サノフィ株式会社

リルザブルチニブ

CTD 第二部－臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価（ITP）

Total number of pages: 132

目　　次

2.5 臨床に関する概括評価（ITP） 1

目　　次 2

表　目　次 7

図　目　次 9

略号と用語の定義 10

1　　製品開発の根拠 12

1.1　　申請適応 12

1.2　　背景及び根拠 12

1.2.1　　免疫性血小板減少症治療の根拠 12
1.2.1.1　疾患による負担 12
1.2.1.2　病態生理学 13
1.2.1.3　治療 13
1.2.1.4　薬理学的分類及び作用機序 14
1.2.1.5　臨床開発計画 15

1.2.2　　規制当局との対面助言等の経緯 22

2　　生物薬剤学に関する概括評価 23

3　　臨床薬理に関する概括評価 25

3.1　　薬物動態 25

3.1.1　　吸収・分布・代謝・排泄（ADME） 25

3.1.2　　内因性要因 26

3.1.3　　外因性要因 27

3.2　　薬力学 29

3.2.1　　BTK 占有率 29

3.2.2　　心拍数で補正した QT 間隔に及ぼす影響 29

3.2.3　　免疫性血小板減少症患者におけるその他のバイオマーカー 30

3.3 薬物動態／薬力学の関係 31

3.4 薬物動態及び薬力学に関する結論 32

4 有効性の概括評価 34

4.1 緒言 34

4.2 試験デザイン及び方法 34

4.2.1 試験デザイン 35
4.2.1.1 PRN1008-018 試験（ピボタル試験） 35
4.2.1.2 PRN1008-010 試験 37

4.2.2 有効性評価項目 38
4.2.2.1 PRN1008-018 試験 38
4.2.2.2 PRN1008-010 試験 41

4.2.3 統計学的考察 42
4.2.3.1 PRN1008-018 試験 42
4.2.3.2 PRN1008-010 試験 44

4.2.4 臨床アウトカム評価 45

4.3 海外臨床データの外挿 45

4.4 有効性の結果 45

4.4.1 解析対象 46
4.4.1.1 PRN1008-018 試験 46
4.4.1.2 PRN1008-010 試験 48

4.4.2 PRN1008-018 試験における有効性の結果 50
4.4.2.1 二重盲検期間 50
4.4.2.2 探索的評価項目（非盲検期間） 57

4.4.3 PRN1008-010 試験における有効性の結果 63
4.4.3.1 主要評価項目 63
4.4.3.2 副次評価項目及びその他の有効性評価項目 63

4.4.4 試験間の反応の一貫性 65

4.5 部分集団及び特別な状況下における有効性 66

4.5.1 人口統計学及び疾患 66
4.5.1.1 サブグループ解析 66
4.5.1.2 母集団薬物動態モデリング 76

4.5.2 薬物相互作用 76

4.6 有効性と投与量／投与方法／投与期間との関連性 77

4.7 有効性に関する考察及び結論 77

5 安全性の概括評価 80

5.1 緒言 80

5.2 試験対象集団及び併合の定義 80

5.3 試験における曝露状況 81

5.3.1 PRN1008-018 試験 81

5.3.1.1 二重盲検期間 81

5.3.1.2 非盲検期間及び長期継続投与期間 82

5.3.2 ITP rilzabrutinib pool 83

5.4 試験における有害事象 83

5.4.1 治験薬投与下で発現した有害事象 83

5.4.1.1 PRN1008-018 試験 83

5.4.1.2 ITP rilzabrutinib pool 86

5.4.2 比較的多く認められた治験薬投与下で発現した有害事象 86

5.4.2.1 PRN1008-018 試験 86

5.4.2.2 ITP rilzabrutinib pool 88

5.4.3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 88

5.4.3.1 PRN1008-018 試験 88

5.4.3.2 ITP rilzabrutinib pool 89

5.4.4 その他の有害事象 90

5.4.4.1 特に注目すべき有害事象 90

5.4.4.2 その他の重要な注目すべき有害事象 95

5.4.4.3 BTK 阻害剤に関連する影響 96

5.5 死亡 99

5.6 重篤な有害事象 99

5.6.1 PRN1008-018 試験 99

5.6.1.1 二重盲検期間 99

5.6.1.2 非盲検期間及び長期継続投与期間 101

5.6.2 ITP rilzabrutinib pool 101

5.6.3 治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象 101

5.7 有害事象による中止 102
5.7.1 PRN1008-018 試験 102
5.7.1.1 二重盲検期間 102
5.7.1.2 非盲検期間及び長期継続投与期間 102
5.7.2 ITP rilzabrutinib pool 102
5.8 臨床検査データ 103
5.8.1 血液学的検査 103
5.8.1.1 PRN1008-018 試験 103
5.8.1.2 非盲検期間及び長期継続投与期間 104
5.8.1.3 ITP rilzabrutinib pool 104
5.8.2 血液生化学検査 105
5.8.2.1 PRN1008-018 試験 105
5.8.2.2 非盲検期間及び長期継続投与期間 106
5.8.2.3 ITP rilzabrutinib pool 107
5.9 部分集団及び特別な状況下における安全性 107
5.9.1 人口統計学及び疾患 107
5.9.1.1 日本人集団における安全性 107
5.9.2 薬物相互作用 116
5.10 安全性と投与量／投与方法／投与期間との関連性 116
5.11 過量投与 116
5.12 依存性又は薬物乱用 116
5.13 離脱症状及び反跳現象 117
5.13.1 血小板数の反跳現象 117
5.14 市販後の使用経験 120
5.15 安全性に関する考察及び結論 120
5.15.1 副作用 120
5.15.2 安全性の結論 120
6 ベネフィットとリスクに関する結論 123
6.1 治療の背景 123
6.1.1 疾患又は症状 123

6.1.2 現行の治療 123
6.1.3 主要な臨床試験 124
6.2 ベネフィット 124
6.3 リスク 125
6.3.1 重要な潜在的リスク 125
6.3.1.1 重篤な感染症 125
6.3.1.2 肝酵素上昇 126
6.3.1.3 ぶどう膜炎 126
6.4 ベネフィット・リスク評価 126
7 参考文献 128

表 目 次

表 1 - リルザブルチニブの臨床試験 16

表 2 - Study PRN1008-018 objectives and endpoints 38

表 3 - Summary of Primary estimand for primary endpoint 43

表 4 - Participant disposition in Study PRN1008-018 - Adult OL population 47

表 5 - Summary of the primary and key secondary efficacy endpoints in the statistical hierarchical testing procedure in Study PRN1008-018 - Adult ITT population 50

表 6 - Durable platelet response during the 28-week open-label treatment period in Study PRN1008-018 - Adult OL population 58

表 7 - Platelet response by durable response status during the double-blind treatment period and by treatment group in Study PRN1008-018 - Adult ITT population 59

表 8 - Durable platelet response during the 24-week double-blind treatment period in Study PRN1008-018 - Primary estimand - Adult ITT population (Subgroup analysis for Japanese) 69

表 9 - Platelet response by durable response status during the double-blind treatment period and by treatment group in Study PRN1008-018 - adult ITT population (Subgroup analysis for Japanese) 73

表 10 - Extent of exposure to investigational medicinal product during the 24-week double-blind treatment period in Study PRN1008-018 - Adult safety population 81

表 11 - Extent of exposure to investigational medicinal product during the 28-week open-label treatment period in Study PRN1008-018 - Adult OL population 82

表 12 - Overview of adverse event profile: Treatment emergent adverse events during the double-blind treatment emergent period in Study PRN1008-018 - Adult safety population 84

表 13 - Overview of adverse event profile: Treatment emergent adverse events during the open-label treatment emergent period in Study PRN1008-018 - Adult OL population 85

表 14 - Number (%) of participants with common TEAEs (preferred term >=5% in any group) by primary SOC and PT during the double-blind treatment emergent period in Study PRN1008-018 - Adult safety population 87

表 15 - Number (%) of participants experiencing at least one treatment emergent AESI by PT during the double-blind treatment emergent period in Study PRN1008-018 - Adult safety population 90

表 16 - Number (%) of participants with treatment emergent SAE(s) and related SAE(s) by primary SOC and PT during the double-blind treatment emergent period in Study PRN1008-018 - Adult safety population 100

表 17 - Extent of exposure to investigational medicinal product during the 24-week double-blind treatment period in Study PRN1008-018 - Adult Safety population (Subgroup analysis for Japanese) 107

表 18 - Overview of adverse event profile: Treatment emergent adverse events during the double-blind treatment emergent period in Study PRN1008-018 - Adult safety population (Subgroup analysis for Japanese)..... 108

表 19 - Number (%) of participants with TEAE(s) and related TEAE(s) by primary SOC and PT during the double-blind treatment emergent period in Study PRN1008-018 - Adult safety population (Subgroup analysis for Japanese) 109

表 20 - Overview of adverse event profile: Treatment emergent adverse events during the open-label treatment emergent period in Study PRN1008-018 - Adult OL population (Subgroup analysis for Japanese)111

表 21 - Overview of adverse event profile: Treatment emergent adverse events during the long-term extension treatment emergent period in Study PRN1008-018 - Adult LTE population (Subgroup analysis for Japanese)..... 112

表 22 - Number (%) of participants with TEAE(s) and related TEAE(s) by primary SOC and PT during the open-label treatment emergent period in Study PRN1008-018 - Adult OL population (Subgroup analysis for Japanese)..... 113

表 23 - Number (%) of participants with TEAE(s) and related TEAE(s) by primary SOC and PT during the long-term extension treatment emergent period in Study PRN1008-018 - Adult LTE population (Subgroup analysis for Japanese) 115

表 24 - Change of platelets from the last on-treatment value to the last on-study value in Study PRN1008-018 - Adult participants who discontinued or completed the double-blind period and did not enter the open-label period 118

表 25 - Change of platelets from the last on-treatment value to the last on-study value in Study PRN1008-018 - Adult participants who discontinued or completed the open-label period and did not enter the long-term extension period..... 119

表 26 - Change of platelets from the last on-treatment value to the last on-study value in Study PRN1008-018 - Adult participants who discontinued or completed study during the long-term extension period..... 119

図　目　次

図 1 - PRN1008-018 Study design flow chart 36

図 2 - Decision tree for assessing response at Week 13 37

図 3 - Plot of median platelet count by visit and by durable platelet response status during the 24 week double-blind treatment period in Study PRN1008-018 - Adult ITT population 52

図 4 - Kaplan-Meier plot of time to 1st platelet count >=50,000/µL OR >=30,000/µL & doubled from baseline during the 24-week double-blind period in Study PRN1008-018 - Primary estimand - Adult ITT population 55

図 5 - Plot of median platelet count by visit and by DB and OL durable platelet response status during the 28 week open-label treatment period in Study PRN1008-018 - Adult OL population 60

図 6 - Plot of median platelet count by visit during the long-term extension treatment period in Study PRN1008-018 - Adult LTE population 61

図 7 - Forest plot of subgroup analysis of durable platelet response during the 24-week double-blind treatment period in Study PRN1008-018 - Adult ITT population 67

図 8 - Plot of median platelet count by visit and by durable platelet response status during the 24-week double-blind treatment period in Study PRN1008-018 - Adult ITT population (Subgroup analysis for Japanese) 70

図 9 - Spaghetti plot of platelet count during the 28-week open-label treatment period in Study PRN1008-018 - Adult OL population (Subgroup analysis for Japanese) 74

図 10 - Plot of median platelet count by visit during the long-term extension treatment period in Study PRN1008-018 - Adult LTE population (Subgroup analysis for Japanese) 74

図 11 - Spaghetti plot of platelet count during the long-term extension treatment period in Study PRN1008-018 - Adult LTE population (Subgroup analysis for Japanese) 75

図 12 - e-DISH-like plot during the entire treatment emergent period cumulatively in Study PRN1008-018 - Adult rilzabrutinib safety population 94

略号と用語の定義

AE:	adverse event／有害事象
AESI:	adverse event of special interest／特に注目すべき有害事象
ALP:	alkaline phosphatase／アルカリホスファターゼ
ALT:	alanine aminotransferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST:	aspartate aminotransferase／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC:	area under the plasma concentration versus time curve／血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{24,ss}$:	area under the plasma concentration versus time curve from time zero to 24 hours at steady state／定常状態における投与開始（時間 0）から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP:	breast cancer resistance protein
BID:	twice daily／1 日 2 回
BTK:	Bruton's tyrosine kinase／ブルトン型チロシンキナーゼ
CD:	cluster of differentiation／分化抗原群
CI:	confidence interval／信頼区間
CLCr:	creatinine clearance／クレアチニンクリアランス
C_{max}:	maximum plasma concentration／最高血漿中濃度
CS:	corticosteroid／コルチコステロイド
CSR:	clinical study report／治験総括報告書
CV:	coefficient of variation／変動係数
CYP:	cytochrome P450／シトクロム P450
DB:	double blind／二重盲検
EEA:	European Economic Area／欧州経済領域
EOS:	end of study／試験終了時
EOT:	end of treatment／投与終了時
EU:	European Union／欧州連合
FIH:	first-in-human／ヒト初回投与
GP:	glycoprotein／糖タンパク質
HLT:	high level term／高位語
HRQOL:	health related quality of life／健康関連の生活の質
IBLS:	Idiopathic Thrombocytopenic Purpura Bleeding Scale／ITP 出血スケール
Ig:	immunoglobulin／免疫グロブリン
IR:	immediate release／即放
ITP:	immune thrombocytopenia／免疫性血小板減少症
ITP-PAQ:	Immune Thrombocytopenia-Patient Assessment Questionnaire
ITT:	intent-to-treat
IV:	intravenous／静脈内
IVIg:	intravenous immunoglobulin／免疫グロブリン静注療法

LBA:	ligand binding assay／リガンド結合法
LLN:	lower limit of normal／基準範囲下限
LTE:	long term extension／長期継続投与
MATE:	multidrug and toxin extrusion
MedDRA:	Medical Dictionary for Regulatory Activities／国際医薬用語集
NLRP3:	NLR family pyrin domain-containing protein 3
OATP:	organic anion transporter polypeptide
OCT:	organic cation transporter
OL:	open label／非盲検
PBMC:	peripheral blood mononuclear cells／末梢血単核細胞
PBPK:	physiologically based pharmacokinetic／生理学的薬物速度論
PCSA:	potentially clinically significant abnormality
PD:	pharmacodynamic／薬力学
P-gp:	P-glycoprotein／P-糖タンパク質
PK:	pharmacokinetic(s)／薬物動態
PT:	preferred term／基本語
QD:	once daily／1 日 1 回
QOL:	quality of life／生活の質
QTc:	QT interval corrected for heart rate／心拍数で補正した QT 間隔
QTcF:	QT interval corrected with Fridericia's formula／Fridericia 補正 QT 間隔
SAE:	serious adverse event／重篤な有害事象
SD:	standard deviation／標準偏差
SE:	standard error／標準誤差
SMQ:	standardized MedDRA query／MedDRA 標準検索式
SOC:	system organ class／器官別大分類
SUSAR:	suspected unexpected serious adverse reaction／予測できない重篤な副作用の疑い
Syk:	spleen tyrosine kinase／脾臓チロシンキナーゼ
TEAE:	treatment-emergent adverse event／治験薬投与下で発現した有害事象
t_{max}:	time to reach maximum plasma concentration／最高血漿中濃度到達時間
TPO:	thrombopoietin／トロンボポエチン
TPO-RA:	Thrombopoietin Receptor Agonists／トロンボポエチン受容体アゴニスト
ULN:	upper limit of normal／基準範囲上限

1　製品開発の根拠

1.1　申請適応

リルザブルチニブ（PRN1008/SAR444671）は、以下の患者に対する治療を目的としたブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害剤である。

- 既存治療に対して効果不十分若しくは不耐容であった持続性又は慢性の免疫性血小板減少症（ITP）の成人患者（米国及び日本）
- 他の治療に抵抗性を示した ITP の成人患者（EU 及び英国）

1.2　背景及び根拠

1.2.1　免疫性血小板減少症治療の根拠

1.2.1.1　疾患による負担

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(1)(2)。近年のデンマークの研究によると、ITP の有病率は、2000 年には 100,000 人当たり 25 人であったものが、2015 年には 100,000 人当たり 60 人と、時間の経過とともに増加していることが報告されている(3)。慢性 ITP の有病率は 100,000 人当たり 10～23.6 人である(4)(5)(6)。ITP の年間発症率は 100,000 人当たり 6.1 人である(7)(3)。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(8)。

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(9)(10)(11)。典型的な症状には、軽度又は重度の紫斑に加えて倦怠感が含まれる。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。ITP 世界影響調査（I-WISH）では、13 か国において、ITP 患者 1,507 名及び ITP 患者を治療する医師 472 名から QOL 関連の情報を収集した。患者は、ITP によるエネルギーレベルの低下（85%）、運動能力の低下（77%）、及び日常生活を遂行する能力の制限（75%）を報告した。ほとんど（80%）の医師は ITP の症状が患者の健康関連の生活の質（HRQOL）を低下させたと報告し、66%の医師は ITP 関連の倦怠感による HRQOL の大幅な低下を指摘した。調査対象となった患者の約半数（49%）は、労働時間を減らしたか、減らすことを真剣に検討していた(12)。成人の ITP 患者は、認知障害、並びに記憶力及び集中力の困難も経験し、これらによって複雑な日常生活の遂行並びに教育及び仕事への参加能力が低下する(13)(14)。

継続的な治療が必要な又は現在の治療に不応の症状を有する持続性及び慢性の血小板減少症の患者では、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している(15)(16)。成人の慢

性血小板減少症患者は、最大 10%の出血又は大出血のリスクを有し、これらのリスクは年齢とともに増加する。また、頭蓋内出血が患者の約 1%～2%で報告されている(9)(15)(17)。さらに、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(13)(18)(19)。

1.2.1.2 病態生理学

ITP の基本的な病態生理は複雑であり、表面抗原（例えば、糖タンパク質［GP］IIb/IIIA［インテグリン αIIb/β3］、GPIa/IIa 及び／又は GPIb/IX/V）を標的とする病原性の抗血小板免疫グロブリン（Ig）G 自己抗体が含まれる(20)(21)(22)。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により、マクロファージ上の Fcγ受容体への自己抗体の結合を介した血小板貪食、肝臓クッパー細胞上の C-type lectin domain family 4 member F（CLEC4F）による血小板クリアランス、膜侵襲複合体による血小板溶解及び／又は古典的経路を介した補体活性化による貪食、T 細胞を介した細胞傷害、及び／又は巨核球生存率の低下が起こる(21)(22)(23)(24)(25)。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。

BTK は、骨髄由来の造血幹細胞及びその他の造血系細胞（T 細胞、ナチュラルキラー細胞及び形質細胞を除く）を含む B 細胞系細胞で発現している(26)(27)。BTK が B 細胞の分化及び発達、抗体産生、並びに Fcγ 受容体を介したシグナル伝達経路における役割をもつこと、また、重要な自然炎症機構である NLR family pyrin domain-containing protein 3（NLRP3）インフラマソームを BTK が直接制御することから、BTK は免疫介在性疾患における重要な治療標的である(28)(29)(30)。

1.2.1.3 治療

ITP の治療目標としては、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（AE）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(31)(32)(33)。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(31)。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。

推奨される第 2 選択治療には、リツキシマブ、トロンボポエチン受容体アゴニスト（TPO-RA）及び脾臓摘出術が含まれる。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。ランダム化臨床試験において、リツキシマブ及び TPO-RA の初回治療により 60%を超える奏効率を示したが、高い割合の患者が様々な治療期間の後に再発した。また、感染症、血栓塞栓症及びその他の重度の副作用が利用可能な治療に関連して発現することが報告されている(33)(34)(35)(36)(37)(38)(39)(40)(41)(42)(43)。ITP を適応症としてホスタマチニブが承認されている。ITP 患者における調整した持続的奏効率のホスタマチニブ群のプラセボ群に対する差は 15%と報告されている(44)(45)(46)。

日本では、ITP を適応症としてエフガルチギモドも承認されている。ITP 患者における調整した持続的奏効率のエフガルチギモド群のプラセボ群に対する差は 16.0%と報告されている(47)。

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いる。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。

1.2.1.4 薬理学的分類及び作用機序

リルザブルチニブなどの BTK 阻害剤は、自己免疫性の炎症に関与する複数の経路及び細胞種を標的とする可能性がある。これには、B 細胞受容体を介した B 細胞経路、単球及びマクロファージからの Fcγ 受容体を介したサイトカイン放出、並びにメディエーター放出が含まれる。ITP に関しては、自己抗体を介した血小板破壊中に Fcγ 受容体上の免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ（ITAM）がリン酸化されると、脾臓チロシンキナーゼ（Syk）が補充され、血小板貪食に必要な Rac 及び Rho の BTK 活性化を含む下流シグナル伝達経路が活性化される(48)。BTK 阻害は、Fcγ 受容体を介したマクロファージ機能を低下させ、自己抗体の産生を減少させる可能性がある。

免疫介在性の血小板破壊及び血小板産生障害に加えて、活動性 ITP 患者では、（寛解期又は非 ITP の対照被験者と比較して）NLRP3 インフラマソーム、ASC 及び血漿 IL-18 レベルの有意に高い発現、カスパーゼ-1 活性の亢進、並びに内皮細胞の活性化マーカー及び好中球細胞外トラップ形成のマーカーの増加がみられる(49)(50)。血小板数とは無関係に、ITP 関連の炎症状態の亢進は、内因性の凝固性亢進及び下流の HRQOL 効果（例：倦怠感）の増加に寄与する可能性がある(50)(51)。また、BTK は NLRP3 インフラマソームの直接的な調節因子である(30)。したがって、BTK 阻害は、ITP 患者において、血小板数の増加を超えた治療効果をもたらす可能性がある。

自己免疫性血球減少症患者における BTK 阻害の役割を支持する予備的なエビデンスがある。これらの報告によると、慢性リンパ性白血病（CLL）患者に対してイブルチニブ（BTK／上皮成長因子受容体／インターロイキン-2 誘導性 T 細胞キナーゼ阻害剤）による治療開始後、重度の自己免疫性溶血性貧血及びそれに続く ITP が消失した(52)(53)。

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 BTK 阻害剤である。本薬は、（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(54)(55)(21)。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［FIH］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(55)(56)(57)。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(55)(58)。

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(57)(54)。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(57)(54)(59)。

1.2.1.5 臨床開発計画

リルザブルチニブの臨床開発は[redacted]年に開始され、最初の試験は健康被験者を対象としたリルザブルチニブの液剤とプラセボを比較するFIH試験（用量漸増反復投与［MAD］試験／用量漸増単回投与［SAD］試験）であった。本治験では、リルザブルチニブ300～600 mgの用量範囲で薬物動態（PK）がおおむね用量比例性を示し、投与した用量における妥当な忍容性が確認された。次に実施した健康被験者を対象とした第1相試験では、最終製剤として即放（IR）錠を選択できるように様々な製剤を評価し、また、PK及び吸収・分布・代謝・排泄（ADME）プロファイル、食事の影響、並びにリルザブルチニブの薬物相互作用の可能性を確認した。2018年に開始された第1/2相PRN1008-010試験（DFI17124）パートAでは、ITP患者における初期の有効性が示され、PRN1008-010試験パートB及び本申請におけるピボタル試験である第3相PRN1008-018試験（EFC17093）に進むための至適用量が示された。PRN1008-018試験では、持続性又は慢性ITP患者を対象に、リルザブルチニブIR錠400 mgを1日2回（BID）投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較評価した。

日本人のデータについては、ピボタル試験である第3相PRN1008-018試験（EFC17093）に日本人ITP患者9名、PRN1008-023試験（PKM17089）に日本人健康被験者11名が組み入れられた。

本Moduleには、ITP患者を対象とした進行中のピボタル試験である第3相PRN1008-018試験（成人集団）の2024年3月14日（二重盲検［DB］期間完了時）及び2024年10月15日の（非盲検［OL］期間完了時）のデータカットオフ日での結果を示した。さらに、進行中の第1/2相PRN1008-010試験（パートA及びB）の2024年3月14日のデータカットオフ日での結果（完了した主要投与期間及び進行中の長期継続投与［LTE］期間）及び完了した第1相試験13試験の結果が含まれている。関連する治験デザインを表1に示す。

表 1 - リルザブルチニブの臨床試験

治験番号／剤形／データカットオフ時点（2024 年 10 月 15 日）での試験の状況	治験デザイン	対象／被験者数	主要目的	用量
ITP 患者を対象とした試験				
PRN1008-018（EFC17093）（第 3 相） IR 錠 24 週間の DB 期間（成人）：完了、 24 週間の DB 期間（小児）：進行中、 OL 期間（成人）：完了、 OL 期間（小児）：進行中、 LTE 期間：進行中	持続性又は慢性の ITP を有する成人及び青年患者を対象としたリルザブルチニブ経口投与の有効性及び安全性を評価する非盲検継続投与を伴う、第 3 相、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	ITP 患者 成人：202 名（リルザブルチニブ：133 名、プラセボ：69 名） （日本人被験者：リルザブルチニブ：8 名、プラセボ：1 名）	持続性又は慢性の ITP 患者を対象に、24 週間の DB 期間のうち最後の 12 週間におけるレスキュー治療未実施での血小板反応の持続性に基づき、プラセボと比較したリルザブルチニブの有効性を実証する。	400 mg 又はプラセボを 1 日 2 回

治験番号／剤形／データカットオフ時点（2024 年 10 月 15 日）での試験の状況	治験デザイン	対象／被験者数	主要目的	用量
PRN1008-010 （DFI17124） （第 1/2 相） IR 錠 パート A 及び B：完了、 LTE 期間：進行中	再発性 ITP 患者を対象とした経口 BTK 阻害剤の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、第 1/2 相試験	ITP 患者 パート A：60 名 パート B：26 名 LTE 期間： パート A：16 名、 パート B：11 名	パート A：再発／難治性 ITP 患者における 4 用量レベルまでのリルザブルチニブの臨床活性を評価する。また、ITP 患者を対象としたリルザブルチニブの今後の試験で使用する用法・用量の候補を特定する。 パート B：再発又は前治療で効果不十分であった ITP 患者において、選択された用量であるリルザブルチニブ 400 mg 1 日 2 回の臨床活性及び反応の持続性を更に評価する。	パート A：200 mg 1 日 1 回（9 名、開始用量）、400 mg 1 日 1 回（1 名、開始用量）、600 mg/day（300 mg 1 日 2 回、5 名、開始用量）、800 mg/day（400 mg 1 日 2 回、45 名、開始用量） パート B：400 mg 1 日 2 回（26 名） LTE 期間：400 mg 1 日 2 回（パート A 及び B：27 名）
第 1 相試験				
PRN1008-001 （TDU17293） （第 1 相） 液剤 完了	リルザブルチニブを経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する第 1 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験	健康被験者 SAD： リルザブルチニブ：30 名、プラセボ：10 名 MAD： リルザブルチニブ：32 名、プラセボ：8 名	健康成人被験者にリルザブルチニブを単回及び反復経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。	SAD：50、150、300、600、1200 mg の単回投与（各コホートでリルザブルチニブ 6 名、プラセボ 2 名） MAD：300 mg 及び 600 mg 1 日 1 回、300 mg 及び 450 mg 1 日 2 回 10 日間（各コホートでリルザブルチニブ 8 名、プラセボ 2 名）
PRN1008-002 （INT17284） （第 1 相） 液剤 完了	健康成人を対象としたリルザブルチニブが CYP3A4 の基質であるミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を評価する第 1 相、単一施設、非盲検、固定順序試験	健康被験者 12 名	健康被験者にリルザブルチニブを単回経口投与したときの CYP3A4 の基質であるミダゾラム単回投与の PK に及ぼす影響を評価する。	600 mg 単回投与

治験番号／ 剤形／ データカットオフ時点（2024 年 10 月 15 日）での試験の状況	治験デザイン	対象／被験者数	主要目的	用量
PRN1008-004 （PKM17285） （第 1 相） 液剤及びカプセル剤 完了	男性及び女性の健康被験者を対象としたリルザブルチニブの薬物動態を評価する非盲検、単一施設、第 1 相試験	健康被験者 12 名	リルザブルチニブを液剤及びカプセル製剤として空腹時に単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する。	300 mg 単回投与
PRN1008-006 （PKM17286） （第 1 相） 液剤及び IR 錠 完了	健康被験者を対象としたリルザブルチニブの相対的バイオアベイラビリティ並びに食事及びエソメプラゾールがリルザブルチニブの薬物動態に及ぼす影響	健康被験者 12 名	リルザブルチニブを液剤及び錠剤として空腹時に投与したときの相対的バイオアベイラビリティを比較評価する。 リルザブルチニブ錠剤の PK に対する食事及びエソメプラゾールの影響を評価する。	300 mg 単回投与
PRN1008-008 （PKM17289） （第 1 相） IR 錠及び DR 錠 完了	リルザブルチニブの 2 種類の錠剤処方の安全性及び薬物動態を評価する第 1 相、単一施設、非盲検試験	健康被験者 16 名	リルザブルチニブを IR 錠及び DR 錠として空腹時に単回経口投与したときの相対的経口バイオアベイラビリティを評価する。 DR 錠剤の単回経口投与時の PK に対する食事の影響を評価する。	DR 錠 200 mg 単回投与、DR 錠又は IR 錠 400 mg 単回投与
PRN1008-011 （INT17290） （第 1 相） IR 錠 完了	健康被験者を対象としたリルザブルチニブの 2 種類の錠剤の相対的バイオアベイラビリティ、リルザブルチニブがミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響、及びファモチジンがリルザブルチニブの薬物動態に及ぼす影響を検討する第 1 相試験	健康被験者 14 名	リルザブルチニブの 2 種類の錠剤の相対的バイオアベイラビリティを比較評価する。 リルザブルチニブがミダゾラムの経口投与時の PK に及ぼす影響並びにファモチジンがリルザブルチニブの PK に及ぼす影響を評価する。	400 mg 単回投与

治験番号／剤形／データカットオフ時点（2024 年 10 月 15 日）での試験の状況	治験デザイン	対象／被験者数	主要目的	用量
PRN1008-014 （PKM17291） （第 1 相） IR 錠 完了	健康被験者を対象としたリトナビルがリルザブルチニブの薬物動態に及ぼす影響、並びにプラセボ及びモキシフロキサシンとの比較によりリルザブルチニブが QTc 間隔に及ぼす影響を評価する 2 パート試験	健康被験者 パート A：12 名 パート B： 39 名（うち 37 名：少なくとも 1 回治験薬投与）	健康被験者を対象にリトナビルがリルザブルチニブの PK に及ぼす影響を評価する。 リルザブルチニブが QTc に及ぼす影響をプラセボ及びモキシフロキサシンと比較評価する。	パート A : 100 mg、1200 mg 単回投与 パート B : 400 mg 単回投与
PRN1008-015 （POP17292） （第 1 相） パート 1 : 注射剤／IR 錠、パート 2：液剤 完了	健康男性被験者を対象とした[^{14}C]-リルザブルチニブの吸収、代謝、排泄及び絶対的バイオアベイラビリティを検討する 2 パートの第 1 相、非盲検試験	健康被験者 パート 1：8 名 パート 2a：7 名 パート 2b：3 名	パート 1 : リルザブルチニブの絶対的経口バイオアベイラビリティ及び[^{14}C]-リルザブルチニブを静脈内投与したときの PK を評価する。 パート 2：[^{14}C]-リルザブルチニブを単回経口投与したときのマスバランス回収、PK 及び総放射能を評価し、排泄経路及び排泄率を決定する。	パート 1：400 mg 単回経口投与、及び [^{14}C]-リルザブルチニブのマイクロトレーサー（2 mL 中に約 100 µg を含む）を静脈内投与 パート 2： 100 mL に[^{14}C]-リルザブルチニブを約 300 mg 含む溶液を単回経口投与
PRN1008-020 （POP17091） （第 1 相） IR 錠 完了	軽度及び中等度の肝機能障害がリルザブルチニブ単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価する非盲検、第 1 相試験	肝機能障害を有する被験者 Child-Pugh A：8 名 Child-Pugh B：8 名 マッチングする対照被験者：13 名	軽度及び中等度の肝機能障害を有する成人被験者、並びに正常な肝機能を有する被験者におけるリルザブルチニブの PK を比較する。 肝機能障害を有する被験者におけるリルザブルチニブの安全性及び忍容性を評価する。	400 mg 単回投与

治験番号／ 剤形／ データカットオフ時点（2024 年 10 月 15 日）での試験の状況	治験デザイン	対象／被験者数	主要目的	用量
PRN1008-022 （PKM17088） （第 1 相） IR 錠 完了	中国人の男性及び女性の健康被験者を対象としたリルザブルチニブの薬物動態、安全性及び忍容性を評価する第 1 相、単一施設、非盲検試験	中国人健康被験者 10 名	中国人の健康被験者におけるリルザブルチニブ単回投与の PK を評価する。	400 mg 単回投与
PRN1008-023 （PKM17089） （第 1 相） IR 錠 完了	日本人及び白人の男性及び女性の健康被験者を対象としたリルザブルチニブの薬物動態及び忍容性を評価する第 1 相、単一施設、非盲検試験	健康被験者 コホート 1：日本人 11 名 コホート 2：白人 12 名	日本人及び白人の健康被験者にリルザブルチニブを単回及び反復投与したときの PK を評価する。	コホート 1： 第 1 期 : Day 1 に 100 mg 錠 第 2 期 : Day 5 に錠剤 200 mg（100 mg 錠 2 錠） 第 3 期：Day 9～12 に 400 mg 錠を 1 日 2 回、Day 13 に 400 mg 錠を単回投与 コホート 2： 第 1 期 : Day 1～4 に 400 mg 錠を 1 日 2 回、Day 5 に 400 mg 錠を単回投与

治験番号／剤形／データカットオフ時点（2024 年 10 月 15 日）での試験の状況	治験デザイン	対象／被験者数	主要目的	用量
PRN1008-024 （INT17090） （第 1 相） IR 錠 完了	男性及び女性の健康被験者を対象としたキニジン及びリファンピシンがリルザブルチニブ単回投与時の薬物動態及び安全性に及ぼす影響を評価する OL、第 1 相、2 パート、薬物相互作用試験	健康被験者 パート A：16 名 パート B：16 名	パート A：キニジンの併用投与がリルザブルチニブの PK に及ぼす影響を評価する。 パート B：リファンピシンの併用投与がリルザブルチニブの PK に及ぼす影響を評価する。	パート A： 第 1 期：Day 1 にリルザブルチニブ 400 mg 第 2 期：Day 7～11 にキニジン 300 mg を 8 時間ごと、Day 10 にリルザブルチニブ 400 mg パート B： 第 1 期：Day 1 にリルザブルチニブ 400 mg 第 2 期：Day 7～17 にキニジン 300 mg を 1 日 1 回、Day 16 にリルザブルチニブ 400 mg
PRN1008-025 （PKM17098） （第 1 相） カプレット、IR 錠（FC、[redacted]） 完了	男性及び女性の健康被験者を対象とした食事及び製剤がリルザブルチニブ単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価するランダム化、OL、第 1 相試験	健康被験者 24 名	健康被験者にリルザブルチニブ 400 mg を単回経口投与したとき、食事がリルザブルチニブの PK に及ぼす影響を評価する。 健康被験者にリルザブルチニブ 400 mg を単回経口投与したとき、製剤がリルザブルチニブの PK に及ぼす影響を評価する。	400 mg 単回投与

BTK：ブルトン型チロシンキナーゼ、^{14}C：放射性標識炭素 14、CYP：シトクロム P450、DB：二重盲検、DR：徐放、FC：フィルムコーティング、IR：即放、ITP：免疫性血小板減少症、LTE：長期継続投与、MAD：用量漸増反復投与、N：解析対象被験者数、OL：非盲検、PK：薬物動態、QTc：心拍数で補正した QT 間隔、SAD：用量漸増単回投与、[redacted]：[redacted]

本承認申請資料に示す臨床データの根拠として使用した試験は、ICH E6 Guideline for Good Clinical Practice の定めるところにより、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に従って実施された。これらの試験はヘルシンキ宣言、治験依頼者の臨床試験の実施及び文書管理のための標準業務手順書、実施国の法律及び規制、並びに EC 指令 2001/20/EC の倫理原則にも従っている。

1.2.2 規制当局との対面助言等の経緯

欧州連合（EU）では、リルザブルチニブは 2020 年 6 月 4 日に ITP の治療薬として希少疾病用医薬品の指定を受けた。

米国では、リルザブルチニブは 2018 年 10 月 15 日に ITP の治療薬として希少疾病用医薬品の指定を受けた。また、2020 年 10 月 15 日にファストトラック指定も受けた。

日本では、リルザブルチニブは 2022 年 12 月 16 日に慢性特発性血小板減少性紫斑病の治療薬として希少疾病用医薬品の指定を受けた。なお、「特発性血小板減少性紫斑病」については、指定難病に係る疾病名が令和 6 年 12 月 27 日付厚生労働省告示第 382 号により改正され、「免疫性血小板減少症」が使用されることとなった。そのため本申請は、「免疫性血小板減少症」の適応とした。

また、日本が PRN1008-18 試験（EFC17093）に参加する前の 20[redacted]年 [redacted]月に、医薬品[redacted]相談（[redacted]）にて、リルザブルチニブの ITP に対する臨床開発プログラムを協議した。対面助言記録を Module 1.13.2 に添付した。

2　生物薬剤学に関する概括評価

本承認申請資料に含まれる生物薬剤学の試験に関する詳細は、Module 2.7.1 及び Module 5.2 に記載する。

400 mg IR 錠として投与されるリルザブルチニブは、ヒトを対象とした絶対的バイオアベイラビリティ試験（PRN1008-015）のパート 1 に基づくと、経口バイオアベイラビリティが低い（約 5%）ことが示されている。リルザブルチニブは pH の上昇とともに溶解度が低下し、中等度の膜透過性を有する、Biopharmaceutics Classification System（BCS）クラス IV に属する化合物である。

リルザブルチニブの製剤開発は、FIH 試験用の液剤から臨床安全性／有効性試験用の IR 錠の選択まで、いくつかの最適化の段階を経て行われた。患者にとって最大のメリットをもたらす製剤、すなわち経口バイオアベイラビリティ及び食事の影響のバランスが適切である製剤を選択するために、製剤開発と並行して相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価した（PRN1008-001、PRN1008-004、PRN1008-008、PRN1008-006 及び PRN1008-011 試験）。最終製剤として、IR 錠（[redacted]で製造した原薬を含有する）が選択された。上市予定の製剤（400 mg IR 錠）は、ITP 患者を対象とした第 3 相 PRN1008-018 試験で使用されたものと同じである。本製剤を投与したとき、高脂肪食がリルザブルチニブの曝露量に及ぼす影響は限定的であった（PRN1008-025 試験、血漿中濃度－時間曲線下面積[AUC]の減少率 20%未満）。IR 錠は、PRN1008-018 試験で実施されたように、食事にかかわらず投与することが可能である。

リルザブルチニブ IR 錠用に選択された溶出条件及び試験の規格は、製剤のバッチ間での一貫性及び品質を保証しうるものであった。

全体として、本申請の申請パッケージに含まれる臨床試験のために、ヒト血漿又は尿中のリルザブルチニブ及び／又はその代謝物を定量化する高速液体クロマトグラフィー及びタンデム質量分析（HPLC/MS/MS）を使用した 4 種の生体試料中薬物濃度測定が[redacted]（米国）によって開発及び検証された（Module 2.7.1 [1.2.1 項]）。立体異性体（E 体及び Z 体）の PK 及び効力が類似しているため、臨床試験で採取された全ての PK 検体はキラル化合物を区別しない生体試料中薬物濃度測定法を使用して分析された。

リルザブルチニブの測定並びにリルザブルチニブ及びその代謝物 PRN834（薬物関連総曝露量の 10%未満であるが、親化合物の曝露量に近い代謝物）の同時測定のためのヒト血漿中濃度測定法が、いずれも 0.1～100 ng/mL の濃度範囲で開発及び検証された。リルザブルチニブの主要代謝物である PRN4400（チオシアネート）をヒト血漿中で 1000～50,000 ng/mL の濃度範囲で測定するための分析法は、別途開発及び検証された。尿については、1～1000 ng/mL の較正範囲でリルザブルチニブ濃度測定法が開発及び検証された。詳細は Module 2.7.1 [2.1.2.1 項]に記載した。

薬力学（PD）効果を評価するために、ヒト末梢血単核細胞（PBMC）ペレット溶解物中の BTK 占有率を決定するリガンド結合法（LBA）が開発及び検証された。LBA は、初期の第 1 相試験では健康被験者から採取した検体で使用したポリアクリルアミドゲル電気泳動及びウェスタンブロッティング

