Mar 6;290(10):5960-78.
4.3-79	Bolon B. What interpretation should be applied to increased peri-ventricular labeling with a microglial cell marker (Iba1) in rats treated orally with the tyrosine kinase inhibitor PRN1008 (rilzabrutinib)? Expert Neuropathology Opinion - EXP0162 (GEMpath). May-2023 ([report-exp0162]).pdf
4.3-80	Rosol TJ. Pathogenesis and Interpretation of In Vivo and In Vitro Thyroid Effects of rilzabrutinib (SAR444671/PRN1008). Consultant Pathologist Report - DIV2065. Jul-2022 ([report-div2065].pdf)
4.3-81	Bartsch R, Brinkmann B, Jahnke G, Laube B, Lohmann R, Michaelsen S, et al. Human relevance of follicular thyroid tumors in rodents caused by non-genotoxic substances. Regul Toxicol Pharmacol. 2018; 98:199-208.

4.3-82	FosterJR, Tinwell H, Melching-Kollmuss S. A review of species differences in the control of, and response to, chemical?induced thyroid hormone perturbations leading to thyroid cancer. Arch Toxicol. 2021; 95:807-36.
4.3-83	Hollingshead BD, Radi ZA. Human relevance of pharmaceutical drug-induced thyroid tumors in rats, labeling implications, and carcinogenicity study requirements. J Appl Toxicol. 2025; 45:1426-39.
4.3-84	Plummer S, Beaumont B, Elcombe M, Wallace S, Wright J, Mcinnes EF, Currie RA, Cowie D. Species differences in phenobarbital-mediated UGT gene induction in rat and human liver microtissues. Toxicol Rep. 2021; 8:155-61.

第5部の添付資料

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.2	臨床試験一覧表	–	–	–

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.1.1-1	PRN1008-015/POP17292 - A Two Part Phase 1, Open-Label Study of the Absorption, Metabolism, Excretion and Absolute Bioavailability of [14C]-PRN1008 in Healthy Male Subjects	2019/12/31-2020/3/12	無	参考資料

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.1.2-1	PRN1008-004/PKM17285 - A Phase 1, Single-Center, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics of PRN1008 in Healthy Male and Female Volunteers	2015/6/3-2015/7/1	無	参考資料
5.3.1.2-2	PRN1008-006/PKM17286 - Relative Bioavailability and Effect of Food and Esomeprazole on the Pharmacokinetics of PRN1008 in Healthy Volunteers	2015/8/24-2015/9/22	有	参考資料
5.3.1.2-3	PRN1008-008/PKM17289 - A Phase 1, Single-Center, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Two Tablet Formulations of PRN1008	2016/8/26-2016/10/24	無	参考資料
5.3.1.2-4	PRN1008-011/INT17290 - A Phase I Study of the Relative Bioavailability of Two PRN1008 Tablet Formulations, Effect of PRN1008 on Midazolam Pharmacokinetics, and Impact of Famotidine on PRN1008 Pharmacokinetics in Healthy Subjects	2018/2/22-2018/4/19	有	参考資料
5.3.1.2-5	PRN1008-025/PKM17098 A randomized, open-label, Phase I study to assess the effects of food and formulation on the pharmacokinetics of a single dose of rilzabrutinib (SAR444671 [formerly PRN1008]) in healthy male and female participants	2021/4/7-2021/5/20	有	参考資料

5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書（該当なし）

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.1.4-1	BMQ0183 - BTK occupancy determination in PBMCs from patients treated with PRN BTK inhibitor compounds by ligand binding assay	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料

