サノフィ株式会社

リルザブルチニブ

CTD 第二部－臨床概要

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要（ITP）

Total number of pages: 88

目　　次

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要（ITP） **1**

目　　次 **2**

表　目　次 **4**

図　目　次 **6**

略号と用語の定義 **7**

1　　背景及び概観 **9**

1.1　　背景 9

1.2　　生体試料分析法の概観 10

1.2.1　　薬物濃度分析法 10

1.2.2　　薬力学分析法 12

1.3　　製剤開発の概観 12

1.3.1　　概要 12

1.3.2　　経口液剤及びカプセル剤 13

1.3.3　　錠剤 14

2　　個々の試験結果の要約 **16**

2.1　　分析法 16

2.1.1　　生物薬剤学試験に関連する分析法 16

2.1.2　　生体試料分析法 16

2.1.2.1　　薬物動態分析法 16

2.1.2.2　　薬力学分析法 19

2.2　　溶出試験 20

2.2.1　　溶出方法の選択 21

2.2.1.1　　溶出試験液の選択 21

2.2.1.2　　装置及びパドル回転数の選択 22

2.2.2　　結論 26

2.2.3 規格 26

2.3 健康成人を対象とした試験 26

2.3.1 液剤を用いた食事の影響（PRN1008-001） 27

2.3.2 カプセル剤と液剤の相対的バイオアベイラビリティ（PRN1008-004） 27

2.3.3 即放錠と液剤の相対的バイオアベイラビリティ（PRN1008-006） 28

2.3.4 徐放錠と即放錠の相対的バイオアベイラビリティ及び徐放錠を用いた食事の影響（PRN1008-008） 28

2.3.5 第1/2相で用いた即放錠と2種類の即放錠の相対的バイオアベイラビリティ（PRN1008-011） 29

2.3.6 リルザブルチニブの絶対的バイオアベイラビリティ（PRN1008-015） 29

2.3.7 市販予定の即放錠を用いた食事の影響及びプロトタイプの即放錠との相対的バイオアベイラビリティ（PRN1008-025） 30

3 全試験を通しての結果の比較と解析 31

3.1 臨床試験で使用した製剤の in vitro での溶出挙動の一貫性の評価 31

3.1.1 生物薬剤学試験で用いた各製剤の in vitro での溶出挙動 31

3.1.1.1 異なる剤形の比較 31

3.1.1.2 異なる粒子径の比較 33

3.1.2 ITP の第 3 相試験で用いた即放錠（市販予定製剤）の in vitro での溶出挙動 34

3.1.3 In vitro での溶出挙動に関する結論 35

3.2 食事が曝露に及ぼす影響 35

3.3 結論 35

4 参 考 文 献 37

5 補足情報 39

5.1 生物薬剤学試験のまとめ 39

5.2 生物薬剤学試験に用いた各種製剤の定量的組成 45

5.3 臨床試験で用いた生体試料分析法のまとめ 49

表 目 次

表 1 - Overview of bioanalytical assays for quantification of rilzabrutinib and its metabolites associated with clinical studies 11

表 2 - Overview of the formulation development for rilzabrutinib 12

表 3 - Quantitative composition of the 400 mg Phase 3 ITP clinical study PRN1008-018 and commercial tablet formulation 15

表 4 - Parameters evaluated in dissolution method development for rilzabrutinib 21

表 5 - Studies of discriminatory power for rilzabrutinib dissolution method in pH 2 medium using USP II (paddle) apparatus at 50 rpm 23

表 6 - Relative bioavailability of rilzabrutinib from capsule and IR tablet (test) versus liquid solution (reference) in fasted state 32

表 7 - Relative bioavailability results for rilzabrutinib tablets made with spray dried drug substance (reference) versus precipitated drug substances (test) 33

表 8 - Summary of pharmacokinetic data in bioavailability/bioequivalence studies 40

表 9 - Quantitative composition of the oral solution used in the ascending dose and relative bioavailability studies 45

表 10 - Quantitative composition of the 100 mg capsule formulation used in an relative bioavailability study 46

表 11 - Quantitative composition of the 100 and 300 mg IR tablet formulation used in earlier clinical studies 47

表 12 - Quantitative composition of the 400 mg clinical (Phase 3 ITP) and primary stability/commercial IR tablet formulation 48

表 13 - Bioanalytical method life cycle information of PK assay used to measure rilzabrutinib and PRN834 in plasma 49

表 14 - Bioanalytical method life cycle information of PK assay used to measure rilzabrutinib in urine 52

表 15 - Bioanalytical method life cycle information of PK assay used to measure PRN4400 (thiocyanate) in plasma 53

表 16 - Summary method performance of AV14-PRN1008-01 55

表 17 - Summary method performance for AV21-PRN1008-01 62

表 18 - Summary method performance for DVR0523 69

表 19 - Summary method performance for DVR0529 71

表 20 - Summary method performance for PDV0143 76

表 21 - Summary method performance for PDV0143- Thiocyanate 81

表 22 - Summary method performance for BMQ0183 84

表 23 - Summary of method modifications and cross-validation results 87

図　目　次

図 1 - Mean dissolution profiles of rilzabrutinib film-coated IR tablets (400 mg) using USP II (paddle) apparatus at different pH 22

図 2 - Mean dissolution profiles of rilzabrutinib film-coated IR tablets (400 mg) in pH 2 medium using USP I (basket) and USP II (paddle) apparatus 23

図 3 - Mean dissolution profiles of rilzabrutinib film-coated IR tablets (400 mg) with micronized and untreated DS particle size using USP II (paddle) apparatus (n=6) 24

図 4 - Mean dissolution profiles of rilzabrutinib core IR tablets (400 mg, batch PRI1T400MG8012) with different hardness using USP II (paddle) apparatus (n=6) 25

図 5 - Mean dissolution profiles of stressed rilzabrutinib film-coated tablets (400 mg, Lot CFPBS) using USP II (paddle) apparatus (n=6) 25

図 6 - Mean dissolution profiles of rilzabrutinib 100 mg capsules and 100 mg IR tablets in pH 2 medium using HCl, USP II (paddle) apparatus (n=6) 32

図 7 - Mean dissolution profiles for rilzabrutinib 400 mg IR tablets obtained with micronized and non-micronized DS in pH2 using HCl, USP II (paddle) apparatus (n=6) 34

図 8 - Range dissolution profiles of rilzabrutinib 400 mg IR tablets administered to participants during ITP Phase 3 studies 34

略号と用語の定義

ADME:	absorption, distribution, metabolism, and excretion／吸収、分布、代謝及び排泄
API:	active pharmaceutical ingredient／有効成分
$AUC_{0-\infty}$:	area under the plasma concentration versus time curve extrapolated to infinity／無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}:	area under the plasma concentration versus time curve from time zero to the real time corresponding to the last concentration above the lower limit of quantification／投与開始（時間 0）から定量下限以上の濃度が得られた最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCS:	Biopharmaceutics Classification System
BID:	twice daily／1 日 2 回
BSA:	bovine serum albumin／ウシ血清アルブミン
BTK:	Bruton’s tyrosine kinase／ブルトン型チロシンキナーゼ
CI:	confidence interval／信頼区間
C_{max}:	maximum plasma concentration／最高血漿中濃度
DDI:	drug-drug interaction／薬物相互作用
DR:	delayed release／徐放
EDTA·2K:	ethylenediaminetetraacetic acid dipotassium／エチレンジアミン 4 酢酸 2 カリウム
FIH:	first-in-human／ヒト初回投与
HPLC-MS/MS:	high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry／高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析
IR:	immediate release／即放
IS:	internal standard／内部標準物質
ITP:	immune thrombocytopenia／免疫性血小板減少症
IV:	intravenous／静脈内（投与）
LBA:	ligand binding assay／リガンド結合法
LLOQ:	lower limit of quantification／定量下限
PBMC:	peripheral blood mononuclear cells／末梢血単核細胞
PBS:	phosphate buffered saline／リン酸緩衝生理食塩液
PD:	pharmacodynamic／薬力学
PK:	pharmacokinetic／薬物動態
pKa:	acid dissociation constant／酸解離定数
PO:	per os／経口（投与）
QC:	quality control／品質管理
QD:	once daily／1 日 1 回
SD:	standard deviation／標準偏差
$t_{1/2}$:	elimination half-life／消失半減期
t_{max}:	time to reach maximum plasma concentration／最高血漿中濃度到達時間

ULOQ: upper limit of quantification／定量上限
USP: United States Pharmacopoeia／米国薬局方

1　背景及び概観

1.1　背景

免疫性血小板減少症（ITP）は、世界的な推定有病率が 10 万人あたり 10～20 人の後天性の希少な自己免疫性血液疾患である(1)(2)。

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、並びに生活の質の低下及び死亡率の上昇を引き起こす(3)(4)(5)。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。

ブルトン型チロシンキナーゼ（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(6)(7)。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(8)(9)(10)(11)。

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(12)(13)(14)。また、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(13)(15)(16)。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(13)(17)。

本 Module では、リルザブルチニブに関連する生物薬剤学試験（Module 2.7.2 [表 1]）及び関連する分析法並びに製剤開発の概要を示す。推奨されるリルザブルチニブの用法・用量は、400 mg を 1 日 2 回（400 mg BID）、即放（IR）錠の経口投与である。

1.2 生体試料分析法の概観

1.2.1 薬物濃度分析法

臨床試験におけるリルザブルチニブ及びその代謝物（PRN834 及び PRN4400［チオシアネート］）の定量に用いた生体試料分析法を表 1 に要約する。これらの薬物濃度分析法の詳細は 2.1 項及び 5 項に記載した。

本申請資料中で検討された臨床試験を支持するため、ヒト血漿中又は尿中のリルザブルチニブ及びその代謝物を定量することを目的として、[redacted]（米国）により高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析（HPLC-MS/MS）を用いた 4 種類の分析法が開発され、バリデートされた。さらに、中国での生体試料分析を可能にするため、リルザブルチニブ及び PRN834 の同時測定法（AV21-PRN1008-01）が、[redacted]（中国）に移管された。分析法バリデーション及び 2 つの分析機関間のクロスバリデーションが問題なく実施された（Module 5.3.1.4 [PDV0143]）。また、Alturas Analytics 社の PRN4400 測定法（Module 5.3.1.4 [DVR0529]）も、[redacted]に支障なく移管された（Module 5.3.1.4 [PDV0143- Thiocyanate]）（表 1）。

リルザブルチニブの原薬は、*R*-エナンチオマーとして *E* 体と *Z* 体の組み合わせを示し、[redacted]体が優勢である（約[redacted]%）。臨床検体における *E*/*Z* 異性体及び *R*/*S* エナンチオマーのプロファイルの結果により、ヒトで観察された各異性体の濃度範囲は毒性試験の動物種でカバーされていたこと、またラットへ経口投与後に[redacted]体から[redacted]体への生体内変換が起こることにより、全身循環中で[redacted]体が優勢であることが更に裏付けられていたことは、Module 2.6.4 [6.4 項]に要約したとおりである。また、Module 2.6.2 [2.1.6.3 項]に記載したように、in vivo での *E*/*Z* 変換はリルザブルチニブの BTK 阻害の程度や持続性に影響を与えないため、臨床試験で採取した全ての薬物動態（PK）検体は、キラル化合物を区別しない生体試料分析法で分析した。

表 1 - Overview of bioanalytical assays for quantification of rilzabrutinib and its metabolites associated with clinical studies

Bioanalytical Study Report Number	Analytes	Matrix	Assay Type	LLOQ (ng/mL)	Assay range (ng/mL)	Clinical trial	Report location
AV14-PRN1008-01, addendum 01-06; protein binding plus cross-validation AV22-PRN1008-02	Rilzabrutinib	Plasma (K_2EDTA)	HPLC-MS/MS	0.1	0.1 to 100	PRN1008-001 (TDU17293), PRN1008-002 (INT17284), PRN1008-004 (PKM17285), PRN1008-006 (PKM17286), PRN1008-008 (PKM17289), PRN1008-010 (DFI17124), PRN1008-011 (INT17290), PRN1008-014 (PKM17291), PRN1008-015 (POP17092), PRN1008-018 (EFC17093), PRN1008-020[a] (POP17091)	5.3.1.4
AV21-PRN1008-01, addendum 01	Rilzabrutinib & PRN834	Plasma (K_2EDTA)	HPLC-MS/MS	0.1	0.1 to 100	PRN1008-010[b], PRN1008-020, PRN1008-023 (PKM17089), PRN1008-024 (INT17090), PRN1008-025 (PKM17098)	5.3.1.4
DVR0523	Rilzabrutinib	Urine	HPLC-MS/MS	1	1 to 1000	PRN1008-015	5.3.1.4
DVR0529, addendum 01 and 02	PRN4400	Plasma (K_2EDTA)	HPLC-MS/MS	1000	1000 to 50000	PRN1008-010, PRN1008-020, PRN1008-023, PRN1008-024, PRN1008-025	5.3.1.4
PDV0143	Rilzabrutinib & PRN834	Plasma (K_2EDTA)	HPLC-MS/MS	0.1	0.1 to 100	PRN1008-018[c], PRN1008-022 (PKM17088)	5.3.1.4
PDV0143-Thiocyanate	PRN4400	Plasma (K_2EDTA)	HPLC-MS/MS	1000	1000 to 50000	PRN1008-018[c], PRN1008-022	5.3.1.4

Abbreviations: HPLC-MS/MS = high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry; K_2EDTA = anticoagulant Dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid; LLOQ = lower limit of quantitation.

a Assay used for unbound Rilzabrutinib measurement only

b Assay used for PRN834 measurement only

c Assay used for samples collected from participants in China

1.2.2 薬力学分析法

薬力学(PD)分析では、BTK受容体占有率の測定法を用いた。可溶化したヒト末梢血単核細胞(PBMC)におけるBTK占有率の測定にはリガンド結合法（LBA）を用いた。LBA法は複数の技術的進化を遂げており、まず健康被験者を対象としたPRN1008-001試験及びPRN1008-008試験で採取した検体には、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法を組み合わせた方法(Module 5.3.1.4 [20211206-PRN1008])を用いた。その後BTKの占有率を測定するために電気化学発光ベースのLBAが開発され、ITP患者を対象としたPRN1008-010試験及びPRN1008-018試験で用いられた(Module 5.3.1.4 [BMQ0183])。

1.3 製剤開発の概観

1.3.1 概要

リルザブルチニブの製剤開発の概要を表2に示す。初期の第[redacted]相臨床試験では液剤及びカプセル剤が用いられ、それ以降の開発過程では錠剤が用いられた。初期の臨床試験用に100 mg錠及び300 mg錠が開発され、ITPにおける最終用量選択後に400 mg錠が開発された。これら3含量の製剤は[redacted]である。その後、薬効に影響しない[redacted]の軽微な変更及び[redacted]の変更（[redacted]）を除き、臨床開発中に[redacted]は変更されなかった。これらの変更は、[redacted]及び[redacted]のいずれにおいても錠剤の性能に影響を与えないことが示され、変更はITPの第[redacted]相臨床試験開始前に実施された。従って、市販予定の錠剤は、PRN1008-018試験で使用した錠剤と同一である。製剤開発の詳細はModule 3.2.P.2.2に要約した。各種製剤の組成に関する詳細は5項に記載した。錠剤の製剤開発を通して、複数の原薬製造会社が[redacted]又は[redacted]で製造した[redacted]の原薬バッチを使用した（表2）。

表2 - Overview of the formulation development for rilzabrutinib

Year	Dosage form and strength	Developed for	Study
[redacted] ***DS source***			
2014	Oral liquid ([redacted] mg/mL)	Phase 1 clinical studies (SAD/MAD, DDI)	PRN1008-001 PRN1008-002
2015	Oral liquid ([redacted] mg/mL) [redacted] capsule, 100 mg	Phase 1 clinical studies (rBA)	PRN1008-004
2015	Oral liquid ([redacted] mg/mL) Film-coated tablet, 300 mg ([redacted] API[a])	Phase 1 clinical studies (rBA)	PRN1008-006
2015-2018	Film-coated tablet, 100 mg ([redacted] API[a]) Film-coated tablet, 300 mg ([redacted] API[a])	Phase 1 (rBA, DDI, QTc, Japanese PK) and 1/2 clinical studies for ITP	PRN1008-008 PRN1008-010 PRN1008-011 PRN1008-014

Year	Dosage form and strength	Developed for	Study
[redacted] *DS source*			
2018	Film-coated [redacted] tablet, 400 mg ([redacted] API[b]) Film-coated [redacted] tablet, 400 mg ([redacted] API[c])	Phase 1 clinical studies (rBA, ADME, hepatic impairment, DDI)	PRN1008-011 PRN1008-015
[redacted] *DS source*			
2018-2020	Film-coated [redacted] tablet, 400 mg ([redacted] API[c])	Phase 3 clinical studies for other indications. Other indications are not included in this submission. Phase 1 absolute bioavailability study (ADME study) Phase 1 clinical study to evaluate the effect of mild and moderate hepatic impairment	PRN1008-015 PRN1008-020
2021	Film-coated [redacted] tablet, 100 mg ([redacted] API[c])	Phase 1 study (Japanese)	PRN1008-023
[redacted] *DS source in 2020*			
2020-2024	Film-coated capsule shaped and final film-coating composition tablet, 400 mg ([redacted] API[c])	Phase 1 clinical studies (food effect, DDI, Japanese/Chinese PK) Phase 1/2 and 3 clinical studies for ITP and other indications. Other indications are not included in this submission. Primary and complementary stability batches Commercial formulation	PRN1008-010 PRN1008-018 PRN1008-022 PRN1008-023 PRN1008-024 PRN1008-025
[redacted] *DP manufacturing sites for* [redacted] *DP sourcing*			
2023-2024	Film-coated capsule shaped and final film-coating composition tablet, 400 mg ([redacted] API[c])	Phase 3 clinical studies for ITP and other indications. (Other indications are not included in this submission). Complementary stability batches Commercial formulation	NA

Abbreviations: ADME = absorption, distribution, metabolism and excretion; API = active pharmaceutical ingredient; DDI = drug-drug interaction; DP = drug product; DS = drug substance; ITP = immune thrombocytopenia; MAD = multiple ascending dose; NA = not applicable; rBA = relative bioavailability; SAD = single ascending dose

a Drug substance produced by [redacted]
b Drug substance produced by [redacted]
c Drug substance produced by [redacted]

1.3.2 経口液剤及びカプセル剤

第 1 相用量漸増試験（PRN1008-001 試験）をサポートするため、最初に液剤（[redacted]）が開発された。液剤の組成を表 9 に示す。各試験において使用された製剤の概要は表 2 に示した。

投与に先立ち、治験実施医療機関で目標投与量が 50～1,200 mg になるよう補正した量のリルザブルチニブを 100 mL の液体に溶解して経口投与液剤を調製した。この液剤は、表 2 に示すように、安全性、忍容性、PK、PD、食事の影響及び薬物相互作用（DDI）を評価するための様々な第 1 相臨床試験に使用された。

その後、製剤の開発過程で[redacted]カプセル剤が評価された。カプセル剤の組成を表 10 に示す。リルザブルチニブ 300 mg のカプセル剤と経口液剤を比較する単回投与の相対的バイオアベイラビリティ試験（PRN1008-004）を実施した。PRN1008-004 試験の結果は 2.3.2 項に記載した。

カプセル剤の開発は最終的に中止され、相対的バイオアベイラビリティ試験である PRN1008-006 試験の後、以降の開発相及び市販製剤開発のため、より堅牢で大量生産可能な錠剤に切り替えられた。

1.3.3 錠剤

100 mg、300 mg 及び 400 mg の 3 種の異なる含量の IR 錠が開発され、その後の第 1 相から第 3 相までの臨床試験で使用された。

開発した初期の IR 錠は、[redacted]を用い、[redacted]で打錠した[redacted]の 100 mg 及び 300 mg の[redacted]錠剤であった。100 mg と 300 mg で異なる[redacted]が用いられた。100 mg 並びに 300 mg の各フィルムコーティング錠のバッチを製造し、相対的バイオアベイラビリティ試験である PRN1008-006 試験、PRN1008-008 試験及び PRN1008-011 試験で使用した。錠剤の組成は表 11 に記載した。液剤と比較した初期の IR 錠の相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響は、臨床プログラムへの錠剤の導入をサポートするため、まず PRN1008-006 試験で最初に評価された。相対的バイオアベイラビリティ試験である PRN1008-006 試験、PRN1008-008 試験及び PRN1008-011 試験の結果は 2.3 項に記載した。

その後、相対的バイオアベイラビリティ試験である PRN1008-008 試験では、この IR 錠と徐放（DR）錠を比較したが、DR 錠はその後の開発ステージでは検討しなかったため、申請資料の Module 3.2.P.2.2 には含まれていない。この試験の PK データは、母集団 PK 解析 POH01156（Module 2.7.2 [2.9.1.2 項]）に含まれている。

2018 年までは、[redacted]した[redacted]社の原薬を使用していた。その後、IR 錠の含量を 400 mg まで増量した。表 12 に記載したように、[redacted]の製剤が使用されたが、原薬は[redacted]社から調達し、[redacted]を[redacted]（[redacted]）に変更した。これらの新しい含量の IR 錠及び原薬製造工程を、2018 年に PRN1008-011 試験で評価し、従来の 100 mg 及び 300 mg の製剤と比較した。その後、原薬製造の[redacted]を、2019 年の[redacted]社製造の原薬の導入時に確認し、[redacted]の IR 錠が維持された。また、原薬の[redacted]は、より高い曝露量を達成する上で有利にならないことが示された。

2020 年に、400 mg IR 錠の最終的な市販製剤とともに、新しい原薬サプライヤー（[redacted]）が導入された。[redacted]に変更し、[redacted]に含まれる[redacted]の割合を規制に適合するよう減じた。[redacted]社や[redacted]社と同じ[redacted]で得られる[redacted]社製造の原薬が追加された。

なお、2020 年以降[redacted]に変更はなく、市販製剤に使用されるものと同じである。この IR 錠は、PRN1008-018 試験（ITP の第 3 相試験）及び PRN1008-025 試験（食事の影響の評価）で使用され、組成は以下の表 3 に詳述されている。その他の IR 錠も開発され、相対的バイオアベイラビリティ試験（PRN1008-025 試験）で検討されたが、本申請の対象ではない。

表 3 - Quantitative composition of the 400 mg Phase 3 ITP clinical study PRN1008-018 and commercial tablet formulation

Components	Unit weight (mg/tablet)	% (w/w)
	Intragranular components	
Rilzabrutinib drug substance[a]	400.0 mg	[redacted]
Microcrystalline cellulose, [redacted] µm[b]	[redacted] mg	[redacted]
Crospovidone, [redacted]	[redacted] mg	[redacted]
Sodium stearyl fumarate	[redacted] mg	[redacted]
	Extragranular components	
Crospovidone, [redacted]	[redacted] mg	[redacted]
Sodium stearyl fumarate	[redacted] mg	[redacted]
Total weight of core tablet	**[redacted] mg**	[redacted]
	Film-coating	
Purified water[c]	-	-
[redacted]	[redacted] mg	[redacted][d]
Total weight of coated tablet	**[redacted] mg**	**-**

a The rilzabrutinib drug substance amount is adjusted when DS batch potency is under 100.0%.
b The microcrystalline cellulose amount is adjusted to compensate for rilzabrutinib drug substance weight.
c Water is removed during processing
d Represents [redacted]% weight gain on the tablet core weight
e [redacted]

2　個々の試験結果の要約

2.1　分析法

2.1.1　生物薬剤学試験に関連する分析法

生物薬剤学試験に関連した分析法は Module 3.2.P.5.2 及び Module 3.2.P.8.1 に詳述した。

2.1.2　生体試料分析法

2.1.2.1　薬物動態分析法

2.1.2.1.1　リルザブルチニブ及び代謝物の濃度測定法

臨床試験検体中のリルザブルチニブ及びその代謝物の定量に用いた生体試料分析法を表 1 にまとめた。薬物濃度分析法のライフサイクル情報は 5.3 項に示す。ethylenediaminetetraacetic acid dipotassium（EDTA•2K）添加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するため、[redacted]（米国）により、HPLC-MS/MS を用いた 4 種類の分析法が開発され、バリデートされた。これらの方法のうち 2 つは [redacted]（中国）に移管され、更にクロスバリデートされた。

リルザブルチニブ又は代謝物の総濃度（すなわち、タンパク結合形と非結合形の合計濃度）を、タンパク質沈殿による除去後に定量した。トリプル四重極質量分析計に注入する前に、試料抽出液に適切な同位体で標識した内部標準物質（IS）を添加した。IS の生成イオンのピーク面積に対する標的化合物（リルザブルチニブ及び／又は代謝物）の生成イオンのピーク面積を測定した。全ての方法で、検量線（通常、8 濃度を 2 回繰り返し測定）を用い、重み付け係数 $1/x^2$ の線形回帰により検体中のリルザブルチニブ及び／又は代謝物を定量した。

2.1.2.1.2　ヒト血漿中リルザブルチニブ濃度測定の分析法バリデーション（AV14-PRN1008-01）

目的及び方法：

[redacted]は、EDTA•2K 添加ヒト血漿中のリルザブルチニブ濃度を定量する目的で、HPLC-MS/MS 測定法 AV14-PRN1008-01 を開発した。IS として安定同位体標識体である PRN1373（d5-リルザブルチニブ）を用いた。EDTA•2K 添加ヒト血漿中のリルザブルチニブの総濃度（タンパク結合形と非結合形を含む）の測定には、タンパク質沈殿による除去後に HPLC-MS/MS を用いた。試料抽出液中に存在する可能性のある妨害化合物からリルザブルチニブ及び IS の PRN1373（d5-リルザブルチニブ）を分離するため、Supelco Discovery HS-C18, 3 µm HPLC カラム（2.1×50 mm）を用いた。

結果：

本分析法は、リルザブルチニブの濃度範囲 0.1～100 ng/mL でバリデートされ、検量線は重み付け係数 $1/x^2$ の線形回帰とした。検討した分析パラメータは、全て許容基準を満たした。本分析法の性能特性（安定性を含む）を表 16 に示す。

2.1.2.1.3 ヒト血漿中リルザブルチニブ及び PRN834 濃度測定の分析法バリデーション（AV21-PRN1008-01）

目的及び方法：

[redacted]が開発した方法は、EDTA•2K 添加ヒト血漿中のリルザブルチニブ及び PRN834 の同時定量を目的とした、Sciex API5500 を用いた HPLC-MS/MS 法である。リルザブルチニブ及びその代謝物である PRN834 の総濃度（タンパク結合形と非結合形を含む）の測定には、タンパク質沈殿による除去後に HPLC-MS/MS を用いた。試料抽出液中に存在する可能性のある妨害化合物からリルザブルチニブ及び PRN834 並びに IS であるそれぞれの安定同位体標識体の PRN1373 及び PRN1374 を分離するため、Discovery HS-C18 HPLC カラムを用いた。

結果：

本分析法は、リルザブルチニブ及びその代謝物 PRN834 の濃度範囲 0.1～100 ng/mL でバリデートされ、検量線は重み付け係数 $1/x^2$ の線形回帰とした。検討した分析パラメータは、すべて許容基準を満たした。本分析法の性能特性（安定性を含む）を表 17 に示す。

2.1.2.1.4 ヒト尿中リルザブルチニブ濃度測定の分析法バリデーション（DVR0523）

目的及び方法：

[redacted]は、1.5%（v/v）のウシ血清アルブミン（BSA）と 120 mmol/L 塩酸を含むヒト尿中リルザブルチニブ濃度を定量する目的で、HPLC-MS/MS 法 DVR0523 を開発した。タンパク質を添加し、酸性化したヒト尿中のリルザブルチニブ濃度の測定には、タンパク質沈殿による除去後に HPLC-MS/MS を用いた。

結果：

本分析法は、リルザブルチニブの濃度範囲 1～1000 ng/mL でバリデートされ、検量線は重み付け係数 $1/x^2$ の線形回帰とした。検討した分析パラメータは、全て許容基準を満たした。本分析法の性能特性（安定性を含む）を表 18 に示す。

2.1.2.1.5 ヒト血漿中 PRN4400 濃度測定の分析法バリデーション（DVR0529）

目的及び方法：

[redacted]は、EDTA•2K 添加ヒト血漿中 PRN4400（リルザブルチニブの代謝物であるチオシアネート）の定量を目的とした HPLC-MS/MS 法を開発し、バリデートした。PRN4400 濃度の測定には、タンパク質沈殿による除去、誘導体化後に、HPLC-MS/MS 分析を用いた。血漿中に内因性チオシアネートが存在するため、検量線及び品質管理（QC）サンプルの調製には、内因性のチオシアネ

ートを含まない代替マトリックスとして、2% BSA を添加した 5×リン酸緩衝生理食塩液（PBS）を使用した。試料抽出液中に存在する可能性のある妨害化合物から PRN4400（すなわちチオシアネート）及び IS である安定同位体（^{13}C 及び ^{15}N）標識チオシアネートを分離するため、C18 HPLC カラムを用いた。最終的に測定された PRN4400 濃度は、内因性チオシアネートとリルザブルチニブの代謝物であるチオシアネートの合計に相当する。

結果：

本分析法は、PRN4400 の濃度範囲 1,000～50,000 ng/mL でバリデートされ、検量線は重み付け係数 1/x の二次回帰とした。検討した分析パラメータは、全て許容基準を満たした。本分析法の性能特性（安定性を含む）を表 19 に示す。

2.1.2.1.6 中国でのヒト血漿中リルザブルチニブ及び PRN834 濃度測定の分析法バリデーション（PDV0143）

目的及び方法：

[redacted]が開発した分析法（AV21-PRN1008-01）を [redacted]（中国）に移管し、EDTA•2K 添加ヒト血漿中リルザブルチニブ及び PRN834 の同時定量法を再度バリデートした。リルザブルチニブ及びその代謝物である PRN834 の総濃度（タンパク結合形と非結合形を含む）の測定には、タンパク質沈殿による除去後に HPLC-MS/MS を用いた。試料抽出液中に存在する可能性のある妨害化合物からリルザブルチニブ及び PRN834、並びに IS として用いたそれぞれの安定同位体標識体である PRN1373 及び PRN1374 を分離するため、Discovery HS-C18 HPLC カラムを用いた。[redacted]（移管元）と [redacted]（移管先）の 2 つの分析機関間で、QC サンプルと実検体を用いてクロスバリデーションを実施した。

結果：

本分析法は、リルザブルチニブ及びその代謝物 PRN834 の両方について、0.1～100 ng/mL の濃度範囲でバリデートされた。本分析法の性能特性（安定性を含む）を表 20 に示す。実検体及び QC サンプルのクロスバリデーションデータは許容基準を満たし、2 つの分析機関間で分析法の同等性が実証された。

2.1.2.1.7 中国でのヒト血漿中 PRN4400 濃度測定の分析法バリデーション（PDV0143-Thiocyanate）

目的及び方法：

[redacted]は、EDTA•2K 添加ヒト血漿中 PRN4400（チオシアネート）濃度を定量する目的で、HPLC-MS/MS 法 DVR0529 を再度バリデートした。PRN4400 濃度の測定には、タンパク質沈殿による除去、誘導体化後に、HPLC-MS/MS 分析を用いた。血漿中に内因性チオシアネートが存在するため、検量線及び QC サンプルの調製には、内因性チオシアネートを含まない代替マトリックスとして、2% BSA で強化した 5×PBS を使用した。分注した抽出液をトリプル四重極質量分析計（Sciex API6500）に注入した。試料抽出物中に存在する可能性のある妨害化合物から PRN4400（すなわちチオシアネー

ト）及び IS である安定同位体（^{13}C 及び ^{15}N）標識チオシアネートを分離するため XBridge Peptide BEH C18 HPLC カラムを用いた。最終的に測定された PRN4400 濃度は、内因性チオシアネートとリルザブルチニブの代謝物であるチオシアネートの合計に相当する。[redacted]（移管元）と[redacted]（移管先）の 2 つの分析機関間で、QC サンプルと実検体を用いてクロスバリデーションを行った。

結果：

本分析法は、PRN4400 の濃度範囲 1,000～50,000 ng/mL でバリデートされた。本分析法の性能特性（安定性を含む）を表 21 に示す。実検体及び QC サンプルのクロスバリデーションデータは許容基準を満たし、2 つの分析機関間で分析法が同等であることが実証された。

2.1.2.2 薬力学分析法

2.1.2.2.1 探索的な BTK 占有率の測定

PRN1008-001 及び PRN1008-008 試験から得られた検体で BTK 占有率を測定するため、最初に LBA が開発された。この LBA は、ポリアクリルアミドゲル電気泳動とウェスタンブロッティング（Module 5.3.1.4 [20211206-PRN1008]）の組合せを始めとして、いくつかの技術的進化を遂げた。その後の試験では、ウェスタンブロッティングを化学発光の計測を用いたプレートベースの LBA に変更した。

2.1.2.2.2 末梢血単核細胞での BTK 占有率の測定法（BMQ0183）

目的及び方法：

この LBA の目的は、臨床試験においてリルザブルチニブが投与された被験者の可溶化した PBMC ペレットにおける BTK の占有率を測定する方法を開発し、バリデートすることであった。LBA による BTK 占有率の測定では、PBMC の単離、可溶化及び総タンパク質の定量を行った後、遊離形 BTK 及び総 BTK を定量するための 2 種の LBA を実施した。つまり、一方はビオチン化プローブ（遊離形 BTK 分析用）を用いた LBA で、他方は抗ヒト BTK 抗体（総 BTK 分析用）を用いた LBA であり、それぞれで得られた値を用いて、以下に示す計算式により BTK 占有率を算出した。簡単に説明すると、ビオチン化 BTK プローブの PRN299（遊離 BTK フォーマット分析用）又はビオチン化ウサギ抗ヒト BTK 抗体クローン D3H5（総 BTK フォーマット分析用）をストレプトアビジンを固定化した 96 ウェルプレートにコートする。その後、PBMC の可溶化物を 4 つのウェル（分析フォーマットごとに 2 ウェル）に移し、インキュベーション後、捕捉されたタンパク質をマウス抗ヒト BTK クローン 53 一次抗体で処理する。最終工程では、スルホタグ付きの抗マウス二次抗体を添加する。検出システムには、電気化学発光 MSD QuickPlex SQ120 を用いた。得られた総 BTK 値を用いて、被験者の PBMC 検体中の遊離 BTK シグナルを標準化した。各被験者の標準化した遊離 BTK シグナルについて、投与後の評価時点の値を投与前の評価時点の値で除算し、以下の計算式を用いて BTK 占有率を算出した。このようにして得られた占有率値を用い、各時点における被験者の検体中の標的 BTK 酵素に結合した BTK 阻害剤の量を測定した。

分析法の変動性及び希釈直線性の特徴を明らかにした。占有率は以下のように計算した。

$$\%\ \text{Occupied BTK} = 100\% - \left[\frac{\text{Post Dose } x^{\text{FreeBTK}} / \text{Post Dose } x^{\text{TotalBTK}}}{\text{Predose } x^{\text{FreeBTK}} / \text{Predose } x^{\text{TotalBTK}}} \times 100\right]$$

結果：

遊離 BTK 及び総 BTK を分析するには、細胞可溶化後に得られた検体中の総タンパク質濃度が少なくとも 250 µg/100 µL（2.5 mg/mL）でなければならない。本分析法は、重み付け係数を $1/Y^2$ とした 4 パラメーターロジスティック回帰を用い、組換え BTK タンパク質の濃度範囲 1～750 ng/mL でバリデートされた。検討した分析パラメータは、すべて許容基準を満たした。本分析法の性能特性を表 22 に示す。

2.2 溶出試験

溶出試験の方法及び条件は、Module 3.2.P.5.2 に記載した。

リルザブルチニブ錠剤の溶出試験法の開発については、Module 3.2.P.2.2 に記載した。

全ての開発段階を通じて、初期のプロトタイプの錠剤用に開発された溶出試験法を用いた。臨床開発中のリルザブルチニブ 100 mg 錠、300 mg 錠及び 400 mg 錠の出荷試験並びに安定性試験、また、商業生産化への移行作業にも、同じ方法が使用された。In vitro-in vivo 相関は確立されていない。溶出試験の目的は、バッチ間での一貫性を確保することである。

溶出試験法は、ガイドライン及び薬局方の要件、並びにリルザブルチニブの物理的化学的特性に基づいて開発された。分析法パラメータは以下のとおりであった。

- 装置：米国薬局方（USP）装置 [redacted]
- 試験液：[redacted]
- 回転速度：[redacted]rpm
- 容量：900 mL
- 温度：37°C ± 0.5°C
- HPLC-紫外線（UV）：過去の出荷試験結果及び安定性試験結果に基づき、リルザブルチニブの市販用バッチの出荷試験及び安定性試験より、[redacted]分後の 1 時点で [redacted]%の溶出量（Q 値）が提案されている。

2.2.1 溶出方法の選択

IR 製剤に関するガイドラインの推奨事項に従い、試験方法の開発中に評価したパラメータ及び試験液を表 4 に示す。

表 4 - Parameters evaluated in dissolution method development for rilzabrutinib

Parameters	Conditions	Rationale
Apparatus	USP I or II	Suitable for IR tablets
Rotation speed	[redacted] rpm	[redacted] rpm [redacted] [redacted] rpm [redacted]
Medium buffer pH	HCl for pH 1 and 2 Acetate for pH 4.5 Phosphate for pH 6.8	[redacted]
Surfactant	[redacted]	[redacted]

Abbreviations: [redacted];
USP = United States Pharmacopeia
a See Module 3.2.S.3.1

リルザブルチニブ錠用に、溶出試験液量及び温度は、標準的な 900 mL 及び 37°C を選択した。

2.2.1.1 溶出試験液の選択

リルザブルチニブは水にほとんど溶けず、溶解度は pH に依存する。試験液の選択にあたっては、pH 溶解性及び pH 安定性の特徴を考慮した。また、溶出試験中の pH 変動を低減するため、試験液の pH はリルザブルチニブの酸解離定数（pKa）（pKa1=[redacted] 及び pKa2=[redacted]）から少なくとも 1 単位離れた pH を選択した。

900 mL の試験液でシンク条件を達成するためには、リルザブルチニブ 400 mg 錠に含まれる原薬の 3 倍量を溶かしたときの濃度に相当する、溶解度が [redacted] 超となる必要がある。シンク条件を達成するため、界面活性剤無添加の [redacted] と、界面活性剤の添加が必要となるより高い pH で複数回の試験を行った。原薬は 37°C、[redacted] で [redacted] 時間まで安定であった。リルザブルチニブの溶解度、安定性及び経口 IR 錠としての妥当性を考慮すると、リルザブルチニブ錠の溶解は緩徐で、[redacted] 分未満で完了することから、さらなる評価には [redacted] の試験液が適していると考えられた。界面活性剤を添加し、他の pH で行った試験では溶出性の改善は認められず、検討したいずれの界面活性剤の使用も適切ではないと判断した。

[redacted] の試験液も検討し、[redacted] の試験液と比較したが、非常に速い溶出動態が観察され、全体的な放出はわずか [redacted] 分以内に完了した（図 1）。[redacted] の試験液の緩やかな溶出プロファイルは、[redacted] の

試験液に比べより高い識別性が得られる可能性があり、より高い識別性を確保するため、[redacted]の試験液とした。

図 1 - Mean dissolution profiles of rilzabrutinib film-coated IR tablets (400 mg) using USP [redacted]) apparatus at different pH



2.2.1.2 装置及びパドル回転数の選択

固形経口剤形の場合、USP <1092>（The Dissolution Procedure: Development and Validation）による溶出試験では、USP 装置 1（バスケット法）及び装置 2（パドル法）が最もよく使用されている。リルザブルチニブ IR 400 mg 錠の溶出試験を、[redacted]の試験液で[redacted]を用いて毎分[redacted]回転及び[redacted]回転で実施した場合と、[redacted]を用いて毎分[redacted]回転で実施した場合を比較した。溶出プロファイルを図 2 に示す。

図 2 - Mean dissolution profiles of rilzabrutinib film-coated IR tablets (400 mg) in [redacted] using USP I (basket) and USP II (paddle) apparatus



[redacted]を用いた毎分[redacted]回転及び[redacted]回転での溶出率は、[redacted]分間で約[redacted]%と非常に速く、十分な識別性能が得られない可能性があった。したがって、リルザブルチニブ錠の溶出試験方法の更なる開発には[redacted]を使用した。

回転数については、[redacted]で最も低い値を適用したため、それ以上の検討は行わなかった。リルザブルチニブ錠の溶出法では、十分な識別性能を維持するため、[redacted]の回転数を毎分[redacted]回転とした（2.2.1.1 項）。

表 5 にまとめたように、原薬の[redacted]（図 3）、錠剤の[redacted]（図 4）、[redacted]（図 5）に関して、溶出試験法の識別性能を評価した。

表 5 - Studies of discriminatory power for rilzabrutinib dissolution method in [redacted] using USP [redacted]) apparatus at [redacted] rpm

Variation	Process changes
Drug substance (DS) [redacted]	[redacted] (DS batch 17CP08M.HQ00002) [redacted] (DS batch 8ER-108-200001)
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

図 3 - Mean dissolution profiles of rilzabrutinib film-coated IR tablets (400 mg) with [redacted] using USP [redacted]) apparatus (n=6)



図 4 - Mean dissolution profiles of rilzabrutinib [redacted] IR tablets (400 mg, batch PRI1T400MG8012) with [redacted] using USP [redacted]) apparatus (n=6)



図 5 - Mean dissolution profiles of [redacted] (400 mg, Lot CFPBS) using USP [redacted]) apparatus (n=6)



潜在的重要物質特性及び潜在的重要工程パラメータに意図的な変更を加え、錠剤を[redacted]に曝すことにより、溶出試験法の識別性能を評価した。その結果、溶出試験法は主に一次包装から取り出して[redacted]に曝された錠剤を識別できることが示された。原薬を[redacted] 400 mg 錠の溶出率は、[redacted]錠剤よりも速かった。この結果は、[redacted]がバイオアベイラビリティに大きな影響を与えないことを示す in vivo の臨床データと一致している（2.3.5 項）。

2.2.2 結論

[redacted]の試験液、[redacted]回転数毎分[redacted]回転を用いた溶出試験法を開発し、リルザブルチニブ錠の出荷試験及び安定性試験の品質管理法としてバリデートした。以下の根拠に基づいて、本法は、目的とする使用方法、すなわち日常的な管理法として許容できるものである。

- 溶出プロファイルは緩やかであり、[redacted]分で完了した。
- 本溶出試験法は、オリジナルの一次包装から[redacted]に曝された錠剤を識別することができる。
- 製造工程のデザインと一致して、リルザブルチニブ錠の溶出は、追加の[redacted]によって大きな変化が生じない限り、[redacted]の変動の影響を受けなかった。
- 全ての主要バッチが出荷時又は保存期間終了時のいずれにおいても同様の本質的なばらつきを示すことから、最初の測定時点で観察されたばらつきは、臨床試験で影響を及ぼさないことが示された（Module 3.2.P.5.4）。