の組合せを最初に用い、その後、技術的進化を遂げた。第 1/2 相及び第 3 相試験の被験者である ITP 患者では、電気化学発光を用いた LBA を開発して用いた。本 LBA では、PBMC を単離、可溶化し、総タンパク質を定量した後で、ビオチン化プローブ（遊離形 BTK 分析用）及び抗ヒト BTK 抗体（総 BTK 分析用）を使用し、得られた遊離形 BTK 及び総 BTK 量の値から受容体占有率を算出するものであった。本分析法は、ITP 患者を対象とした試験の後期の段階で完全に検証された。詳細は Module 2.7.1 [2.1.2.2 項] に記載した。

3　臨床薬理に関する概括評価

臨床試験から得られた併合データを用いた母集団 PK 解析及び PK/PD 解析、並びに関連する in vitro 及び in vivo データを使用した生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを含む、リルザブルチニブの PK 及び PD の特性を支持する試験の方法及び結果の詳細は Module 2.7.2 に記載した。本項に記載した試験の詳細は Module 5.2 に要約した。

3.1　薬物動態

リルザブルチニブの PK は、健康被験者、肝機能障害を有する被験者、ITP 患者及び他の疾患に罹患中の被験者で評価した（Module 2.7.2 [3.1 項]及び[3.2 項]）。リルザブルチニブに対する内因性要因（例：年齢、性別、人種、体重、疾患の状態、腎機能及び肝機能）及び外因性要因（併用薬及び食事）の影響は、特定の第 1 相試験で評価し、また複数の試験のデータを併合した PK データを使用した母集団 PK 解析で評価した。

3.1.1　吸収・分布・代謝・排泄（ADME）

リルザブルチニブは、IR 錠の経口投与後、投与量に関係なく急速に吸収され、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は 0.5～2.5 時間の範囲であり、IR 錠 400 mg の単回投与後には低いバイオアベイラビリティ（4.7%）を示した（Module 2.7.2 [3.1.1 項]）。リルザブルチニブは、300～600 mg の用量範囲でほぼ用量に比例して曝露が増加したが、600～1,200 mg では用量比を下回る曝露の増加となった（Module 2.7.2 3.1.1 項及び[3.1.5 項]）。リルザブルチニブ錠を高脂肪食摂取後に経口投与したとき、t_{max} が僅かに遅延した程度であり、リルザブルチニブ IR 錠のバイオアベイラビリティに対する食事の影響は最小限であった。PRN1008-006 試験において、リルザブルチニブ IR 錠のバイオアベイラビリティは、経口液剤の約 70%であることが判明した（Module 2.7.2 3.1.1 項）。In vitro データに基づくと、リルザブルチニブは排出トランスポーターの P-糖タンパク質（P-gp）の基質であり、比較的寄与が小さいものの breast cancer resistance protein（BCRP）トランスポーターの基質でもある可能性がある（Module 2.7.2 3.1.1 項）。

In vitro では、ヒトでのリルザブルチニブのタンパク結合は 97.5%と判定された。In vitro での血液から血漿への分布から、リルザブルチニブは血漿中の方に高濃度（約 2 倍）に分布していることが示された（Module 2.7.2 [3.1.2 項]）。総放射能の血液中濃度／血漿中濃度比は 0.786 であり（PRN1008-015 試験）、放射能と血球の関連性が低いことが示された。ヒトを対象とした絶対的バイオアベイラビリティ試験（PRN1008-015）の結果から、リルザブルチニブの静脈内（IV）投与後の最終相における見かけの分布容積（V_z）は 149 L と推定され、リルザブルチニブの分布が大きいことが示された。リルザブルチニブの分子サイズ、構造、膜透過性の低さ及び P-gp による輸送に基づくと、リルザブルチニブがヒト血液脳関門を通過することは考えにくく、無視できる程度であると推定される。この仮定は、

ラットの組織分布試験でリルザブルチニブに由来する放射能が少数の動物で低レベルでしか検出されなかったことと一致している（Module 2.7.2 [3.1.2 項]）。

リルザブルチニブは、主にシトクロム P450（CYP）3A によって速やかに代謝され、代謝物のいずれもその薬理活性に大きく寄与しない（Module 2.7.2 [3.1.3 項])。リルザブルチニブの代謝は、主に脱アルキル化、酸化的 N 脱アルキル化及び酸化に加え、二次還元、二次酸化、スルホン化及び硫化によって媒介される。マスバランス試験では、初期に特徴付けられた代謝物である PRN834 が血漿中総放射能曝露量の 1.09%を占め、代謝物として特定された。PRN4400（チオシアネート）が血漿中総放射能曝露量の 94.2%を占め、不活性代謝物ではあるが循環血中の主要代謝物として特定された。チオシアネートは血清中に通常含まれる生理学的成分であり、ヒトでの正常濃度は通常 50～250 µmol/L（3～15 µg/mL）の範囲であり、喫煙者では濃度が上昇する(60)(61)。リルザブルチニブの臨床試験で測定されたチオシアネート濃度は 1.8～6.6 µg/mL の範囲であった（PRN1008-001 試験）。リルザブルチニブ投与後の全体的な毒性評価に対するチオシアネートの寄与は確立されている（Module 2.7.2 3.1.3 項）。その他の代謝物は血漿中に微量（1%未満）に認められた。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るが、リルザブルチニブ由来の放射能は主に糞便中に排泄され（投与量の約 86%）、代謝物は投与量の約 63%を占める。代謝物が主に糞便中に排泄されることは、リルザブルチニブのヒトでの排泄の主なメカニズムが肝代謝であることを示している（Module 2.7.2 3.1.3 項）。

リルザブルチニブは血漿から速やかに消失し、消失半減期（$t_{1/2}$）は約 3～4 時間であった。健康被験者にリルザブルチニブ 300 mg を 1 日 1 回（QD）10 日間投与したとき、蓄積は認められなかったが、BID 投与及び 600 mg を QD 投与した場合、AUC 比として約 1.4～1.6 倍の蓄積が認められた。ITP 患者では、リルザブルチニブ 400 mg を BID 投与したとき、1.5～3.0 倍の蓄積が観察された（Module 2.7.2 [3.1.4 項]）。

母集団 PK 解析から、定常状態における平均最高血漿中濃度（C_{max}）（変動係数［CV］）及び AUC（CV）は、ITP 患者で 150 ng/mL（56%）及び 1540 ng·h/mL（57.5%）と推定された（PRN1008-018 試験）（Module 2.7.2 [表 22]）。

3.1.2　内因性要因

リルザブルチニブの PK には、中程度から高度の変動が認められている。母集団 PK 解析（POH1156）で、体重（36～140 kg）、性別（男性 39.3%、女性 60.7%）及び疾患状態／健康状態が、統計学的に有意な共変量として特定されたが（Module 2.7.2 [3.2.1 項]）、用量調整が必要となるほどリルザブルチニブの PK に影響を与えるものではなかった。体重の中央値（76 kg）と体重分布の 5 パーセンタイル値（52 kg）及び 95 パーセンタイル値（109 kg）との間の C_{max} 及び AUC の中央値の差は 10%未満であった。同様に、ITP 患者における健康被験者を基準とした比較では、定常状態の曝露量に顕著な差は認められなかった（C_{max} 及び AUC で 10%未満）。男性における女性を基準としたシミュレーションでは、C_{max} 及び定常状態における投与開始（時間 0）から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{24,ss}$）の中央値はそれぞれ約 21%及び 24%低かった。しかしながら、血小板反応に関する部分集団解析に基づくと、ITP の男性被験者と女性被験者は同程度の反応を示した（図 8）。したがって、

適応症が ITP であることや、観察されたリルザブルチニブの安全性プロファイルを考慮すると、性別に基づく用量調整は不要と考えられた（Module 2.7.2 [3.2.1.3 項]）。

母集団 PK 解析では、年齢はリルザブルチニブの PK に影響を与える有意な共変量ではないことが示された。データセットの年齢の中央値（範囲）は 47 歳（12～80 歳）であり、ほとんどの被験者が 65 歳未満であった（65 歳以上：16%、75 歳以上：3.4%）（Module 2.7.2 [3.2.1.2 項]）。

日本人（PRN1008-023 試験）及び中国人（PRN1008-022 試験）の健康被験者におけるリルザブルチニブの PK は、試験内及び／又は試験間の比較に基づくと、白人の PK と同様であった。白人 70.6%、黒人 3.12%及びアジア人 21.5%から成るデータセットを用いた母集団 PK 解析により、人種／民族がリルザブルチニブの PK に影響を及ぼさないことが更に確認された（Module 2.7.2 [3.2.1.4 項]）。したがって、人種／民族に基づく用量調整は推奨されない。

PRN1008-020 試験では、軽度及び中等度の肝機能障害（それぞれ Child-Pugh 分類 A 及び B）がリルザブルチニブの PK に及ぼす影響を評価した。リルザブルチニブの総曝露量及び PRN834 の曝露量は、軽度の肝機能障害ではそれぞれ約 1.5 倍及び 1.3 倍増加し、中等度の肝機能障害ではそれぞれ約 4.5 倍及び 2.0 倍増加した（Module 2.7.2 [3.2.1.5 項]）。リルザブルチニブは、重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者では評価されていない。したがって、中等度及び重度の肝機能障害患者にはリルザブルチニブの投与を避けることが推奨される。

尿中に回収されるリルザブルチニブ未変化体の割合は約 0.03%であり、リルザブルチニブの尿中への排出はごく僅かである。腎排泄が限定的であること、また、活性代謝物が存在しないことから、母集団 PK 及び PBPK モデリングを第 1 相 PK 試験の代わりに用い、腎機能障害の影響を評価した。母集団 PK 解析のデータセットには、正常腎機能（クレアチニンクリアランス［CLCr］が 90 mL/ min 以上）、軽度の腎機能障害（CLCr が 60～90 mL/min）及び中等度の腎機能障害（CLCr が 60 mL/min 未満、最低値は 46 mL/min）を有する ITP 患者集団がそれぞれ約 76.7%、19.7%及び 3.5%含まれた。解析の結果、軽度～中等度の腎機能障害はリルザブルチニブの PK に影響を及ぼさないことが確認された。PBPK 解析では、腎機能障害患者集団におけるリルザブルチニブ曝露量は 1.1～1.4 倍と僅かに増加することが予測されたが、軽度の腎機能障害では中等度及び重度の腎機能障害と比較して影響が小さく、中等度及び重度の腎機能障害では同程度であった。したがって、腎機能障害患者では用量調整は推奨されない（Module 2.7.2 [3.2.1.6 項]）。

臨床検査パラメータ（アルブミン、ビリルビン、アルカリホスファターゼ［ALP］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］及びアラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］）は、リルザブルチニブの PK に統計学的に有意な影響を及ぼさないことが判明した（Module 2.7.2 [2.9.1.2 項]）。

3.1.3 外因性要因

食事の影響を評価した結果、リルザブルチニブ IR 錠（400 mg）を食後（高脂肪食）に投与したとき、空腹時投与と比較して t_{max} が約 1.5 時間遅延し（PRN1008-025 試験）、曝露への影響は限定的（AUC が 20%未満の減少）であることが示された（Module 2.7.2 [3.2.2.1 項]）。

リルザブルチニブの溶解性はpHに著しく依存するため、2試験（PRN1008-006試験及びPRN1008-011試験）で制酸剤による影響を評価した。その結果、リルザブルチニブの曝露量は、プロトンポンプ阻害剤（エソメプラゾール）と併用投与したとき51%減少し、ヒスタミンH2受容体拮抗薬であるファモチジンを夕方に服用した後リルザブルチニブを朝に投与したとき約36%減少することが示された。したがって、リルザブルチニブ投与中のプロトンポンプ阻害剤（エソメプラゾールなど）の併用は推奨されない。制酸剤による治療が必要な場合は、H2受容体拮抗薬の服用の少なくとも2時間前にリルザブルチニブを服用することを条件に、H2受容体拮抗薬の服用を許容する（Module 2.7.2 [3.2.2.2.1項]）。

In vitroデータに基づくと、リルザブルチニブはCYP3Aの基質である。リルザブルチニブ400 mgと強いCYP3A阻害剤であるリトナビルを併用投与したとき、リルザブルチニブの曝露量（AUC）が約8倍増加した（PRN1008-014試験）。強いCYP3A誘導剤であるリファンピシンを併用投与したとき、リルザブルチニブ単独投与時と比較して、リルザブルチニブの曝露量は約80%減少した（PRN1008-024試験）。リルザブルチニブの吸収率はリファンピシンの影響を受けず、両投与ともにt_{max}は同程度であった（Module 2.7.2 [表 26]）。In vivoでリルザブルチニブの代謝にCYP3Aが主な役割を担うことが確認された後、PBPKモデリングを用いて、CYP3Aの弱い阻害剤及び中程度の阻害剤の影響を更に評価した（PBS0017）。その結果、弱いCYP3A阻害剤は影響が限定的であり、リルザブルチニブの曝露量を1.5倍増加させ、中程度のCYP3A阻害剤はリルザブルチニブの曝露量を約3倍増加させることが示された。一方、弱いCYP3A誘導剤はリルザブルチニブの曝露量を約30%減少させ、中等度及び強いCYP3A誘導剤はリルザブルチニブの曝露量を60%超減少させた。したがって、リルザブルチニブ投与中は、中等度及び強いCYP3A阻害剤（グレープフルーツ、スターフルーツ及びこれらの果物を含むジュースやマーマレードなどの製品を含む食品）及びCYP3A誘導剤の併用は避けるべきである（Module 2.7.2 [3.2.2.2.2 項]）。

リルザブルチニブは、in vitroではP-gpの基質であり、寄与は小さいもののBCRPの基質でもある可能性がある。リルザブルチニブを強いP-gp阻害剤であるキニジンと併用投与したとき、リルザブルチニブの曝露量に臨床的に意味がないと考えられる僅かな変化が観察された。具体的には、リルザブルチニブ単独投与時と比較してAUCが12.7%増加し、C_{max}が13.6%減少した（PRN1008-024試験）。また、リルザブルチニブのt_{max}の中央値はリルザブルチニブ単独投与時（2.25時間）とキニジンとの併用投与時（2.00時間）で同程度であり、キニジンはリルザブルチニブの吸収速度にはほとんど影響を与えないと考えられた（Module 2.7.2 [2.6.3.2 項]）。これらのデータは、排出トランスポーターはリルザブルチニブの吸収／バイオアベイラビリティに大きな影響を及ぼすものではなく、BCRP阻害剤を使用した臨床評価ではP-gp阻害剤との相互作用試験と同じかそれ以下の影響しかみられない可能性が高いことを示唆している（Module 2.7.2 3.2.2.2.2 項）。

リルザブルチニブは、in vitro試験でCYP3Aの阻害剤であることが判明したが、シトクロムP450の他の分子種の阻害剤ではない。In vitroでは、リルザブルチニブがCYP3Aの誘導剤であり、PRN834がCYP3Aの潜在的誘導剤であることも示された。臨床薬物相互作用試験（PRN1008-011試験）の結果、弱いCYP3A阻害が確認された。リルザブルチニブIR錠400 mgをミダゾラム（感度の高いCYP3A

の基質）と併用投与したとき、ミダゾラムの曝露量は 1.7 倍に増加した。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とき、ミダゾラムの曝露量は約 2.2 倍に増加した。これらの結果は、ミダゾラムの曝露量が約 2 倍に増加すると予測された PBPK 解析によって更に確認された。これらの結果から、リルザブルチニブと CYP3A 基質の併用投与は許容されるが、治療域が狭い感度の高い CYP3A 基質を併用する場合は適切な注意が必要である（Module 2.7.2 [3.2.3 項]）。

リルザブルチニブは、in vitro で organic anion transporter polypeptide［OATP］1B1、OATP1B3、organic cation transporter［OCT］1、BCRP 及び bile salt export pump［BSEP］を阻害する可能性を示したが、他のトランスポーター（organic anion transporter［OAT］1/3、OCT1/2、P-gp 及び multidrug and toxin extrusion［MATE］2-K）を阻害する可能性は示さなかった。PRN834 は MATE1 以外のトランスポーターを阻害しないことが示された。In vitro での阻害に必要なリルザブルチニブ濃度を in vivo の濃度と比較した結果、及び補足的に実施した PBPK 解析に基づき、これらのトランスポーターの基質との相互作用は起こらないと考えられた（Module 2.7.2 3.2.3 項）。

3.2　薬力学

3.2.1　BTK 占有率

BTK 占有率はリルザブルチニブの標的関与のマーカーである。ITP 患者（PRN1008-010 試験及び PRN1008-018 試験）に加え、健康被験者の PBMC でも BTK 占有率を測定した。BTK 占有率の分析法は、ITP 患者を対象とした後期段階の試験まで完全にはバリデートされていなかった。探索的分析法を用いたものの、健康被験者を対象とした初期のデータでは、リルザブルチニブの半減期が短いにもかかわらず持続的かつ用量依存的な標的の占有が示唆された（Module 2.7.2 [3.3.1 項]）。

現時点では、ITP 患者における BTK 占有率のデータは得られていない。本承認申請資料のデータカットオフ日時点で、ITP 患者を対象とした第 3 相 PRN1008-018 試験の BTK 占有率の結果は報告されていない。PRN1008-010 試験パート B では、BTK 占有率の意味のある分析結果が得られる十分な数の利用可能な検体が収集されなかった。

3.2.2　心拍数で補正した QT 間隔に及ぼす影響

PRN1008-014 試験では、リルザブルチニブの単独投与及び強い CYP3A 阻害剤であるリトナビルとのリルザブルチニブの併用投与（リルザブルチニブの治療域を超える曝露）は、いずれも心電図パラメータに臨床的に意味のある影響を及ぼさず、治療域及び治療域を超える濃度において心拍数で補正した QT 間隔（QTc）に対する 10 ms を超える延長作用を引き起こす可能性を排除できることが示された（予測された 90%信頼区間［CI］の上限が閾値である 10 ms 未満であった）。濃度－QTc 解析の結果、リルザブルチニブ濃度－Fridericia 補正 QT 間隔（QTcF）直線の勾配は負の値を示し、治療域及び治療域を超える曝露量の両方で、C_{max} におけるプラセボで補正した QTcF（ΔΔQTcF）が 0 未満であることが示された。この結果は、評価時点ごとの解析で観察された ΔΔQTcF の僅かな短縮と一致しており、リルザブルチニブ 400 mg の投与後 2 時間で、平均−10.2 ms の（負の）最大効果が認められた。こ

の程度の QTc 間隔の短縮は臨床的な懸念となるものではなく、いかなる種類の催不整脈作用とも関連していない(62)。対照的に、陽性対照として用いたモキシフロキサシンでは、ベースラインからの QTcF の変化量（ΔQTcF）の平均値に明らかな増加がみられた。モキシフロキサシン濃度－QTc 直線の傾きは統計学的に有意であり、また、予測される作用の 90% CI の下限は 5 ms を超え、本試験での分析感度が証明された。

リルザブルチニブは高用量投与時に用量比を下回る吸収を示すため、本 thorough QTc 評価では、強い CYP3A 阻害剤であるリトナビルを併用することで治療域を超えるリルザブルチニブの曝露を得た。この条件下で得られた C_{max} 値は、同用量（400 mg）のリルザブルチニブ単独投与時よりもかなり高く、本試験における C_{max} の中央値は、単独投与時の 144 ng/mL に対し、712 ng/mL であった。この治療域を超える曝露量は、ITP 患者における推定 C_{max} である定常状態における投与後 2 時間の血漿中濃度の中央値 193 ng/mL の約 3～4 倍でもある（Module 2.7.2 [表 11]）。また、本試験における強い CYP3A 阻害剤の併用による治療域を超える曝露は、リルザブルチニブの曝露を増加させる内因性／外因性要因に関する最悪のシナリオを想定している（3.1.2 項、3.1.3 項）。

全体として、thorough QTc 試験での in vivo の結果は、in vitro（ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子［hERG］）及び in vivo（イヌ）の非臨床試験で心血管系に対する安全性の警告がなかったことと一致しており（Module 2.4）、さらに、ITP 患者を対象とした試験全体の安全性データベースで、リルザブルチニブの催不整脈作用の可能性を示す AE の発現割合の増加が認められないという事実により裏付けられている（5.4.4.3.3 項）。

詳細は Module 2.7.2 [3.3.2 項]に記載した。

3.2.3　免疫性血小板減少症患者におけるその他のバイオマーカー

ITP 患者を対象とした試験（PRN1008-018 及び PRN1008-010）では、溶血マーカー（クームス試験及びハプトグロビン濃度）、トロンボポエチン（TPO）濃度、並びにリルザブルチニブが IgG、IgM 及び IgE 濃度に及ぼす影響も評価した。全般的に、両試験ともに免疫グロブリン濃度に顕著な経時的変化は認められなかった。この結果は、形質細胞に BTK が発現していないことと一致している。PRN1008-010 試験では、TPO 濃度が経時的に徐々にかつ着実に減少したが、これはリルザブルチニブ投与期間に血小板数の増加が認められたことと一致している（4.4.3 項）。PRN1008-018 試験では、OL 期間が完了した 2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、溶血マーカーであるクームス試験及びハプトグロビン濃度測定の結果、リルザブルチニブ投与後にクームス試験の陽性反応が減少し、ハプトグロビン濃度は平均してベースラインから僅かな変化を示した（Module 2.7.2 [3.3.3 項]、Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.8 [16.2.8.5.17]）。

PRN1008-018 試験の DB 期間では、TPO 濃度の中央値がリルザブルチニブ群で時間の経過とともに徐々にかつ着実に低下し、ベースラインからの変化量の平均値（標準偏差［SD］）は、Week 13（n=95）で −32.6（136.8）、Week 25（n=51）で −61.0（115.6）であった。OL 期間に移行した被験者では、Week 25 でのベースライン（DB 期間における治験薬投与前の最終値と定義）からの変化量の平均値（SD）は、

プラセボ群で−15.6（68.0）、リルザブルチニブ群で−36.4（98.7）であり、Week 53 では同様にそれぞれ−40.8（51.4）及び−59.2（114.8）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Section 5.4.1]）。

3.3　薬物動態／薬力学の関係

ITP 患者集団におけるリルザブルチニブの血漿中濃度と主要な安全性／有効性評価項目との関係を、母集団 PK/PD 解析（POH1157）で探索した。要約を以下に記載する（Module 2.7.2 [2.10 項]）。

有効性評価項目の薬物動態／薬力学解析

ITP 患者を対象とした試験データから、1 週間ごとの血小板数は大きく変動することが示された。母集団 PK/PD 解析である POH1157 では、変動の程度を被験者固有の残差変動として推定した。最終的に、間接的な曝露－反応モデルで血小板数が適切に特徴付けられた。しかしながら、PRN1008-018 試験の主要評価項目で定義した血小板反応は、本試験で検討したリルザブルチニブ 400 mg BID 用量での曝露範囲では曝露量に依存しないと考えられた（すなわち、曝露－反応関係が平坦であった）。最終モデルでは、被験者の約 3 分の 1 が使用したレスキュー治療の効果も適切に説明することができた。被験者固有のパラメータの推定値及びランダムな残差変動を用いた最終モデルでは、PRN1008-018 試験の主要評価項目である血小板反応の達成割合が 24.1%となり、これは観測値に近かった。ベースラインの血小板数が多い被験者（中央値 15,000/μL 以上）では、血小板反応のより高い達成割合がみられた。前治療の副腎皮質ステロイドに対する反応及び副腎皮質ステロイドの併用は、血小板反応のより高い達成割合と関連していた（Module 2.7.2 [3.4.1 項]）。

消化器系の有害事象

リルザブルチニブの曝露量が高い被験者の方が、悪心及び下痢の発現割合が高かった。リルザブルチニブの定常状態における最低血漿中濃度（$C_{min,ss}$）値が高い被験者の方が、悪心が発現する可能性がおおむね高く、他の共変量は悪心の発生を予測するものではなかった（POH1157）。リルザブルチニブの $AUC_{24,ss}$ 値が高い被験者の方が、下痢が発現する可能性が高く、白人／アジア人以外の人種ではその可能性は低かった（Module 2.7.2 [3.4.2.1 項]）。

免疫性血小板減少症患者における初回レスキュー治療までの時間及び治験中止までの時間

リルザブルチニブの選択された用量と初回レスキュー治療までの時間との間のモデル化した関係は、比較的平坦であった（POH1157）。治験からの脱落までの時間を予測する共変量はなかった（Module 2.7.2 [3.4.2.2 項]）。

QT 延長

リルザブルチニブ濃度－QTc 関係は僅かに負の傾きを示し（−0.01 ms/ng/mL［90% CI：−0.016～ −0.001］）、観察された血漿中薬物濃度である 2,500 ng/mL までの範囲内では、10 ms を超える QTcF 延長作用がみられる可能性は排除された（Module 2.7.2 [3.4.2.3 項]）。

3.4 薬物動態及び薬力学に関する結論

リルザブルチニブは経口投与時の t_{max} の中央値が 0.5～2.5 時間と速やかに吸収され、バイオアベイラビリティは低い（約 5%）。リルザブルチニブはタンパク結合率が高く（97.5%）、分布容積が大きく（149 L）、速やかに代謝され、腎排泄が無視でき、半減期が短い（3～4 時間）。リルザブルチニブ IR 錠 400 mg を高脂肪食摂取後に経口投与したとき、t_{max} が僅かに遅延したが、バイオアベイラビリティに有意な影響はなかった。したがって、ITP 患者を対象とした第 3 相試験で行われたように、IR 錠は食事にかかわらず服用可能である。

リルザブルチニブの PK には中程度から高度の変動が認められた。統計学的に有意な影響を及ぼす共変量として、体重、性別及び疾患状態／健康状態が特定されたが、用量調整が必要となるほどリルザブルチニブの PK に影響を与えるものではなかった。年齢、人種／民族、アルブミン、CLCr（軽度から中等度の腎機能障害を反映）、ビリルビン、ALP、AST 及び ALT は、リルザブルチニブの PK に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。リルザブルチニブが主に肝代謝を介して消失することと一致して、軽度及び中等度の肝機能障害ではリルザブルチニブの曝露量が 1.5 倍及び 4.5 倍に増加した一方で、PBPK 解析により全ての重症度の腎機能障害において影響はほとんどないと予測された。したがって、リルザブルチニブ投与が現在推奨されていない中等度及び重度の肝機能障害を除き、日本人を含む人口統計学的又は疾患特性に基づいてリルザブルチニブの用量を調節する必要はない。

リルザブルチニブの溶解性は pH 依存的であるため、プロトンポンプ阻害剤であるエソメプラゾールとリルザブルチニブを併用投与したとき、リルザブルチニブの曝露量は、リルザブルチニブ単独投与時と比較して約 51%減少した。別の pH 調節剤である H2 受容体拮抗薬のファモチジンとリルザブルチニブを併用投与したとき、リルザブルチニブの曝露量は、リルザブルチニブ単独投与時と比較して僅かに減少した（約 36%）。リルザブルチニブをファモチジンの少なくとも 2 時間前に投与したとき、リルザブルチニブの曝露量に有意な変化は認められなかった。したがって、プロトンポンプ阻害剤とリルザブルチニブの併用は推奨されない。代わりに、H2 受容体拮抗薬については、就寝前の H2 受容体拮抗薬投与の少なくとも 2 時間前にリルザブルチニブの夕方の投与を行えば許容される。

リルザブルチニブは CYP3A の基質である。リルザブルチニブ IR 錠 400 mg と強い CYP3A 阻害剤であるリトナビルを併用投与したとき、リルザブルチニブ単独投与と比較して、リルザブルチニブの曝露量は AUC で約 8 倍、C_{max} で約 5 倍増加した。強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンは、リルザブルチニブの曝露量を約 80%減少させた。P-gp 及び CYP2D6 の阻害剤であるキニジンは、リルザブルチニブの曝露量に有意な影響を及ぼさなかった。これらの臨床薬物相互作用試験及び in silico 解析

（PBPK）に基づくと、中程度～強い CYP3A 阻害剤又は誘導剤とリルザブルチニブとの併用は避けることが推奨される。

リルザブルチニブは弱い CYP3A 阻害剤である。CYP3A の感度の高いプローブ基質であるミダゾラムとリルザブルチニブ IR 錠 400 mg を併用投与したとき、ミダゾラムの曝露量はミダゾラム単独投与時と比較して 1.7 倍増加した。これらの結果に基づくと、CYP3A 基質とリルザブルチニブの併用は許容されるが、治療域が狭い感受性 CYP3A 基質をリルザブルチニブと併用する場合は適切な注意を払う必要がある。

リルザブルチニブは、PBMC で持続的かつ用量依存的に BTK を占有した。リルザブルチニブは、治療用量（400 mg）及び超治療用量（400 mg に加えリトナビル 100 mg）で評価したとき、QTcF を含む心電図パラメータに有意な影響を及ぼさなかった。

ITP 患者の血小板数に関する縦断データを用いた母集団 PK/PD モデリング解析により、曝露量とリルザブルチニブの治療効果の関係の主な特徴が明らかになった。しかしながら、主要評価項目に対する血小板反応の達成割合はリルザブルチニブの曝露量との関連が示されなかった。血小板反応のより高い達成割合は、ベースラインの血小板数が高い被験者（中央値 15,000/μL 以上）と関連していた。

PRN1008-018 試験では、リルザブルチニブを投与された被験者で TPO 濃度の中央値が時間の経過とともに徐々にかつ着実に低下することが示された。また、直接クームス試験では陽性割合が低下したが、ハプトグロビン値はベースラインからほぼ変化しなかった。

全体として、リルザブルチニブの臨床薬理データは、4 項及び 5 項に記載した有効性及び安全性データを補完するものであり、成人の ITP 患者に対するリルザブルチニブ IR 錠 400 mg の BID 投与が有効かつ安全であることを裏付けるものであった。

4　有効性の概括評価

4.1　緒言

本項は、既存治療に対して効果不十分若しくは不耐容であった持続性又は慢性の ITP 成人患者の治療におけるリルザブルチニブの有効性に関する実質的なエビデンスを提供するものである。有効性のエビデンスは、以下の臨床試験に基づいている。

- 適切かつ十分に管理されたピボタル試験である PRN1008-018 試験（EFC17093）の DB 期間の 2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日における結果に基づき確認されたエビデンス。
- PRN1008-018 試験の OL 期間の最終結果、及び 2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日における LTE 期間の結果に基づき確認されたエビデンス。
- PRN1008-010 試験の結果（パート A のデータカットオフ日：2021 年 5 月 4 日、パート B のデータカットオフ日：2023 年 1 月 31 日）に基づき確認されたエビデンス。LTE 期間のデータは、パート A 及び B の各データカットオフ日までの結果を含む。

臨床的有効性のエビデンスは、1 週間ごとの集中的な血小板数測定により評価される客観的評価項目である血小板反応（全体的及び持続的）に基づいている。PRN1008-018 試験（DB 期間、OL 期間、LTE 期間）並びに PRN1008-010 試験パート A、パート B 及び LTE 期間で、リルザブルチニブの全投与期間にわたってリルザブルチニブの有効性が一貫して認められ、ITP 患者におけるリルザブルチニブの有効性の確固たるエビデンスとなっている。

リルザブルチニブの有効性は、非臨床試験でも確認されている。ITP のモデルマウスでの薬力学的エビデンスにより、抗体を介して血小板破壊を予防するリルザブルチニブの有効性が実証された（Module [2.6.2]）。

4.2　試験デザイン及び方法

詳細は Module 2.7.3 に記載した。

ピボタル試験である第 3 相 PRN1008-018 試験及び第 1/2 相 PRN1008-010 試験ともに、利用可能な治療法に反応しない、3か月を超える罹患期間を有する一次性（血小板減少症の原因が不明）ITP 患者（18 歳以上）が組み入れられた。PRN1008-010 試験の適格基準では二次性 ITP 患者も組入れ可能であったが、開始用量としてリルザブルチニブ 400 mg を BID 投与されたパート A の被験者のうち、ベースラインで二次性 ITP であったのは 1 名のみであった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Table 12]）。Day 1 の前 14 日以内に CS 及び／又は TPO-RA の用量を変更した患者は組入れ不可であった。治験期間中は、ITP の併用薬の投与量を安定して維持する必要があった。免疫抑制剤の併用が必要な患者は除外されたが、CS 及び／又は TPO-RA の併用は許容した。

PRN1008-018 試験及び PRN1008-010 試験パート B では、適格基準として、IVIg／抗 D ヒト免疫グロブリン又は CS 療法で血小板反応（血小板数 50,000/μL 以上の達成）が得られたが持続せず、標準的な ITP 療法のあらゆる適切なコースに対して不耐容、効果不十分又は何らかの禁忌であることが記録されていること（PRN1008-018）、又は IVIg 及び CS を除く少なくとも 1 種類の他の ITP 治療に反応しないこと（PRN1008-010 パート B）が求められた。PRN1008-010 試験パート A には、少なくとも 1 種類の前治療（脾臓摘出術を含む）に対して反応（2 回以上の測定で血小板数が 50,000/μL 以上、かつ 20,000/μL 以上増加）がみられた被験者が組み入れられた。

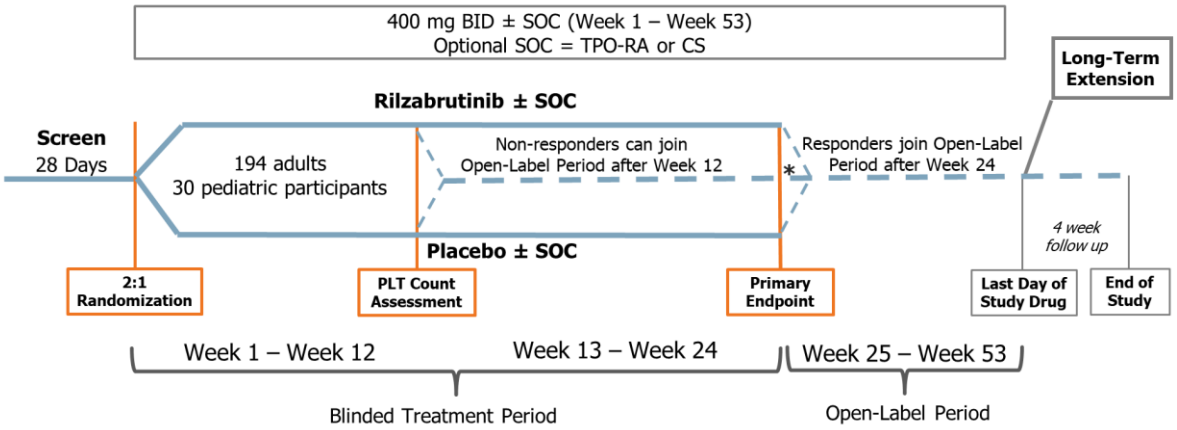
両試験ともに、上記に加え、スクリーニング期間に 5 日以上（PRN1008-018 試験）又は Day 1 の前 15 日間に 7 日以上（PRN1008-010 試験パート A 及び B）の間隔を空けた 2 回の測定で平均血小板数が 30,000/μL 未満であり、治験薬初回投与前 14 日間（PRN1008-018 試験）又は Day 1（PRN1008-010 試験パート B）の血小板数が 35,000/μL 未満の患者を適格とした。適格と判断された被験者は全員、治験への組入れ時点で適切な血液機能、肝機能及び腎機能を有していた。

4.2.1 試験デザイン

4.2.1.1 PRN1008-018 試験（ピボタル試験）

PRN1008-018 試験は、最大 24 週間の DB 期間、それに続く 28 週間の OL 期間及び LTE 期間を含む 3 期間から成るランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、多施設共同試験である。OL 期間の終了時に適格であった被験者は、LTE 期間への移行の対象となった。全ての被験者は、OL 期間及び LTE 期間にリルザブルチニブ 400 mg を BID 投与された。本治験には成人と小児の両方の被験者が含まれており、本項では、2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日までの成人被験者の結果を記載した。試験のフローチャートを図 1 に示す。

図 1 - PRN1008-018 Study design flow chart

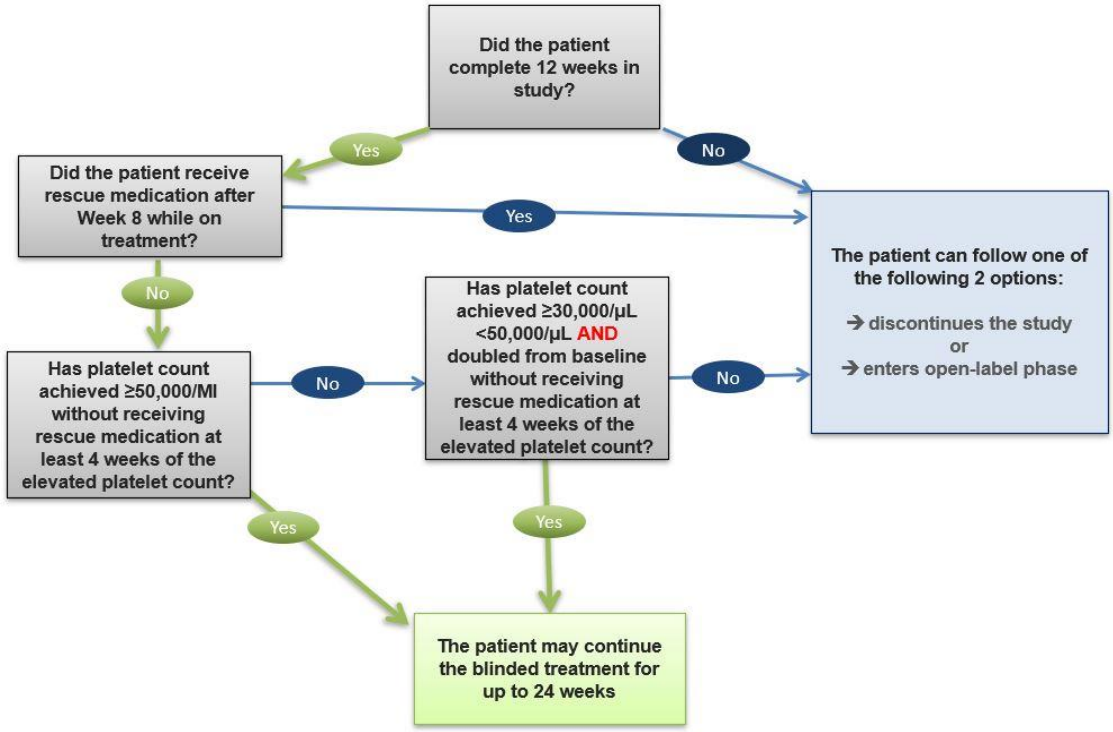


* Week 25 visit is the last visit of the blinded treatment period and also serve as the start of the open-label period.
At the end of 12 weeks of treatment, (ie, at the Week 13 visit) participants were assessed for a platelet response. Participants who met the criteria for response, continued in the blinded treatment period for a total of 24 weeks before entering the open-label period. Participants who did not meet the criteria for response, could discontinue from the study or enter the open-label period at the end of 12 weeks of treatment (ie, at the Week 13 visit).
BID = twice daily; CS = corticosteroid; PLT = platelet; SOC = standard of care; TPO-RA = thrombopoietin receptor agonist

DB 期間の Week 12 の終了時（治験実施計画書の評価スケジュールでは Week 13）に、被験者が血小板反応を達成したかを評価した。血小板反応とは、a）最初の 12 週間の任意の時点で血小板数が 50,000/μL 以上又は血小板数が 30,000/μL 以上 50,000/μL 未満でありかつベースラインの 2 倍以上であること、かつ b）血小板反応の基準を満たす血小板数増加の直前 4 週間以内にレスキュー治療未実施、と定義した。

血小板反応の評価のプロセスを図 2 に示す。血小板反応の定義を満たした被験者は、OL 期間に入る前に合計 24 週間 DB 期間を継続した。血小板反応の定義を満たさなかった被験者は、Week 12 の終了時に治験を中止するか 28 週間の OL 期間に移行した。

図 2 - Decision tree for assessing response at Week 13



2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、成人の被験者集団の DB 期間及び OL 期間は終了しており、本 Module ではそれらを有効性評価の焦点とした。適格性が確認された被験者は、リルザブルチニブ 400 mg BID 群又はプラセボ群に 2：1 の比でランダムに割り付けられた。ランダム化は、脾臓摘出術の有無（有り又は無し）及び血小板減少症の重症度（血小板数 15,000/µL 未満又は 15,000/µL 以上）によって層別化して行った（Module 2.7.3 [1.2.2.1 項]）。

4.2.1.2　PRN1008-010 試験

本 Module には、第 1/2 相 PRN1008-010 試験の以下の有効性データも含めた。

- パート A の 24 週間の主要投与期間におけるリルザブルチニブ 400 mg BID 投与の結果
- パート B の 24 週間の主要投与期間におけるリルザブルチニブ 400 mg BID 投与の結果
- パート A 及び B の各治験総括報告書（CSR）のデータカットオフ日（パート A：2021 年 5 月 4 日、パート B：2023 年 1 月 31 日）時点の LTE 期間の結果

パート A は、ITP 患者を対象としたリルザブルチニブのアダプティブ、非盲検、用量探索試験であり、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。リルザブルチニブは、3+3 デザインを用いた被験者内用量漸増法により経口投与した。センチネ