5.3.1.4-2	20211206-PRN1008 - A validation report of to measure BTK occupancy in human whole blood treated with BTK inhibitors	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-3	AV14-PRN1008-01 - HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of PRN1008 from Human K2EDTA Plasma	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-4	AV21-PRN1008-01 - HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of PRN1008 and PRN834 from Human Plasma	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-5	AV22-PRN1008-02 - HPLC/MS/MS assay cross validation between TM14-282 (PRN1008) and TM21-645 (PRN1008 and PRN834)	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-6	DVR0529 - HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of Thiocyanate (SCN) from Human Plasma	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-7	DVR0523 - HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of PRN1008 from Human Urine	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-8	PDV0143 - Validation of an LC-MS/MS method for the determination of PRN1008 and PRN834 in human plasma (K2EDTA)	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-9	PDV0143 - Thiocyanate - Validation of an LC-MS/MS method for the determination of Thiocyanate (SCN) in human plasma (K2EDTA)	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.2.1-1	LPR1199 - In vitro protein binding of SAR444671 and PRN834 (metabolite of SAR444671) in human plasma and in human liver microsomal fractions	20[redacted]-20[redacted]	無	参考資料

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.2.2-1	HUA0036 - Evaluation of the uptake of SAR444671 (Rilzabrutinib) by cryopreserved human hepatocytes in primary culture	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料
5.3.2.2-2	MIH0984 - In vitro intrinsic clearance of SAR444671 using cryopreserved human hepatocytes in primary culture and contribution of CYP2D6, CYP3A and total CYPs	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料
5.3.2.2-3	ICH0140 - In vitro Inhibition of Human Cytochrome P450 Enzymes by SAR444671 and PRN834, metabolite of SAR444671, in Human Liver Microsomes	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料
5.3.2.2-4	IHH0096 - In vitro evaluation of inducibility of cytochrome P450s by PRN834 and PRN1008 using three batches of human hepatocytes	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料
5.3.2.2-5	TRS0024 - Evaluation of SAR444671 as a substrate of the human P-gp and BCRP efflux transporters	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料

5.3.2.2-6	TRI0053 - Evaluation of SAR444671 and PRN834 as inhibitors of the human uptake transporters OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 and MATE2-K and of the human efflux transporters BSEP and BCRP	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料
5.3.2.2-7	DVR0500 - Inhibition of CYP 2C19 and CYP 3A4 by PRN001008-003	- 20[redacted]	無	参考資料
5.3.2.2-8	DVR0157 - Assessment of PRN1008 as an inhibitor of human BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OATP1B1, OATP1B3 and BSEP mediated transport	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料
5.3.2.2-9	DVR0091 - P-gp Subtrate Study Report-PRN001008	- 20[redacted]	無	参考資料
5.3.2.2-10	DVR0158 - Assessment of PRN1008 as a substrate of human P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 and BSEP mediated transport	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書（該当なし）

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.3.1-1	PRN1008-001/TDU17293 - A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo - Controlled, Ascending - Dose Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Orally Administered PRN1008	2014/4/23-2014/12/3	無	参考資料
5.3.3.1-2	PRN1008-002/INT17284 - A Phase 1, Single-Center, Open-Label, Fixed-Sequence Study to Assess the Effects of PRN1008 on the Pharmacokinetics of Midazolam, a CYP3A4 Substrate, in Healthy Adults	2014/12/7-2014/12/19	有	参考資料

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書（該当なし）

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.3.3-1	PRN1008-023/PKM17089 - A Phase 1, Single-Center, Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Tolerability of Rilzabrutinib (PRN1008) in Japanese and Caucasian Healthy Male and Female Subjects	2021/1/4-2021/4/12	有	評価資料
5.3.3.3-2	PRN1008-020/POP17091 - An Open-Label, Phase 1 Study to Evaluate the Effect of Mild and Moderate Hepatic Impairment on the Single-Dose Pharmacokinetics of Rilzabrutinib (PRN1008)	2020/11/2-2021/3/23	有	参考資料
5.3.3.3-3	PRN1008-022/PKM17088 - A Phase 1, Single-center, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Rilzabrutinib (PRN1008/ SAR444671) in Chinese Healthy Male and Female Subjects	2023/3/23-2023/4/6	無	参考資料

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.3.4-1	PRN1008-014/PKM17291 - A Two-Part Study to Assess the Effects of Ritonavir on PRN1008 Pharmacokinetics, and the Effects of PRN1008 on QTc Interval Compared to Placebo and Moxifloxacin in Healthy Participants	Part A: 2018/6/14-2018/7/23 Part B: 2018/7/26-2018/12/17	有	評価資料
5.3.3.4-2	PRN1008-024/INT17090 - An Open-Label, Phase I, Two-Part Drug-Drug Interaction Study to Evaluate the Effects of Quinidine and Rifampin on the Single-Dose Pharmacokinetics and Safety of Rilzabrutinib(PRN1008) in Healthy Male and Female Volunteers	2020/12/18-2021/2/15	有	参考資料