2.2.3 規格

Module 3.2.P.5.6 で述べたように、第 3 相臨床バッチ及び 3 つの主要バッチの溶出特性を用いて、リルザブルチニブ 400 mg フィルムコーティング錠の溶出許容限界を設定した。出荷試験及び安定性試験の過程で、提案する許容基準設定のための情報を得るため[redacted]の各時点で溶出率のデータを測定した。得られた全てのデータ及び経口 IR 製剤に関する一般的な包括的要件を考慮し、市販製剤の規格として、[redacted]での[redacted]提案している。

2.3 健康成人を対象とした試験

リルザブルチニブの開発初期には、表 2 に示すように第 1 相試験で複数の製剤が使用された。リルザブルチニブの相対的バイオアベイラビリティ試験（食事の影響を含む）6 試験（PRN1008-001、PRN1008-004、PRN1008-006、PRN1008-008、PRN1008-011、PRN1008-025）及び絶対的バイオアベイラビリティ試験 1 試験（PRN1008-015 試験のパート 1）が実施された。本項ではこれらの試験について記載する。

食事の影響は、まず PRN1008-001 試験で液剤で評価され、その後 PRN1008-006 試験、PRN1008-011 試験及び PRN1008-025 試験では IR 錠で評価された。これらの試験結果は本項で簡単に説明し、3.2 項及び 5.1 項で要約した。

多くの場合、血液検体はリルザブルチニブの投与後 24 時間にわたって採取した。異なる製剤又は食事による影響を評価するため、ノンコンパートメント法による PK パラメータを対数変換した後、比の点推定値及び 90%信頼区間（CI）を決定した。本 Module に記載した生物薬剤学的試験以外の試験概要については、Module 2.7.2 [2 項] に記載した。

2.3.1 液剤を用いた食事の影響（PRN1008-001）

目的及び方法：

PRN1008-001 試験は、リルザブルチニブの液剤を用いた FIH 試験である。本試験は、健康な成人男性及び女性被験者 80 名を対象に、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 PK を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、パート A（40 名）は用量漸増単回投与試験、パート B（40 名）は用量漸増反復投与試験であった。両パートとも、被験者をリルザブルチニブ経口液剤又は対応するプラセボのいずれかの投与群にランダムに割り付けた。

コホート B1 の被験者（8 名）には、食事がリルザブルチニブの PK に及ぼす影響を調べるため、リルザブルチニブ 300 mg を Day −1 の食後に、その後 Day 1 の空腹時に単回経口投与した。食後投与の場合、中等度の脂肪食（脂肪 18 g、タンパク質 22 g、炭水化物 65 g から成る 500 kcal［脂肪由来 30%］の食事）の摂取後 30 分以内にリルザブルチニブを経口投与した。

結果：

リルザブルチニブ 300 mg を液剤として中等度脂肪食と併用投与したとき、リルザブルチニブの曝露量は減少し、食後／空腹時での最高血漿中濃度（C_{max}）及び無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）の比は、それぞれ 40%（90% CI：28.2%～56.8%）及び 51.3%（90% CI：46.1%～57.3%）であった。本試験の他の結果は、Module 2.7.2 [2.3.1 項]に記載した。

2.3.2 カプセル剤と液剤の相対的バイオアベイラビリティ（PRN1008-004）

目的及び方法：

PRN1008-004 試験は、健康な男性及び女性被験者 12 名を対象に、リルザブルチニブの PK を評価する単一施設、非盲検のクロスオーバー試験である。本試験では、リルザブルチニブの 300 mg カプセル剤と 300 mg 液剤を空腹時に単回投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価した。

結果：

液剤と比較したカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティは約 67%であった。$AUC_{0-\infty}$、投与開始（時間 0）から定量下限以上の濃度が得られた最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）及びC_{max}の幾何平均値の液剤に対するカプセル剤の比は、それぞれ 67.6%、65.1%及び 60.7%であった。最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は液剤、カプセル剤ともに約 1.5 時間であった。カプセル剤

の開発は進められていないため、本試験の結果はリルザブルチニブの開発に直接関係するものではない。

2.3.3 即放錠と液剤の相対的バイオアベイラビリティ（PRN1008-006）

目的及び方法：

PRN1008-006 試験は、単一施設、4 期、クロスオーバー、非盲検試験であり、液剤と比較した錠剤（[redacted]したリルザブルチニブの IR 錠、1.3 項）の相対的経口バイオアベイラビリティを算出し、標準中等度脂肪食（脂肪 18 g、タンパク質 22 g、炭水化物 65 g から成る 500 kcal［脂肪由来 30%］の食事）の摂取が錠剤投与時のリルザブルチニブの PK に及ぼす影響を評価した。ランダム化クロスオーバーデザインにより、健康な男性及び女性被験者 12 名を対象に、両方の製剤を 300 mg の用量で空腹時又は食後に投与する群にランダムに割り付けた。

結果：

空腹時での液剤に対する錠剤の相対的バイオアベイラビリティは、幾何平均比に基づき、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{last}及びC_{max}について、それぞれ 70.8%、70.5%及び 69.6%であった。

リルザブルチニブを錠剤として投与したとき、中等度脂肪食は吸収を遅延させる以外にリルザブルチニブの PK にほとんど影響を与えず、t_{max}の中央値は空腹時の約 1.5 時間から食後の約 2.26 時間に遅延したが、AUC 及びC_{max}には明らかな影響を与えなかった。リルザブルチニブ錠剤の空腹時投与に対する食後投与の$AUC_{0-\infty}$、AUC_{last}及びC_{max}の幾何平均比は、それぞれ 97.2%、97.1%及び 98.8%であった。

また、本試験ではプロトンポンプ阻害剤（エソメプラゾール）がリルザブルチニブ錠の PK に及ぼす影響も評価した。エソメプラゾールを含む全ての DDI の包括的な要約は Module 2.7.2 に記載した。

2.3.4 徐放錠と即放錠の相対的バイオアベイラビリティ及び徐放錠を用いた食事の影響（PRN1008-008）

目的及び方法：

PRN1008-008 試験は、健康な男性及び女性被験者 16 名を対象とした、単一施設、非盲検、4 期の試験である。本試験は、リルザブルチニブ 400 mg を、[redacted]したリルザブルチニブの IR 錠（100 mg 錠＋300 mg 錠）及び DR 錠（100 mg 錠×4 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ようデザインされた。

また、本試験では、DR 錠 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 に及ぼす影響も評価した。なお、DR 錠は本申請には含まれていない。

結果：

健康被験者に IR 錠 400 mg を単回投与したとき、t_{max}の中央値は 2 時間，消失半減期（$t_{1/2}$）は 4 時間であった。

空腹時の IR 錠に対する DR 錠の C_{max}、AUC_{last}及び$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比は、それぞれ 33.6%、45.7%及び 52.0%であり、空腹時では DR 錠が IR 錠に比べて相対的に経口バイオアベイラビリティが低いことが示された。

DR 錠を食後に投与したとき、空腹時と比較してAUC_{last}及びC_{max}の幾何平均比は、それぞれ 79.7%及び 70.7%に低下した。また、食後投与でのt_{max}の遅延は、DR 錠の吸収速度の低下を示唆するものであった。DR 製剤の開発はそれ以上進めなかった。

2.3.5 第 1/2 相で用いた即放錠と 2 種類の即放錠の相対的バイオアベイラビリティ（PRN1008-011）

目的及び方法：

PRN1008-011 試験は、健康な成人の男性及び女性被験者 14 名を対象とした、単一施設、4 期、非盲検、ランダム化、クロスオーバー試験である。PRN1008-011 試験は、2 種類の試験製剤の IR 錠を空腹時に投与したときの経口バイオアベイラビリティを、第 1/2 相試験で用いた IR 錠と比較して評価するために実施した。リルザブルチニブの 2 つの試験錠剤は、[redacted]（試験製剤 1）又は[redacted]（試験製剤 2）で[redacted]で製造した原薬を含有し、第 1/2 相試験で用いた[redacted]した原薬を含有する製剤の IR 錠（100 mg＋300 mg）と比較した。

結果：

試験製剤 1 及び 2（それぞれ[redacted]により製造した原薬を含有する）でのリルザブルチニブの曝露量は、第 1/2 相試験で用いた IR 錠とおおむね同程度であった。リルザブルチニブの C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比は、[redacted]で製造した原薬の 400 mg 錠でそれぞれ 125%及び 119%であった。[redacted]で製造した原薬の 400 mg 錠では、リルザブルチニブの C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比は、それぞれ 127%及び 112%であった。t_{max}の中央値は、全ての製剤で同程度であった。ITP 患者を対象とした第 1/2 相及び第 3 相試験（PRN1008-010 パート B 及び PRN1008-018）では、[redacted]で製造した原薬の 400 mg 錠（試験製剤 2）を選択した。

2.3.6 リルザブルチニブの絶対的バイオアベイラビリティ（PRN1008-015）

目的及び方法：

PRN1008-015 試験は、健康な男性被験者を対象として実施された、リルザブルチニブの吸収、代謝及び排泄（AME）及び PK を評価する 2 パートの非盲検試験である。パート 1 では、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を決定するため、8 名の被験者に一晩 10 時間の絶食後、リルザブルチニブ 400 mg 錠を単回投与し、その 2 時間後に[^{14}C]リルザブルチニブ（100 µg：約 1 µCi）をマイクロトレーサーとして静脈内ボーラス注射した。

結果：

パート 1 のデータから、AUC_{last}の幾何最小二乗平均値の比より算出した絶対的経口バイオアベイラビリティは 4.73%（90% CI：3.15%～7.13%）であった。パート 2 のマスバランスの結果は Module 2.7.2 [2 項]に記載した。

2.3.7 市販予定の即放錠を用いた食事の影響及びプロトタイプの即放錠との相対的バイオアベイラビリティ（PRN1008-025）

目的及び方法：

PRN1008-025 試験は、健康な成人の男性及び女性被験者 24 名を対象に実施した、ランダム化、非盲検、2 パート（パート 1 及びパート 2）の試験である。パート 1 では、ITP 患者を対象とした第 3 相臨床試験で使用され、市販を予定しているリルザブルチニブ IR 錠を投与し、食事がリルザブルチニブの PK に及ぼす影響を評価した。本試験は 2 期のクロスオーバーデザインであり、被験者には 400 mg の IR 錠を空腹時及び食後に単回投与した。食後投与では、リルザブルチニブは高脂肪食（800～1,000 kcal、脂肪分 50%）摂取後 30 分以内に投与した。

パート 2 では、2 種類の新しいプロトタイプの錠剤を市販予定 IR 錠と比較した。パート 1 終了後、被験者にはクロスオーバー方式により各試験製剤の 400 mg（[redacted]原薬を含む 400 mg フィルムコート錠及び[redacted]原薬 200 mg 錠 × 2 錠）を空腹時に単回投与した。

結果：

パート 1 では、リルザブルチニブ IR 錠（ITP 患者を対象とした第 3 相試験で使用され、市販予定の製剤）を高脂肪食の摂取後に投与したときの空腹時と比較した曝露量、すなわち AUC_{last}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何最小二乗平均比は、それぞれ 81.75%、78.70%及び 69.04%になり、t_{max} が 1.5 時間遅延することが示された。

試験製剤として使用したプロトタイプの錠剤は今回の申請対象ではないため、パート 2 のデータは本項では示していない。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

リルザブルチニブは、生物薬剤学試験で評価した血漿中の主要な薬物関連物質である。異なる製剤間の相対的バイオアベイラビリティを評価するために十分な感度（ヒト血漿中の定量下限［LLOQ］が 0.1 ng/mL）を有し、良好な分析単位内及び分析単位間真度、並びに良好な精度（累積精度はおおむね 4%～9%［表 16］及び［表 17］）を有するバリデートされた生体試料分析法を用いて定量された。生体試料分析では、事前に規定した許容基準を用いて、各分析単位で品質管理を行った。

リルザブルチニブは、Biopharmaceutics Classification System（BCS）クラス IV の薬剤(18)であり、絶対的経口バイオアベイラビリティは 5%未満と低い（PRN1008-015 試験）。リルザブルチニブは pH 依存性の溶解性を示し（Module 3.2.S.3.1）、pH が上昇すると溶解性は低下する。その結果、PRN1008-006 試験で示されたように、リルザブルチニブの曝露量はプロトンポンプ阻害剤のような pH を上昇させる薬剤との併用により低下する（pH 調節薬との投与ガイダンスについては Module 2.7.2 に記載した）。

リルザブルチニブの臨床開発は、FIH 試験用の液剤から開始され、最終的に PRN1008-018 試験及び市販用に IR 錠が選択された。

3.1　臨床試験で使用した製剤の in vitro での溶出挙動の一貫性の評価

2.2 項で述べたように、in vitro 溶出試験法は、バッチ間の一貫性を確保し、バッチ製造（原薬から製剤工程まで）で発生する可能性のある品質に関する問題を検出できるように開発された。以下の評価により、■分での溶出率■%という in vitro 溶出規格を満たすことが示された。

3.1.1　生物薬剤学試験で用いた各製剤の in vitro での溶出挙動

3.1.1.1　異なる剤形の比較

リルザブルチニブの製剤開発において、2 つの異なる固形剤形（カプセル剤及び錠剤）を製造し、2 つの異なる相対的バイオアベイラビリティ試験（PRN1008-004 試験及び PRN1008-006 試験）で同一の液剤と比較した。表 6 に示すデータは、リルザブルチニブの 100 mg カプセル剤及び 100 mg IR 錠の液剤に対する幾何平均値に基づく相対的バイオアベイラビリティが、いずれも約 70%であったことを示している。

表 6 - Relative bioavailability of rilzabrutinib from capsule and IR tablet (test) versus liquid solution (reference) in fasted state

PK parameter[a]	Reference PRN1008-004 300 mg fasted liquid	Test PRN1008-004 300 mg fasted capsule (3x100 mg)	Geometric Mean Ratio Test / reference	Reference PRN1008-006 300 mg fasted liquid	Test PRN1008-006 300 mg fasted tablet (3x100 mg)	Geometric Mean Ratio Test / reference
C_{max} (ng/mL)	111	93.0	60.7	94.8	65.5	69.6
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	291	248	67.6	279	204	70.8
AUC_{last} (ng•h/mL)	290	247	65.1	278	203	70.5
t_{max} (h)	1.55	1.50	N/A	1.50	1.50	N/A

a PK parameters are reported as mean except t_{max} which is reported as the median value
N/A: not applicable

[redacted]と[redacted]錠の in vivo での性能は同程度であったが、図 6 に示すように in vitro 溶出プロファイルは[redacted]分より前の時点で[redacted]が認められた。[redacted]の[redacted]の溶出速度は[redacted]より速かった。

図 6 - Mean dissolution profiles of rilzabrutinib [redacted] and [redacted] in [redacted], [redacted] apparatus (n=6)

[redacted]

3.1.1.2 [redacted]の比較

相対的バイオアベイラビリティ試験（PRN1008-011 試験）では、原薬を[redacted]製造した[redacted]の[redacted]と、原薬を[redacted]製造した[redacted]の[redacted]を、原薬を[redacted]製造した[redacted]及び[redacted]の[redacted]の併用投与と比較した。表 7 に示すデータは、原薬の[redacted]にかかわらず、[redacted]では、[redacted]原薬を用いた[redacted]と同程度のリルザブルチニブ曝露量が得られることを示している。

表 7 - Relative bioavailability results for rilzabrutinib tablets made with [redacted] drug substance (reference) versus [redacted] drug substances (test)

PK parameter[a]	Reference ([redacted]) [redacted] DS	Test #1 [redacted] tablet[d], [redacted] and [redacted] DS	Geometric Mean Ratio (Test #1 /reference)	Test #2 [redacted] tablet[e], [redacted] DS	Geometric Mean Ratio (Test #2 /reference)
C_{max} (ng/mL)	79.1	93.8	125	95.9	127
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	243	276	119	265	112
AUC_{last} (ng•h/mL)	240	272	120	261	112
t_{max} (h)	1.96	2.0	N/A	1.92	N/A

a PK parameters are reported as mean except t_{max} which is reported as the median value
b Batch 17-0047
c Batch 17-0048
d Batch ZPTP
e Batch ZPTS
N/A: not applicable

In vivo での性能は同程度であったが、図 7 に示すように、in vitro での溶出プロファイルは[redacted]分以前の時点で製剤間で違いが認められた。原薬を[redacted]([redacted])の溶出速度は、原薬を[redacted]([redacted])よりも速かった。

図 7 - Mean dissolution profiles for rilzabrutinib [redacted] obtained with [redacted] and [redacted] DS in [redacted], [redacted]) apparatus (n=6)



3.1.2 ITP の第 3 相試験で用いた即放錠（市販予定製剤）の in vitro での溶出挙動

ITP 患者を対象とした第 3 相臨床試験用に、表 3 に示す多くのバッチの 400 mg IR 錠が製造された。これらのバッチは、有効期限を 36 か月として投与されている。以下の図 8 は、Module 3.2.P.5.4 に示した溶出データ及び Module 3.2.P.8.3 に示した安定性データに基づき、被験者に投与された 400 mg IR 錠の in vitro 溶出プロファイルの範囲を示している。

図 8 - Range dissolution profiles of rilzabrutinib 400 mg IR tablets administered to participants during ITP Phase 3 studies



3.1.3 In vitro での溶出挙動に関する結論

[redacted]分より前の溶出率の大きなばらつきは、曝露には影響しないと思われた。ITP 患者を対象とした第 3 相試験で使用された 400 mg IR 錠（市販予定製剤）の [redacted] 分での溶出率は [redacted]～[redacted]%であった。第 3 相試験により、リルザブルチニブの有効性及び安全性が示された（Module 2.7.3 及び 2.7.4）。

最後に、これらのデータは、選択した溶出試験法が、リルザブルチニブ IR 錠のバッチ間の一貫性を確保するための品質管理試験として適している（十分な識別性がある）ことを示している。

3.2 食事が曝露に及ぼす影響

食事がリルザブルチニブの経口バイオアベイラビリティに及ぼす影響は、異なる製剤の性能評価とともに、複数の試験で評価された。

PRN1008-001 試験では、リルザブルチニブを液剤として中等度脂肪食の摂取後に投与すると経口バイオアベイラビリティが低下することが示され、C_{max} 及び AUC として評価した食後／空腹時の曝露量比はそれぞれ約 40 及び 51%であった。この液剤は、その後の相対的バイオアベイラビリティ試験で使用したが、ITP 患者を対象とした第 1/2 相及び第 3 相試験では使用しなかった。

PRN1008-006 試験で錠剤（300 mg IR 錠）を投与したとき、食後（中等度脂肪食）でのリルザブルチニブの AUC 及び C_{max} は、空腹時に比べそれぞれ約 97%及び 98.8%であり、意味のある食事の影響は認められなかった。

IR 錠での食事の影響がごく僅かであることは、市販予定の 400 mg IR 錠（ITP 患者を対象とした第 3 相試験で使用されたものと同じ）を用いた PRN1008-025 試験で更に確認された。この試験では、高脂肪食との併用により、空腹時と比較した曝露量の幾何最小二乗平均比は、AUC_{last} 及び $AUC_{0-\infty}$がそれぞれ 81.75%及び 78.70%、C_{max} が 69.04%になることが示された。t_{max} の中央値は、空腹時投与の約 1.5 時間から食後投与では 3.0 時間に遅延した。

食事の影響が僅かであることから、リルザブルチニブ IR 錠は、ITP 患者を対象とした第 3 相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。

3.3 結論

リルザブルチニブは BCS クラス [redacted]の薬剤であり、[redacted]の溶解度（[redacted]）を示し、経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは低い（5%未満）。これと一致して、プロトンポンプ阻害剤などの pH 調節薬は、リルザブルチニブとの併用投与によりリルザブルチニブのバイオアベイラビリティを低下させるため、特定の投与ガイダンスが必要である（Module 2.7.2）。

リルザブルチニブの臨床開発プログラムを通して、リルザブルチニブ及び／又はその代謝物の全身曝露の評価には、バリデートされた HPLC-MS/MS 法が使用され、分析法は必要に応じてクロスバリデートされた。

リルザブルチニブの製剤は、FIH 試験用の液剤から始まり、安全性及び有効性を評価する臨床試験用の IR 錠の選択まで、複数の最適化ステップを経て開発された。この開発とともに、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と食事の影響のバランスが適切な製剤が選択されるよう、相対的バイオアベイラビリティと食事の影響を評価した。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。

市販予定の製剤は、ITP 患者を対象とした第 3 相試験で使用された製剤（400 mg IR 錠）と同一である。リルザブルチニブ IR 錠用に選択された溶出条件及び規格により、製品のバッチ間の一貫性と品質が確保される。

高脂肪食がリルザブルチニブの曝露に与える影響がごく僅かであることから、リルザブルチニブ IR 錠は、ITP 患者を対照とした第 3 相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。

4 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. 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.
4. Efficace F, Mandelli F, Fazi P, Santoro C, Gaidano G, Cottone F, et al. Health-related quality of life and burden of fatigue in patients with primary immune thrombocytopenia by phase of disease. Am J Hematol. 2016;91(10):995-1001.
5. 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.
6. Sideras P, Smith CI. Molecular and cellular aspects of X-linked agammaglobulinemia. Adv Immunol. 1995;59:135-223.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Weber ANR, Bittner Z, Liu X, Dang TM, Radsak MP, Brunner C. Bruton's Tyrosine Kinase: An Emerging Key Player in Innate Immunity. Front Immunol. 2017;8:1454.
12. 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.
13. 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.
14. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). J Clin Med. 2017;6(2):16.

15. 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;65:5300-16.
16. 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.
17. von Hundelshausen P, Siess W. Bleeding by Bruton Tyrosine Kinase-Inhibitors: Dependency on Drug Type and Disease. Cancers (Basel). 2021;13(5):1103.
18. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: M9 biopharmaceutics classification system-based biowaivers [Internet]. 2021 May [cited 2024 May 30]. Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/m9-biopharmaceutics-classification-system-based-biowaivers

5 補足情報

5.1 生物薬剤学試験のまとめ

表 8 - Summary of pharmacokinetic data in bioavailability/bioequivalence studies

Study	Study Objective/Design	Study participants (M/F) Median age (range)	Form and route	Treatment	Rilzabrutinib Pharmacokinetic Parameters				
					C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng•h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2z}$ (h)
					(Mean [SD])			Median (min, max)	Mean (SD)
[PRN1008-001] Cohort B1 5.3.3.1	Food effect assessment in Part B Randomized, double blind, placebo controlled, ascending dose study	40 healthy male study participants 24.0 (19-47) year	Liquid PO	Test: 300 mg QD fed	83.7 (48.2)	274 (161)	275 (162)	0.750(0.250, 2.00)	2.78 (1.44)
				Reference: 300 mg QD fasted	244 (207)	554 (367)	555 (367)	1.00 (1.00, 3.00)	3.61 (1.11)
					Geometric mean ratio, 90% CI				
					[40.0, 90% CI: 28.2% to 56.8%]	[51.2, 90% CI: 46.0% to 57.1%]	[51.3, 90% CI: 46.1% to 57.3%]		
[PRN1008-004] 5.3.1.2	Relative oral bioavailability of a capsule formulation compared to a liquid formulation Single center, 2 period, complete cross over, OL study	12 (5M/7F) healthy study participants 56.8 (43-66) year	Liquid and Capsule PO	Test: 300 mg capsule fasted	93.0 (80.1)	247 (166)	248 (166)	1.50 (0.517, 6.05)	3.34 (1.71)
				Reference: 300 mg liquid fasted	111 (72)	290 (168)	291 (168)	1.55 (0.517, 3.00)	2.52 (1.07)
					Geometric mean ratio, 90% CI				
					[60.7, 90% CI: 31.5% to 117%]	[65.1, 90% CI: 38.6% to 110%]	[67.6, 90% CI: 42.7% to 107%]		

Study	Study Objective/Design	Study participants (M/F) Median age (range)	Form and route	Treatment	Rilzabrutinib Pharmacokinetic Parameters				
					C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng•h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2z}$ (h)
						(Mean [SD])		Median (min, max)	Mean (SD)
[PRN1008-006] 5.3.1.2	Relative oral bioavailability of an IR tablet formulation compared to a liquid formulation, food effect, and impact of a proton-pump inhibitor Single center, 4 period, complete cross over, OL study	12 (5M/7F) healthy study participants 25.3 (19-53) year	Liquid and Tablet PO	300 mg IR tablet fasted	65.5 (40.6)	203 (150)	204 (150)	1.50 (0.500, 6.10)	3.15 (1.29)
				300 mg IR tablet fed	64.6 (44.2)	184 (99.4)	186 (100)	2.26 (1.00, 6.03)	2.76 (1.75)
				300 mg liquid fasted	94.8 (48.8)	278 (150)	279 (150)	1.50 (0.500, 3.00)	2.68 (1.41)
					Geometric mean ratio, 90% CI				
					300 mg IR tablet fasted (test) relative to 300 mg liquid fasted (reference)				
					[69.6, 90% CI: 47.2% to 103%]	[70.5, 90% CI: 52.7% to 94.4%]	[70.8, 90% CI: 53.0% to 94.6%]		
					300 mg IR tablet fed (test) relative to 300 mg IR fasted (reference)				
					[98.8, 90% CI: 66.9% to 146%]	[97.1, 90% CI: 72.6% to 130%]	[97.2, 90% CI: 72.7% to 130%]		

Study	Study Objective/Design	Study participants (M/F) Median age (range)	Form and route	Treatment	Rilzabrutinib Pharmacokinetic Parameters				
					C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng•h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2z}$ (h)
						(Mean [SD])		Median (min, max)	Mean (SD)
[PRN1008-008] 5.3.1.2	Relative oral bioavailability of DR tablet formulation compared to the IR and DR tablet formulation Single center, four-period, OL, complete crossover study	16 (10M/6F) healthy study participants 23.5 (18-58) years	Tablet PO	Test: 400 mg DR fasted	77.4 (90.4)	233 (165)	253 (163)	2.00 (1.00, 5.00)	7.91 (5.07)
				Reference: 400 mg IR fasted	186 (180)	482 (341)	484 (341)	2.00 (1.00, 4.00)	3.72 (0.959)
					Geometric mean ratio, 90% CI				
					[33.6, 90% CI: 22.3% to 50.6%]	[45.7, 90% CI: 34.8% to 60.1%]	[52.0, 90% CI: 41.9% to 64.5%]		

Study	Study Objective/Design	Study participants (M/F) Median age (range)	Form and route	Treatment	Rilzabrutinib Pharmacokinetic Parameters				
					C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng•h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2z}$ (h)
						(Mean [SD])		Median (min, max)	Mean (SD)
[PRN1008-011] 5.3.1.2	Relative oral bioavailability of two different IR tablet formulations compared to the reference IR tablet formulation and interaction with a histamine 2-receptor antagonist or a CYP3A substrate Single-center, 4-period, OL, randomized, complete cross over	14 (8M/6F) healthy study participants 31.9 (18-68) year	Tablet PO	Test Formulation #1[a]: [redacted] 400 mg DS fasted	93.8 (54.9)	272 (145)	276 (147)	2.00 (0.50, 4.03)	1.90 (0.362)
				Test Formulation #2[a]: [redacted] 400 mg DS fasted	95.9 (54.2)	261 (155)	265 (156)	1.92 (0.50, 4.00)	1.93 (0.460)
				Reference[a] [redacted] 400 mg DS fasted	79.1 (51.0)	240 (152)	243 (152)	1.96 (0.50, 4.00)	1.95 (0.334)
					Geometric mean ratio, 90% CI				
					[redacted] 400 mg DS fasted relative to [redacted] 400 mg DS fasted				
					[125, 90% CI: 95.7% to 162%]	[120, 90% CI: 97.2% to 148%]	119, 90% CI: 97.3% to 146%]		
					[redacted] 400 mg DS fasted relative to [redacted] 400 mg DS fasted				
					[127, 90% CI: 97.3% to 165%]	[112, 90% CI: 90.7% to 138%]	[112, 90% CI: 91.2% to 137%]		

Study	Study Objective/Design	Study participants (M/F) Median age (range)	Form and route	Treatment	Rilzabrutinib Pharmacokinetic Parameters				
					C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng•h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2z}$ (h)
					(Mean [SD])			Median (min, max)	Mean (SD)
[PRN1008-015] – Part 1 5.3.1.1	Absorption, distribution, metabolism, excretion (ADME), and absolute bioavailability (Part 1) Single-center, OL, non-randomized, 2-part study	8 healthy male study participants 34.5 (26-54) years	Tablet PO and IV injection	Test: 400 mg tablet fasted	126 (66.6)	381 (196)	382 (196)	2.03 (1.83, 2.50)	3.53 (1.73)
				Reference: 100 µg [^{14}C] rilzabrutinib IV fasted	5720 (2720) pg/mL	1920 (399) pg/mL	1870 (382) h•pg/mL	0.0583 (0.0333, 0.0833)	1.90 (0.864)
					Geometric mean ratio, 90% CI				
					NA	NA	NA		
[PRN1008-025] – Part 1 5.3.1.2	Food effect and relative bioavailability of IR tablets prototypes versus IR tablet (Part 1) OL, randomized, two-part, Phase I study	24 healthy study participants Sequence AB 12 (7M/5F) 31.0 (18-66) years Sequence BA 12 (7M/5F) 27.5 (21-59) years	Tablet PO	Test: 400 mg IR tablet fed	132.56 (101.077)	434.160 (313.6840)	435.185 (313.9473)	3.0000 (0.750, 6.100)	2.891 (0.8001)
				Reference: 400 mg IR tablet fasted	181.10 (126.174)	516.940 (303.5513)	532.295 (302.1437)	1.5000 (1.000, 3.000)	3.021 (1.0716)
					Geometric least square mean ratio, 90% CI				
					[69.04, 90% CI: 55.36% to 86.11%]	[81.75, 90% CI: 69.40% to 96.29%]	[78.70, 90% CI: 67.27% to 92.06%]		

a Taken with midazolam

5.2　生物薬剤学試験に用いた各種製剤の定量的組成

各試験で使用された製剤の概要は表 2 に示した。

表 9 - Quantitative composition of the oral solution used in the ascending dose and relative bioavailability studies

Component	Function	Quantity per 100 mL (g)	Vehicle Composition (% w/w)
Rilzabrutinib	Drug substance	0.05 – 1.2 *	NA
Citric acid	Buffer	0.6	0.6
Sucralose	Taste masking	0.05	0.05
Sterile water for irrigation (SWFI)	Solvent	99.35	99.35
		Total	**100**

* Depending on the dose

表 10 - Quantitative composition of the 100 mg capsule formulation used in an relative bioavailability study

Component	% (w/w)	Unit weight (mg/capsule)
Rilzabrutinib[a]	66.67	100
Sodium lauryl sulfate, NF	2.00	3
D-Mannitol, USP	9.33	14
Microcrystalline cellulose[b], NF	17.00	25.5
Croscarmellose sodium, NF	3.0	4.5
Colloidal silicon dioxide, NF	1.0	1.5
Sodium stearyl fumarate, NF, Ph.Eur., JPE	1.0	1.5
Total capsule fill weight	100	150
Empty Vcaps Plus capsules, size 3 CS, white opaque (Pharmaceutical)	-	1 each

a The rilzabrutinib drug substance amount is adjusted when DS batch potency is under 100.0%
b Amount adjusted to maintain the capsule fill weight constant based on adjusted amount of rilzabrutinib

表 11 - Quantitative composition of the [redacted] and [redacted] mg [redacted] tablet formulation used in earlier clinical studies

	[redacted] mg tablet		[redacted] mg tablet	
Components	**Unit weight (mg/tablet)**	**% (w/w)**	**Unit weight (mg/tablet)**	**% (w/w)**
Intragranular components				
[redacted]	[redacted] mg	[redacted]	[redacted] mg	[redacted]
[redacted]	[redacted] mg	[redacted]	[redacted] mg	[redacted]
[redacted]	[redacted] mg	[redacted]	[redacted] mg	[redacted]
[redacted]	[redacted] mg	[redacted]	[redacted] mg	[redacted]
Extragranular components				
[redacted]	[redacted] mg	[redacted]	[redacted] mg	[redacted]
[redacted]	[redacted] mg	[redacted]	[redacted] mg	[redacted]
[redacted]	**[redacted] mg**	[redacted]	**[redacted] mg**	[redacted]
Film-coating				
Purified water[c]	-	-	-	-
[redacted]	[redacted] mg	[redacted]	-	-
[redacted]	-	-	[redacted] mg	[redacted]
Total weight of coated tablet	**[redacted] mg**	**-**	**[redacted] mg**	**-**

a The rilzabrutinib drug substance amount is adjusted when DS batch potency is under 100.0%.
b The [redacted] amount is adjusted to compensate for rilzabrutinib drug substance weight.
c Water is removed during processing
d Represents [redacted] weight gain on the tablet core weight
e [redacted]
f [redacted]

表 12 - Quantitative composition of the 400 mg clinical ([redacted] ITP) and primary stability/commercial IR tablet formulation

	Clinical [redacted] ([redacted])		Primary stability/ commercial ([redacted])	
Components	**Unit weight (mg/tablet)**	**% (w/w)**	**Unit weight (mg/tablet)**	**% (w/w)**
Intragranular components				
Rilzabrutinib drug substance[a]	[redacted] mg	[redacted]	400.0 mg	[redacted]
Microcrystalline cellulose, [redacted] µm[b]	[redacted] mg	[redacted]	[redacted] mg	[redacted]
Crospovidone, [redacted]	[redacted] mg	[redacted]	[redacted] mg	[redacted]
Sodium stearyl fumarate	[redacted] mg	[redacted]	[redacted] mg	[redacted]
Extragranular components				
Crospovidone, [redacted]	[redacted] mg	[redacted]	[redacted] mg	[redacted]
Sodium stearyl fumarate	[redacted] mg	[redacted]	[redacted] mg	[redacted]
Total weight of core tablet	**[redacted] mg**	[redacted]	**[redacted] mg**	[redacted]
Film-coating				
Purified water[c]	-	-	-	-
[redacted]	[redacted] mg	[redacted]	-	-
[redacted]	-	-	[redacted] mg	[redacted]
Total weight of coated tablet	**[redacted] mg**	**-**	**[redacted] mg**	**-**

a The rilzabrutinib drug substance amount is adjusted when DS batch potency is under 100.0%.
b The microcrystalline cellulose amount is adjusted to compensate for rilzabrutinib drug substance weight.
c Water is removed during processing
d Represents [redacted] weight gain on the tablet core weight
e [redacted]
f [redacted]

5.3 臨床試験で用いた生体試料分析法のまとめ

表 13 - Bioanalytical method life cycle information of PK assay used to measure rilzabrutinib and PRN834 in plasma

	Method Validation #1	Method Validation #2	Method Validation #3	Clinical study PRN1008-001, PRN1008-004, PRN1008-006, PRN1008-008, PRN1008-010, PRN1008-011, PRN1008-015, PRN1008-018, PRN1008-020[a]	Clinical study PRN1008-010[b], PRN1008-020, PRN1008-023, PRN1008-024, PRN1008-025	Clinical study PRN1008-018[c], PRN1008-022
Analyte	rilzabrutinib	rilzabrutinib, PRN834	rilzabrutinib, PRN834	rilzabrutinib	rilzabrutinib, PRN834	rilzabrutinib, PRN834
Validation type	Full validation	Full validation	Full validation and cross-validation	In-study	In-study	In-study
eCTD reference number	5.3.1.4	5.3.1.4	5.3.1.4	Module 5.3	Module 5.3	Module 5.3
Method ID	AV14-PRN1008-01	AV21-PRN1008-01	PDV0143	AV14-PRN1008-01	AV21-PRN1008-01	PDV0143
Duration of time method is in use	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bioanalytical site	[redacted] US	[redacted] US	[redacted]	[redacted] US	[redacted] US	[redacted]
Matrix	K_2EDTA Human Plasma					
Platform	liquid chromatography/tandem mass spectrometry (HPLC/MS/MS)					
Format	Validated assay using protein precipitation procedure followed by HPLC/MS/MS analysis					

Stock reference, lot number, expiration date	rilzabrutinib: [redacted]	rilzabrutinib: [redacted] PRN834: [redacted]	rilzabrutinib: [redacted] PRN834: [redacted]	rilzabrutinib: [redacted]	rilzabrutinib: [redacted] PRN834: [redacted]	rilzabrutinib: [redacted] PRN834: [redacted]
Calibration range from the lower limit of quantitation (LLOQ) to the upper limit of quantitation (ULOQ)	0.1-100 ng/mL					
Matrix study population	Normal	Normal	Normal	Normal and diseased	Normal and diseased	Normal and diseased
Link to reports and applicable amendments	5.3.1.4 [AV14-PRN1008-01]	5.3.1.4 [AV21-PRN1008-01]	5.3.1.4 [PDV0143]	Module 5.3 study CSRs [PRN1008-001] [PRN1008-004] [PRN1008-006] [PRN1008-008] [PRN1008-010] [PRN1008-011] [PRN1008-015] [PRN1008-018] [PRN1008-020]	Module 5.3 study CSRs [PRN1008-010] [PRN1008-020] [PRN1008-023] [PRN1008-024] [PRN1008-025]	Module 5.3 study CSRs [PRN1008-018] [PRN1008-022]

Synopsis of amendment history	Addendum 01: interference testing with midazolam Addendum 02: updated solution stability and long-term stability Addendum 03: coadmin with esomeprazole Addendum 04, 05: updated whole blood stability with ambient centrifuge Addendum 06: additional solution stability and processed sample stability Addendum 06 (protein binding): method validation for protein binding measurement in human plasma	Addendum 01: additional results of PRN1008 and PRN834 matrix stability and long-term solution stability	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable

a Unbound rilzabrutinib measurement only
b PRN834 measurement only
c For Chinese participants only

表 14 - Bioanalytical method life cycle information of PK assay used to measure rilzabrutinib in urine

	Method Validation #1	Clinical study PRN1008-015
Analyte	rilzabrutinib	rilzabrutinib
Validation type	Full validation	In- study
eCTD reference number	5.3.1.4	Module 5.3
Method ID	DVR0523	DVR0523
Duration of time method is in use	[redacted]	[redacted]
Bioanalytical site	[redacted] US	[redacted] US
Matrix	Human urine	
Platform	liquid chromatography/tandem mass spectrometry (HPLC/MS/MS)	
Format	Validated assay using protein precipitation procedure followed by HPLC/MS/MS analysis	
Stock reference, lot number, expiration date	rilzabrutinib [redacted], [redacted]	rilzabrutinib [redacted], [redacted]
Calibration range from the lower limit of quantitation (LLOQ) to the upper limit of quantitation (ULOQ)	1.00 -1000 ng/mL	
Matrix study population	Normal	Normal
Link to reports and applicable amendments	5.3.1.4 [DVR0523]	Module 5.3 study CSR [PRN1008-015]
Synopsis of amendment history	Not applicable	Not applicable

表 15 - Bioanalytical method life cycle information of PK assay used to measure PRN4400 (thiocyanate) in plasma

	Method Validation #1	Method Validation #2	Clinical study PRN1008-010, PRN1008-020, PRN1008-023, PRN1008-024, PRN1008-025	Clinical study PRN1008-022
Analyte	PRN4400	PRN4400	PRN4400	PRN4400
Validation type	Full validation	Full validation and cross-validation	In-study	In-study
eCTD reference number	5.3.1.4	5.3.1.4	Module 5.3	Module 5.3
Method ID	DVR0529	PDV0143- Thiocyanate	DVR0529	PDV0143- Thiocyanate
Duration of time method is in use	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bioanalytical site	[redacted] US	[redacted]	[redacted] US	[redacted]
Matrix	K_2EDTA Human Plasma			
Platform	liquid chromatography/tandem mass spectrometry (HPLC/MS/MS)			
Format	Validated assay using protein precipitation, derivatization procedure followed by HPLC/MS/MS analysis			
Stock reference, lot number, expiration date	Sodium Thiocyanate: [redacted]	Potassium Thiocyanate: [redacted]	Sodium Thiocyanate: [redacted]	Potassium Thiocyanate: [redacted]

Calibration range from the lower limit of quantitation (LLOQ) to the upper limit of quantitation (ULOQ)			1000-50000 ng/mL	
Matrix study population	Normal	Normal	Normal and diseased	Normal and diseased
Link to reports and applicable amendments	5.3.1.4 [DVR0529]	5.3.1.4 [PDV0143- Thiocyanate]	Module 5.3 study CSRs [PRN1008-010], [PRN1008-020], [PRN1008-023], [PRN1008-024], [PRN1008-025]	Module 5.3 study CSRs [PRN1008-022]
Synopsis of amendment history	Addendum 01: additional selectivity and matrix stability Addendum 02: updated long-term stability	Not applicable	Not applicable	Not applicable

表 16 - Summary method performance of AV14-PRN1008-01

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	5.3.1.4 [AV14-PRN1008-01]: HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of PRN1008 from Human K_2EDTA Plasma		
Method description	Acetonitrile precipitation and HPLC/MS/MS were used to determine the concentration of PRN1008 from human K_2EDTA plasma		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Blank human K_2EDTA plasma was spiked with the PRN1008 working solutions to yield standard concentrations of 0.100, 0.200, 0.600, 4.00, 20.0, 50.0, 90.0 and 100 ng/mL		
Validated assay range	0.1 -100 ng/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	QC samples were prepared in blank plasma at concentrations of 0.100, 0.300, 3.00, 80.0 and 100 ng/mL		
Minimum required dilutions (MRDs)	N/A		
Source and lot of reagents	PRN1008, [redacted], Lot [redacted] PRN1373 (Internal Standard), Principia Biopharma, Lot N/A		
Regression model and weighting	Linear regression with weighting $1/X^2$		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 3-1
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-4.5% to 3.8%	Table 3-1
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	3.9% to 9.1%	Table 3-1
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs (0.100, 0.300, 3.00, 80.0, 100 ng/mL)	-11% to 1.3%	Table 3-2
	Inter-batch %CV	4.9% to 17.3%	Table 3-2
	Total Error (TE)	N/A	N/A
Selectivity & matrix effect	6 lots tested at spiked LQC level (0.3 ng/mL), results acceptable with precision of the MF across six separate lots ≤15%.		Table 3-7

Interference & specificity	No significant interfering peaks were found that eluted at the retention times of PRN1008 or PRN1373 in any of the blank plasma samples analyzed during the validation batches.	Table 3-9, 3-10
Hemolysis effect	The effect of 10% hemolyzed human K_2EDTA plasma on the assay was determined by analyzing quality control samples at 0.300, 3.00, and 80.0 ng/mL, with acceptable bias and CV.	Table 3-4
Lipemic effect	The effect of lipemic human K_2EDTA plasma on the assay was determined by analyzing quality control samples at 0.300, 3.00, and 80.0 ng/mL, with acceptable bias and CV.	Table 3-5
Dilution linearity & hook effect	Acceptable bias and precision with 50x dilution of DQC (1000 ng/mL).	Table 3-3
Bench-top/process stability	Stable for up to five hours on the benchtop at ambient conditions.	Table 3-13
Freeze-Thaw stability	Stable for up to four freeze-thaw cycles.	Table 3-14
Long-term storage	PRN1008 samples stored at -70°C are stable for up to 505 days (547 days for samples >ULOQ) prior to extraction and analysis. PRN1008 samples stored at -20°C are stable for up to 49 days (20 days for samples >ULOQ) prior to extraction and analysis.	Addendum 2, Table 3-5
Parallelism	N/A	N/A
Carry over	Carryover failed for three out of seven analytical batches, indicating study samples should be monitored for carryover	Table 3-12
	Method performance in study PRN1008-001	
Assay passing rate	95.2% (40 of 42 batches)	Table 3-2
Standard curve performance	Cumulative bias range: -3.7% to 2.5% Cumulative precision: ≤9.0% CV	Table 3-5
QC performance	Cumulative bias range: -2.0% to -0.3% Cumulative precision: ≤9.2% CV	Table 3-6
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed for 132 study samples, and 79.5% of the samples met the acceptance criteria.	Table 3-8
Study sample analysis/ stability	Study samples were analyzed within 35 days from collection. PRN1008 samples stored at -70°C are stable for up to 505 days (547 days for samples >ULOQ).	Table 3-1

Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ.	
	Method performance in study PRN1008-004	
Assay passing rate	72.7% (8 of 11 batches)	Table 3-2
Standard curve performance	Cumulative bias range: -4.0% to 1.9% Cumulative precision: ≤11.0% CV	Table 3-5
QC performance	Cumulative bias range: -8.3% to 5.7% Cumulative precision: ≤23.6% CV	Table 3-6
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed for 30 study samples, and 86.7% of the samples met the acceptance criteria.	Table 3-8
Study sample analysis/ stability	Study samples were analyzed within 9 days from collection. PRN1008 samples stored at -70°C are stable for up to 505 days (547 days for samples >ULOQ).	Table 3-1
Standard calibration curve performance during accuracy and precision Runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ.	
	Method performance in study PRN1008-006	
Assay passing rate	90.5% (19 of 21 batches)	Table 3-2
Standard curve performance	Cumulative bias range: -0.6% to 0.2% Cumulative precision: ≤9.2% CV	Table 3-5
QC performance	Cumulative bias range: -2.3% to 1.3% Cumulative precision: ≤13.2% CV	Table 3-6
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed for 63 study samples, and 87.3% of the samples met the acceptance criteria.	Table 3-8
Study sample analysis/ stability	Study samples were analyzed within 28 days from collection. PRN1008 samples stored at -70°C are stable for up to 505 days (547 days for samples >ULOQ).	Table 3-1
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ.	