ルコホートでは、4 つの用法・用量（200 mg QD、400 mg QD、300 mg BID［600 mg/day］、400 mg BID［800 mg/day］）のいずれかで投与を開始した。主要評価項目で定義した血小板反応又は用量制限毒性（DLT）がみられなかった場合、リルザブルチニブ投与 28 日ごとに被験者内で用量を漸増できることとした。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（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.1.1 [Section 4.1]）。

パート B は新しいコホートであり、選択された用法・用量である 400 mg を BID 投与したときの安全性及び有効性を評価する非盲検試験であった。パート B は、28 日間のスクリーニング期間とそれに続く 24 週間の主要投与期間で構成される。

投与期間終了後、パート A 及び B で血小板反応（主要投与期間の最後の 8 週間のうち少なくとも 4 週間でレスキュー治療を実施することなく血小板数が 50,000/μL 以上、又は 30,000/μL 以上かつベースラインの 2 倍以上となった場合と定義した）が得られた被験者は、両パートで共通の LTE 期間に移行し、以下の基準のうち少なくとも 1 つを満たすまで、リルザブルチニブ 400 mg BID 投与を継続した。1）被験者がリルザブルチニブに反応しなくなった、2）申請者が ITP を適応としたリルザブルチニブの開発を中止した、3）安全性上の理由によりリルザブルチニブの開発を中止した、4）治験実施国でリルザブルチニブを上市した。データカットオフ日時点で、基準 2～4 は該当しなかった。

本 Module では、PRN1008-010 試験の各 CSR のデータカットオフ日（パート A：2021 年 5 月 4 日、パート B：2023 年 1 月 31 日）時点での有効性データを記載した（Module 2.7.3 [1.2.2.2 項]及び[1.2.2.3 項]）。

4.2.2 有効性評価項目

4.2.2.1 PRN1008-018 試験

本 Module に記載するピボタル試験の目的及び評価項目を表 2 に示す。

表 2 - Study PRN1008-018 objectives and endpoints

目的	評価項目
有効性の主要目的（DB 期間）	
• 難治性／再発性 ITP を有する患者を対象に、24 週間の DB 期間の最後の 12 週間におけるレスキュー治療未実施での血小板反応の持続性に基づき、プラセボと比較したリルザブルチニブの有効性を示す。	• 定義 1：持続的な血小板反応は、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と定義する。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。 **国特有の定義（EU・EEA 加盟国及び英国）** • 定義 2：持続的な血小板反応は、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

目的	評価項目
	者の割合と定義する。
有効性の重要な副次目的（DB 期間）	
• 24 週間の DB 期間において、レスキュー治療未実施で、血小板数が 50,000/μL 以上、又は 30,000/μL 以上 50,000/μL 未満かつベースラインの 2 倍以上である期間（週数）について、プラセボと比較したリルザブルチニブの効果を評価する。	• 24 週間の DB 期間において、レスキュー治療未実施で、血小板数が 50,000/μL 以上、又は 30,000/μL 以上 50,000/μL 未満かつベースラインの 2 倍以上である期間（週数）
• 24 週間の DB 期間において、レスキュー治療未実施で、血小板数が 30,000/μL 以上かつベースラインの 2 倍以上である期間（週数）について、プラセボと比較したリルザブルチニブの効果を評価する。	• 24 週間の DB 期間において、レスキュー治療未実施で、血小板数が 30,000/μL 以上かつベースラインの 2 倍以上である期間（週数）
• 血小板数が最初に 50,000/μL 以上になるまでの時間、又は血小板数が最初に 30,000/μL 以上 50,000/μL 未満かつベースラインの 2 倍以上になるまでの時間について、プラセボと比較したリルザブルチニブの効果を評価する。	• 血小板数が最初に 50,000/μL 以上になるまでの時間、又は血小板数が最初に 30,000/μL 以上 50,000/μL 未満かつベースラインの 2 倍以上になるまでの時間
• レスキュー治療を必要とした被験者の割合について、プラセボと比較したリルザブルチニブの効果を評価する。	• 24 週間の DB 期間にレスキュー治療を必要とした被験者の割合
• Week 13 における成人被験者（18 歳以上）での Immune Thrombocytopenia Patient Assessment Questionnaire（ITP-PAQ）の項目 10（physical fatigue）のベースラインからの変化量について、プラセボと比較したリルザブルチニブの効果を評価する。	• Week 13 における成人被験者（18 歳以上）での ITP-PAQ 項目 10（physical fatigue）のベースラインからの変化量
EU・EEA 加盟国及び英国に適用	**EU・EEA 加盟国及び英国に適用**
• IBLS のベースラインからの変化量を評価する。	• Week 25 における IBLS スコアのベースラインからの変化量
その他の副次目的（全期間に適用）	
• リルザブルチニブの血小板反応の安定性を評価する。	• 血小板反応の安定性は、安定した血小板反応を達成することができた被験者の割合と定義する。安定した血小板反応とは、最初の血小板反応（本治験でのリルザブルチニブ投与開始から 12 週間以内の血小板数が 50,000/μL 以上とする）を達成した後の 24 週間以内に、4 週間以上間隔の空いた 2 回の予定来院で血小板数が 50,000/μL 未満にならず、その間の血小板数が 50,000/μL 以上であることとする。

目的	評価項目
探索的目的（DB 期間）	
	• 5 日以上の間隔を空けた 2 回連続の来院で血小板数が 50,000/μL 以上で、この 2 回の来院時及びその間にレスキュー治療を使用しなかった被験者の割合
探索的目的（OL 期間）	
	• DB 期間中にプラセボを投与され、OL 期間に持続的な血小板反応を達成した被験者の割合。持続的な血小板反応とは、28 週間の OL 期間の最後の 16 週間で、レスキュー治療未実施で、週 1 回で予定された少なくとも 10 回の欠測のない血小板数測定の 3 分の 2 以上で 50,000/μL 以上と定義する。ただし、28 週間の OL 期間の最後の 8 週間に週 1 回で予定された少なくとも 3 回の欠測のない血小板測定で 50,000/μL 以上であることを条件とする。 • 28 週間の OL 期間において、血小板数が 50,000/μL 以上、又は 30,000/μL 以上 50,000/μL 未満かつベースラインの 2 倍以上であった期間（週数）の割合 • 28 週間の OL 期間において、完全な血小板反応（5 日以上の間隔を空けた 2 回連続の来院で血小板数が 100,000/μL 以上で、この 2 回の来院時及びその間に出血又はレスキュー治療の使用がない場合と定義）を達成した被験者の割合 • 28 週間の OL 期間において、血小板数が 250,000/μL 又は 450,000/μL を超えた被験者の割合（TPO-RA で治療中の患者について） • 28 週間の OL 期間にレスキュー治療を必要とした被験者の割合 • 成人被験者（18 歳以上）での ITP-PAQ の Fatigue（項目 10：physical fatigue）、Psychological、Fear、Social Activity、Women’s Reproductive Health 及び Work 領域のベースラインからの変化量 • IBLS スコアのベースラインからの変化量 • 成人被験者（18 歳以上）での EQ-5D-5L で評価した QOL のベースラインからの変化量 • CS の用量のベースラインからの変化率 • TPO-RA の用量のベースラインからの変化率

CS：コルチコステロイド、DB：二重盲検、EEA：欧州経済領域、EU：欧州連合、EQ-5D-5L：EuroQol 5-dimensions 5-levels、IBLS：ITP 出血スケール、ITP：免疫性血小板減少症、ITP-PAQ：ITP-Patient Assessment Questionnaire、OL：非盲検、QOL：生活の質、TPO-RA：トロンボポエチン受容体アゴニスト

4.2.2.2 PRN1008-010 試験

ITP 患者におけるリルザブルチニブの臨床的有効性を裏付ける PRN1008-010 試験の主要評価項目、副次評価項目及びその他の評価項目を以下に要約する。

主要評価項目

PRN1008-010 試験の主要評価項目は以下のとおりであった。

パート A : 用量レベルごとの、血小板数増加前の直近の 4 週間において、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 以上の増加を達成できた被験者の割合

パート B : 投与開始後 10 週間以降にレスキュー治療未実施で、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 週間において血小板数 50,000/μL 以上を達成できた被験者の割合

副次評価項目及びその他の評価項目

パート A：

- 全用量レベルを通して血小板数が 50,000/μL 以上であった週数（副次）
- 全用量レベルを通して血小板数が 30,000/μL 以上であった週数（副次）
- 全用量レベルを通して血小板数が最初に 50,000/μL 以上になるまでの時間（副次）
- 各用量レベル及び全体でレスキュー治療を実施した被験者の割合（副次、安全性）
- 用量レベルごと及び全体で血小板数が 50,000/μL 以上であった週の割合（副次）
- 全用量レベルで投与期間中の最後の 8 回の血小板測定のうち 4 回で血小板数が 50,000/μL 以上であった被験者の割合（副次）
- 規定の用量を 4 週間超投与された被験者について、用量レベルごと及び全体でのベースラインから Day 1 以降の平均血小板数の変化量（副次）

パート B：

- レスキュー治療未実施で、血小板数が 50,000/μL 以上又は 30,000/μL 以上かつベースラインの 2 倍以上となった週数（レスキュー薬を使用した場合、その後 4 週間の血小板数は打ち切りとする）（副次）
- 24 週間の主要投与期間中、血小板数が 30,000/μL 以上かつベースラインの 2 倍以上となった週数（レスキュー治療を実施した場合その後 4 週間の血小板数は打ち切りとする）（副次）
- 血小板数増加前の直近の 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 50,000/μL 以上かつベースラインから 20,000/μL 以上の増加を達成できた全ての被験者の割合（副次）

- レスキュー治療を受けた被験者の割合（副次）
- IBLS 評価のベースラインからの変化量（副次）
- 血小板数が最初に 2 回連続して 50,000/μL 以上になるまでの時間（探索的）
- リルザブルチニブが QOL に及ぼす影響（ITP-PAQ 項目 10）（探索的）

4.2.3 統計学的考察

4.2.3.1 PRN1008-018 試験

本治験の主要及び副次的有効性解析は、最後の成人被験者が DB 期間を完了した 2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日での成人集団に基づいて行った。後続の解析は 2024 年 10 月 15 日のデータカットオフで実施され、OL 期間を完了した被験者の少なくとも 7 か月間の追加の有効性及び安全性データ並びに LTE 期間の追加の有効性及び安全性データも得られた。OL 期間及び LTE 期間の両方で、全被験者はリルザブルチニブ 400 mg を BID 投与された。小児の被験者のデータは、両解析のデータカットオフ日時点で盲検化を維持されていた。

特に記載がない限り、解析はそれぞれの期間（DB 期間、OL 期間又は LTE 期間）ごとに実施した。主要評価項目及び重要な副次有効性評価項目の解析では、DB 期間のリルザブルチニブ群とプラセボ群を、intent-to-treat（ITT）集団において両側 5%の名目有意水準で比較した。

4.2.3.1.1 主要評価項目

主要評価項目の主要な解析では、表 3 で定義された Primary estimand を使用して、リルザブルチニブ群とプラセボ群の血小板反応の達成割合を比較した。

ピボタル試験で投与群間差がないという帰無仮説を棄却する基準として、ランダム化層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定に基づく両側 p 値が 5%未満と設定した。

中間事象及び欠測データは、表 3 で定義された方法に従って取り扱った。

表 3 - Summary of Primary estimand for primary endpoint

分類 (estimand)	Estimand			
	評価項目	対象集団	中間事象の取扱いストラテジー	集団レベルの要約（解析及び欠測データの取扱い）
主要目的：難治性／再発性 ITP を有する患者を対象に、24 週間の DB 期間の最後の 12 週間におけるレスキュー治療未実施での血小板反応の持続性に基づき、プラセボと比較したリルザブルチニブの有効性を示す。				
主要評価項目（複合 estimand）	定義 1（EU・EEA 加盟国及び英国には適用しない）：持続的な血小板反応は、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と定義する。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（EU・EEA 加盟国及び英国で特有の定義）：持続的な血小板反応は、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と定義する。	ITT	1) レスキュー治療：DB 期間の治験薬投与後 8 週間以降 Week 25（又は治験薬最終投与日、いずれか早い方）より前にレスキュー治療を受けた被験者は、血小板反応無しとみなす（複合戦略）。 2) Week 25 より前の治験薬の投与中止：有効性の欠如、又は治験薬との因果関係が否定できない AE のため Week 25 より前に治験薬の投与を中止した被験者（eCRF に基づく）は血小板反応無しとみなす（複合戦略）。 3) 上記以外の理由による Week 25 より前の治験薬の投与中止：DB 期間中のデータは解析対象とする。治験薬投与後のデータは血小板反応無しとみなす（複合戦略）。	成人：ランダム化層別因子 [a] で調整された CMH 検定による p 値。Mantel-Haenszel stratum weights[b] 及び Sato 分散推定値 [c] に基づく Mantel-Haenszel 共通リスク差及び 95% CI。 定義 2 については、COVID-19 に起因する欠測データ（eCRF に基づく）はランダム欠測とみなし、DB 期間の最後の 12 週間における週ごとの血小板数のうち利用可能なデータが 3 週間以上存在する場合には、その中央値を用いて補完する。それ以外の場合、欠測データは血小板反応無し（no response）とみなす。

AE：有害事象、CMH：Cochran-Mantel-Haenszel、DB：二重盲検、eCRF：電子症例報告書、EEA：欧州経済連合、EU：欧州連合

a ランダム化層別因子は、脾臓摘出術の有無及び血小板減少症の重症度（血小板数が 15,000/μL 未満、15,000/μL 以上）とした。

b Mantel N, Haenszel W; Statistical Aspects of Analysis of Data from Retrospective Studies of Disease. J Natl Cancer Inst. 1959;22(4):719-48.

c Sato T, Greenland S, Robins JM; On the Variance Estimator of the mantel-Haenzel Risk difference. Letter to the Editor. Biometrics. 1989;45(4):1323-4.

欠測データ：欠測データの取扱いの影響を評価するため、成人を対象とした感度分析を実施した。詳細は、Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.1.9 Statistical analysis plan（SAP）[Section 3.2.3] に記載した。

4.2.3.1.2 重要な副次評価項目及び検証的な副次評価項目

重要な副次評価項目の Primary estimand は、統計解析計画書（estimand の概要）に記載した（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.1.9 SAP [Table 2]）。

血小板数が一定の閾値を超えた週数に関連する副次評価項目（表 2 の重要な副次評価項目 1 及び 2）については、mixed-effect model with repeated measures（MMRM）を用いて、複数の来院にわたる縦断的な 2 値血小板反応データを解析した(63)。解析モデルには、投与群、ランダム化層別因子、週（Week 2～25）、投与群と週の交互作用がカテゴリカル固定効果として含まれた。

評価項目「血小板数が最初に一定数に到達するまでの時間」及び「レスキュー治療を受けた被験者の割合」（表 2）については、ランダム化層別因子で調整した層別ログランク検定を用いた。リルザブルチニブ群とプラセボ群のハザード比及びその 95% CI は、投与群及びランダム化層別因子を共変量とした Cox 回帰モデルに基づいて推定した。

Week 13 の ITP-PAQ 項目 10 及び Week 25 の IBLS のベースラインからの変化は、投与群、ランダム化層別因子及び地域を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを使用して解析した。

4.2.3.1.3 多重性の調整

帰無仮説の family wise の第一種過誤を制御するため、主要評価項目及び重要な副次評価項目に対して、両側 5%の有意水準で固定順序法を適用した。すなわち、各仮説は、先行する仮説が 5%水準で有意である場合にのみ、正式に検定された。階層的検定順序は、Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.1.9 SAP [Figure 1]に記載した。

4.2.3.1.4 その他の副次評価項目：反応の安定性

リルザブルチニブを投与された被験者（リルザブルチニブの投与開始は DB 期間又は OL 期間のいずれでもよい）における安定した血小板反応を達成した被験者の割合及びその 95% CI（正規近似法）を算出した。

4.2.3.1.5 三次／探索的評価項目

探索的な有効性評価項目では、類似データ（連続データ、割合又はイベント発生までの時間）について、主要評価項目（4.2.3.1.1 項）及び副次評価項目（4.2.3.1.2 項）と同様の方法を用いて解析した。探索的評価項目の解析は主に記述統計であり、仮説検定は行わなかった。

二値及びカテゴリ変数については、頻度及び百分率を算出した。連続変数については、記述統計で要約した。

4.2.3.2 PRN1008-010 試験

PRN1008-010 試験に組み入れられた全ての被験者は、治験薬投与の有無にかかわらず、有効性解析に使用された ITT 集団に含めた。

PRN1008-010 試験パート A 及びパート B の有効性評価項目は、24 週間の主要投与期間に記述統計を用いて評価した。ITT 集団の数値（百分率）は、カテゴリ変数の正確な Clopper-Pearson 法による 95% CI とともに要約した。血小板反応を示した週数は、t 分布を使用して平均の 95% CI とともに要約した。パート A では、開始用量ごと及び全体について記述統計を示した。

4.2.4 臨床アウトカム評価

ITP-PAQ 項目 10 は、ITP 又は ITP 治療が倦怠感にどの程度影響を与えているかを測定する項目である。ITP-PAQ は、成人 ITP 患者の QOL を測定するために設計された疾患特異的な患者報告アウトカム評価法である。ITP-PAQ 項目 10 では、4 週間の想起調査を行い、5 段階リッカート尺度（常に、ほとんどの場合、時々、まれに、全くない）で回答を記録する。ITP-PAQ 項目 10 のスコアは毎回の診察で評価され、0 から 100 までの連続値に変換される。スコアが高いほど QOL が優れていることを示す（Module 2.7.3 [1.2.4.3.1 項]）。

ITP IBLS は、一定期間の出血歴及び身体所見に基づき、9 つの解剖学的部位における出血の程度を評価する指標である。部位別に 0（出血無し）から 2（著しい出血）の 3 段階で評価される。9 つの解剖学的部位は問診により、そのうち皮膚及び口腔の 2 部位については身体所見によっても評価される。各被験者について、各来院時の IBLS スコアは、9 部位（男性及び閉経後の女性は 8 部位）の 11 項目（男性及び閉経後の後女性は 10 項目）の平均値を算出し、0～2 の範囲で評価した。スコアが低いほど出血が少ないことを示す（Module 2.7.3 1.2.4.3.1 項）。

ITP-PAQ 項目 10 及び IBLS の変化量の平均値の被験者内での臨床的意義を解釈するために、心理測定分析を実施した。ITP-PAQ については 3 つのアンカー（Patient Global Impression of Severity［PGIS］、PGIS-fatigue 及び Patient Global Impression of Change［PGIC］）を、IBLS については 2 つのアンカー（PGIS 及び PGIC）を用いて評価した。

投与群間の意味のあるスコア差（MSD）の閾値は、ITP-PAQ 項目 10 では 8～18、IBLS では 0.05～0.1 であった（Module 5.3.5.4 [clinical outcome assessment (COA) dossier]）。

4.3 海外臨床データの外挿

本 Module で示す有効性の要約の基礎となる、ITP 患者を対象とした臨床試験（PRN1008-018 及び PRN1008-010）は、複数の地域（北米、南米、欧州、アジア太平洋地域）で実施された。したがって、本臨床データは世界中のほとんどの地域に適用できる。

4.4 有効性の結果

ピボタル試験である PRN1008-018 試験、並びに PRN1008-010 試験パート A 及びパート B で確認された各試験の結果は、Module 2.7.3 及び／又は各試験の CSR（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP、Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL、Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A、及び Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B）に記載した。本 Module に記載する有効性の概要は、これらの試験から得られた結果の要約である。

4.4.1 解析対象

ITP 患者を対象とした PRN1008-018 試験及び PRN1008-010 試験における被験者のベースライン特性は、既存の治療法が効果不十分であった実臨床での ITP 患者集団から推測される特性とおおむね一致していた。PRN1008-010 試験では、原発性 ITP 及び二次性 ITP のいずれの患者も組入れ可能であったが、パート A で 400 mg BID で投与を開始した 45 名中 44 名（97.8%）及びパート B で 400 mg BID 投与を受けた 26 名全員が、ベースライン時点で原発性 ITP を有していた。

4.4.1.1 PRN1008-018 試験

4.4.1.1.1 被験者の内訳

ピボタル試験である PRN1008-018 試験では、リルザブルチニブ群に 133 名、プラセボ群に 69 名がランダムに割り付けられた。割り付けられた被験者全員が、24 週間の DB 期間に少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた。リルザブルチニブ群では DB 期間の最初の 12 週間に血小板反応（血小板数が 50,000/μL 以上、又は 30,000/μL 以上 50,000/μL 未満かつベースラインの 2 倍以上）が得られた被験者の割合が高く、85 名（63.9%）であったのに対しプラセボ群では 22 名（31.9%）であった。結果として、リルザブルチニブ群ではプラセボ群と比較して、DB 期間を完了した被験者の割合が高かった（リルザブルチニブ群：62 名［46.6%］、プラセボ群：10 名［14.5%］）。

治験薬の投与中止の最も多い理由は、治験実施計画書で定義され中止が必要とされている「有効性の欠如」であり、リルザブルチニブ群の方がプラセボ群と比較して少なかった（リルザブルチニブ群：55 名［41.4%］、プラセボ群：55 名［79.7%］）。治験実施計画書では、事前に定義された血小板レベル（血小板反応基準）を Week 13 までに達成できなかった被験者は DB 期間を継続できないとされていた（図 2）。DB 期間のその他の主な中止理由（いずれかの投与群で 5%以上）は、「有害事象」（リルザブルチニブ群：8 名［6.0%］、プラセボ群：0 名）及び「被験者の意思」（リルザブルチニブ群：7 名［5.3%］、プラセボ群：2 名［2.9%］）であった。

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日において PRN1008-018 試験の OL 期間を完了／中止した被験者 180 名（OL 集団）の内訳を表 4 に示す。24 週間の DB 期間を完了したのは 180 名中 70 名（38.9%）であり、そのうちの多く（70 名中 60 名）が DB 期間にリルザブルチニブの投与を受けた。合計 115 名（63.9%）が OL 期間を完了し、65 名（36.1%）が中止した。OL 期間で比較的多かった中止理由は「有効性の欠如」（33 名［18.3%］）及び「被験者の意思」（21 名［11.7%］）であった。その他の理由により中止した被験者の割合は全て 4%未満であった。

データカットオフ日時点で、OL 期間に治験薬投与を受けた 180 名中 69 名（38.3%）が LTE 期間に移行し、69 名中 61 名が LTE 期間を継続中であった。1 名（0.6%）が LTE 期間を完了し、7 名（3.9%）が LTE 期間中に治験薬投与を中止した。中止理由は、「被験者の意思」（2 名）を除き、全て 1 名であった。

被験者の内訳の詳細は Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Section 4.1]に記載した。

表 4 - Participant disposition in Study PRN1008-018 - Adult OL population

n (%)	Randomized treatment during the double-blind period		All
	Placebo (N=65)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=115)	(N=180)
Entered the 28-week open-label period	65 (100)	115 (100)	180 (100)
Completed the 24-week double-blind period	10 (15.4)	60 (52.2)	70 (38.9)
Discontinued the 24-week double-blind period	55 (84.6)	55 (47.8)	110 (61.1)
Completed the 28-week open-label period	41 (63.1)	74 (64.3)	115 (63.9)
Discontinued the 28-week open-label period	24 (36.9)	41 (35.7)	65 (36.1)
Reason for discontinuation			
Subject decision	7 (10.8)	14 (12.2)	21 (11.7)
Adverse event	3 (4.6)	3 (2.6)	6 (3.3)
Subject is noncompliant to study requirements	0	0	0
Subject did not meet eligibility requirements	0	0	0
Pregnancy	0	0	0
Subject lost to follow-up	0	1 (0.9)	1 (0.6)
Lack of response	13 (20.0)	20 (17.4)	33 (18.3)
Sponsor discretion	0	0	0
Other	1 (1.5)	3 (2.6)	4 (2.2)
Entered long-term extension period	21 (32.3)	48 (41.7)	69 (38.3)
On-going	18 (27.7)	43 (37.4)	61 (33.9)
Completed LTE period	0	1 (0.9)	1 (0.6)
Discontinued the LTE period	3 (4.6)	4 (3.5)	7 (3.9)
Reason for discontinuation			
Subject decision	1 (1.5)	1 (0.9)	2 (1.1)
Adverse event	1 (1.5)	0	1 (0.6)
Subject is noncompliant to study requirements	0	0	0
Subject did not meet eligibility requirements	0	0	0
Pregnancy	0	1 (0.9)	1 (0.6)
Subject lost to follow-up	0	0	0
Lack of response	0	1 (0.9)	1 (0.6)
Sponsor discretion	1 (1.5)	0	1 (0.6)
Other	0	1 (0.9)	1 (0.6)
Status at last contact	65 (100)	115 (100)	180 (100)
Alive	65 (100)	115 (100)	180 (100)
Dead	0	0	0

OL: Open-label, LTE: Long-term extension
Percentages are calculated using the number of adult OL participants as denominator
The treatment groups refer to randomized treatment groups during the double-blind period
PGM=PRODOPS/SAR444671/EFC17093/CSR_02/REPORT/PGM/dis_dispo_a_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_a_t_i.rtf (16DEC2024 1:06)

4.4.1.1.2 ベースラインの人口統計学的特性、疾患特性、及び前治療又は併用療法

被験者のベースライン特性は、投与群間でおおむね差がなかった。すなわち、人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性の多くについて、投与群間の差が 10%以下であった。全体的に、被験者の大多数が 65 歳未満（82.2%）であり、白人（61.9%）又はアジア人（31.7%）であった。ITP の罹患期間の平均値（SD）は 10.9（10.4）年であり、75.2%の被験者では 3 年超であった。被験者は過去に ITP の前治療を受けており、前治療数（prior unique ITP therapy：標準化された薬剤名を用いて特定し、複数の CS を 1 つ、脾臓摘出術を 1 つとして計数）の中央値は 4.0（範囲：1～15）であった。比較的多かった前治療は、CS（リルザブルチニブ群：95.5%、プラセボ群：95.7%、以下同順）、TPO-RA（66.2%、73.9%）及び IVIg／抗 D ヒト免疫グロブリン（54.1%、58.0%）であった。ベースライン時の血小板数の中央値は、各投与群で 15,300/μL（範囲：1,000/μL～54,000/μL）であった。被験者の約 3 分の 1（リルザブルチニブ群：27.8%、プラセボ群：27.5%）は、ベースライン時に過去に脾臓摘出術を受けていた。

投与群間に差が認められたのは、性別の分布（リルザブルチニブ群：女性 58.6%、男性 41.4%、プラセボ群：女性 71.0%、男性 29.0%）及び ITP の持続期間（リルザブルチニブ群：中央値 8.12 年［範囲：0.3～52.2 年］、プラセボ群：6.17 年［範囲：0.3～35.8 年］）であった。

DB 期間中、リルザブルチニブ群では 86 名（64.7%）、プラセボ群では 47 名（68.1%）と多くの被験者が ITP 治療の併用薬の投与を受けていた。比較的多かった併用薬は、化学的に同じクラスのグルココルチコイドであるプレドニゾロン（リルザブルチニブ群：23 名［17.3%］、プラセボ群：11 名［15.9%］）及び prednisone（リルザブルチニブ群：22 名［16.5%］、プラセボ群：12 名［17.4%］）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Section 4.4]）。

4.4.1.2 PRN1008-010 試験

4.4.1.2.1 パート A

4.4.1.2.1.1 被験者の内訳

主要投与期間

パート A に組み入れられた 60 名のうち 45 名がリルザブルチニブ 400 mg BID 投与を開始し、そのうち 28 名（62.2%）が 24 週間の主要投与期間を完了した。リルザブルチニブ 400 mg BID 投与で主要投与期間に治験を中止した主な理由は、「被験者の意思」、「その他の有害事象」及び「レスキュー治療が必要」が各 4 名（8.9%）、「有効性の欠如」が 5 名（11.1%）であった。主要投与期間にリルザブルチニブ 400 mg BID 投与を開始した被験者の投与期間の中央値は 168.0 日（範囲：10～188 日）であった。

長期継続投与

2021 年 5 月 4 日のデータカットオフ日時点で、リルザブルチニブ 400 mg BID 投与を開始した 13 名（28.9%）を含む 16 名（26.7%）が主要投与期間を完了し、LTE 期間移行への適格基準を満たした。データカットオフ日時点で、リルザブルチニブ 400 mg BID 投与を開始した 9 名（20.0%）が LTE 期間を継続中であった。LTE 期間の曝露期間の中央値は 309 日（範囲：115～595 日）であった（Module 5.3.5.2 PRN008-010-A [Table 7]及び[Section 4.6.1]）。

4.4.1.2.1.2 ベースラインの人口統計学的特性、疾患特性、及び前治療又は併用療法

PRN1008-010 試験の被験者のベースラインの人口統計学的特性は、PRN1008-018 試験と同様であった。パート A では、被験者の年齢の中央値は 49.5 歳（範囲：19～74 歳）であり、女性が 56.7%、白人が大多数（90.0%）であった。ITP 罹病期間の中央値は 6.29 年（範囲：0.4～52.5 年）であり、ITP の前治療数（prior unique ITP therapy：標準化された薬剤名を用いて特定し、脾臓摘出術を 1 つとして計数）の中央値は 4（範囲：1～17）であった。比較的多かった前治療（50%超の被験者で実施）は、グルココルチコイド（55 名［91.7%］）及びその他の全身止血剤（43 名［71.7%］）であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Table 11]、[Table 12]及び[Section 4.5.1]）。

4.4.1.2.2 パート B

4.4.1.2.2.1 被験者の内訳

主要投与期間

パート B に組み入れられた 26 名のうち 15 名（57.7%）が 24 週間の主要投与期間を完了した。11 名（42.3%）が主要投与期間に治験を中止し、比較的多かった中止理由は、有効性の欠如（治験担当医師の判断、5 名［19.2%］）及び治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）（2 名［7.7%］）であった。主要投与期間における曝露期間の中央値は 167.0 日（範囲：7～169 日）であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Section 4.1]及び[Section 4.6.1]）。

長期継続投与

2023 年 1 月 31 日のデータカットオフ日時点で、組み入れられた 26 名のうち 11 名（42.3%）が LTE 期間に移行し、全員が継続中であった。LTE 期間の曝露期間の中央値は 182.0 日（範囲：2～435 日）であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Table 6]及び Section 4.6.1）。

4.4.1.2.2.2 ベースラインの人口統計学的特性、疾患特性、及び前治療又は併用療法

PRN1008-010 試験パート B の被験者のベースラインの人口統計学的特性は、PRN1008-018 試験と同様であった。パート B では、年齢の中央値は 56.5 歳（範囲：20～75 歳）であり、女性（61.5%）が男性（38.5%）より多く、白人が大多数（80.8%）であった。ITP 罹病期間の中央値は 10.26 年、ベースライン時点での ITP の前治療数（prior unique ITP therapy：標準化された薬剤名を用いて特定し、複数

の CS を 1 つ、脾臓摘出術を 1 つとして計数）の中央値は 6 であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Section 4.4.1]及び[Section 4.4.2]）。

4.4.2 PRN1008-018 試験における有効性の結果

4.4.2.1 二重盲検期間

2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日時点の主要評価項目及び重要な副次評価項目の概要を表 5 に示す。

2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日時点の OL 期間における探索的評価項目である血小板反応（持続的な血小板反応を含む）、レスキュー治療の必要性、並びに ITP-PAQ、IBLS、QOL 及び CS/TPO-RA の用量のベースラインからの変化の評価は、4.4.2.2 項に記載した。

表 5 - Summary of the primary and key secondary efficacy endpoints in the statistical hierarchical testing procedure in Study PRN1008-018 - Adult ITT population

		Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)
Primary endpoint			
Durable platelet response*	n (%)	0 (0.0)	31 (23.3)
	95% CI[1a]	0.00 , 0.00	16.12 , 30.49
	Risk difference (95% CI) vs. placebo[1b]		23.1 (15.95 , 30.31)
	p-value[1c]		<.0001
Durable platelet response (EU and UK)**	n (%)	0 (0.0)	31 (23.3)
	95% CI[1a]	0.00 , 0.00	16.12 , 30.49
	Risk difference (95% CI) vs. placebo[1b]		23.1 (15.95 , 30.31)
	p-value[1c]		<.0001
Key secondary endpoints			
Number of weeks with platelet response+	LS Mean (SE)[2a]	0.72 (0.350)	7.18 (0.747)
	LS Mean difference (SE) vs. placebo[2a]		6.46 (0.782)
	95% CI[2a]		4.923 , 7.990
	p-value[2a]		<.0001
Number of weeks with platelet response#	LS Mean (SE)[2a]	0.64 (0.337)	6.95 (0.749)
	LS Mean difference (SE) vs. placebo[2a]		6.31 (0.776)
	95% CI[2a]		4.787 , 7.831
	p-value[2a]		<.0001
Time to first platelet response +	Time (days) to first response (95% CI)		
	1st quartile (25th percentile)	65.0 (36.00 , NA)	10.0 (8.00 , 15.00)
	Median (50th percentile)	NA (NA , NA)	36.0 (22.00 , 44.00)
	Hazard ratio (95% CI) vs. placebo[3a]		3.10 (1.948 , 4.934)
	p-value[3b]		<.0001

		Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)
% participants requiring rescue therapy	n (%)	40 (58.0)	44 (33.1)
	Time (days) to first rescue (95% CI)		
	1st quartile (25th percentile)	16.0 (8.00 , 36.00)	29.0 (17.00 , 86.00)
	Median (50th percentile)	56.0 (36.00 , NA)	NA (NA , NA)
	Hazard ratio (95% CI) vs. placebo[3a]		0.48 (0.309 , 0.733)
	p-value[3b]		0.0007
Change from baseline on Item 10 of the ITP-PAQ (ie, physical fatigue) at Week 13	LS Mean (SE)[4a]	-0.13 (2.861)	7.95 (2.132)
	LS Mean difference (SE) vs. placebo[4a]		8.08 (3.194)
	95% CI[4a]		1.818 , 14.337
	p-value[4a]		0.0114
Change from baseline on IBLS at Week 25 (EU and UK)	LS Mean (SE)[4a]	0.047 (0.0226)	-0.040 (0.0169)
	LS Mean difference (SE) vs. placebo[4a]		-0.087 (0.0251)
	95% CI[4a]		-0.1358 , -0.0373
	p-value[4a]		0.0006

[*]Durable platelet response is defined as the proportion of participants able to achieve platelet counts at or above 50,000/μL for >=two-thirds of at least 8 non-missing weekly scheduled platelet measurements during the last 12 weeks of the 24-week blinded treatment period in the absence of rescue therapy, provided that at least 2 non-missing weekly scheduled platelet measurements are at or above 50,000/μL during the last 6 weeks of the 24-week blinded treatment period.
[**]Durable platelet response (EU and UK) is defined as the proportion of participants able to achieve platelet counts at or above 50,000/μL for at least 8 out of the last 12 weeks of the 24-week blinded treatment period in the absence of rescue therapy. Missing data due to Covid-19 was imputed using the participant's median value of available weekly platelet counts during the last 12 weeks of double-blind period.
[+]Platelet count >=50,000/μL or between 30,000μL and <50,000/μL and at least doubled from baseline.
[#]Platelet count >=30,000/μL and at least doubled from baseline.
[1a]Asymptotic confidence interval.
[1b] Mantel-Haenszel estimate based on Mantel-Haenszel stratum weights and the Sato variance estimator.
[1c]Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by stratification factors.
[2a]Mixed-effect model with repeated measures on longitudinal binary data with treatment group, stratification factors, week (Weeks 2 to 25), treatment-by-week interaction as fix effects. Platelet counts assessed within 4 weeks of rescue medication intake are considered as no response. Missing weekly platelet counts due to any reasons are considered as no response.
[3a]Cox regression model with treatment group and stratification factors as covariates.
[3b]Log-rank test adjusted by stratification factors.
[4a]Analysis of covariance (ANCOVA) model with the treatment group, stratification factors and geographic region as fixed effects and baseline score as a covariate. Missing score at Week 13 for ITP PAQ (Week 25 for IBLS) will be imputed via worst observation carried forward (WOCF) for the participants who were rescued after 8-week of double-blind treatment or discontinued before Week 13 (Week 25 for IBLS) due to lack of efficacy or related adverse events, OR via multiple imputation otherwise. This will result in multiple sets of complete data. Each complete dataset will be analyzed by fitting an ANCOVA model. Statistical inference obtained from all imputed data will be combined using Rubin's rule.
Stratification factors include randomization strata of splenectomy status (yes, no) and randomization strata of severity of thrombocytopenia (platelet counts <15,000/μL, >=15,000/μL)
PGM=PRODOPS/SAR444671/EFC17093/CSR_01/REPORT/PGM/eff_comb_endpoint_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_comb_endpoint_i_t_i.rtf (14JUN2024 18:12)

4.4.2.1.1 主要評価項目

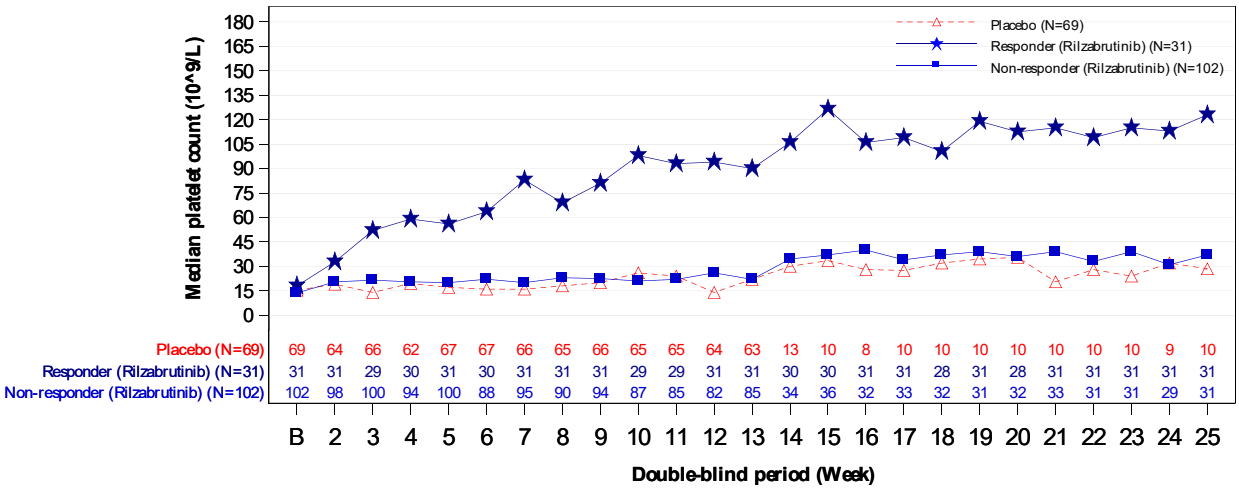
主要評価項目の定義は 4.2.2 項に記載した。

4.4.2.1.1.1 PRN1008-018 試験における持続的な血小板反応

本治験では、主要評価項目（定義 1 及び定義 2）を達成し、リルザブルチニブの統計学的な優越性が実証された。DB 期間に持続的な血小板反応を達成した被験者の割合は、リルザブルチニブ群で 31 名［23.3%］であったのに対し、プラセボ群は 0 名であり、その差は統計学的に有意であった（p<0.0001、表 5）。

PRN1008-018 試験でリルザブルチニブに血小板反応を示した被験者は、Primary estimand のとおり、プラセボ群と比較して高い血小板数を維持した。図 3 に示すように、リルザブルチニブ群で持続的な血小板反応を達成した被験者では、血小板数の中央値が経時的に増加し、Week 2 に 30,000/μL、Week 3 に 50,000/μL、Week 14 に 100,000/μL を超えた。リルザブルチニブ群で持続的な血小板反応を達成しなかった被験者では、Week 14～Week 25 で血小板数の中央値が 30,000/μL を超えた。プラセボ群では、Week 25 までの約 75%の期間で血小板数の中央値が 30,000/μL を下回っていた。

図 3 - Plot of median platelet count by visit and by durable platelet response status during the 24 week double-blind treatment period in Study PRN1008-018 - Adult ITT population



B: Baseline

Baseline platelet count is defined as average of 1st, 2nd qualifying screening platelet counts, and Week 1 (Study day 1) platelet count

Durable platelet response is defined as the proportion of participants able to achieve platelet counts at or above 50,000/μL for >=two-thirds of at least 8 non-missing weekly scheduled platelet measurements during the last 12 weeks of the 24-week blinded treatment period in the absence of rescue therapy, provided that at least 2 non-missing weekly scheduled platelet measurements are at or above 50,000/μL during the last 6 weeks of the 24-week blinded treatment period

Based on all available platelet counts

PGM=PRODOPS/SAR444671/EFC17093/CSR_01/REPORT/PGM/eff_med_plt_resp_db_i_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_med_plt_resp_db_i_f_i.rtf (14JUN2024 15:59)