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.3.5-1	POH1156 - Population Pharmacokinetics Analysis to Characterize Pharmacokinetics of Rilzabrutinib Using Pooled Data from Phase 1-3 studies in Immune Thrombocytopenic Participants	-20[redacted]	有	評価資料
5.3.3.5-2	PBS0017 - PBPK simulations for the prediction of metabolic and transporter-mediated drug-drug interactions of SAR444671 (rilzabrutinib) in healthy subjects	-20[redacted]	有	評価資料
5.3.3.5-3	PBS0020 - PBPK simulations for predicting the impact of renal impairment on the pharmacokinetics of SAR444671 (rilzabrutinib)	-20[redacted]	有	評価資料
5.3.3.5-4	PBM0130 - Development and qualification of a PBPK model for the prediction of the pharmacokinetics of SAR444671 (rilzabrutinib) in healthy subjects and assessment of drug-drug interaction	-20[redacted]	有	評価資料
5.3.3.5-5	20[redacted]-PRN1008 - Population PK Modeling and Simulation of PRN1008 in Subjects with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura	-20[redacted]	無	参考資料

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.4.1-1	DVR0149 - BTK occupancy and inhibition of basophil activation as PD readouts in a placebo controlled normal volunteer study of PRN1008	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料
5.3.4.1-2	DVR0293 - BTK Occupancy in PBMC as a PD readout in a Phase 1, Single-Center, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Two Tablet Formulations of PRN1008	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料
5.3.4.1-3	DVR0382 - BTK Occupancy in PBMCs as a PD readout in a Phase 1 Study to Evaluate the Relative Bioavailability of Two PRN1008 Tablet Formulations	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料

5.3.4.1-4	SIM0474 - Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis of the Effect of Rilzabrutinib on BTK Occupancy (BTK) in Patients with Pemphigus	-20[redacted]	無	参考資料

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.4.2-1	POH1157 - Exposure-response analyses to characterize relationship between rilzabrutinib exposures and efficacy and safety endpoints in patients with immune thrombocytopenia	-20[redacted]	有	評価資料

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.5.1-1	PRN1008-018/EFC17093 A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study with an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Rilzabrutinib (PRN1008) in Adults and Adolescents with Persistent or Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP) (Principal Analysis Period CSR)	2020/12/14 - 2024/3/14（データカットオフ日）	有	評価資料
5.3.5.1-1a	PRN1008-018/EFC17093 A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study with an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Rilzabrutinib (PRN1008) in Adults and Adolescents with Persistent or Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP) (Open Label Period Interim CSR)	2020/12/14 - 2024/10/15（データカットオフ日）	有	評価資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料

5.3.5.2-1	PRN1008-010/DFI17124 Part A An Adaptive, Open-Label, Dose-Finding, Phase 1/2 Study Investigating the Safety, Pharmacokinetics, and Clinical Activity of Rilzabrutinib (PRN1008), an Oral BTK Inhibitor, in Patients with Relapsed Immune Thrombocytopenia (Final CSR)	2018/3/22 - 2021/5/4（データカットオフ日）	有	参考資料
5.3.5.2-1a	PRN1008-010/DFI17124 Part A An Adaptive, Open-Label, Dose-Finding, Phase 1/2 Study Investigating the Safety, Pharmacokinetics, and Clinical Activity of Rilzabrutinib (PRN1008), an Oral BTK Inhibitor, in Patients with Relapsed Immune Thrombocytopenia (CSR Addendum)	2018/3/22 - 2021/5/4（データカットオフ日）	無	参考資料
5.3.5.2-2	PRN1008-010/DFI17124 Part B An Adaptive, Open-Label, Dose-Finding, Phase 1/2 Study Investigating the Safety, Pharmacokinetics, and Clinical Activity of Rilzabrutinib (PRN1008), an Oral BTK Inhibitor, in Patients with Relapsed Immune Thrombocytopenia (Final CSR)	2018/3/22 - 2023/1/31（データカットオフ日）	有	参考資料
5.3.5.2-2a	PRN1008-010/DFI17124 Part B An Adaptive, Open-Label, Dose-Finding, Phase 1/2 Study Investigating the Safety, Pharmacokinetics, and Clinical Activity of Rilzabrutinib (PRN1008), an Oral BTK Inhibitor, in Patients with Relapsed Immune Thrombocytopenia (CSR Addendum)	2018/3/22 - 2023/1/31（データカットオフ日）	無	参考資料