Method performance in study PRN1008-008		
Assay passing rate	100.0% (16 of 16 batches)	Table 3-2
Standard curve performance	Cumulative bias range: -1.6% to 2.0% Cumulative precision: ≤10.1% CV	Table 3-5
QC performance	Cumulative bias range: -1.5% to 0.0% Cumulative precision: ≤12.7% CV	Table 3-6
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed for 78 study samples, and 89.7% of the samples met the acceptance criteria.	Table 3-8
Study sample analysis/ stability	Study samples were analyzed within 28 days from collection. PRN1008 samples stored at -70°C are stable for up to 505 days (547 days for samples >ULOQ).	Table 3-1
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ.	
Method performance in study PRN1008-010 (Part A)		
Assay passing rate	84.6% (33 of 39 batches)	Table 3-3
Standard curve performance	Cumulative bias range: -2.7% to 3.0% Cumulative precision: ≤7.7% CV	Table 3-11
QC performance	Cumulative bias range: -6.0% to 2.7% Cumulative precision: ≤8.4% CV	Table 3-14
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed for 117 study samples, and 99.1% of the samples met the acceptance criteria.	Table 3-17
Study sample analysis/ stability	Study samples were analyzed within 833 days from collection. Long-term storage at nominal -70 °C for PRN1008 in human K_2EDTA plasma has been validated for up to 505 days (547 days for > ULOQ samples) in AV14-PRN1008-01 and 988 days (654 days for samples > ULOQ) in AV21-PRN1008-01.	Table 3-2
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ.	

Method performance in study PRN1008-010 (Part B)		
Assay passing rate	100.0 % (12 of 12 batches)	Table 3-3
Standard curve performance	Cumulative bias range: -2.1% to 4.0% Cumulative precision: ≤7.8% CV	Table 3-13
QC performance	Cumulative bias range: -1.9% to 4.3% Cumulative precision: ≤7.6% CV	Table 3-16
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed for 27 study samples, and 100% of the samples met the acceptance criteria.	Table 3-12
Study sample analysis/ stability	Study samples were analyzed within 440 days from collection. PRN1008 samples stored at -70°C are stable for up to 505 days (547 days for samples >ULOQ).	Table 3-2
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ.	

Method performance in study PRN1008-011		
Assay passing rate	75.0% (30 of 40 batches)	Table 3-2
Standard curve performance	Cumulative bias range: -1.6% to 2.3% Cumulative precision: ≤7.3% CV	Table 3-10
QC performance	Cumulative bias range: -7.0% to -4.0% Cumulative precision: ≤9.8% CV	Table 3-13
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed for 117 study samples, and 99.1% of the samples met the acceptance criteria.	Table 3-16
Study sample analysis/ stability	Study samples were analyzed within 31 days from collection. PRN1008 samples stored at -70°C are stable for up to 505 days (547 days for samples >ULOQ), and 296 days in presence of Midazolam	Table 3-1
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ.	

Method performance in study PRN1008-015		
Assay passing rate	91.7% (11 of 12 batches)	Table 3-2
Standard curve performance	Cumulative bias range: -3.0% to 2.2% Cumulative precision: ≤7.1% CV	Table 3-6
QC performance	Cumulative bias range: -6.5% to -0.3% Cumulative precision: ≤8.0% CV	Table 3-8
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed for 42 study samples, and 88.1% of the samples met the acceptance criteria.	Table 3-10
Study sample analysis/ stability	Study plasma samples were analyzed within 52 days from collection. PRN1008 samples stored at -70°C are stable for up to 505 days (547 days for samples >ULOQ).	Table 3-1
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ.	

Method performance in study PRN1008-018		
Assay passing rate	86.5% (32 of 37 batches)	Table 3-1
Standard curve performance	Cumulative bias range: -3.2% to 3.5% Cumulative precision: ≤7.1% CV	Table 3-6
QC performance	Cumulative bias range: -12.0% to 5.0% Cumulative precision: ≤8.6% CV	Table 3-7
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed for 63 study samples, and 96.4% of the samples met the acceptance criteria.	Table 3-5
Study sample analysis/ stability	Study samples were analyzed within a period of 832 days, as calculated from sample collection date to the last extraction date. Long-term storage at nominal -70 °C for PRN1008 in human K_2EDTA plasma has been validated for up to 505 days (547 days for > ULOQ samples) in AV14-PRN1008-01 and 988 days (654 days for samples > ULOQ) in AV21-PRN1008-01.	Table 2-1
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ.	

Method performance in study PRN1008-020 (for unbound Rilzabrutinib measurement only)		
Assay passing rate	100.0% (5 of 5 batches)	Table 3-2
Standard curve performance	Cumulative bias range: -4.6% to 1.8% Cumulative precision: ≤9.8% CV	Table 3-14
QC performance	Cumulative bias range: -6.7% to -2.1% Cumulative precision: ≤8.4% CV	Table 3-18
Method reproducibility	ISR was not performed.	
Study sample analysis/ stability	Study plasma samples were analyzed within 52 days from collection. PRN1008 samples stored at -70°C are stable for up to 505 days (547 days for samples >ULOQ).	Table 3-1
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ.	

表 17 - Summary method performance for AV21-PRN1008-01

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	5.3.1.4 [AV21-PRN1008-01]: HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of PRN1008 and PRN834 from Human Plasma
Method description	Acetonitrile precipitation and HPLC/MS/MS were used to determine the concentration of PRN1008 and PRN834 in human K_2EDTA plasma.
Materials used for standard calibration curve and concentration	Blank human K_2EDTA plasma was spiked with the working solutions to yield standard concentrations of 0.100, 0.200, 0.600, 4.00, 20.0, 50.0, 90.0 and 100 ng/mL for PRN1008 and PRN834.
Validated assay range	0.1 -100 ng/mL
Material used for quality controls (QCs) and concentration	QC samples were prepared in blank plasma at concentrations of 0.100, 0.300, 3.00, 80.0 and 100 ng/mL for PRN1008 and PRN834.
Minimum required dilutions (MRDs)	N/A
Source and lot of reagents	PRN1008, [redacted], Lot [redacted] PRN834, [redacted], Lot [redacted], [redacted] PRN1373 (Internal Standard), Principia Biopharma, Lot [redacted] PRN1374 (Internal Standard), Principia Biopharma, Lot [redacted]
Regression model and weighting	Linear regression with weighting $1/X^2$

Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 3-1
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	PRN1008: -2.3% to 2.5% PRN834: -4.8% to 5.2%	Table 3-1 Table 3-2
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	PRN1008: 4.1% to 7.2% PRN834: 3.7% to 6.3%	Table 3-1 Table 3-2

Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs (0.100, 0.300, 3.00, 80.0, 100 ng/mL)	PRN1008: -8.2% to 0.3% PRN834: -4.4% to 3.0%	Table 3-3 Table 3-4
	Inter-batch %CV	PRN1008: 5.8% to 9.6% PRN834: 3.7% to 13.4%	Table 3-3 Table 3-4
	Total Error (TE)	N/A	N/A
Selectivity & matrix effect	For the multi-analyte selectivity experiment, QC samples were tested at n=6 at the LQC, MQC, and HQC levels, For PRN1008, the %bias for all multi-analyte selectivity QC levels was within 9.0% and the %CV was within 6.2%. For PRN834, the % bias for all multi-analyte selectivity QC levels was within 5.1% and the % CV was within 11.4%		Table 3-27 Table 3-28
	6 lots tested at spiked LQC and HQC level for matrix effect, results acceptable for PRN1008 and PRN834 with %bias and %CV ≤15%.		Table 3-17, 3-18 Table 3-19, 3-20
Interference & specificity	no significant interfering peaks were found that eluted at the retention times of PRN1008 and PRN1373 or PRN834 and PRN1374 in any of the blank plasma samples analyzed during the validation batches.		Table 3-23, 3-24
	Interference of the quinidine (10.0 µg/mL) was evaluated. For PRN1008 in the presence of quinidine, the intrabatch % bias was within 8.7% and the % CV was within 12.3%; For PRN834 in the presence of quinidine, the intrabatch % bias was within 6.7% and the % CV was within 10.5%.		Table 5-1, 5-2
Hemolysis effect	The effect of 10% hemolyzed human K_2EDTA plasma on the assay was determined by analyzing quality control samples at 0.300, 3.00, and 80.0 ng/mL, with acceptable bias and CV.		Table 3-13, 3-14
Lipemic effect	The effect of lipemic human K_2EDTA plasma on the assay was determined by analyzing quality control samples at 0.300, 3.00, and 80.0 ng/mL, with acceptable bias and CV.		Table 3-15, 3-16
Dilution linearity & hook effect	Acceptable bias and precision for both PRN1008 and PRN834 with 51x dilution of DQC (1000 ng/mL); 26x dilution of DQC (500 ng/mL).		Table 3-9, 3-10 Table 3-11, 3-12
Bench-top/process stability	The stability of PRN1008 and PRN834 in human plasma samples was demonstrated for up to 4.3 hours and 6.0 hours respectively on the benchtop at ambient conditions.		Table 3-33, 3-34
Freeze-Thaw stability	The stability of PRN1008 in human plasma was demonstrated for up to 7 F/T cycles (3 F/T cycles for samples >ULOQ) at nominal -70 °C. The stability of PRN834 in human plasma was demonstrated for up to 7 F/T cycles (8 cycles for samples >ULOQ) at nominal -70 °C.		Table 3-35, 3-36, 3-37, 3-38, 3-39

Long-term storage	PRN1008 samples stored at -20 °C are stable for up to 7 days and PRN834 samples are stable for up to 21 days prior to extraction and analysis. PRN1008 samples stored at -70°C are stable for up to 988 days (654 days for samples > ULOQ) prior to extraction and analysis. PRN834 samples stored at -70 °C are stable for up to 988 days prior to extraction and analysis.	Addendum 1, Table 3-9
Parallelism	N/A	N/A
Carry over	For PRN1008 and PRN834, carryover was acceptable by using a 1:1 water:methanol rinse (H_2O:MeOH) and using a 1:1 water:acetonitrile + 1% formic acid rinse (H_2O:ACN + 1% FA).	Table 3-29, 3-30
	Method performance in study PRN1008-020	
Assay passing rate	PRN1008: 100.0% (14 of 14 batches) PRN834: 100.0% (9 of 9 batches)	Table 3-2 Table 3-3
Standard curve performance	PRN1008: Cumulative bias range: -2.8% to 2.5% Cumulative precision: ≤8.6% CV PRN834: Cumulative bias range: -5.4% to 4.2% Cumulative precision: ≤7.8% CV	Table 3-13 Table 3-15
QC performance	PRN1008: Cumulative bias range: -8.5% to 4.8% Cumulative precision: ≤9.9% CV PRN834: Cumulative bias range: -5.9% to 4.% Cumulative precision: ≤11.2% CV	Table 3-17 Table 3-19
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed for 50 study samples, the results show that 48 of 50 (96.0%) PRN1008 ISR samples and 49 of 50 (98.0%) PRN834 ISR samples met the acceptance criteria.	Table 3-21, 3-22
Study sample analysis/ stability	Study samples were analyzed within 17 days from collection. PRN1008 samples stored at -70°C are stable for up to 988 days (654 days for samples > ULOQ). PRN834 samples stored at -70 °C are stable for up to 988 days.	Table 3-1

Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ.	
Method performance in study PRN1008-023		
Assay passing rate	PRN1008: 100.0% (20 of 20 batches)	Table 3-2
	PRN834: 100.0% (20 of 20 batches)	Table 3-3
Standard curve performance	PRN1008: Cumulative bias range: -1.3% to 1.2% Cumulative precision: ≤7.3% CV	Table 3-11
	PRN834: Cumulative bias range: -3.2% to 2.3% Cumulative precision: ≤7.4% CV	Table 3-12
QC performance	PRN1008: Cumulative bias range: -10.3% to 6.3% Cumulative precision: ≤41.4% CV (Value outside of acceptance criteria but included in summary statistics)	Table 3-14
	PRN834: Cumulative bias range: -1.0% to 7.3% Cumulative precision: ≤31.4% CV (Value outside of acceptance criteria but included in summary statistics)	Table 3-15
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed for 119 study samples, the results show that 117 of 118 (99.2%) PRN1008 ISR samples and 115 of 119 (96.6%) PRN834 ISR samples met the acceptance criteria.	Table 3-17, 3-18
Study sample analysis/ stability	Study samples were analyzed within 78 days from collection. PRN1008 samples stored at -70°C are stable for up to 988 days (654 days for samples > ULOQ). PRN834 samples stored at -70 °C are stable for up to 988 days.	Table 3-1
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ.	

Method performance in study PRN1008-024		
Assay passing rate	PRN1008: 85.0% (17 of 20 batches) PRN834: 100.0% (18 of 18 batches)	Table 3-2 Table 3-3
Standard curve performance	PRN1008: Cumulative bias range: -2.6% to 2.8% Cumulative precision: ≤7.4% CV PRN834: Cumulative bias range: -9.4% to 6.2% Cumulative precision: ≤8.2% CV	Table 3-13 Table 3-14
QC performance	PRN1008: Cumulative bias range: -4.0% to 2.7% Cumulative precision: ≤13.6% CV PRN834: Cumulative bias range: -5.1% to 6.7% Cumulative precision: ≤8.3% CV	Table 3-17 Table 3-18
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed for 87 study samples, the results show that 79 (90.8%) PRN1008 ISR samples and 70 (80.5%) PRN834 ISR samples met the acceptance criteria.	Table 3-21
Study sample analysis/ stability	Study samples were analyzed within 13 days from receipt. PRN1008 samples stored at -70°C are stable for up to 988 days (654 days for samples > ULOQ). PRN834 samples stored at -70 °C are stable for up to 988 days.	Table 3-1
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ.	

Method performance in study PRN1008-025		
Assay passing rate	PRN1008: 91.7% (22 of 24 batches) PRN834: 95.7% (22 of 23 batches)	Table 3-2 Table 3-3
Standard curve performance	PRN1008: Cumulative bias range: -3.2% to 3.5% Cumulative precision: ≤8.0% CV PRN834: Cumulative bias range: -9.0% to 3.0% Cumulative precision: ≤6.3% CV	Table 3-10 Table 3-11
QC performance	PRN1008: Cumulative bias range: -2.7% to 3.3% Cumulative precision: ≤9.1% CV PRN834: Cumulative bias range: -1.6% to 7.9% Cumulative precision: ≤8.5% CV	Table 3-13 Table 3-14
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed for 119 study samples, the results show that 115 of 119 (96.6%) PRN1008 ISR samples and 112 of 119 (94.1%) PRN834 ISR samples met the acceptance criteria.	Table 3-16, 3-17
Study sample analysis/ stability	Study samples were analyzed within 48 days from collection. PRN1008 samples stored at -70°C are stable for up to 988 days (654 days for samples > ULOQ). PRN834 samples stored at -70 °C are stable for up to 988 days.	Table 3-1
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ.	

Method performance in study PRN1008-010 (Part A, for PRN834 only)		
Assay passing rate	100.0% (10 of 10 batches)	Table 3-5
Standard curve performance	Cumulative bias range: -5.2% to 4.0% Cumulative precision: ≤6.9% CV	Table 3-13
QC performance	Cumulative bias range: 1.7% to 7.3% Cumulative precision: ≤6.8% CV	Table 3-16
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was not performed for PRN834	
Study sample analysis/ stability	Study samples were analyzed within 910 days from collection. PRN834 samples stored at -70 °C are stable for up to 988 days.	Table 3-2
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ.	

Method performance in study PRN1008-010 (Part B, for PRN834 only)		
Assay passing rate	100.0 % (4 of 4 batches)	Table 3-5
Standard curve performance	Cumulative bias range: -3.5% to 5.0% Cumulative precision: ≤5.6% CV	Table 3-15
QC performance	Cumulative bias range: --0.8% to 1.7% Cumulative precision: ≤7.3% CV	Table 3-18
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was not performed for PRN834.	
Study sample analysis/ stability	Study samples were analyzed within 326 days from collection. PRN834 samples stored at -70 °C are stable for up to 988 days.	Table 3-1
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ.	

表 18 - Summary method performance for DVR0523

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	5.3.1.4 [DVR0523]: HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of PRN1008 from Human Urine		
Method description	Acetonitrile precipitation and HPLC/MS/MS were used to determine the concentration of PRN1008 in protein fortified and acidified human urine.		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Blank human urine was spiked on the day of analysis with the PRN1008 working solutions to yield standard concentrations of 1.00, 2.00, 10.0, 40.0, 100, 500, 900, and 1000 ng/mL.		
Validated assay range	1.00-1000 ng/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	QC samples were prepared in human urine at concentrations of 3.00, 30.0 and 800 ng/mL for PRN1008.		
Minimum required dilutions (MRDs)	N/A		
Source and lot of reagents	PRN1008, [redacted], Lot [redacted] PRN1373 (Internal Standard), Principia Biopharma, Lot [redacted]		
Regression model and weighting	Linear regression with weighting $1/X^2$		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 3-1
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-6.4% to 6.0%	Table 3-1
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	3.2% to 7.8%	Table 3-1
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs (1.00, 3.00, 30.0, 800, 1000 ng/mL)	-4.9% to 4.7%	Table 3-3
	Inter-batch %CV	3.0% to 10.2%	Table 3-3
	Total Error (TE)	N/A	N/A
Selectivity & matrix effect	Matrix effects were evaluated by analyzing n = 3 replicates of LQC and HQCs each prepared in 6 different lots of commercially available human urine. For PRN1008, the %bias was within 11.6% and the %CV was within 5.3%.		Table 3-6

Interference & specificity	no significant interfering peaks were found that eluted at the retention times of PRN1008 and PRN1373 in any of the blank urine samples analyzed during the validation batches.	Table 3-9
Hemolysis effect	N/A	N/A
Lipemic effect	N/A	N/A
Dilution linearity & hook effect	Acceptable bias and precision with 51x dilution of DQC (10000 ng/mL); the % bias was -3.3% and the % CV was 4.1%.	Table 3-4
Bench-top/process stability	Stable for up to 6.3 hours on the benchtop at ambient conditions.	Table 3-12
Freeze-Thaw stability	Stable for up to 4 freeze-thaw cycles.	Table 3-14
Long-term storage	PRN1008 samples stored at -70°C are stable for up to 65 days prior to extraction and analysis.	Table 3-15, 3-16
Parallelism	N/A	N/A
Carry over	For PRN1008, carryover was acceptable.	Table 3-11
	Method performance in study PRN1008-015	
Assay passing rate	100.0% (23 of 23 batches)	Table 3-2
Standard curve performance	Cumulative bias range: -4.1% to 5.0% Cumulative precision: ≤7.8% CV	Table 3-7
QC performance	Cumulative bias range: -2.1% to 1.7% Cumulative precision: ≤5.4% CV	Table 3-9
Method reproducibility	N/A	N/A
Study sample analysis/ stability	Study urine samples were analyzed within 25 days from collection. Long term stability for PRN1008 in human urine has been validated for up to 65 days at -70°C	Table 3-1
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ.	

表 19 - Summary method performance for DVR0529

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	5.3.1.4 [DVR0529]: HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of Thiocyanate (SCN) from Human Plasma		
Method description	Acetonitrile precipitation, derivatization with bromobimane and HPLC/MS/MS were used to determine the concentration of SCN in human K_2EDTA plasma.		
Materials used for standard calibration curve and concentration	5x phosphate buffered saline (PBS) fortified with 2% BSA was spiked with the working solutions to yield standard concentrations of 1000, 2000, 5000, 15000, 25000, 35000, 45000, and 50000 ng/mL.		
Validated assay range	1000-50000 ng/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	QC samples were prepared by spiking surrogate matrix with QC working solutions to yield concentrations of 3000, 11000, and 40000 ng/mL.		
Minimum required dilutions (MRDs)	N/A		
Source and lot of reagents	Sodium Thiocyanate, [redacted], Lot [redacted] Potassium Thiocyanate $^{13}C^{15}N$, [redacted], Lot [redacted]		
Regression model and weighting	Quadratic 1/x regression		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 3-1
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-5.1% to 4.4%	Table 3-1
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	2.1% to 5.3%	Table 3-1
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs (1000, 3000, 11000, 40000, 50000 ng/mL)	-10.3% to 1.7%	Table 3-2
	Inter-batch %CV	4.2% to 7.1%	Table 3-2
	Total Error (TE)	N/A	N/A
Selectivity & matrix effect	Matrix effects were evaluated by analyzing n = 3 replicates of MQC and HQCs each prepared in 6 different lots of commercially available human plasma and quantified against a calibration curve prepared in PBS fortified with BSA. Results were acceptable.		Table 3-10, 3-11, 3-12, 3-13

Interference & specificity	No significant interfering peaks were found that eluted at the retention times of SCN and $SCN^{13}C^{15}N$ in any of the blank plasma samples analyzed during the validation batches.	Table 3-17
Hemolysis effect	The effect of hemolyzed human plasma on the assay was determined by analyzing the QC samples at 11000 and 40000 ng/mL. Study samples that appear to be ≥2.5% hemolyzed should be flagged.	Table 3-6, 3-7,3-8
Lipemic effect	The effect of lipemic human plasma on the assay was determined by analyzing the QC samples at 11000 and 40000 ng/mL, with acceptable bias and CV	Table 3-9
Dilution linearity & hook effect	Acceptable bias and precision with 51x dilution of DQC (200000 ng/mL).	Table 3-5
Bench-top/process stability	Stable for up to 6.3 hours on the benchtop at ambient conditions.	Table 3-19
Freeze-Thaw stability	Stable for up to 4 freeze-thaw cycles	Table 3-20
Long-term storage	SCN samples stored at -70°C are stable for up to 974 days prior to extraction and analysis.	Addendum 2, Table 3-6
Parallelism	N/A	N/A
Carry over	For SCN, carryover was acceptable.	Table 3-18
	Method performance in study PRN1008-010 (Part A)	
Assay passing rate	100.0% (5 of 5 batches)	Table 3-4
Standard curve performance	Cumulative bias range: -2.0% to 3.8% Cumulative precision: ≤8.3% CV	Table 3-12
QC performance	Cumulative bias range: -7.3% to 3.7% Cumulative precision: ≤5.1% CV	Table 3-15
Method reproducibility	N/A	N/A
Study sample analysis/ stability	Study samples were analyzed within 819 days from collection. SCN samples stored at -70°C are stable for up to 974 days.	Table 3-1
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ.	

Method performance in study PRN1008-010 (Part B)		
Assay passing rate	66.7% (4 of 6 batches)	Table 3-4
Standard curve performance	Cumulative bias range: -7.4% to 7.0% Cumulative precision: ≤6.8% CV	Table 3-14
QC performance	Cumulative bias range: -2.3% to 2.7% Cumulative precision: ≤9.1% CV	Table 3-17
Method reproducibility	N/A	N/A
Study sample analysis/ stability	Study samples were analyzed within 596 days from collection. SCN samples stored at -70°C are stable for up to 974 days.	Table 3-1
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ.	
Method performance in study PRN1008-020		
Assay passing rate	100.0% (2 of 2 batches)	Table 3-4
Standard curve performance	Cumulative bias range: -6.4% to 7.2% Cumulative precision: ≤5.4% CV	Table 3-16
QC performance	Cumulative bias range: 0.0% to 12.0% Cumulative precision: ≤6.5% CV	Table 3-20
Method reproducibility	N/A	N/A
Study sample analysis/ stability	Study samples were analyzed within 4 days from collection. SCN samples stored at -70 °C are stable for up to 974 days.	Table 3-1
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ.	

Method performance in study PRN1008-023		
Assay passing rate	100.0% (18 of 18 batches)	Table 3-4
Standard curve performance	Cumulative bias range: -4.7% to 6.4% Cumulative precision: ≤6.3% CV	Table 3-13
QC performance	Cumulative bias range: -4.0% to 4.7% Cumulative precision: ≤5.8% CV	Table 3-16
Method reproducibility	N/A	N/A
Study sample analysis/ stability	Study samples were analyzed within 91 days from collection. SCN samples stored at -70°C are stable for up to 974 days.	Table 3-1
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ.	
Method performance in study PRN1008-024		
Assay passing rate	100.0% (15 of 15 batches)	Table 3-4
Standard curve performance	Cumulative bias range: -5.5% to 5.4% Cumulative precision: ≤4.8% CV	Table 3-15
QC performance	Cumulative bias range: -4.8% to 2.3% Cumulative precision: ≤3.1% CV	Table 3-19
Method reproducibility	N/A	N/A
Study sample analysis/ stability	Study samples were analyzed within 26 days from collection. SCN samples stored at -70°C are stable for up to 974 days.	Table 3-1
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ.	

Method performance in study PRN1008-025		
Assay passing rate	90.0% (9 of 10 batches)	Table 3-4
Standard curve performance	Cumulative bias range: -6.0% to 7.6% Cumulative precision: ≤6.0% CV	Table 3-12
QC performance	Cumulative bias range: -1.8% to 4.5% Cumulative precision: ≤5.1% CV	Table 3-15
Method reproducibility	N/A	N/A
Study sample analysis/ stability	Study samples were analyzed within 31 days from collection. SCN samples stored at -70°C are stable for up to 974 days.	Table 3-1
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ.	

表 20 - Summary method performance for PDV0143

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	5.3.1.4 [PDV0143]: Validation of an LC-MS/MS method for the determination of PRN1008 and PRN834 in human plasma (K_2EDTA)
Method description	Acetonitrile precipitation and HPLC/MS/MS were used to determine the concentration of PRN1008 and PRN834 in human K_2EDTA plasma.
Materials used for standard calibration curve and concentration	Blank human K_2EDTA plasma was spiked with the working solutions to yield standard concentrations of 0.100, 0.200, 1.00, 5.00, 25.0, 50.0, 80.0 and 100 ng/mL for PRN1008 and PRN834.
Validated assay range	0.1-100 ng/mL
Material used for quality controls (QCs) and concentration	QC samples were prepared in blank plasma at concentrations of 0.100, 0.300, 3.00, 40.0 and 75.0 ng/mL for PRN1008 and PRN834.
Minimum required dilutions (MRDs)	N/A
Source and lot of reagents	PRN1008, [redacted], Lot [redacted]; Lot [redacted] PRN834, [redacted], Lot [redacted], Lot [redacted] PRN1373 (Internal Standard), Principia Biopharma Lot No.: [redacted] PRN1374 (Internal Standard), Principia Biopharma, Lot [redacted]
Regression model and weighting	Linear regression with weighting $1/X^2$

Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 7
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	PRN1008: -1.5% to 1.4% PRN834: -1.5% 1.0%	Table 7
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	PRN1008: 2.4% to 6.9% PRN834: 3.0% to 6.0%	Table 7
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs (0.100, 0.300, 3.00, 40.0, 75.0 ng/mL)	PRN1008: -8.2% to 0.3% PRN834: 0.5% to 4.0%	Table 8

	Inter-batch %CV	PRN1008: 2.9% to 8.9% PRN834: 2.3% to 4.8%	Table 8
	Total Error (TE)	N/A	N/A
Selectivity & matrix effect	Mean matrix effect of PRN1008: HQC:1.03, LQC: 0.99. Mean matrix effect of PRN834: HQC: 0.98, LQC: 1.02. All six lots of matrix passed. Matrix effect at LLOQ met the acceptance criteria.		Table 5
Interference & specificity	Interference of endogenous compound in blank matrix: All 6 individual lots of blank matrix passed. No interference peak was found in QC0 and ULOQ without IS samples for PRN1008 and PRN834. There was interference from PRN1008, PRN1008 and SCN to PRN834. There was no interference from SCN to PRN834. There was no interference from PRN834, SCN, PRN834 and SCN to PRN1008.		Table 4, 11
Hemolysis effect	Matrix effect of hemolyzed plasma samples met the acceptance criteria for PRN1008 and PRN834.		Table 5-1
Lipemic effect	Matrix effect of hyperlipidaemic plasma samples met the acceptance criteria for PRN1008 and PRN834.		Table 5-2
Dilution linearity & hook effect	DQC concentration: 600 ng/mL, Dilution factor: 1/20		Table 12
Bench-top/process stability	PRN1008: Stable for 24 hours in human plasma samples stored in wet ice Stable for 2 hours in human whole blood stored in wet ice exposed to white light (set at 4 °C at 2000 x g for 10 mins) Stable for 2 hours in human whole blood stored in wet ice and at RT exposed to white light (set at 4°C at 1500 x g for 10 mins) PRN834: Stable for 24 hours in human plasma samples stored in wet ice Stable for 2 hours in human whole blood stored in wet ice and at RT exposed to white light (set at 4°C at 2000 x g for 10 mins) Stable for 2 hours in human whole blood stored in wet ice and at RT exposed to white light (set at 4°C at 1500 x g for 10 mins)		Table 20 Table 22

Freeze-Thaw stability	PRN1008: Stable for 3 freeze-thaw cycles in human plasma samples stored at -20°C Stable for 5 freeze-thaw cycles in human plasma samples stored at -70°C PRN834: Stable for 5 freeze-thaw cycles in human plasma samples stored at -20°C and -70°C	Table 18
Long-term storage	PRN1008: Stable for 32 days in human plasma samples stored at -20°C; Stable for 89 days in human plasma samples stored at -70°C Stable for 8 days in presence of SCN in human plasma samples stored at -20°C; Stable for 89 days in presence of SCN in human plasma samples stored at -70°C PRN834: Stable for 89 days in human plasma samples stored at -20°C and -70°C Stable for 32 days in presence of SCN in human plasma samples stored at -20°C; Stable for 89 days in presence of SCN in human plasma samples stored at -70°C	Table 21
Parallelism	N/A	N/A
Carry over	PRN1008: ≤19.1%; d5-PRN1008: ≤0.2%	Table 3
Method performance in study PRN1008-018 (Chinese participants only)		
Assay passing rate	PRN1008: 100.0% (9 of 9 batches) PRN834: 100.0% (9 of 9 batches)	Table 1
Standard curve performance	PRN1008: Cumulative bias range: -0.8% to 0.6% Cumulative precision: ≤4.2% CV PRN834: Cumulative bias range: -1.0% to 1.0% Cumulative precision: ≤3.5% CV	Table 5

QC performance	PRN1008: Cumulative bias range: -0.3% to 4.7% Cumulative precision: ≤6.4% CV PRN834: Cumulative bias range: -0.3% to 4.7% Cumulative precision: ≤2.2% CV	Table 6
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed for 21 study samples, and 100% of the samples met the acceptance criteria.	Table 8
Study sample analysis/ stability	Study samples storage time is 545 days from collection date ([redacted]) to analysis completion date ([redacted]). PRN1008 samples stored at -70°C are stable for up to 988 days (654 days for samples > ULOQ) prior to extraction and analysis. PRN834 samples stored at -70 °C are stable for up to 988 days prior to extraction and analysis.	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs		
	Method performance in study PRN1008-022	
Assay passing rate	PRN1008 and PRN834: 100% (5 of 5 batches)	Table 1
Standard curve performance	PRN1008: Cumulative bias range: -1.1% to 1.2% Cumulative precision: ≤8.6% CV PRN834: Cumulative bias range: -0.9% to 1.0% Cumulative precision: ≤5.9% CV	Table 6
QC performance	PRN1008: Cumulative bias range: 2.3% to 5.9% Cumulative precision: ≤8.3% CV PRN834: Cumulative bias range: 1.7% to 5.5% Cumulative precision: ≤6.3% CV	Table 7

Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed for 26 study samples, and 100% of the samples met the acceptance criteria.	Table 10
Study sample analysis/ stability	Study samples storage time is 20 days from collection date ([redacted] to analysis completion date ([redacted]). PRN1008 samples stored at -70°C are stable for up to 988 days (654 days for samples > ULOQ) prior to extraction and analysis. PRN834 samples stored at -70 °C are stable for up to 988 days prior to extraction and analysis.	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ.	

表 21 - Summary method performance for PDV0143- Thiocyanate

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	5.3.1.4 [PDV0143- Thiocyanate]: Validation of an LC-MS/MS method for the determination of Thiocyanate (SCN) in human plasma (K_2EDTA)		
Method description	Acetonitrile precipitation, derivatization with bromobimane and HPLC/MS/MS were used to determine the concentration of SCN in human K_2EDTA plasma.		
Materials used for standard calibration curve and concentration	5x phosphate buffered saline (PBS) fortified with 2% BSA was spiked with the working solutions to yield standard concentrations of 1000, 2000, 5000, 15000, 25000, 35000, 45000 and 50000 ng/mL.		
Validated assay range	1000 -50000 ng/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	QC samples were prepared by spiking surrogate matrix with QC working solutions to yield concentrations of 1000, 3000, 22300 (for Run 1 to 13) & 21200 (for Run 14, 15), 39800 (for Run 1 to 13) & 38700 (for Run 14, 15) ng/mL. DQC: 302000 ng/mL		
Minimum required dilutions (MRDs)	N/A		
Source and lot of reagents	Sodium Thiocyanate, [redacted], Lot [redacted] Potassium Thiocyanate $^{13}C^{15}N$, [redacted], Lot [redacted]		
Regression model and weighting	Linear, $y = ax + b$, $1/x^2$		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 7
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-0.9% to 1.4%	Table 7
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	2.6% to 4.3%	Table 7
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs (1000, 3000, 22300 and 39800 ng/mL)	0.8% to 2.0%	Table 8
	Inter-batch %CV	2.7% to 3.9%	Table 8
	Total Error (TE)	N/A	N/A

Selectivity & matrix effect	All six lots of matrix met the acceptance criteria. Selectivity from PRN1008 and PRN834 to thiocyanate met the acceptance criteria	Table 5, 11
Interference & specificity	Interference of endogenous compoud in blank matrix: All 6 individual lots of blank matrix met the acceptance criteria.	Table 4
Hemolysis effect	Matrix effect of hemolyzed plasma samples met the acceptance criteria	Table 5-1
Lipemic effect	Matrix effect of hyperlipidaemic plasma samples met the acceptance criteria	Table 5-2
Dilution linearity & hook effect	DQC concentration: 30200 ng/mL, Dilution factor: 10	Table 12
Bench-top/process stability	Stable for 26 hours at RT in human plasma. Stable for 24 hours at RT in surrogate matrix. Stable for 2 hours in wet ice and at RT under white light in human whole blood (centrifuge at 4°C, 2000 x g for 10 mins). Stable for 2 hours in wet ice and at RT under white light in human whole blood (centrifuge at 4°C, 1500 x g for 10 mins).	Table 19 Table 22
Freeze-Thaw stability	Stable up to 5 cycles at -20°C and -70°C in human plasma.	Table 18
Long-term storage	Stable for 104 days at -20°C and -70°C in human plasma. Stable for 97 days at -20°C and -70°C in human plasma (in presence of PRN1008 and PRN834)	Table 21
Parallelism	N/A	N/A
Carry over	Potassium Thiocyanate: ≤6.2% Potassium Thiocyanate-^{13}C,^{15}N: 0.0%	Table 3
	Method performance in study PRN1008-022	
Assay passing rate	100% (5 of 5 batches)	Table 1
Standard curve performance	Cumulative bias range: -0.9% to 1.5% Cumulative precision: ≤5.2% CV	Table 6
QC performance	Cumulative bias range: -1.7% to 1.6% Cumulative precision: ≤4.8% CV	Table 7
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed for 20 study samples, and 100% of the samples met the acceptance criteria.	Table 10

Study sample analysis/ stability	Study samples storage time is 25 days ([redacted]). SCN samples stored at -70°C are stable for up to 974 days prior to extraction and analysis.
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ.