4.4.2.1.2 感度分析及び補足的な解析

4.4.2.1.2.1 感度分析

Tipping point 解析

本治験の主要評価項目である有効性解析の頑健性を検証するために、tipping point 解析を実施した。Tipping point 解析の結果、リルザブルチニブにとって最も好ましくないシナリオ（すなわち、欠測データをプラセボ群では血小板反応有り、リルザブルチニブ群では血小板反応無しとして補完）においても、定義 1 及び定義 2 を用いた持続的な血小板反応に対するリルザブルチニブの効果は統計学的に有意（p=0.0003）であった。

COVID-19 による欠測データの代替処理

COVID-19 による評価の欠測を考慮するため、定義 1 の評価では、欠測データの代替処理として、利用可能な週ごとの血小板数の中央値を使用して、COVID-19 による血小板数の欠測を補完した。COVID-19 による評価の欠測があった 2 名の被験者の血小板反応の状況に変化はなかった。したがって、感度分析の結果は、Primary estimand における主要解析と同じであり、リスク差は 23.1%（95% CI：15.95%～30.31%、p<0.0001）であった。

欠測データの代替仮定（欠測データは血小板反応無しとみなす）

PRN1008-018 試験の Primary estimand の定義 2 の評価では、COVID-19 による欠測データを補完せずに主要評価項目を評価するための感度分析を実施した。感度分析の統計解析結果は、Primary estimand に基づく主要解析と同様に、統計学的に有意な持続的な血小板反応が 31 名（23.3%）に認められ、リスク差は 23.1%（95% CI：15.95%～30.31%、p<0.0001）であった。

多重代入法により処理した治験薬投与中の欠測データ

多重代入法を用いて実施した感度分析の結果、持続的な血小板反応の定義 2 を用いた主要解析が支持された。リルザブルチニブ群で血小板数が欠測であった 1 名が補完対象となり（プラセボ群では 0 名）、多重代入法を実施し、Rubin の法則を用いて結果を統合した結果、リルザブルチニブ群で血小板反応の達成割合の僅かな上昇が認められ、主要有効性解析の頑健性が確認された。リスク差は 23.3%（95% CI : 16.10%～30.55%、p<0.0001）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Section 5.1.2.2]）。

4.4.2.1.2.2 性別の不均衡

性別を層別因子として含めた主要評価項目解析では、主要評価項目の結果と同様に、リルザブルチニブ群ではプラセボ群と比較して持続的な血小板反応が統計学的に有意に改善した。両投与群間の持続的な血小板反応のリスク差は、性別を含めた場合 24.0%（95% CI：16.65%～31.42%）であったのに対し、性別を共変量から除外した場合では 23.1%（95% CI：15.95%～30.31%）であり、ITP 患者にお

けるリルザブルチニブに対する反応の持続性に性別の不均衡は影響を及ぼさないことが示唆された（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 addendum [Section 5.1.1.1]）。

4.4.2.1.2.3 年齢の不均衡

年齢区分を層別因子として含めた主要評価項目の解析では、リルザブルチニブ群ではプラセボ群と比較して持続的な血小板反応が統計学的に有意に改善した。両投与群間の持続的な血小板反応のリスク差は 22.8%（95% CI：15.52%～29.99%、p<0.0001）であった。

4.4.2.1.3 副次評価項目の解析

4.4.2.1.3.1 重要な副次評価項目

PRN1008-018 試験の重要な副次評価項目は、統計的階層的検定手順の順序に従って記載した。結果を表 5 に、要約を以下に記載した。

24 週間の二重盲検期間において、レスキュー治療未実施で、血小板数が 50,000/μL 以上、又は 30,000/μL 以上 50,000/μL 未満かつベースラインの 2 倍以上である期間（週数）

24 週間の DB 期間における血小板反応の持続期間の最小二乗平均（標準誤差［SE］）は、リルザブルチニブ 400 mg BID 群で 7.18（0.747）週間、プラセボ群で 0.72（0.350）週間であり、最小二乗平均の対プラセボ群間差は 6.46 週間（95% CI：4.923～7.990 週間、p<0.0001）であったことから、リルザブルチニブ群ではプラセボ群と比較して血小板反応の持続期間が統計学的に有意に長いことが示された。

24 週間の二重盲検期間において、レスキュー治療未実施で、血小板数が 30,000/μL 以上かつベースラインの 2 倍以上である期間（週数）

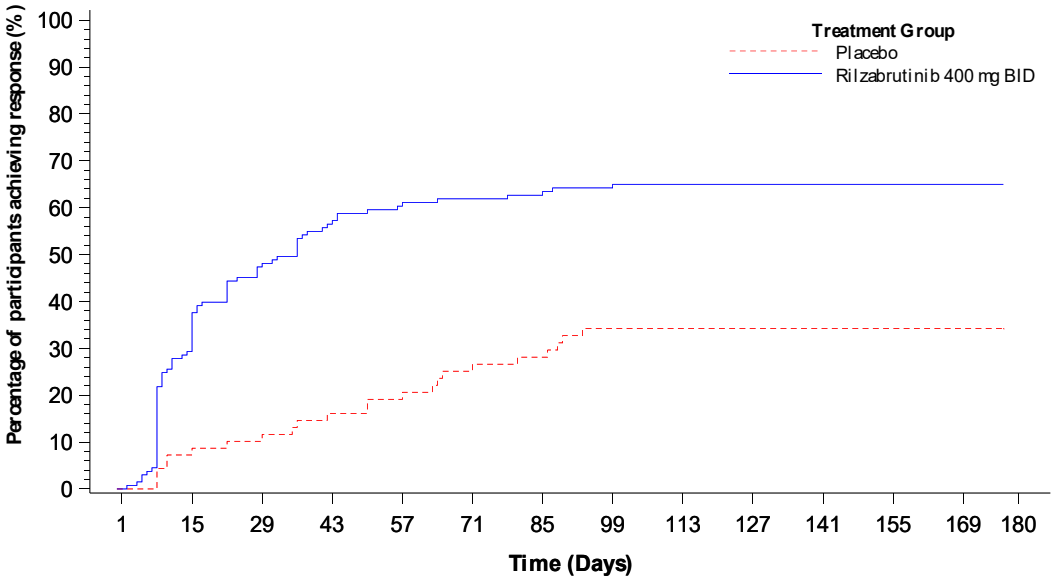
本基準による血小板反応が得られた週数の最小二乗平均（SE）は、リルザブルチニブ群で 6.95（0.749）週間、プラセボ群で 0.64（0.337）週間であり、最小二乗平均の対プラセボ群間差は 6.31 週間（95% CI：4.787～7.831 週間、p<0.0001）であったことから、リルザブルチニブ群ではプラセボ群と比較して血小板反応が得られた週数が統計学的に有意に長いことが示された。

血小板数が最初に 50,000/μL 以上になるまでの時間、又は血小板数が最初に 30,000/μL 以上 50,000/μL 未満かつベースラインの 2 倍以上になるまでの時間

リルザブルチニブ 400 mg BID 投与を受け、血小板反応の基準を達成した被験者は、プラセボ投与を受けた被験者と比較して有意に早く反応を示した。リルザブルチニブ群では、被験者の 25%が Day 10（95% CI：8.00～15.00）までに、50%が Day 36（95% CI：22.00～44.00）までに血小板反応を示したのに対し、プラセボ群では、被験者の 25%が Day 65（95% CI：36.00～NA）までに血小板反応を示し、血小板反応が認められた被験者は 50%に達しなかった。リルザブルチニブ群で血小板反応が得られた

確率は、ハザード比 3.10（95% CI：1.948～4.934）に基づくと、プラセボ群と比較して 3.1 倍高かった（p<0.0001）（図 4 及び表 5）。

図 4 - Kaplan-Meier plot of time to 1st platelet count >=50,000/µL OR >=30,000/µL & doubled from baseline during the 24-week double-blind period in Study PRN1008-018 - Primary estimand - Adult ITT population



Number of participants

Placebo	69	64	61	56	54	50	48	43	43	43	43	43	43
Rilzabrutinib 400 mg BID	133	94	70	57	51	49	48	46	45	45	45	45	45

Participants who have not achieved the platelet response will be censored either at 1 week after the protocol scheduled Week 25 (Day 169) visit for those who prematurely discontinued the 24-week treatment period due to related AE or lack of response, or, at the last assessment during the double-blind on-treatment period

Primary estimand = Hypothetical + composite estimand

(>=50,000/µL OR >=30,000/µL and at least doubled from baseline) is the same as (>=50,000/µL OR >=30,000/µL and < 50,000/µL and at least doubled from baseline)

PGM=PRODOPS/SAR444671/EFC17093/CSR_01/REPORT/PGM/eff_km_plat_db_i_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_km_plat_crit1_db_i_f_i.rtf (14JUN2024 15:59)

24 週間の二重盲検期間にレスキュー治療を必要とした被験者の割合

24 週間の DB 期間に、リルザブルチニブはレスキュー治療の必要性を 52%有意に低下させた（ハザード比：0.48［95% CI：0.309～0.733］、p=0.0007）。リルザブルチニブ群ではプラセボ群と比較してレスキュー治療を必要とした被験者が少なかった（リルザブルチニブ群：44 名［33.1%］、プラセボ群：40 名［58.0%］）。プラセボ群では、Day 16 までに 25%、Day 56 までに 50%の被験者がレスキュー治療を受けた一方で、リルザブルチニブ群ではレスキュー治療までの期間の中央値に到達しなかった。

Week 13 における成人被験者（18 歳以上）での ITP-PAQ 項目 10（physical fatigue）のベースラインからの変化量

Week 13 における ITP-PAQ の項目 10（physical fatigue）のベースラインからの変化量の最小二乗平均（SE）は、リルザブルチニブ群で 7.95（2.132）、プラセボ群で−0.13（2.861）であり、最小二乗平均の対プラセボ群間差（SE）は 8.08（3.194）（95% CI : 1.818～14.337、p=0.0114）であったことから、リルザブルチニブ群ではプラセボ群と比較して ITP-PAQ の項目 10（physical fatigue）が統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。

4.2.4 項に記載した心理測定分析に基づくと、心理測定分析を用いて本治験での使用状況で決定された投与群間の意味のある変化（8～18）の範囲内であったため、この改善は臨床的にも有意であることが示された。

注：ITP-PAQ 項目 10 のスコアの範囲は 0～100 であり、数値の正の変化が改善を示す。

Week 25 における IBLS 評価のベースラインからの変化量（欧州連合・欧州経済領域加盟国及び英国に適用）

IBLS は出血評価指標である。Week 25 における IBLS スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均（SE）は、リルザブルチニブ群で−0.040（0.0169）、プラセボ群で 0.047（0.0226）であり、最小二乗平均の対プラセボ群間差（SE）は−0.087（0.0251）（p=0.0006）であったことから、リルザブルチニブ群ではプラセボ群と比較して IBLS スコアが統計学的に有意な改善を示した。

4.2.4 項に記載した心理測定分析に基づくと、IBLS スコアの投与群間の有意な変化（0.05～0.1）の範囲内であったため、この改善は臨床的にも意味があることが示された。

注：IBLS スコアの範囲は 0～2 であり、数値の負の変化が改善を示す。

4.4.2.1.3.2 その他の副次評価項目及び探索的な有効性評価項目

血小板反応の安定性

PRN1008-018 試験では、血小板反応の安定性を全期間に適用される「その他の副次評価項目」に分類した。安定した血小板反応とは、最初の血小板反応（本治験でのリルザブルチニブ投与開始から 12 週間以内の血小板数が 50,000/μL 以上とする）を達成した後の 24 週間以内に、4 週間以上間隔の空いた 2 回の予定来院で血小板数が 50,000/μL 未満にならず、その間の血小板数が 50,000/μL 以上であることと定義した（表 2）。

大多数の被験者（ランダム化された 202 名中 198 名）が、DB 期間及び／又は OL 期間にリルザブルチニブ 400 mg BID 投与を少なくとも 1 回受けた。プラセボ群のうち、OL 期間に移行しなかったためにリルザブルチニブを投与されなかったのは 4 名であった。DB 期間及び OL 期間にリルザブルチニブを投与された 198 名のうち、OL 期間にリルザブルチニブを投与される前の DB 期間にリルザブルチニブ群に割り付けられた 31 名とプラセボ群に割り付けられた 15 名を含む 46 名（23.2%、95% CI : 17.35%～29.11%）が安定した血小板反応を達成した（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Section 5.1.4.2]）。

リルザブルチニブを 1 年以上投与された 67 名のうち 36 名（53.7%、95% CI：41.79%～65.67%）が安定した血小板反応を達成した。これには、DB 期間にリルザブルチニブ群に割り付けられた 26 名とプラセボ群に割り付けられた 10 名が含まれる。安定した血小板反応を達成した 36 名が安定した血小板反応を達成した期間の平均（SD）は 68.88（22.38）週間であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Section 5.1.4.2]）。

血小板反応

探索的評価項目として、DB 期間における血小板反応（5 日以上の間隔を空けた 2 回連続の来院で血小板数が 50,000/μL 以上で、この 2 回の来院時及びその間にレスキュー治療を使用しないこと）を評価した。DB 期間における 2 回連続の来院で血小板数が 50,000/μL 以上を達成した被験者の割合は、リルザブルチニブ群（39.8%）がプラセボ群（8.7%）よりも高かった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Section 5.1.5.1.3]）。DB 期間及び LTE 期間における血小板反応については 4.4.2.2 項に記載した。

4.4.2.2 探索的評価項目（非盲検期間）

4.4.2.2.1 持続的な血小板反応

下記のとおり、OL 期間に持続的な血小板反応が認められた。

OL 期間では、持続的な血小板反応を探索的評価項目として評価した。OL 期間での持続的な血小板反応の定義は、DB 期間と同様であった（表 2）。

OL 期間完了時（2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点）の結果は以下のとおりであった。

- 49 名（27.2%）が、OL 期間にリルザブルチニブの投与を受けた後に持続的な血小板反応を達成した（表 6）。
- DB 期間でのリルザブルチニブ群 133 名中 31 名（23.3%）が DB 期間に持続的な血小板反応を達成したが、OL 期間では 115 名中 35 名（30.4%）に増加した（表 5 及び表 6）。この 35 名には、DB 期間に持続的な血小板反応を達成した 31 名中 25 名（80.6%）と、DB 期間に持続的な血小板反応を達成しなかった 84 名中 10 名（11.9%）が含まれる（表 7）。
- DB 期間でのプラセボ群 65 名中 14 名（21.5%）が OL 期間に持続的な血小板反応を達成した。プラセボ群では、DB 期間に持続的な血小板反応を達成した被験者はいなかった（表 6）。

表 6 - Durable platelet response during the 28-week open-label treatment period in Study PRN1008-018 - Adult OL population

	Randomized treatment during the double-blind period		
	Placebo (N=65)	**Rilzabrutinib 400 mg BID (N=115)**	**All (N=180)**
Durable platelet response			
n (%)	14 (21.5)	35 (30.4)	49 (27.2)
95% CI[a]	11.54 , 31.53	22.03 , 38.84	20.72 , 33.72

CI: confidence interval, OL: Open-label
Durable platelet response is defined as platelet counts at or above 50,000/µL for >= two-thirds of at least 10 non-missing weekly scheduled platelet measurements during the last 16 weeks of the 28-week open-label period in the absence of rescue therapy, provided that at least 3 non-missing weekly scheduled platelet measurements are at or above 50,000/µL during the last 8 weeks of the 28-week open-label period
[a]Asymptotic confidence interval
PGM=PRODOPS/SAR444671/EFC17093/CSR_02/REPORT/PGM/eff_dur_plt_resp_ol_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_dur_plt_resp_ol_i_t_i.rtf (16DEC2024 1:26)

表 7 - Platelet response by durable response status during the double-blind treatment period and by treatment group in Study PRN1008-018 - Adult ITT population

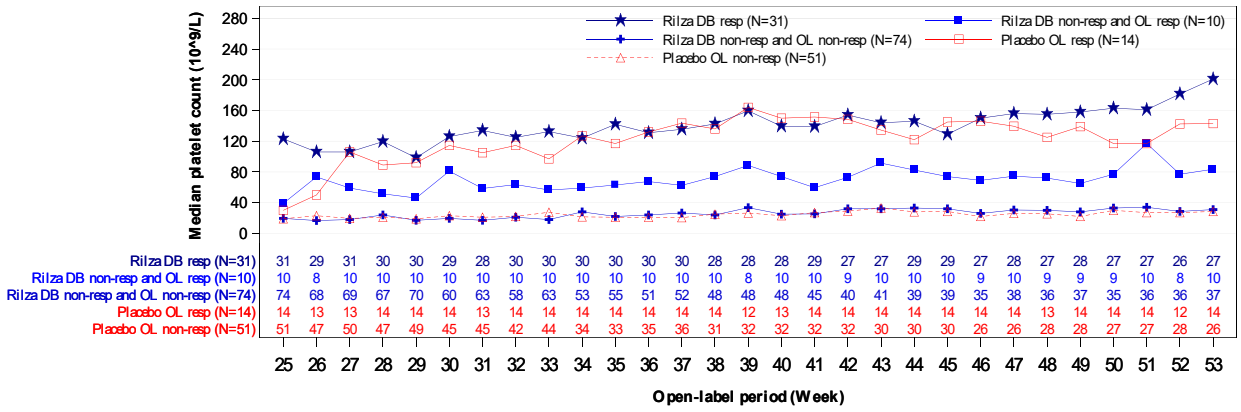
	Placebo			Rilzabrutinib 400 mg BID			Overall		
n (%)	Responder[a] (N=0)	Non-responder (N=69)	All (N=69)	Responder[a] (N=31)	Non-responder (N=102)	All (N=133)	Responder[a] (N=31)	Non-responder (N=171)	All (N=202)
Randomized	0	69	69	31	102	133	31	171	202
Initial platelet response[b] at Week 13 or earlier	0	22/69 (31.9)	22/69 (31.9)	31/31 (100)	54/102 (52.9)	85/133 (63.9)	31/31 (100)	76/171 (44.4)	107/202 (53.0)
Entered OL	0	65	65	31	84	115	31	149	180
Durable platelet responder during OL[c]	0	14/65 (21.5)	14/65 (21.5)	25/31 (80.6)	10/84 (11.9)	35/115 (30.4)	25/31 (80.6)	24/149 (16.1)	49/180 (27.2)
Entered LTE	0	21	21	25	23	48	25	44	69
Completed	0	0	0	0	1/23 (4.3)	1/48 (2.1)	0	1/44 (2.3)	1/69 (1.4)
Discontinued	0	3/21 (14.3)	3/21 (14.3)	1/25 (4.0)	3/23 (13.0)	4/48 (8.3)	1/25 (4.0)	6/44 (13.6)	7/69 (10.1)
Ongoing	0	18/21 (85.7)	18/21 (85.7)	24/25 (96.0)	19/23 (82.6)	43/48 (89.6)	24/25 (96.0)	37/44 (84.1)	61/69 (88.4)
Exposed to rilzabrutinib cumulatively	0	65	65	31	102	133	31	167	198
Stable responder[d]	0	15/65 (23.1)	15/65 (23.1)	28/31 (90.3)	3/102 (2.9)	31/133 (23.3)	28/31 (90.3)	18/167 (10.8)	46/198 (23.2)
Exposed rilzabrutinib for >=1 year	0	10/17 (58.8)	10/17 (58.8)	25/26 (96.2)	1/24 (4.2)	26/50 (52.0)	25/26 (96.2)	11/41 (26.8)	36/67 (53.7)
Exposed rilzabrutinib for <1 year	0	5/48 (10.4)	5/48 (10.4)	3/5 (60.0)	2/78 (2.6)	5/83 (6.0)	3/5 (60.0)	7/126 (5.6)	10/131 (7.6)

OL: Open-label, LTE: Long-term extension
[a]Durable platelet responder (i.e., responders for primary efficacy endpoint) during double-blind treatment period
[b]Initial platelet response: a) platelet count of >=50,000/µL OR a platelet count between >=30,000/µL and <50,000/µL and at least doubled from baseline at any time during the first 12 weeks (i.e., at Week 13 or earlier) and b) absence of rescue medication in the 4 weeks prior to the elevated platelet count that meets platelet response criteria
[c]Durable platelet response (in OL period) is defined as platelet counts at or above 50,000/µL for >= two-thirds of at least 10 non-missing weekly scheduled platelet measurements during the last 16 weeks of the 28-week open-label period in the absence of rescue therapy, provided that at least 3 non-missing weekly scheduled platelet measurements are at or above 50,000/µL during the last 8 weeks of the 28-week open-label period
[d]Stable platelet response (across DB, OL, LTE periods) is defined as proportion of participants able to achieve the following: no 2 scheduled visits, at least 4 weeks apart, with a platelet count <50,000/µL, without an intervening visit with a platelet count >=50,000/µL, within a period of 24 weeks following initial achievement of the platelet response (initial platelet response defined as platelet count >=50,000/µL within 12 weeks of initiation of treatment with rilzabrutinib during the study [different definition from footnote b])
PGM=PRODOPS/SAR444671/EFC17093/CSR_02/REPORT/PGM/eff_plt_duresp_stat_db_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_plt_duresp_stat_db_i_t_i.rtf (16DEC2024 1:26)

リルザブルチニブ群 133 名のうち、DB 期間に血小板反応を達成した 31 名と OL 期間に持続的な血小板反応を達成した 10 名を含む 41 名（30.8%）が、DB 期間及び／又は OL 期間において持続的な血小板反応を達成した。また、プラセボ群の 14 名が OL 期間に持続的な血小板反応を達成した。その結果、DB 期間及び／又は OL 期間にリルザブルチニブを投与された 198 名（リルザブルチニブ群：133 名、プラセボ群：65 名）のうち、55 名（27.8%）が最終的に 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。

DB 期間に持続的な血小板反応を達成した被験者（全員がリルザブルチニブ群）では、OL 期間 28 週間のほぼ全期間にわたって血小板数の中央値が 100,000/μL を超えた（図 5）。OL 期間に持続的な血小板反応を達成したプラセボ群の被験者は、OL 期間の大部分で血小板数の中央値が 100,000/μL を超えた。

図 5 - Plot of median platelet count by visit and by DB and OL durable platelet response status during the 28 week open-label treatment period in Study PRN1008-018 - Adult OL population



DB: Double-blind, OL: Open-label, Resp: Responder

Presented are participant's platelet counts during the open-label period. Rilza/Placebo refers to participants were randomized as Rilzabrutinib 400 mg BID/Placebo group during the double-blind treatment period, note all participants received Rilzabrutinib 400 mg BID during open-label treatment period

DB responder refers to durable responder in double-blind period. Durable platelet response is defined as the proportion of participants able to achieve platelet counts at or above 50,000/μL for >=two-thirds of at least 8 non-missing weekly scheduled platelet measurements during the last 12 weeks of the 24-week blinded treatment period in the absence of rescue therapy, provided that at least 2 non-missing weekly scheduled platelet measurements are at or above 50,000/μL during the last 6 weeks of the 24-week blinded treatment period

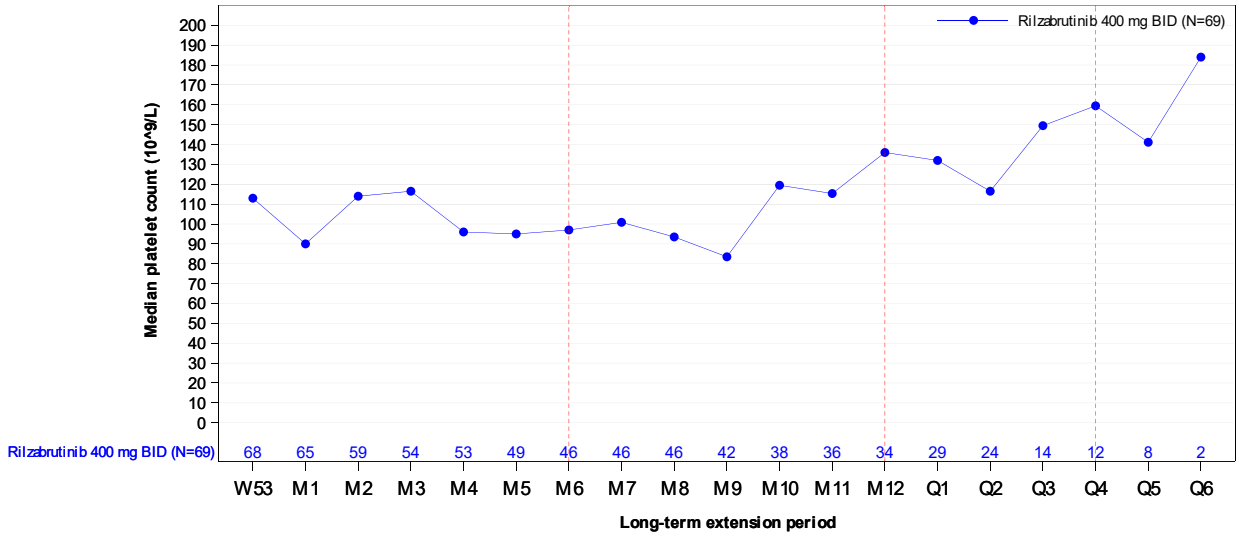
OL responder refers to durable responder in open-label period. Durable platelet response is defined as platelet counts at or above 50,000/μL for >= two-thirds of at least 10 non missing weekly scheduled platelet measurements during the last 16 weeks of the 28-week open-label period in the absence of rescue therapy, provided that at least 3 non-missing weekly scheduled platelet measurements are at or above 50,000/μL during the last 8 weeks of the 28-week open-label period

PGM=PRODOPS/SAR444671/EFC17093/CSR_02/REPORT/PGM/eff_med_plt_resp_ol_i_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_med_plt_resp_ol_i_f_x.rtf (16DEC2024 1:26)

2024年10月15日のデータカットオフ日時点で、OL期間に治験薬投与を受けた180名中69名（38.3%）が LTE 期間に移行し、LTE 期間における曝露期間の中央値は 331 日（範囲：20～910 日）、累積曝露は 69.3 人年であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Section 4.6.2.1]）。

LTE 期間の血小板数の中央値は、全ての来院時で 80,000/μL を超えた。約半数の被験者が 10 か月目の来院時にも LTE 期間を継続していた。この時点以降の血小板数の中央値は 110,000/μL を超えた（図 6）。

図 6 - Plot of median platelet count by visit during the long-term extension treatment period in Study PRN1008-018 - Adult LTE population



LTE: Long-term extension, W: week, M: month, Q: quarter
Based on all available platelet counts
PGM=PRODOPS/SAR444671/EFC17093/CSR_02/REPORT/PGM/eff_med_plt_lte_i_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_med_plt_lte_i_f_x.rtf (16DEC2024 1:26)

4.4.2.2.2 その他の探索的評価項目

- 血小板数が 50,000/μL 以上、又は 30,000/μL 以上 50,000/μL 未満かつベースラインの 2 倍以上であった期間（週数）の割合の平均値（SD）は 35.7%（39.68%）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Table 13]）。
- TPO-RA を併用していた 53 名のうち、OL 期間に血小板数が 250,000/μL を超えた被験者は 12 名（22.6%）であり、これは DB 期間中のリルザブルチニブ群（21.7%）と同程度であった。また、OL 期間に血小板数が 450,000/μL を超えた被験者は 7 名（13.2%）であり、DB 期間中のリルザブルチニブ群では 4.3%であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Table 12]）。
- 42 名（23.3%）が OL 期間に完全な血小板反応を達成した。完全な血小板反応とは、5 日以上の間隔を空けた 2 回連続の来院で血小板数が 100,000/μL 以上で、この 2 回の来院時及びその間に出血又はレスキュー治療の使用がない場合と定義した（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Table 12]）。

- レスキュー治療を必要とした被験者は、DB 期間ではリルザブルチニブ群で 44 名（33.1%）、プラセボ群で 40 名（58.0%）であったのに対し、OL 期間では 74 名（41.1%）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Table 11]）。
- リルザブルチニブ群 115 名における ITP-PAQ 項目 10 の physical fatigue スコアのベースラインからの変化量の平均値（SE）は、Week 25（n=111）で 8.8（2.3）、Week 53（n=72）で 15.6（3.3）であり、OL 期間で DB 期間よりベースラインからの倦怠感の改善が大きかった。DB 期間にプラセボを投与され、OL 期間にリルザブルチニブ 400 mg BID 投与を受けた被験者では、Week 25 に倦怠感が悪化したが（ベースラインからの変化量の平均値［SE］：−7.9［2.9］、n=63）、Week 53 には改善した（変化量の平均値［SE］：4.9［3.8］、n=41）。注：ITP-PAQ 項目 10 のスコアの範囲は 0〜100 であり、数値の正の変化が改善を示す（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.6 [16.2.6.2.14]）。
- 完了した OL 期間の Week 53 までに、ITP-PAQ スコアは全ての領域（Fatigue/Sleep、Psychological、Fear、Social Activity、Women's Reproductive Health、Work、Symptoms、Bother-Physical Health 及び Activity）で改善を示した。Week 53 での各領域のスコアのベースラインからの変化は、全ての被験者で Week 25 の評価と比較して数値として増加した。全体的な QOL スコアの変化量の平均値（SD）は、Week 25（n=174）で 4.73（19.28）、Week 53（n=113）で 10.04（21.91）であり、改善を示した（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Section 5.1.5.2]及び Appendix 16.2.6 [16.2.6.2.16]）。
- IBLS スコアのベースラインからの変化量の平均値（SE）は、リルザブルチニブ群では Week 25（n=114）で−0.07（0.02）、Week 53（n=73）で−0.14（0.02）、プラセボ群では Week 25（n=62）で−0.04（0.02）、Week 53（n=41）で−0.10（0.03）であり、いずれも OL 期間で DB 期間と比較してベースラインからの大幅な出血の減少が認められた。注：IBLS スコアの範囲は 0〜2 であり、数値の負の変化が改善を示す（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Section 5.1.6]及び Appendix 16.2.6 [16.2.6.2.17]）。
- QOL の側面を評価する EuroQol 5-dimensions 5-levels（EQ-5D-5L）に対する被験者の回答に基づくと、OL 期間を通じて状態は安定していた。Week 53 には、ほとんどの被験者が全ての側面について問題ないと報告した。問題を経験しなかった被験者の割合は、Mobility（Week 25：72.3%、Week 53 : 82.3%、以下同順）、Usual Activities（68.9%、82.3%）、Pain/Discomfort（49.7%、59.3%）及び Anxiety/Depression（54.8%、64.6%）であり、Week 25 から Week 53 にかけて徐々に増加した（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.6 [16.2.6.2.20]）。
    - EQ-5D-5L の視覚的アナログ尺度である EuroQol - visual analogue scale（EQ-VAS）のベースラインからの変化量は、Week 25 の評価と比較して Week 53 で増加した。ベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Week 25 で 1.2（14.0）、Week 53 で 7.1（16.1）であった。

注：EQ-VAS の範囲は 0～100 であり、数値の正の変化が改善を示す（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Section 5.1.7.1]及び Appendix 16.2.6 [16.2.6.2.21]）。

- OL 期間に CS 又は TPO-RA を併用していた被験者では、これらの薬剤の用量はベースラインと比較し Week 25 及び OL 期間終了時においてほとんど変化が認められなかった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.6 [16.2.6.2.12]及び[16.2.6.2.13]）。

4.4.3 PRN1008-010 試験における有効性の結果

4.4.3.1 主要評価項目

PRN1008-010 試験の有効性評価の結果、慢性又は持続性 ITP 患者における持続的な血小板反応が確認された。パート A では、一次血小板反応（用量レベルごとの、血小板数増加前の直近の 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% CI：25.70%～55.67%］）に認められた。PRN1008-010 試験パート B 及び PRN1008-018 試験で定義された持続的な血小板反応（最後の 12 週間のうち少なくとも 8 週間で血小板数が 50,000/μL 以上）は、リルザブルチニブを 400 mg BID で投与開始した 10 名（22.2%［95% CI：11.2%～37.1%］）で達成された（Module 2.7.3 [2.2 項]）。

パート B では、持続的な血小板反応（投与開始後 10 週間以降にレスキュー治療未実施で、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、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（Module 2.7.3 [2.3 項]）。

パート A では、2021 年 5 月 4 日のデータカットオフ日時点で、16 名（26.7%）が 24 週間の主要投与期間を完了し、LTE 期間への移行の適格基準を満たした。LTE 期間に移行した 16 名全員が血小板反応を達成し（主要評価項目の血小板反応を達成、うち 13 名は 400 mg BID で投与開始）、LTE 期間の全来院時における血小板数の中央値は 50,000/μL 以上であった（Module 2.7.3 2.2 項）。パート B では、2023 年 1 月 31 日のデータカットオフ日時点で、11 名（42.3%）が LTE 期間に移行し、血小板数の中央値は 80,000/μL 以上を維持していた（Module 2.7.3 2.2 項及び 2.3 項）。

4.4.3.2 副次評価項目及びその他の有効性評価項目

本項に記載した PRN1008-010 試験の副次的評価項目及びその他の評価項目の解析は、特に記載がない限り、パート A でリルザブルチニブを 400 mg BID で投与開始した被験者及びパート B でリルザブルチニブ 400 mg BID 投与を受けた被験者を対象に要約した。血小板反応の割合は、ピボタル試験である PRN1008-018 試験の結果（4.4.2.1.3.1 項）とおおむね一致しており、治療困難な ITP 患者集団におけるリルザブルチニブの有効性を裏付ける確固たるエビデンスとなっている。

4.4.3.2.1 PRN1008-010 試験パート A

PRN1008-010 試験パート A において、24 週間の主要投与期間にリルザブルチニブを 400 mg BID で投与を開始した45名の被験者を対象に評価した副次的評価項目／その他の評価項目の結果を以下に要約した（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Section 5.1.2]及び Module 2.7.3 [2.2 項]）。

- 24週間の主要投与期間中、血小板数が50,000/μL以上であった週の割合の平均値（SD）は、400 mg BID で投与開始した被験者では 28.14（36.41）%であった。
- 最後の8回の血小板測定のうち少なくとも4回で血小板数が50,000/μL以上であった被験者は、合計で 14 名（31.1%、95% CI：18.17%～46.65%）であった。
- 24 週間の主要投与期間に血小板数が 50,000/μL 以上であった週数の平均値（SD）は 5.7（8.1）週間、血小板数が 30,000/μL 以上であった週数の平均値（SD）は 8.8（9.2）週間であった。
- リルザブルチニブ投与により、迅速な血小板反応が認められた。パート A で評価された 60 名のうち 25%が Day 11 までに血小板数 50,000/μL 以上を達成した。
- 400 mg BID で投与開始した被験者では、Day 1 以降の平均血小板数のベースラインからの変化は、中央値 13,920/μL（範囲：−1,200/μL～181,200/μL）の増加が認められた。

レスキュー治療の使用は、治験実施計画書に従って安全性評価項目として定義した。

- 24 週間の主要投与期間中、400 mg BID 投与を開始した 5 名（9.6%、95% CI：3.20%～21.03%）がレスキュー治療を受けた。

4.4.3.2.2 PRN1008-010 試験パート B

PRN1008-010 試験パート B において、24 週間の主要投与期間にリルザブルチニブ 400 mg BID 投与を受けた 26 名の被験者を対象に評価した副次評価項目の結果を以下に要約した（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Section 5.1.4]及び Module 2.7.3 [2.3 項]）。

- 24 週間の主要投与期間において、血小板反応（レスキュー治療未実施で血小板数が 50,000/μL 以上又は 30,000/μL 以上かつベースラインの 2 倍以上、及び血小板数が 30,000/μL 以上かつベースラインの 2 倍以上）が認められた週数の平均値は 9.3 週間（95% CI：5.25～13.44 週間）であった。
- 血小板数増加前の直近の 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以上の増加を達成できた被験者は 11 名（42.3%、95% CI：23.35%～63.08%）であった。
- レスキュー治療を受けた被験者は 3 名（11.5%、95% CI：2.45%～30.15%）であった。パート B の 2023 年 1 月 31 日のデータカットオフ日時点で LTE 期間を継続中であった 11 名（42.3%）の

うち、この期間にレスキュー治療を受けた被験者はいなかった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Table 17]）。

- 解剖学的部位全体の IBLS スコアの平均値は、ベースラインで 0.27（中央値：0.20、範囲：0.0～1.0）、Week 25 でのベースラインからの変化量の平均値は−0.07（中央値：0.00、範囲：−0.4～0.0）であり、IBLS 値がベースラインから低下したことで出血が減少したことが示された。ベースラインでのスコアが 2（著しい出血）の被験者の割合が最も高かった解剖学的部位は皮膚であり、病歴に基づくスコア 2 は 7 名（26.9%）、身体所見に基づくスコア 2 は 6 名（23.1%）であった。Week 25 では、当該部位のスコアが 2 の被験者はいなかった（Module 2.7.3 [3.2.2.5.2 項]）。
- 血小板数が最初に 50,000/μL 以上になるまでの時間を探索的評価項目とした。血小板数が 50,000/μL 以上を達成した 16 名（61.5%、打ち切り無し）における血小板反応までの時間の平均は 15 日であり、最短時間は 7 日であった（Module 2.7.3 [3.2.2.2.2 項]）。
- ITP-PAQ を探索的評価項目とした。ITP-PAQ の項目 10（physical fatigue）のベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Week 13 で 6.9（20.7）、Week 25 で 16.1（15.8）であった（Module 2.7.3 [表 14]）。

4.4.4 試験間の反応の一貫性

ピボタル試験である PRN1008-018 試験の有効性評価の結果、24 週間の DB 期間にリルザブルチニブ 400 mg BID 投与を受けた被験者では、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において統計学的に有意な改善を示した。主要評価項目である持続的な血小板反応では、リルザブルチニブ群の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）。

リルザブルチニブの治療効果の一貫性は、複数の試験において確認された。PRN1008-018 試験の OL 期間の最終結果は、リルザブルチニブ 400 mg BID 投与の有効性を更に裏付けるエビデンスとなる。OL 期間にリルザブルチニブを投与された被験者のうち、全体で 49 名（27.2%）が持続的な血小板反応を達成した。リルザブルチニブ群では DB 期間に 31 名（23.3%）が持続的な血小板反応を達成し、さらに DB 期間中に反応を示さなかった 10 名（11.9%）が OL 期間に持続的な血小板反応を達成した。したがって、リルザブルチニブ群では 133 名のうち合計 41 名（30.8%）が 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。加えて、プラセボ群では 65 名のうち 14 名（21.5%）が、OL 期間にリルザブルチニブ投与へ切り替えた後、持続的な血小板反応を達成した。

PRN1008-010 試験のパート A 及びパート B における持続的な血小板反応の定義は、PRN1008-018 試験の定義（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）と同様であった。PRN1008-018 試験の結果と同様に、パート A で 400 mg BID で投与を開始した 10 名（22.2%）及びパート B の 9 名（34.6%）が持続的な血小板反応を達成した。また、両試験（PRN1008-018 試験及び PRN1008-010 試験）で血小板反応を達成した被験者における血小板反応までの時間の中央値は約 2 週間であった。観察された血小板数の増加に加えて、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、PRN1008-018 試験及び PRN1008-010 試験の結果は、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。

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。ピボタル試験である PRN1008-018 試験と同様に、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。

結論として、PRN1008-018 試験の結果及び PRN1008-010 試験で確認されたエビデンスから、迅速かつ持続的な血小板反応、出血及びレスキュー治療の必要性の低減、並びに倦怠感及び QOL の改善が実証され、ITP 患者におけるリルザブルチニブの有効性の強固なエビデンスが得られた。