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.5.3-1	Integrated Summary of Safety (ISS)	—	無	参考資料
5.3.5.3-2	120-Day Safety Update	—	無	参考資料

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.5.4-1	Rilzabrutinib (PRN1008) Patient-Reported Outcome Evidence Dossier for the Immune Thrombocytopenic Purpura Patient Assessment Questionnaire (ITP-PAQ) in the context of LUNA 3 (PRN1008-018/EFC17093)	—	無	参考資料
5.3.5.4-2	PRN1008-018/EFC17093 - Japanese subgroup - Principal Analysis Period (Cutoff date: 2024-03-14)	—	無	参考資料
5.3.5.4-3	PRN1008-018/EFC17093 - Japanese subgroup - Open label/Long-term extension (Cutoff date: 2024-10-15)	—	無	参考資料
5.3.5.4-4	CTD 2.7.4 Appendix	—	無	参考資料
5.3.5.4-5	CTD 2.7.6 Appendix	—	無	参考資料

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料

該当なし

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	症例一覧表
5.3.7-1	試験症例一覧表
5.3.7-2	副作用症例一覧表
5.3.7-3	重篤な有害事象発現症例一覧表
5.3.7-4	臨床検査値異常変動発現症例一覧表

5.4 参考文献

資料番号	第五部参考文献
5.4-1	Adelborg K, Kristensen NR, Nørgaard M, Bahmanyar S, Ghanima W, Kilpatrick K, et al. Cardiovascular and bleeding outcomes in a population-based cohort of patients with chronic immune thrombocytopenia. J Thromb Haemost. 2019;17(6):912-24.
5.4-2	Al-Samkari H, Rosovsky RP, Karp Leaf RS, Smith DB, Goodarzi K, Fogerty AE, et al. A modern reassessment of glycoprotein-specific direct platelet autoantibody testing in immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2020;4(1):9-18.
5.4-3	Audia S, Bonnotte B. Emerging Therapies in Immune Thrombocytopenia. J Clin Med. 2021;10(5):1004.
5.4-4	Bao W, Bussel JB, Heck S, He W, Karpoff M, Boulad N, et al. Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents. Blood. 2010;116(22):4639-45.
5.4-5	Bhaskaran M, Cornwell PD, Sorden SD, Elwell MR, Russell NR, Pritt ML, et al. Pancreatic Effects of a Bruton's Tyrosine Kinase Small-molecule Inhibitor in Rats Are Strain-dependent. Toxicol Pathol. 2018;46(4):460-72.
5.4-6	Boyle S, White RH, Brunson A, Wun T. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia. Blood. 2013;121(23):4782-90.
5.4-7	Bradshaw JM, McFarland JM, Paavilainen VO, Bisconte A, Tam D, Phan VT, et al. Prolonged and tunable residence time using reversible covalent kinase inhibitors. Nat Chem Biol. 2015;11(7):525-31.
5.4-8	Branch RA, Adedoyin A, Frye RF, Wilson JW, Romkes M. In vivo modulation of CYP enzymes by quinidine and rifampin. Clin Pharmacol Ther. 2000;68(4):401-11.