表 22 - Summary method performance for BMQ0183

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	**SAR444671 _ BMQ0183 _ BTK occupancy determination in PBMCs from participants treated with PRN BTK inhibitor compounds by Ligand Binding Assay (VV-NC-0138459)**	
Method description	Ligand binding assay running on MSD – Quick Plex SQ120 platform Free BTK format: Capture by PRN0299 bound on MSD plates / detection by anti-BTK + anti-mouse sulfotag. Total BTK format: Capture by anti-BTK biotinylated bound on MSD plates / detection by anti-BTK + anti-mouse sulfotag.	
Materials used for standard calibration curve and concentration	BTK Recombinant Human Protein at 0.45mg/mL, [redacted], lot#[redacted]	
Qualified assay range	Calibration range : 0.00, 1.00; 2.00; 3.00 (LLOQ) ; 5.00; 10.0; 30.0; 60.0; 100 ; 200 ; 500 (ULOQ) ; 750 ng/ml	
Material used for quality controls(QCs) and concentration	BTK Recombinant Human Protein prepared in surrogate matrix at 500 ng/mL, 400 ng/mL, 60.0 ng/mL, 5.00 ng/mL and 3.00 ng/mL (VS) and 5, 60, and 400 ng/mL (QCs) BTK Protein from Human PBMC used at 15.0, 14.5, 81.7 and 257 ng/mL (HS_Free) and 271,263, 273 and 287ng/mL (HS_Total)	
Minimum required dilutions (MRDs)	2	
Source and lot of reagents	SAR444671 (PRN1008), Sanofi, lot#[redacted]	
Regression model and weighting	Regression: 4 PL with 1/Y2 weighting	
Validation parameters	**Method qualification summary**	
Standard calibration curve performance during validation study	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ: 8 (plus 4 anchor points)	
	FREE_Cumulative accuracy (%Bias) from LLOQ to ULOQ: -5.64% to 13.94% Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ: 2.54% to 13.94%	Table 4
	TOTAL_Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ: -8.02 % to 12.84% Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ: 2.13% to 5.02%	Table 5

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	SAR444671 _ BMQ0183 _ BTK occupancy determination in PBMCs from participants treated with PRN BTK inhibitor compounds by Ligand Binding Assay (VV-NC-0138459)	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs (VS)	FREE_Cumulative accuracy (%Bias) from LLOQ to ULOQ: -5.20% to 16.67%	Table 6
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ: 1.59% to 4.74%	
	TOTAL_Cumulative accuracy (%Bias) from LLOQ to ULOQ: -8.60% to 14.50%	Table 7
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ: 0.97% to 5.24%	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs (HS)	FREE_Cumulative accuracy (%Bias) from LLOQ to ULOQ: -6.00% to 19.33%	Table 8
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ: 0.33% to 6.17%	
	TOTAL_Cumulative accuracy (%Bias) from LLOQ to ULOQ: -8.60% to 11.50%	Table 9
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ: 0.33% to 4.11%	
Performance of QCs during accuracy and precision runs (VS)	FREE _ Cumulative accuracy (%bias) in 5 validation samples: -8.50% to 2.40%	Tabular summary _Core validation
	Total variation %CV: 6.98% to 15.93%	
	Total Error (TE): 7.98% to 17.60%	
	TOTAL _ Cumulative accuracy (%bias) in 5 validation samples: -12.80% to 3.00%	Tabular summary _Core validation
	Total variation %CV: 5.27% to 14.73%	
	Total Error (TE): 11.77% to 23.73%	
Performance of QCs during accuracy and precision runs (HS)	FREE _ Cumulative accuracy (%bias) in 4 human samples: Not calculated	Tabular summary _Core validation
	Total variation %CV: 7.03% to 18.23%	
	Total Error (TE): Not calculated	
	TOTAL _ Cumulative accuracy (inter-run %bias) in 4 human samples: Not calculated	Tabular summary _Core validation
	Total variation %CV: 5.86% to 9.13%	
	Total Error (TE): Not calculated	

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	**SAR444671 _ BMQ0183 _ BTK occupancy determination in PBMCs from participants treated with PRN BTK inhibitor compounds by Ligand Binding Assay (VV-NC-0138459)**
Selectivity & matrix effect	Spiking BTK into the sample to identify its level in the presence of non-specific matrix components was not within the scope of this assay, as described in the CoU (VV-NC-0138328)
Dilution linearity	Two individuals with the highest observable concentrations of free BTK 395ng/mL and 332ng/mL were diluted 1:2,1:4 and 1:10 Free BTK assay: bias within 20% up to a dilution of 1:4 Two individuals with the highest observable concentrations of Total BTK 282ng/mL and 230ng/mL were diluted 1:2,1:4 and 1:10 Total BTK assay: bias exceeds 20% after first 1:2 tested dilution
Short-Term stability	ongoing
Freeze-Thaw stability	ongoing
Long-term storage	ongoing

表 23 - Summary of method modifications and cross-validation results

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	**5.3.1.4 [AV22-PRN1008-02]: HPLC/MS/MS Assay Cross Validation Between TM14-282 (PRN1008) and TM21-645 (PRN1008 and PRN834)**		
Changes in method	Instrument change, from API4000 to API5500 Analyte change from PRN1008 to PRN1008 and PRN834		
New validated assay range if any	N/A		
Validation parameters	**Cross-validation performance**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-7.6 to 4.3%	Table 3-1
	Cumulative precision (% CV) from LLOQ to ULOQ	≤10.5%	
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in LQC, MQC, and HQC	-7.6 to 7.3%	Table 3-2
	Inter-batch % CV	≤7.3%	
	Percent TE	N/A	
Cross-validation	One set of QCs (n=6) were prepared at the LQC, MQC, and HQC levels and qualified using TM14-282 and TM21-645. The cross-validation QCs met acceptance criteria with a % bias of 11.4% and a % CV of 10.8%.		Table 3-4
List other parameters	N/A		
Bioanalytical method validation report name and hyperlink	**5.3.1.4 [PDV0143]: Validation of an LC-MS/MS method for the determination of PRN1008 and PRN834 in human plasma (K_2EDTA)**		
Changes in method	Instrument change, from API5500 to API6500		
New validated assay range if any	N/A		
Validation parameters	**Cross-validation performance**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and	Cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	PRN1008: -1.5% to 1.4% PRN834: -1.5% to 1.0%	Table 7

precision runs	Cumulative precision (% CV) from LLOQ to ULOQ	PRN1008: 2.4% to 6.9% PRN834: 3.0% to 6.0%	
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in LQC, MQC, and HQC	PRN1008: -8.2% to 0.3% PRN834: 0.5% to 4.0%	Table 8
	Inter-batch % CV	PRN1008: 2.9% to 8.9% PRN834: 2.3% to 4.8%	
	Percent TE	N/A	
Cross-validation	One set of QCs (n=6) prepared at the LQC, MQC, and HQC levels and 30 incurred samples from reference lab were measured. The cross-validation data met acceptance criteria.		Table 24
List other parameters	N/A		

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	**5.3.1.4 [PDV0143- Thiocyanate]: Validation of an LC-MS/MS method for the determination of Thiocyanate (SCN) in human plasma (K_2EDTA)**		
Changes in method	Instrument change, from API5500 to API6500		
New validated assay range if any	N/A		
Validation parameters	**Cross-validation performance**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-0.9% to 1.4%	Table 7
	Cumulative precision (% CV) from LLOQ to ULOQ	2.6% to 4.3%	
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in LQC, MQC, and HQC	0.8% to 2.0%	Table 8
	Inter-batch % CV	2.7% to 3.9%	
	Percent TE	N/A	
Cross-validation	One set of QCs (n=6) prepared at the LQC, MQC, and HQC levels and 30 incurred samples from reference lab were measured. The cross-validation data met acceptance criteria.		Table 25
List other parameters	N/A		

サノフィ株式会社

リルザブルチニブ

CTD 第二部－臨床概要

2.7.2 臨床薬理の概要（ITP）

Total number of pages: 119

目　　次

2.7.2 臨床薬理の概要（ITP） **1**

目　　次 **2**

表　目　次 **7**

図　目　次 **9**

略号と用語の定義 **10**

1　　背景及び概観 **14**

1.1　背景 14

1.2　概観及び評価方法 15

1.2.1　臨床薬理プログラムの概要 15

1.2.2　生体試料分析法 21

1.2.3　ノンコンパートメント解析及び母集団薬物動態解析 21

1.2.4　生理学的薬物速度論（PBPK）モデリング 21

1.2.5　薬力学解析 21

1.2.6　薬物動態／薬力学解析 22

1.2.7　用法及び用量の選択 22

2　　個々の試験結果の要約 **24**

2.1　臨床薬理試験に関連する分析法 24

2.2　In vitro 試験 24

2.2.1　血漿タンパク結合及び血球移行 24

2.2.1.1　血漿タンパク結合（DVR0093） 24

2.2.1.2　血漿及び肝ミクロソーム画分中でのタンパク結合（LPR1199） 25

2.2.1.3　血球移行性（DVR0083） 25

2.2.1.4　血漿中での安定性（DVR0092） 26

2.2.2　トランスポーターを介した輸送 26

2.2.2.1　Caco-2 細胞での経細胞輸送（DVR0501） 26

2.2.2.2 P-gp を介した輸送（DVR0091） 27
2.2.2.3 P-gp 又は BCRP を介した輸送（TRS0024） 27
2.2.2.4 P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3 又は BSEP を介した輸送（DVR0158） 28
2.2.2.5 初代培養凍結ヒト肝細胞への取込み（HUA0036） 29
2.2.3 代謝安定性及び代謝機序の解明 30
2.2.3.1 ヒト肝細胞での代謝安定性（DVR0086） 30
2.2.3.2 肝 S9 画分での代謝物の同定（DVR0088） 30
2.2.3.3 プールドヒト肝ミクロソームでの代謝安定性（DVR0089） 30
2.2.3.4 肝 S9 画分での代謝安定性（DVR0096） 31
2.2.3.5 ヒト肝、肺及び消化管 S9 画分、並びにヒト腸内細菌叢での代謝安定性及び代謝プロファイル（DVR0105） 31
2.2.3.6 代謝に関与するシトクロム P450 分子種の同定（DVR0108） 32
2.2.3.7 初代培養凍結ヒト肝細胞を用いた in vitro での固有クリアランスの算出及びシトクロム P450 分子種の寄与率の推定（MIH0984） 32
2.2.4 シトクロム P450 の阻害及び誘導 33
2.2.4.1 各種シトクロム P450 分子種に対する阻害（DVR0085） 33
2.2.4.2 CYP2C19 及び CYP3A4 に対する阻害（DVR0500） 34
2.2.4.3 ヒト肝ミクロソームでの各種シトクロム P450 分子種に対する阻害（ICH0140） 34
2.2.4.4 初代培養凍結ヒト肝細胞における CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導（DVR0084） 35
2.2.4.5 ヒト肝細胞におけるシトクロム P450 分子種に対する誘導能（IHH0096） 35
2.2.5 トランスポーター阻害 36
2.2.5.1 ヒト BCRP、P-gp、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3 及び BSEP に対する阻害（DVR0157） 36
2.2.5.2 ヒト取込みトランスポーターOATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K 並びに排出トランスポーターBSEP 及び BCRP に対する阻害（TRI0053） 36
2.3 健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験 37
2.3.1 ヒト初回投与試験（PRN1008-001） 37
2.3.2 健康男性被験者を対象としたマスバランス試験（PRN1008-015） 40
2.4 患者における薬物動態及び初期忍容性試験 43
2.4.1 他の適応症における試験 44
2.5 内因性要因の影響を検討した試験 44
2.5.1 人口統計学的パラメータ 44
2.5.2 人種／民族 44
2.5.2.1 日本人及び白人の健康被験者を対象とした単回又は反復投与試験（PRN1008-023） 44

2.5.2.2 中国人健康男性及び女性被験者を対象とした単回投与試験（PRN1008-022） 45
2.5.3 ITP の疾患状態 45
2.5.4 肝機能障害（PRN1008-020） 45
2.5.5 腎機能障害 46
2.6 外因性要因の影響を検討した試験及び薬物相互作用試験 46
2.6.1 食事の影響 46
2.6.2 胃内 pH の変化による影響 47
2.6.2.1 プロトンポンプ阻害剤の併用による影響（PRN1008-006） 47
2.6.2.2 H2 拮抗薬の併用による影響（PRN1008-011） 47
2.6.3 CYP3A 及び P-gp モジュレーターの影響 48
2.6.3.1 強い CYP3A 阻害剤（リトナビル）がリルザブルチニブの PK に及ぼす影響（PRN1008-014） 48
2.6.3.2 強い P-gp 阻害剤（キニジン）及び強い CYP3A 誘導剤（リファンピシン）がリルザブルチニブの PK に及ぼす影響（PRN1008-024） 53
2.6.4 リルザブルチニブが他の薬剤の PK に及ぼす影響 54
2.6.4.1 リルザブルチニブが CYP3A 基質の PK に及ぼす影響 54
2.7 標的集団（ITP 患者）を対象とした有効性／安全性試験における薬物動態 55
2.7.1 ITP 患者を対象とした第 1/2 相試験（PRN1008-010 パート A） 55
2.7.2 ITP 患者を対象とした第 1/2 相試験（PRN1008-010 パート B） 57
2.7.3 ITP 患者を対象とした第 3 相試験（PRN1008-018） 58
2.7.4 他の適応症における試験 61
2.8 薬力学試験 61
2.8.1 健康被験者における薬力学及び薬物動態／薬力学試験 61
2.8.2 標的集団（ITP 患者）におけるリルザブルチニブの薬力学作用 61
2.8.3 Thorough QTc 試験 61
2.9 母集団薬物動態解析 62
2.9.1 母集団薬物動態解析 62
2.9.1.1 ITP 患者を対象とした母集団薬物動態モデリング及びシミュレーション（20[redacted]-PRN1008） 62
2.9.1.2 ITP 患者を対象とした第 1～3 相試験からの併合データを用いた母集団薬物動態解析（POH1156） 63
2.9.2 PBPK 解析 69
2.9.2.1 PBPK モデルの構築及び薬物相互作用の予測（PBM0130） 69

2.9.2.2 PBPKモデルに基づくシトクロムP450及びトランスポーターを介した薬物相互作用のシミュレーション（PBS0017） 71
2.9.2.3 PBPK モデルに基づく腎機能障害の影響のシミュレーション（PBS0020） 73

2.10 母集団薬物動態／薬力学解析（POH1157） 74

3 全試験を通しての結果の比較と解析 83

3.1 薬物動態 83
3.1.1 吸収 85
3.1.2 分布 85
3.1.3 代謝 86
3.1.4 排泄及び消失 87
3.1.5 用量比例性 87

3.2 薬物動態の変動要因 87
3.2.1 内因性要因 88
3.2.1.1 体重 88
3.2.1.2 年齢 88
3.2.1.3 性別 88
3.2.1.4 人種／民族 89
3.2.1.5 肝機能障害 89
3.2.1.6 腎機能障害 89
3.2.1.7 ITP の疾患状態 90
3.2.2 外因性要因 90
3.2.2.1 食事がリルザブルチニブの PK に及ぼす影響 90
3.2.2.2 他の薬剤がリルザブルチニブの PK に及ぼす影響 90
3.2.3 リルザブルチニブ及びその代謝物が他の薬剤に及ぼす影響 92

3.3 薬力学 94
3.3.1 BTK 占有率 94
3.3.2 QT 延長 94
3.3.3 他の薬力学バイオマーカー 95

3.4 薬物動態／薬力学の関係 95
3.4.1 有効性の評価項目の薬物動態／薬力学解析 96
3.4.2 安全性評価項目の薬物動態／薬力学解析 96
3.4.2.1 消化器系の有害事象 96

3.4.2.2 ITP 集団での初回レスキュー治療及び脱落までの時間 96
3.4.2.3 QT 延長 96
3.4.3 薬物動態／薬力学解析及び用法・用量設定の概要 96

4 特別な試験 97

5 免疫アッセイ法 98

6 全体的な結論 99

7 参考文献 102

8 付録 105

8.1 代謝 105
8.2 ノンコンパートメント解析：PK パラメータの要約 106
8.3 PRN1008-010-A 試験、リルザブルチニブ PK パラメータの要約 114
8.4 ITP 患者集団における悪心及び下痢のフルモデル 118

表 目 次

表 1 - Clinical studies summary 18

表 2 - Overview of in vitro studies using human material 24

表 3 - P-gp bidirectional transport summary in MDR1-MDCK cells 27

表 4 - Summary of exposures after single dose of rilzabrutinib as an oral liquid formulation in Part A: Study PRN1008-001 38

表 5 - Summary of multiple dose rilzabrutinib pharmacokinetic parameters following the last dose as an oral liquid formulation in Part B - Study PRN1008-001 39

表 6 - Summary of the pharmacokinetic parameters of rilzabrutinib after a single oral (IR tablet) and IV dose in Part 1 - Study PRN1008-015 42

表 7 - Summary of pharmacokinetic parameters in plasma of rilzabrutinib after a single oral dose (as liquid formulation) in Part 2 - Study PRN1008-015 43

表 8 - Placebo-corrected change from baseline QTcF (ΔΔQTcF) following rilzabrutinib 400 mg alone and coadministration with ritonavir 100 mg and moxifloxacin 400 mg in Part B - Study PRN1008-014 51

表 9 - Predicted ΔΔQTcF interval at geometric mean peak rilzabrutinib concentration in Part B -Study PRN1008-014 53

表 10 - Summary of effect of rilzabrutinib on IgGs, IgM and IgE - Study PRN1008-010 58

表 11 - Rilzabrutinib plasma concentration by visit and time point (adult pharmacokinetic population) after 400 mg BID dosing as IR tablet – Study PRN1008-018 61

表 12 - Descriptive statistics of continuous covariates at baseline for healthy and ITP participants in the final dataset - Study POH1156 65

表 13 - Descriptive statistics of categorical covariates at baseline for healthy and ITP participants in the final dataset - Study POH1156 65

表 14 - Parameter estimates for final PopPK model - Study POH1156 67

表 15 - Mean (SD) steady state exposures for rilzabrutinib in participants with ITP at 400 mg BID by tested covariates - Study PRN1008-018 68

表 16 - Compound and study design for CYP3A-mediated DDI assessment - Study PBS0017 72

表 17 - Drug characteristics and study design for transporter-mediated DDI assessment - Study PBS001772

表 18 - Predicted exposure parameters, mean ± SD (geometric mean) [CV%], following a single 400 mg dose of rilzabrutinib in healthy, and moderate and severe renal impairment populations based on total drug concentrations - Study PBS0020 74

表 19 - Observed and predicted primary endpoint response rate by $AUC_{,ss}$ exposure quartiles in Study PRN1008-018 ITP participants - Study POH1157 77

表 20 - Full covariate model summarizing the fixed effect parameter estimates in the platelet count model for ITP population - Study POH1157 77

表 21 - Key PK parameters after single (first) oral doses of rilzabrutinib to healthy participants and participants with ITP 83

表 22 - Steady state exposures after multiple oral doses of rilzabrutinib to healthy participants and participants with ITP 84

表 23 - In vitro metabolic stability of rilzabrutinib in liver microsomes, S9 liver fractions and cryopreserved hepatocytes 86

表 24 - Summary of radiolabeled metabolites detected in human plasma 105

表 25 - Summary of studies to evaluate effects of intrinsic factors (race) - Special population studies 106

表 26 - Summary of in vivo studies to evaluate effects of extrinsic factors - Drug-drug PK interaction studies 107

表 27 - Summary of studies with relevant pharmacodynamic parameters 111

表 28 - Summary of rilzabrutinib PK parameters on Day 1 of various cycles after dose initiation in participants with ITP 114

表 29 - Parameters estimate for full nausea model for the ITP population - Study POH1157 118

表 30 - Parameter estimate for full diarrhea model for the IPT population - Study POH1157 119

図　目　次

図 1 - Change from baseline QTcF (ΔQTcF) following rilzabrutinib 400 mg alone and coadministration with ritonavir 100 mg and moxifloxacin 400 mg in Part B - Study PRN1008-014 50

図 2 - Joint plot of rilzabrutinib plasma concentrations and ΔΔQTcF over time following coadministration of rilzabrutinib 400 mg and ritonavir 100 mg in Part B - Study PRN1008-014 51

図 3 - Scatter plot of observed rilzabrutinib plasma concentrations and ΔΔQTcF (PK.QTc analysis population in Part B) - Study PRN1008-014 52

図 4 - Plot of mean rilzabrutinib plasma concentration by visit and timepoint – (adult pharmacokinetic population) – Study PRN1008-018 60

図 5 - Schematic representation of structural PK model for rilzabrutinib 63

図 6 - Impact of statistically significant covariates on rilzabrutinib PK exposure - Study POH1156 68

図 7 - Visual predictive check (VPC) of platelet counts versus time after first dose by study for the full covariate model for platelet counts in the ITP population - Study POH1157 78

図 8 - Covariate effects on response rate from the platelet count model in ITP population - Study POH115779

図 9 - Modeled E-R between $C_{min,ss}$ and the probability of a nausea event, and between $AUC_{,ss}$ and the probability of a diarrhea event in ITP population: Study POH1157 80

略号と用語の定義

ABT:	aminobenzotriazole／アミノベンゾトリアゾール
ADME:	absorption, distribution, metabolism, and excretion／吸収、分布、代謝及び排泄
ALP:	alkaline phosphatase ／アルカリホスファターゼ
ALT:	alanine transaminase／アラニンアミノトランスフェラーゼ
APA:	anti-platelet antibody／抗血小板抗体
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
$AUC_{,ss}$:	area under the concentration versus time curve at steady state／定常状態における血漿中濃度－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
AUC_{inf}:	area under the concentration versus time curve from time zero extrapolated to infinity／無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}:	area under the plasma concentration versus time curve from time zero to the real time corresponding to the last concentration above the lower limit of quantification／時間 0 から定量下限以上の濃度が得られた最終時点までの血漿中濃度－時間曲線
AUC_{tau}:	area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval／投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP:	breast cancer resistance protein
BCS:	Biopharmaceutics Classification System
BID:	twice daily／1 日 2 回
BMI:	body mass index／体格指数
BSA:	bovine serum albumin／ウシ血清アルブミン
BSEP:	bile salt export pump
BTK:	Bruton’s tyrosine kinase／ブルトン型チロシンキナーゼ
CCK-8:	cholecystokinin-8／コレシストキニン-8
CI:	confidence interval／信頼区間
CL:	clearance／クリアランス
CL/F:	apparent total body clearance／見かけの全身クリアランス
CLCr:	creatinine clearance／クレアチニンクリアランス
CLEC4F:	C-type lectin domain family 4 member F
CL_{int}:	intrinsic clearance／固有クリアランス
CLL:	chronic lymphatic leukemia／慢性リンパ性白血病
C_{max}:	maximum plasma concentration／最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$:	maximum plasma concentration at steady state／定常状態における最高血漿中濃度
$C_{max,u}$:	maximum unbound plasma concentration／非結合形の最高血漿中濃度

$C_{min,ss}$:	minimum plasma concentration at steady state／定常状態における最低血漿中濃度
CrI:	credible interval／信用区間
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
DDI:	drug-drug interaction／薬物相互作用
DLT:	dose-limiting toxicity／用量制限毒性
EC_{50}:	concentration that yields 50% of the maximum effect／最大効果の 50%の効果をもたらす濃度
EDTA:	ethylenediaminetetraacetic acid／エチレンジアミン四酢酸
ELPD:	expected log probability density／対数予測密度の期待値
E_{max}:	maximum effect／最大効果
E-R:	exposure-response／曝露－反応
FIH:	first-in-human／ヒト初回投与
fm:	fraction metabolized／代謝に対する寄与率
FTC:	fumitremorgin C／フミトレモルジン C
GP:	glycoprotein／糖タンパク質
HBSS:	Hank’s balanced salt solution／ハンクス平衡塩溶液
HED:	human equivalent dose／ヒト等価用量
hERG:	human ether-à-go-go related gene／ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HR:	heart rate／心拍数
HV:	healthy volunteer／健康被験者
IC_{50}:	half maximal inhibitory concentration／50%阻害濃度
Ig:	immunoglobulin ／免疫グロブリン
IIV:	inter-individual variation／個体間変動
$I_{max,u}$:	maximum unbound plasma concentration／最高血漿中阻害剤非結合形濃度
IR:	immediate release／即放
ITAM:	immunoreceptor tyrosine-based activation motif／免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ
ITP:	immune thrombocytopenia／免疫性血小板減少症
ITT:	intent-to treat
IVIg:	intravenous immunoglobulin／免疫グロブリン静注療法
J_{max}:	maximal flux／最大輸送速度
K_i:	inhibition constant／阻害定数
K_I:	concentration of the inhibitor that yeilds 50% of the maximum inactivation rate／最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害剤濃度
K_{inact}:	maximal inactivation rate constant／代謝酵素の時間依存的阻害における最大不活性化速度定数
K_m:	Michaelis constant／ミカエリス定数
LBA:	ligand binding assay／リガンド結合法
LC-MS/MS:	liquid chromatography with tandem mass spectrometry／液体クロマトグラフィータンデム質量分析

LLOQ: lower limit of quantification／定量下限
LSC: liquid scintillation counter／液体シンチレーションカウンター
LTE: long-term extension／長期継続投与
MAD: multiple ascending dose／用量漸増反復投与
MATE1: multidrug and toxin extrusion 1
MATE2-K: multidrug and toxin extrusion 2-K
MDCK: Madin-Darby canine kidney
MDR1: multlidrug resistance protein 1
$MgCl_2$: magnesium chloride／塩化マグネシウム
MPP+: 1-methyl-4-phenylpyridinium／1-メチル-4-フェニルピリジニウム
MRM: multiple reaction monitoring／多重反応モニタリング
mRNA: messenger ribonucleic acid／メッセンジャーリボ核酸
NADH: nicotinamide adenine dinucleotide／ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド
NADPH: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate／ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NLRP3: NLR family pyrin domain-containing protein 3
NOAEL: no observed adverse effect level／無毒性量
NTCP: sodium taurocholate cotransporting polypeptide
OAT1: organic anion transporter 1
OAT3: organic anion transporter 3
OATP1B1: organic anion transporting polypeptide 1B1
OATP1B3: organic anion transporting polypeptide 1B3
OCT1: organic cation transporter 1
OCT2: organic cation transporter 2
P_{app}: apparent permeability coefficient／見かけの透過係数
PBMC: peripheral blood mononuclear cells／末梢血単核細胞
PBPK: physiologically-based pharmacokinetic／生理学的薬物速度論
PBS: phosphate buffered saline／リン酸緩衝生理食塩液
PD: pharmacodynamic／薬力学
P-gp: P-glycoprotein／P-糖タンパク質
PK: pharmacokinetic／薬物動態
PPI: proton pump inhibitor／プロトンポンプ阻害剤
QD: once daily／1 日 1 回
QOL: quality of life／生活の質
QTcF: QT interval corrected with Fridericia's formula／Fridericia 補正 QT 間隔
SAD: single ascending dose／用量漸増単回投与
SD: standard deviation／標準偏差
SE: standard error／標準誤差
Syk: Spleen tyrosine kinase／脾臓チロシンキナーゼ
$t_{1/2}$: elimination half-life／消失半減期
TID: three times a day／1 日 3 回
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

Vc/F:	apparent volume of the central compartment／中心コンパートメントの見かけの分布容積
VPC:	visual predictive check／視覚的事後予測性能評価
V_z:	apparent volume of distribution based on terminal phase／最終相における見かけの分布容積
V_z/F:	apparent volume of distribution／見かけの分布容積

1　背景及び概観

1.1　背景

免疫性血小板減少症（ITP）は、世界的な推定有病率が 10 万人あたり 10～20 人の後天性の希少な自己免疫性血液疾患である(1)(2)。

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(3)(4)(5)。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。出血へ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。

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(6)(7)。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(3)(6)(8)。

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(9)(10)(11)。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(10)(11)(12)(13)(14)。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。

ブルトン型チロシンキナーゼ（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(15)(16)。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(17)(18)(19)。

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型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、血小板の貪食に必要な 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(20)。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。

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(21)(22)。

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(10)(23)(24)。また、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(24)(25)(26)。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(24)(27)。推奨するリルザブルチニブの用法・用量は、400 mg の即放（IR）錠を 1 日 2 回（400 mg BID）経口投与である。

本 Module では、第 1 相臨床薬理試験、並びに ITP 患者を対象とした第 1/2 相及び第 3 相試験で得られたリルザブルチニブの薬物動態（PK）及び薬力学（PD）データを要約した。臨床開発プログラムで用いた製剤、生物薬剤学試験の結果、臨床試験で用いた PK 及び PD の生体試料分析法は、Module 2.7.1 に記載した。第 1/2 相及び第 3 相試験で収集した有効性及び安全性データについては、Module 2.7.3 及び 2.7.4 に記載した。第 1 相試験で収集した安全性データは、個々の治験総括報告書（CSR）に記載し、Module 2.7.4 で要約した。

1.2 概観及び評価方法

1.2.1 臨床薬理プログラムの概要

本 Module には、ITP 患者を対象とした第 3 相試験である PRN1008-018（EFC17093）試験、ITP 患者を対象とした第 1/2 相試験である PRN1008-010（DFI17124）試験及び 13 の第 1 相試験（Module 2.7.1 に要約した生物薬剤学試験を含む）の結果が含まれており、本 Module 中のリルザブルチニブの臨床薬理データベースは、310 名の健康被験者（日本人を含む）、16 名の肝機能障害を有する被験者、284 名の ITP 患者から収集した PK 及び PD データから構成されている。また、第 1 相、第 1/2 相及び／又は第 3 相試験の併合データを用いた母集団 PK 及び PK/PD 解析、並びに in vitro 及び in vivo データを用いた生理学的薬物速度論（PBPK）モデリングも本 Module に含めた。さらに本 Module では、吸収、

血漿タンパク結合、代謝及びトランスポーター相互作用を評価した in vitro 試験（ヒト生体試料を使用した試験を含む）を要約した。本 Module に示されている完了した試験及び進行中の試験を表 1 にまとめ、Module [5.2]に記載した。

リルザブルチニブの臨床開発は 2014 年に、リルザブルチニブの液剤を用い、健康成人被験者を対象としたプラセボ対照の用量漸増単回投与（SAD）及び用量漸増反復投与（MAD）からなる FIH 試験（PRN1008-001［TDU17293］試験）により開始した。本試験では、50～1,200 mg の用量範囲で単回経口投与したとき、また、300 mg 1 日 1 回（QD）（300 mg/day）～450 mg BID（900 mg/day）の用量範囲で反復経口投与したとき、リルザブルチニブの忍容性はおおむね良好であることが示された。

2018 年に開始された PRN1008-010 試験では、ITP 患者における初期有効性と、PRN1008-018 試験に進むための至適用量（IR 錠 400 mg BID）が確認された。PRN1008-018 試験では、持続性又は慢性の ITP 患者を対象としてリルザブルチニブ 400 mg IR 錠の BID 投与の有効性及び安全性をプラセボと比較して検討した。

表 1 に示した健康被験者を対象とした複数の第 1 相試験では、異なる製剤の相対的バイオアベイラビリティと食事の影響を検討し、Module 2.7.1 に結果を要約した。リルザブルチニブの製剤は開発中に最適化され、最終的に PRN1008-018 試験で用いた市販予定の IR 錠剤に決定された。第 3 相試験の用法（食事にかかわらない）を決定するための初期の食事の影響試験に加え、この IR 錠を用いた最終的な食事の影響試験を実施した（PRN1008-025［PKM17098］試験）。

健康被験者に[^{14}C]-リルザブルチニブを単回投与し、リルザブルチニブの吸収、代謝及び排泄並びに絶対的バイオアベイラビリティを評価した（PRN1008-015［POP17292］試験）。本試験で収集した検体の代謝プロファイリングにより、リルザブルチニブの 2 種類の代謝物が示され、PRN4400（チオシアネート）は総曝露量の 10%超を占め、PRN834 は総曝露量の 10%未満であるが未変化体に近い曝露量であった。

内因性要因によるリルザブルチニブの PK 変動は幅広く評価した。人種／民族（日本人及び中国人）並びに臓器障害（肝機能障害）の影響を評価する臨床薬理試験を実施した（それぞれ PRN1008-022［PKM17088］試験、PRN1008-023［PKM17089］試験及び PRN1008-020［POP17091］試験）。腎機能障害を有する被験者での試験は、未変化体の腎排泄が限定的であるため実施しなかった（2.5.5 項）。腎機能障害の影響がないことは、PBPK 解析により確認された（2.9.2.3 項）。年齢、性別、人種及び体重の影響は、母集団 PK 解析で評価した（2.9.1 項）。

リルザブルチニブを被相互作用薬又は相互作用薬として評価し、他の薬剤との併用に関する用法及び用量の注意事項に役立てるため、広範な薬物相互作用（DDI）試験を実施した。これらの評価には、リルザブルチニブ及び PRN834（リルザブルチニブに由来する総曝露量の 10%未満であるが、未変化体の曝露量に近い代謝物）の包括的な in vitro DDI 試験、臨床 DDI 試験及び PBPK モデリングによる解析が含まれる。

リルザブルチニブは in vitro でシトクロム P450 3A（CYP3A）及び P-糖タンパク質（P-gp）の基質であると判定されたため、リトナビル（強い CYP3A 及び P-gp 阻害剤；PRN1008-014［PKM17291］試験）、

キニジン（P-gp 阻害剤；PRN1008-024［INT17090］試験）、リファンピシン（強い CYP3A 及び P-gp 誘導剤；PRN1008-024 試験）を用いた臨床 DDI 試験が実施された。弱い及び中程度の CYP3A 阻害剤並びに誘導剤の影響は、PBPK モデリングにより評価した（PBS0017）。

リルザブルチニブの溶解度は pH 依存性であることから、プロトンポンプ阻害剤（PPI）（エソメプラゾール）やヒスタミン H2 受容体拮抗薬（ファモチジン）などの制酸剤がリルザブルチニブの PK に及ぼす影響を臨床 DDI 試験で評価した（それぞれ PRN1008-006［PKM17286］試験及び PRN1008-011［INT17290］試験）。

リルザブルチニブが CYP3A の弱い阻害剤であることを示す in vitro の結果に基づき、感度の高い CYP3A プローブ基質であるミダゾラムの PK に対してリルザブルチニブが及ぼす影響を評価する臨床 DDI 試験を実施した（PRN1008-002［INT17284］試験及び PRN1008-011 試験）。また、静的モデルに基づきリルザブルチニブが相互作用を起こす可能性があることが示されたトランスポーター（P-gp、breast cancer resistance protein［BCRP］、organic anion transporting polypeptide 1B1［OATP1B1］及び organic anion transporting polypeptide 1B3［OATP1B3］）の基質の PK に及ぼす影響を PBPK モデリングにより評価した（PBS0017）。

リルザブルチニブが QTc 延長に及ぼす潜在的な影響については、健康被験者を対象とし、モキシフロキサシンを陽性対照としたプラセボ対照試験（PRN1008-014 試験）で評価した。リルザブルチニブの高用量（1,200 mg）の単独投与は忍容性が低いことから、高用量投与により治療域を超える血漿中曝露を得るのは困難であるため、この評価は、治療用量（400 mg）でのリルザブルチニブを単独投与及び治療域を超える曝露量を得るためにリトナビル 100 mg との併用投与により実施した。

リルザブルチニブの用量は、全てフリー体として表示されている。リルザブルチニブ原薬は *R*-エナンチオマーで、*E* 異性体及び *Z* 異性体の混合物であり、[redacted]異性体が優勢である（約[redacted]%）。Module 2.6.4 で要約したように、臨床検体での *E*/*Z* 異性体及び *R*/*S* エナンチオマープロファイルの結果は、ヒトで観察された曝露範囲が毒性試験の動物種でカバーされていることを示しており、また、ラットに経口投与したときの[redacted]異性体から[redacted]異性体への相互変換から、全身循環では[redacted]異性体が優勢であることが更に確認された。Module 2.6.2 [2.1.6.3 項]に記載したように、生体内での *E*/*Z* 変換はリルザブルチニブの BTK 阻害の程度及び持続性に影響を与えないため、臨床試験で収集した全ての PK 検体はキラル分子を分離しない生体試料分析法で分析されている。

表 1 - Clinical studies summary

Study type	Study number/formulation	Population (number)	Rilzabrutinib dose regimen
In vitro studies with human biomaterials			
Intestinal permeability/transport	DVR0501, DVR0091	Caco-2 cells, MDR1-MDCK cells	
Protein binding and blood partitioning	DVR0093, LPR1199, DVR0083, DVR0092	Plasma, whole blood	--
Metabolism and CYP phenotyping	DVR0086, DRV0088, DVR0089, DVR0105, DVR0108, MIH0984, DVR0096	S9 fraction, liver microsomes, hepatocytes	--
CYP inhibition and induction	DVR0084, DVR0085, DVR0500, ICH0140, IHH0096	Liver microsomes, hepatocytes	--
Transporter substrate	TRS0024, DVR0158, HUA0036	MDR1-MDCK cells	
Transporter inhibition	DVR0157, TRI0053	MDR1-MDCK cells	--
Phase 1 biopharmaceutic studies			
Relative bioavailability of capsule vs liquid[a]	PRN1008-004 (PKM17285) Oral liquid, capsule	Healthy participants (N=12)	300 mg single dose
Relative bioavailability of IR tablet vs liquid and effect of food	PRN1008-006 (PKM17286) Oral liquid, IR tablet	Healthy participants (N=12)	300 mg single dose
Relative bioavailability of IR/DR[a] tablets vs liquid, effect of food	PRN1008-008 (PKM17289) IR and DR tablets	Healthy participants (N=16)	200 mg (DR), 400 mg (DR, IR) single dose
Relative bioavailability of IR tablet vs liquid	PRN1008-011 (INT17290) IR tablet	Healthy participants (N=14)	400 mg single dose
Food effect	PRN1008-025 (PKM17098) IR tablet	Healthy participants (N=24)	400 mg single dose
Phase 1 PK and initial tolerability studies			
SAD/MAD	PRN1008-001 (TDU17293) Oral liquid	Healthy participants (SAD: N=30 active, 10 PBO; MAD: N=32 active, 8 PBO)	SAD: 50, 150, 300, 600, 1200 mg MAD: 300, 600 mg QD; 300, 450 mg BID × 10 days
Mass balance and ADME	PRN1008-015 (POP17292) Part 1: IR tablet + IV liquid Part 2: Oral liquid	Healthy participants (Part 1: N=8; Part 2a: N=7; Part 2b: N=3)	Part 1: 400 mg (+ IV ^{14}C 1 µCi) single dose; Part 2: 300 mg (+ ^{14}C 1000 µCi) single dose
Phase 1 studies to evaluate effect of intrinsic factors on PK			
PK in Chinese	PRN1008-022 (PKM17088) IR tablet	Healthy Chinese participants (N=10)	400 mg single dose

Study type	Study number/formulation	Population (number)	Rilzabrutinib dose regimen
PK in Japanese	PRN1008-023 (PKM17089) IR tablet	Healthy Japanese (N=11) and Caucasian (N=12) participants	100 and 200 mg single dose 400 mg BID x 4.5 days
Effect of mild and moderate hepatic impairment	PRN1008-020 (POP17091) IR tablet	Hepatically impaired (N=8/gp) and healthy (N=13) participants	400 mg single dose
Phase 1 studies to evaluate effect of extrinsic factors on PK and other DDIs			
Effect of esomeprazole (PPI)[b]	PRN1008-006 (PKM17286) IR tablet	Healthy participants (N=12)	300 mg single dose
Effect of famotidine (H2-antagonist); effect on midazolam (CYP3A substrate)[b]	PRN1008-011 (INT17290) IR tablet	Healthy participants (N=14)	400 mg single dose
Effect of ritonavir (CYP3A inhibitor)[c]	PRN1008-014 (PKM17291) IR tablet	Healthy participants (N=39)	400 mg single dose
Effect of quinidine (P-gp inhibitor), rifampin (CYP3A inducer)	PRN1008-024 (INT17090) IR tablet	Healthy participants (N=16/perpetrator)	400 mg single dose
Effect on midazolam (CYP3A substrate)	PRN1008-002 (INT17284) Oral liquid	Healthy participants (N=12)	600 mg single dose
Phase 1 pharmacodynamic studies			
Thorough QTc study	PRN1008-014 (PKM17291) IR tablet	Healthy participants (Part A: N=12; Part B: N=39)	Part A: 100, 1200 mg single dose Part B: 400 mg single dose
Efficacy/safety studies			
Phase 1/2 efficacy/safety[d]	PRN1008-010 (DFI17124) IR tablet	Participants with ITP (Part A: N=60; Part B: N=26)	Part A: 200, 400 mg QD; 300, 400 mg BID Part B and LTE: 400 mg BID
Phase 3 efficacy/safety[e]	PRN1008-018 (EFC17093) IR tablet	Participants with ITP (N=202 [133 active, 69 PBO])	400 mg BID
Population PK, PBPK, PK/PD studies			
PopPK	20[redacted]-PRN1008	Participants with ITP (PRN1008-010) N = 58	200, 400 mg QD, 300, 400 mg BID
PopPK	POH1156	Healthy participants (N=263); Participants with ITP (N=301)	HV: 50 to 1200 mg SD; 300 & 600 mg QD, 300, 400, 450 mg BID ITP: 200, 400 mg QD, 300, 400 mg BID
PBPK model development and initial DDI assessment	PBM0130		
PBPK for DDI assessment	PBS0017		

Study type	Study number/formulation	Population (number)	Rilzabrutinib dose regimen
PBPK for effect of renal impairment	PBS0020		
PK/PD for BTK occupancy	SIM0474	Ph1 in HV: PRN1008-001, PRN1008-008, and PRN1008-011 and Phase 2 study PRN1008-005 in PV	50 to 600 mg
PK/PD for efficacy/safety	POH1157	PRN1008-010, PRN1008-018 ITP studies	

Abbreviations: ADME = Absorption distribution metabolism excretion; BID = twice daily; BTK = Bruton's tyrosine kinase; ^{14}C = Radio labeled carbon-14; CYP = cytochrome P450; DR = Delayed release; H2 = histamine H2; HV = healthy volunteer; IR = Immediate release; ITP = Immune thrombocytopenia; IV = intravenous; MAD = multiple-ascending dose; MDCK = Madin-Darby canine kidney; MDR1 = multidrug resistance protein 1; PBO = placebo; PD = pharmacodynamics; P-gp = p-glycoprotein; PK = pharmacokinetic; PopPK = population pharmacokinetics; QD = once daily; QTc = QT interval corrected for heart rate; SAD = single-ascending dose; LTE = long term extension; SD = Single dose; QD= Once daily; BID = twice daily; DDI = drug-drug interaction ; PBPK = physiologically-based pharmacokinetic; PPI = proton pump inhibitor; PV= Pemphigus Vulgaris patients

a Oral liquid capsule and DR tablet formulations not developed further.
b In 5.3.1.2.
c In 5.3.3.4.
d LTE ongoing as of data cutoff date (11 April 2024).
e Open-label ongoing; LTE ongoing; pediatric investigation ongoing.