4.5　部分集団及び特別な状況下における有効性

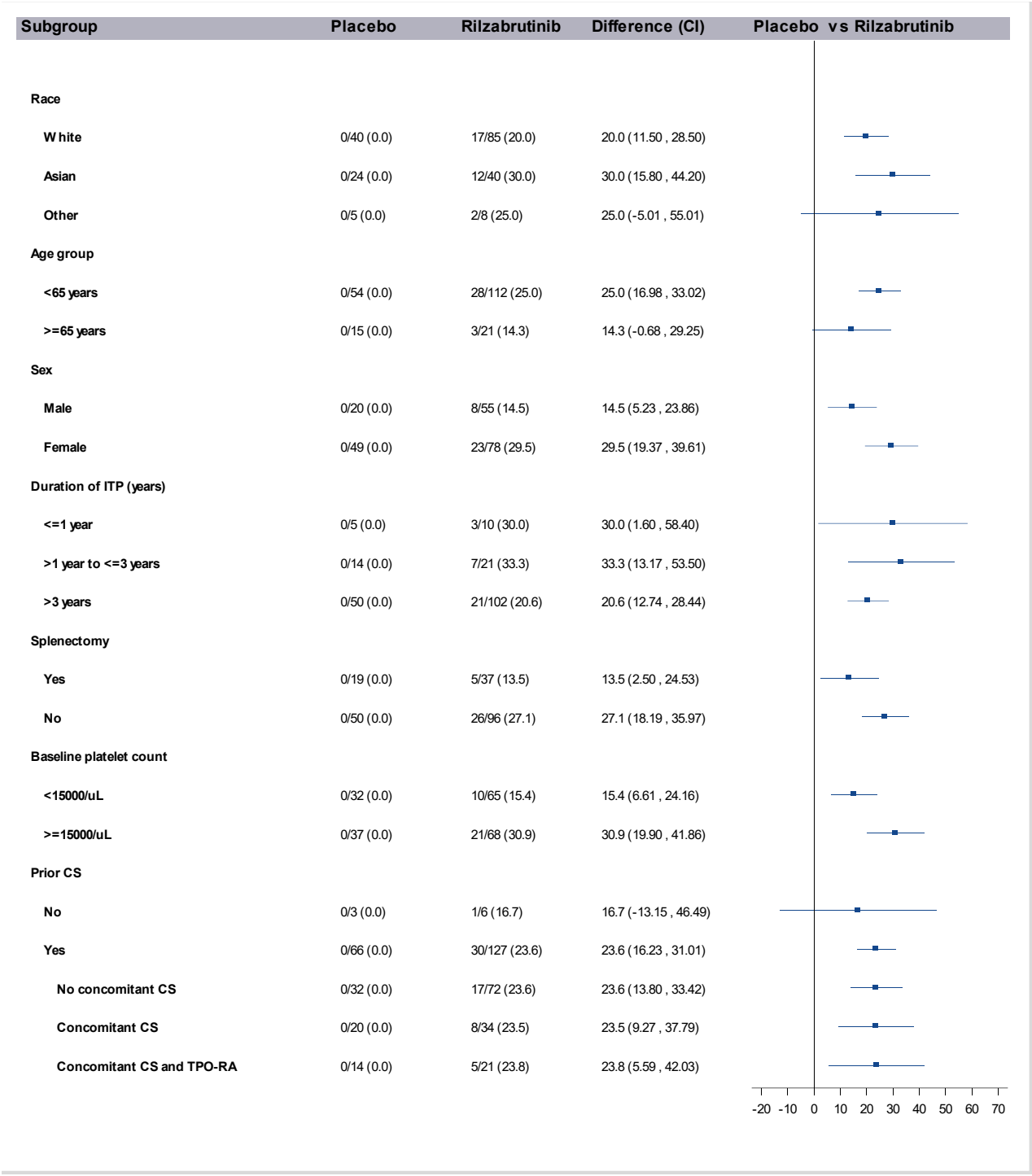
4.5.1　人口統計学及び疾患

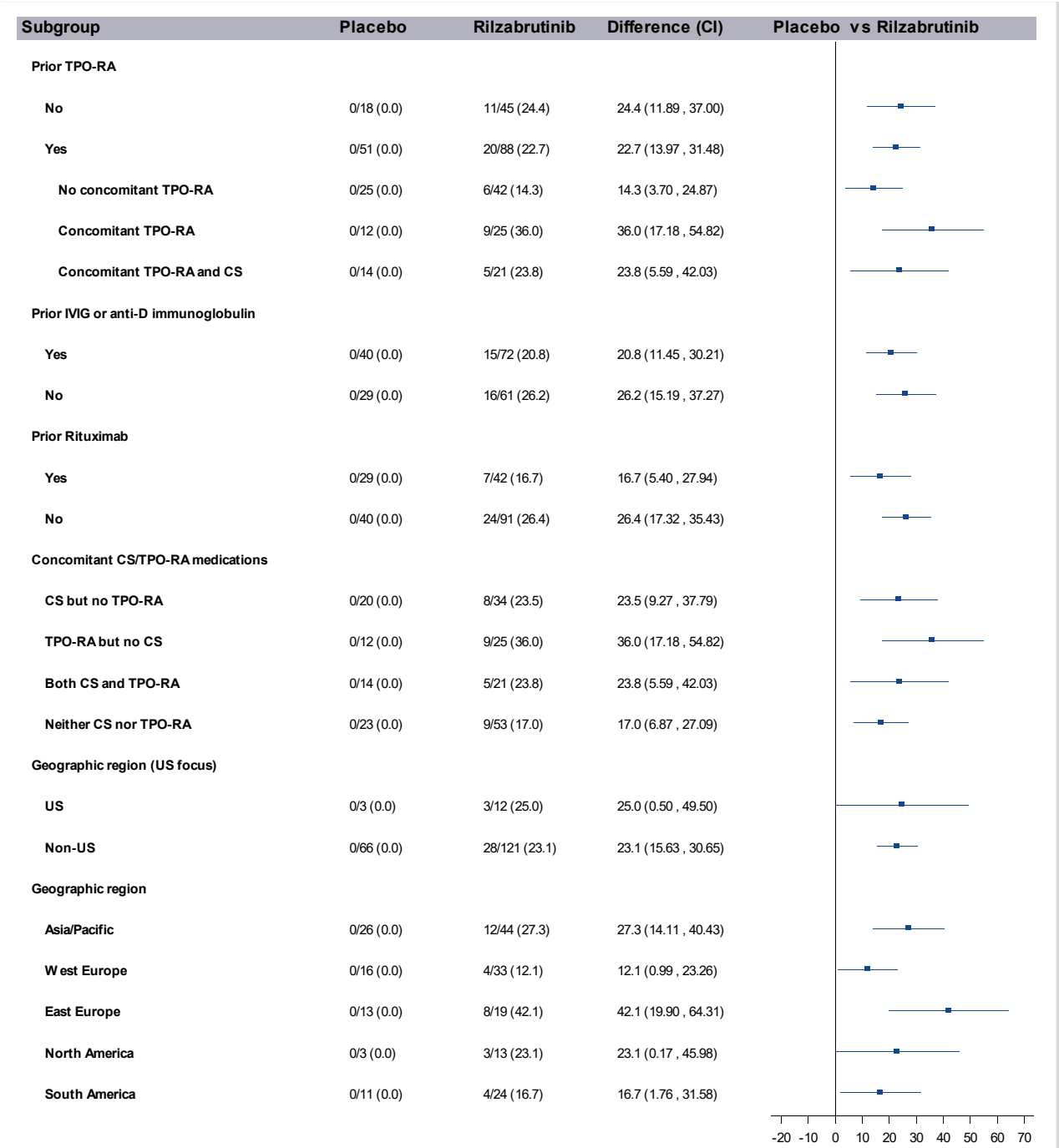
4.5.1.1　サブグループ解析

PRN1008-018 試験について、24 週間の DB 期間における人口統計学的因子及び病歴に基づく有効性の均一性を評価するため、サブグループ解析を実施した。主要解析と同様に、3 つのサブグループ（「人種－その他」、「前治療薬 CS 無し」［いずれも被験者数が限られていた］及び「年齢 65 歳以上」［95% CI の下限が 0 を僅かに下回った］）を除いた全てのサブグループで、リルザブルチニブ群をプラセボ群と比較したとき 95% CI の下限が 0 を上回り、リルザブルチニブ群で高い持続的な血小板反応が認められた（図 7）。

主要評価項目の定義 2 を用いて実施したサブグループ解析は、定義 1 を用いたものと同様であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Section 5.1.2.3]）。

図 7 - Forest plot of subgroup analysis of durable platelet response during the 24-week double-blind treatment period in Study PRN1008-018 - Adult ITT population





PGM=PRODOPS/SAR444671/EFC17093/CSR_01/REPORT/PGM/eff_forest_plt_resp1_db_i_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_forest_plt_resp1_db_i_f_i.rtf (14JUN2024 15:59)

4.5.1.1.1 日本人集団における有効性

4.5.1.1.1.1 PRN1008-018 試験：二重盲検期間（データカットオフ日：2024 年 3 月 14 日）

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）組み入れられた。ランダム化された被験者全員が、DB 期間に少なくとも 1 回の投与を受けた。日本人集団の詳細な内訳は、Module 5.3.5.4 EFC17093 (PRN1008-018) Japanese subgroup analysis PAP [1]に示す。

リルザブルチニブ群については、8 名の日本人の年齢の中央値は 53.0 歳であり、87.5%が 65 歳未満であった。性別は男性 4 名（50.0%）、女性 4 名（50.0%）であり、偏りはなかった。

プラセボ群については、日本人は 1 名のみであった。詳細な人口統計学的背景は、Module 5.3.5.4 EFC17093 (PRN1008-018) Japanese subgroup analysis PAP [2]に示す。

リルザブルチニブ群における日本人被験者の ITP 罹病期間の中央値は 6.60 年（範囲：1.1～22.6 年）、ITP の前治療数（prior unique ITP therapy：標準化された薬剤名を用いて特定し、複数の CS を 1 つ、脾臓摘出術を 1 つとして計数）の中央値は 3.0（範囲：1～11）であり、比較的多かった前治療（50%超）は CS（8 名［100.0%］）、TPO-RA（6 名［75.0%］）及び IVIg（4 名［50.0%］）であった。ベースラインの血小板数の中央値は 16,800/μL（範囲：1,000～28,000/μL）であった。日本人集団における ITP の病歴の詳細は、Module 5.3.5.4 EFC17093 (PRN1008-018) Japanese subgroup analysis PAP [3]に示す。

全体として、日本人集団と全体集団を比較した場合、人口統計学的背景及び病歴に顕著な差異は認められなかった。

主要評価項目

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%）であったのに対し、プラセボ群では 0 名であった（表 8）。

表 8 - Durable platelet response during the 24-week double-blind treatment period in Study PRN1008-018 - Primary estimand - Adult ITT population (Subgroup analysis for Japanese)

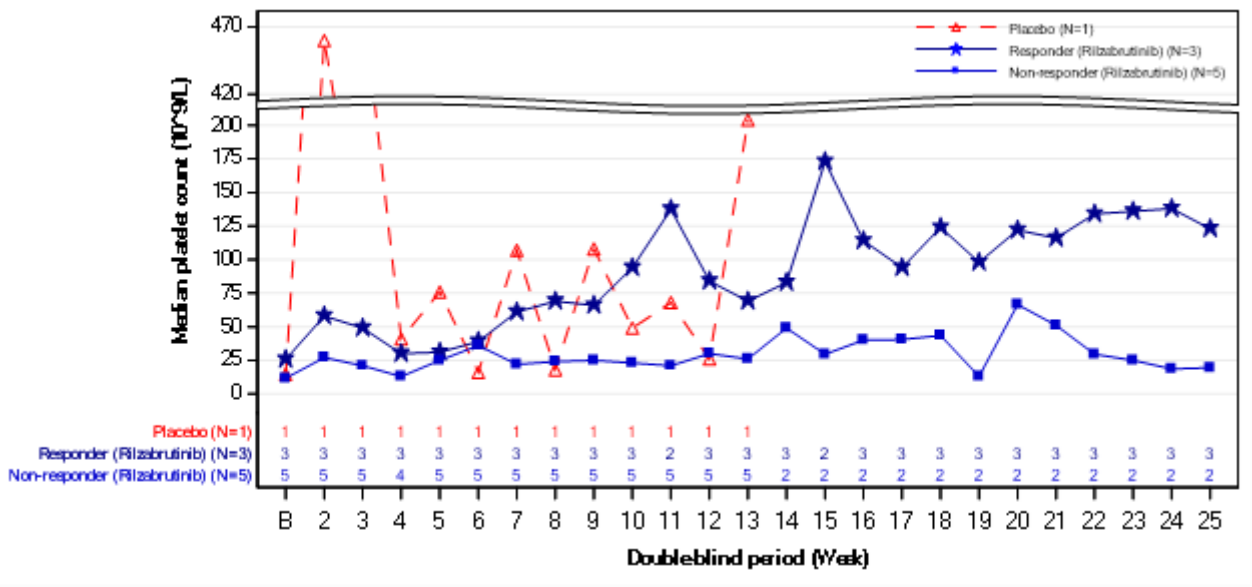
	Placebo (N=1)	**Rilzabrutinib 400 mg BID (N=8)**
Durable platelet response		
n (%)	0 (0.0)	3 (37.5)
95% CI[a]	0.00 , 0.00	3.95 , 71.05
Risk difference (95% CI) vs. placebo[b]		37.5 (3.95 , 71.05)

CI: confidence interval
Primary estimand = composite strategy
Durable platelet response is defined as the proportion of participants able to achieve platelet counts at or above 50,000/μL for >=two-thirds of at least 8 non-missing weekly scheduled platelet measurements during the last 12 weeks of the 24-week blinded treatment period in the absence of rescue therapy, provided that at least 2 non-missing weekly scheduled platelet measurements are at or above 50,000/μL during the last 6 weeks of the 24-week blinded treatment period
[a]Asymptotic confidence interval
[b]The treatment difference is estimated via normal approximation without being adjusted by stratification factors

PGM=PRODOPS/SAR444671/EFC17093/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/eff_dur_plt_resp_db_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_dur_plt_resp1_db_i_t_i.rtf (15NOV2024 3:22)

持続的な血小板反応について、来院時別の血小板数の中央値の推移を図 8 に示す。

図 8 - Plot of median platelet count by visit and by durable platelet response status during the 24-week double-blind treatment period in Study PRN1008-018 - Adult ITT population (Subgroup analysis for Japanese)



B: Baseline

Baseline platelet count is defined as average of 1st , 2nd qualifying screening platelet counts, and Week 1 (Study day 1) platelet count

Durable platelet response is defined as the proportion of participants able to achieve platelet counts at or above 50,000/µL for >=two-thirds of at least 8 non-missing weekly scheduled platelet measurements during the last 12 weeks of the 24-week blinded treatment period in the absence of rescue therapy, provided that at least 2 non-missing weekly scheduled platelet measurements are at or above 50,000/µL during the last 6 weeks of the 24-week blinded treatment period
Based on all available platelet counts

PGM=PRODOPS/SAR444671/EFC17093/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/eff_med_plt_resp_db_i_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_med_plt_resp_db_i_f_i.rtf (15NOV2024 3:22)

重要な副次評価項目

日本人集団における重要な副次評価項目の結果を Module 5.3.5.4 EFC17093 (PRN1008-018) Japanese subgroup analysis PAP [8][9][10][11][12]）に示す。

24 週間の二重盲検期間において、レスキュー治療未実施で、血小板数が 50,000/µL 以上、又は 30,000/µL 以上 50,000/µL 未満かつベースラインの 2 倍以上である期間（週数）

24 週間の DB 期間における血小板反応の持続時間は、リルザブルチニブ 400 mg BID 群でプラセボ群と比較して顕著に長かった。血小板数が 50,000/µL 以上、又は 30,000/µL 以上 50,000/µL 未満かつベ

ースラインの 2 倍以上である週数の平均値は、リルザブルチニブ群で 9.4 週間であったのに対し、プラセボ群では 0.0 週間であった。24 週間に血小板反応を達成した週数の割合の平均値は、リルザブルチニブ群で 39.1%であったのに対し、プラセボ群では 0%であった。

24 週間の二重盲検期間において、レスキュー治療未実施で、血小板数が 30,000/μL 以上かつベースラインの 2 倍以上である期間（週数）

本基準を満たす血小板反応を示した週数は、プラセボ群と比較してリルザブルチニブ群で顕著に長かった。血小板数が 30,000/μL 以上でベースラインの 2 倍以上となった週数の平均値は、リルザブルチニブ群で 9.4 週間であったのに対し、プラセボ群では 0 週間であった。

血小板数が最初に 50,000/μL 以上になるまでの時間、又は血小板数が最初に 30,000/μL 以上 50,000/μL 未満かつベースラインの 2 倍以上になるまでの時間

リルザブルチニブ 400 mg BID 投与を受け血小板反応の本基準を満たした被験者は、プラセボ投与を受けた被験者よりも顕著に早く血小板反応を達成し、Day 15 までに 50%が、Day 57 までに 75%が血小板反応を達成した。一方、プラセボ群では血小板反応は達成されなかった。

24 週間の二重盲検期間にレスキュー治療を必要とした被験者の割合

24 週間の DB 期間中、リルザブルチニブ投与によりレスキュー治療の必要性が顕著に低下した。リルザブルチニブ群では、プラセボ群と比較してレスキュー治療を必要とした被験者が少なかった（リルザブルチニブ群：3 名［37.5%］、プラセボ群：1 名［100.0%］）。

Week 13 における成人被験者（18 歳以上）での ITP-PAQ 項目 10（physical fatigue）のベースラインからの変化量

リルザブルチニブ群に割り付けられた日本人被験者では、ITP-PAQ の項目 10（physical fatigue）のスコア（Week 13 のベースラインからの変化量で評価した）に改善が認められなかった。日本人被験者数が少ないため、本結果の解釈には注意が必要であり、全ての評価項目において慎重に解釈する必要がある。ベースライン時のスコアが全体集団（平均値：52.5、中央値：50.0）と比較して日本人集団（平均値：75.0、中央値：87.5）で高かったため、全体集団と比較してスコアの変化が示されにくかった可能性がある。

注：ITP-PAQ 項目 10 のスコアの範囲は 0～100 であり、数値の正の変化が改善を示す。

4.5.1.1.1.2 PRN1008-018 試験：非盲検期間及び長期継続投与期間（データカットオフ日：2024 年 10 月 15 日）

OL 期間及び LTE 期間に認められた持続的な血小板反応の結果を表 9 に示す。

非盲検期間

OL 期間には、合計 9 名の日本人（うち 1 名は DB 期間のプラセボ群）が移行し、全員が OL 期間に少なくとも 1 回のリルザブルチニブ投与を受けた。2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日において、5 名が 28 週間の OL 期間を完了し、4 名が OL 期間中に治験薬投与を中止した。治験薬の投与中止理由は、AE が 1 名、有効性の欠如が 2 名、被験者の意思が 1 名であった。

OL 期間における持続的な血小板反応の評価により、以下のことが示された。

- 2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日において、プラセボ群の日本人 1 名は、OL 期間にリルザブルチニブを投与された後、持続的な血小板反応を達成しなかった。
- OL 期間に移行した 9 名のうち 4 名が持続的な血小板反応を達成した。
- リルザブルチニブ群で DB 期間に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、DB 期間には持続的な血小板反応を達成しなかったにもかかわらず、OL 期間に持続的な血小板反応を達成した。
- リルザブルチニブ群で 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。

日本人の各被験者の血小板数を図 9 に示す。

長期継続投与期間

5 名の日本人被験者が 28 週間の OL 期間を完了し、そのうち 4 名が LTE 期間への移行の適格基準を満たした。

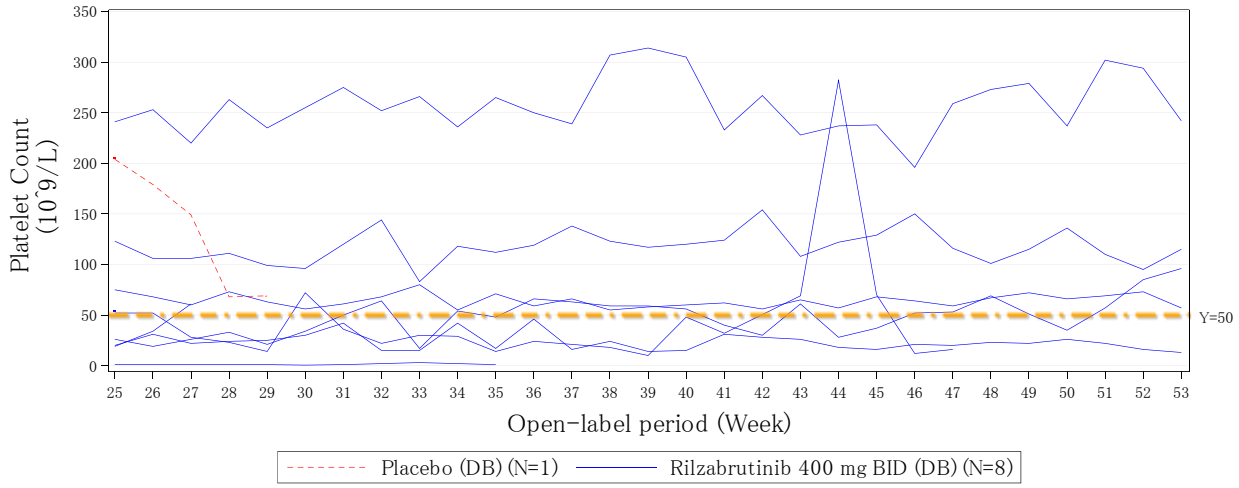
LTE 期間中の血小板数の中央値は、全ての来院で 70,000/μL を超えた（図 10）。各被験者の血小板数の推移を図 11 に示す。

表 9 - Platelet response by durable response status during the double-blind treatment period and by treatment group in Study PRN1008-018 - adult ITT population (Subgroup analysis for Japanese)

	Placebo			Rilzabrutinib 400 mg BID			Overall		
n (%)	**Responder[a] (N=0)**	**Non-responder (N=1)**	**All (N=1)**	**Responder[a] (N=3)**	**Non-responder (N=5)**	**All (N=8)**	**Responder[a] (N=3)**	**Non-responder (N=6)**	**All (N=9)**
Randomized	0	1	1	3	5	8	3	6	9
Initial platelet response[b] at Week 13 or earlier	0	0	0	3/3 (100)	3/5 (60.0)	6/8 (75.0)	3/3 (100)	3/6 (50.0)	6/9 (66.7)
Entered OL	0	1	1	3	5	8	3	6	9
Durable platelet responder during OL[c]	0	0	0	3/3 (100)	1/5 (20.0)	4/8 (50.0)	3/3 (100)	1/6 (16.7)	4/9 (44.4)
Entered LTE	0	0	0	3	1	4	3	1	4
Completed	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Discontinued	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ongoing	0	0	0	3/3 (100)	1/1 (100)	4/4 (100)	3/3 (100)	1/1 (100)	4/4 (100)
Exposed to rilzabrutinib cumulatively	0	1	1	3	5	8	3	6	9
Stable responder[d]	0	0	0	3/3 (100)	0	3/8 (37.5)	3/3 (100)	0	3/9 (33.3)
Exposed rilzabrutinib for >=1 year	0	0	0	3/3 (100)	0	3/4 (75.0)	3/3 (100)	0	3/4 (75.0)
Exposed rilzabrutinib for <1 year	0	0	0	0	0	0	0	0	0

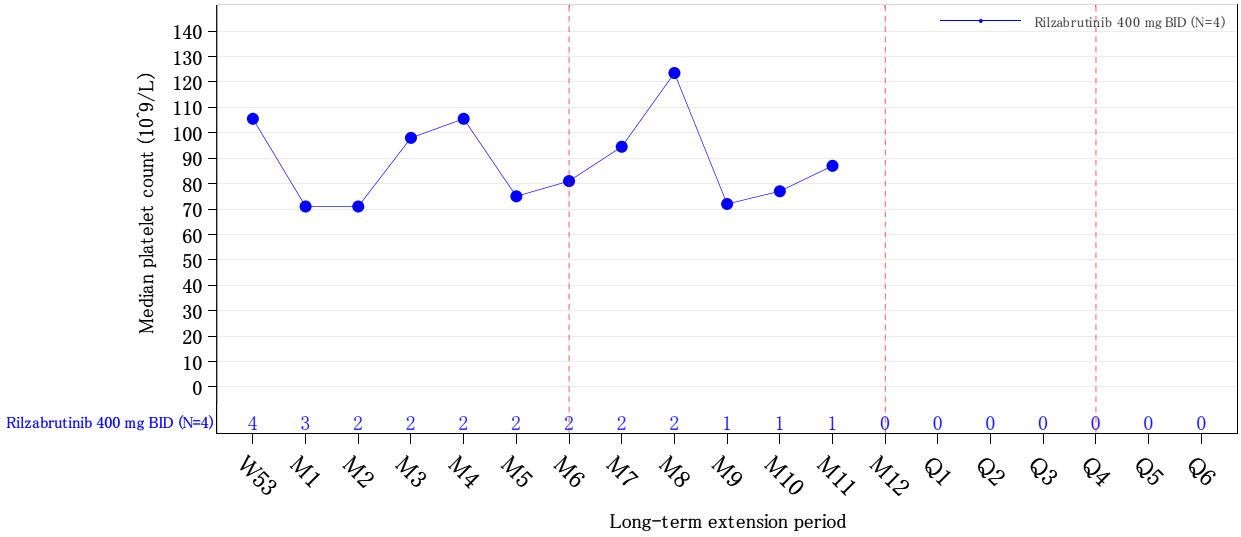
OL: Open-label, LTE: Long-term extension
[a]Durable platelet responder (i.e., responders for primary efficacy endpoint) during double-blind treatment period
[b]Initial platelet response: a) platelet count of >=50,000/μL OR a platelet count between >=30,000/μL and <50,000/μL and at least doubled from baseline at any time during the first 12 weeks(i.e., at Week 13 or earlier) and b) absence of rescue medication in the 4 weeks prior to the elevated platelet count that meets platelet response criteria
[c]Durable platelet response (in OL period) is defined as platelet counts at or above 50,000/μL for >= two-thirds of at least 10 non-missing weekly scheduled platelet measurements during the last 16 weeks of the 28-week open-label period in the absence of rescue therapy, provided that at least 3 non-missing weekly scheduled platelet measurements are at or above 50,000/μL during the last 8 weeks of the 28-week open-label period
[d]Stable platelet response (across DB, OL, LTE periods) is defined as proportion of participants able to achieve the following: no 2 scheduled visits, at least 4 weeks apart, with a platelet count <50,000/μL, without an intervening visit with a platelet count >=50,000/μL, within a period of 24 weeks following initial achievement of the platelet response (initial platelet response defined as platelet count >=50,000/μL within 12 weeks of initiation of treatment with rilzabrutinib during the study [different definition from footnote b])
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/eff_plt_durstat_17093ol_db_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_plt_durstat_17093ol_db_i_t_i.rtf (20JAN2025 23:42)

図 9 - Spaghetti plot of platelet count during the 28-week open-label treatment period in Study PRN1008-018 - Adult OL population (Subgroup analysis for Japanese)



OL: Open-label
Rilzabrutinib 400 mg BID (DB)/Placebo (DB): Refers to Adult OL population randomized as Rilzabrutinib 400 mg BID/Placebo during the double-blind treatment period, note all participants received Rilzabrutinib 400 mg BID during open-label treatment period
Based on all available platelet counts
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/eff_line_pltcnt_17093ol_ol_i_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_line_pltcnt_17093ol_ol_i_f_i.rtf (20JAN2025 23:42)

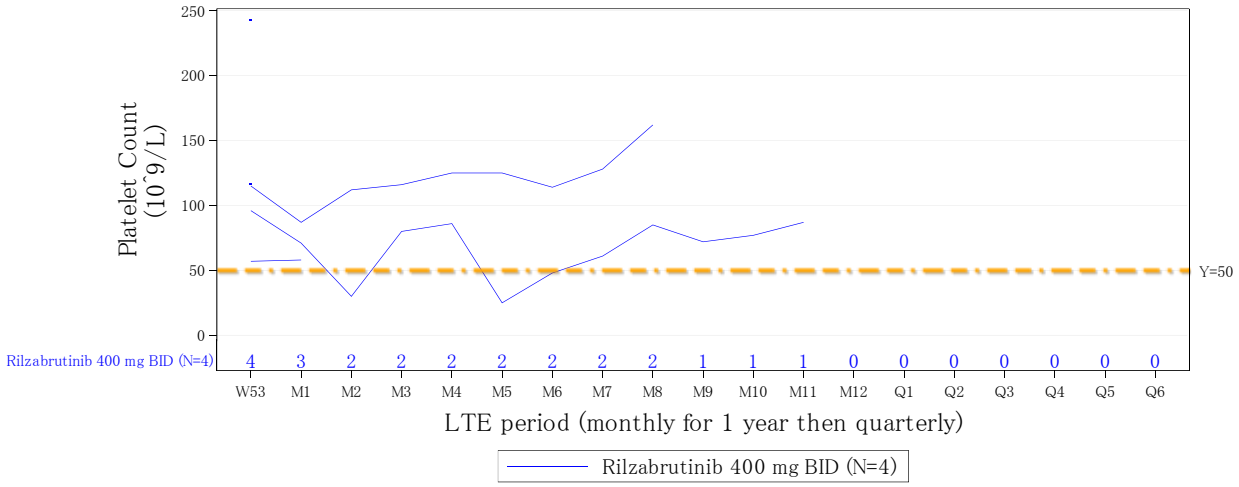
図 10 - Plot of median platelet count by visit during the long-term extension treatment period in Study PRN1008-018 - Adult LTE population (Subgroup analysis for Japanese)



LTE: Long-term extension, W: week, M: month, Q: quarter
Based on all available platelet counts

PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/eff_med_plt_17093ol_lte_i_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_med_plt_17093ol_lte_i_f_i.rtf (20JAN2025 23:42)

図 11 - Spaghetti plot of platelet count during the long-term extension treatment period in Study PRN1008-018 - Adult LTE population (Subgroup analysis for Japanese)



LTE: Long-term extension, W: week, M: month, Q: quarter
Based on all available platelet counts
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/eff_line_pltcnt_17093ol_ext_i_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_line_pltcnt_17093ol_ext_i_f_i.rtf (26MAY2025 4:30)

4.5.1.1.1.3 結論

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重要な差は認められなかった。

持続的な血小板反応を達成したのは、リルザブルチニブ群で3名（37.5%）であったのに対し、プラセボ群では0名であった。重要な副次評価項目の結果も全体集団と一致した（ITP-PAQを除く）。また、血小板反応を達成した全ての被験者で持続的な血小板反応が認められた。

3.1.2項に記載したとおり、リルザブルチニブのPKはPRN1008-023試験において日本人の健康被験者を対象に評価されており、白人集団と同程度の曝露を示した。これらの結果と同様に、健康被験者及びITP患者のデータを含む母集団PK解析においても、人種は母集団PKに影響を与える共変量として特定されなかった（POH1156）。

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し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（また、日本では血漿TPO値測定や未熟血小板分画率［RP%又はIPF%］の測定を含む新しい診断方法は保険償還されないため、まだ普及していない）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(64)(65)(33)。原発性ITP

患者を対象とした PRN1008-018 試験（EFC17093）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。

4.5.1.2 母集団薬物動態モデリング

臨床薬理学及び有効性評価試験のデータを含む母集団 PK モデリング解析の一環として、人口統計学的パラメータ（例：年齢、体重、性別、人種）及び疾患の状態（ITP 患者又は健康被験者）がリルザブルチニブの PK に与える影響も解析した（Module 2.7.2 [2.9 項]）。

要約すると、健康被験者及び ITP 患者におけるリルザブルチニブの PK は、一次吸収及び線形消失を伴う 2 コンパートメントモデルによって適切に説明された。疾患、体重、性別、製剤及び用量は、健康被験者及び ITP 患者におけるリルザブルチニブの PK に対する統計学的に有意な共変量として特定されたが、リルザブルチニブの曝露に意味のある影響を与えるとは考えられなかった。最も大きな影響を示したのは性別であり、ITP 患者のデータセットは男性が 39.3%、女性が 60.7%で構成されていた。性別はクリアランス及び分布容積に統計学的に有意な影響を与えた（POH1156）。女性集団を対照とした男性集団のシミュレーションでは、C_{max} 及び $AUC_{24,ss}$ の中央値はそれぞれ約 21%及び 24%の低下が示された（Module 2.7.2 [3.2.1.3 項]）。しかしながら、血小板反応に関するサブグループ解析（図 7）では、男性 ITP 患者及び女性 ITP 患者の血小板反応は同程度であった。したがって、適応症が ITP であること及び得られたリルザブルチニブの安全性プロファイル（5 項）を考慮すると、性別は用量調整において重要ではないと考えられる。

この母集団 PK 解析で検証されたその他の共変量（年齢、人種、アルブミン、CLCr、ビリルビン、ALP、AST、ALT）は、健康被験者及び ITP 患者におけるリルザブルチニブの PK に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。内因性要因に関する詳細は 3.1.2 項に記載した（Module 2.7.2 [2.9.2 項]）。

母集団 PK/PD 解析（POH1157）では、疾患関連のパラメータ（例：血小板数、レスキュー治療）を考慮した（Module 2.7.2 [2.10 項]）。要約を以下に示す。

1. 血小板数：間接的な曝露－反応モデルにより、血小板数の持続的かつ時として大きな変動の程度を含め、血小板数が適切に特徴付けられた。主要評価項目である血小板反応は曝露量に依存しなかった。ベースラインの血小板数が中央値（15,000/μL）超では、血小板反応が高かった。また、CS の併用投与は、血小板反応率を 2.67%上昇させる要因として関連していた。
2. 消化器系 AE：リルザブルチニブの曝露量が多い被験者ほど、嘔気及び下痢の発現確率が高かった。
3. レスキュー治療／脱落：リルザブルチニブの曝露量とレスキュー治療までの時間及び脱落までの時間には明確な関係性は認められなかった。

4.5.2 薬物相互作用

薬物相互作用のリスクは、Module 2.7.2 [3.2.2.2 項]及び 3.1.3 項に記載した。

重要な薬物相互作用リスクは、健康被験者を対象とした複数の第 1 相臨床試験（CYP3A 依存性の代謝及び P-gp を介した排出輸送に関連する相互作用について）及び PBPK モデリング解析（3.1.3 項）によって評価した。

一般に、標準的な ITP 治療薬（TPO-RA、CS など）がリルザブルチニブの PK に直接又は有意に干渉したり、リルザブルチニブがそれらの PK に干渉したりすることはないと考えられる。

4.6　有効性と投与量／投与方法／投与期間との関連性

PRN1008-010 試験パート A は、異なる用法・用量（200 mg QD、400 mg QD、300 mg BID［600 mg/day］又は 400 mg BID［800 mg/day］）を評価する用量漸増試験であった。本治験では、400 mg BID 投与は忍容性に優れ、良好な臨床反応を示し、リルザブルチニブ投与に反応を示した被験者は 40%（95% CI：25.70%～55.67%）であった。この結果に基づき、ピボタル試験である PRN1008-018 試験における更なる評価対象として 400 mg BID（1 日総投与量 800 mg）が選択された。

PRN1008-018 試験の有効性評価の結果、24 週間の 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、プラセボを投与され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有効性評価項目で統計学的に有意な改善が示された。主要評価項目の結果は統計学的に有意な優越性を示した。現在進行中の PRN1008-018 試験の OL 期間及び LTE 期間から得られたエビデンスは、本用量での長期的な有効性を支持しており、一部の被験者においては、リルザブルチニブの長期投与により有効性が更に向上する可能性を示唆している。2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、DB 期間に持続的な血小板反応を示さなかった被験者のうち 10 名（11.9%）が OL 期間に持続的な血小板反応を達成し、DB 期間及び OL 期間を通じてリルザブルチニブ群の持続的な血小板反応を達成した被験者は 30.8%となった。さらに、血小板数の中央値が 80,000/μL 以上を維持されたこと、倦怠感がベースラインと比較して軽減されたこと、及びレスキュー治療の必要性が低かったことなど、治療効果の持続が認められた。

4.7　有効性に関する考察及び結論

要約すると、適切かつ十分に管理されたピボタル試験である PRN1008-018 試験から得られた堅牢な有効性データにより、リルザブルチニブ投与は、持続性／慢性の一次性 ITP 患者において、持続的な血小板反応、反応までの時間の短縮、IBLS 評価による出血の減少、及びレスキュー治療の必要性の低減について有意かつ臨床的に意味のある改善をもたらすことが示された。また、リルザブルチニブを投与された被験者では、倦怠感の統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善及びその他の QOL 指標の改善傾向も認められた。主要評価項目（持続的な血小板反応）及び重要な副次有効性評価項目は全て達成された。

PRN1008-018 試験二重盲検期間（完了）

2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日において、主要評価項目である持続的な血小板反応について、リルザブルチニブ群では 31 名（23.3%）が持続的な血小板反応を達成したのに対し、プラセボ群では 0%であり、リルザブルチニブ 400 mg BID 群とプラセボ群の差は統計学的に有意であった。この持続的な血小板反応は、主要評価項目のいずれの定義を用いても同様であった（Mantel-Haenszel 法によるリスク差：23.1%、p<0.0001）。

リルザブルチニブの統計学的優越性は、全ての重要な副次評価項目でも、リルザブルチニブを支持するものとして更に確認された。

- 24 週間の DB 期間において血小板反応が認められた週数は、リルザブルチニブ群でプラセボ群より有意に長かった（血小板数 50,000/μL 以上又は 30,000/μL 以上 50,000/μL 未満かつベースラインの 2 倍以上が認められた週数の最小二乗平均の対プラセボ群間差：6.46 週間、血小板数 30,000/μL 以上かつベースラインの 2 倍以上が認められた週数の最小二乗平均の対プラセボ群間差：6.31 週間、p<0.0001）。
- 血小板反応までの時間は、リルザブルチニブ群の方がプラセボ群と比較して有意に短く、リルザブルチニブ群では被験者の 25%が Day 10 までに、50%が Day 36 までに血小板反応が認められたのに対し、プラセボ群では血小板反応までの時間の中央値に到達しなかった。リルザブルチニブ群ではプラセボ群と比較して血小板反応が得られた確率が 3.1 倍高かった（ハザード比: 3.10［95% CI：1.948～4.934］、p<0.0001）。
- レスキュー治療までの時間は、リルザブルチニブ群（中央値未到達 56.0 日）でプラセボ群（中央値：56.0 日未到達）と比較して長く、リルザブルチニブ投与はレスキュー治療の必要性を有意に低下させた。ハザード比は 0.48（95% CI：0.309～0.733、p=0.0007）であり、リルザブルチニブ群でレスキュー治療の必要性が 52%低下したことが示された。レスキュー治療を必要とした被験者は、リルザブルチニブ群の方がプラセボ群と比較して少なかった（リルザブルチニブ群：44 名［33.1%］、プラセボ群：40 名［58.0%］）。
- Week 13 の ITP-PAQ 項目 10（physical fatigue）のベースラインからの変化量は、リルザブルチニブ群でプラセボと比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した（最小二乗平均の対プラセボ群間差：8.08、p=0.0114）。
- Week 25 の IBLS スコアに基づく出血評価スコアは、リルザブルチニブ群でプラセボと比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある低下を示した（最小二乗平均の対プラセボ群間差：−0.087、p=0.0006）。

PRN1008-018 試験 非盲検期間（完了）及び長期継続投与期間（進行中）

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、PRN1008-018 試験の OL 期間において、180 名中 49 名（27.2%）が持続的な血小板反応を達成した。これには、DB 期間にリルザブルチニブ群であり

OL 期間に持続的な血小板反応を達成した被験者（合計 115 名中 35 名［30.4%］、内訳は 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）及び DB 期間にプラセボ群であり 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被験者（65 名中 14 名［21.5%］）が含まれる。

28 週間の OL 期間において、180 名中 42 名（23.3%）が完全な血小板反応を達成した。これは、DB 期間のリルザブルチニブ群の 133 名中 29 名（21.8%）と同程度であった。全体で、TPO-RA を併用した 53 名中 12 名（22.6%）が血小板数 250,000/μL を超え、7 名（13.2%）が血小板数 450,000/μL を超えた。リルザブルチニブ群の安定した血小板反応の平均期間は約 68 週間であった。

ITP-PAQ項目10（physical fatigue）のスコアは時間の経過とともに改善し、平均スコアの改善はWeek 25で 8.8、Week 53 で 15.6 であった。出血の減少も認められ、IBLS スコアは Week 25 で−0.07、Week 53 で−0.14 低下した。

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、LTE 期間において合計 69 名の被験者がリルザブルチニブ 400 mg BID を中央値で 331.0 日間投与され、全ての来院で血小板数の中央値は 80,000/μL 超を維持した。このうち 61 名はデータカットオフ日時点で治験継続中であり、43 名が LTE 期間に 9 か月間超評価された（5.3.1.2.2 項）。血小板数の中央値は、この時点以降の全ての来院で 110,000/μL を超えた。

PRN1008-010 試験

PRN1008-010 試験の主要投与期間の結果は、PRN1008-018 試験の DB 期間で認められた迅速かつ持続的な有効性を裏付けるものであった。パート A では、400 mg BID で投与開始した 10 名（22.2%）が持続的な血小板反応を達成した。パート A（全用量）の全被験者の 4 分の 1（25%）が Day 11 までに血小板反応を達成した。パート A の被験者は LTE 期間の全ての来院時に血小板数の中央値が 50,000/μL 超を維持した。パート B では、9 名（34.6%）が持続的な血小板反応を達成した。さらに、パート B の被験者は迅速な血小板反応（血小板反応までの時間の中央値：15 日）及び最小限のレスキュー治療の必要性（3 名［11.5%］）を示し、倦怠感の改善と出血の減少も認められた。ITP-PAQ 項目 10（physical fatigue）のベースラインからの変化量の平均値は、Week 13 で 6.9、Week 25 で 16.1 であった。IBLS のベースラインからの変化量の平均値は Week 25 で−0.07 であった。

上記のように、ITP 患者を対象とした第 1/2 相及び第 3 相臨床試験の全体にわたって一貫してリルザブルチニブの強固な有効性が認められ（迅速かつ持続的な血小板反応、出血の減少、レスキュー治療の必要性の減少、倦怠感及び全体的な QOL 改善によって実証された）、ITP 患者の治療におけるリルザブルチニブの有効性を裏付ける実質的かつ十分なエビデンスとなった。