5.4-9	Broome CM, McDonald V, Miyakawa Y, Carpenedo M, Kuter DJ, Al-Samkari H, et al. Efficacy and safety of the neonatal Fc receptor inhibitor efgartigimod in adults with primary immune thrombocytopenia (ADVANCE IV): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023;402 (10413): 1648-59.
5.4-10	Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, et al. Eltrombopag for the Treatment of Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med. 2007;357(22):2237-47.
5.4-11	Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2009;373(9664):641-8.
5.4-12	Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, Mayer J, Treliński J, Homenda W, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. Am J Hematol. 2018;93(7):921-30.
5.4-13	Cailleux A, Subra JF, Riberi P, Tuchais E, Premel-Cabic A, Allain P. Cyanide and thiocyanate blood levels in patients with renal failure or respiratory disease. J Med. 1988;19(5-6):345-51.
5.4-14	Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. Lancet. 2011;377(9763):393-402.
5.4-15	Connell NT, Berliner N. Fostamatinib for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. Blood. 2019;133(19):2027-30.
5.4-16	Cooper N, Ghanima W. Immune thrombocytopenia. N Engl J Med. 2019;381(10):945-55.
5.4-17	Cooper N, Kruse A, Kruse C, Watson S, Morgan M, Provan D, et al. Immune thrombocytopenia (ITP) World Impact Survey (I-WISh): Impact of ITP on health-related quality of life. Am J Hematol. 2021;96(2):199-207.
5.4-18	Crofford LJ, Nyhoff LE, Sheehan JH, Kendall PL. The role of Bruton's tyrosine kinase in autoimmunity and implications for therapy. Expert Rev Clin Immunol. 2016;12(7):763-73.
5.4-19	Davies B, Morris T. Physiological Parameters in Laboratory Animals and Humans. Pharm Res. 1993;10(7):1093-5.
5.4-20	Deshayes S, Khellaf M, Zarour A, Layese R, Fain O, Terriou L, et al. Long-term safety and efficacy of rituximab in 248 adults with immune thrombocytopenia: Results at 5 years from the French prospective registry ITP-ritux. Am J Hematol. 2019;94(12):1314-24.

5.4-21	Efficace F, Mandelli F, Fazi P, Santoro C, Gaidano G, Cottone F, et al. Health-related quality of life and burden of fatigue in patients with primary immune thrombocytopenia by phase of disease. Am J Hematol. 2016;91(10):995-1001.
5.4-22	Erickson RI, Schutt, LK, Tarrant JM, McDowell M, Liu L, Johnson AR, et al. Bruton's Tyrosine Kinase Small Molecule Inhibitors Induce a Distinct Pancreatic Toxicity in Rats. J Pharmacol Exp Ther. 2017;360(1):226-38.
5.4-23	Fan C. On analysis of binary response data in longitudinal factorial studies. J Stat Comput Simul. 2017;87(1):100-22.
5.4-24	Food and Drug Administration. Guidance for Industry: In vitro drug interactions studies- Cytochrome P450 enzyme- and transporter-mediated drug interactions [Internet] Jan 2020. Available from: https://collections.nlm.nih.gov/catalog/nlm:nlmuid-101767646-pdf
5.4-25	Food and Drug Administration. Guidance for industry: M9 biopharmaceutics classification system-based biowaivers [Internet]. 2021 May [cited 2024 May 30]. Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/m9-biopharmaceutics-classification-system-based-biowaivers
5.4-26	Food and Drug Administration. Multi-disciplinary review. Application Number: NDA 209299. Tavalisse (fostamatinib). [Internet] 2016:1-224; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/209299Orig1s000MultidisciplineR.pdf
5.4-27	Feudjo-Tepie MA, Robinson NJ, Bennett D. Prevalence of diagnosed chronic immune thrombocytopenic purpura in the US: analysis of a large US claim database: a rebuttal. J Thromb Haemost. 2008;6(4):711-2.
5.4-28	Frederiksen H, Maegbaek ML, Nørgaard M. Twenty-year mortality of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. Br J Haematol. 2014;166(2):260-7.
5.4-29	Frith J, Watson S, Bolton Maggs PH, Newton JL. Cognitive symptoms are common in immune thrombocytopenia and associate with autonomic symptom burden. Eur J Haematol. 2012;88(3):224-8.
5.4-30	Fu H, Lv M, Liu H, Sun Y, Zhang Y, Mo X, et al. Thrombopoietin level predicts the response to avatrombopag treatment for persistent thrombocytopenia after haploidentical haematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2023;58(12):1368-76.
5.4-31	Garabet L, Henriksson CE, Lozano ML, Ghanima W, Bussel J, Brodin E, et al. Markers of endothelial cell activation and neutrophil extracellular traps are elevated in immune thrombocytopenia but are not enhanced by thrombopoietin receptor agonists. Thromb Res. 2020;185:119-24.
5.4-32	Grodzielski M, Di Buduo CA, Goette NP, Lev PR, Soprano PM, Heller PG, et al. Autoantibodies in immune thrombocytopenia affect the physiological interaction between megakaryocytes and bone marrow extracellular matrix proteins. Br J Haematol. 2018;183(2):319-23.