1.2.2 生体試料分析法

臨床試験で用いた PK 及び PD の生体試料分析法に関する情報は、Module 2.7.1 に要約した。

血漿中のリルザブルチニブ並びにその代謝物である PRN834 及び PRN4400 の測定には、定量下限（LLOQ）がそれぞれ 0.1、0.1 及び 1000 ng/mL のバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いた。尿中のリルザブルチニブの測定には、LLOQ が 1 ng/mL のバリデートされた LC-MS/MS 法を用いた。

可溶化したヒト末梢血単核細胞（PBMC）ペレットでの BTK 占有率の評価には、リガンド結合法（LBA）を用いた。LBA はいくつかの技術的進化を遂げ、初期の第 1 相試験では、ウェスタンブロット法を組み合わせたポリアクリルアミドゲル電気泳動法を用いて健康被験者から採取した検体を評価したが、その後電気化学発光に基づく LBA を開発し、第 1/2 相及び第 3 相試験の ITP 患者での BTK 占有率を評価するために用いた。

1.2.3 ノンコンパートメント解析及び母集団薬物動態解析

第 1 相試験では、リルザブルチニブの PK をノンコンパートメント解析するため、頻回の採血スケジュールを実施した。第 1/2 相及び第 3 相試験では、基本的に少数時点の採血により血漿中リルザブルチニブ濃度を評価した。母集団 PK モデリングでは、複数の試験からの頻回及び少数時点の PK データを併合して用い、リルザブルチニブの PK の特徴を明らかにし、さらに内因性要因及び外因性要因がリルザブルチニブの PK に及ぼす影響を特定した（Module 5.3.3.5 [20[redacted]-PRN1008]及び Module 5.3.3.5 [POH1156]）。内因性要因には、患者の人口統計学的データ、腎機能及び肝機能に関する臨床検査パラメータ及び人種／民族を含め、外因性要因には、製剤の種類及び併用薬を含めた。母集団 PK の最終モデル（POH1156）を用いて、データセットに含まれる ITP 患者について、各被験者の定常状態におけるリルザブルチニブの曝露量の経験的ベイズ推定値を算出した。その後の PK/PD 解析又は曝露－反応（E-R）解析には、これらの曝露量の事後予測推定値を用いた。

1.2.4 生理学的薬物速度論（PBPK）モデリング

In vitro データと臨床データを統合し、リルザブルチニブの PBPK モデルを構築した（PBM0130）。さらに、このモデルを用いて腎機能障害がリルザブルチニブの PK に及ぼす影響（PBM0020）、並びにリルザブルチニブが相互作用薬として併用薬と DDI を起こす可能性、及びリルザブルチニブが被相互作用薬として併用薬により DDI を受ける可能性を評価した（PBM0130 及び PBS0017）。

1.2.5 薬力学解析

健康被験者を対象とした PRN1008-001 試験及び PRN1008-008（PKM17289）試験、並びに ITP 患者を対象とした PRN1008-010（DFI17124）試験及び PRN1008-018 試験では、個々の ex vivo での BTK 占有率を、BTK の総発現量で標準化した後の投与前の時点に対する投与後の時点での占有率の比として決定した。

リルザブルチニブの QTc を詳細に評価するため、連続ホルター心電図をデジタルで記録し、中央検査機関で Expert Precision QT 法を用いて盲検下で解析した（PRN1008-014 試験）。その後、プラセボで補正した Fridericia 補正 QT 間隔（QTcF）のベースラインからの変化量を、心拍数（HR）、PR、QRS の変化量（それぞれΔΔQTcF、ΔΔHR、ΔΔQRS）とともに決定した。

ITP 患者を対象とした第 1/2 相及び第 3 相試験では、ITP 又はリルザブルチニブの作用機序に関連するその他の PD バイオマーカーも検討した。これらには、特定の時点における溶血マーカー（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、IgG1、IgG4、IgM 及び IgE 濃度に及ぼす影響が含まれた（2.7 項）。

1.2.6 薬物動態／薬力学解析

健康被験者を対象に、血漿中リルザブルチニブ濃度とΔΔQTcF の関係を線形混合モデルにより検討した（PRN1008-014 試験）。

臨床的有効性／安全性をより深く理解し、潜在的な共変量を特定するため、第 1/2 相及び第 3 相試験（PRN1008-010 試験及び PRN1008-018 試験）の ITP 患者から得られた併合データを用いて、リルザブルチニブの PK と長期間にわたる経時的な血小板数、レスキュー治療までの時間、並びに選択された有害事象（具体的には、悪心及び下痢）の発現割合との関係をモデル化した（POH1157）。この E-R 解析では、母集団 PK モデル（POH1156）より得られた経験的ベイズ推定値をリルザブルチニブの曝露量のインプットとして用いた。

リルザブルチニブの PK と BTK 占有率の関係は、健康被験者及び ITP 以外の患者から得られたデータにも基づいてモデル化した（SIM0474）。

1.2.7 用法及び用量の選択

単回投与毒性試験で、ラットの無毒性量（NOAEL）は 150 mg/kg/day、イヌの NOAEL は 500 mg/kg/day と決定された（Module 2.6.6 [2 項]、DVR0178 及び DVR0179）。したがって、FIH 試験である PRN1008-001 試験で開始用量として選択した 50 mg は、ヒト等価用量（HED）ベースで、ラットの NOAEL に対して 29 倍以上、イヌの NOAEL に対して 334 倍以上の安全係数が得られた。当初の最高用量は、イヌの NOAEL における曝露量を超えないよう選択された。その後、入手可能なリルザブルチニブの臨床 PK/PD 及び安全性データに基づき、より高用量が検討された。最終的に、本試験の SAD パートでは、50～1,200 mg の用量範囲を液剤として投与した。SAD パートにおける PK に基づき、MAD パートでは 10 日間の QD 投与（300 mg 及び 600 mg）並びに BID 投与（300 mg 及び 450 mg）の両方を評価した。

PRN1008-010 試験（パート A）の用量設定パートでは、200 mg QD 及び 300 mg QD、並びに 300 mg BID 及び 400 mg BID を選択した。Ex vivo 試験では、リルザブルチニブは 1 µmol/L 以下の濃度では健康被験者及び ITP 患者から採取した血液での血小板凝集に影響を与えなかった。抗血小板薬による ITP のマウスモデルにおける BTK 占有率に基づき（Module 2.6.2 [2.2.4 項]）、200 mg QD では最小限の血小板数の改善しか得られないと予想された。このモデルでは、10 mg/kg/day の用量で、投与後 1 時間での BTK 占有率は平均 51%であり、血小板数は溶媒対照から僅かしか増加しなかった。このモデル

における最高用量である 40 mg/kg/day での BTK 占有率は 91%であり、400 mg QD 及び 400 mg BID で予想されるピーク占有率の最大値と一致していた。400 mg BID は、400 mg QD と比較して、ピークでの BTK 占有率が同程度である一方で、トラフ、すなわち投与前の BTK 占有率は高くなると予想された。400 mg BID を超える用量でより高い標的阻害効果が得られる可能性は低いと考えられた。本試験の用量設定パートから得られたデータに基づき、PRN1008-010 試験のパート B で更に検討する安全かつ有効な用量として、400 mg BID を選択した。

ITP 患者を対象とした PRN1008-018 試験では、PRN1008-010 試験で観察された安全性及び有効性のプロファイルに基づき、リルザブルチニブの用法・用量として 400 mg BID が選択された。用量－反応解析の結果、400 mg BID はより低用量と比較して、血小板数の増加がより速く、より顕著であることが示された。また、1 日用量がより少ない被験者では、主要評価項目を達成する可能性がより低いと考えられた。さらに、第 1 相試験の用量設定データから、この用量でのリルザブルチニブの血漿中濃度は、投与間隔全体にわたって最大に近い BTK 占有率を維持するのに十分であることが示され、したがって BTK 阻害の有効性を十分に検討できると考えられた。成人の ITP 患者におけるリルザブルチニブ 400 mg BID の有効性及び安全性は、その後の第 3 相試験で確認された。

2　個々の試験結果の要約

2.1　臨床薬理試験に関連する分析法

臨床試験において PK（リルザブルチニブ及び主要代謝物濃度）及び BTK 占有率を測定するための個々の生体試料分析法の詳細及び説明は、Module 2.7.1 [2.1 項]に記載した。特に断りのない限り、リルザブルチニブ及び／又は代謝物の濃度は総濃度（結合形と非結合形の和）に対応している。

2.2　In vitro 試験

吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）プロファイルを明らかにするため、リルザブルチニブ又はその代謝物を用いた複数の in vitro 試験を実施した（表 2）。

表 2 - Overview of in vitro studies using human material

In vitro study type	Study code	Section
Plasma protein binding studies and Blood partitioning	DVR0093, LPR1199, DVR0083, DVR0092	Section 2.2.1
Cellular Permeability and Transporter	DVR0501, DVR0091 TRS0024, DVR0158, HUA0036	Section 2.2.2
Metabolism and CYP phenotyping	DVR089, DVR086, DVR096, DVR0088 DVR0105, DVR0108, MIH0984	Section 2.2.3
CYP inhibition or induction	DVR0085, DVR0084, DVR0500, ICH0140, IHH0096	Section 2.2.4
Transporter Inhibition	DVR0157, TRI0053	Section 2.2.5

2.2.1　血漿タンパク結合及び血球移行

2.2.1.1　血漿タンパク結合（DVR0093）

目的／方法：ヒト及びラット血漿中のリルザブルチニブのタンパク結合を、最終濃度 1 μmol/L で検討した（Module 4.2.2.3 [DVR0093]）。非放射性標識物質を用いた平衡透析法により in vitro でタンパク結合を測定した。全ての実験は 2 回繰り返した。血漿タンパク結合率が高いケトコナゾールを陽性対照として用いた。血漿検体（150 μL）は、密封した 96 ウェル平衡透析プレート中で、同容量のダルベッコリン酸緩衝生理食塩液（PBS）透析バッファーに対して、10% CO_2 下、37°C でインキュベートし、100 rpm で 6 時間振盪しながら透析した。透析後、血漿側と緩衝液側から別々の試料（50 μL）をプレートから取り出し、それぞれ同量の緩衝液及び血漿と混合した。これらの 100 μL の試料を、内部標準物質（200 nmol/L イミプラミン、200 nmol/L ラベタロール及び 200 nmol/L ジクロフェナク）を含む 300 μL

のアセトニトリル沈殿緩衝液と混合し、タンパク質を沈殿させ、化合物を遊離させた。遠心後、上清を LC-MS/MS 分析用のプレートに移した。
結果：リルザブルチニブの 1 µmol/L（666 ng/mL）での平均血漿タンパク結合率は、ヒトでは 97.51%、ラットでは 98.69%であった。しかし、ラット血漿中のリルザブルチニブの回収率は 45.65%と低く、おそらくラット血漿中でリルザブルチニブが不安定であるためと考えられた。安定性試験の結果、6 時間インキュベーション後のラット血漿中のリルザブルチニブの残存率は僅か 43.87%であったのに対し、ヒト血漿中では 76.71%であった。

2.2.1.2 血漿及び肝ミクロソーム画分中でのタンパク結合（LPR1199）

目的／方法：リルザブルチニブ及び PRN834 のヒト肝ミクロソームタンパクへの結合及び PRN834 のヒト血漿タンパク質への結合を、平衡透析法により評価した（Module 5.3.2.1 [LPR1199]）。リルザブルチニブの濃度は 0.1、1、5 及び 10 µmol/L（66.6～6,660 ng/mL）、PRN834 の濃度は 0.1、1、5 及び 10 µmol/L（47.2～4,720 ng/mL）、肝ミクロソームタンパク濃度は 0.025、0.05、0.1 及び 1 mg/mL とした。ドナー側にリルザブルチニブ又は PRN834 を含むマトリックス（300 µL）、レシーバー側に対応する緩衝液 500 µL を入れ、振盪下（250 rpm）で 1、3、6、24 及び 26 時間インキュベートした。インキュベーション後、透析液 160 µL 及びマトリックス 160 µL を採取し、試料中のリルザブルチニブ又は PRN834 濃度を LC-MS/MS で測定した。全ての実験は 3 回繰り返した。
結果：リルザブルチニブのヒト肝ミクロソームとの非結合形分率は 0.025 mg/mL で 100%、0.05 mg/mL で 74.2%～83.8%、0.1 mg/mL で 70.2%～78.4%、1 mg/mL で 29.5%～30.4%の範囲であり、高タンパク濃度の条件であってもヒト肝ミクロソームとの結合率は低かった。PRN834 もヒト肝ミクロソームとの非結合形分率は 0.025 mg/mL で 87.9%～98.1%、0.05 mg/mL で 85.7%～98.0%、0.1 mg/mL で 89.8%～100%、1 mg/mL で 45.2%～57.8%の範囲であり、高タンパク濃度条件でもヒト肝ミクロソームとの結合率は低かった。PRN834 のヒト血漿タンパクとの結合率は高く、24 時間インキュベーション後の非結合形分率は 3.67%～3.81%の範囲であった。

2.2.1.3 血球移行性（DVR0083）

目的／方法：ラット、イヌ及びヒトで赤血球と血漿間の分配を決定するための血球移行試験を実施した（Module 4.2.2.3 [DVR0083]）。ヒト、イヌ又はラットの全血（新鮮、ヘパリン処理）又は血漿に、リルザブルチニブ濃度が 5 µmol/L（3.33 µg/mL）になるよう添加した。クロロキンを対照物質として用いた。全ての実験は 2 回繰り返した。試料を 37°C で振盪しながら 1 時間インキュベートし、その後、全血試料を処理して血漿にした。一定量（100 µL）の血漿を、内部標準物質（200 nmol/L イミプラミン、200 nmol/L ラベタロール及び 200 nmol/L ジクロフェナク）を添加したアセトニトリル溶液 400 µL と混合してタンパク質を沈殿させ、化合物を遊離させた。遠心分離後、上清を LC-MS/MS 分析用のプレートに移した。

結果：リルザブルチニブの血漿に対する赤血球への分配比は、ラットでは 0.27、イヌでは 0.40 及びヒトでは 0.47 であった（血漿中濃度の方が高かった）。対照としたクロロキンでは、血漿に対する赤血球への分配比は 10 倍以上高かった（5.07～8.19）。

2.2.1.4 血漿中での安定性（DVR0092）

目的／方法：本試験の目的は、ヒト、イヌ及びラット血漿中におけるリルザブルチニブの安定性を決定することであった。リルザブルチニブ（5 µmol/L）又は対照物質（プロパンテリン）を、血漿試料中で振盪しながら 37°C でインキュベートした（被験物質 2 µL をヒト、イヌ及びラットの血漿 198 µL に添加）。0、15、30、45、60 及び 120 分後、内部標準（200 nmol/L イミプラミン、200 nmol/L ラベタロール及び 200 nmol/L ジクロフェナク）を含む冷アセトニトリルを加えることにより反応を停止させた。試料を混合した後遠心分離し、上清中のリルザブルチニブ濃度を、エレクトロスプレーイオン化及び多重反応モニタリング（MRM）モードを使用した LC-MS/MS で測定した。実験は 2 回繰り返した。

結果：リルザブルチニブは血漿中で比較的安定であった。120 分後、ヒト、イヌ及びラットの血漿中に残存するリルザブルチニブの割合は、それぞれ 82.69%、67.36%及び 68.94%であった。

2.2.2 トランスポーターを介した輸送

2.2.2.1 Caco-2 細胞での経細胞輸送（DVR0501）

目的／方法：リルザブルチニブが P-gp の基質であるかどうかを判断するため、Caco-2 細胞を用いた双方向輸送試験を実施してリルザブルチニブの細胞透過性を評価した（Module 4.2.2.2 [DVR0501]）。輸送試験は、3%ウシ血清アルブミン（BSA）を含む緩衝液に被験物質（リルザブルチニブ又は対照のジゴキシン）を 1 µmol/L（リルザブルチニブの場合は 666 ng/mL）の濃度で、頂端膜側（A；250 µL）又は基底膜側（B；750 µL）に添加することにより開始させた。タイトジャンクションの漏出の指標として、ルシファーイエローを基底膜側に添加した。輸送プレートは、5% CO_2 下加湿インキュベーター内で 37°C でインキュベートした。2 時間後にドナー及びアクセプター側から試料を採取し、LC-MS/MS で分析した。見かけの透過性の値を算出し、両方向の輸送間での Net Flux 比を決定した。

結果：対照物質とした既知の P-gp 基質であるジゴキシンは予想どおりの挙動を示し、Net Flux 比は 8.3 であった。リルザブルチニブ（1 µmol/L）は Caco-2 細胞で中等度の透過性（見かけの透過係数[Papp],A-B = 1.713 x 10^{-6} cm/sec、Papp,B-A = 5.299 × 10^{-6} cm/sec）、及び P-gp 阻害剤の非存在下での中等度の Net Flux 比 3.1 を示した。リルザブルチニブの回収率は僅かに低かった（77%）。全体として、リルザブルチニブはこの実験で 2 を上回る Flux 比（3.1）を示しており、Caco-2 細胞で発現する排出トランスポーターP-gp の基質である可能性が示唆された。

2.2.2.2 P-gp を介した輸送（DVR0091）

目的／方法：本試験の目的は、リルザブルチニブが P-gp 基質であるかどうかを決定することであり、multidrug resistance 1（MDR1）発現 Madin-Darby canine kidney（MDCK）細胞を 7,500 cells/75 µL/well で 96 ウェルプレートに播種し、双方向輸送試験を実施した（Module 5.3.2.2 [DVR0091]）。輸送試験は、P-gp 阻害剤 GF120918（10 µmol/L）の存在下又は非存在下で、3% BSA を含む緩衝液に被験物質（リルザブルチニブ又は対照としたジゴキシン）を 1 µmol/L の濃度（リルザブルチニブの場合は 666 ng/mL）で、頂端膜側又は基底膜側に添加することによって開始させた。5% CO_2 下、37°C で 1 時間インキュベートした後、ドナー側及びアクセプター側から試料を採取し、LC-MS/MS で分析した。Papp 値を計算し、Net Flux 比を決定した。

結果：リルザブルチニブ（1 µmol/L）は、MDCK-MDR1 細胞で中等度の透過性を示し、P-gp 阻害剤の非存在下で中等度の Net Flux 比 4.3 を示した（表 3）。P-gp 阻害剤の存在下では、Net Flux 比は 50%以上減少して 0.8 になった。これらの結果は、リルザブルチニブが P-gp の基質である可能性を示している。参照物質としたジゴキシンは、予測されたとおりの実験結果であった。

表 3 - P-gp bidirectional transport summary in MDR1-MDCK cells

Test compound	Without P-gp inhibitor (GF120918)				+ 10 µmol/L P-gp inhibitor (GF120918)			
	Papp, A-B ($x10^{-6}$ cm/s) mean	Papp, B-A ($x10^{-6}$ cm/s) mean	Ratio B-A/A-B	Recover rate	Papp, A-B ($x10^{-6}$ cm/s) mean	Papp, B-A ($x10^{-6}$ cm/s) mean	Ratio B-A/A-B	Recover rate
Digoxin	0.4	11.9	30.2	70%	1.8	1.8	1.0	85%
Rilzabrutinib	5.5	24.1	4.3	63%	33.6	25.3	0.8	117%

Abbreviations: Papp = apparent permeability; P-gp = P-glycoprotein; MDR1 = multidrug resistance protein 1; MDCK = Madin-Darby kidney cells.
Source: 5.3.2.2 Study DVR0091 Table 2, mean values.

2.2.2.3 P-gp 又は BCRP を介した輸送（TRS0024）

目的／方法：Caco-2/TC7細胞株を用いて、リルザブルチニブが排出トランスポーターであるP-gp及びBCRPの基質であるか評価した（Module 5.3.2.2 [TRS0024]）。5 µmol/LのPSC833（P-gpの特異的阻害剤）又は10 µmol/Lのフミトレモルジン C（FTC）（BCRPの特異的阻害剤）を頂端膜及び基底膜側の両方に添加し、これらの存在下で1 µmol/Lのリルザブルチニブの双方向の輸送を測定した。非対称のトランスポートを示す既知のP-gp基質である5 µmol/Lの[^{3}H]-ジゴキシン及びBCRP基質である[^{3}H]-エストロン-3-硫酸を陽性対照として使用した。リルザブルチニブの双方向の輸送は、頂端膜側又は基底膜側の一方に1、2、3、5、7、10、20及び100 µmol/Lの濃度（666～66,600 ng/mL）のリルザブルチニブを添加することで実施した。輸送試験は、頂端膜側及び基底膜側いずれもpH 7.4、0.1% BSAの存在下で実施した。BSAを添加したのは、予備試験で化合物の容器への吸着が示されたためである。リルザブルチニ

ブの輸送は、2時間後に頂端膜側及び基底膜側の両方から一定量を採取して測定した。インキュベーション期間の終了時にリルザブルチニブの回収率を測定した。試料中のリルザブルチニブ濃度は、LC-MS/MSにより測定した。

結果：全ての対照物質は予想どおりの挙動を示し、実験方法の妥当性が検証された。1 µmol/Lでのリルザブルチニブの透過係数の比は、阻害剤非存在下での12.3から、5 µmol/LのPSC833（P-gp阻害剤）存在下では0.387に低下した。10 µmol/LのFTC（BCRP阻害剤）存在下では低下の程度は小さく、透過係数の比は3.51であった。非対称性の輸送に対するPSC833存在下での抑制と、FTC存在下での低下は、リルザブルチニブの輸送に排出トランスポーター（P-gp及びBCRP）が関与していることを示している。1～5 µmol/Lの濃度範囲で観察された透過係数の比は2より大きく、in vitroでのリルザブルチニブの膜透過に排出トランスポーターが関与していることを示唆している。また、リルザブルチニブの濃度を1 µmol/Lから100 µmol/Lに上げると透過係数比は12.3から0.543に減少し、7 µmol/Lを超える濃度（7～100 µmol/L)でトランスポーターが飽和することが示された。リルザブルチニブの排出は飽和性であることが判明し、ミカエリス定数（K_m）及び最大輸送速度（J_{max}）は、それぞれ0.184 µmol/L及び2.92×10^{-8} µmol.s^{-1}であった。

2.2.2.4 P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3 又は BSEP を介した輸送（DVR0158）

目的／方法：リルザブルチニブが、ヒト organic anion transporter 1（OAT1）、organic anion transporter 3（OAT3）、organic cation transporter 1（OCT1）、organic cation transporter 2（OCT2）、OATP1B1、OATP1B3（以上、トランスポーター発現 MDCK-II 細胞）、BCRP（Caco-2 細胞）、P-gp（MDCK-MDR1）、又は bile salt export pump（BSEP）（Sf9 細胞小胞）のトランスポーター基質である可能性について検討した（Module 5.3.2.2 [DVR0158]）。各実験で、細胞に放射性標識したプローブ基質（トランスポーター基質としての陽性対照）又はリルザブルチニブ（1及び10 µmol/L、それぞれ666及び6,660 ng/mL）を単独又は阻害剤とともに加え、37°C で 5 分間（OAT、OCT 及び OATP トランスポーター）、15 分間（BSEP）、又は 120 分間（BCRP 及び P-gp）インキュベートした（旋回振盪あり）。試料は 3 回繰り返し分析した。プローブ基質は、1450 Microbeta（Perkin Elmer）を用いた放射能検出により測定し、リルザブルチニブは LC-MS/MS により定量した。

結果：リルザブルチニブは、OAT1、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、BSEP、又は BCRP の基質ではなかった。10 µmol/L のリルザブルチニブでは、OAT3 を遺伝子導入した細胞での取込みは、対照細胞又は 1 µmol/L のリルザブルチニブと比較して 13.8%高かった。しかし、リルザブルチニブの取込みは、対照細胞よりも OAT3 遺伝子導入細胞で僅かに高かったものの、この差は 2 倍未満であることから、リルザブルチニブは OAT3 の基質ではないと判断した。P-gp の Efflux 比は、リルザブルチニブでは 1 µmol/L で約 20、10 µmol/L で約 15 であったが、P-gp 阻害剤であるベラパミルを添加すると Efflux 比は 1 に低下した。したがって、これらの知見は、リルザブルチニブが P-gp の基質であることを示している。

2.2.2.5 初代培養凍結ヒト肝細胞への取込み（HUA0036）

目的／方法：本試験の目的は、凍結ヒト肝細胞におけるリルザブルチニブの取込みに対するトランスポーターを介した取込みの寄与を決定することであった。OATP、OCT1 及び sodium taurocholate cotransporting polypeptide（NTCP）依存性の取込みを評価するため、トランスポーター阻害剤カクテル（シクロスポリン A 20 µmol/L、リファンピシン 20 µmol/L 及びキニジン 100 µmol/L）の存在下又は非存在下でリルザブルチニブ（0.03～28.9 µmol/L）をヒト肝細胞とともに 37°C でインキュベートした。

OATP 依存性の取込みの分析には、[^{3}H]-エストロン-3-硫酸（2 µmol/L）をプローブ基質として用いた。OATP1B3 依存性の取込みの分析には、[^{3}H]-コレシストキニン-8（CCK-8、0.5 µmol/L）をプローブ基質として用いた。OCT1 依存性の取込みの分析には、[^{3}H]-1-メチル-4-フェニルピリジニウム（MPP+、0.5 µmol/L）をプローブ基質として用いた。NTCP 依存性の取込みの分析には、[^{3}H]-タウロコール酸（1 µmol/L）をプローブ基質として用いた。

凍結ヒト肝細胞は、購入時に提供されたプロトコルに従って解凍した。肝細胞の播種前に、トリパンブルー色素排除試験により生細胞率を算出した。肝細胞数は、生細胞が培地 1 mL あたり 0.8 x 10^6 になるよう調整し、コラーゲンでコーティングした 48 ウェルプレートに、ウェルあたり培地 200 µL 中生細胞が 0.16 x 10^6 になるよう肝細胞を播種した。ヒト肝細胞がプレートに接着するまで、インキュベーター（37°C、5% CO_2）内で 3 時間保持した。肝細胞がプレートに接着した後に培地を除去し、基質を含む 37°C に予熱したハンクス平衡塩溶液（HBSS）0.5% BSA 溶液 50 µL を加えて取込みを開始させた。37°C でインキュベートした後、化合物を効率よく希釈し、トランスポートを停止するために、0.5% BSA を含む 700 µL の氷冷した PBS を直ちに添加した。溶液を吸引除去し、細胞を再度 700 µL の氷冷した PBS（0.5% BSA）で 2 回洗浄し、最後に BSA を含まない PBS 700 µL で洗浄し、添加した BSA を除去した。次に、200 µL の Triton X-100 を添加して細胞を可溶化した。振盪ヒートブロック上で 60°C で 15 分間インキュベートした後、この可溶化した細胞を含む混合液 180 µL を 4 mL のシンチレーション液に加えて液体シンチレーションカウンター（Tri-Carb 2900TR、Perkin Elmer）を用いて放射能を測定するか、又は 700 µL のアセトニトリルに加えて LC-MS/MS を用いて化合物濃度を測定した。トランスポーター阻害剤カクテルの存在下及び非存在下での取込み量の差を用いて、受動拡散と能動的取込みをそれぞれ評価した。

結果：0.476～28.9 µmol/L の濃度範囲では、トランスポーター阻害剤カクテルの有無にかかわらず、37°C、5 分間のインキュベーション後、リルザブルチニブのヒト肝細胞への取込み量に明らかな違いはみられず、肝臓トランスポーターはおそらくリルザブルチニブの取込みに関与していないことが示された。リルザブルチニブの受動拡散クリアランス値は、21.9～44.5 µL/min/mg protein の範囲であった。全ての参照プローブ基質の結果は、過去のデータから予想される範囲内であった。

2.2.3　代謝安定性及び代謝機序の解明

2.2.3.1　ヒト肝細胞での代謝安定性（DVR0086）

目的／方法：本試験の目的は、ヒト肝細胞におけるリルザブルチニブの代謝安定性を決定することであった（Module 4.2.2.4 [DVR0086]）。リルザブルチニブの濃度は 1 µmol/L（666 ng/mL）、肝細胞密度 0.5×10^6 cells/mL とした。0.01%ジメチルスルホキシド（DMSO）存在下 37°C でインキュベートし、0、15、30、60 及び 90 分後に試料を採取した。リルザブルチニブは LC-MS/MS で定量した。

結果：90 分間のインキュベーション後、残存するリルザブルチニブの割合は 7.95%であり、リルザブルチニブの in vitro での固有クリアランス（CL_{int}）は 53.45 µL/min/10^6 cells であった。

2.2.3.2　肝 S9 画分での代謝物の同定（DVR0088）

目的／方法：種々の動物種の肝 S9 画分を用いて、リルザブルチニブの初期代謝物を同定した（Module 4.2.2.4 [DVR0088]）。ラット、イヌ又はヒトの S9 画分（1 mg/mL）を、10 µmol/L（6.66 µg/mL）のリルザブルチニブ及び 2 mmol/L ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）とともに、37°C で 30 分間又は 60 分間インキュベートした。3 倍量のアセトニトリル（3%ギ酸）を添加して反応を停止させ、その後遠心分離した。上清を等量の水で希釈し、LC-MS/MS で分析した。

結果：イヌ及びヒトでは合計 14 種類、ラットでは 11 種類の代謝物が同定された。代謝物のほとんどは微量であった（質量分析による相対ピーク面積が 1～10%）。ヒト特有の代謝物は同定されなかったが、イヌ及びヒトの S9 分画で同定された代謝物のうち、3 つはラットでは認められなかった。酸化、脱アルキル化及び還元によるリルザブルチニブの代謝が認められた（Module 2.6.4 [6 項]）。

2.2.3.3　プールドヒト肝ミクロソームでの代謝安定性（DVR0089）

目的／方法：本試験の目的は、プールしたヒト肝ミクロソームを用いてリルザブルチニブの in vitro での代謝安定性を推定することであった（Module 4.2.2.4 [DVR0089]）。リルザブルチニブ（2 µmol/L；1,334 ng/mL）を NADPH 有り（1 mmol/L）又は無しでミクロソーム（0.5 mg/mL）と 37°C で 0、15、30、45 又は 60 分間インキュベートした。200 nmol/L のイミプラミン、200 nmol/L のラベタロール及び 2 µmol/L のケトプロフェンを含む 4 倍量の冷メタノールで反応を停止させ、その後遠心分離した。上清の一部を用いて、リルザブルチニブ濃度を LC-MS/MS により測定した。リルザブルチニブの in vitro での CL_{int} 及び半減期も測定した。実験は全て 2 回繰り返し実施した。

結果：ヒト肝ミクロソーム中でのリルザブルチニブの代謝安定性は、初期濃度に対する 60 分後の残存率として、NADPH 有り及び無しで、それぞれ 3.05%及び 98.04%であった。NADPH 有りでヒト肝ミクロソーム中 60 分後のリルザブルチニブの in vitro での CL_{int} は 177.73 µL/min/mg protein であった。NADPH 有り及び無しでの半減期は、それぞれ 7.80 分及び 752.04 分であった。リルザブルチニブは、NADPH の存在下で高い in vitro での CL_{int} を示した。

2.2.3.4 肝 S9 画分での代謝安定性（DVR0096）

目的／方法：種々の動物種（ヒト、イヌ及びラット、Module 4.2.2.4 [DVR0096]）のプールした肝 S9 画分を用い、肝 S9 画分の濃度を 1 mg/mL とした以外は DVR0089 試験で上述した同じ方法を用いてリルザブルチニブの in vitro 代謝安定性を評価した。

結果：NADPH 存在下では、60 分間のインキュベーション後、元のリルザブルチニブの 25.3%が残存していた。ヒトにおける in vitro での CL_{int} 値は 23.48 µL/min/mg protein、半減期は 29.51 分であった。他の動物種における結果は Module 2.6.4 に詳述した。ラット及びイヌの in vitro での CL_{int} は、それぞれ 83.90 及び 44.77 µL/min/mg protein であった。

2.2.3.5 ヒト肝、肺及び消化管 S9 画分、並びにヒト腸内細菌叢での代謝安定性及び代謝プロファイル（DVR0105）

目的／方法：本試験の目的は、ヒト肝、肺及び消化管の S9 画分を用いてリルザブルチニブの in vitro での代謝安定性及び主要代謝物の生成を評価すること、並びに新鮮なヒト糞便中の腸内細菌叢によるリルザブルチニブの代謝を評価することであった（Module 4.2.2.4 [DVR0105]）。1 µmol/L 及び 10 µmol/L（それぞれ 666 又は 6,660 ng/mL）のリルザブルチニブを、それぞれ補酵素（ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド［NADH］及び NADPH）有り及び無しで、ヒト肝、肺及び消化管の S9 画分と 37°C で最大 2 時間インキュベートした。各時点（0、0.25、0.5、1、1.5 及び 2 時間）で試料を採取し、氷冷アセトニトリル／メタノールで抽出した。リルザブルチニブ及びその代謝物（PRN618、PRN834 及び PRN1186）を定量するため、アセトニトリル／メタノール抽出物を MRM モードを用いた LC-MS/MS で分析した。10 µmol/L の試料については、LC-MS/MS 分析の前に、抽出物を 0.2%のギ酸水溶液で 2 倍に希釈した。リルザブルチニブの腸内細菌による代謝を評価するため、1 µmol/L 及び 10 µmol/L のリルザブルチニブを新鮮なヒト糞便から調製したヒト腸内細菌叢中において嫌気条件下で 24 時間培養した。

結果：

リルザブルチニブの安定性：1 µmol/L 及び 10 µmol/L のリルザブルチニブは、補酵素（NADH 及び NADPH）非存在下では、ヒトの肝、肺及び消化管の S9 画分中で安定であった。対照的に、補酵素の存在下では、リルザブルチニブは 2 時間のインキュベーションで中程度から速やかな分解が示され、シトクローム P450、フラビン含有タンパク質又は代謝関連酵素による代謝が示された。補酵素有りの S9 画分で分解がみられたことから、分解は主に代謝によるもので、化学的分解ではないことが裏付けられた。ヒトの肝、肺及び消化管の S9 画分とインキュベートした場合、リルザブルチニブの濃度が高い（10 µmol/L）ときに分解が遅いことから、この濃度で酵素の飽和が生じた可能性が考えられる。

ヒト消化管の S9 画分では、1 µmol/L のリルザブルチニブは速やかに代謝され、0.5 時間後には 28.8%、2 時間後には 4.7%の化合物が残存していた。しかし、10 µmol/L では、0.5 時間及び 2 時間後の残存率はそれぞれ 90.2%及び 36.9%であり、代謝飽和がみられた。

ヒト肝の S9 画分では、2 時間のインキュベーション後、1 µmol/L 及び 10 µmol/L のリルザブルチニブでそれぞれ初濃度の 9.6%及び 22.8%が残存しており、それぞれ半減期は 0.13 時間及び 0.83 時間であった。

ヒト肺の S9 画分ではより緩やかな分解が観察され、2 時間のインキュベーション後、リルザブルチニブは 10 µmol/L では安定なまま残存しており（半減期は算出できず）、1 µmol/L ではリルザブルチニブ初濃度の 48.7%が残存していた（半減期 2.31 時間）。

代謝物の生成：ヒトの肝及び消化管の S9 画分とのインキュベーションでは、PRN618 及び PRN834 代謝物が主要代謝物であることが示されたが、回収された未変化体とこれら 3 種の代謝物の量が少ない（リルザブルチニブ初濃度の 57%以下）ことにより示されるように、他の代謝物も生成されていた。リルザブルチニブ濃度が 1 µmol/L の場合、PRN618 及び PRN834 は、肝 S9 画分ではリルザブルチニブ初濃度のそれぞれ 2.3%及び 13.2%、消化管 S9 画分ではそれぞれ 5.2%及び 14.1%であった。ヒト腸内細菌叢無しで 24 時間嫌気培養したとき、リルザブルチニブは僅かに分解され、低濃度（15～18%）の PRN834 が生成された。ヒト腸内細菌叢の存在下では、リルザブルチニブは中程度の分解を示し、24 時間後の残存率は、1 µmol/L 及び 10 µmol/L で、それぞれ 56.7%及び 61.8%であった。この条件では PRN834 が主要代謝物であり、24 時間のインキュベーション後、1 µmol/L 及び 10 µmol/L でリルザブルチニブ初濃度のそれぞれ 44.0%及び 44.4%を占めていた。

2.2.3.6 代謝に関与するシトクロム P450 分子種の同定（DVR0108）

目的／方法：リルザブルチニブのシトクロム P450 を介した代謝の大部分がどの分子種によるものかを決定するため、代謝酵素の同定を行った（Module 4.2.2.4 [DVR0108]）。ヒト組換え Supersome（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4）を 1 µmol/L（666 ng/mL）のリルザブルチニブと 37°C でインキュベートし、実験は 2 回繰り返した。反応は、酵素を含む 100 mmol/L リン酸カリウム、2 mmol/L NADPH、3 mmol/L 塩化マグネシウム（$MgCl_2$）、pH 7.4 の溶液中で行った。0、10、20、40 又は 60 分後、試料の一部を内部標準物質を含む氷冷メタノールと混合することにより反応を停止した。試料を遠心分離して沈殿したタンパク質を除去し、上清を MRM モードを用いた LC-MS/MS で分析し、残存する未変化体を定量した。

結果：リルザブルチニブの代謝を担う主なシトクロム P450 分子種として CYP3A が同定され、半減期は 4.1 分であった。それ以外に、明らかにリルザブルチニブを代謝した分子種は CYP2D6 のみであり、半減期は 121 分であったが、1 時間のインキュベーション後の時点で開始濃度の 70%～71.7%が試料中に残存していた。他の全ての分子種では、1 時間のインキュベーション後のリルザブルチニブの残存量は 78%以上であった。

2.2.3.7 初代培養凍結ヒト肝細胞を用いた in vitro での固有クリアランスの算出及びシトクロム P450 分子種の寄与率の推定（MIH0984）

目的／方法：初代培養凍結ヒト肝細胞を用いて、リルザブルチニブの in vitro 代謝固有クリアランスを決定した（Module 5.3.2.2 [MIH0984]）。また、リルザブルチニブの CL_{int} の濃度依存性及び in vitro で

の CL_{int} に対する CYP2D6 及び CYP3A の寄与についても検討した。リルザブルチニブを、0.01、0.1 又は 1 μmol/L（6.66～666 ng/mL）の濃度で、阻害剤有り又は無しで、1、2、4、6、8 又は 24 時間肝細胞中でインキュベートした。リルザブルチニブの in vitro での CL_{int} に対する CYP3A 及び CYP2D6 の寄与並びにシトクロム P450 の寄与を決定するため、阻害剤としてそれぞれ 10 μmol/L のアザムリン及び 3 μmol/L のキニジン並びに 1,000 μmol/L のアミノベンゾトリアゾール（ABT）を用いた。上清及び細胞中のリルザブルチニブを併せて LC-MS/MS により定量した。実験ごとに肝細胞を調製して使用し、実験は 3 回繰り返した。

結果：本試験の結果、リルザブルチニブの in vitro での CL_{int} は高く、CL_{int} の平均値 ± 標準誤差（SE）は濃度 0.01 μmol/L で 1.00 ± 0.188 mL/h/10^6 cells、0.1 μmol/L で 0.833 ± 0.127 mL/h/10^6 cells、1 μmol/L で 0.979 ± 0.261 mL/h/10^6 cells であった。検討した濃度範囲では、明らかな代謝の飽和はみられなかった。中程度の不安定性（培地中での 24 時間のインキュベーション後、初濃度の 67.5%～86.5%が残存）と、プラスチックプレートやガラス管への非特異的な吸着の可能性が認められたが、データの解釈には影響を与えるものではなかった。リルザブルチニブの生体内変換は、全てのシトクロム P450 分子種に対する阻害剤である ABT により阻害（92.0%～93.7%）されたことから、リルザブルチニブの代謝にシトクロム P450 が大きく関与していることが示された。

CYP3A 阻害剤であるアザムリン存在下では、0.01、0.1 及び 1 μmol/L のリルザブルチニブの代謝は強く阻害され、リルザブルチニブの代謝に CYP3A が大きく関与していることが示された（代謝に対する寄与率［fm］は 89.3%～92.0%）。CYP2D6 阻害剤であるキニジン存在下では、0.01、0.1 及び 1 μmol/L のリルザブルチニブの代謝を僅かにしか阻害せず、リルザブルチニブの代謝における CYP2D6 の関与は僅かであることが示された（fm は 0%～16.0%）。

2.2.4 シトクロム P450 の阻害及び誘導

2.2.4.1 各種シトクロム P450 分子種に対する阻害（DVR0085）

目的／方法：プールしたヒト肝ミクロソームをリルザブルチニブ及び既知のシトクロム P450 基質とインキュベートし、in vitro で各種シトクロム P450 分子種（CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4）の酵素活性に対するリルザブルチニブの阻害の可能性を検討した（Module 4.2.2.4 [DVR0085]）。肝ミクロソーム（0.2 mg/mL）を 10 μmol/L のリルザブルチニブ、1 mmol/L の NADPH 及び既知のシトクロム P450 分子種の基質とインキュベートした。反応は 5、10 又は 20 分（評価するシトクロム P450 分子種により異なる）で停止させた。上清中の既知のシトクロム P450 基質の代謝物濃度を LC-MS/MS で測定した。

結果：リルザブルチニブによる阻害率は、CYP2C19（51.16%）及び CYP3A（ミダゾラムでは 70.87%、テストステロンで 58.37%）以外のシトクロム P450 分子種では 50%未満であった。

2.2.4.2 CYP2C19 及び CYP3A4 に対する阻害（DVR0500）

目的／方法：DVR0085 と同じ方法を用いたが、50%阻害濃度（IC_{50}）を算出するため、DVR0500 試験ではヒト肝ミクロソームを複数の濃度（0.001～50 µmol/L）のリルザブルチニブとインキュベートした。

結果：IC_{50} はいずれも 2 µmol/L（約 1.33 µg/mL）以上であり、リルザブルチニブによる CYP2C19 及び CYP3A4 の臨床上問題になる阻害がないことが示された。

2.2.4.3 ヒト肝ミクロソームでの各種シトクロム P450 分子種に対する阻害（ICH0140）

目的／方法：リルザブルチニブ及びその代謝物 PRN834 の各種シトクロム P450 分子種の酵素活性に対する阻害能を、プールしたヒト肝ミクロソーム（50 名のヒトドナー由来）及び各種シトクロム P450 分子種の既知の基質を用いて in vitro で評価した。化合物のシトクロム P450 分子種に対する IC_{50} をヒト肝ミクロソームを用いて評価した。IC_{50} 値が 100 µmol/L 以下、又はほぼ溶解度の限界に近い場合、見かけの阻害定数（Ki）を決定した。リルザブルチニブ又はその代謝物 PRN834 による時間依存的なシトクロム P450 分子種の酵素阻害もまた、NADPH 有りでのプレインキュベーションによって評価し、NADPH 存在下でのプレインキュベーションと非存在下でのプレインキュベーションの結果を比較した（Module 5.3.2.2 [ICH0140]）。

IC_{50} を決定するため、ミクロソームの反応液は 50 mmol/L リン酸カリウム緩衝液、pH 7.4、3 mmol/L $MgCl_2$、1 mmol/L エチレンジアミン四酢酸（EDTA）中にヒト肝ミクロソームとリルザブルチニブ又は PRN834、並びに各種シトクロム P450 分子種に選択的なプローブ基質を含んでいた。使用したプローブ基質の濃度は、本試験で使用したミクロソームのバッチで決定した見かけの Km 値とほぼ等しかった。ヒト肝ミクロソームの含量（タンパク質濃度）は、インキュベーション時間内にプローブ基質の 20%以上が代謝されないよう、アッセイごとに最適化した。NADPH（1 mmol/L）を加えて酵素反応を開始する前に、反応混合物を 37°C で 5 分間保持した。インキュベーション時間は 10 分間とし、LC-MS/MS 用の各内部標準物質を含む 3 倍量のアセトニトリルを加えて反応を停止した。

Ki を決定するため、4 濃度の各種シトクロム P450 分子種に選択的なプローブ基質と 5 濃度のリルザブルチニブ又は PRN834 を用いてヒト肝ミクロソーム反応液を調製した。また、4 濃度のプローブ基質それぞれについて、リルザブルチニブ又は PRN834 を加えない反応液を調製した。プローブ基質の濃度は、見かけの Km 値を跨ぐよう選択し、1 つの濃度は IC_{50} の測定に使用した濃度と同一とした。リルザブルチニブ又は PRN834 の濃度は、シトクロム P450 分子種の酵素阻害の IC_{50} 値からの推定で約 10%～90%の阻害が観察されるよう選択した。2 種類の濃度の陽性対照を含めた。シトクロム P450 分子種ごとに条件は異なるが、阻害剤共存下での代謝阻害試験と同じ方法で反応液をインキュベートした。

時間依存的な阻害を評価するため、50 mmol/L リン酸カリウム緩衝液、pH 7.4、3 mmol/L $MgCl_2$、1 mmol/L EDTA 中にミクロソームとリルザブルチニブ又は PRN834 を含むミクロソーム反応液を、NADPH 有り又は無しで、37°C で 30 分間プレインキュベートした後、緩衝液又は NADPH とシトクロム P450 の各分子種に選択的なプローブ基質を添加して酵素反応を開始させた。インキュベーション

時間は 10 分間とし、LC-MS/MS 用の各内部標準物質を含む 3 倍量のアセトニトリルを加えて反応を停止した。

全ての反応液は 3 本調製した。

結果：リルザブルチニブは、IC_{50} が 1.09 µmol/L であった CYP3A を除き、ほとんどのシトクロム P450 分子種を阻害しなかった。リルザブルチニブの代謝物である PRN834 は、全ての IC_{50} が 2 µmol/L 以上であり、ヒトシトクロム P450 の阻害剤と判定されなかった。さらに、ヒト CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及びテストステロンを基質とした CYP3A4/5 分子種に対し、リルザブルチニブ及び PRN834 による時間依存的阻害は認められなかった。ミダゾラムを基質としたときのヒト CYP3A に対しては、PRN834 による時間依存的阻害が観察され、IC_{50} は 2.08 倍シフトした（56 µmol/L から 27 µmol/L）。代謝酵素の時間依存的阻害における最大不活性化速度定数（K_{inact}）及び最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害剤濃度（K_I）は、代謝不活性化作用が認められた PRN834 濃度が低かったため算出できなかった。

2.2.4.4 初代培養凍結ヒト肝細胞における CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導（DVR0084）