結論として、第 1/2 相及び第 3 相臨床試験の結果は、リルザブルチニブが ITP 患者にとって効果的な治療選択肢であることを裏付けている。

5　安全性の概括評価

5.1　緒言

ピボタル試験である PRN1008-018 試験の DB 期間については 2024 年 3 月 14 日（DB 期間完了時）、OL 期間については 2024 年 10 月 15 日（OL 期間完了時）のデータカットオフ日での結果を示した。DB 期間のリルザブルチニブ群とプラセボ群の安全性評価結果を本 Module に記載した。また、完了した OL 期間及び進行中の LTE 期間のデータにより、ITP 患者におけるリルザブルチニブの長期的な安全性及び忍容性を裏付けている。さらに、解析の一部として、第 1/2 相 PRN1008-010 試験（パート A 及び B）の 2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日での結果（完了した主要投与期間及び進行中の LTE 期間）も含めた。

本項に示すデータは、2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日及び 2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日（米国規制当局への 120 日安全性更新報告に使用）での PRN1008-018 試験（全投与期間）及び PRN1008-010 試験（パート A 及びパート B の主要投与期間並びに LTE 期間）においてリルザブルチニブのいずれかの用量を投与された成人被験者の併合データによって支持されている。

安全性のより詳細な内容については、Module 2.7.4 に記載した。

5.2　試験対象集団及び併合の定義

安全性解析対象集団には、PRN1008-010 試験パート A（最後の被験者の完了日：2021 年 5 月 4 日）及びパート B（最後の被験者の完了日：2023 年 1 月 31 日）並びに PRN1008-018 試験に組み入れられ、治験薬を少なくとも 1 回投与された全ての被験者が含まれる。以下の 2 つの併合データが解析用に定義された。

- **ITP placebo-controlled pool**：2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日における PRN1008-018 試験の DB 期間の成人被験者データが含まれる。リルザブルチニブ 400 mg BID 群（133 名）及びプラセボ群（69 名）の比較については別途記載した。**注：**本併合データは PRN1008-018 試験の DB 期間の結果と同一のものであるため、PRN1008-018 試験単独の項に記載した。
- **ITP rilzabrutinib pool**：2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日及び 2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日（ただし、累積曝露データは 2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日に基づく）それぞれにおける PRN1008-018 試験（全投与期間）及び PRN1008-010 試験（パート A 及び B の主要投与期間並びに LTE 期間）から得られたデータを併合した。2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日の併合データには、リルザブルチニブのいずれかの用量で投与を受けた成人被験者 284 名のデータが含まれ、そのうち 278 名は 400 mg BID を投与された被験者である。

5.3　試験における曝露状況

5.3.1　PRN1008-018 試験

ITP 患者を対象とした PRN1008-018 試験では、202 名がリルザブルチニブ 400 mg BID 群（133 名）又はプラセボ群（69 名）にランダムに割り付けられ、DB 期間に治験薬投与を受けた。ランダム化された被験者全員が治験薬を投与され、安全性解析に含まれた。

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日において、PRN1008-018 試験（全期間）の成人被験者 198 名が、リルザブルチニブ 400 mg BID 投与を受け、曝露期間の中央値は 232.5 日（範囲：14～1,279 日）であった。本治験におけるリルザブルチニブの累積曝露は 189.2 人年であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Section 4.6.2.2]）。

5.3.1.1　二重盲検期間

DB 期間では、112 名（84.2%）がリルザブルチニブ 400 mg BID を、54 名（78.3%）がプラセボを 12 週間以上投与された。累積曝露はリルザブルチニブ群がプラセボ群を上回り、それぞれ 44.3 人年及び 17.9 人年であった（表 10）。

表 10 - Extent of exposure to investigational medicinal product during the 24-week double-blind treatment period in Study PRN1008-018 - Adult safety population

	Placebo (N=69)	**Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)**
Cumulative duration to treatment exposure (participant-years[a])	17.9	44.3
Duration of IMP exposure (days)[b]		
Number	69	133
Mean (SD)	94.7 (32.7)	121.5 (46.9)
Median	84.0	98.0
Min ; Max	17 ; 173	22 ; 182
Duration of IMP exposure by period [n (%)]		
≥0 to <4 weeks	1 (1.4)	2 (1.5)
≥4 to <8 weeks	1 (1.4)	6 (4.5)
≥8 to <12 weeks	13 (18.8)	13 (9.8)
≥12 to <16 weeks	44 (63.8)	47 (35.3)
≥16 to <20 weeks	0	1 (0.8)
≥20 to <24 weeks	1 (1.4)	14 (10.5)
≥24 weeks	9 (13.0)	50 (37.6)

IMP: Investigational medicinal product
Percentages are calculated using the number of participants in the adult safety population with a non-missing duration of exposure as denominator
[a]Participant-years = the cumulative duration of observation period in days /365.25
[b]Duration of IMP exposure (days) = (Date of last dose - Date of first dose) + 1, regardless of unplanned intermittent interruption
PGM=PRODOPS/SAR444671/EFC17093/CSR_01/REPORT/PGM/cdc_exposure_db_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_db_s_t_i.rtf (14JUN2024 16:09)

5.3.1.2 非盲検期間及び長期継続投与期間

5.3.1.2.1 非盲検期間

2024年10月15日のデータカットオフ日において、OL期間に180名がリルザブルチニブ400 mg BID投与を受け、曝露期間の中央値は196.0日（範囲：14～215日）、累積曝露は75.6人年であった。半数以上（51.1%）の被験者が28週間以上リルザブルチニブの投与を受けた（表11）。リルザブルチニブへの累積曝露は、DB期間からOL期間にかけてほぼ2倍に増加した（それぞれ44.3人年及び75.6人年）。

表 11 - Extent of exposure to investigational medicinal product during the 28-week open-label treatment period in Study PRN1008-018 - Adult OL population

	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=180)
Cumulative duration to treatment exposure (participant-years[a])	75.6
Duration of IMP exposure (days)[b]	
Number	180
Mean (SD)	153.4 (63.3)
Median	196.0
Min ; Max	14 ; 215
Duration of IMP exposure by period [n (%)]	
≥0 to <4 weeks	6 (3.3)
≥4 to <8 weeks	15 (8.3)
≥8 to <12 weeks	17 (9.4)
≥12 to <16 weeks	10 (5.6)
≥16 to <20 weeks	9 (5.0)
≥20 to <24 weeks	6 (3.3)
≥24 to <28 weeks	25 (13.9)
≥28 weeks	92 (51.1)

IMP: Investigational medicinal product, OL: Open Label
Percentages are calculated using the number of participants in the adult OL population with a non-missing duration of exposure as denominator
[a]Participant-years = the cumulative duration of observation period in days /365.25
[b]Duration of IMP exposure (days) = (Date of last dose - Date of first dose) + 1, regardless of unplanned intermittent interruption
PGM=PRODOPS/SAR444671/EFC17093/CSR_02/REPORT/PGM/cdc_exposure_ol_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_ol_s_t_i.rtf (16DEC2024 1:06)

5.3.1.2.2 長期継続投与期間

2024年10月15日のデータカットオフ日において、LTE期間に69名がリルザブルチニブ400 mg BID投与を受けた。曝露期間の中央値は331.0日（範囲：20～910日）、累積曝露は69.3人年であった。69名のうち43名（62%）がLTE期間にリルザブルチニブを9か月超、12名（17%）が24か月超投与された（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.5 [16.2.5.1.1.2]）。

5.3.2 ITP rilzabrutinib pool

2024年8月2日のデータカットオフ日において、リルザブルチニブのいずれかの用量を投与された284名の成人被験者（400 mg BID投与を受けた278名を含む）の曝露期間の中央値は197.0日（範囲：4～2,124日）、累積曝露は277.9人年であった。2024年10月15日をデータカットオフ日とする更新された解析では、PRN1008-018試験の成人被験者のOL期間の結果が追加され、リルザブルチニブの累積曝露は290.6人年であった。リルザブルチニブ400 mg BID投与を受けた278名の被験者の累積曝露は286.9人年であり、大多数（185名）は24週間以上、98名は52週間以上投与された。このような長期の曝露は、ITP患者を対象とした2試験（PRN1008-018試験及びPRN1008-010試験）の全ての期間及び評価された全用量を含めた解析により、被験者の試験参加期間が長期にわたっていることを反映している（Module 2.7.4 [2.2.2.1.4項]及びModule 5.3.5.3 120-Day Safety Update [Section 2.2.2]）。

5.4 試験における有害事象

5.4.1 治験薬投与下で発現した有害事象

5.4.1.1 PRN1008-018試験

2024年10月15日のデータカットオフ日において、PRN1008-018試験でリルザブルチニブ400 mg BID投与を受けた被験者のうち176名（88.9%）にTEAEが認められた。また、治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（SAE）が31名（15.7%）に発現し、そのうち3名（1.5%）のSAEは治験薬との因果関係が否定できないと判断された。リルザブルチニブとの因果関係が否定できないと治験担当医師により判断されたTEAEが100名（50.5%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できないTEAEのうち、Grade 2以上の感染症、Grade 2以上の消化器系事象（高位語［HLT］「下痢（感染性を除く）」及び「悪心および嘔吐症状」）及びGrade 2以上の出血の発現割合は低かった（それぞれ8名［4.0%］、14名［7.1%］、2名［1.0%］）（Module 5.3.5.1 PRN1008-018OL, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.3]）。

5.4.1.1.1 二重盲検期間

PRN1008-018試験のDB期間に発現したTEAEの概要を表12に示す。主な結果を以下に示す。

- 全体の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。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（5.4.3項）。注目すべきことに、治験薬との因果関係が否定でき

ない Grade 3 以上の消化器系事象は両投与群で認められなかった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.2.10]）。

- 治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、リルザブルチニブ群（6.0%）の方がプラセボ群（0%）と比較して高かった。
- 死亡に至った TEAE がリルザブルチニブ群の 1 名に報告された（肺炎）。本事象は、治験薬との因果関係がないと判断されたが、DB 期間に死亡した（5.5 項）。
- Grade 2 以上の感染症の TEAE の発現割合は、リルザブルチニブ群で 17.3%、プラセボ群で 14.5%であった。特に注目すべき有害事象（AESI）である ALT が基準範囲上限（ULN）の 3 倍超の発現割合は、リルザブルチニブ群で 3.0%、プラセボ群で 1.4%であった。Grade 2 以上の出血性 TEAE の発現割合は、リルザブルチニブ群（3.8%）の方がプラセボ群（11.6%）と比較して低かった。

表 12 - Overview of adverse event profile: Treatment emergent adverse events during the double-blind treatment emergent period in Study PRN1008-018 - Adult safety population

n (%)	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)
Participants with any TEAE	52 (75.4)	111 (83.5)
Participants with any Grade ≥ 3 TEAE	10 (14.5)	15 (11.3)
Participants with any treatment emergent SAE	8 (11.6)	12 (9.0)
Participants with any treatment-related treatment emergent SAE	0	1 (0.8)
Participants with any TEAE leading to death	0	1 (0.8)
Participants with any Grade 5 TEAE	0	1 (0.8)
Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation	0	8 (6.0)
Participants with any treatment-related TEAE	12 (17.4)	68 (51.1)
Participants with any treatment emergent AESI increase in alanine transaminase (ALT) > 3 x ULN	1 (1.4)	4 (3.0)
Participants with any treatment emergent bleeding event[a] ≥ Grade 2	8 (11.6)	5 (3.8)
Participants with any treatment-related treatment emergent bleeding event[a] ≥ Grade 2	1 (1.4)	0
Participants with any treatment emergent infection[b] ≥ Grade 2	10 (14.5)	23 (17.3)
Participants with any treatment-related treatment emergent infection[b] ≥ Grade 2	0	3 (2.3)
Participants with any treatment emergent gastrointestinal events[c]≥ Grade 2	3 (4.3)	8 (6.0)
Participants with any treatment-related treatment emergent gastrointestinal events[c]≥ Grade 2	1 (1.4)	6 (4.5)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, AESI: Adverse event of special interest
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE
[a]Bleeding events identified based on SMQ = "Haemorrhages", #20000038, broad and narrow search
[b]Infection identified based on primary SOC = "Infections and infestations"
[c]Gastrointestinal events identified based on HLT= "Diarrhoea (excl infective)", "Nausea and vomiting symptoms"
PGM=PRODOPS/SAR444671/EFC17093/CSR_01/REPORT/PGM/ae_overview_i_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_db_s_t_i.rtf (14JUN2024 16:00)

5.4.1.1.2 非盲検期間及び長期継続投与期間

5.4.1.1.2.1 非盲検期間

PRN1008-018 試験の DB 期間（表 12）及び OL 期間（表 13）の TEAE の概要を比較すると、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%、表 14 及び 5.4.2.1.2 項）。SAE 及び Grade 3 以上の TEAE の全体的な発現割合は、DB 期間（SAE : 9.0%、Grade 3 以上の TEAE：11.3%）と OL 期間（SAE：9.4%、Grade 3 以上の TEAE：13.9%）で同程度であった。

リルザブルチニブを投与された被験者において、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、DB 期間では 51.1%であったのに対し、OL 期間には 25.6%に減少した。OL 期間中、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は主に器官別大分類（SOC）「胃腸障害」であり、被験者の 16.1%に認められた（5.4.3.1.2 項）。Grade 2 以上の消化器系 TEAE である下痢（感染性を除く）、嘔気及び嘔吐は各 4.4%に認められた（表 13）。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、DB 期間（6.0%）の方が OL 期間（3.3%）よりも高かった。OL 期間に死亡に至った TEAE は発現しなかった。Grade 2 以上の感染症の発現割合は、OL 期間（25.0%）の方が DB 期間（17.3%）よりも高く、Grade 2 以上の出血性 TEAE は両期間において発現割合が低かった（DB 期間：3.8%、OL 期間：6.7%）。ALT が ULN の 3 倍超の AESI は両期間において発現割合が低かった。

表 13 - Overview of adverse event profile: Treatment emergent adverse events during the open-label treatment emergent period in Study PRN1008-018 - Adult OL population

n (%)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=180)
Participants with any TEAE	135 (75.0)
Participants with any Grade ≥ 3 TEAE	25 (13.9)
Participants with any treatment emergent SAE	17 (9.4)
Participants with any treatment-related treatment emergent SAE	2 (1.1)
Participants with any TEAE leading to death	0
Participants with any Grade 5 TEAE	0
Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation	6 (3.3)
Participants with any treatment-related TEAE	46 (25.6)
Participants with any treatment emergent AESI increase in alanine transaminase (ALT) > 3 x ULN	1 (0.6)
Participants with any treatment emergent bleeding event[a] ≥ Grade 2	12 (6.7)
Participants with any treatment-related treatment emergent bleeding event[a] ≥ Grade 2	2 (1.1)
Participants with any treatment emergent infection[b] ≥ Grade 2	45 (25.0)
Participants with any treatment-related treatment emergent infection[b] ≥ Grade 2	4 (2.2)

n (%)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=180)
Participants with any treatment emergent gastrointestinal events[c]≥ Grade 2	8 (4.4)
Participants with any treatment-related treatment emergent gastrointestinal events[c]≥ Grade 2	8 (4.4)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, AESI: Adverse event of special interest, OL: Open-label
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE
[a]Bleeding events identified based on SMQ = "Haemorrhages", #20000038, broad and narrow search
[b]Infection identified based on primary SOC = "Infections and infestations"
[c]Gastrointestinal events identified based on HLT= "Diarrhoea (excl infective)", "Nausea and vomiting symptoms"
PGM=PRODOPS/SAR444671/EFC17093/CSR_02/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_ol_s_t_i.rtf (16DEC2024 1:19)

5.4.1.1.2.2 長期継続投与期間

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日において、PRN1008-018 試験の LTE 期間に合計 69 名が参加しており、LTE 期間におけるリルザブルチニブの曝露期間の中央値は 331.0 日であった。LTE 期間にリルザブルチニブを投与された被験者のうち、1 件以上の TEAE が合計 53 名（76.8%）に認められ、SAE が 7 名（10.1%）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。1 名（1.4%）に妊娠が発現し、治験実施計画書に従い治験を中止した（5.4.4.1.3 項、妊娠関連の AE は発現しなかった）。また、治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された TEAE が 11 名（15.9%）に認められた（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.2]）。

5.4.1.2 ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日での ITP rilzabrutinib pool において、TEAE が 250 名（88.0%）に認められた。48 名（16.9%）に SAE が認められ、そのうち 3 名（1.1%）は治験薬との因果関係が否定できないと判断された（5.6.2 項）。治験薬の投与中止に至った TEAE が 31 名（10.9%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された TEAE が 148 名（52.1%）に、Grade 3 以上の TEAE が 62 名（21.8%）に認められた（Module 2.7.4 [3.1.1.1.4.2 項]）。

5.4.2 比較的多く認められた治験薬投与下で発現した有害事象

5.4.2.1 PRN1008-018 試験

5.4.2.1.1 二重盲検期間

比較的多く認められた TEAE（いずれかの投与群で発現割合が 5%以上）を表 14 に要約した。

DB 期間の両投与群において、SOC 別で比較的多く認められた TEAE（いずれかの投与群で発現割合が 20%以上）は、「胃腸障害」（リルザブルチニブ群 : 71 名［53.4%］、プラセボ群 : 16 名［23.2%］、以下同順）、「感染症および寄生虫症」（44 名［33.1%］、14 名［20.3%］）、「神経系障害」（32 名［24.1%］、8 名［11.6%］）及び「筋骨格系および結合組織障害」（27 名［20.3%］、8 名［11.6%］）であった。

リルザブルチニブ群において、基本語（PT）別で比較的多く認められた TEAE（発現割合が 10%以上）は、下痢（43 名［32.3%］）、悪心（27 名［20.3%］）、頭痛（24 名［18.0%］）及び COVID-19（18 名［13.5%］）であった（表 14）。

比較的多く認められた TEAE（表 14）のうち、リルザブルチニブ群でプラセボ群より 10%以上高い発現割合を示したのは、頭痛（リルザブルチニブ群：18.0%、プラセボ群：7.2%、以下同順）、下痢（32.3%、10.1%）及び悪心（20.3%、5.8%）の 3 つであった。

表 14 - Number (%) of participants with common TEAEs (preferred term >=5% in any group) by primary SOC and PT during the double-blind treatment emergent period in Study PRN1008-018 - Adult safety population

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)
Any event	52 (75.4)	111 (83.5)
感染症および寄生虫症	14 (20.3)	44 (33.1)
COVID-19	3 (4.3)	18 (13.5)
上咽頭炎	2 (2.9)	9 (6.8)
血液およびリンパ系障害	12 (17.4)	11 (8.3)
貧血	4 (5.8)	5 (3.8)
神経系障害	8 (11.6)	32 (24.1)
頭痛	5 (7.2)	24 (18.0)
浮動性めまい	1 (1.4)	11 (8.3)
胃腸障害	16 (23.2)	71 (53.4)
下痢	7 (10.1)	43 (32.3)
悪心	4 (5.8)	27 (20.3)
腹痛	1 (1.4)	10 (7.5)
嘔吐	1 (1.4)	9 (6.8)
上腹部痛	0	7 (5.3)
消化不良	0	7 (5.3)
筋骨格系および結合組織障害	8 (11.6)	27 (20.3)
関節痛	3 (4.3)	12 (9.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (13.0)	20 (15.0)
疲労	4 (5.8)	4 (3.0)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA dictionary version 26.1
Percentage is based on adult safety population
Only SOCs with PT ≥5% in any group are presented
Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT according to all TEAE summary
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_5pct_17093_db_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_5pct_17093_db_s_t_j_i.rtf (10JUN2025 1:17)

5.4.2.1.2 非盲検期間及び長期継続投与期間

OL 期間及び LTE 期間において、SOC 別で比較的多く認められた TEAE（発現割合が 20%以上）は、「感染症および寄生虫症」（OL 期間：68 名［37.8%］、LTE 期間：40 名［58.0%］）及び「胃腸障害」（OL 期間：51 名［28.3%］、LTE 期間：16 名［23.2%］）であった。消化器系 TEAE の全体的な発生割合は、DB 期間と比較して約 25%減少した。

OL 期間及び LTE 期間において報告された TEAE（PT）は、おおむね事象ごとに 1～2 名に発現した。PT 別で OL 期間に比較的多く認められた TEAE（発現割合が 10%以上）は、下痢（23 名［12.8%］）、悪心（21 名［11.7%］）及び上咽頭炎（18 名［10%］）であった。PT 別で LTE 期間において比較的多く認められた TEAE は、上気道感染（8 名［11.6%］）並びに尿路感染及び上咽頭炎（各 7 名［10.1%］）であり、それぞれ 1 名が治験薬との因果関係が否定できないと判断されたが、いずれも回復した。LTE 期間において、下痢及び悪心は各 5 名（7.2%）に発現した（Module 2.7.4 [3.1.1.1.1 項]並びに Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.2.1]及び[16.2.7.2.2]）。

5.4.2.2 ITP rilzabrutinib pool

全体として、ITP rilzabrutinib pool では 250 名（88.0%）に TEAE が発現した。SOC 別で比較的多く認められた TEAE（発現割合が 20%以上）は、「胃腸障害」（159 名［56.0%］）、「感染症および寄生虫症」（143 名［50.4%］）、「筋骨格系および結合組織障害」（81 名［28.5%］）、「神経系障害」（73 名［25.7%］）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（66 名［23.2%］）及び「皮膚および皮下組織障害」（66 名［23.2%］）であった（Module 2.7.4 [3.1.1.1.4.2 項]）。

PT 別で比較的多く認められた TEAE（発現割合が 10%以上）は、下痢（98 名［34.5%］）、悪心（72 名［25.4%］）、頭痛（52 名［18.3%］）、COVID-19（44 名［15.5%］）、上気道感染（36 名［12.7%］）、関節痛（32 名［11.3%］）及び上咽頭炎（32 名［11.3%］）であった（Module 2.7.4 3.1.1.1.4.2 項及び[表 19]）。

5.4.3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

5.4.3.1 PRN1008-018 試験

5.4.3.1.1 二重盲検期間

治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された TEAE の発現割合は、リルザブルチニブ群で 68 名（51.1%）、プラセボ群で 12 名（17.4%）であり、リルザブルチニブ群ではプラセボ群と比較して高かった。SOC 別でリルザブルチニブ群に最も多く発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE（発現割合が 20%以上）は「胃腸障害」（52 名［39.1%］）であった（Module 2.7.4 [3.1.2.6.1 項]）。

比較的多く認められた TEAE（発現割合が 10%以上）のうち頭痛については、治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断されたのは半数未満（10 名［7.5%］）であった。下痢及び悪心については、ほとんどが治験薬との因果関係が否定できないと判断された（下痢：30 名［22.6%］、

悪心：23 名［17.3%］）。COVID-19 はいずれも治験薬との因果関係が否定された（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Section 5.2.2.1.1]）。

リルザブルチニブ群でプラセボ群よりも発現割合が 10%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、下痢（リルザブルチニブ群：30 名［22.6%］、プラセボ群：3 名［4.3%］）及び悪心（リルザブルチニブ群：23 名［17.3%］、プラセボ群：4 名［5.8%］）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Table 29]）。

リルザブルチニブ群の 1 名（0.8%）に、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 の末梢血管塞栓症の SAE が発現し、予測できない重篤な副作用の疑い（SUSAR）として報告された（5.6.1.1 項）。その他、治験薬との因果関係が否定できない TEAE のために治験薬の投与中止に至った Grade 1 又は 2 の事象として、結節性紅斑が 1 名（0.8%）に、頭痛、消化不良及び四肢痛が 1 名（0.8%）に、腹部不快感、悪心及び下痢が 1 名（0.8%）に、関節痛が 1 名（0.8%）に認められた（Module 5.3.5.3 ISS, Appendix 4 [4.4.3]）。

治験薬の投与中止に至った Grade 4 の TEAE である好中球減少症が 1 名（0.8%）に発現した。本事象は Day 155 に発現し、重篤ではなく、回復した。治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された（Module 5.3.5.3 ISS, Appendix 4 [4.4.3.6]）。

5.4.3.1.2 非盲検期間及び長期継続投与期間

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日において、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、OL 期間（46 名［25.6%］）及び LTE 期間（11 名［15.9%］）で、DB 期間（68 名［51.1%］）と比較して低下した。本試験の全期間を通じて、SOC 別で最も多く発現した TEAE は「胃腸障害」であったが、時間の経過とともに顕著に減少した（DB 期間：52 名［39.1%］、OL 期間：29 名［16.1%］、LTE 期間：6 名［8.7%］）（Module 2.7.4 [3.1.2.6.1 項]）。

完了した OL 期間では、治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断され治験薬の投与中止に至った TEAE が 3 名に発現した（Grade 1 の B 型肝炎再活性化、Grade 2 の悪心及び Grade 3 で SAE である間質性肺疾患、5.7.1.2 項）。OL 期間に 1 名の被験者に Grade 3 で SAE である気管支肺アスペルギルス症及びサイトメガロウイルス血症が同時に発現し、SUSAR として報告され、治験薬の投与を中断した（5.6.3 項）。

5.4.3.2 ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日の併合データでは、2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日以降に治験薬との因果関係が否定できない TEAE が認められた被験者が 2 名追加された。1 名には尿路感染が 2 件発現し、もう 1 名には結膜炎が 2 件発現した。これらの事象はいずれも SAE ではなく、治験薬の用量変更を要する事象でもなかった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、合計 148 名（52.1%）に認められた。SOC 別で比較的多く認められた TEAE（発現割合が 20%以上）は「胃腸障害」（116 名［40.8%］）、PT 別で比較的多く認められた TEAE（発現割合が 10%以上）は下痢（74 名

［26.1%］）及び悪心（61 名［21.5%］）であった（Module 2.7.4 [3.1.2.6.4 項]及び Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.8.1]及び[3.2.10]）。

5.4.4 その他の有害事象

リルザブルチニブ投与との潜在的な関連性を評価するため、リルザブルチニブの臨床開発プログラムにおける TEAE のうち、AESI（ALT が ULN の 3 倍超、24 時間以上入院する及び／又は緊急の治療を要する及び／又は抗生物質の静脈内投与を要する Grade 4 又は 5 の感染症、妊娠並びに症候性過量投与）、その他の注目すべき事象（ぶどう膜炎、血栓塞栓症、消化器系事象）及び BTK 阻害剤に関連する事象（血球減少症、出血、心房細動／不整脈、悪性腫瘍）について評価した。

なお、PRN1008-010 試験においては、治験実施計画書に AESI の定義がなかったため、AESI の報告はされていない。

5.4.4.1 特に注目すべき有害事象

PRN1008-018 試験の DB 期間に発現した AESI を表 15 に示す。

表 15 - Number (%) of participants experiencing at least one treatment emergent AESI by PT during the double-blind treatment emergent period in Study PRN1008-018 - Adult safety population

AESI category Preferred Term n(%)	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)
ALT increase > 3×ULN	1 (1.4)	4 (3.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (1.5)
肝酵素上昇	1 (1.4)	1 (0.8)
肝機能異常	0	1 (0.8)
Infections Grade 4 or 5[a]	0	1 (0.8)
肺炎	0	1 (0.8)

AESI: Adverse event of special interest, PT: Preferred term, ALT: Alanine Aminotransferase; ULN: Upper Limit of Normal
MedDRA dictionary version 26.1
Percentage is based on adult safety population
[a]Grade 4 or 5 infection where the participant is hospitalized >=24 h and/or requires emergency care and/or requires IV antibiotics
Table sorted by decreasing frequency of PT within each AESI category in the Rilzabrutinib 400 mg BID group
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/ae_aecat_aesi_17093_db_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aecat_aesi_17093_db_s_t_j_i.rtf (10JUN2025 1:17)

5.4.4.1.1 感染症

重篤な感染症は、臨床データに基づく重要な潜在的リスクである。PRN1008-018 試験の DB 期間において、感染症の TEAE の重症度はおおむね Grade 1 又は 2 であり、リルザブルチニブ群の方がプラセボ群と比較して多く認められた（リルザブルチニブ群：33.1%、プラセボ群：20.3%）（Module 2.7.4 [3.1.5.2.2.1 項]及び[3.1.5.2.2.3 項]）。

Grade 3 以上の感染症

PRN1008-018 試験－二重盲検期間

DB 期間において、リルザブルチニブ群の 5 名（3.8%）に Grade 3 以上の感染症の TEAE が発現し、うち 3 名（2.3%）は SAE と判断された（1 名は Grade 3 の尿路感染及び腎膿瘍、1 名は Grade 3 の COVID-19、もう 1 名は交絡因子を伴う Grade 5 の肺炎［5.5 項］）。いずれも治験薬との因果関係はないと治験担当医師により判断された。プラセボ群では、Grade 3 以上の感染症の TEAE は発現しなかった（Module 2.7.4 [3.1.5.2.2.1 項]）。

DB 期間において、リルザブルチニブ群では Grade 3 以上の感染症の発現割合は 65 歳未満（3.6%）と 65 歳以上（4.8%）で同程度であったが、Grade を問わない感染症の発現割合は 65 歳未満（35.7%）の方が 65 歳以上（19.0%）より高かった。感染症の SAE の発現割合は、65 歳未満（1.8%）の方が 65 歳以上（9.5%）より低かった。脾臓摘出術の前治療は、感染症（全 Grade）の発現割合に影響を及ぼさなかった（Module 5.3.5.3 ISS, Appendix 4 [4.7.3]、[4.7.7]、[4.7.11]、及び Module 2.7.4 [6.1.1.1 項]）。

PRN1008-018 試験－非盲検期間

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日において、OL 期間に 5 名（2.8%）に Grade 3 の感染症の TEAE が発現した。このうち 1 名の治験薬投与終了後に発現した尿路性敗血症であった。2 名（1.1%）に発現した感染症は SAE と判断され、そのうち 1 名は Grade 3 の敗血症、もう 1 名は Grade 3 の気管支肺アスペルギルス症及びサイトメガロウイルス血症が同時に発現し、いずれも治験薬の投与を中断した（5.4.3.1.2 項）。

LTE 期間に Grade 3 の上気道感染が 1 名に発現したが、重篤ではなく、用量の変更を要さず、治験薬との因果関係はないと治験担当医師により判断された。

いずれの期間でも、Grade 4 又は 5 の感染症の TEAE は報告されなかった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.2.4.1]及び[16.2.7.2.4.2]）。

ITP rilzabrutinib pool

ITP rilzabrutinib pool において、Grade 3 以上の感染症の TEAE が 15 名（5.3%）に発現した。このうち 9 名（3.2%）の TEAE は SAE と判断され、うち 1 名は死亡に至った肺炎を発現した。治験薬の投与中止に至った Grade 3 以上の感染症の TEAE が 4 名（1.4%）に発現した（肺炎［Grade 3］、肺炎［Grade 5］、皮下組織膿瘍［Grade 3］及び尿路性敗血症［Grade 3］各 1 名）。いずれも治験薬との因果関係が否定された。好中球減少症に関連する Grade 3 以上の感染症は認められなかった（5.5 項及び Module 2.7.4 3.1.5.2.2.1 項）。

特に注目すべき有害事象として報告された Grade 4 又は 5 の感染症

感染症の AESI は、24 時間以上入院する及び／又は緊急の治療を要する及び／又は抗生物質の静脈内投与を要する Grade 4 又は 5 の感染症と定義した。

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日での PRN1008-018 試験のデータ全体において、DB 期間にリルザブルチニブ群の交絡因子を有する 1 名に死亡に至った Grade 5 の感染症（肺炎）の AESI が 1 件認められた。本事象は治験薬との因果関係はないと治験担当医師により判断された。プラセボ群では Grade 4 又は 5 の感染症の AESI は認められなかった（表 15 及び 5.5 項）。

ITP rilzabrutinib pool において、PRN1008-010 試験パート A の LTE 期間に 1 名（0.4%）に Grade 4 の COVID-19 肺炎が認められたが、治験薬との因果関係はないと治験担当医師により判断された。パート B では、Grade 4 又は 5 の感染症は認められなかった（Module 2.7.4 [3.1.5.2.2.2 項]）。

Grade 2 以上の感染症

PRN1008-018 試験の DB 期間では、Grade 2 以上の SOC「感染症および寄生虫症」の発現割合は、リルザブルチニブ群（23 名［17.3%］）とプラセボ群（10 名［14.5%］）とで同程度であった。OL 期間及び LTE 期間では、Grade 2 以上の SOC「感染症および寄生虫症」の発現割合はやや高かったが（2024 年 10 月 15 日時点でそれぞれ 25.0%及び 37.7%）、いずれも Grade 4 又は 5 の TEAE ではなかった（Module 2.7.4 [3.1.5.2.2.3 項]）。

重篤な治験薬投与下で発現した有害事象及び治験薬の投与中止に至った治験薬投与下で発現した有害事象である感染症

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、PRN1008-018 試験においてリルザブルチニブ投与下で認められた SOC「感染症および寄生虫症」の PT 別の SAE は、いずれの期間でも 1 名（0.5%）を超えて発現したものはなかった。また、感染症の発現割合は経時的に低く推移し、累積で 7 名［3.5%］に認められた。ITP rilzabrutinib pool において、SOC「感染症および寄生虫症」の SAE は発現割合が低く、2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で 11 名（3.9%）に認められた（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.3.3]及び Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update [Table 8]）。

同様に、2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、PRN1008-018 試験において治験薬の投与中止に至った感染症の TEAE を発現したのは少数であった（DB 期間にリルザブルチニブ群で 1 名［0.8%］［肺炎］、OL 期間に 2 名［1.1%］［B 型肝炎再活性化及び尿路性敗血症］、LTE 期間は 0 名）。2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool の 5 名（1.8%）が感染症の TEAE により治験薬の投与を中止した。これには、死亡に至った 1 名における肺炎の SAE が含まれる（5.5 項）（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.4.3]、Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update [Table 9]及び Module 2.7.4 [表 26]）。

5.4.4.1.2 ALT の基準範囲上限の 3 倍超

肝酵素上昇は、非臨床データ及び臨床データに基づくリルザブルチニブの重要な潜在的リスクである。

5.4.4.1.2.1 PRN1008-018 試験

二重盲検期間

PRN1008-018 試験の DB 期間において、ALT が ULN の 3 倍超の AESI が、リルザブルチニブ群で 4 名（3.0%）（PT 別で、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 2 名、肝酵素上昇及び肝機能異常が各 1 名）、プラセボ群で 1 名（1.4%）（PT：肝酵素上昇）に発現した（表 15）。

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の TEAE は、それぞれリルザブルチニブ群で 3 名（2.3%）、プラセボ群で 2 名（2.9%）に発現した。このうち、リルザブルチニブ群の 1 名（0.8%）及びプラセボ群の 2 名（2.9%）については、治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された。プラセボ群の肝酵素上昇の TEAE についても治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された（Module 5.3.5.3 ISS, Appendix 4 [4.2.1]及び[4.2.7]）。

リルザブルチニブ群の 2 名（1.5%）に SOC「肝胆道系障害」の TEAE が発現した（プラセボ群では 0 名）。そのうち 1 名には、Grade 3 の非代償性肝硬変（既存の肝硬変の非代償化）及び肝酵素上昇の SAE が発現した。これらの事象は治験薬との因果関係がないと治験担当医師により判断され、交絡因子（既存の肝硬変の非代償化）による治療不十分な肝硬変に起因すると判断された。治験薬の投与を中止し、肝硬変は回復した（Module 5.3.5.3 ISS, Appendix 4 [4.3.4.8]及び Module 2.7.4 [3.1.5.2.1.4 項]）。

DB 期間に血中ビリルビンが増加した被験者はいなかった（Module 2.7.4 [3.1.5.2.1.1 項]）。

非盲検期間

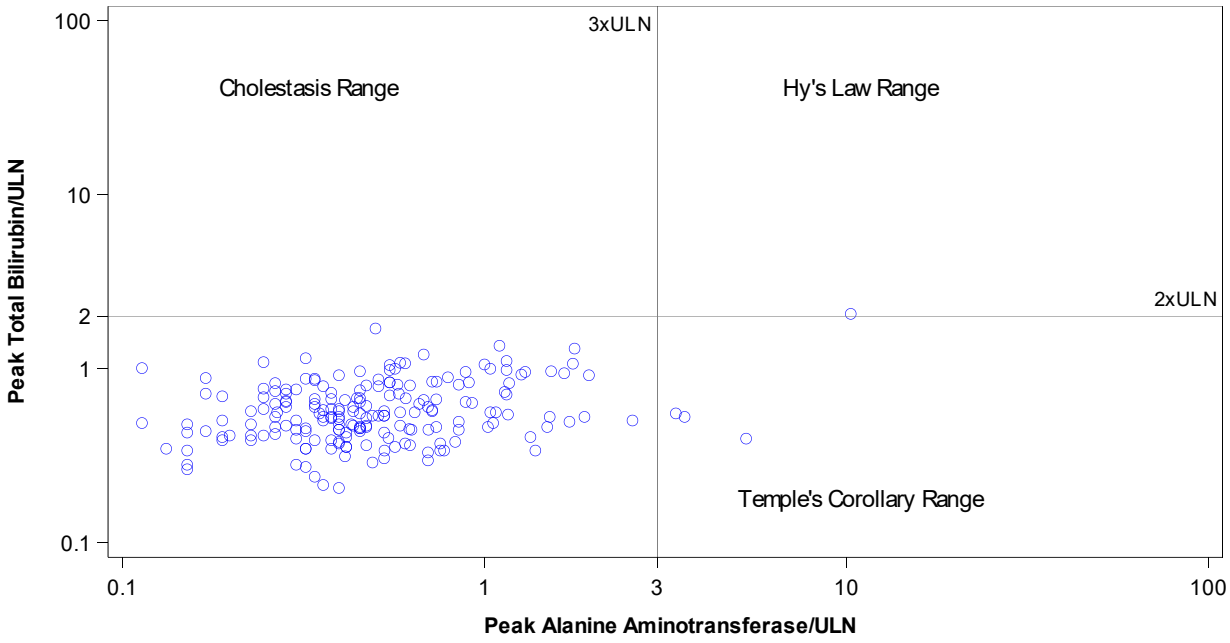
2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、OL 期間においてアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の TEAE が 2 名（1.1%）に発現し、そのうち 1 名では ALT が ULN の 3 倍超の AESI が認められた。当該被験者の ALT が ULN の 3 倍超は、DB 期間のリルザブルチニブ投与中に発現し、OL 期間に再度発現した。もう 1 名（0.6%）には肝酵素上昇の TEAE が発現した。これらの事象はいずれも重篤ではなく、治験薬との因果関係が否定され、治験薬の投与中断にも至らなかった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Section 5.2.2.4]並びに Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.2.4.1]及び[16.2.7.2.4.2]）。

OL 期間に、1名において血中ビリルビン増加の TEAE が 2 件 49 日間隔で発現した。両事象とも Grade 1 であり、治験薬との因果関係はないと治験担当医師により判断された（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data 16.2.7.2.4.2）。

Hy's law

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、全投与期間を通じて Hy's Law を満たした被験者はいなかった。薬剤誘発性重篤肝毒性（e-DISH）プロット（図 12）に示すように、DB 期間に ALT が ULN の 3 倍超の AESI が 4 名に認められた。ALT 上昇及びビリルビン上昇の境界域の両方を示した被験者は、肝機能検査値上昇の別の要因、すなわち既存の肝硬変の非代償化を有していた。当該被験者は DB 期間に治験薬の投与を中止した（Module 2.7.4 3.1.5.2.1.1 項、3.1.5.2.1.4 項及び[4.2.2.1 項]）。

図 12 - e-DISH-like plot during the entire treatment emergent period cumulatively in Study PRN1008-018 - Adult rilzabrutinib safety population



ITP rilzabrutinib pool

2024年8月2日のデータカットオフ日において、肝機能検査値上昇の事象（国際医薬用語集［MedDRA］標準検索式［SMQ］「肝臓関連臨床検査、徴候および症状［Liver related investigations, signs and symptoms］」［狭域］）が認められた16名（5.6%）のうち、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加のTEAEが発現したのは9名（3.2%）であり、SAEは認められなかった。PT別のその他の肝機能関連のTEAEは、血中ビリルビン増加（3名［1.1%］）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（3名［1.1%］）、肝酵素上昇（2名［0.7%］）、並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ異常、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常、γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常、肝機能異常及びトランスアミナーゼ上昇（各1名［0.4%］）であった（Module 2.7.4 [3.1.5.2.1.4 項]）。

5.4.4.1.3 妊娠

2024年10月15日のデータカットオフ日において、ITP rilzabrutinib pool全体で、妊娠のAESIにより2名が治験を中止した（妊娠が確認された場合には治験実施計画書で治験中止が義務付けられている）。1名はPRN1008-018試験のLTE期間、もう1名はPRN1008-010試験パートAの被験者であった。これらの妊娠について、AEは報告されていない（Module 2.7.4 [3.1.5.2.3 項]）。