5.4-33	Hill QA, Newland AC. Fatigue in immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2015;170(2):141-9.
5.4-34	Jiang Y, Tang Y, Hoover C, Kondo Y, Huang D, Restagno D, et al. Kupffer cell receptor CLEC4F is important for the destruction of desialylated platelets in mice. Cell Death Differ. 2021;28(11):3009-21.
5.4-35	難病情報センター. 令和5年度（2023年度）衛生行政報告例 特定医療費（指定難病）受給者証所持者数，年齢階級・対象疾患別: 1-7.
5.4-36	Khellaf M, Michel M, Quittet P, Viallard JF, Alexis M, Roudot-Thoraval F, et al. Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program. Blood. 2011;118(16):4338-45.
5.4-37	Kim DS. Recent advances in treatments of adult immune thrombocytopenia. Blood Res. 2022;57(S1):112-9.
5.4-38	Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. Lancet. 2008;371(9610):395-403.
5.4-39	Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, Macik BG, Pabinger I, Selleslag D, et al. Romiplostim or Standard of Care in Patients with Immune Thrombocytopenia. N Engl J Med. 2010;363(20):1889-99.
5.4-40	Kuter DJ. Novel therapies for immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2022;196(6):1311-28.
5.4-41	Langrish CL, Bradshaw JM, Francesco MR, Owens TD, Xing Y, Shu J, et al. Preclinical Efficacy and Anti-Inflammatory Mechanisms of Action of the Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Rilzabrutinib for Immune-Mediated Disease. J Immunol. 2021;206(7):1454-68.
5.4-42	Lawrie DA, Mannering N, Hansen DL, Frederiksen H. Time trends in incidence and prevalence of immune thrombocytopenia: A nationwide cohort analysis. Br J Haematol. 2023;202(3):690-2.
5.4-43	Liang Y, Rascati K, Richards K. Prevalence of primary immune thrombocytopenia and related healthcare resource utilization among Texas Medicaid beneficiaries. Curr Med Res Opin. 2021;37(8):1315-22.
5.4-44	Lipsky A, Lamanna N. Managing toxicities of Bruton tyrosine kinase inhibitors. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020;2020(1):336-45.