目的／方法：凍結保存したヒト肝細胞を用い、10 µmol/L のリルザブルチニブによる CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導を評価した（Module 4.2.2.4 [DVR0084]）。ヒト肝細胞を 10 µmol/L のリルザブルチニブ又は既知のシトクロム P450 誘導剤と 3 日間インキュベートし、その後培地をプローブ基質溶液（フェナセチン、ブプロピオン又はテストステロン）に交換した。細胞をプローブ基質とともに 14～20 分間インキュベートした。インキュベーション後、プレートから一定量の溶液を採取し、冷メタノールと混合することにより反応を停止した。試料を遠心分離し、エレクトロスプレーイオン化及び MRM モードを用いた LC-MS/MS で上清中のプローブ基質の代謝物濃度を測定した。

結果：陽性対照に比べ、リルザブルチニブ（10 µmol/L）による CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導は認められなかった。

2.2.4.5 ヒト肝細胞におけるシトクロム P450 分子種に対する誘導能（IHH0096）

目的／方法：3 名のドナーからのヒト肝細胞と 8 濃度の PRN834 若しくはリルザブルチニブ（0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10 及び 30 µmol/L）又は陽性対照のシトクロム P450 誘導剤を 48 時間インキュベートし、濃度依存的な酵素誘導反応を評価した（Module 5.3.2.2 [IHH0096]）。48 時間のインキュベーション後、細胞溶解液から RNA を抽出し、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 のメッセンジャーリボ核酸（mRNA）発現を評価した。

結果：リルザブルチニブは、3 名全員のドナー由来の肝細胞で CYP1A2 及び CYP2B6 の mRNA 発現に影響を与えず、3 名中 2 名のドナー由来の肝細胞で CYP3A4 の mRNA 発現に影響を与えなかった。3 名中 1 名のドナー由来の肝細胞では、リルザブルチニブは 3 及び 10 µmol/L で CYP3A4 の mRNA 発現を誘導した。ドナー3 由来の肝細胞におけるリルザブルチニブによる CYP3A4 発現に対する影響をモデル化した結果、最大効果（E_{max}）の平均値 ± 標準偏差（SD）は対照の 4.4 ± 0.4 倍、最大効果の 50%をもたらす濃度（EC_{50}）の平均値 ± SD は 1.49 ± 0.39 µmol/L であった。PRN834（1～10 µmol/L 又は 1～

30 µmol/L）は、3 名中 2 名のドナー由来の肝細胞では濃度依存的に CYP3A4 の mRNA 発現を誘導し、3 名中 1 名のドナー由来の肝細胞では 10 µmol/L 及び 30 µmol/L で CYP3A4 の mRNA 発現を誘導した。ドナー1、2 及び 3 由来のそれぞれの肝細胞で、PRN384 が CYP3A4 の mRNA 発現に及ぼす影響をモデル化すると、E_{max} の平均値 ± SD は対照のそれぞれ 7.8 ± 0.3 倍、12.1 ± 0.5 倍及び 42.0 ± 13.9 倍であり、EC_{50} の平均値 ± SD はそれぞれ 7.05 ± 0.65 µmol/L、14.9 ± 1.3 µmol/L 及び 6.26 ± 3.17 µmol/L であった。また、PRN834 は 3 名全員のドナー由来の肝細胞で、10 µmol/L 又は 30 µmol/L で CYP2B6 の mRNA 発現を誘導（3.3～3.7 倍）したが、CYP1A2 の mRNA 発現には影響を及ぼさなかった。

全体として、本試験の結果から、PRN834 は in vitro で CYP3A4 及び CYP2B6 の潜在的な誘導剤であり、一方リルザブルチニブは in vitro で弱い／中程度の CYP3A4 の潜在的な誘導剤とみなすべきと考えられた。

2.2.5 トランスポーター阻害

2.2.5.1 ヒト BCRP、P-gp、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3 及び BSEP に対する阻害（DVR0157）

目的／方法：ヒト OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3（MDCK-II 細胞）、BCRP（Caco-2 細胞）、P-gp（MDCK-MDR1 細胞）及び BSEP（Sf9 細胞小胞）を介した輸送に対するリルザブルチニブの阻害能を検討した（Module 5.3.2.2 [DVR0157]）。各実験で細胞を放射性標識プローブ基質と溶媒、3 µmol/L（2.0 µg/mL）のリルザブルチニブ、又は対照阻害剤のいずれかと 37°C で 5 分間（OAT、OCT、OATP1B1 及び OATP1B3）、15 分間（BSEP）又は 120 分間（BCRP 及び P-gp）振盪しながらインキュベートした。プローブ基質の輸送は、1450 Microbeta（Perkin-Elmer）での放射能検出により、また、リルザブルチニブは LC-MS/MS により測定した。

結果：BSEP、OAT1 及び OATP1B1 による輸送は、3 µmol/L のリルザブルチニブで溶媒対照に比べそれぞれ 48.9%、28.8%及び 18.4%阻害された。P-gp を含む他のトランスポーターに対する阻害はみられなかった。リルザブルチニブは P-gp の基質であるが（2.2.2 項）、P-gp を介した輸送を阻害しないと考えられた。

2.2.5.2 ヒト取込みトランスポーターOATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K 並びに排出トランスポーターBSEP 及び BCRP に対する阻害（TRI0053）

目的／方法：遺伝子導入した HEK293 細胞を用い、リルザブルチニブ及び PRN834 のヒトトランスポーターOATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、multidrug and toxin extrusion 1（MATE1）及び multidrug and toxin extrusion 2-K（MATE2-K）に対する阻害能を検討した（Module 5.3.2.2 [TRI0053]）。これらの化合物による排出トランスポーターBCRP 及び BSEP に対する阻害効果は、Caco-2/TC7 細胞株及び HEK 膜小胞を用いて評価した。全ての阻害実験は、96 ウェルプレートを用い、緩衝液中 37°C で 4 回繰り返し行った。トランスポーターを過剰発現させた細胞と対照細胞を用いた実験を常に同時に行った。非特異的結合を減少させるため、OAT1 及び OAT3 を除く全てのトランスポ

ーターの評価において、リルザブルチニブの緩衝液にBSA（0.1%）を添加した。OATP1B1及びOATP1B3に対する阻害の時間依存性を決定するため、阻害実験の前に、細胞を様々な濃度の阻害剤で60分間プレインキュベートした。細胞を緩衝液で洗浄した後、放射性標識基質存在下で、様々な濃度の阻害剤とともに37°Cでインキュベートした。取込みを停止させた後、溶液を除去し、細胞を洗浄した。洗浄液を完全に除去した後、シンチレーション液を添加し、振盪下（500 rpm）で30分間細胞を溶解させた。各ウェルの放射能を液体シンチレーションカウンター（LSC）で測定した。

結果：リルザブルチニブはOAT1/3、OCT1/2、BCRP、P-gp及びMATE2-Kを強く阻害せず、IC_{50}値は2 µmol/Lを大きく上回り、OCT1に対するIC_{50}は2.93 µmol/L、MATE1に対するIC_{50}は2.91 µmol/Lであった。一方、OATP1B1、OATP1B3及びBSEPに対するリルザブルチニブのIC_{50}値は、それぞれ0.705、0.180及び1.42 µmol/Lであった。

この結果から、リルザブルチニブがin vivoでOATP1B1、OATP1B3、OCT1を阻害する可能性が示唆された。一方でリルザブルチニブは、評価した他の取込み又は排出トランスポーターに対して臨床上問題になる阻害効果を示さなかった。

PRN834はIC_{50}値0.138 µmol/LでMATE1を阻害したが、他の全てのトランスポーター（OAT1/3、OCT1/2、OATP1B1/3、BCRP、P-gp及びMATE2-K）に対するIC_{50}は2 µmol/L程度又はそれ以上であり、ほとんど阻害能がないことが示された。In vitro試験の結果、PRN834は取込み又は排出トランスポーターに対する臨床上問題になる阻害を示さなかった。

2.3 健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験

2.3.1 ヒト初回投与試験（PRN1008-001）

PRN1008-001試験は、リルザブルチニブ経口投与の安全性、忍容性及びPKを検討する第1相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験であった（Module 5.3.3.1 [PRN1008-001]）。

目的：

パートA（SAD）：パートAの主要目的は、健康成人男性及び女性被験者にリルザブルチニブを単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価することであった。副次目的は、健康成人被験者にリルザブルチニブを単回経口投与したときのPKを評価すること及びリルザブルチニブがPDマーカーに及ぼす影響を評価することであった。

パートB（MAD）：パートBの主要目的は、健康成人被験者にリルザブルチニブを10日間反復経口投与したときの安全性及び忍容性を評価することであった。副次目的は、健康成人被験者にリルザブルチニブを反復経口投与したときのPKを評価することであった。

方法：

パートA（SAD）：被験者はリルザブルチニブ経口液剤又は対応するプラセボの単回投与のいずれかにランダムに割り付けられた。5つの投与コホートを評価した。健康被験者合計40名、各コホート8名（実薬6名／プラセボ2名）にリルザブルチニブ（50、150、300、600及び1,200 mg）又はプラセボ

を単回投与した。血漿中リルザブルチニブ濃度を測定するため、投与前及び投与後 24 時間まで採血を行った。PBMC における BTK 占有率を測定するため、投与後 4、12 及び 24 時間に採血を行った。
パート B（MAD）：被験者は、リルザブルチニブ経口液剤（300 mg QD、300 mg BID、600 mg QD 及び 450 mg BID）の反復投与又は対応するプラセボのいずれかにランダムに割り付けられた。パート B の最初のコホート（B1）では、Day −1 に 300 mg を食後に単回投与し、食事がリルザブルチニブの PK に及ぼす影響を評価した。パート B には 40 名の被験者（各コホート 10 名、実薬 8 名／プラセボ 2 名）が組み入れられ、血漿中リルザブルチニブ濃度を測定するため、Day −1、1 及び 10 の投与前及び投与後 24 時間まで血液検体を採取した。

合計 62 名の被験者がパート A 及び B でリルザブルチニブを投与され、PK 解析対象集団に含まれた。本治験では、BTK の占有率も探索的に評価した。

結果：

パート A（SAD）の PK の結果：

リルザブルチニブを液剤として投与したとき、リルザブルチニブは速やかに吸収され、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は、50 mg では 0.5 時間、600 mg 及び 1,200 mg では 2.5 時間であった。見かけの最終相消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値は、全てのコホートで約 1.5～4.0 時間であった。

血漿中リルザブルチニブ濃度は用量の増加に伴って上昇した。無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）は 600 mg までは用量に比例して増加した（表 4）。600 mg から 1,200 mg に増量したとき、液剤では血漿中曝露量が同程度であったことから、この製剤での吸収は用量による制限があることが示された。変動係数（CV）%に反映される全体の変動は中程度で、およそ 30%～60%であった。最高血漿中濃度（C_{max}）は 600 mg まで用量に比例して増加した。

表 4 - Summary of exposures after single dose of rilzabrutinib as an oral liquid formulation in Part A: Study PRN1008-001

	Mean (CV)				
Dose (mg)	50	150	300	600	1200
C_{max} (ng/mL)	15.1 (37%)	45.9 (54.6%)	103 (64.6%)	302 (51.5%)	263 (53.0%)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	15.3 (19.6%)	98.9 (86%)	240 (45.6%)	1060 (57.6%)	1070 (54.3%)

Abbreviations: C_{max}= maximum observed concentration; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity;
Source: modified from 5.3.3.1 Study PRN1008-001 Table 1.

パート A（SAD）の PD の結果：

本治験のパート A では、投与後 4、12 及び 24 時間に採血を行い、BTK 占有率を測定した。その結果、BTK 占有率は用量依存的に増加し、投与後 4 時間に最大値を示し、反応は 600 mg でプラトーに達した（占有率の平均値 ± SD は 92% ± 3.2%）。投与後 24 時間でも BTK 占有率が観察され、300 mg での BTK 占有率（平均値 ± SD）は 45% ± 14%、600 mg では 57% ± 17%であった。

パート B（MAD）の PK の結果：

本治験の反復投与パートの PK データを以下に要約する。

- リルザブルチニブの t_{max} の中央値は、液剤での用量範囲にわたって 1.0～1.5 時間であり、反復投与による明らかな変化はなかった。
- Day 1 から Day 10 までの蓄積はごく僅か（2 倍未満）であり、BID（300 mg 及び 450 mg）並びに 600 mg QD 投与後の蓄積比は 1.5～1.8 であった。300 mg QD 投与では蓄積は認められなかった。
- Day 10 では、リルザブルチニブの平均血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）は 300 mg から 600 mg まで用量に比例して増加した。
- Day 10 の見かけの最終相 $t_{1/2}$ の平均値は全てのコホートで 3.8～4.5 時間と推定され、$t_{1/2}$ は反復投与によって変化しないと考えられた。
- $t_{1/2}$ が短いことと一致して、リルザブルチニブは速やかに定常状態に達すると予想される。
- コホート B1 で 300 mg を投与したときの Day −1（食後投与、平均 AUC_{inf} = 275 ng•h/mL）と Day 1（空腹時、平均 AUC_{inf} = 555 ng•h/mL）の比較から、リルザブルチニブを液剤として中等度の脂肪食と一緒に投与したとき、C_{max} 及び AUC_{inf} で評価した曝露量は、それぞれ約 40%及び約 51%減少した。

以下の表 5 に反復投与パートの PK パラメータを要約する。

表 5 - Summary of multiple dose rilzabrutinib pharmacokinetic parameters following the last dose as an oral liquid formulation in Part B - Study PRN1008-001

Cohort	Day	Dose (mg)		t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (h·ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AR
B1	10	300 QD	N	8	8	8	8	8
			Mean	1.50	172	434	4.01	0.90
			Median	1.50	172	391	4.09	0.84
			CV%	25.2	51.8	51.7	48.6	35.8
B2	10	300 BID	N	8	8	8	8	8
			Mean	1.25	223	477	4.02	1.82
			Median	1.00	209	442	4.45	1.60
			CV%	42.8	41.5	46.9	35.1	39.6
B3	10	600 QD	N	8	8	8	8	8
			Mean	1.63	313	936	3.82	1.52

Cohort	Day	Dose (mg)		t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (h·ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AR
			Median	1.50	281	755	3.83	1.36
			CV%	45.8	34.6	39.1	12.9	56.8
B4	10	450 BID	N	8	8	8	8	8
			Mean	1.38	251	680	4.5	1.53
			Median	1.25	213	544	5.13	1.44
			CV%	32.2	53.7	65.1	36.3	32.1

Abbreviations: AR = accumulation ratio; AUC_{tau} = area under the concentration-time curve over the dosing interval (24 hours for QD and 12 hours for BID); C_{max} = maximum observed concentration; CV% = coefficient of variation %; $t_{1/2}$ = terminal half-life; BID=twice daily/q12 h, QD = once daily; t_{max} = time of maximum observed concentration
Source: 5.3.3.1 Study PRN1008-001 Table 11.

パート B（MAD）の PD の結果：

リルザブルチニブの反復経口投与後、PBMC における平均 BTK 占有率は、300～600 mg の投与後 4 時間で 91%、4 時間以降でも 70%を超える占有率が観察された。このデータから、リルザブルチニブの半減期は短いものの（3～4 時間以内）、標的の占有は持続的で、投与後 24 時間以上にわたって持続的に占有率が維持されることが示された。

2.3.2 健康男性被験者を対象としたマスバランス試験（PRN1008-015）

PRN1008-015 試験は、健康男性被験者を対象として[^{14}C]-PRN1008（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評価する 2 パート、第 1 相、非盲検試験であった（Module 5.3.1.1 [PRN1008-015]）。

目的：

パート 1：パート 1 の主要目的は、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を決定し、静脈内投与したときの[^{14}C]-リルザブルチニブの PK の特徴を明らかにすることであった。

パート 2：パート 2 の主要目的は、[^{14}C]-リルザブルチニブを単回経口投与したときの排泄物からのマスバランス回収を評価すること、並びに[^{14}C]-リルザブルチニブの排泄経路及び排泄速度を決定することであった。副次目的は、様々な生体試料中での[^{14}C]-リルザブルチニブの代謝プロファイルを検討することであった。

方法：

PRN1008-015 試験は、健康男性被験者を対象として単一施設で実施された、リルザブルチニブの第 1 相、PK 試験であった。

パート 1 では、絶対的バイオアベイラビリティを決定するため、8 名の被験者にリルザブルチニブ 400 mg IR 錠を単回経口投与し、約 2 時間後に約 37.0 kBq（約 1 μCi）を含む[^{14}C]-リルザブルチニブ 100 μg（約 2 mL）を 2 分間かけて静脈内投与した。リルザブルチニブ及び[^{14}C]-リルザブルチニブの血漿中濃度を測定するため、投与前及び投与後 72 時間まで PK 測定のための血液検体を採取した。

パート 2 では、一晩（10 時間）絶食後、10 名の被験者に約 37.0 MBq（約 1,000 μCi）を含む 300 mg の[^{14}C]-リルザブルチニブを液剤として単回経口投与し、マスバランス、代謝物のプロファイル及び代謝物の同定を検討した。全ての被験者から血液、尿及び糞便検体を採取した。胆汁検体採取群に組み入れられた 10 名の被験者のうち 2 名は、実施医療機関での治験薬投与後約 1 時間に、胃に経鼻十二指腸チューブを留置した。胆汁検体は、投与後約 3 時間から 8 時間まで連続吸引により採取した。胆嚢の収縮を刺激するため、投与後約 7 時間に 20 ng/kg の Kinevac（sincalide）を静脈内投与した。10 名全員が投与後少なくとも 7 日間医療機関に留まり、累積の総放射能の回収率が 90%超になるか、連続 3 日間の排泄物中の合計の放射能が投与量の 1%未満になれば、Day 8 に退院した。血漿及び尿検体中のリルザブルチニブ濃度を分析した。また、血液検体中の総放射能を分析した。血漿、尿、糞便及び胆汁検体の総放射能を測定し、代謝物のプロファイリング及び同定を行った。

結果：

パート 1 の結果：

リルザブルチニブ 400 mg の経口投与後に 100 μg の[^{14}C]-リルザブルチニブを静脈内注射したときのリルザブルチニブのクリアランス（CL）は 58.1 L/h と推定され、肝血流量である 90 L/h (28)に近い値であった。静脈内注射後の最終相の分布容積は 149 L と推定された。リルザブルチニブの経口バイオアベイラビリティは 4.73%と推定された。t_{max} の中央値は約 2.0 時間、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 3.20 時間であった。

パート 2 の結果：

[^{14}C]-リルザブルチニブ及び総放射能の全血及び血漿中 PK：

[^{14}C]-リルザブルチニブの経口投与後、リルザブルチニブ（未変化体）の速やかな全身循環への吸収が認められ、血漿中 t_{max} の中央値は 1.00 時間であった。これとは異なり、血漿中及び全血中で総放射能が最大値に達する時間は未変化体に比べて遅く、血漿中及び全血中総放射能の t_{max} の中央値は、いずれも投与後 3.50 時間であった。C_{max} 到達後、リルザブルチニブの血漿中濃度は二相性を示して減少し、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 2.45 時間（個別値の範囲：1.24～8.98 時間）であった。一方、総放射能については、血漿中及び全血中の総放射能の最終相 $t_{1/2}$ は、それぞれ 182 時間及び 176 時間であり、観察された血漿中リルザブルチニブの $t_{1/2}$（2.45 時間）よりかなり長く、体内に循環する代謝物の存在が示された。血漿中の総放射能の曝露量（C_{max} 及び AUC）は全血中よりも僅かに高く、総放射能の時間 0 から LLOQ 以上の濃度が得られた最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）の全血／血漿比の平均は約 0.79 であり、血球への放射能の移行が少ないことが示された。

血漿中リルザブルチニブの C_{max} の平均値は血漿中総放射能の約 15%であり、血漿中 AUC_{last} の平均値は血漿中総放射能の約 0.3%であった。これらのデータは、血漿中に循環する総放射能は主にリルザブルチニブの代謝物によるものであることを示唆している。

血漿中代謝物プロファイリング

本試験のデータから、リルザブルチニブは一次代謝として主に脱アルキル化、酸化的 N-脱アルキル化、酸化、更に二次代謝として還元、酸化、スルホン化、硫酸化を介して速やかに代謝を受けること

が示された。この代謝により合計 46 の放射性標識成分が生成され、そのうち 25 の代謝物が同定又は特徴づけられた（表 24）。血漿中でリルザブルチニブの未変化体は微量の放射性標識成分であり、血漿中の総放射能曝露量の 0.760%を占めていた。同定／特徴づけられた代謝物には、oxy-dihydro-リルザブルチニブ（oxy-dihydro-PRN1008：M41）、PRN834（M45）及びその二次代謝物である dihydroxy-PRN834（M28）及び oxy-PRN834 硫酸塩（M15）、PRN618（M42）、PRN4400（チオシアネート、M1）が含まれる。PRN4400 は、血漿中の総放射能曝露量の 94.2%を占める主要な循環代謝物として同定された。PRN834（M45）は以前に同定された代謝物で、血漿中の総放射能曝露量の 1.09%を占めていた。その他の代謝物（PRN618 を含む）は、血漿中で微量の代謝物（1%未満）として同定された。

排泄

尿、胆汁（該当する場合）、糞便及び嘔吐物検体中の放射能回収率の全体平均は、92.9%（胆汁を採取しなかった被験者）及び 87.6%（胆汁を採取した被験者）であった。[^{14}C]-リルザブルチニブ由来の放射能は、主に糞便中（投与量の約 86%）に排泄され、尿（投与量の約 5%、総放射能）及び胆汁（投与量の約 6%）への排泄は少なかった。糞便中に最も多く含まれた放射性標識成分はリルザブルチニブの未変化体であり、胆汁を採取しなかった被験者では平均で投与量の 9.02%を占め、胆汁中及び尿中では微量成分であったことから、リルザブルチニブの未変化体としての腎又は胆管からの排泄はほとんどないことが示された。尿中では投与量の約 0.03%が未変化体として回収され、投与後 0～24 時間以内に尿中へ完全に排泄された。

リルザブルチニブの代謝物は、尿中では投与量の約 3.8%、胆汁中では投与量の約 4.2%、糞便中では投与量の約 63.0%を占めていた。尿中では、PRN4400 及び dihydroxy-PRN834（M28）が、それぞれ投与量の平均 2.09%及び 0.978%を占めていた。胆汁中では、全ての代謝物がごく僅かな量しか存在しなかった。糞便中では、dihydroxy-PRN834（M28）、共溶出される代謝物である oxy-dihydro-リルザブルチニブ（oxy-dihydro-PRN1008：M41）及び PRN618（M42）、oxy-PRN834（M35）、oxy-リルザブルチニブ（oxy-PRN1008：M34）、PRN438（M37）並びに PRN834（M45）が最も多く、それぞれ投与量の平均 8.55%、7.93%、6.61%、6.37%、4.05%及び 3.59%を占めていた。糞便中に代謝物が多いことから、ヒトでのリルザブルチニブの主要排泄メカニズムは代謝であることが示された。複数の試験を通して同定された代謝物の詳細なリストは、Module 2.6.4 に記載した。

血漿中リルザブルチニブ及び[^{14}C]-リルザブルチニブの PK パラメータの要約を表 6 及び表 7 に示す。

表 6 - Summary of the pharmacokinetic parameters of rilzabrutinib after a single oral (IR tablet) and IV dose in Part 1 - Study PRN1008-015

Parameter (unit)	**400 mg rilzabrutinib oral mean, (SD) [N]**	**100 µg [^{14}C]-rilzabrutinib IV mean, (SD) [N]**
C_{max} (ng/mL)	108 (72.7) [8]	5.27 (0.04) [8]
t_{max} (h)[a]	2.03 (1.83-2.50) [8]	0.058 (0.033-0.083) [8]
AUC_{last} (h•ng/mL)	334 (62.7) [8]	1.88 (0.022) [8]

Parameter (unit)	400 mg rilzabrutinib oral mean, (SD) [N]	100 µg [^{14}C]-rilzabrutinib IV mean, (SD) [N]
$AUCi_{nf}$ (h•ng/mL)	336 (62.2) [8]	1.83 (0.022) [7]
$t_{1/2}$ (h)	3.20 (51.0) [8]	1.78 (37.6) [7]
CL (L/h)	NA	58.1 (21.7) [7]
Vz (L)	NA	149 (28.4) [7]
F	0.0471 (66.8) [8]	NA

Abbreviations: AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; CL = total clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation (%); F = absolute bioavailability; IV = intravenous; IR = immediate release; N = number of subjects with valid observations; NA = not applicable; N = number of subjects; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = time of maximum observed concentration;; Vz = volume of distribution.
a Median (range)
Source: 5.3.1.1 Study PRN1008-015 Table 6.

表 7 - Summary of pharmacokinetic parameters in plasma of rilzabrutinib after a single oral dose (as liquid formulation) in Part 2 - Study PRN1008-015

Parameter (unit)	300 mg [^{14}C]-PRN1008 oral, mean (SD) [N]	
C_{max} (ng/mL)	137 (112.9)	[8]
t_{max} (h)[a]	1.00 (1.00-2.00)	[8]
AUC_{last} (h•ng/mL)	332 (99.4)	[8]
AUC_{inf} (h•ng/mL)	333 (99.1)	[8]
$t_{1/2}$ (h)	2.45 (69.4)	[10]
CL/F (L/h)	904 (99.2)	[8]

Note: Bile was collected from 2 subjects in Part 2. During the collection period, these 2 subjects did not have PK blood and plasma samples collected at the 1.5, 2, 2.5, and 3 hour timepoints. Therefore, no C_{max} nor t_{max} information were collected for those 2 subjects
Abbreviations: AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; CL/F = apparent total clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation (%); N = number of subjects with valid observations; N = number of subjects; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = time of maximum observed concentration.
a Median (range)
Source: 5.3.1.1 Study PRN1008-015 Table 8.

2.4 患者における薬物動態及び初期忍容性試験

ITP 患者を対象とした PK 及び PD の評価は、第 1/2 相試験（PRN1008-010 試験）及び第 3 相試験（PRN1008-018 試験）で実施され、2.7.1 項、2.7.2 項及び 2.7.3 項で詳述した。

2.4.1　他の適応症における試験

ITP 以外の適応症における試験も実施され、現在も進行中である。これらの試験で得られたデータは、本 Module では詳述しない。しかし、これらの試験は、母集団 PK 解析のデータセットを充実させ、主要な共変量を特定するために使用されている可能性がある（2.9 項）。

2.5　内因性要因の影響を検討した試験

2.5.1　人口統計学的パラメータ

人口統計学的パラメータ（年齢、体重及び性別）の影響を評価するための特別な臨床薬理学的試験は実施されなかった。その代わり、母集団 PK（2.9 項）によりこれらの因子の影響を評価した。健康被験者及び ITP 患者におけるリルザブルチニブの PK に対し統計学的に有意な共変量として体重及び性別が母集団 PK モデルに含まれたが、リルザブルチニブの曝露に意味のある影響はないと考えられた（3.2.1.1 項）。

2.5.2　人種／民族

リルザブルチニブの PK に対する人種の影響を評価するため、日本人及び中国人の健康被験者を対象に 2 つの第 1 相臨床試験が実施された（PRN1008-023 試験及び PRN1008-022 試験）。主な結果を以下に要約した。人種及び民族がリルザブルチニブに及ぼす影響は母集団 PK でも評価し（2.9 項）、民族がリルザブルチニブの曝露に影響を及ぼさないことが確認された。

2.5.2.1　日本人及び白人の健康被験者を対象とした単回又は反復投与試験（PRN1008-023）

目的：PRN1008-023 試験の主要目的は、リルザブルチニブを日本人及び白人の健康被験者に単回及び反復投与したときの PK を評価することであった。

方法：PRN1008-023 試験は、リルザブルチニブを日本人及び白人の健康被験者に単回及び反復投与したときの PK、PD、安全性及び忍容性を検討する単一施設、非盲検試験であり、米国で実施された。合計 23 名の健康被験者が 2 つのコホートのいずれかに組み入れられた。コホート 1（11 名）には日本人の祖先を持つ被験者（日本人）が組み入れられ、コホート 2（12 名）には白人の祖先を持つ被験者（白人）が組み入れられた。コホート 1 は連続する 3 期からなり、4 日間のウォッシュアウト後、まず Day 1 に 100 mg を単回投与し、次に Day 5 に 200 mg を単回投与し、更に Day 9～13 に 400 mg BID（Day 13 は朝のみ）を反復投与した。コホート 2 は投与期間は 1 つで、Day 1～5 に 400 mg BID を反復投与した（Day 5 は朝のみ）。全ての投与は一晩絶食後に錠剤として投与した。リルザブルチニブ、代謝物 PRN834 及び PRN4400 の血漿中濃度を測定するため、投与前及び投与後 24 時間まで（コホート 1 の 100 mg 及び 200 mg 投与時）、又は投与後 48 時間まで（400 mg BID 投与時、コホート 1 では Day 13、コホート 2 では Day 5）血液検体を採取した。さらに、投与前並びに単回及び反復投与後に追加の血液検体を採取し、PBMC における BTK 占有率を評価した。また、潜在的な QTc への影響を評価するため、12 誘導心電図モニタリングを実施した（表 25 及び Module 5.3.3.3 [PRN1008-023]）。

結果：

PK の結果：日本人及び白人被験者にリルザブルチニブ 400 mg を反復投与したとき（PRN1008-023 試験）、初回投与後のリルザブルチニブの C_{max} は白人被験者に比べ日本人被験者の方が僅かに（16%）高かったが、AUC_{last} 及び投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{tau}）は白人被験者に比べ日本人被験者の方が僅かに（6.5%）低かった（8.2 項の表 25）。400 mg BID の反復投与後のリルザブルチニブの C_{max} 及び AUC は、白人被験者に比べ日本人被験者の方が低かった（25%及び 16%）。全体の変動は両人種とも比較的高く、CV%はおおむね 70%超であった。代謝物濃度は、400 mg の初回投与及び反復投与のいずれにおいても、日本人と白人でおおむね同程度であった。

PD の結果：400 mg BID 投与では、平均 BTK 占有率（定常状態）は日本人と白人で同程度であった。12 誘導心電図測定に臨床的に意味のある所見は認められなかった。

2.5.2.2 中国人健康男性及び女性被験者を対象とした単回投与試験（PRN1008-022）

目的： PRN1008-022 試験の主要目的は、健康な中国人被験者にリルザブルチニブを単回投与したときの PK を評価することであった。

方法：PRN1008-022 試験は、中国人の健康被験者におけるリルザブルチニブの PK、安全性及び忍容性を検討することを目的とし、中国で実施された。10 名の被験者が組み入れられ、一晩絶食後、Day 1 にリルザブルチニブ 400 mg を単回投与された。血漿中リルザブルチニブ、代謝物 PRN834 及び PRN4400 濃度を測定するため、投与前及び投与後 24 時間まで血液検体を採取した（表 25 及び Module 5.3.3.3 [PRN1008-022]）。

結果：中国人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、リルザブルチニブは t_{max} の中央値が 1.50 時間で吸収され、$t_{1/2}$ の平均値が 3.10 時間で排出された。リルザブルチニブの全身曝露パラメータである C_{max} 及び AUC の平均値は、それぞれ 221 ng/mL 及び 614 h•ng/mL であった（8.2 項の表 25）。

2.5.3 ITP の疾患状態

リルザブルチニブの PK は、ITP 患者を対象とした臨床試験で評価されている。母集団 PK モデル（2.9 項）に基づき、健康被験者と ITP 患者との間でリルザブルチニブの PK に意味のある違いはなかった（Module 5.3.3.5 [POH1156]）。詳細は 3.2.1 項に記載した。

2.5.4 肝機能障害（PRN1008-020）

リルザブルチニブは主に肝代謝によって排泄される。PRN1008-020 試験では、肝機能障害がリルザブルチニブの曝露に及ぼす影響を検討した（Module 5.3.3.3 [PRN1008-020]）。

目的：本治験の主要目的は、軽度及び中等度の肝機能障害がリルザブルチニブの PK に及ぼす影響を評価することであった。

方法：本治験は、非盲検の単回投与試験であった。コホート 1（軽度の肝機能障害を有する被験者；Child-Pugh 分類 A）、コホート 2（中等度の肝機能障害を有する被験者；Child-Pugh 分類 B）の被験者

並びにこれらの被験者を対照に年齢（±10 歳）、体格指数（BMI）（±15%）及び性別を考慮しマッチングさせた健康被験者に、一晩絶食後、リルザブルチニブ 400 mg 錠を単回投与した。組み入れられ、治験を完了した 29 名の被験者のうち、28 名が PK 解析集団に含まれ、軽度の肝機能障害を有する被験者 8 名及び中等度の肝機能障害を有する被験者 7 名が含まれた。リルザブルチニブ及び PRN4400（チオシアネート）の総血漿中濃度（結合形及び非結合形）並びに非結合形の血漿中濃度を測定するため、投与前及び投与後 30 時間まで血液検体を採取した。さらに、投与前の検体に 100 ng/mL のリルザブルチニブを添加し、総リルザブルチニブ（結合形及び非結合形）並びに非結合形のリルザブルチニブを測定した。

結果：

リルザブルチニブの総曝露量（AUC 及び C_{max}）は、対照群の健康被験者と比較して、軽度の肝機能障害を有する被験者では約 1.4～1.5 倍、中等度の肝機能障害を有する被験者では約 4.2～4.8 倍高かった。PRN834 の曝露量（AUC 及び C_{max}）は、対照群の健康被験者と比較して、軽度の肝機能障害を有する被験者では約 1.2～1.3 倍、中等度の肝機能障害を有する被験者では約 1.7～2.0 倍高かった。数名の被験者で血漿中濃度が検出されなかったため、限られたデータに基づくと、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者では、リルザブルチニブ投与後、PRN4400 濃度の明らかな上昇は認められなかった。

散布図の探索的な解析からは、リルザブルチニブの総曝露量（AUC_{inf} 及び C_{max}）と肝機能障害の指標（すなわち、Child-Pugh スコア、アルブミン濃度、ビリルビン濃度又はプロトロンビン時間）との相関は確立できなかった。

リルザブルチニブは全てのコホートで血漿タンパクと高度に結合し、全コホートでの平均非結合形分率は 3%未満で、肝機能障害を有する被験者で明らかな上昇は認められなかった。

2.5.5 腎機能障害

腎機能障害がリルザブルチニブの PK に及ぼす影響を評価する特別な臨床薬理試験は実施されていない。その代わりに、腎機能の影響は母集団 PK 解析（2.9.1 項）及び PBPK（2.9.2 項）により検討し、腎機能障害による顕著な影響はないことが確認された。

2.6 外因性要因の影響を検討した試験及び薬物相互作用試験

2.6.1 食事の影響

食事がリルザブルチニブの PK に及ぼす影響は、Module 2.7.1 [2.3 項]に要約したように、異なる製剤を用いた様々な試験で検討されている。

PRN1008-025 試験では、400 mg IR 錠を高脂肪食とともに投与した場合、空腹時と比較してリルザブルチニブの AUC は約 20%、C_{max} は約 30%低下することが示された。t_{max} の中央値は、空腹時の約 1.5 時間から食後投与では 3.0 時間に延長した（Module 5.3.1.2 [PRN1008-025]）。

2.6.2 胃内 pH の変化による影響

2.6.2.1 プロトンポンプ阻害剤の併用による影響（PRN1008-006）

目的：PRN1008-006 試験の目的は、空腹時にリルザブルチニブの液剤と錠剤を単回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こと、並びにリルザブルチニブ（錠剤）に対する食事の影響及び PPI（エソメプラゾール）がリルザブルチニブの PK に及ぼす影響を評価することであった。相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響については Module 2.7.1 に要約し、エソメプラゾールとの DDI を以下に要約した。

方法：本治験は、12 名の健康被験者を対象とした単一施設、4 期、非盲検、クロスオーバー試験であり、最初の 3 期では、2 種類の製剤を用いてリルザブルチニブ 300 mg を空腹時（液剤及び IR 錠）又は食後（IR 錠のみ）にランダム化して投与した。最後の投与では、エソメプラゾール（40 mg QD）を 4 日間投与し、一晩絶食した 5 日目にリルザブルチニブ（300 mg IR 錠）を併用投与した。エソメプラゾールはリルザブルチニブの 2 時間前に投与した。リルザブルチニブの血漿中濃度を測定するため、投与前及び投与後 24 時間にわたって血液検体を採取した。

結果：リルザブルチニブを単独で投与したときに比べ、リルザブルチニブをエソメプラゾールと併用投与したときの AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} の幾何平均比は、それぞれ 49.1%、47.9%及び 45.4%であった（表 26 及び Module 5.3.1.2 [PRN1008-006]）。

2.6.2.2 H2 拮抗薬の併用による影響（PRN1008-011）

目的：本治験は、参照製剤の IR 錠に対する 2 種類の IR 錠の相対的経口バイオアベイラビリティを評価するとともに、リルザブルチニブと相互作用薬である H2 受容体拮抗薬（ファモチジン）及び被相互作用薬である CYP3A 基質（ミダゾラム）との DDI の可能性を評価するために実施された。

方法：PRN1008-011 試験は、健康成人男性及び女性の 14 名を対象とした単一施設、4 期、非盲検、ランダム化、クロスオーバー試験であった。リルザブルチニブの 2 種類の試験錠剤は、[redacted]原薬（試験製剤 1）又は[redacted]原薬（試験製剤 2）を用いて製造し、参照製剤の IR 錠と比較した（製剤比較の詳細については Module 2.7.1 に記載した）。

Day −1 に全ての被験者にミダゾラム 2 mg（1 mg/mL 溶液）を単回経口投与した。リルザブルチニブは、割り付けられた投与順序に従い、Day 1、3、5 及び 7 に以下の投与のうちいずれかが投与された。

- 投与 1：リルザブルチニブ 400 mg 錠（参照製剤）をミダゾラム 2 mg とともに単回経口投与
- 投与 2：リルザブルチニブ 400 mg 錠（試験製剤 1）をミダゾラム 2 mg とともに単回経口投与
- 投与 3：リルザブルチニブ 400 mg 錠（試験製剤 2）を単回経口投与し、2 時間後にミダゾラム 2 mg を単回経口投与
- 投与 4：Day 5、6 及び 7 の晩に、被験者にファモチジン 20 mg を単回経口投与した。Day 7 には、被験者にリルザブルチニブ（IR 錠）400 mg を朝（一晩絶食後）及び晩（朝の投与の約 12

時間後）に 2 回経口投与した。その後、晩のリルザブルチニブ投与の 2 時間後に被験者にファモチジンを最終投与した。

リルザブルチニブ及びミダゾラムの PK を測定するため、投与後 12 時間にわたって血液検体を採取した。

結果：前の晩のファモチジン 20 mg 投与後の朝にリルザブルチニブを投与したとき、リルザブルチニブの AUC_{inf} 及び C_{max} は、それぞれ 35.3%及び 27.7%減少した。リルザブルチニブを夕方のファモチジン投与の 2 時間前に投与したとき、AUC 及び C_{max} は、それぞれ 2.4%及び 9.5%しか減少しなかった（表 25 及び Module 5.3.1.2 [PRN1008-011]）。リルザブルチニブがミダゾラムの PK に及ぼす影響に関する結果は、2.6.4.1 項に記載した。

2.6.3 CYP3A 及び P-gp モジュレーターの影響

2.6.3.1 強い CYP3A 阻害剤（リトナビル）がリルザブルチニブの PK に及ぼす影響（PRN1008-014）

目的：本治験の目的は、強い CYP3A 阻害剤である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し、治療域濃度及び治療域を超える濃度のリルザブルチニブが QTcF に及ぼす影響を評価することであった。

方法：本治験は、健康成人被験者を対象とした単一施設、2 パートの試験であった。

パート A は、非盲検、3 期クロスオーバー試験（12 名）であり、リルザブルチニブを単回経口投与（100 mg 及び 1,200 mg［300 mg×4 錠］）及びリトナビルと併用投与（リルザブルチニブ 100 mg 及びリトナビル 100 mg の同時投与、12 時間後にリトナビル 100 mg の 2 回目投与）したときの安全性及び PK を評価した。

パート B は、二重盲検、プラセボ対照、4 期クロスオーバー試験で、投与間のウォッシュアウトは 7 日間とした。被験者（39 名）は最初の 3 期に盲検下で 3 つの投与（プラセボ、治療用量のリルザブルチニブ：リルザブルチニブ 400 mg 単回投与、及び治療用量を上回る曝露量を得る用法・用量でのリルザブルチニブ：リルザブルチニブ 400 mg 単回投与とリトナビル 100 mg 2 回投与［12 時間間隔］）を受け、その後非盲検下で 4 番目の投与（モキシフロキサシン 400 mg 単回投与）を受けた。ホルター心電図検査による連続心電図を記録し、中央検査機関で Expert Precision QT 法を用いて盲検下で解析した。その後、主要な補正方法である QTcF について、プラセボで補正したベースラインからの変化量、並びに HR、PR 及び QRS の変化量（それぞれΔΔQTcF、ΔΔHR 及びΔΔQRS）を求めた。PK 評価のため投与前及び投与後 24 時間にわたって血液検体を採取し、リルザブルチニブ及びモキシフロキサシン（非盲検投与のみ）の濃度を測定した（表 26 及び Module 5.3.3.4 [PRN1008-014]）。

結果：リトナビルがリルザブルチニブの PK に及ぼす影響：

リルザブルチニブの用量をパート A では 100 mg、パート B では 400 mg とし、リトナビルとの DDI を評価した。

パート A：リトナビルとリルザブルチニブ 100 mg の併用投与により、リルザブルチニブの血漿中 AUC は約 18 倍、C_{max} は約 8 倍増加した（表 26）。リルザブルチニブ 1,200 mg を単独で投与したとき、最初の 4 名中 3 名で重大な消化器系の有害事象（悪心、嘔吐及び下痢）が認められたため、以降の投与は中止された。そのため、1,200 mg の用量のリルザブルチニブでは治療域を超える十分な曝露が得られないと考えられ、パート B の心電図評価では、より低用量のリルザブルチニブ（400 mg）とリトナビルの併用投与が選択された。

パート B：リルザブルチニブの治療用量 400 mg とリトナビルの併用により、リルザブルチニブの AUC は約 8 倍、C_{max} は約 5 倍増加した（表 26）。これらの結果は、リルザブルチニブの PK に対するリトナビルの作用が用量依存的であることを示しており、リルザブルチニブの用量がパート A の 100 mg からパート B の 400 mg に増加するに伴って DDI の程度は減少した。

最後に、AUC に反映されたように、リルザブルチニブ 1,200 mg を投与したときの平均曝露量は、リトナビルとの相互作用（400 mg とリトナビル 100 mg BID）により得られた曝露量より低く（1,200 mg 投与時の AUC の中央値が 553 ng•h/mL であったのに対し、併用投与では 3050 ng•h/mL）、QT 延長の解析における投与戦略を更に裏付ける結果となった（表 26 及び Module 5.3.3.4 [PRN1008-014]）。