5.4.4.1.4 症候性の過量投与

本申請に含めたいずれの試験でも、症候性の過量投与の AESI は報告されなかった。

5.4.4.2 その他の重要な注目すべき有害事象

5.4.4.2.1 血栓塞栓性の事象

ITP 患者は血栓塞栓性事象を発現するリスクが高く、TPO-RA は血栓塞栓症と関連している。したがって、血栓塞栓性事象について評価した。SMQ「塞栓および血栓（Embolic and thrombotic events）」（広域及び狭域）に基づいて検索した。

PRN1008-018 試験の DB 期間では、リルザブルチニブ群の 1 名（0.8%）に血栓塞栓性事象（末梢血管塞栓症）が発現したのに対し、プラセボ群では発現しなかった。本 SUSAR の詳細は 5.6.1.1 項に記載した。2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日において、OL 期間で 2 名（1.1%）に血栓塞栓性事象の TEAE が認められた。1 名（0.6%）は抗リン脂質抗体症候群、もう 1 名（0.6%）は深部静脈血栓症及び肺塞栓症であった。後者の 2 件の事象は、TPO-RA の併用投与に関連すると治験担当医師により判断された。LTE 期間には血栓塞栓性事象は報告されなかった（Module 2.7.4 [3.1.5.3.1 項]）。

PRN1008-010 試験では、主要投与期間に血栓塞栓性事象は報告されなかった。パート A の LTE 期間において、1 名（6.3%）に Grade 3 の SAE である肺塞栓症が発現したが、これは（同時に発現した肺炎も併せて）COVID-19 に関連するものと考えられた。また、パート B の LTE 期間では 1 名（9.1%）に Grade 2 の一過性脳虚血発作が発現した（Module 2.7.4 3.1.5.3.1 項）。これらの事象はいずれも治験薬との因果関係はないと治験担当医師により判断された。

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool において、血栓塞栓性事象が 5 名（1.8%）に認められた。内訳は、末梢血管塞栓症、抗リン脂質抗体症候群、深部静脈血栓症及び一過性脳虚血発作が各 1 名（0.4%）、並びに肺塞栓症が 2 名（0.7%）であった。抗リン脂質抗体症候群以外は全て SAE であり、末梢血管塞栓症以外は全て治験薬との因果関係はないと治験担当医師により判断された（Module 2.7.4 [3.1.5.3.1.4 項]、[表 23]及び Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.2.10]）。

5.4.4.2.2 ぶどう膜炎

ぶどう膜炎は、臨床データに基づく重要な潜在的リスクである。2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、PRN1008-018 試験では、ぶどう膜炎の TEAE は報告されていない。PRN1008-010 試験パート A の主要投与期間では、リルザブルチニブ投与を受けた 1 名に両眼の虹彩毛様体炎（ぶどう膜炎の特定のサブタイプ）の SAE が 1 件発現した（Day 73 に発現）。当該被験者はリルザブルチニブ 400 mg QD で投与を開始し、その後 400 mg BID に段階的に増量した。本事象は治験薬の投与を中断することなく 4 日目に回復した。本事象は継続中（Grade 1、軽快）であり、重篤ではないと判断された。当該被験者は治験薬の投与中止を選択した。治験担当医師は、両眼の虹彩毛様体炎は潰瘍性大腸炎に

続発する症状であると考えられるため治験薬との因果関係はないと判断した（Module 2.7.4 [3.1.5.3.6.2 項]）。

5.4.4.2.3 消化器系の事象

PRN1008-018 試験の DB 期間では、リルザブルチニブ群で 56 名（42.1%）、プラセボ群で 11 名（15.9%）に消化器系 TEAE が発現した。いずれも SAE や死亡に至る事象ではなかった。43 名（32.3%）については、治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された（Module 2.7.4 [3.1.5.3.2.1 項]）。

PRN1008-018 試験の DB 期間では、HLT「下痢（感染性を除く）」を発現した被験者は、リルザブルチニブ群（43 名［32.3%］）の方がプラセボ群（7 名［10.1%］）と比較してかなり多く、HLT「悪心および嘔吐症状」も同様にリルザブルチニブ群（30 名［22.6%］）の方がプラセボ群（4 名［5.8%］）と比較してかなり多かった。下痢、悪心及び嘔吐の全事象は Grade 1 又は 2 であり、ほとんどは治験薬との因果関係が否定できないと判断された。リルザブルチニブ群の 1 名（0.8%）が、消化器系事象のため治験薬の投与を中止した（プラセボ群は 0 名であった）。関連する事象である低血圧、腎不全及び失神は発現しなかった（Module 2.7.4 3.1.5.3.2.1 項）。

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、PRN1008-018 試験の OL 期間及び LTE 期間に、リルザブルチニブ投与を受けた被験者における消化器系事象の発現割合は時間の経過とともに約 25%低下した。DB 期間での発現が 71 名（53.4%）であったのに対し、OL 期間では 51 名（28.3%）、LTE 期間では 16 名（23.2%）であった。OL 期間に比較的多く認められた消化器系 TEAE（発現割合が 10%以上）は、下痢（12.8%［DB 期間では 32.3%］）及び悪心（11.7%［DB 期間では 20.3%］）であった（5.4.2.1 項）。

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点での ITP rilzabrutinib pool では、全体で 126 名（44.4%）に消化器系事象が発現した。比較的多く発現した消化器事象は、HLT「下痢（感染性を除く）」が 98 名（34.5%）、HLT「悪心および嘔吐症状」が 78 名（27.5%）であった。いずれも SAE ではなかったが、3 名（1.1%）が消化器系事象のために治験薬の投与を中止した。100 名（35.2%）については、治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.6.7]）。

5.4.4.3 BTK 阻害剤に関連する影響

本申請において、BTK 阻害剤に関連するクラスエフェクトである、血球減少症、出血及び心房細動を治験実施計画書に基づき以下のように定義した。

- ITP における血球減少症：貧血及び好中球減少症
- ITP における出血：Grade 3 超の出血
- 心房細動及びその他の不整脈

BTK 阻害剤に関連するその他の事象として悪性腫瘍があり、これには血液悪性腫瘍及び非血液悪性腫瘍の両方が含まれる。

5.4.4.3.1 血球減少症（貧血及び好中球減少症）

ITP における血球減少症を貧血及び好中球減少症と定義した。血小板減少症は評価対象の背景疾患（ITP）の一部であるため、注目すべき AE には含めなかった。好中球減少症は MedDRA 個別対応検索式（CMQ）「好中球減少症（Neutropenia）」、貧血は SMQ「造血障害による赤血球減少症（Haematopoietic erythropenia）」（広域及び狭域）に基づいて検索した。リルザブルチニブが BTK 阻害剤であるため、これらの事象をリルザブルチニブの臨床試験でモニタリングした。

PRN1008-018 試験の DB 期間における好中球減少症の発現割合は低く、リルザブルチニブ群では 1 名（0.8%）（Grade 4 の好中球減少症、5.4.3.1.1 項）に認められたのに対し、プラセボ群では認められなかった。貧血の発現割合は、リルザブルチニブ群（5 名［3.8%］、おおむね Grade 1～2、ただし 1 名は非重篤の Grade 3）ではプラセボ群（5 名［7.2%］）と比較して低く、全員が回復した（Module 2.7.4 [3.1.5.4.1.1 項]）。

赤血球の potentially clinically significant abnormality（PCSA）は、両投与群で低い傾向を示した（5.8.1.1.1 項）。

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日において、PRN1008-018 試験の OL 期間に最大 Grade 3 の好中球減少症の TEAE が 2 名（1.1%）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係が否定された。治験薬との因果関係が否定された Grade 1 又は 2 の貧血の TEAE が 8 名（4.4%）に認められた。これらは治験薬の投与を中断することなく回復又は軽快した（Module 2.7.4 3.1.5.4.1.1 項）。

5.4.4.3.2 出血

出血は他の BTK 阻害剤でもリスクとして認められており、ITP を有する被験者では基礎疾患に伴う血小板数減少により一般的に認められる事象である。

ピボタル試験である PRN1008-018 試験の DB 期間では、SMQ「出血（Haemorrhages）」（広域及び狭域）における治験薬との因果関係が否定できない Grade 2 以上の出血性事象の発現割合は、リルザブルチニブ群（5 名［3.8%］）の方がプラセボ群（8 名［11.6%］）と比較して低かった。これらの事象の大部分は両投与群ともに SAE であった。リルザブルチニブ群の 1 名（0.8%）が Grade 2 以上の出血性事象のために治験薬の投与を中止した（Module 2.7.4 [3.1.5.4.2.1 項]）。

PRN1008-018 試験の DB 期間では、Grade 3 以上の出血性事象の発現割合が、リルザブルチニブ群（5 名［3.8%］）の方がプラセボ群（6 名［8.7%］）と比較して低いことも示された。リルザブルチニブ群に認められた全ての Grade 3 以上の出血性事象及びプラセボ群の 6 名中 5 名に認められた出血性事象は SAE であった。PT 別で 2 名に発現した TEAE はなかった。リルザブルチニブ群に認められた事象は、全て治験薬との因果関係はないと治験担当医師により判断された。リルザブルチニブ群の 1 名（0.8%）は、Grade 3 以上の出血性事象（食道静脈瘤出血、交絡病歴のある被験者）のために治験薬の投与を中

止した。本事象は治験薬との因果関係はないと治験担当医師により判断された（Module 2.7.4 [3.1.5.4.2.2 項]及び Module 5.3.5.3 ISS, Appendix 4 [4.4.3.6]）。

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool 全体では、Grade 3 以上の出血性事象は 19 名（6.7%）に認められ、そのうち 17 名（6.0%）では SAE と判断された。5 名（1.8%）が TEAE のために治験薬の投与を中止した。ITP の SAE が当該併合データの 3 名（1.1%）に認められ、その他の全ての PT は各 1 名又は 2 名に認められた（Module 2.7.4 [3.1.5.4.2.2 項]）。

5.4.4.3.3 心房細動／不整脈

PT「心房細動」に関する検索に加え、SMQ「不整脈（Cardiac arrhythmias）」（広域及び狭域）に基づいてより包括的な不整脈を検索した。

心房細動及びその他の不整脈の TEAE はまれであった。PRN1008-018 試験の DB 期間では、不整脈の TEAE がリルザブルチニブ群で 2 名（1.5%）に、プラセボ群で 3 名（4.3%）に認められた。リルザブルチニブ群の 2 名の TEAE の内訳は、不整脈が 1 名（0.8%）、期外収縮及び頻脈が 1 名（0.8%）であった。プラセボ群の内訳は、動悸、失神及び右脚ブロック（詳細不明）が各 1 名（1.4%）であった。心房細動は認められなかった。リルザブルチニブ群に認められた TEAE は全て Grade 1～2 であった。いずれも SAE はなく、治験薬との因果関係が否定され、治験薬の投与中止には至らなかった（Module 2.7.4 [3.1.5.4.3.1 項]及び Module 5.3.5.3 ISS, Appendix 4 [4.6.24]、[4.2.5]、[4.3.1]、[4.2.7]、[4.4.1]）。

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、OL 期間又は LTE 期間に不整脈は報告されていない（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Section 5.2.2.5.7]）。

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日における ITP rilzabrutinib pool では、8 名（2.8%）に不整脈が認められ、そのうち PRN1008-010 試験パート B の 2 名（0.7%）に心房細動の TEAE が認められた。2 名ともに既往歴を有し、既往歴がこれらの事象に寄与した可能性が高いと考えられた。心房細動はいずれも SAE ではなく、治験薬との因果関係が否定され、治験薬の投与中止には至らなかった（Module 2.7.4 [3.1.5.4.3.4 項]）。

5.4.4.3.4 悪性腫瘍

悪性腫瘍は他の BTK 阻害剤ではリスクとして認められているため、リルザブルチニブでも評価対象とした。SMQ「悪性疾患（Malignancies）」に基づいて検索した。

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日において、PRN1008-018 試験全体を通して悪性腫瘍が 2 名に認められた。OL 期間（リルザブルチニブ投与開始後 129 日）に、1 名に Grade 1 の卵巣明細胞癌が発現した。当該被験者には卵巣チョコレート嚢胞の既往歴があった。リルザブルチニブの投与は変更されなかった。LTE 期間にもう 1 名に Grade 3 の肺腺癌の TEAE が発現し、治験薬の投与を中止した（5.7.1.2 項）。これらの事象は治験薬との因果関係がないと治験担当医師により判断された（Module 2.7.4 [3.1.5.4.4.1 項]）。

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日の ITP rilzabrutinib pool において、悪性腫瘍の TEAE が 5 名（1.8%）に認められた。内訳は、ボーエン病（扁平上皮皮膚がんのごく初期の形態）、肺腺癌、遠隔転移を伴

う悪性黒色腫、皮膚の新生物（記載語は「左眼瞼皮膚増殖症」）及び卵巣明細胞癌であり、いずれも治験薬との因果関係はないと治験担当医師により判断された。Grade 3 の遠隔転移を伴う悪性黒色腫は SAE として報告され、結果として被験者は治験を中止した。当該被験者は、2024 年 8 月 2 日時点で未回復であった（Module 2.7.4 [3.1.5.4.4.4 項]）。

PRN1008-010 試験パート A では、1 名に骨髄線維症の TEAE が発現したが、SAE ではなく、治験薬との因果関係はないと治験担当医師により判断された（Module 2.7.4 [3.1.5.4.4.2 項]）。

5.5 死亡

PRN1008-018 試験の DB 期間において、リルザブルチニブに割り付けられた被験者 1 名に、実薬投与中に死亡に至った TEAE が発現した。当該被験者は交絡因子を有しており、Day 61 に肺炎を発症し、Day 76 に死亡した。この肺炎は治験担当医師の判断により治験薬との因果関係が否定された。本事象の詳細の要約は、Module 2.7.4 [3.1.3.1 項]に記載した。

PRN1008-010 試験パート A の主要投与期間において、治験期間終了後に死亡に至った Grade 4 の SAE として、エヴァンズ症候群が報告された。当該被験者は ITP ではなくエヴァンズ症候群と診断されため、本治験の適格基準を満たさず本治験から除外された。本事象は治験薬（リルザブルチニブ 400 mg BID 投与）との因果関係がないと判断された（Module 2.7.4 [3.1.3.2 項]）。

5.6 重篤な有害事象

5.6.1 PRN1008-018 試験

5.6.1.1 二重盲検期間

PRN1008-018 試験の DB 期間に認められた SAE の概要を表 16 に示す。

SAE の発現割合は、両投与群間で同程度であった（リルザブルチニブ群：12 名［9.0 %］、プラセボ群：8 名［11.6%］）。

SOC「感染症および寄生虫症」の SAE の発現割合は、リルザブルチニブ群（4 名［3.0%］）の方がプラセボ群（0 名）より高く、SOC「胃腸障害」ではリルザブルチニブ群（1 名［0.8%］）の方がプラセボ群（2 名［2.9%］）より低かった。両投与群間で発現割合の差が 1%を超える他の SOC は、「血液およびリンパ系障害」（血小板減少症がリルザブルチニブ群の 1 名［0.8%］及びプラセボ群の 2 名［2.9%］に発現したため差が 1%を超えた）を除き、認められなかった。

リルザブルチニブ群の 1 名（0.8%）に、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 の末梢血栓塞栓症の SAE が発現した。当該被験者は、末梢動脈閉塞性疾患の既往及び血栓発生部位と同一部位における血管バイパス手術などの重要なリスク因子を有していた。また、血栓塞栓症の重要なリスク因子として、エルトロンボパグ 75 mg/day の投与、喫煙、高コレステロール血症、高血圧症も認められた。これらの事象は回復した（Module 2.7.4 [3.1.5.3.1.1 項]）。

表 16 - Number (%) of participants with treatment emergent SAE(s) and related SAE(s) by primary SOC and PT during the double-blind treatment emergent period in Study PRN1008-018 - Adult safety population

	Placebo (N=69)		Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	**Any**	**Related**	**Any**	**Related**
Any event	8 (11.6)	0	12 (9.0)	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	0	0	4 (3.0)	0
COVID-19	0	0	1 (0.8)	0
肺炎	0	0	1 (0.8)	0
尿路感染	0	0	1 (0.8)	0
腎膿瘍	0	0	1 (0.8)	0
創傷感染	0	0	1 (0.8)	0
血液およびリンパ系障害	3 (4.3)	0	2 (1.5)	0
免疫性血小板減少症	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0
血小板減少症	2 (2.9)	0	1 (0.8)	0
眼障害	1 (1.4)	0	0	0
結膜出血	1 (1.4)	0	0	0
血管障害	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
末梢血管塞栓症	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (0.8)	0
鼻出血	0	0	1 (0.8)	0
胃腸障害	2 (2.9)	0	1 (0.8)	0
食道静脈瘤出血	0	0	1 (0.8)	0
吐血	1 (1.4)	0	0	0
口腔内出血	1 (1.4)	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (0.8)	0
肝硬変	0	0	1 (0.8)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.4)	0	0	0
紫斑	1 (1.4)	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0
腟出血	0	0	1 (0.8)	0
重度月経出血	1 (1.4)	0	0	0
臨床検査	0	0	2 (1.5)	0
肝酵素上昇	0	0	1 (0.8)	0
血小板数減少	0	0	1 (0.8)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=69)		Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	
	Any	Related	Any	Related
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (0.8)	0
眼窩周囲血腫	0	0	1 (0.8)	0

SAE: Serious adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA dictionary version 26.1
Percentage is based on adult safety population
Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT according to all TEAE summary
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_rel_sae_17093_db_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_sae_17093_db_s_t_j_i.rtf (10JUN2025 1:18)

5.6.1.2 非盲検期間及び長期継続投与期間

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、OL 期間において、リルザブルチニブ投与を受けた被験者全体で 17 名（9.4%）に SAE が発現し、そのうち 2 名（1.1%）は治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された（1 名に気管支肺アスペルギルス症及びサイトメガロウイルス血症が同時に発現し、もう 1 名に間質性肺疾患が発現した）（Module 2.7.4 [3.1.4.1 項]）。

SAE の発現割合は OL 期間と LTE 期間で同じであり（各 7 名［10.1%］）、いずれも治験薬との因果関係が否定された。OL 期間及び LTE 期間に SAE を発現した被験者は、LTE 期間の Day 694 に Grade 3 の肺腺癌を発現した 1 名を除き、2024 年 10 月 15 日時点で全て回復又は軽快した。肺腺癌については、治験薬との因果関係はないと治験担当医師により判断された（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Section 5.2.2.2]）。

PRN1008-018 試験の OL 期間に、治験薬の投与中止に至った感染症の SAE が 2 名に認められた。1 名は Grade 3 の皮下組織膿瘍が発現し回復したが、もう 1 名には肺炎が発現し死亡に至った（5.5 項及び 5.4.4.1.1 項）。

5.6.2 ITP rilzabrutinib pool

ITP rilzabrutinib pool 全体で 48 名（16.9%）に SAE が発現した。SOC 別で比較的多く認められた SAE は、「血液およびリンパ系障害」（14 名［4.9%］）及び「感染症および寄生虫症」（11 名［3.9%］）であった。TEAE（PT 別）は、血小板減少症（10 名［3.5%］）及び ITP（3 名［1.1%］）を除き、各 1 名又は 2 名に認められた（Module 2.7.4 [3.1.4.4 項]）。

5.6.3 治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象

SUSAR として報告された治験薬との因果関係が否定できない TEAE が、PRN1008-018 試験の OL 期間に 2 名に発現した。そのうち 1 名（0.4%）には間質性肺疾患（Grade 3、SAE）が発現し、治験薬の投与を中止し、29 日後に回復した。もう 1 名（0.4%）には気管支肺アスペルギルス症及びサイトメガロウイルス血症（いずれも SAE）が同時に発現し、治験薬の投与を中断し、回復した。当該被験者は交絡因子を有しており、本事象の発現に寄与した可能性がある（Module 2.7.4 3.1.4.1 項及び Module 5.3.5.3

ISS, Appendix 4 [4.3.4.7]）。また、DB 期間にはもう 1 名に、治験薬との因果関係が否定できない末梢血管塞栓症（SAE）が発現した（5.6.1.1 項）。2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日以降 2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日までに、治験薬との因果関係が否定できない SAE の新たな報告はない。

5.7　有害事象による中止

5.7.1　PRN1008-018 試験

5.7.1.1　二重盲検期間

DB 期間では、リルザブルチニブ群で合計 8 名（6.0%）が TEAE（肺炎、好中球減少症、頭痛、末梢血管塞栓症、下痢、悪心、消化不良、腹部不快感、食道静脈瘤出血、結節性紅斑、関節痛、四肢痛及び肝酵素上昇）により治験薬の投与を中止したが、プラセボ群では TEAE による治験薬の投与中止はなかった。注目すべきは、消化器系 TEAE により治験薬の投与を中止した被験者が 3 名、感染症（死に至った肺炎）、肝酵素上昇、好中球減少症により治験薬の投与を中止した被験者が各 1 名であったことである。治験薬の投与中止に至った TEAE のほとんどは、治験薬との因果関係が否定できないと判断された（Module 2.7.4 [3.1.5.1.1 項]及び 5.4.3.1.1 項）。

5.7.1.2　非盲検期間及び長期継続投与期間

TEAE により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、治験への参加期間が長くなるに従って低下する傾向にあり、2024 年 10 月 15 日時点で、DB 期間では 8 名（6.0%）であったのに対し、OL 期間では 6 名（3.3%）、LTE 期間では 2 名（2.9%）であった。OL 期間に TEAE により治験薬の投与を中止した 6 名のうち 3 名に発現した TEAE（B 型肝炎再活性化、悪心及び間質性肺疾患）は、治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された。LTE 期間に発現した妊娠の TEAE は、治験薬との因果関係がないと治験担当医師により判断され、当該被験者は治験実施計画書の規定に従って治験薬の投与を中止した。もう 1 名は LTE 期間の Day 694 に Grade 1 の肺腺癌の TEAE を発現し、後に Grade 3 の肺腺癌の SAE に悪化し治験薬の投与中止に至った。当該事象は治験薬との因果関係はないと治験担当医師により判断された（Module 2.7.4 [3.1.5.4.4.1 項]及び Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.2.4.2]）。

5.7.2　ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日において、治験薬の投与中止に至った TEAE が 31 名（10.9%）に認められた。SOC 別で比較的多く認められた治験薬の投与中止に至った TEAE（発現割合が 2%以上）は、「胃腸障害」（9 名［3.2%］）及び「血液およびリンパ系障害」（6 名［2.1%］）であった。PT 別の治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、血小板減少症（3 名［1.1%］）を除き、全て 1%未満であった（Module 2.7.4 [3.1.5.1.4 項]）。

5.8　臨床検査データ

重要な血液学的異常（Grade 3 又は 4 の血球減少症［好中球減少症、血小板減少症及び貧血］）については、5.4.4.3 項及び 5.4.4.2.1 項の BTK 阻害剤に関連する作用の箇所に記載した。臨床検査値の評価に関する詳細は Module 2.7.4 [4 項]に記載した。

5.8.1　血液学的検査

5.8.1.1　PRN1008-018 試験

5.8.1.1.1　赤血球及びヘモグロビン

PRN1008-018 試験では、治験期間を通じて、赤血球数及びヘモグロビンの平均値に臨床的に意味のある経時的な変化は認められず、安全性上の懸念はなかった。DB 期間に認められた赤血球数の PCSA の発現割合は、リルザブルチニブ群とプラセボ群とで同程度であった（Module 2.7.4 [表 38]）。

- 赤血球数：リルザブルチニブ群で高値を示した被験者は 132 名中 3 名（2.3%）であり、ベースラインで正常又は欠測から高値へ移行したのは 131 名中 2 名（1.5%）であった。プラセボ群で高値を示した被験者は 68 名中 3 名（4.4%）であり、ベースラインで正常又は欠測から高値へ移行したのは 68 名中 3 名（4.4%）であった。
- ヘモグロビン：リルザブルチニブ群で低値を示した被験者は 132 名中 7 名（5.3%）であり、ベースライン値から減少したのは 131 名中 9 名（6.9%）であった。プラセボ群で低値を示した被験者は 68 名中 5 名（7.4%）であり、ベースライン値から減少したのは 68 名中 8 名（11.8%）であった。
- ヘマトクリット:リルザブルチニブ群で低値を示した被験者は 132 名中 19 名（14.4%）であり、ベースラインで正常又は欠測から低値へ移行したのは 121 名中 11 名（9.1%）であった。プラセボ群で低値を示した被験者は 68 名中 9 名（13.2%）であり、ベースラインで正常又は欠測から低値へ移行したのは 64 名中 6 名（9.4%）であった。

5.8.1.1.2　白血球

DB 期間に認められた白血球数の PCSA の発現割合は、全体的な発現割合及びベースラインからの変化のいずれも、リルザブルチニブ群とプラセボ群とで同程度であった（Module 2.7.4 [表 39]）。

- 白血球数：低値を示した被験者（リルザブルチニブ群：132 名中 8 名［6.1%］、プラセボ群：0 名）及び白血球数がベースラインで正常又は欠測から低値へ移行した被験者（リルザブルチニブ群：126 名中 8 名［6.3%］、プラセボ群：0 名）については、両投与群の PCSA の発現割合の差が 5%を超えた。

- 単球：ベースラインで正常又は欠測から高値へ移行した被験者（リルザブルチニブ群：105 名中 39 名［37.1%］、プラセボ群：57 名中 23 名［40.4%］）については、ベースライン値からの変化（いずれかの群で 20%以上）が認められた。

5.8.1.2 非盲検期間及び長期継続投与期間

5.8.1.2.1 赤血球及びヘモグロビン

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日において、OL 期間の PCSA の発現割合は低い状態を維持し、DB 期間と同様のパターンを示した。注目すべき変化（発現割合が 5%超）は以下のとおりであった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.8 [16.2.8.2.1]）。

- ヘモグロビン：低値を示した被験者は 180 名中 17 名（9.4%）であり、ベースライン値から減少したのは 179 名中 23 名（12.8%）であった。
- ヘマトクリット：ベースラインで正常又は欠測から低値へ移行したのは 165 名中 22 名（13.3%）であった。
- 赤血球数：高値を示した被験者は 180 名中 10 名（5.6%）であり、ベースラインで正常又は欠測から高値に移行したのは 179 名中 9 名（5.0%）であった。

LTE 期間に 5%を超える被験者で 1 回以上認められた赤血球数の PCSA は、ヘモグロビンのベースラインからの減少（69 名中 8 名［11.6%］）及びヘマトクリットの低値（69 名中 6 名［8.7%］）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Section 5.2.3.1.1.2]）。

5.8.1.2.2 白血球

OL 期間全体を通じて比較的多く認められた白血球数の PCSA のうちベースラインで正常又は欠測からの変化（発現割合が 5%超）は、白血球数の高値への移行（172 名中 15 名［8.7%］）、リンパ球の高値への移行（174 名中 20 名［11.5%］）、単球の高値への移行（146 名中 75 名［51.4%］）及び好塩基球の高値への移行（168 名中 45 名［26.8%］）であった。LTE 期間にも、単球及び好塩基球の高値への移行の PCSA は同様の傾向を維持し、単球は 59 名中 29 名（49.2%）、好塩基球は 67 名中 15 名（22.4%）で高値への移行が認められた（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.8 [16.2.8.2.7] 及び[16.2.8.2.8]）。

5.8.1.3 ITP rilzabrutinib pool

ITP rilzabrutinib pool では、赤血球数、ヘモグロビン及び白血球数の PCSA はおおむね同様の傾向を示した。2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日において、ヘモグロビンが低値を示した被験者は 39 名（13.8%）であり、ベースライン値から減少したのは 48 名（17.1%）であった。ヘマトクリットが低

値を示した被験者は 67 名（23.9%）、高値を示した被験者は 3 名（1.1%）であり、ベースラインで正常又は欠測から低値へ移行したのは 44 名（17.3%）であった。

白血球のベースラインからの変化（20%以上）として、単球の正常又は欠測から高値への移行（221 名中 125 名［56.6%］）及び好塩基球の正常又は欠測から高値への移行（256 名中 91 名［35.5%］）が認められた（Module 2.7.4 [4.1.1 項]）。

5.8.2 血液生化学検査

5.8.2.1 PRN1008-018 試験

DB 期間に認められた血液生化学検査（代謝、電解質、腎機能及び肝機能検査）の PCSA を以下に要約した。詳細は Module 2.7.4 [4.2 項]に記載した。

代謝

PCSA が認められた代謝関連の検査項目には、グルコース及びアルブミンが含まれた。PRN1008-018 試験では、血清グルコースをランダムに評価したため、グルコース値にはばらつきがある場合がある。グルコースについては、リルザブルチニブ群で高値を示した被験者は 37 名（28.5%）であり（プラセボ群では 17 名［25.0%］）、ベースラインで正常又は欠測から高値へ移行したのは 24 名（21.4%）であった。アルブミンについては、異常値を示した被験者はいなかった。

DB 期間に基準範囲外の値を示した代謝関連の検査項目はタンパク質であった。リルザブルチニブ群でタンパク質が基準範囲下限（LLN）を下回った被験者は 5 名（3.8%）、基準範囲外であった被験者は 19 名（14.5%）であった。プラセボ群でタンパク質が LLN を下回った被験者は 4 名（5.9%）、ULN を上回った被験者は 16 名（23.5%）であった。

電解質

PCSA が認められた電解質関連の検査項目は、ナトリウム、カリウム及びクロールであった。PRN1008-018 試験の全期間を通じて、電解質の平均値に臨床的に意味のある経時的変化は認められなかった。

DB 期間の電解質の PCSA（検査値、及び正常値又は欠測から高値／低値への移行のいずれも）の発現割合は、ナトリウム、カリウム及びクロールでは低かった。DB 期間に基準範囲外の値を示した電解質関連の検査項目は、無機リンであった。リルザブルチニブ群で無機リンが LLN を下回ったのは 10 名（7.6%）、ULN を上回ったのは 5 名（3.8%）であった。プラセボ群で無機リンが LLN を下回ったのは 6 名（8.8%）、ULN を上回ったのは 1 名（1.5%）であった。

腎機能

PRN1008-018 試験の全期間を通じて、腎機能検査値の平均値に臨床的に意味のある経時的変化は認められなかった。

DB 期間には、いずれの投与群でも、クレアチニン及び尿素窒素の高値は認められなかった。DB 期間に、リルザブルチニブ群でベースラインから Grade 1 以上へのクレアチニン値の上昇が認められた

のは 10 名（7.6%）、プラセボ群では 1 名（1.5%）であった。いずれの投与群でも、ベースラインから Grade 2 以上へのクレアチニン値の上昇が認められた被験者はいなかった。

肝機能

肝酵素上昇は、リルザブルチニブの重要な潜在的リスクである。

PRN1008-018 試験では、DB 期間に肝機能の PCSA が 1 つ以上認められた被験者の割合は低く、両投与群で同程度であった。肝機能の PCSA は全て、ベースラインの状態に関係なく 5%未満の割合で認められ（リルザブルチニブ群：131 名中 4 名［3.1%］、プラセボ群：68 名中 1 名［1.5%］）、ALT の PCSA の大部分は Grade 1 以上（ULN の 3 倍超）の上昇であった。リルザブルチニブ群の 1 名（0.8%）に Grade 3 以上の ALT 高値が認められたが、いずれの投与群でも Grade 4 以上の ALT 高値は認められなかった（Module 2.7.4 [4.2.2.1 項]及び[4.2.2.4.2 項]）。

AST 及び ALT のベースラインからの変化量の平均値を示した図から、リルザブルチニブ群とプラセボ群との間には意味のある差も一貫した差も認められなかった（Module 2.7.4 4.2.2.1 項）。リルザブルチニブ群では、プラセボ群と比較して、ALT 又は AST が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超に最初に上昇する時期が遅かった（Module 2.7.4 [図 12]）。

肝機能検査の異常は、Hy’s law の基準を満たさなかった。

肝酵素上昇の概要は 5.4.4.1.2.1 項に記載した。

5.8.2.2　非盲検期間及び長期継続投与期間

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、OL 期間において、グルコース高値の PCSA は DB 期間と同程度の割合で認められた（OL 期間：55 名［30.6%］、DB 期間：37 名［28.5%］）。電解質の PCSA が少なくとも 1 つ認められた被験者の割合は低く、DB 期間のリルザブルチニブ群と同程度であった。電解質の PCSA は全て、ベースラインの状態に関係なく 5%未満の割合で認められた（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Section 5.2.3.2.1]及び[Section 5.2.3.2.2]。

腎機能では、OL 期間に比較的多く認められた PCSA（ベースラインの状態に関係なく、5%以上の被験者で少なくとも 1 回認められた）は、ベースラインからのクレアチニン上昇であり、16 名（8.9%）に Grade 1 以上の変化（すなわち、ベースラインから 30%以上変化）が認められた。ベースラインから少なくとも Grade 2 の上昇を示した被験者はいなかった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Section 5.2.3.2.3]）。

OL 期間中、肝機能の PCSA は全て 1 名以下に認められた。Grade 3 以上の ALT の PCSA を認めた被験者はいなかった。AST 及び ALT のベースラインからの変化量の平均値を示した図から、これらの値は OL 期間を通じて減少傾向を示した。OL 期間中、薬剤誘発性の重篤な肝毒性の可能性のある被験者はいなかった（5.4.4.1.2.1 項）（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Section 5.2.3.2.4]）。

LTE 期間中、肝機能検査で PCSA が認められた被験者はいなかった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Section 5.2.3.2.4.2]）。

5.8.2.3 ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日での ITP rilzabrutinib pool において、ALT が Grade 3 以上の高値を示した被験者は 2 名（0.7%）であり、ベースラインで正常又は欠測から Grade 3 以上の高値へ移行したのは 2 名（0.7%）であった。ALP が高値を示した被験者は 6 名（2.2%）であり、ベースラインで正常／欠測から高値に移行したのは 5 名（1.8%）であった。総ビリルビンが Grade 2 以上の高値を示したのは4名(1.4%)であった。ALT と総ビリルビンの組み合わせが高値であった被験者は2名(0.7%)であり、正常から高値に移行した被験者は 2 名（0.7%）であった（Module 2.7.4 [4.2.2.4.2 項]）。

5.9 部分集団及び特別な状況下における安全性

5.9.1 人口統計学及び疾患

TEAE を、性別、人種、年齢、併用された ITP 治療薬、脾臓摘出術の有無などの内因性／外因性要因別に解析した。

PRN1008-018 試験（DB 期間）において、リルザブルチニブ群における TEAE の発現割合は、全ての内因性／外因性要因間で均衡がとれており、差はおおむね 10%未満であった。注目すべき点として、SOC「感染症および寄生虫症」の発現割合は 65 歳未満（35.7%）の方が 65 歳以上（19.0%）よりも高く、「血液およびリンパ系障害」も同様（65 歳未満：8.9%、65 歳以上：4.8%）であることが挙げられる。「呼吸器、胸郭および縦隔障害」は、65 歳未満では 65 歳以上と比較して発現割合が低く（65 歳未満：8.9%、65 歳以上：23.8%）、主に高齢者集団における咳嗽が原因であった。脾臓摘出術の有無は SOC 又は PT による TEAE の発現割合に影響を与えなかった（Module 2.7.4 [6.1.1.1.1 項]及び [6.1.2.2 項]）。

5.9.1.1 日本人集団における安全性

5.9.1.1.1 PRN1008-018 試験 二重盲検期間（データカットオフ日：2024 年 3 月 14 日）

曝露

PRN1008-018 試験の DB 期間では、日本人被験者の 8 名がリルザブルチニブ 400 mg BID を 12 週間以上、1 名がプラセボを 8 週間以上投与された。リルザブルチニブ群の累積曝露はプラセボ群を上回った（リルザブルチニブ群：3.0 人年、プラセボ群：0.2 人年）（表 17）。

表 17 - Extent of exposure to investigational medicinal product during the 24-week double-blind treatment period in Study PRN1008-018 - Adult Safety population (Subgroup analysis for Japanese)

	Placebo (N=1)	**Rilzabrutinib 400 mg BID (N=8)**
Cumulative duration to treatment exposure (participant-years[a])	0.2	3.0

	Placebo (N=1)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=8)
Duration of IMP exposure (days)[b]		
Number	1	8
Mean (SD)	82.0 (NC)	136.8 (43.1)
Median	82.0	168.0
Min ; Max	82 ; 82	84 ; 168
Duration of IMP exposure by period [n (%)]		
≥0 to <4 weeks	0	0
≥4 to <8 weeks	0	0
≥8 to <12 weeks	1 (100)	0
≥12 to <16 weeks	0	3 (37.5)
≥16 to <20 weeks	0	0
≥20 to <24 weeks	0	0
≥24 weeks	0	5 (62.5)

IMP: Investigational medicinal product
Percentages are calculated using the number of Japanese participants in the adult safety population with a non-missing duration of exposure as denominator
[a]Participant-years = the cumulative duration of observation period in days /365.25
[b]Duration of IMP exposure (days) = (Date of last dose - Date of first dose) + 1, regardless of unplanned intermittent interruption
PGM=PRODOPS/SAR444671/EFC17093/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/cdc_exposure_db_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_db_s_t_i.rtf (15NOV2024 3:22)

治験薬投与下で発現した有害事象の概要

PRN1008-018 試験の DB 期間に日本人集団に発現した TEAE の概要を表 18 に示す。日本人 9 名全員（リルザブルチニブ群：8 名、プラセボ群：1 名）に 1 件以上の TEAE が認められた。いずれも重症度は Grade 1 又は 2 であり、SAE はなかった。日本人集団において、死亡及び治験薬の投与中止に至った TEAE は報告されなかった。

表 18 - Overview of adverse event profile: Treatment emergent adverse events during the double-blind treatment emergent period in Study PRN1008-018 - Adult safety population (Subgroup analysis for Japanese)

n (%)	Placebo (N=1)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=8)
Participants with any TEAE	1 (100)	8 (100)
Participants with any Grade ≥ 3 TEAE	0	0
Participants with any treatment emergent SAE	0	0
Participants with any treatment-related treatment emergent SAE	0	0
Participants with any TEAE leading to death	0	0
Participants with any Grade 5 TEAE	0	0
Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation	0	0
Participants with any treatment-related TEAE	1 (100)	6 (75.0)
Participants with any treatment emergent AESI increase in alanine transaminase (ALT) > 3 x ULN	0	1 (12.5)

n (%)	Placebo (N=1)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=8)
Participants with any treatment emergent bleeding event[a] ≥ Grade 2	0	0
Participants with any treatment-related treatment emergent bleeding event[a] ≥ Grade 2	0	0
Participants with any treatment emergent infection[b] ≥ Grade 2	0	1 (12.5)
Participants with any treatment-related treatment emergent infection[b] ≥ Grade 2	0	0
Participants with any treatment emergent gastrointestinal events[c] ≥ Grade 2	0	0
Participants with any treatment-related treatment emergent gastrointestinal events[c] ≥ Grade 2	0	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, AESI: Adverse event of special interest

n (%) = number and percentage of Japanese participants with at least one TEAE

[a]Bleeding events identified based on SMQ = "Haemorrhages", #20000038, broad and narrow search

[b]Infection identified based on primary SOC = "Infections and infestations"

[c]Gastrointestinal events identified based on HLT= "Diarrhoea (excl infective)", "Nausea and vomiting symptoms"

PGM=DEVOPS/SAR444671/EFC17093/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/ae_overview_i_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_db_s_t_i.rtf (25OCT2024 4:06)

<u>比較的多く認められた治験薬投与下で発現した有害事象／治験薬との因果関係が否定できない治験薬投与下で発現した有害事象</u>

PRN1008-018 試験の DB 期間に日本人集団に発現した全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 19 に示す。

- 比較的多く認められた TEAE（PT）は、リルザブルチニブ群では下痢（4 名［50.0%］）、発熱（3 名［37.5%］）及び腹部不快感（2 名［25.0%］）であった。プラセボ群に組み入れられた被験者は 1 名のみであったため、プラセボ群における発現傾向は評価できなかった。
- 比較的多く認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、リルザブルチニブ群では SOC「胃腸障害」であった（6 名［75.0%］）。プラセボ群に組み入れられた被験者は 1 名のみであったため、プラセボ群における発現傾向は評価できなかった。

表 19 - Number (%) of participants with TEAE(s) and related TEAE(s) by primary SOC and PT during the double-blind treatment emergent period in Study PRN1008-018 - Adult safety population (Subgroup analysis for Japanese)