5.4-45	López-Herrera G, Vargas-Hernández A, González-Serrano ME, Berrón-Ruiz L, Rodríguez-Alba JC, Espinosa-Rosales F, et al. Bruton's tyrosine kinase—an integral protein of B cell development that also has an essential role in the innate immune system. J Leukoc Biol. 2014;95(2):243-50.
5.4-46	Malik M. Facts, fancies and follies of drug-induced QT/QTc interval shortening. Br J Pharmacol. 2010;159(1):70-6.
5.4-47	厚生労働省難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究班 「ITP診断参照ガイド」作成委員会．成人免疫性血小板減少症診断参照ガイド2023年版．臨床血液．2023;64(10):1245-57.
5.4-48	厚生労働省難治性疾患政策研究事業　血液凝固異常症等に関する研究班 「ITP 治療の参照ガイド」作成委員会．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．臨床血液．2019;60(8):877-96.
5.4-49	Mingot-Castellano ME, Bastida JM, Caballero-Navarro G, Entrena Ureña L, González-López TJ, González-Porras JR, et al. Novel Therapies to Address Unmet Needs in ITP. Pharmaceuticals (Basel). 2022;15(7):779.
5.4-50	Montillo M, O'Brien S, Tedeschi A, Byrd JC, Dearden C, Gill D, et al. Ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients with autoimmune cytopenias in the RESONATE study. Blood Cancer J. 2017;7(2):e524.
5.4-51	Morgan PE, Pattison DI, Talib J, Summers FA, Harmer JA, Celermajer DS, et al. High plasma thiocyanate levels in smokers are a key determinant of thiol oxidation induced by myeloperoxidase. Free Radic Biol Med. 2011;51(9):1815-22.
5.4-52	Neunert C, Noroozi N, Norman G, Buchanan GR, Goy J, Nazi I, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. J Thromb Haemost. 2015;13(3):457-64.
5.4-53	Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(23):3829-66.
5.4-54	Newton JL, Reese JA, Watson SI, Vesely SK, Bolton-Maggs PH, George JN, et al. Fatigue in adult patients with primary immune thrombocytopenia. Eur J Haematol. 2011;86(5):420-9.
5.4-55	Nørgaard M, Jensen AØ, Engebjerg MC, Farkas DK, Thomsen RW, Cha S, et al. Long-term clinical outcomes of patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. Blood. 2011;117(13):3514-20.
5.4-56	Owens TD, Brameld KA, Verner EJ, Ton T, Li X, Zhu J, et al. Discovery of Reversible Covalent Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors PRN473 and PRN1008 (Rilzabrutinib). J Med Chem. 2022;65(7):5300-16.

5.4-57	Peerschke EI, Andemariam B, Yin W, Bussel JB. Complement Activation on Platelets Correlates with a Decrease in Circulating Immature Platelets in Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura. Br J Haematol. 2010;148(4):638-45.
5.4-58	Pogna EA, Middleton S, Nazir J, Ralph L, Wilson K, Jurczak W. Characterization and treatment of immune thrombocytopenia in Europe: a qualitative observational study. Hematology. 2021;26(1):860-9.
5.4-59	Proskuriakova E, Shrestha DB, Jasaraj R, Reddy VK, Shtembari J, Raut A, et al. Cardiovascular Adverse Events Associated With Second-generation Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Ther. 2024;46(2):134-45.
5.4-60	Qiao J, Liu Y, Li X, Xia Y, Wu Y, Li D, et al. Elevated expression of NLRP3 in patients with immune thrombocytopenia. Immunol Res. 2016;64(2):431-7.
5.4-61	Reis ES, Mastellos DC, Hajishengallis G, Lambris JD. New insights into the immune functions of complement. Nat Rev Immunol. 2019;19(8):503-16.
5.4-62	Rip J, Van Der Ploeg EK, Hendriks RW, Corneth OBJ. The Role of Bruton's Tyrosine Kinase in Immune Cell Signaling and Systemic Autoimmunity. Crit Rev Immunol. 2018;38(1):17-62.
5.4-63	Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. 2009;113(11):2386-93.
5.4-64	Rogers KA, Ruppert AS, Bingman A, Andritsos LA, Awan FT, Blum KA, et al. Incidence and description of autoimmune cytopenias during treatment with ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia. Leukemia. 2016;30(2):346-50.
5.4-65	Rozkiewicz D, Hermanowicz JM, Kwiatkowska I, Krupa A, Pawlak D. Bruton’s Tyrosine Kinase Inhibitors (BTKIs): Review of Preclinical Studies and Evaluation of Clinical Trials. Molecules. 2023;28(5):2400.
5.4-66	Saleh MN, Fisher M, Grotzinger KM. Analysis of the impact and burden of illness of adult chronic ITP in the US. Curr Med Res Opin. 2009;25(12):2961-9.
5.4-67	Schulz V, Bonn R, Kindler J. Kinetics of Elimination of Thiocyanate in 7 Healthy Subjects and in 8 Subjects with Renal Failure. Klin Wochenschr. 1979;57(5):243-7.
5.4-68	Schulz V. Clinical pharmacokinetics of nitroprusside, cyanide, thiosulphate and thiocyanate. Clin Pharmacokinet. 1984;9(3):239-51.