結果：QTc に及ぼす影響：

プラセボで補正した HR のベースラインからの変化量（ΔΔHR）の平均値は、全ての投与の投与後全ての時点において−1.9～2.2 bpm の範囲で変動し、リルザブルチニブが HR に影響を及ぼさないことが示された。

リルザブルチニブ投与及びプラセボ投与での ΔQTcF の平均値は、投与後 16 時間を除く全ての時点でマイナスの変化であった。投与後最初の 3 時間では、リルザブルチニブ投与での ΔQTcF の平均値はプラセボよりマイナスであり、その後 4 時間以降の全ての時点でプラセボで観察されたパターンと同じであった（図 1）。対照的に、モキシフロキサシンでは ΔQTcF の平均値の明らかな増加が認められた。ΔΔQTcF の平均値はリルザブルチニブの両投与でほぼマイナスの値であり、ΔΔQTcF 値の最大値（マイナスの値）は、リルザブルチニブ 400 mg とリトナビルの併用投与後 2 時間の−10.2 ms であった（表 8）。モキシフロキサシン 400 mg の経口投与後、ΔΔQTcF の平均値の明らかな増大が認められ、最大値は投与後 3 時間及び 4 時間の 13.8 ms であった。実薬投与群で QTcF が 450 ms を超えた又は ΔQTcF が 30 ms を超えた被験者はいなかった。リルザブルチニブ 400 mg 投与後の 2 時点で T 波が平坦になった 1 名の被験者を除き、投与に起因する T 波又は U 波の形態変化はなかった。リルザブルチニブ 400 mg 単独投与（治療用量）又はリトナビル 100 mg との併用投与（治療用量を上回る用量）における ΔΔQTcF の両側 90%信頼区間（CI）の上限は、全ての時点で 10 ms 未満であった（表 8）。

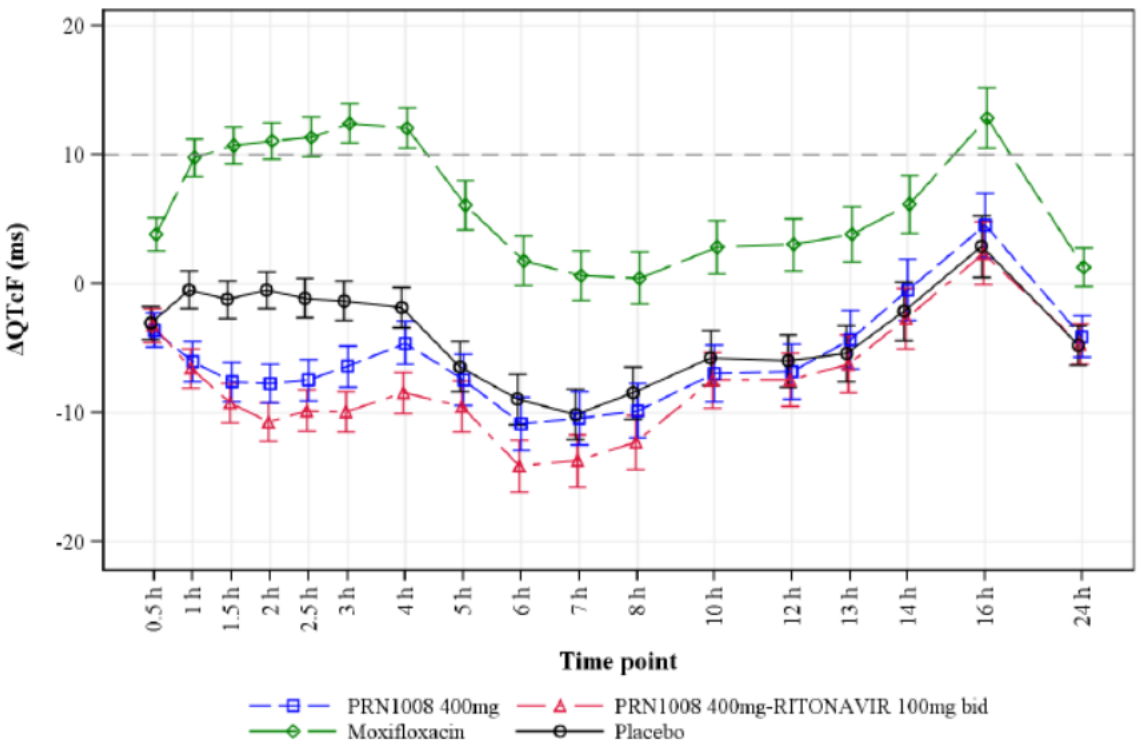
リルザブルチニブ濃度と ΔΔQTcF を重ねたものを図 2 に示す。また、リルザブルチニブ血漿中濃度とプラセボで補正した ΔΔQTcF の相関を図 3 に示す。データがまばらな高濃度では ΔΔQTcF の過小評価がみられるものの、切片のある線形モデルが最もデータに適合することが判明した。推定された母集団の C-QTc 相関の傾きは統計学的に有意であり、1 ng/mL あたり−0.01 ms（90% CI：−0.016～−0.0010；$p < 0.0001$）、切片は−2.0 ms（90% CI：−3.25～−0.82）であった。このモデルを用いると、リルザブル

チニブ 400 mg 単独及びリルザブルチニブ 400 mg とリトナビルを併用投与したときに観察された C_{max} の幾何平均値で、ΔΔQTcF への影響はそれぞれ−3.4 ms 及び−9.9 ms と予測された（表 9）。10 ms を超える QT 延長作用（ΔΔQTcF）は、観察された 2,500 ng/mL までのリルザブルチニブの血漿中濃度で除外された。

対照としたモキシフロキサシン投与では、ΔΔQTcF の両側 90% CI の下限は、全ての時点で 5 ms を上回った（表 9）。血漿中モキシフロキサシン濃度とΔΔQTcF の変化量との間に正の相関が認められた。傾きは統計学的に有意であり、予想される作用の 90% CI の下限が 5 ms 超であったことから分析感度が証明された。

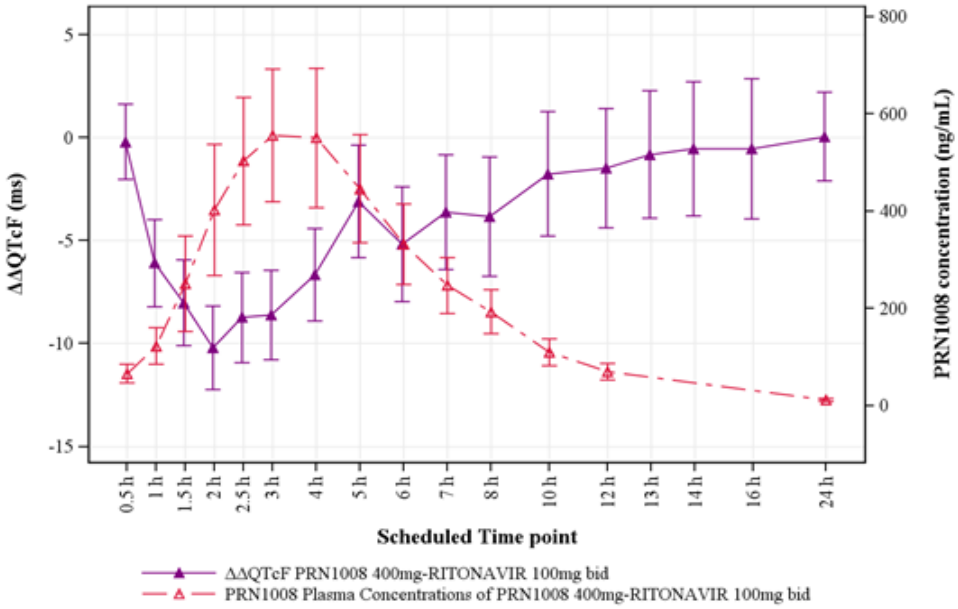
要約すると、リルザブルチニブは、検討した曝露量において評価した心電図パラメータに臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

図 1 - Change from baseline QTcF (ΔQTcF) following rilzabrutinib 400 mg alone and coadministration with ritonavir 100 mg and moxifloxacin 400 mg in Part B - Study PRN1008-014



Abbreviations: BID = twice daily; ΔQTcF = change from-baseline QTcF
Source: 5.3.3.4 Study PRN1008-014 Appendix 16.1.9 Cardiac Safety Report Figure 14.2.3.

図 2 - Joint plot of rilzabrutinib plasma concentrations and ΔΔQTcF over time following coadministration of rilzabrutinib 400 mg and ritonavir 100 mg in Part B - Study PRN1008-014



Abbreviations: BID = twice daily; ΔΔQTcF = placebo adjusted change from-baseline QTcF
Source: 5.3.3.4 Study PRN1008-014 Appendix 16.1.9 Cardiac Safety Report Figure 14.2.8.1.2
Error bars for ΔΔQTcF are 90% confidence interval (CI) from statistical modeling while the error bars for concentration are 90% CI from descriptive statistics.

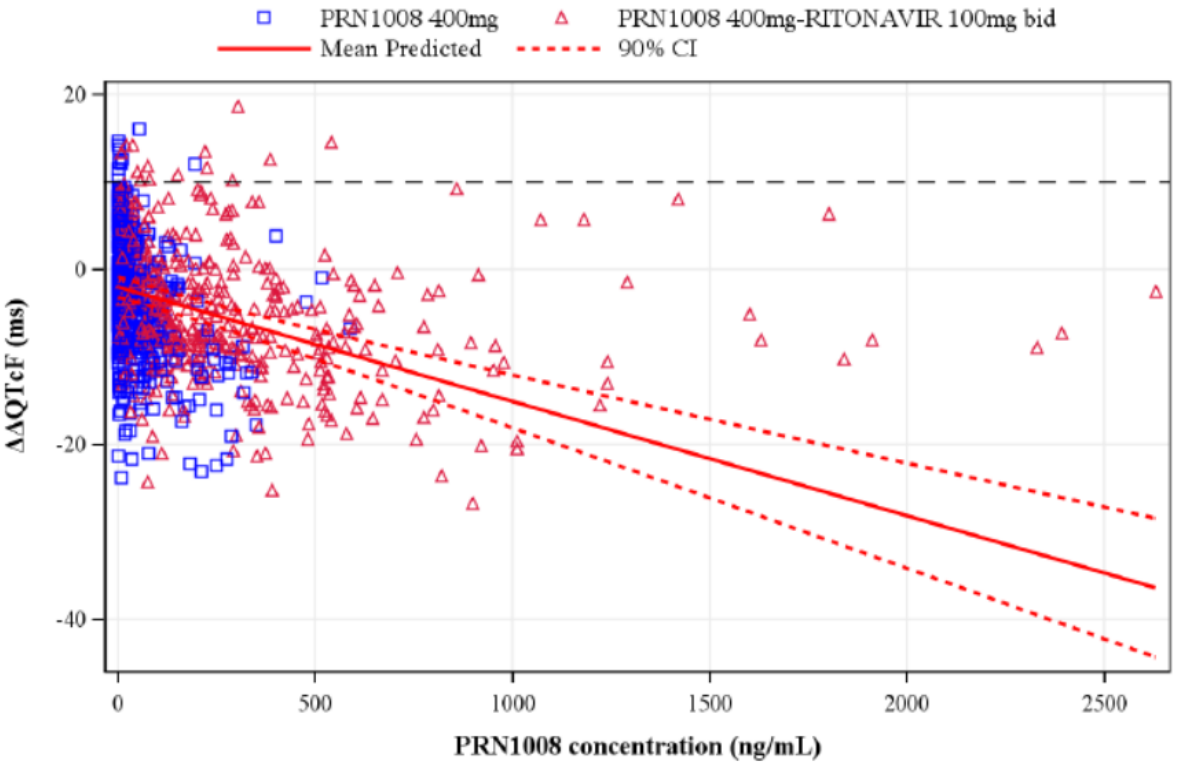
表 8 - Placebo-corrected change from baseline QTcF (ΔΔQTcF) following rilzabrutinib 400 mg alone and coadministration with ritonavir 100 mg and moxifloxacin 400 mg in Part B - Study PRN1008-014

Timepoint postdose (h)	Statistics	Rilzabrutinib 400 mg	Rilzabrutinib 400 mg + ritonavir 100 mg	Moxifloxacin 400 mg
0.5	LSM (SE) [90% CI]	-0.5 (1.11) [-2.40; 1.30]	-0.2 (1.10) [-2.01; 1.63]	6.9 (1.08) [5.08; 8.67]
1	LSM (SE) [90% CI]	-5.6 (1.30) [-7.70; -3.40]	-6.1 (1.28) [-8.20; -3.96]	10.2 (1.25) [8.13; 12.29]
1.5	LSM (SE) [90% CI]	-6.4 (1.27) [-8.49; -4.28]	-8.0 (1.25) [-10.09; -5.93]	11.9 (1.23) [9.89; 13.98]
2	LSM (SE) [90% CI]	-7.3 (1.25) [-9.33; -5.19]	-10.2 (1.23) [-12.24; -8.16]	11.5 (1.21) [9.50; 13.52]
2.5	LSM (SE) [90% CI]	-6.4 (1.33) [-8.58; -4.15]	-8.7 (1.32) [-10.92; -6.54]	12.5 (1.30) [10.30; 14.60]
3	LSM (SE) [90% CI]	-5.1(1.33) [-7.29; -2.87]	-8.6 (1.32) [-10.79; -6.42]	13.8 (1.30) [11.61; 15.91]
4	LSM (SE) [90% CI]	-2.8 (1.37) [-5.04; -0.49]	-6.6 (1.35) [-8.88; -4.40]	13.8 (1.33) [11.65; 16.05]
5	LSM (SE) [90% CI]	-1.0 (1.67) [-3.80; 1.75]	-3.1 (1.66) [-5.83; -0.34]	12.5 (1.63) [9.84; 15.23]
6	LSM (SE) [90% CI]	-1.9 (1.70) [-4.70; 0.95]	-5.2 (1.69) [-7.96; -2.37]	10.7 (1.65) [8.00; 13.48]
7	LSM (SE) [90% CI]	-0.3 (1.69) [-3.11; 2.49]	-3.6 (1.67) [-6.39; -0.83]	10.7 (1.64) [8.00; 13.44]
8	LSM (SE) [90% CI]	-1.4 (1.76) [-4.29; 1.56]	-3.8 (1.74) [-6.73; -0.94]	8.9 (1.71) [6.07; 11.75]
10	LSM (SE) [90% CI]	-1.2 (1.83) [-4.23; 1.85]	-1.7 (1.82) [-4.75; 1.27]	8.6 (1.78) [5.63; 11.53]

Timepoint postdose (h)	Statistics	Rilzabrutinib 400 mg	Rilzabrutinib 400 mg + ritonavir 100 mg	Moxifloxacin 400 mg
12	LSM (SE) [90% CI]	-0.8 (1.77) [-3.77; 2.09]	-1.5 (1.75) [-4.36; 1.44]	9.0 (1.71) [6.15; 11.84]
13	LSM (SE) [90% CI]	1. 1 (1.89) [-2.03; 4.24]	-0.8 (1.87) [-3.90; 2.30]	9.2 (1.83) [6.20; 12.28]
14	LSM (SE) [90% CI]	1.7 (1.98) [-1.63; 4.94]	-0.5 (1.96) [-3.79; 2.72]	8.3 (1.93) [5.09; 11.47]
16	LSM (SE) [90% CI])	1.6 (2.09) [-1.84; 5.08]	-0.5 (2.06) [-3.95; 2.88]	10.0 (2.02) [6.62; 13.31]
24	LSM (SE) [90% CI]	0.7 (1.33) [-1.53; 2.88]	0.1 (1.30) [-2.10; 2.23]	6.0 (1.28) [3.92; 8.17]

Abbreviations: CI = confidence interval; LSM = least squares mean; SE = standard error.
Source: 5.3.3.4 Study PRN1008-014 Appendix 16.1.9 Cardiac Safety Report Table14.1.6.

図 3 - Scatter plot of observed rilzabrutinib plasma concentrations and ΔΔQTcF (PK.QTc analysis population in Part B) - Study PRN1008-014



Abbreviations: BID = twice daily; ΔΔQTcF = placebo corrected change from-baseline QTcF.
Source: 5.3.3.4 Study PRN1008-014 Appendix 16.1.9 Cardiac Safety Report Figure 14.2.10.1.

表 9 - Predicted ΔΔQTcF interval at geometric mean peak rilzabrutinib concentration in Part B -Study PRN1008-014

Treatment	Geometric Mean C_{max} (ng/mL) (90% CI)	ΔΔQTcF Estimate (ms) (90% CI)
Rilzabrutinib 400 mg	100.7 (75.74; 133.93)	-3.35 (-4.53, -2.18)
Rilzabrutinib 400 mg-Ritonavir 100 mg BID	602.3 (501.90; 722.80)	-9.91 (-11.92, -7.91)

Abbreviations: BID = twice daily; CI=confidence interval; C_{max} = peak drug concentration; ΔΔQTcF = change from-baseline QTcF; QTc = QT interval corrected for heart rate;
Source: 5.3.3.4 Study PRN1008-014 Appendix 16.1.9 Cardiac Safety Report Table 14.1.14.1.

2.6.3.2 強い P-gp 阻害剤（キニジン）及び強い CYP3A 誘導剤（リファンピシン）がリルザブルチニブの PK に及ぼす影響（PRN1008-024）

目的：本治験の主要目的は、リルザブルチニブの PK に対し、P-gp 阻害剤であるキニジン（パート A）及び CYP3A 誘導剤であるリファンピシン（パート B）が及ぼす影響を調べることであった。

方法：本治験は、非盲検、2 期、固定順序試験であり、32 名の健康被験者（各パート 16 名）を対象に実施した。

パート A では、キニジンがリルザブルチニブの PK に及ぼす影響を評価した。一晩の絶食後、第 1 期の Day 1 の朝に被験者にリルザブルチニブ 400 mg を単回経口投与した。第 2 期では、Day 7 から Day 11 までの 5 日間、同じ被験者に 300 mg のキニジンを 8 時間ごとに投与した。Day 10 の朝（一晩絶食後）、その日最初のキニジン 300 mg 投与の約 1 時間後にリルザブルチニブ 400 mg を単回経口投与した。キニジンは、リルザブルチニブと併用投与する日を除き、全て食事の 1 時間前又は 2 時間後に投与した。血漿中リルザブルチニブ及び PRN834 濃度を測定するため、投与前及び各期の投与後 48 時間にわたって血液検体を採取した。

パート B では、リファンピシンがリルザブルチニブの PK に及ぼす影響を評価した。一晩絶食後、第 1 期の Day 1 の朝に被験者にリルザブルチニブ 400 mg を単回経口投与した。第 2 期では、Day 7 から Day 17 までの 11 日間、同じ被験者にリファンピシン 600 mg QD を投与した。Day 16 の朝（一晩絶食後）、リファンピシン 600 mg と併用してリルザブルチニブ 400 mg を単回経口投与した。リルザブルチニブと併用投与する日を除き、リファンピシンは全て食事の 1 時間前又は 2 時間後に投与した。血漿中リルザブルチニブ及び PRN834 濃度を測定するため、投与前及び各期の投与後 48 時間にわたって血液検体を採取した（Module 5.3.3.4 [PRN1008-024]）。

結果（パート A）：

リルザブルチニブと強い P-gp 阻害剤であるキニジンを併用投与したとき、リルザブルチニブの曝露量は単独で投与したときと比較してやや増加したが、AUC_{inf} で 12.7%、AUC_{last} で 6.9%の増加であり、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。リルザブルチニブとキニジンを併用投与したとき、リルザブルチニブの C_{max} は単独で投与したときと比較して 13.6%減少した。リルザブルチニブの t_{max} の中央値は投与期の間で同程度（2.25 時間及び 2.00 時間）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（表 26）。PRN834 の血漿中濃度－時間プロファイ

ルは、リルザブルチニブの血漿中濃度－時間プロファイルとほぼ同様であり、投与後 3 時間前後に C_{max} に到達し、平均血漿中濃度は両投与で同程度であった。

結果（パート B）：

強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンと併用投与したとき、リルザブルチニブの曝露量は単独で投与したときと比較して減少し、AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均比は、それぞれ 19.9%、20.5%及び 19.5%であった。リルザブルチニブの吸収速度はリファンピシンの影響を受けず、t_{max} は両投与で同程度であった。

リファンピシンと併用投与したとき、PRN834 の C_{max} 及び AUC_{inf} は、それぞれ 69.7%及び 72.4%減少したが、これはリルザブルチニブの未変化体で観察された減少と同程度であった。リファンピシン投与により PRN834 の曝露量が大幅に減少したことから、リルザブルチニブからの PRN834 の生成に CYP3A が関与することを示唆することはできなかった（表 26 及び Module 5.3.3.4 [PRN1008-024]）。

2.6.4 リルザブルチニブが他の薬剤の PK に及ぼす影響

2.6.4.1 リルザブルチニブが CYP3A 基質の PK に及ぼす影響

2.6.4.1.1 リルザブルチニブが感度の高い CYP3A 基質（ミダゾラム）の PK に及ぼす影響（PRN1008-011）

目的：本治験は、第 1/2 相試験で用いた IR 錠に対する 2 種類の試験製剤である IR 錠の相対的経口バイオアベイラビリティを評価するとともに、相互作用薬として H2 受容体拮抗薬（ファモチジン）、また、被相互作用薬として CYP3A 基質（ミダゾラム）とリルザブルチニブの DDI の可能性を評価するために実施した。

方法：試験デザインは、ファモチジンとの DDI の結果と併せ、2.6.2 項に記載した（Module 5.3.1.2 [PRN1008-011]及び表 26）。

結果：本治験の結果、ミダゾラムをリルザブルチニブ 400 mg IR 錠と併用投与したとき、ミダゾラムの曝露量が 1.7 倍増加することが示された。同様に、ミダゾラムをリルザブルチニブの投与後 2 時間に投与したとき、ミダゾラムの曝露量の増加（約 2.2 倍）が認められた。

2.6.4.1.2 リルザブルチニブが感度の高い CYP3A 基質（ミダゾラム）の PK に及ぼす影響（PRN1008-002）

目的：本治験は、健康被験者を対象とし、リルザブルチニブ 600 mg 経口液剤の単回投与が CYP3A4 感受性の基質であるミダゾラムの PK に及ぼす影響を評価するために実施した。

方法：Day 1 にミダゾラム溶液 2 mg を空腹時に単回経口投与し、3 日間のウォッシュアウト期間後、Day 4 にリルザブルチニブ 600 mg を液剤として単回経口投与した 1 時間後にミダゾラム溶液を再度単回経口投与した。ミダゾラム、α-ヒドロキシミダゾラム及びリルザブルチニブの PK プロファイルを明らかにするため、ミダゾラムの投与後 24 時間にわたって血液検体を採取した。

結果：ミダゾラムをリルザブルチニブの投与後 1 時間に投与したとき、ミダゾラムの曝露量は単独投与時と比較して 3.14 倍高かった。

2.7　標的集団（ITP 患者）を対象とした有効性／安全性試験における薬物動態

2.7.1　ITP 患者を対象とした第 1/2 相試験（PRN1008-010 パート A）

PRN1008-010 試験は、再発性 ITP の患者を対象としたリルザブルチニブの安全性、PK 及び臨床活性を検討するアダプティブ、非盲検、用量設定第 1/2 相試験であった。本治験のパート A は、各被験者内で生物学的に活性のある用量範囲を探索するために被験者内用量漸増デザインを用いた用量設定試験であった（Module 5.3.5.2 [PRN1008-010-A]）。

目的：

パート A の主要目的は、再発性／難治性 ITP 患者を対象としてリルザブルチニブの安全性及び忍容性を明らかにし、最大 4 用量の臨床活性を検討すること、並びに ITP 患者を対象としたリルザブルチニブの今後の臨床試験で用いる可能性がある投与レジメンを特定することであった。簡単に説明すると、有効性の主要評価項目は血小板反応であり、少なくとも 5 日間の間隔をおいて 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 以上の血小板数の増加と定義した。重要な副次目的は、ITP 患者におけるリルザブルチニブの PK を明らかにすることであった。

方法：

パート A では、投与開始前 15 日以内に少なくとも 7 日の間隔をおいた 2 回の検査で血小板数が 30,000/μL 未満であった患者を組入れに適格とした。リルザブルチニブの経口投与は、3+3 デザインを適用し、被験者内用量漸増投与として実施した。センチネルコホートでは、IR 錠剤として 200 mg QD、400 mg QD、300 mg BID（600 mg/day）、400 mg BID（800 mg/day）の 4 つの用量のうちのいずれかで投与を開始した。当該用量で血小板反応が得られなかった又は用量制限毒性（DLT）が発現しなかった場合、リルザブルチニブ投与 28 日（1 サイクル＝28 日）ごとに、最大許容用量である 400 mg BID（800 mg/day）まで、被験者内で用量を漸増できることとした。どの用量であっても、投与に反応した被験者では、次サイクル（28 日間）での用量増量は不可とした。400 mg BID まで漸増した被験者は、その用量を維持した。ある用量でセンチネルコホートの 3 名の被験者で 28 日間血小板反応が認められなかった場合、1 段階高用量を次の開始用量とした。ある用量で 3 名中 1 名で血小板反応が認められた場合、更に 3 名をそのコホートに追加した。被験者が血小板反応を示した場合、次サイクルでの用量はそのままとした。

パート A は、28 日間のスクリーニング期間、リルザブルチニブ経口投与による 24 週間の主要投与期間、その後 4 週間の安全性追跡調査の合計 32 週間とした。あるいは、24 週間の投与が終了した時点で、被験者は長期継続投与（LTE）試験への移行を選択することができた。頻回の PK 用採血は新たな用量での Day 1 にのみ実施され、血漿中リルザブルチニブ及び代謝物（PRN834、PRN4400）濃度を測定するため、血液検体を投与前及び投与後 8 時間まで採取した。

また、被験者の溶血マーカー（クームス試験及びハプトグロビン濃度）、TPO 濃度及び血小板自己抗体を含む PD バイオマーカーを規定した時点で評価した。

PK 結果：

リルザブルチニブは経口投与後速やかに吸収され、t_{max} の中央値は 0.5～2 時間の範囲であった。サイクル 1 の Day 1 では、200～400 mg の間で AUC_{inf} 及び C_{max} はほぼ用量に比例していた（8.3 項の表 28）。被験者は前のサイクルで異なる用量を投与され、また、頻回の PK 用採血は新しい用量でのサイクルの Day 1 にのみ実施したため、蓄積は計算しなかった。リルザブルチニブの消失半減期の平均値は 1.34～2.18 時間、見かけの分布容積（V_z/F）の平均値は 656～2,520 L、見かけの全身クリアランス（CL/F）の平均値は 246～911 L/h であった。曝露量（C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf}）のばらつきは、全ての用量及びサイクルで中程度～高度（CV%が 50%超）であった。

リルザブルチニブの薬理活性のない代謝物である PRN834 は、リルザブルチニブ経口投与後速やかに生成され、t_{max} の中央値は 2.5～3.0 時間の範囲であった。サイクル 1 の Day 1 では、AUC_{last} 及び C_{max} はリルザブルチニブの用量 200～400 mg 間でほぼ用量に比例していた。PRN834 の半減期の平均値は 3.90 時間であった。PRN834 の曝露量のばらつきは、全ての用量及びサイクルで中程度であった（CV%は 7.0%～64.9%）。C_{max} についての PRN834／リルザブルチニブ比の平均値は 0.36～0.82 の範囲であり、AUC_{last} での比の平均値は 0.59～1.35 の範囲であった。

リルザブルチニブの主要代謝物である PRN4400（薬理活性はみられない）の濃度のベースライン値には変動がみられ、ベースラインの平均値は 1,930～4,350 ng/mL であった。リルザブルチニブを反復投与したとき、PRN4400 濃度はサイクル 5 の Day 1 の前にほぼ定常状態に達し、サイクル 5 の Day 1 の平均値は全用量を通して 1,810～6,630 ng/mL であった。

PD 結果：

- ベースラインで得られた 7 検体のうち、7 名の被験者で血小板自己抗体の陽性反応が認められた。リルザブルチニブの最終投与日に得られた 6 検体のうち、4 名の患者で陽性反応が検出されたが、2 名の患者では反応は検出されなかった。
- Intent-to-treat（ITT）集団（31 名）では、ベースラインの TPO の中央値は 93.30 pg/mL（範囲：33.20～771.40 pg/mL）であった。この値は投与後もおおむねベースライン値以下のままであった。サイクル 2 の Day 1（40 名）以降、TPO はベースラインから−14.30 pg/mL（範囲：−233.80～35.60 pg/mL）減少した。サイクル 3 の Day 1（19 名）ではベースラインからの変化がより大きく、変化量は−43.70 pg/mL（範囲:−184.10～16.50 pg/mL）であった。サイクル 6 の Day 1（13 名）におけるベースラインからの変化量は−28.30 pg/mL（範囲：−154.40～259.80 pg/mL）、Day 169（12 名）におけるベースラインからの変化量は−56.58 pg/mL（範囲：−368.30～64.70 pg/mL）であった。

- 溶血マーカーとしてクームス試験及びハプトグロビン濃度を用いた。60 名中 48 名でベースラインのクームス試験データが得られ、6 名が陽性、36 名が陰性であった。リルザブルチニブ最終投与日に検査を受けた 12 名のうち、陽性の被験者はおらず、8 名が陰性であった。
- 60 名中 39 名でベースラインのハプトグロビン濃度が評価され、中央値は 0.83 g/L（範囲：0.1～2.4 g/L）であった。リルザブルチニブの最終投与日には、ハプトグロビン濃度の中央値（16 名）は 1.31 g/L（範囲：0.1～3.4 g/L）に上昇し、ベースラインからの変化量の中央値は 0.17 g/L であった。

2.7.2 ITP 患者を対象とした第 1/2 相試験（PRN1008-010 パート B）

PRN1008-010 試験は、再発性 ITP 患者を対象としてリルザブルチニブの安全性、PK 及び臨床活性を検討するアダプティブ、非盲検、用量設定第 1/2 相試験である。本治験のパート B は拡大試験であり、パート A の結果に基づいて選択された用量である 400 mg BID のみを投与した。パート B は、再発性又は前治療が効果不十分であった ITP 患者を組み入れるようデザインされた（Module 5.3.5.2 [PRN1008-010-B]）。

目的及び方法：

パート B の目的は、選択された用量（400 mg BID）のリルザブルチニブの臨床活性及び反応の持続性を更に検討すること、リルザブルチニブの安全性を評価すること、並びに ITP 患者におけるリルザブルチニブの PK を明らかにすることであった。主要評価項目は、投与開始後 10 週間以降にレスキュー薬の使用無しで 24 週間の投与期間の最後の 12 週間のうち 8 週間以上で血小板数 50,000/μL 以上を達成した被験者の割合とした。組入れ基準及び試験デザインはパート A と同様であった。リルザブルチニブの用量は 400 mg BID で、食事の有無を問わず錠剤を経口投与した。パート B では少数時点での PK 用採血のみが計画され、特定の投与日（Day 1、29 及び 57）の投与前及び投与後 2 時間の血液検体を採取し、リルザブルチニブ及び PRN4400 濃度を測定した。また、溶血マーカー（クームス試験及びハプトグロビン濃度）及び TPO 濃度を含む PD バイオマーカー、並びにリルザブルチニブが IgG、IgG1、IgG4、IgM 及び IgE 濃度に及ぼす影響を特定の時点で評価した。パート B の CSR のデータカットオフ日（2023 年 1 月 31 日）の時点で、11 名（42.3%）の被験者が LTE パートを継続中であった。

結果：

PK 結果：

Day 1、29 及び 57 の投与後 2 時間に観察されたリルザブルチニブ濃度の中央値は、それぞれ 109、180 及び 317 ng/mL であり、Day 1 と 29 及び Day 29 と 57 の間でそれぞれ 1.7～1.8 倍の蓄積が認められた。全体では、反復投与により約 3 倍の蓄積が認められた。また、Day 29 のトラフ濃度の中央値は 2.91 ng/mL、Day 57 は 4.15 ng/mL であり、1.4 倍の蓄積が認められた。CV%に反映される被験者間変動は一般的に高く、CV%は 45%から 100%超であった。

Day 1、29 及び 57 の投与前における主要不活性代謝物 PRN4400 濃度の中央値は、それぞれ 1,000 ng/mL、3,645 ng/mL 及び 4,530 ng/mL であり、Day 1 と 29 及び Day 29 と 57 の間でそれぞれ 3.6 倍及び 1.2 倍の

蓄積が認められた。PRN4400 についても投与後 2 時間の PK 評価時点で同様の蓄積（Day 1 と 29 及び Day 29 と 57 の間でそれぞれ 3.7 倍及び 1.1 倍）が認められた。
PD 結果：

- 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については、26 名中 24 名でベースラインの結果が得られ、Week 25 では 10 名で結果が得られた。ベースラインのクームス試験の結果は、陽性が 5 名、陰性が 19 名であった。Week 25 では、クームス試験を実施した 10 名のうち 1 名が陽性、9 名が陰性であった。ハプトグロビン濃度については、ベースラインの中央値は 0.75 g/L（範囲：0.04～2.09 g/L）、Week 25 の中央値は 1.11 g/L（範囲：0.08～2.05 g/L）であった。
- ITT集団におけるTPO濃度の中央値は､ベースライン(26名)で174.8 ng/L(範囲:16～1,346 ng/L)であった。その後、TPO 濃度は減少し、Week 5（24 名）で−14.9 ng/L（範囲：−673～76 ng/L）となり、Week 9（22 名）ではベースラインからの変化はより大きく、−39.3 ng/L（範囲：−786～201 ng/L）となった。Week 25（15 名）におけるベースラインからの変化量は−59.4 ng/L（範囲：−1,021～24 ng/L）であった。
- リルザブルチニブが Ig 濃度に及ぼす影響を表 10 に要約した。投与後 IgG、IgM 及び IgE の僅かな減少以外に影響は認められなかった。

表 10 - Summary of effect of rilzabrutinib on IgGs, IgM and IgE - Study PRN1008-010

		Median at Baseline or Change from Baseline at W13 and W25				
Visit	**n**	**IgG (g/L)**	**IgG1 (g/L)**	**IgG4 (g/L)**	**IgM (g/L)**	**IgE (IU/mL)**
BL	26	10.85 (4.5 to 33.7)	7.5 (4.0 to 29.0)	0.0 (0.0 to 4.0)	1.0 (0 to 6)	24.0 (3 to 696)
W13	19	-0.50 (-5.8 to 3.4)	0.0 (-10.0 to 1.0)	0.0 (-1.0 to 0.0)	-0.2 (-1 to 1)	0.0 (-92 to 15)
W25	10	-1.55 (-2.4 to 0.0)	0.0 (-2.0 to 1.0)	0.0 (-0.1 to 0.0)	-0.2 (-2 to 0)	0.0 (-11 to 508)

Abbreviations: W = week; BL= Baseline visit; IgE = immunoglobulin E; IgG = Immunoglobulin G; IgG1 = Immunoglobulin G1; IgM = immunoglobulin M.
Source: 5.3.5.2 Study PRN1008-010-B

2.7.3 ITP 患者を対象とした第 3 相試験（PRN1008-018）

目的及び方法：PRN1008-018 試験の目的は、再発性／難治性 ITP 患者を対象として血小板反応の持続性に基づき、リルザブルチニブの有効性をプラセボと比較して示すことであった。本治験は、免疫グロブリン静注療法（IVIg）又はコルチコステロイド（CS）で効果が得られたが持続しなかった原発性 ITP 患者を対象とした国際共同、ランダム化、並行群間、二重盲検（DB）、多施設共同試験であった。

本治験には成人及び小児の被験者が含まれるが、最後の成人被験者が盲検化された投与期間を完了した時点（2024 年 3 月 14 日）をデータカットオフ日とし、それまでの成人被験者の結果を以下に要約した。リルザブルチニブの用法及び用量は、実薬の投与を受けた全ての被験者で 400 mg BID であった。

成人については、層別化置換ブロックによるランダム化を実施した。層別化に用いた因子（成人被験者）は、脾臓摘出術の有無と血小板減少症の重症度（選択基準 3 の血小板数 15,000/μL 未満又は 15,000/μL 以上）であった。ランダム化後、被験者は最大 24 週間の DB 投与期間を開始し、次に 28 週間の非盲検期間では被験者全員にリルザブルチニブを投与し、その後 4 週間の安全性追跡調査期間又は LTE 期間に移行した。12 週間の盲検投与の終了時（Week 13）に、被験者が以下に定義した血小板反応を達成したか評価した：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薬が投与されていない。この反応の定義を満たさなかった被験者（8 週間の投与後にレスキュー薬を投与された被験者を含む）は、治験を中止する、又は Week 13 で 28 週間の非盲検期間に移行できることとした。合計 112 名（84.2%、投与開始時 133 名）が 12 週間以上リルザブルチニブ 400 mg BID の投与を受け、54 名（78.3%、開始時 69 名）が 12 週間以上プラセボの投与を受けた。

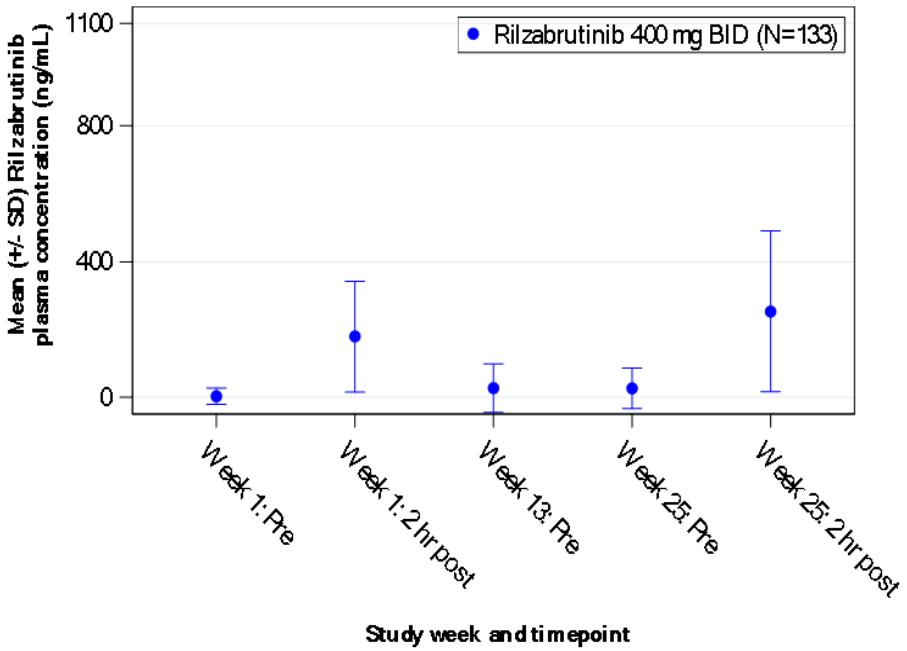
リルザブルチニブ濃度を測定するため、また、BTK 占有率及び溶血マーカーを評価するため、規定した来院時の投与前及び投与後 2 時間に血液検体を採取した。

結果：

PK 結果：

リルザブルチニブ濃度は、DB 投与期間中は Day 1（Week 1）の投与前及び投与後 2 時間（± 15 分）並びに Week 13（Day 85 ± 3）の投与前時点のみで測定し、Week 25 から始まる非盲検期間では初日（Day 169）の投与前及び投与後 2 時間に測定した。Week 25 以降は、プラセボ対照の DB 投与期間中のリルザブルチニブの投与期間に関係なく、全被験者のデータをまとめた。Week 25 までの血漿中リルザブルチニブ濃度を図 4 に示し、表 11 に要約した。

図 4 - Plot of mean rilzabrutinib plasma concentration by visit and timepoint – (adult pharmacokinetic population) – Study PRN1008-018



# participants					
Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	131	129	63	99	101

Abbreviations: BID = twice daily; SD = standard deviation
Source: 5.3.5.4 Study PRN1008-018 Figure 13.

表 11 - Rilzabrutinib plasma concentration by visit and time point (adult pharmacokinetic population) after 400 mg BID dosing as IR tablet – Study PRN1008-018

Statistical Parameter	Rilzabrutinib plasma concentration (ng/mL)				
	Week 1 Predose	Week 1 2 hours postdose	Week 13 Predose	Week 25 Predose	Week 25 2 hours postdose
Number	131	129	63	99	101
Mean (SD)	3.15 (24.06)	178.95 (163.47)	27.05 (71.26)	26.31 (59.48)	254.10 (237.11)
Median	0.00	144.0	5.61	4.22	193.0
Geometric mean	114.2	129.2	6.52	5.76	151.5
CV%	72.4	86.5	261.1	220.6	92.3
Min ; Max	0.0 ; 248	0.0 ; 999	0.0 ; 431	0.0 ; 286	0.0 ; 1230

Abbreviations: BID = twice daily; CV = coefficient of variation; IR = immediate release; Min = minimum; Max = maximum; SD = standard deviation.
Source: 5.3.5.4 Study PRN1008-018.