	Placebo (N=1)		Rilzabrutinib 400 mg BID (N=8)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Any	Related	Any	Related
Any event	1 (100)	1 (100)	8 (100)	6 (75.0)
感染症および寄生虫症	0	0	2 (25.0)	0
上咽頭炎+	0	0	1 (12.5)	0
インフルエンザ+	0	0	1 (12.5)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=1)		Rilzabrutinib 400 mg BID (N=8)	
	Any	Related	Any	Related
神経系障害	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)
頭痛	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)
胃腸障害	1 (100)	1 (100)	7 (87.5)	6 (75.0)
下痢+	0	0	4 (50.0)	3 (37.5)
悪心+	1 (100)	1 (100)	1 (12.5)	1 (12.5)
腹痛	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)
嘔吐+	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)
消化不良	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)
腹部不快感	0	0	2 (25.0)	2 (25.0)
胃炎	0	0	1 (12.5)	0
便秘	1 (100)	0	0	0
十二指腸炎	0	0	1 (12.5)	0
腸炎	0	0	1 (12.5)	0
肝胆道系障害	0	0	1 (12.5)	0
肝機能異常*	0	0	1 (12.5)	0
脂肪肝	0	0	1 (12.5)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (12.5)	0
光線過敏性反応	0	0	1 (12.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (100)	1 (100)	0	0
四肢痛	1 (100)	1 (100)	0	0
筋骨格硬直	1 (100)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	4 (50.0)	1 (12.5)
発熱	0	0	3 (37.5)	1 (12.5)
倦怠感	0	0	1 (12.5)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (12.5)	0
靭帯捻挫	0	0	1 (12.5)	0
注入に伴う反応	0	0	1 (12.5)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA dictionary version 26.1
Percentage is based on Japanese adult safety population
Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT based on any TEAE in the Rilzabrutinib 400 mg BID group
*: Adverse event of special interest, +: Adverse event of interest
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_rel_db_17093_jp_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_db_17093_jp_s_t_j_i.rtf (13DEC2024 8:05)

その他の安全性

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に認められた PCSA については、日本人集団と全体集団との間に大きな差は認められなかった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.8 [16.2.8]及び Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7]）。

5.9.1.1.2 PRN1008-018 試験 非盲検期間（データカットオフ日：2024 年 10 月 15 日）

曝露

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、9 名全員が OL 期間に移行した。治験薬への曝露期間の中央値は 194.0 日であった（Module 5.3.5.4 EFC17093 (PRN1008-018) Japanese subgroup analysis OL [2]）。

4 名が LTE 期間に移行した。治験薬への曝露期間の中央値は 163.5 日であった（Module 5.3.5.4 EFC17093 (PRN1008-018) Japanese subgroup analysis OL [3]）。

治験薬投与下で発現した有害事象の概要

非盲検期間

PRN1008-018 試験の OL 期間に日本人集団に発現した TEAE の概要を表 20 に示す。日本人 9 名中 7 名に 1 件以上の TEAE が認められた。いずれも重症度は Grade 1 又は 2 であり、1 名（間質性肺疾患：Grade 3 の治験薬投与下で発現した SAE）を除いて SAE は認められなかった（本被験者の個別症例の詳細は Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Section 8.3.3]に示した）。

表 20 - Overview of adverse event profile: Treatment emergent adverse events during the open-label treatment emergent period in Study PRN1008-018 - Adult OL population (Subgroup analysis for Japanese)

n (%)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=9)
Participants with any TEAE	7 (77.8)
Participants with any Grade ≥ 3 TEAE	1 (11.1)
Participants with any treatment emergent SAE	1 (11.1)
Participants with any treatment-related treatment emergent SAE	1 (11.1)
Participants with any TEAE leading to death	0
Participants with any Grade 5 TEAE	0
Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation	1 (11.1)
Participants with any treatment-related TEAE	3 (33.3)
Participants with any treatment emergent AESI increase in alanine transaminase (ALT) > 3 x ULN	0
Participants with any treatment emergent bleeding event[a] ≥ Grade 2	0

n (%)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=9)
Participants with any treatment-related treatment emergent bleeding event[a] ≥ Grade 2	0
Participants with any treatment emergent infection[b] ≥ Grade 2	2 (22.2)
Participants with any treatment-related treatment emergent infection[b] ≥ Grade 2	0
Participants with any treatment emergent gastrointestinal events[c] ≥ Grade 2	0
Participants with any treatment-related treatment emergent gastrointestinal events[c] ≥ Grade 2	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, AESI: Adverse event of special interest, OL: Open-label
n (%) = number and percentage of Japanese participants with at least one TEAE
[a]Bleeding events identified based on SMQ = "Haemorrhages", #20000038, broad and narrow search
[b]Infection identified based on primary SOC = "Infections and infestations"
[c]Gastrointestinal events identified based on HLT= "Diarrhoea (excl infective)", "Nausea and vomiting symptoms"
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/ae_overview_17093ol_ol_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_17093ol_ol_s_t_i.rtf (20JAN2025 23:43)

長期継続投与期間

PRN1008-018試験のLTE期間において日本人集団に発現したTEAEの概要を表21に示す。日本人4名中2名に1件以上のTEAEが認められた。いずれも重症度はGrade 1又は2であり、SAEは認められなかった。また、死亡、治験薬の投与中止、及び治験薬の投与中止に至ったTEAEを発現した被験者はいなかった。

表 21 - Overview of adverse event profile: Treatment emergent adverse events during the long-term extension treatment emergent period in Study PRN1008-018 - Adult LTE population (Subgroup analysis for Japanese)

n (%)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=4)
Participants with any TEAE	2 (50.0)
Participants with any Grade ≥ 3 TEAE	0
Participants with any treatment emergent SAE	0
Participants with any treatment-related treatment emergent SAE	0
Participants with any TEAE leading to death	0
Participants with any Grade 5 TEAE	0
Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation	0
Participants with any treatment-related TEAE	0
Participants with any treatment emergent AESI increase in alanine transaminase (ALT) > 3 x ULN	0

n (%)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=4)
Participants with any treatment emergent bleeding event[a] ≥ Grade 2	0
Participants with any treatment-related treatment emergent bleeding event[a] ≥ Grade 2	0
Participants with any treatment emergent infection[b] ≥ Grade 2	0
Participants with any treatment-related treatment emergent infection[b] ≥ Grade 2	0
Participants with any treatment emergent gastrointestinal events[c]≥ Grade 2	0
Participants with any treatment-related treatment emergent gastrointestinal events[c]≥ Grade 2	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, AESI: Adverse event of special interest, LTE: Long-term extension
n (%) = number and percentage of Japanese participants with at least one TEAE
[a]Bleeding events identified based on SMQ = "Haemorrhages", #20000038, broad and narrow search
[b]Infection identified based on primary SOC = "Infections and infestations"
[c]Gastrointestinal events identified based on HLT= "Diarrhoea (excl infective)", "Nausea and vomiting symptoms"
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/ae_overview_17093ol_lte_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_17093ol_lte_s_t_i.rtf (20JAN2025 23:43)

<u>比較的多く認められた治験薬投与下で発現した有害事象／治験薬との因果関係が否定できない治験薬投与下で発現した有害事象</u>

非盲検期間

PRN1008-018 試験の OL 期間における日本人集団で発現した全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 22 に示す。

日本人の被験者数は限られているものの日本人集団においても全体集団と同様に OL 期間及び LTE 期間では DB 期間と比較して治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合が低下した。

被験者数及び TEAE の発現数が限られていたことから、日本人集団における結果は全体集団と一致しない傾向がみられた。

PT 別の比較的多く認められた TEAE は、上咽頭炎（2 名［22.2%］）及び糖尿病（2 名［22.2%］）であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、間質性肺疾患、軟便及び倦怠感（各 1 名［11.1%］）であった。

表 22 - Number (%) of participants with TEAE(s) and related TEAE(s) by primary SOC and PT during the open-label treatment emergent period in Study PRN1008-018 - Adult OL population (Subgroup analysis for Japanese)

	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=9)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	**Any**	**Related**
Any event	7 (77.8)	3 (33.3)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=9)	
	Any	Related
感染症および寄生虫症	3 (33.3)	0
上咽頭炎+	2 (22.2)	0
COVID-19+	1 (11.1)	0
上気道感染+	1 (11.1)	0
胃腸炎+	1 (11.1)	0
血液およびリンパ系障害	1 (11.1)	0
貧血+	1 (11.1)	0
代謝および栄養障害	2 (22.2)	0
糖尿病	2 (22.2)	0
神経系障害	2 (22.2)	0
頭痛	1 (11.1)	0
神経痛	1 (11.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (33.3)	1 (11.1)
咳嗽息	1 (11.1)	0
間質性肺疾患	1 (11.1)	1 (11.1)
上気道の炎症	1 (11.1)	0
胃腸障害	2 (22.2)	1 (11.1)
食中毒	1 (11.1)	0
軟便	1 (11.1)	1 (11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (22.2)	1 (11.1)
末梢性浮腫	1 (11.1)	0
倦怠感	1 (11.1)	1 (11.1)
傷害、中毒および処置合併症	2 (22.2)	0
節足動物咬傷	1 (11.1)	0
注入に伴う反応	1 (11.1)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term, OL: Open-label
MedDRA dictionary version 27.1
Percentage is based on Japanese adult OL population
Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT based on any TEAE
*: Adverse event of special interest (AESI), +: Adverse event of interest
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_rel_17093ol_ol_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_17093ol_ol_s_t_i.rtf (20JAN2025 23:43)

長期継続投与期間

PRN1008-018試験のLTE期間において日本人集団で発現した全てのTEAE及び治験薬との因果関係が否定できないTEAEを表23に示す。

PT 別で 2 名以上に発現した TEAE は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE は認められなかった。

表 23 - Number (%) of participants with TEAE(s) and related TEAE(s) by primary SOC and PT during the long-term extension treatment emergent period in Study PRN1008-018 - Adult LTE population (Subgroup analysis for Japanese)

	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=4)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	**Any**	**Related**
Any event	2 (50.0)	0
感染症および寄生虫症	1 (25.0)	0
胃腸炎+	1 (25.0)	0
無症候性細菌尿+	1 (25.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (25.0)	0
咳嗽	1 (25.0)	0
上気道の炎症	1 (25.0)	0
胃腸障害	1 (25.0)	0
嘔吐+	1 (25.0)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (50.0)	0
湿疹	1 (25.0)	0
蕁麻疹	1 (25.0)	0
皮膚疼痛	1 (25.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (25.0)	0
脊柱管狭窄症	1 (25.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (25.0)	0
発熱	1 (25.0)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term, LTE: Long-term extension
MedDRA dictionary version 27.1
Percentage is based on Japanese adult LTE population
Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT based on any TEAE
*: Adverse event of special interest (AESI), +: Adverse event of interest
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_rel_17093ol_lte_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_17093ol_lte_s_t_i.rtf (20JAN2025 23:43)

その他の安全性

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に認められた PCSA については、試験期間を通して、日本人集団と全体集団との間に大きな差は認められなかった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.8 [16.2.8]及び Appendix 16.2.7 AE [16.2.7]）。

5.9.1.1.3 結論

日本人被験者数が少なく、結果の解釈には限界があるものの、現在入手可能な日本人被験者 9 名の情報に基づくと、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。

5.9.2 薬物相互作用

薬物相互作用については 3.1.3 項及び Module 2.7.2 [2.6 項]に記載した。

5.10 安全性と投与量／投与方法／投与期間との関連性

リルザブルチニブのバイオアベイラビリティに対する食事の影響の評価（PRN1008-025 試験）では、リルザブルチニブ 400 mg IR 錠を食後に投与したとき、空腹時投与と比較して t_{max} に遅延が認められたものの、曝露量への大きな影響は認められなかった（3.1.3 項）。この結果と一致して、食後に TEAE を発現した被験者は相対的に少なかった。全体として、TEAE は、食後に治験薬を投与された被験者では 12 名（50.0%）に、空腹時に治験薬を投与された被験者では 19 名（79.2%）に発現した（Module 5.3.1.2 PRN1008-025 [Section 11.2]）。これらのほとんどの事象は重症度が軽度又は中等度であり、SOC「胃腸障害」に該当し、特に空腹時の発現が食後と比較して多かった（空腹時：14 名［58.3%］、食後：4 名［16.7%］）。重症度が中等度の TEAE 5 件（下痢 2 件、腹痛 1 件、頭痛 1 件、体位性めまい 1 件）は全て空腹時に発現した。400 mg IR 錠は、市販製剤として食事にかかわらず使用することが可能である。

5.11 過量投与

リルザブルチニブの過量投与は報告されなかった。

5.12 依存性又は薬物乱用

非臨床試験及び完了した臨床試験から得られた利用可能なデータに加え、化学構造、生理化学的特性、薬理学及び作用機序の評価、さらに乱用に関連する非臨床／臨床上の徴候又は症状が認められなかったことから、リルザブルチニブには乱用の可能性がないとみなせると結論付けられる。この結論を裏付ける根拠を以下に示す。

- リルザブルチニブ及びその主要代謝物であるチオシアネートの分子構造、非臨床薬理学、非臨床 PK、毒性学試験のデータ及び臨床 PK は、これらが薬物乱用や依存の素因となることを示唆するものではなかった。
- リルザブルチニブ（タニモト類似度指数 23%以下）及びその主要代謝物であるチオシアネート（タニモト類似度指数 10%未満）は、米国の麻薬取締局が規制する 504 種類の物質全てと物理化学的に異なり、構造的にも無関係である。これは、薬物乱用関連物質とは異なる組織及び生物学的プロファイルを持つことを示唆している。

- ラットを用いた定量的全身オートラジオグラフィー試験では、中枢神経系への曝露はごく僅かであった。
- 複数の種を対象とした治療用量又は治療用量の倍の曝露量における安全性薬理試験（改良アーウィン試験、体温測定）及び慢性毒性試験において、依存又は乱用傾向を示唆する中枢神経系行動関連の徴候は認められなかった。また、リルザブルチニブの主要代謝物であるチオシアネートは、1988 年から販売されているニトロプルシドナトリウムの代謝物でもあり、ニトロプルシドナトリウムは依存又は乱用とは関連がないとされている。
- PRN1008-010 試験及び PRN1008-018 試験から得られた合計 284 名の安全性データでは、薬物依存又は乱用を懸念させるような事象は認められなかった。過量投与は発生しなかった。「浮動性めまい」は多幸感に関連する用語として挙げられているが、当該 AE はそれ自体が乱用の可能性を示唆するものではない。
- リルザブルチニブは、希少疾患である ITP の治療薬として製造される予定である。生産量は疾患関連の需要に応じて調整されるため、誤用や適応外使用による製品転用の潜在的リスクは限定的である。

乱用リスクがないことを示すデータに基づき、また、計画されている管理アクセスプログラム及び管理流通システムにより、誤用や適応外使用による製品転用の潜在的リスクが低減されることから、リルザブルチニブの依存及び乱用リスクは非常に低く、公衆衛生へのリスクは予想されないと考える。

薬物乱用リスク評価を裏付ける関連データは、CTD の非臨床及び臨床モジュールに記載した（Module 2.7.4 [6.5 項]）。

5.13 離脱症状及び反跳現象

2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日時点で、ITP placebo-controlled pool 及び ITP rilzabrutinib pool においてリルザブルチニブ投与後（すなわち、投与終了／中止後約 28 日までの追跡調査期間）に発現した AE について、反跳現象の徴候及び症状を評価した。血小板減少症が 2 名（1.0%）、血小板数減少が 1 名（0.5%）に認められた。この内訳は、1 名に血小板減少症（PT）及び血小板数減少（PT）、もう 1 名に血小板減少症（PT）であった。また、硬膜下血腫、歯肉出血及び疲労が各 1 名（0.5%）に認められた（Module 2.7.4 [6.6 項]）。

5.13.1 血小板数の反跳現象

リルザブルチニブの投与を中止した後の潜在的な反跳現象を評価するため、事後解析を実施した（データカットオフ日：2024 年 3 月 14 日）。各投与期間（DB 期間、OL 期間及び LTE 期間）について、最終投与時（投与終了時［EOT］）から最終検査時（試験終了時［EOS］）までの血小板数の変化の概要を記述的に要約した。

PRN1008-018 試験の DB 期間、OL 期間及び LTE 期間における EOT から EOS までの血小板数の変化を、それぞれ利用可能な全てのデータについて、表 24、表 25 及び表 26 に示す。

解析の結果、DB 期間又は OL 期間を完了／中止し、次の投与期間（それぞれ OL 期間又は LTE 期間）に移行しなかった被験者（リルザブルチニブ群）の血小板数の変化の中央値は、それぞれ 7,000/μL 及び−1,000/μL と小さいことが示された。LTE 期間を完了／中止した被験者では血小板数の変化量の中央値は 19,500/μL と増加が認められたが、LTE 期間の両方の来院で利用可能なデータが得られた被験者数が少ない（4 名）こと、レスキュー治療が影響した可能性があることから、結果は慎重に解釈する必要がある。

注目すべきことに、DB 期間中、血小板数の平均値は EOT から EOS にかけて 39,000/μL から 40,300/μL に増加したが（表 24）、変化量の平均値は負の値（−9,800/μL）であった。変化量の平均値は、まず被験者ごとの変化量（各被験者の EOS−EOT）を算出し、次に値を持つ被験者全員の変化量の平均値を算出することにより求めた。DB 期間（表 24）では、EOS−EOT の外れ値である血小板数が−232,000/μL と大きな値を示した被験者がいたため、変化量の平均値が負の値となった。

表 24 - Change of platelets from the last on-treatment value to the last on-study value in Study PRN1008-018 - Adult participants who discontinued or completed the double-blind period and did not enter the open-label period

Platelet count (10^9/L)	**Placebo (N=4)**	**Rilzabrutinib 400 mg BID (N=18)**
Last on-treatment value		
Number	4	18
Mean (SD)	26.5 (45.7)	39.0 (63.0)
Median	5.0	17.5
Q1 ; Q3	2.5 ; 50.5	10.0 ; 41.0
Min ; Max	1 ; 95	3 ; 274
Last on-study value		
Number	3	12
Mean (SD)	28.0 (34.1)	40.3 (49.7)
Median	13.0	29.0
Q1 ; Q3	4.0 ; 67.0	14.0 ; 42.0
Min ; Max	4 ; 67	8 ; 191
Change		
Number	3	12
Mean (SD)	-7.0 (18.5)	-9.8 (84.0)
Median	0.0	7.0
Q1 ; Q3	-28.0 ; 7.0	-14.0 ; 17.5
Min ; Max	-28 ; 7	-232 ; 130

All available platelet counts regardless of the use of rescue therapy are considered.
PGM=PRODOPS/SAR444671/EFC17093/CSR_01/REPORT/PGM/eff_plt_desc_db_ema_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_plt_desc_db_ema_i_t_i.rtf (18JUL2024 17:37)

表 25 - Change of platelets from the last on-treatment value to the last on-study value in Study PRN1008-018 - Adult participants who discontinued or completed the open-label period and did not enter the long-term extension period

Platelet count (10^9/L)	**Rilzabrutinib 400 mg BID (N=105)**
Last on-treatment value	
Number	105
Mean (SD)	34.4 (63.0)
Median	12.0
Q1 ; Q3	8.0 ; 36.0
Min ; Max	2 ; 472
Last on-study value	
Number	77
Mean (SD)	43.7 (157.5)
Median	15.0
Q1 ; Q3	9.0 ; 33.0
Min ; Max	1 ; 1376
Change	
Number	77
Mean (SD)	5.3 (170.7)
Median	-1.0
Q1 ; Q3	-12.0 ; 6.0
Min ; Max	-393 ; 1364

All available platelet counts regardless of the use of rescue therapy are considered.
PGM=PRODOPS/SAR444671/EFC17093/CSR_01/REPORT/PGM/eff_plt_desc_ol_ema_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_plt_desc_ol_ema_i_t_i.rtf (18JUL2024 17:37)

表 26 - Change of platelets from the last on-treatment value to the last on-study value in Study PRN1008-018 - Adult participants who discontinued or completed study during the long-term extension period

Platelet count (10^9/L)	**Rilzabrutinib 400 mg BID (N=5)**
Last on-treatment value	
Number	5
Mean (SD)	80.4 (109.7)
Median	30.0
Q1 ; Q3	23.0 ; 66.0
Min ; Max	10 ; 273
Last on-study value	
Number	4
Mean (SD)	71.8 (55.9)
Median	67.5
Q1 ; Q3	28.0 ; 115.5
Min ; Max	12 ; 140

Platelet count (10^9/L)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=5)
Change	
Number	4
Mean (SD)	39.5 (52.5)
Median	19.5
Q1 ; Q3	8.0 ; 71.0
Min ; Max	2 ; 117

All available platelet counts regardless of the use of rescue therapy are considered.
PGM=PRODOPS/SAR444671/EFC17093/CSR_01/REPORT/PGM/eff_plt_desc_lte_ema_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_plt_desc_lte_ema_i_t_i.rtf (18JUL2024 17:37)

5.14　市販後の使用経験

リルザブルチニブは 2025 年 5 月時点で ITP の治療薬として承認されていない。そのため、ITP を適応症とするリルザブルチニブの市販後の使用経験はない。

5.15　安全性に関する考察及び結論

5.15.1 副作用

副作用は Module 1.8.1 に記載した。

5.15.2 安全性の結論

承認申請の根拠となる安全性データは、ITP を対象としたピボタル試験である第 3 相 PRN1008-018 試験及び第 1/2 相 PRN1008-010 試験のデータに基づいている。2024 年 8 月 2 日の併合解析のデータカットオフ日時点で、第 1 相から第 3 相試験までの臨床開発プログラムにおいて、健康被験者及び ITP 患者を含む 1,000 名超が様々な適応症にわたってリルザブルチニブの投与を受けた。成人の ITP 患者 284 名が第 1/2 相及び第 3 相試験でリルザブルチニブの投与を受け、そのうち 278 名は 400 mg BID でリルザブルチニブを投与された。これらの被験者の累積曝露は 286.9 人年であり、30%超の被験者が 1 年間以上投与を受け、現在も試験は進行中である。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た。

PRN1008-018 試験の DB 期間の TEAE の発現割合は、リルザブルチニブ群（83.5%）とプラセボ群（75.4%）とで同程度であった。SAE の発現割合は、リルザブルチニブ群（9.0%）の方がプラセボ群（11.6%）と比較して僅かに低く、Grade 3 以上の TEAE の発現割合も同様であった（リルザブルチニブ群：11.3%［1 名に TEAE 1 件のみ］、プラセボ群：14.5%）。リルザブルチニブ投与を受けた被験者における TEAE の発現割合は、OL 期間全体を通して低い傾向にあり（DB 期間：83.5%、OL 期間：75.0%）、特に SOC「胃腸障害」でその傾向が強かった（DB 期間：53.4%、OL 期間：28.3%）。

DB 期間において、リルザブルチニブ群の PT 別で比較的多く認められた TEAE（発現割合が 10%以上）は、下痢（43 名［32.3%］）、悪心（27 名［20.3%］）、頭痛（24 名［18.0%］）及び COVID-19（18 名［13.5%］）であった。

リルザブルチニブ群の PT 別で比較的多く認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE（発現割合が 10%以上）は、下痢（30 名［22.6%］）及び悪心（23 名［17.3%］）であった。プラセボ群の PT 別で比較的多く認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE（発現割合が 5%以上）は、悪心（4 名［5.8%］）であった。

消化器系事象を評価した。PRN1008-018 試験の DB 期間に、HLT「下痢（感染性を除く）」の TEAE はリルザブルチニブ群でより多く認められ（リルザブルチニブ群 : 32.3%、プラセボ群 : 10.1%）、HLT「悪心および嘔吐症状」の TEAE も同様であった（リルザブルチニブ群 : 22.6%、プラセボ群 : 5.8%）。これらの TEAE のほとんどが治験薬との因果関係が否定できないと判断された。消化器系事象のために治験薬の投与を中止したのはリルザブルチニブ群で 1 名（0.8%）、プラセボ群で 0 名であった。悪心、下痢及び嘔吐のほとんどは重症度が Grade 1 であり、ほとんどの被験者は回復した。PRN1008-018 試験でリルザブルチニブを投与された被験者における消化器系 TEAE（SOC「胃腸障害」）の発現割合は、OL 期間及び LTE 期間に約 25%減少した。

重要な潜在的リスクである重篤な感染症、肝酵素上昇及びぶどう膜炎を評価した。これまでのデータに基づくと、リルザブルチニブの重要な特定されたリスクはない。リルザブルチニブを投与された被験者とプラセボを投与された被験者で Grade 2 以上の感染症が同程度の割合で発現したが（リルザブルチニブ群：17.3%、プラセボ群：14.5%）、Grade 3 以上の感染症の発現割合はリルザブルチニブ群で 3.8%、プラセボ群で 0%であった。交絡因子に関連するとされ治験薬との因果関係はないと治験担当医師により判断された死亡に至った肺炎を除き、ほとんどの被験者はリルザブルチニブ投与中に回復した。PRN1008-018 試験で発現した感染症はおおむね軽度（Grade 1 又は 2）であり、ほとんどが治験薬の投与を中止することなく回復した。感染症の発現割合は、高齢であること、脾臓摘出術有り及びリルザブルチニブと CS の併用により増加することはなかった。

他の BTK 阻害剤に関連する事象（血球減少症、出血性事象、心房細動及びその他の不整脈、悪性腫瘍）を評価した。PRN1008-018 試験の DB 期間では、貧血の発現割合はリルザブルチニブ群（3.8%）の方がプラセボ群（7.2%）と比較して低く、Grade 3 以上の出血性事象についても同様であり（リルザブルチニブ群：3.8%、プラセボ群：8.7%）好中球減少症については同程度に発現割合が低かった（リルザブルチニブ群：0.8%、プラセボ群：0%）。この期間中、心房細動及び悪性腫瘍の TEAE は報告されなかったが、リルザブルチニブ群の 1.5%及びプラセボ群の 4.3%に不整脈が認められた。これらはいずれも SAE ではなく、治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断されたものはなかった。OL 期間に、卵巣チョコレート嚢胞の既往歴を有する被験者に卵巣明細胞癌が 1 件発現した。また、LTE 期間に肺腺癌が 1 件発現し、治験薬の投与中止に至った。

PRN1008-010 試験では、心房細動が 2 件（いずれも心房細動の素因となる既往歴を有していた）、悪性腫瘍が 2 件認められた（悪性黒色腫及びボーエン病）。PRN1008-010 試験では、1 名にぶどう膜炎（両眼の虹彩毛様体炎）が認められたが、当該事象は潰瘍性大腸炎（ぶどう膜炎との関連が知られている）に関連するものと判断された。これらの事象はいずれも治験薬との因果関係が否定された。

要約すると、ITP に対するリルザブルチニブ 400 mg BID 経口投与の安全性プロファイルは、ピボタル試験である PRN1008-018 試験（特に DB 期間）の安全性データの包括的な評価に基づいて特徴づけられ、PRN1008-010 試験及び併合集団のデータによって補完された。入手可能なデータは、リルザブルチニブの安全性について意義のある評価を行うのに十分なものであった。

TEAE のほとんどは重症度が Grade 1 又は 2 であり、可逆的かつ管理可能であった。重要な潜在的リスクが認識され、モニタリング及び特性評価が行われており、いずれも重要な特定されたリスクではないと判断された。他の BTK 阻害剤に関連するリスクもモニタリング及び解析されたが、現時点で入手可能な安全性データに基づき、リルザブルチニブ特有のリスクとはみなされていない。臨床開発プログラムから得られた安全性データから、ITP 患者に対するリルザブルチニブ 400 mg BID 投与がおおむね良好な忍容性を示し、許容可能な安全性プロファイルを有することが示された。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

6.1　治療の背景

6.1.1　疾患又は症状

ITP の現状については 1.2 項に記載した。

6.1.2　現行の治療

ITP 治療の第一選択薬である CS は効果的ではあるものの、大きな毒性を伴い、効果は持続しない。第二選択薬、第三選択薬として利用できる薬剤は少なく、それぞれ ITP の病態に関与する異なるメカニズムを標的とし、それぞれ長所及び限界がある。ロミプロスチム、エルトロンボパグ、アバトロンボパグなどの TPO-RA は、米国及び EU で慢性 ITP の第二選択薬として承認されている。これらの低分子化合物は、TPO 刺激メカニズムを介して巨核球の増殖及び血小板産生を促進する(66)。これらの薬剤を用いたランダム化臨床試験では 60%を超える初期奏効率が報告されているが、再発する患者の割合は高い（1.2.1.3 項）。ランダム化臨床試験で TPO-RA を投与された患者の約 10%が治療に失敗したが、実臨床ではこの割合は更に高い可能性があることが示唆されている(38)(39)(43)(67)。また、患者によっては、TPO-RA に不耐容であったり禁忌のために使用できない場合がある。ロミプロスチム及びエルトロンボパグを用いた長期試験において、約 6%の患者で血栓塞栓症が報告され、最高 18%の患者で中等度のレチクリン線維症が報告された。TPO-RA で報告されている一般的な AE として、肝毒性、頭痛、下痢及び上気道感染症などがある(68)。

エルトロンボパグは、吸収を最大限に高めるために、食事や多価イオンを含む薬剤の摂取時間に対して特定の時間に経口投与する必要がある。当該薬剤の PK には人種間の、特に東アジア人における相違が認められている。TPO-RA であるアバトロンボパグも経口投与されるが、エルトロンボパグのような食事や人種に関する制限はない。ロミプロスチムは皮下投与を必要とする低分子ペプチドである(68)。

ITP のその他の第二選択治療として、リツキシマブ及び脾臓摘出術がある。抗分化抗原群（CD）20 標的薬であるリツキシマブは、B 細胞を減少させることで抗体を産生する形質細胞の前駆細胞を除去する(48)。リツキシマブの初期奏効率は約 60%であるが、奏効率は時間の経過とともに低下し、5 年間の追跡調査後には約 30%となる(35)(69)。脾臓摘出術は 60%～70%の患者で高い寛解率を達成するが、静脈血栓塞栓症（4.3%）及び敗血症（11.1%）のリスクを伴う(34)(70)。これらの治療を受けた患者では、重度の感染症、ウイルス再活性化、低ガンマグロブリン血症及び血栓症が報告されており、脾臓摘出術では手術合併症が認められている(33)。

ホスタマチニブは、第一選択薬及び第二選択薬に抵抗性又は不耐容の ITP 患者の治療薬として最近承認された。経口チロシンキナーゼ阻害剤である当該薬剤は、リルザブルチニブと同様に、Fcγ 受容

体を介したメカニズムにより抗体依存性細胞貪食を抑制する。リルザブルチニブが BTK を標的とするのに対し、ホスタマチニブは Syk を特異的に阻害する。ITP 患者を対象としたホスタマチニブの第 3 相臨床試験では、ホスタマチニブ群で 15%（調整した持続的奏効率のホスタマチニブ群のプラセボ群に対する差）という安定した奏効率を達成した。安定した奏効とは、レスキュー治療未実施で投与開始 14 週目から 24 週目までの 2 週間ごとの来院 6 回のうち 4 回以上で血小板数が 50,000/μL 以上であることと定義された(44)(45)(46)。当該臨床試験で比較的多く報告された AE は、下痢、高血圧及び肝酵素上昇などであった。

ITP に対する開発中の他の新規治療法には、胎児性 Fc 受容体阻害剤（エフガルチギモド）及び抗 CD38 抗体のダラツムマブがある。これらの薬剤は、それぞれクリアランスを増加させ抗血小板抗体の産生を減少させる。エフガルチギモドは日本でのみ承認されており、ITP 患者を対象とした治験のエフガルチギモド群において、16%（調整した持続的奏効率のエフガルチギモド群のプラセボ群に対する差）の安定した奏効率を達成した。安定した奏効率は、レスキュー治療未実施で投与開始 19 週目から 24 週目までの 6 週間の週ごとの来院のうち 4 回以上で血小板数が 50,000/μL 以上であることと定義された。比較的多く報告された AE は、頭痛、血尿及び点状出血などであった(47)。

開発中のノイラミニダーゼ阻害剤である ozeltamavir は、血小板の脱シアリル化を阻害することでその効果を発揮する。これらの分子を用いた ITP の第 2/3 相臨床試験では、現時点で ITP 治療における有効性は示されていないか、ある程度の有効性が示されているが、それぞれに限界がある(68)。

6.1.3 主要な臨床試験

本申請資料に含まれる ITP におけるリルザブルチニブの試験（PRN1008-018 試験及び PRN1008-010 試験）については 4.2 項に記載した。

6.2 ベネフィット

ITP 患者を対象としたリルザブルチニブの第 1/2 相試験（PRN1008-010）及び第 3 相試験（PRN1008-018）の結果は、持続性又は慢性 ITP 患者におけるリルザブルチニブの有効性を裏付ける強力かつ一貫したエビデンスを示した。これらの試験のデータは全体として、持続的な血小板反応、血小板反応までの時間の短縮、レスキュー治療の実施までの時間の延長、倦怠感の改善及び出血の減少という点で、有効性の強固なエビデンスを示した。

本申請資料に含まれる ITP 患者を対象とした試験の被験者はおおむね罹病期間が長く、脾臓摘出術を含む複数の ITP 治療に対して効果不十分であった患者が組み入れられた。PRN1008-018 試験の被験者は、レスキュー治療未実施で、リルザブルチニブ投与により血小板数管理において持続的かつ臨床的に意味のある効果を達成した。この効果はプラセボ群と比較して有意な改善であった（リルザブルチニブ群：23.3%、プラセボ群：0%、p<0.0001）（4.4.2.1.1.1 項）。リルザブルチニブによる持続的な効果は、年齢、人種、性別、ITP 治療歴／併用薬、ITP 罹病期間及びベースラインの脾臓摘出術の有無

にかかわらず認められた。さらに、DB 期間に持続的な血小板反応を達成した被験者は、OL 期間のほぼ全 28 週間にわたって、血小板数の中央値が 100,000/μL 以上を維持した（4.4.2.2.1 項）。

PRN1008-018 試験の DB 期間では、リルザブルチニブに対する反応は速やかに現れ、被験者の 25%が Day 10 までに、50%が Day 36 までに反応を示した（プラセボ群では反応までの時間の中央値に到達しなかった）。また、リルザブルチニブ投与により、レスキュー治療が必要になるまでの時間が延長した。レスキュー治療までの時間の中央値は、プラセボ群では 56.0 日であったのに対し、リルザブルチニブ群では一度も達成しなかった。つまり、リルザブルチニブ群の被験者のうちレスキュー治療を必要としたのは半数未満であった。

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。結果として、リルザブルチニブ群に割り付けられた 133 名中 41 名（30.8%）（DB 期間に持続的な血小板反応を達成した 31 名及び OL 期間に持続的な血小板反応を達成した 10 名）が最終的に DB 期間又は OL 期間に持続的な血小板反応を達成した。

OL 期間では、DB 期間の投与群にかかわらず、ベースラインと比較して特に倦怠感において QOL が大きく改善し、出血が減少した。プラセボ群と比較したリルザブルチニブ群でのレスキュー治療の必要性の低下は OL 期間においても持続した。リルザブルチニブは食事にかかわらず経口摂取することが可能である（5.10 項）。

要約すると、得られたデータから、治療困難な ITP 患者においてリルザブルチニブ投与により強力かつ持続的な血小板反応が示された。また、リルザブルチニブの投与により、出血、レスキュー治療の必要性の低下、倦怠感の軽減など、疾患の他の症状も改善され、全体的な QOL も向上した。

6.3 リスク

重要な潜在的リスクである重篤な感染症、肝酵素上昇及びぶどう膜炎について、非臨床データ及び／又は臨床データに基づいて評価し、以下に記載した。臨床データに基づくと、現時点でリルザブルチニブに関する重要な特定されたリスクは確認されていない。

6.3.1 重要な潜在的リスク

6.3.1.1 重篤な感染症

重篤な感染症は、リルザブルチニブの作用機序からの重要な潜在的リスクである（1.2.1.4 項）。PRN1008-018 試験の DB 期間では、感染症の発現割合はリルザブルチニブ群（33.1%）の方がプラセボ群（20.3%）と比較して高かったが、そのほとんどが Grade 1 又は 2 であった。比較的多く認められた TEAE は COVID-19 及び上咽頭炎であった。感染症の SAE の発現割合は、リルザブルチニブ群では 3.0%であったのに対し、プラセボ群では発現しなかった。同様に、Grade 3 以上の TEAE の発現割合は、リ

ルザブルチニブ群では 3.8%であったのに対し、プラセボ群では発現しなかった。死亡に至った肺炎（交絡因子に関連すると考えられ、治験薬との因果関係はないと治験担当医師により判断された）を除き、ほとんどの被験者は回復した。感染症の発現割合は、高齢であること及び脾臓摘出術の既往があることにより増加することはなかった（Module 2.7.4 [9 項]）。

6.3.1.2　肝酵素上昇

肝酵素上昇は、非臨床データ及び臨床データに基づく重要な潜在的リスクである。肝酵素上昇については 5.4.4.1.2 項に記載した。PRN1008-018 試験の DB 期間において、リルザブルチニブ群とプラセボ群で肝酵素上昇（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇の TEAE を含む）が認められた被験者は同程度であった。ほとんどの事象は重症度が Grade 1 又は 2 であり、治験薬の処置なしで回復した。DB 期間に ALT が ULN の 3 倍超の AESI を認めた被験者は、リルザブルチニブ群で 4 名（3.0%）、プラセボ群で 1 名（1.4%）であった。Hy's law の基準を満たす被験者はいなかった（Module 2.7.4 9 項）。2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、肝酵素上昇とリルザブルチニブとの因果関係は明らかになっていない。

6.3.1.3　ぶどう膜炎

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、PRN1008-010 試験パート A の主要投与期間において、ぶどう膜炎（両眼の虹彩毛様体炎）の SAE が 1 件認められた。本事象は潰瘍性大腸炎に関連し、と治験薬との因果関係はないと治験担当医師により判断された。現時点で、リルザブルチニブとの因果関係は明らかになっていない。

他の BTK 阻害剤のリスク（血球減少症、出血、心房細動／不整脈及び悪性腫瘍を含む）も評価した。リルザブルチニブでは、他の BTK 阻害剤でみられるようなリスクが認められなかった。PRN1008-018 試験の DB 期間の消化器系事象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、その多くは治験薬との因果関係が否定できないと判断され、重症度が Grade 1 又は 2 であった。これらの事象の発現割合は試験の後半には低下した。

6.4　ベネフィット・リスク評価

いかなる ITP 治療においても、個々の患者のニーズ及び過去の治療歴に加え、長期投与時の有効性及び忍容性を評価することが重要である。TPO-RA、リツキシマブ、ホスタマチニブ、脾臓摘出術及び免疫抑制剤を用いた場合、血小板反応にはばらつきが認められている。しかしながら、これらの治療で十分な反応が得られない、又は適応とならない若しくは忍容性がない ITP 患者に対して高いアンメットニーズがあり、標準的な治療法も確立されていない。

リルザブルチニブは、ITP 患者において迅速かつ有益な有効性及び良好な安全性プロファイルを示し、倦怠感をはじめとする全体的な QOL への良好な影響をもたらすことからも、ITP に対する新たな治療選択肢となり得る。

以上の知見を踏まえ、提案する適応症に対するベネフィット・リスク評価は肯定的である。

7　参考文献

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.

15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Trotter P, Hill QA. Immune thrombocytopenia: improving quality of life and patient outcomes. Patient Relat Outcome Meas. 2018;9:369-84.
19. 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.
20. 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.
21. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). J Clin Med. 2017;6(2):16.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Reis ES, Mastellos DC, Hajishengallis G, Lambris JD. New insights into the immune functions of complement. Nat Rev Immunol. 2019;19(8):503-16.
26. Sideras P, Smith CI. Molecular and cellular aspects of X-linked agammaglobulinemia. Adv Immunol. 1995;59:135-223.
27. 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.
28. 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.

29. 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.
30. 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.
31. Cooper N, Ghanima W. Immune thrombocytopenia. N Engl J Med. 2019;381(10):945-55.
32. Kuter DJ. Novel therapies for immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2022;196(6):1311-28.
33. 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.
34. Singh A, Uzun G, Bakchoul T. Primary Immune Thrombocytopenia: Novel Insights into Pathophysiology and Disease Management. J Clin Med. 2021;10(4):789.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.

44. 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.
45. Connell NT, Berliner N. Fostamatinib for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. Blood. 2019;133(19):2027-30.
46. 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
47. 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.
48. Audia S, Bonnotte B. Emerging Therapies in Immune Thrombocytopenia. J Clin Med. 2021;10(5):1004.
49. 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.
50. 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.
51. Hill QA, Newland AC. Fatigue in immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2015;170(2):141-9.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
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.
57. 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.

58. von Hundelshausen P, Siess W. Bleeding by Bruton Tyrosine Kinase-Inhibitors: Dependency on Drug Type and Disease. Cancers (Basel). 2021;13(5):1103.
59. Lipsky A, Lamanna N. Managing toxicities of Bruton tyrosine kinase inhibitors. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020;2020(1):336-45.
60. 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.
61. 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.
62. Malik M. Facts, fancies and follies of drug-induced QT/QTc interval shortening. Br J Pharmacol. 2010;159(1):70-6.
63. Fan C. On analysis of binary response data in longitudinal factorial studies. J Stat Comput Simul. 2017;87(1):100-22.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. Kim DS. Recent advances in treatments of adult immune thrombocytopenia. Blood Res. 2022;57(S1):112-9.
69. 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.
70. 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.