5.4-69	Sideras P, Smith CI. Molecular and cellular aspects of X-linked agammaglobulinemia. Adv Immunol. 1995;59:135-223.
5.4-70	Singh A, Uzun G, Bakchoul T. Primary Immune Thrombocytopenia: Novel Insights into Pathophysiology and Disease Management. J Clin Med. 2021;10(4):789.
5.4-71	Smith PF, Krishnarajah J, Nunn PA, Hill RJ, Karr D, Tam D, et al. A phase I trial of PRN1008, a novel reversible covalent inhibitor of Bruton's tyrosine kinase, in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 2017;83(11):2367-76.
5.4-72	Song AB, Goodarzi K, Karp Leaf R, Kuter DJ, Al-Samkari H. Thrombopoietin level predicts response to treatment with romiplostim in chemotherapy-induced thrombocytopenia. Am J Hematol. 2021;96(12):1563-8.
5.4-73	Terrell DR, Beebe LA, Neas BR, Vesely SK, Segal JB, George JN. Prevalence of primary immune thrombocytopenia in Oklahoma. Am J Hematol. 2012;87(9):848-52.
5.4-74	Terrell DR, Neunert CE, Cooper N, Heitink-Pollé KM, Kruse C, Imbach P, et al. Immune Thrombocytopenia (ITP): Current Limitations in Patient Management. Medicina 2020;56(12):667.
5.4-75	Tobias A, Ballard BD, Mohiuddin SS. Physiology, Water Balance. [Updated 2022 Oct 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. [cited 2025 Feb 3]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541059/
5.4-76	Tomiyama Y, Miyakawa Y, Okamoto S, Katsutani S, Kimura A, Okoshi Y, et al. A lower starting dose of eltrombopag is efficacious in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia. J Thromb Haemost. 2012;10(5):799-806.
5.4-77	Trotter P, Hill QA. Immune thrombocytopenia: improving quality of life and patient outcomes. Patient Relat Outcome Meas. 2018;9:369-84.
5.4-78	von Hundelshausen P, Siess W. Bleeding by Bruton Tyrosine Kinase-Inhibitors: Dependency on Drug Type and Disease. Cancers (Basel). 2021;13(5):1103.
5.4-79	Weber ANR, Bittner Z, Liu X, Dang TM, Radsak MP, Brunner C. Bruton's Tyrosine Kinase: An Emerging Key Player in Innate Immunity. Front Immunol. 2017;8:1454.
5.4-80	Weber ANR, Bittner ZA, Shankar S, Liu X, Chang TH, Jin T, et al. Recent insights into the regulatory networks of NLRP3 inflammasome activation. J Cell Sci. 2020;133(23):jcs248344.

5.4-81	Weycker D, Hanau A, Hatfield M, Wu H, Sharma A, Bensink ME, et al. Primary immune thrombocytopenia in US clinical practice: incidence and healthcare burden in first 12 months following diagnosis. J Med Econ. 2020;23(2):184-92.
5.4-82	Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, Salama A, Portella MSO, Burgess P, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. Blood. 2017;130(23):2527-36.
5.4-83	Yang R, Hou M, Li J, Jin J, Huang M, Yu Z, et al. Effect of Eltrombopag on Platelet Response and Safety Results in Chinese Adults with Chronic ITP-Primary Result of a Phase III Study. Blood. 2014;124(21):1464.
5.4-84	Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). J Clin Med. 2017;6(2):16.

添付すべき資料がない項目リスト

第2部　CTDの概要（サマリー）

CTD番号・項目名
2.3.A　品質に関する概括資料 - その他
2.3.R　品質に関する概括資料 - 各局の要求資料

第3部　品質に関する文書

CTD番号・項目名
3.2.A　その他
3.2.R　各極の要求資料
3.3.　参考文献

第4部　非臨床試験報告書

CTD番号・項目名
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.3.4.3 その他の試験
4.2.3.6 局所刺激性試験
4.2.3.7.1 抗原性試験
4.2.3.7.2 免疫毒性試験
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4 依存性試験
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

第5部　臨床試験報告書

CTD番号・項目名
5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書