PD 結果：

- リルザブルチニブが IgG、IgG1、IgG4、IgM 及び IgE 濃度に及ぼす影響を解析した。いずれの投与群でも免疫グロブリンに明らかな経時的変化は認められなかった。

2.7.4 他の適応症における試験

該当なし。

2.8 薬力学試験

2.8.1 健康被験者における薬力学及び薬物動態／薬力学試験

BTK 占有率の PK/PD 相関は、健康被験者及び尋常性天疱瘡患者を対象とした初期試験のデータを用いて、母集団 PK/PD モデリングの手法により解析した（2.9 項）。

2.8.2 標的集団（ITP 患者）におけるリルザブルチニブの薬力学作用

2.7 項に記載した。

2.8.3 Thorough QTc 試験

リルザブルチニブが QTc 延長に及ぼす影響の可能性については、健康被験者を対象とした 2 パートの試験（PRN1008-014 試験）で評価した。試験デザイン及び結果については、2.6.3.1 項に記載した。血漿中リルザブルチニブ濃度とプラセボで補正したΔΔQTcF との間に相関は認められなかった。要約

すると、治療域を超える濃度のリルザブルチニブにおいても、検討した心電図パラメータに臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

2.9 母集団薬物動態解析

2.9.1 母集団薬物動態解析

最初の母集団 PK 解析（20[redacted]-PRN1008）は、健康被験者を対象とした試験のデータ及び ITP 患者を対象とした第1/2相PRN1008-010試験のパートAの初期データを用いて実施した。このモデルは、健康被験者を対象とした試験から得られた追加データと、2024年3月14日のデータカットオフ時点までに得られた ITP 患者を対象とした第 1/2 相及び第 3 相試験の全てのデータを用いて更新した（Module 5.3.3.5 [POH1156]）。

2.9.1.1 ITP 患者を対象とした母集団薬物動態モデリング及びシミュレーション（20[redacted]-PRN1008）

目的及び方法：

ITP 患者を対象とした非盲検の第 1/2 相試験である PRN1008-010 試験の中間データを用いた本母集団 PK 解析の目的は以下のとおりであった：1) 母集団 PK モデリングアプローチを用いて血漿中リルザブルチニブ濃度に影響を及ぼす因子を同定する、2) 母集団 PK モデルを用いて小児集団における曝露量をシミュレーションする。

第 1/2 相 PRN1008-010 試験のパート A では、被験者はリルザブルチニブ（錠剤）を 200 mg QD から 400 mg BID の用量で経口投与された。本解析には57名のデータ（866時点の濃度）が含まれた。NONMEM（バージョン 7.3）を用い、相互作用を考慮した条件付き一次近似法を用いて母集団 PK 解析を実施した。典型的な変数増加法（P = 0.01）及び変数減少法（P = 0.001）を用いて以下の共変量を評価した：年齢、体重、BMI、性別、クレアチニンクリアランス（CLCr）、併用薬（例として、シトクロム P450 阻害剤／誘導剤、胃内 pH を変化させる薬剤）。小児集団のシミュレーションを容易にするため、全てのクリアランス及び分布容積のパラメータにアロメトリックスケーリングを加えることにより体重で調整する母集団 PK モデルを開発した。最終モデルのバリデーションは、ブートストラップ法及び視覚的事後予測性能評価（VPC）を用いて実施した。

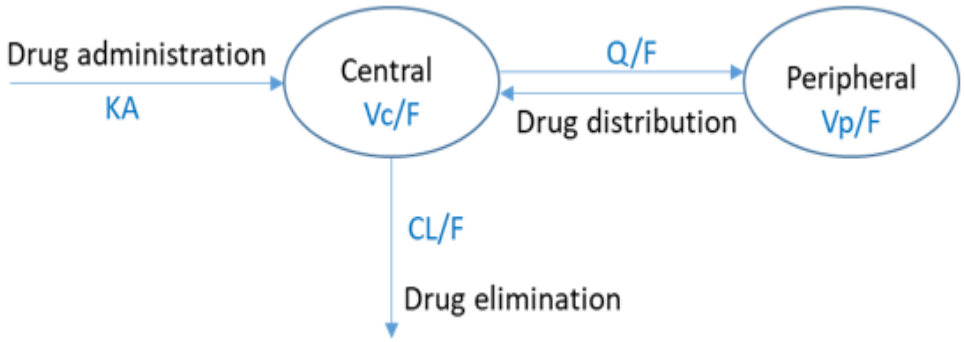
母集団 PK の最終モデルを用いて、2 歳以上 18 歳未満の小児集団及び 18 歳以上の成人集団での濃度－時間プロファイルをシミュレートした。2 歳以上 18 歳未満の小児の人口統計学的変数は米国疾病対策予防センターの成長チャートから抽出し、18 歳以上の成人の人口統計学的変数は元のデータセットから抽出した。100、200 及び 300 mg BID での AUC、C_{max}、最低血漿中濃度（C_{min}）などの曝露指標を、小児集団と成人集団の間で比較した。シミュレーションは NONMEM 及び R（バージョン 3.6.3）を用いて実施した。

結果：

リルザブルチニブを経口投与したときの構造モデルは、一次吸収と線形クリアランスを有する 2 コンパートメントモデルであった（図 5）。CL/F、中心コンパートメントの見かけの分布容積（Vc/F）及び一次吸収速度定数（K_a）には、個体間変動（IIV）の項を含めた。残差モデルには、加法誤差と比例誤差の両方を含めた。ステップワイズ法による共変量探索の結果、統計学的に有意な共変量は選択されなかった。したがって、基本モデルが最終モデルとなった。予測値で補正した VPC から、このモデルが観察されたデータの大部分をよく再現しており、予測に有用であることが示唆された。

シミュレーションの結果、成人患者の 400 mg BID と同程度の曝露量を達成するためには、2 歳以上 6 歳未満の小児患者では 100 mg BID 以下、6 歳以上 12 歳未満の小児患者では 200 mg BID、12 歳以上 18 歳未満の青年患者では成人と同用量を投与すべきであることが示された。

図 5 - Schematic representation of structural PK model for rilzabrutinib



Note: Blue words represent structural PK parameters. Black words represent structural components of the PK model
Abbreviations: CL/F = apparent clearance; KA = first-order absorption rate constant; Q/F = apparent intercompartmental clearance; Vc/F = apparent central volume of distribution; Vp/F = apparent peripheral volume of distribution.

2.9.1.2 ITP 患者を対象とした第 1～3 相試験からの併合データを用いた母集団薬物動態解析（POH1156）

目的：

本解析の主な目的は、健康被験者及び ITP 患者の併合データを用いてリルザブルチニブの PK を明らかにすること、健康被験者及び ITP 患者で選択した内因性及び外因性因子がリルザブルチニブの PK に及ぼす影響を評価すること、また、有効性及び安全性評価項目の E-R 関係の解析に使用するため、ITP 患者におけるリルザブルチニブ曝露量の患者ごとの事後予測推定値を算出することであった。

方法：

データセット：健康被験者を対象とした第 1 相試験の 10 試験、成人の ITP 患者を対象とした第 1/2 相試験（PRN1008-010 試験）及び第 3 相試験（PRN1008-018 試験）の各 1 試験からの、リルザブルチニブ経口投与後の血漿中濃度－時間データ及び関連する投与記録を本解析に含めた。最初のデータセットでは、成人被験者 564 名（健康被験者 263 名、ITP 患者 301 名［青年期の ITP 患者 17 名を含む］）

から得られた合計 8,017 件のリルザブルチニブ濃度記録が利用可能であった。投与前（398 検体）及び投与後（428 検体）の定量限界未満の検体は、データセット中でフラグを付け、母集団 PK 解析から除外した。

解析：母集団 PK 解析には NONMEM（バージョン 7.5.1）を用い、マルチプロセッサーコンピューターの LINUX クラスタ上で実施した。本母集団 PK 解析におけるモデル開発の出発点として、PRN1008-010 試験のデータを用いて以前に開発したリルザブルチニブの予備的な母集団 PK 基本モデル（線形消失及び 1 次吸収を伴う 2 コンパートメントモデル［20[redacted]-PRN1008］）を用いた。基本モデルは、PRN1008-018 試験のデータベースロック後に更新された。基本モデルの開発には、構造モデルの改良と、IIV 及び残差変動を含む変量効果モデルの開発が含まれた。最終的な基本モデルの頑健性を評価するため、基本モデルの開発中に、一連のモデル評価指標を用いた感度分析を実施した。

最終的な基本モデルを特定した後、共変量モデルの開発を開始し、潜在的な共変量とモデルパラメータ間の相関を特定する詳細な探索的共変量解析を実施した。探索的共変量解析から得られた知見は、変数増加法及び変数減少法を含むステップワイズ法を用いて実施した正式な共変量解析を合理化するために用いた。探索的共変量解析及び正式な共変量解析では、潜在的共変量として、年齢、体重、人種、アルブミン、CLCr、ビリルビン、アルカリホスファターゼ（ALP）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、疾患（健康被験者又は ITP 患者）、製剤及び用量を評価した。

最終モデルの構築では、最終的な共変量モデルの安定化に続き、VPC やブートストラップ法などの一連のモデル評価を通じて選択した共変量の頑健性を評価するための感度分析を行った。

モデルのバリデーション後、母集団 PK 最終モデルを用いて、2 つの臨床試験から得られた ITP 患者における PK パラメータ及び患者ごとでの曝露量の事後予測推定値を生成した。選択した内因性及び外因性因子がリルザブルチニブの PK に及ぼす影響を、事後評価で更に確認した。シミュレーションを実施し、ITP 患者で統計学的に有意な共変量がリルザブルチニブの曝露量に及ぼす影響を評価した。

結果：

データセット：

定量限界未満の値及び外れ値を除外した後、最終データセットには、545 名の被験者（健康被験者 255 名及び ITP 患者 290 名）から得られた 7,076 時点のリルザブルチニブ濃度が含まれた。母集団 PK 解析に含まれる臨床試験における被験者の潜在的な共変量（ベースライン値）の記述統計量を表 12 及び表 13 に要約した。

表 12 - Descriptive statistics of continuous covariates at baseline for healthy and ITP participants in the final dataset - Study POH1156

Continuous covariates	Healthy participants (N=255)		Participants with ITP (N=290)		Total (N=545)	
	Mean (SD)	Median (min, max)	Mean (SD)	Median (min, max)	Mean (SD)	Median (min, max)
Weight (kg)	75.7 (12.5)	75 (48.7, 109)	78.5 (20.8)	76 (35.9, 140)	77.2 (17.5)	76 (35.9, 140)
Age (Year)	37.3 (15.3)	31 (18, 71)	45.9 (18)	47 (12, 80)	41.9 (17.3)	40 (12, 80)
ALB (g/L)	42.9 (3.85)	43 (35, 53)	42.3 (3.27)	43 (32, 52.3)	42.6 (3.56)	43 (32, 53)
CLCR (ml/min)	125 (28.9)	125 (59.3, 222)	126 (49)	117 (46, 419)	125 (40.8)	122 (46, 419)
Bilirubin (mmol/L)	10.6 (5.23)	9 (3, 37)	11.2 (5.69)	9.67 (2.74, 34)	11 (5.48)	9.58 (2.74, 37)
AST (IU/L)	20.5 (8.23)	19 (11, 83)	19.5 (9.88)	17 (9, 125)	19.9 (9.15)	18 (9, 125)
ALT (IU/L)	19.8 (11.5)	17 (6, 118)	19.8 (11.2)	17 (4, 71)	19.8 (11.3)	17 (4, 118)
ALP (IU/L)	69.4 (21.5)	66 (29, 183)	68 (31.2)	61 (27, 249)	68.6 (27.1)	63 (27, 249)

Abbreviations: ALB = albumin; ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine amino transferase; AST = aspartate amino transferase;CLCr = creatinine clearance; min = minimal value; max = : maximal value; N = participant number; SD = : standard deviation.
Source: 5.3.3.5 Study POH1156.

表 13 - Descriptive statistics of categorical covariates at baseline for healthy and ITP participants in the final dataset - Study POH1156

Categorical covariates	Subgroup	Healthy participants (N=255) Count (%)	Participants with ITP (N=290) Count (%)	Total (N=545) Count (%)
Gender	Male	157 (61.6%)	114 (39.3%)	271 (49.7%)
	Female	98 (38.4%)	176 (60.7%)	274 (50.3%)
Race[a]	Caucasian	189 (74.1%)	196 (67.6%)	385 (70.6%)
	Black	15 (5.88%)	2 (0.69%)	17 (3.12%)
	Asian	43 (16.9%)	74 (25.5%)	117 (21.5%)
	Other	8 (3.14%)	15 (5.17%)	23 (4.22%)
	Missing	--	3 (1.03%)	3 (0.55%)

Abbreviations: ITP = immune thrombocytopenia; IR = immediate release
a Three participants with ITP from study EFC17093 had missing information for RACE. In PopPK analysis, the missing RACE value was imputed using the categorical value of the majority of the population (ie, Caucasian).
Source: 5.3.3.5 Study POH1156.

モデル選択：

基本モデル選択のための評価の結果、最終的な母集団 PK 基本モデルとして、CL と分布容積 V2 の IIV が同一で、残差誤差に IIV を含む、線形消失及び 1 次吸収を伴う 2 コンパートメントモデルが選択された。

検討した共変量のうち、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、疾患、体重、性別、剤形及び用量がモデルに含まれた。年齢、人種、アルブミン、CLCr、ビリルビン、ALP、AST 及び ALT を含む他の全ての共変量は、健康被験者及び ITP 患者におけるリルザブルチニブの PK に統計学的に有意な影響を及ぼさないことが判明した。

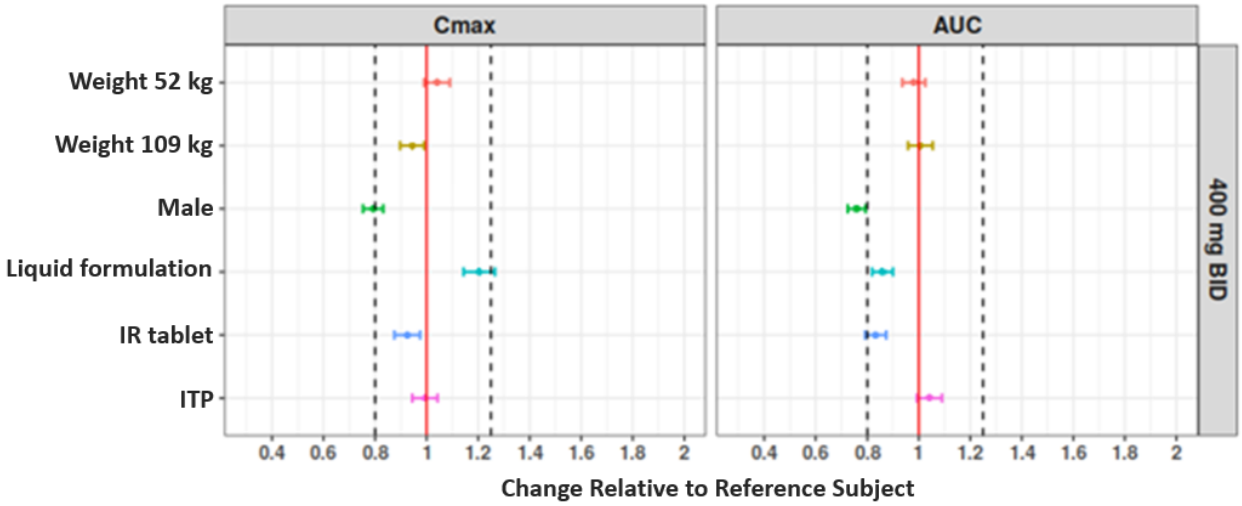
母集団 PK 最終モデルを用いたシミュレーションに基づき、選択された統計学的に有意な共変量（疾患、体重、性別、製剤及び投与量）が ITP 患者におけるリルザブルチニブの曝露量（すなわち、AUC 及び C_{max}）に及ぼす影響を図 6 に示す。

表 14 - Parameter estimates for final PopPK model - Study POH1156

Parameter	Estimate (% RSE)	[95%CI]	Bootstrap Median [2.5th, 97.5th]
CL (L/hour)	673 (5.46)	[600, 747]	672 [598, 749]
V2 (L)	1390 (5.64)	[1230, 1540]	1380 [1220, 1580]
Ka (1/hour)	0.725 (6.12)	[0.637, 0.814]	0.725 [0.661, 0.795]
Q (L/ hour)	42.2 (5.49)	[37.5, 46.8]	41.5 [34.4, 49.7]
V3 (L)	463 (6.62)	[402, 525]	465 [383, 555]
Coefficient of ITP disease on CL	-0.082 (44.7)	[-0.155, -0.009]	-0.081 [-0.150, -.015]
Coefficient of FORM=2 on CL	0.203 (21.9)	[0.114, 0.292]	0.203 [0.122, 0.288]
Coefficient of FORM=0 on CL	0.153 (33.6)	[0.050, 0.256]	0.150 [.076, 0.232]
Coefficient of SEX on CL	0.325 (26.5)	[0.153, 0.497]	0.321 [0.168, 0.501]
Coefficient of DOSE on F1	0.00213 (3.01)	[0.00200, 0.00225]	0.00210 [.00187, .00232]
Coefficient of FORM=0 on F1	0.280 (23.6)	[0.148, 0.412]	0.275 [0.047, 0.531]
Coefficient of DOSE on Ka	-0.00319 (10.5)	[-.00386, -.00252]	-0.00319 [-0.00396, -0.0025]
Coefficient of FORM=0 on Ka	0.599 (27.2)	[0.274, 0.925]	0.606 [0.322, 0.936]
Coefficient of SEX on V2	0.222 (40.1)	[0.044, 0.401]	0.222 [0.040, 0.432]
Coefficient of WT on V2	0.00375 (34.8)	[0.00114, 0.00637]	0.00366 [0.00158, 0.00589]
Inter-individual variability (IIV)			
	CV% (RSE%) [shrinkage%]	**[95%CI]**	**Bootstrap Median [2.5th, 97.5th]**
IIV on CL and V2	66.4 (7.15) [9.04]	[61.5, 71.0]	66.1 [60.9, 720.]
IIV on Ka	72.0 (9.65) [26.4]	[64.7, 78.7]	71.9 [63.4, 81.9]
IIV on V3	55.5 (23.4) [55.5]	[40.4, 67.3]	55.0 [44.7, 66.6]
Residual variability (RV)			
	Estimate (% RSE)	**[95%CI]**	
Proportion term (mg/L)	0.725 (0.330)	[0.720, 0.730]	0.723 [0.681, 0.762]

Abbreviation: CI = confidence interval; CL = linear clearance; CV = coefficient of variation; FORM = formulation (liquid/tablet); IV = inter individual variability; Ka = absorption rate constant ; Q = apparent inter-compartment distribution clearance; V2 = volume of central compartment; V3 = volume of peripheral compartment; RSE = percentage of relative standard error (100% * SE / estimate); SE = standard error; RV = residual variability.
Source: 5.3.3.5 Study POH1156.

図 6 - Impact of statistically significant covariates on rilzabrutinib PK exposure - Study POH1156



Note: Typical subjects are typical female healthy subjects with median values of body weight of 76 kg. Rilzabrutinib mean exposures (ie, AUC and C_{max}) for the simulated typical subjects were represented by the red solid vertical line. The black dashed vertical lines represented 80 and 125% of the typical mean steady-state exposures for simulated subjects. The solid square and error bars represented the mean and 90% confidence interval for the fold change of rilzabrutinib steady-state exposures in simulated ITP subjects relative to typical healthy subjects. 52 and 109 kg represent the 5th and 95th percentile of the baseline weight distribution of the population PK population.
Source: 5.3.3.5 Study POH1156.

ITP 患者の PK パラメータの推定値：

PRN1008-010 試験及び PRN1008-018 試験の ITP 患者におけるモデルから得られた定常状態の曝露量の記述統計量を用量別に表 22 に要約した。ITP 患者にリルザブルチニブ 400 mg BID を投与したときの曝露量（AUC 及び C_{max}）の平均値及び SD を、検討した共変量の関数として算出した値を表 15 に示す。各共変量の群間でかなりの重複があることが示された。

表 15 - Mean (SD) steady state exposures for rilzabrutinib in participants with ITP at 400 mg BID by tested covariates - Study PRN1008-018

Tested covariates	**Group**	N	**C_{max} (ng/mL)**	**AUC_{24h} (ng/mL)**
Total	Total	284 (76 kg)	161 (100)	1540 (893)
Weight	< 60 kg	58 (53 kg)	145 (81.9)	1380 (734)
	60 - < 90 kg	150 (74.9 kg)	163 (104)	1530 (826)
	≥ 90 kg	76 (101 kg)	170 (105)	1690 (1090)
Age	< 18 year	17 (53.3 kg)	107 (48.5)	1080 (455)
	18 – <65 year	218 (78.2 kg)	159 (98.5)	1550 (921)
	≥ 65 year	49 (72.1 kg)	187 (112)	1690 (835)
Sex	Male	110 (85 kg)	142 (84.1)	1360 (776)
	Female	174 (69.2 kg)	173 (107)	1660 (943)
Race	Caucasian	193 (81.1 kg)	166 (107)	1580 (946)
	Black	2 (52.8 kg)	140 (146)	1440 (1140)

Tested covariates	Group	N	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24h} (ng/mL)
	Asian	74 (63 kg)	155 (84.3)	1510 (778)
	Other	15 (82.2 kg)	122 (68.4)	1190 (646)
Albumin	< 43 g/L	132 (75.4 kg)	173 (108)	1640 (944)
	≥ 43 g/L	152 (76.6 kg)	151 (91.7)	1460 (840)
Bilirubin	< 9.58 µmol/L	152 (75.8 kg)	160 (96.6)	1530 (907)
	≥ 9.58 µmol/L	132 (78.4 kg)	163 (104)	1560 (879)
CLCR	30 - <60 mL/min	10 (58.3 kg)	183 (102)	1660 (717)
	60 - <90 mL/min	56 (68.2 kg)	178 (107)	1610 (854)
	≥ 90 mL/min	218 (80.2 kg)	156 (97.9)	1520 (912)

Abbreviations: AUC_{24h} = area under the concentration-time curve at steady state over 24 hours; C_{max} = maximum concentration at steady state; CLCR = creatinine clearance; N = participant number; SD = standard deviation.
Source: 5.3.5.1 Study PRN1008-018.

結論：

- 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、線形消失及び一次吸収を伴う 2 コンパートメントモデルで適切に記述された。
- 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、疾患、体重、性別、製剤及び用量が母集団 PK 最終モデルに含まれたが、定常状態における AUC への影響は 25%未満であった（疾患及び体重については 10%未満であった）。
- 健康被験者及び ITP 患者において、年齢、人種、アルブミン、CLCr、ビリルビン、ALP、AST 及び ALT を含む検討した他の全ての共変量は、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。

2.9.2 PBPK 解析

2.9.2.1 PBPK モデルの構築及び薬物相互作用の予測（PBM0130）

目的：

本解析の主な目的は、健康被験者にリルザブルチニブ 400 mg を空腹時に単回経口投与したときの PK を予測できるリルザブルチニブの PBPK モデルを開発し、その妥当性を確認することであった。

方法：

物理化学的データ、in vitro ADME データ及び臨床データを用い、Simcyp V20 でリルザブルチニブの PBPK モデルを構築した。リルザブルチニブ 400 mg を単回経口投与したときの PBPK モデルは、吸収部分については純粋なボトムアップアプローチを用い、利用可能な臨床試験からのトップダウンアプローチを用いて段階的に作成された。

水溶液及び人工腸液での溶解度試験、溶出試験及び透過試験から得られた in vitro データを、Simcyp In Vitro Data Analysis Toolkit（SIVA）version 04 を用いて機構的にモデル化した。

モデル構築にはリルザブルチニブの絶対的バイオアベイラビリティ試験（PRN1008-015 試験）を用い、初期モデルの PK 部分は生物薬剤学試験である PRN1008-008 試験及びリトナビルとの DDI 試験である PRN1008-014 試験の対照群を用いて検証した。次に、段階的アプローチと感度分析を用いてリルザブルチニブのモデルの特定の構成要素を最適化した。CYP3A 阻害剤としてのリルザブルチニブと被相互作用薬としてのミダゾラムとの DDI（PRN1008-011 試験）を用いて CYP3A に対する Ki を較正し、CYP3A 阻害剤としてのリトナビルと被相互作用薬としてのリルザブルチニブとの DDI（PRN1008-014 試験）を用いて CYP3A の fm を較正した。最後に、CYP3A 誘導剤であるリファンピシンとリルザブルチニブの DDI 試験（PRN1008-024 試験）を用いて、最終モデルの外部検証を行った。

臨床データの予測値と観察値の比較のため、臨床試験と同じ用法・用量及び集団特性に従い、年齢は 18～65 歳、半数が女性の 10 名の仮想健康被験者による、全て空腹時投与での 10 試験のシミュレーションを行った。

DDI のシミュレーションと予測には、相互作用薬について Simcyp の最新版の化合物ファイルを使用した。未検討の臨床シナリオを考慮し、被相互作用薬としてのリルザブルチニブ 400 mg を単回経口投与する前に、相互作用薬又はそれにより阻害／誘導される酵素が定常状態に達するまで相互作用薬を反復投与した。試験デザインは、健康被験者を対象とし、女性が半数で、18～65 歳の被験者 10 名の仮想試験を 10 回実施した。DDI の可能性は、PBS0017 で更に更新した（2.9.2.2 項）。

結果：

この初期の PBPK モデルは、リルザブルチニブの PK の実測値をよく再現した。相互作用パラメータを考慮し、2 段階のモデルの改良を行った。まず、ミダゾラムの PK に及ぼすリルザブルチニブの影響のシミュレーションでは、実測データと比較して予測値が小さかった。感度分析の結果、観察された相互作用を再現するためには、リルザブルチニブの CYP3A に対する Ki を 1/6 に減少させる必要があることが示されたため、Ki を 1/6 に減少してモデルに入力した。

二番目に、リトナビルとリルザブルチニブの DDI のシミュレーション結果と臨床データの比較では、リトナビルがリルザブルチニブの PK に及ぼす影響が過大に予測された。この影響はリルザブルチニブの CYP3A の fm に起因するため、感度分析を行った結果、リルザブルチニブの CYP3A の fm を 90%から 80%に僅かに減少させると、モデルの適合性が向上した。

次に、リファンピシンとリルザブルチニブの DDI の臨床評価を用い、外部データを用いた PBPK モデルの検証又は適合性確認を行った。リルザブルチニブ単独の PK はよく再現されていたが、リファンピシン存在下での PK プロファイルは 1/2 倍に過小に予測され、その結果、リファンピシンの誘導作用が過大に予測された（曝露量減少の予測値 90%に対し、観察値は 80%）。公表されている AUC の実測値の比の再計算された CI に基づくと、予測された AUC 比は許容範囲内であることが判明し、PBPK モデルの外部検証を裏付けるものであった。

最後に、PBPK モデルを適用して、弱い及び中程度の CYP3A 阻害剤、並びに中程度の CYP3A 誘導剤がリルザブルチニブの PK（400 mg 空腹時単回経口投与時）に及ぼす影響を予測した。その結果、弱い～中程度の DDI が予測された。CYP3A 誘導を介したリルザブルチニブの相互作用薬としての可

能性の評価（リルザブルチニブ 400 mg QD を 14 日間反復投与）では、ミダゾラム曝露量の減少は 7%と限定的であることが示され、リルザブルチニブを反復投与したときの感度の高い CYP3A 基質に対する影響はほとんどないことが示唆された。

結論：

本解析により、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の PK 及び CYP3A 被相互作用薬としてのリルザブルチニブとの DDI を予測できるリルザブルチニブの PBPK モデルを開発し、評価した。また、リルザブルチニブと被相互作用薬としてのミダゾラムとの DDI についても、誘導部分に焦点を当てて検討した。CYP3A 阻害の特性を更に明らかにし、モデルの誘導部分を強化し、また、代謝物 PRN834 の PBPK モデルを構築するため、追加の in vitro データが得られればモデルの更なる改良が可能と考えられた。一方、DDI の評価や特殊な集団における評価など、さまざまなシナリオにおけるリルザブルチニブの PK の予備的な解析に適用するには、ここで説明した PBPK モデルは適切であると考えられた。

2.9.2.2 PBPK モデルに基づくシトクロム P450 及びトランスポーターを介した薬物相互作用のシミュレーション（PBS0017）

目的：

本解析の目的は、リルザブルチニブ 400 mg の経口投与をシミュレートするために以前に構築した PBPK モデル（PBM0130）を用いて、健康被験者における DDI の可能性を記述することであった。リルザブルチニブを被相互作用薬又は相互作用薬とする CYP3A を介した代謝過程で生じる DDI、並びにリルザブルチニブを相互作用薬とする P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 のトランスポーターを介した DDI を検討した。

方法：

Simcyp V20 で構築したリルザブルチニブの PBPK モデルを使用し、モデルには in vitro で測定した相互作用パラメータを含めた。被相互作用薬としての可能性の評価については、弱い／中程度の CYP3A 阻害剤及び弱い／中程度／強い CYP3A 誘導剤がリルザブルチニブに及ぼす影響を評価するための解析を実施した（表 16）。相互作用薬としての可能性については、リルザブルチニブによる CYP3A 阻害／誘導並びに P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 トランスポーター阻害の影響を、対応するプローブ基質について評価した（表 17）。相互作用薬については、Simcyp の最新版の化合物ファイル（V19 又は V20）を、修正無しで使用した。仮想試験は、被相互作用薬が投与される前に、相互作用薬又はそれにより阻害／誘導される酵素が定常状態に達するようデザインした。10 名の仮想健康被験者（半数が女性、18～65 歳、全て空腹時投与）の 10 回の試験を用いて予測を行った。リルザブルチニブの PBPK モデルでのトランスポーター阻害の Ki について感度分析を行い、in vitro-in vivo 外挿のスケーリングファクターに関連する不確実性を確認した。

リルザブルチニブが相互作用薬である場合について、まず 3 種類の用法・用量（400 mg QD、BID 又は 1 日 3 回［TID］）を検討した。CYP3A の阻害を評価する場合はこれらをミダゾラム投与前に 5 日間投与し、CYP3A の誘導を評価する場合は 14 日間投与した。

表 16 - Compound and study design for CYP3A-mediated DDI assessment - Study PBS0017

CYP3A inhibitor	class	dose/regimen[a]
Cimetidine	weak	400 mg TID for 5 days
Diltiazem	moderate	120 mg BID for 5 days
Fluconazole	moderate	200 mg QD for 14 days
Erythromycin	moderate	500 mg TID for 5 days
Verapamil	moderate	80 mg TID for 10 days
Ritonavir	strong	PRN1008-014 (100 mg BID, 2 doses)
CYP3A inducer	**class**	**dose/regimen[a]**
dexamethasone	weak	20 mg Day 1, 8 mg QD Day 2-5
efavirenz	moderate	600 mg QD for 10 days
rifabutin	moderate	300 mg QD for 10 days
phenytoin	strong	300 mg QD for 10 days
carbamazepine	strong	400 mg BID for 15 days
rifampicin	strong	PRN1008-024 (600 mg rifampin QD for 11 days)

a Rilzabrutinib 400 mg single dose was coadministered with the first dose of the interacting drug on day of last dosing day with interacting drug
Source: 5.3.3.5 Study PBS0017.

表 17 - Drug characteristics and study design for transporter-mediated DDI assessment - Study PBS0017

Substrate	Probe for	Design
digoxin	intestinal and hepatic P-gp	rilzabrutinib 400 mg MD for 16 days / digoxin 0.5 mg SD administered concomitantly with the morning dose of rilzabrutinib on Day 16
pravastatin	hepatic OATP1B1 and OATP1B3	rilzabrutinib 400 mg MD for 5 days / pravastatin 40 mg SD administered concomitantly with the morning dose of rilzabrutinib on Day 5
rosuvastatin	hepatic OATP1B1 and OATP1B3 plus hepatic/intestinal BCRP	rilzabrutinib 400 mg MD (10 days) / rosuvastatin 80 mg SD administered concomitantly with the morning dose of rilzabrutinib at Day 10

Abbreviations: MD = multiple dose; SD =single dose; DDI = drug-drug interactions; OATP1B1 = organic anion transporting polypeptide 1 B1; OATP1B3 = organic anion transporting polypeptide 1B3; BCRP = breast cancer resistance protein; P-gp = P-glycoprotein.
Source: 5.3.3.5 Study PBS0017.

結果：

弱い CYP3A 阻害剤（シメチジンなど）の影響は限定的で、リルザブルチニブの曝露量を 1.5 倍に増加させ、中程度の阻害剤はリルザブルチニブの曝露量を約 3 倍に増加させた。弱い CYP3A 誘導剤（デキサメタゾンなど）はリルザブルチニブの曝露量を約 30%減少させ、中程度及び強い CYP3A 誘導剤

はリルザブルチニブの曝露量を 60%以上減少させた。CYP3A のプローブ基質であるミダゾラムを用いて実施したシミュレーションに基づき、以下が示された。

- CYP3A に対する阻害作用については、リルザブルチニブの用法・用量（400 mg QD、BID 又は TID）にかかわらず、リルザブルチニブはミダゾラムの曝露量を約 2 倍に増加させた。
- CYP3A の誘導作用については、リルザブルチニブによるミダゾラムの曝露量の減少は 20%未満であった。
- CYP3A に対する阻害と誘導の正味の効果の解析では、ミダゾラム曝露量は約 2 倍に増加することが予測され、リルザブルチニブとミダゾラムの DDI の主な要因は CYP3A 阻害であることが示された。

トランスポーターのプローブ及び／又は基質を用いて行ったシミュレーションに基づき、リルザブルチニブは P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質に対して意味のある影響を及ぼさないと予想された。

2.9.2.3 PBPK モデルに基づく腎機能障害の影響のシミュレーション（PBS0020）

目的：

本解析の目的は、リルザブルチニブの経口投与をシミュレートするために確立した PBPK モデル（PBM0130）を用い、腎機能障害がリルザブルチニブ 400 mg を単回投与又は反復投与したときの PK に及ぼす影響を予測することであった。

方法：

Simcyp V20 を用い、まず中等度及び重度の腎機能障害を有する集団におけるリルザブルチニブの PK を検討した。リルザブルチニブ 400 mg の単回投与と 10 日間の反復投与を検討した。シミュレーション結果を検討し、健康被験者のシミュレーションと比較した。最後に、新たに軽度の腎機能障害集団を組み込んだ Simcyp V21 を用いて同じ解析を実施した。全てのシミュレーションは、10 名の仮想健康被験者（半数が女性、20～65 歳、空腹時投与）による 10 回の試験を用いて行った。

結果：

腎機能障害がリルザブルチニブ 400 mg を単回投与したときの曝露量に及ぼす影響は小さかった。CL/F が 0.7～0.8 倍に減少すると予測されたため、曝露量の増加は 1.1～1.4 倍であり、同程度の結果であった中等度及び重度の腎機能障害に比べ（表 18）、軽度の腎機能障害では影響が小さかった。Simcyp の 2 つのバージョンで一貫した結果が得られた。

腎機能障害の影響として予測された CL/F の少しの減少は、モデルの腎機能障害集団における肝臓の CYP3A 酵素量の減少及び／又は酵素活性の低下により、CL/F に対する CYP3A の寄与が減少したことに関連している可能性が高い。

腎機能障害が反復投与（QD、BID 又は TID で 10 日間）後のリルザブルチニブの曝露量に及ぼす影響も小さいと予想され、単回投与で予測された影響と同程度であり、反復投与による薬剤の明らかな蓄積がないことと一致した。

表 18 - Predicted exposure parameters, mean ± SD (geometric mean) [CV%], following a single 400 mg dose of rilzabrutinib in healthy, and moderate and severe renal impairment populations based on total drug concentrations - Study PBS0020

PK parameters	HV	Moderate RI	Severe RI
C_{max} (ng/mL)	122 ± 79 (98) [65]	148 ± 85 (121) [57]	135 ± 76 (112) [57]
t_{max} (h)	1.48 (0.8-2.55)	1.65 (0.90-2.90)	1.75 (0.95-3.00)
AUC_{inf} (ng･h/mL)	510 ± 323 (419) [63]	688 ± 389 (578) [56]	654 ± 363 (555) [56]
$t_{1/2}$ (h)	8.31 ± 7.42 (6.66) [89]	20.13 ± 23.02 (13.09) [114]	19.27 ± 20.95 (13.16) [109]
CL/F (L/h)	1199 ± 1002 (954) [84]	896 ± 999 (692) [111]	904 ± 943 (720) [104]

Abbreviations: SD = standard deviation; CV = coefficient of variation ; RI = renal impairment ; C_{max} = maximum observed concentration ; t_{max} = time to peak concentration; AUC_{tau} = Area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours postdose; AUC_{inf} = Area under the concentration-time curve extrapolated to infinity; $t_{1/2}$ = elimination half-life; CL = clearance from central compartment; F = oral bioavailability fraction.
Source: 5.3.3.5 PBS0020 Table 4.

2.10 母集団薬物動態／薬力学解析（POH1157）

目的：

本試験の主な目的は、ITP 治療におけるリルザブルチニブ 400 mg BID の用法・用量の妥当性を確認することであった。この目的のため、長期にわたる血小板数の時間推移、重要な有害事象、及びレスキュー治療を開始するまでの時間に関する E-R モデルを開発した。また、内因性及び外因性因子が反応に及ぼす影響を定量化した。

以下の評価項目に関しては、関連する部分集団で 400 mg BID の用法・用量を評価した。

1. PRN1008-018 試験の主要評価項目として定義した血小板反応（24 週間の DB 投与期間の最後の 12 週間に週 1 回で予定された少なくとも 8 回の欠測のない血小板数測定のうち 3 分の 2 以上で 50,000/μL 以上を達成した被験者の割合。ただし、24 週間の DB 投与期間の最後の 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。）
2. PRN1008-018 試験で定義したレスキュー治療無しでの 24 週間の DB 投与期間にわたる血小板反応の持続性（以下の 3 項目により定義される。24 週間の DB 投与期間において、i：最後の 12 週間に血小板数 50,000/μL 以上である期間［週数］、ii：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値の 2 倍以上である期間［週数］、iii：血小板数が 30,000/μL 以上 50,000/μL 未満かつベースライン値の 2 倍以上である期間［週数］）
3. 選択した有害事象の発現確率

4. レスキュー治療の確率（24 週間の DB 投与期間にレスキュー治療を必要とした被験者の割合）

方法：

血小板数のモデリング

解析対象集団は、PRN1008-010 試験（86 名）及び PRN1008-018 試験（202 名）の被験者のうち、リルザブルチニブ投与後に少なくとも 1 回血小板数が測定され、評価可能な PK データが得られた全ての被験者で構成された。解析データセットは週 1 回測定した 10,652 時点の血小板数データで構成された。モデルは血小板数と抗血小板抗体（APA）を間接反応モデルで表し、APA 産生と血小板貪食の阻害の程度を別々の E_{max} モデルで推定した。承認済みの 3 種類のレスキュー治療（高用量 CS、IVIg 及び抗 D ヒト免疫グロブリン静注［抗 D Ig］）に対する血小板反応は、各治療の処方される用量及び治療期間を仮定した上で、各治療の血小板数に及ぼす影響の程度を推定してモデル化した。特定の治療（CS、抗 CD20 モノクローナル抗体［リツキシマブ］、トロンボポエチン受容体アゴニスト［TPO-RA］）に対する被験者の過去の反応、罹病期間及び様々な人口統計学的因子の影響を完全共変量モデルで評価した。このモデルを VPC を用いてバリデートした。リルザブルチニブ 400 mg BID の 24 週間の投与期間のシミュレーションにより、部分集団における血小板反応と血小板反応の持続性を評価した。

安全性のモデリング

解析対象集団は、投与前又は初回投与時に有害事象が記録されていない PRN1008-010 試験及び PRN1008-018 試験の被験者で構成された。探索的解析を実施し、3 種類の有害事象（悪心、下痢及び貧血）の発現確率を決定し、事象発現確率をモデル化するためのロジスティック回帰の妥当性を評価し、潜在的な E-R 関係を検討した。いずれかの投与前に事象が発現していた被験者を除外した結果、解析対象者は 303 名となり、悪心、下痢及び貧血の各データセットには、それぞれ 282 名、285 名及び 200 名の被験者が含まれた。解析データセットは、悪心 47 件（被験者の 16.7%）、下痢 64 件（被験者の 22.5%）、貧血 14 件（被験者の 4.67%）を含んでいた。貧血が発現した被験者（プラセボを含む）は 5%未満であったため、更なるモデル開発では貧血は考慮しなかった。曝露指標として、定常状態における最高血漿中濃度（$C_{max,ss}$）、定常状態における最低血漿中濃度（$C_{min,ss}$）及び定常状態における血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{,ss}$）の 3 つを、曝露の関数の形を変えながら組み合わせて検討し、対数予測密度の期待値（ELPD）の基準に従って各評価項目について単一の基本モデルを選択し、観察されたデータに適合させた。モデルフィッティングは、ベイズフルモデルフレームワークで行い、選択した基本モデルにあらかじめ定義した共変量を追加して最終モデルを構築した。

レスキュー治療までの時間及び脱落までの時間

PRN1008-018 試験の合計 219 名がレスキュー治療のデータセットに含まれ、うち 103 名は最初の 24 週間以内にレスキュー治療を受けていた。初回レスキュー治療までの時間及び脱落までの時間に関する E-R 解析は、accelerated failure time model を用いてモデル化した。薬剤の効果を脱落又はレスキュー治療までの時間の増加又は減少の割合としてモデル化し、いくつかのベースラインハザード関数を曝露の関数の形を変えながら組み合わせて検討した。モデルフィッティングはベイズ null モデルフレーム

ワークで実施し、いくつかの事前分布の形を検討した。ELPD の基準を用いて脱落までの時間及びレスキュー治療までの時間のモデルを選択し、そこから脱落までの時間及びレスキュー治療までの時間をシミュレートした。

結果：

血小板数のモデリング：

共変量血小板数の基本モデル及び最終モデルは、標準診断プロット及び VPC（図 7）から判断されるように、血小板数を適切に記述していた。最終モデルは、被験者の約 3 分の 1 が使用したレスキュー治療の効果を適切に説明することができた。被験者固有のパラメータ推定値とランダムな残差変動を用いると、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は 24.1%となり、これは実際に観察された血小板反応 23.3%（95% CI：16.12、30.49）に近かった。PRN1008-018 試験における血小板反応は、観察値及びシミュレーション値ともに曝露量に依存しなかった（表 19）。

共変量を含むフルモデルでは、前治療の CS に対する反応、CS の併用及びベースラインの血小板数のみが統計学的に有意な因子であった（表 20）。前治療の CS に対するレスポンダーは、ノンレスポンダーに比べ血小板反応が 11.5%高く、CS を併用した方が 2.67%高かった。ベースラインの血小板数が中央値の 15,000/μL より 10,000/μL 少なかった場合（ベースラインの血小板数の 10 パーセンタイル［5,000/μL］に相当）、血小板反応は 8.41%低下し、逆にベースラインの血小板数が中央値より 10,000/μL 多かった場合（ベースライン血小板数の 90 パーセンタイル［25,000/μL］に相当）、血小板反応は 10.8%上昇した（図 8）。

血小板反応の持続性の 3 つの指標（上記の目的で定義）は、投与後に二峰性の分布を示した。最頻値は 0 週でみられ、これはリルザブルチニブによる治療に反応しなかった被験者の大部分に対応しており、2 番目は反応性の持続性を評価する期間のうち最も長期間（すなわち最後の 12 週のうち 9 週以上、又は 24 週のうち 21 週以上）でみられ、一貫して持続性の閾値を満たしていた被験者に対応していた。血小板反応に影響を及ぼす共変量は、同じ様に持続性の 2 番目のピークに対しても影響を及ぼした。

表 19 - Observed and predicted primary endpoint response rate by $AUC_{,ss}$ exposure quartiles in Study PRN1008-018 ITP participants - Study POH1157

$AUC_{,ss}$ quartile	$AUC_{,ss}$ range[a] (h•ng/mL)	Total (n)	Observed		Predicted[b]	
			Responders (n)	Response rate (%)	Responders (n)	Response rate (%)
1	[171, 948]	34	9	26.5	9	26.5
2	[948, 1340]	33	7	21.2	7	21.2
3	[1340, 1850]	33	8	24.2	9	27.3
4	[1850, 5820]	33	7	21.2	7	21.2

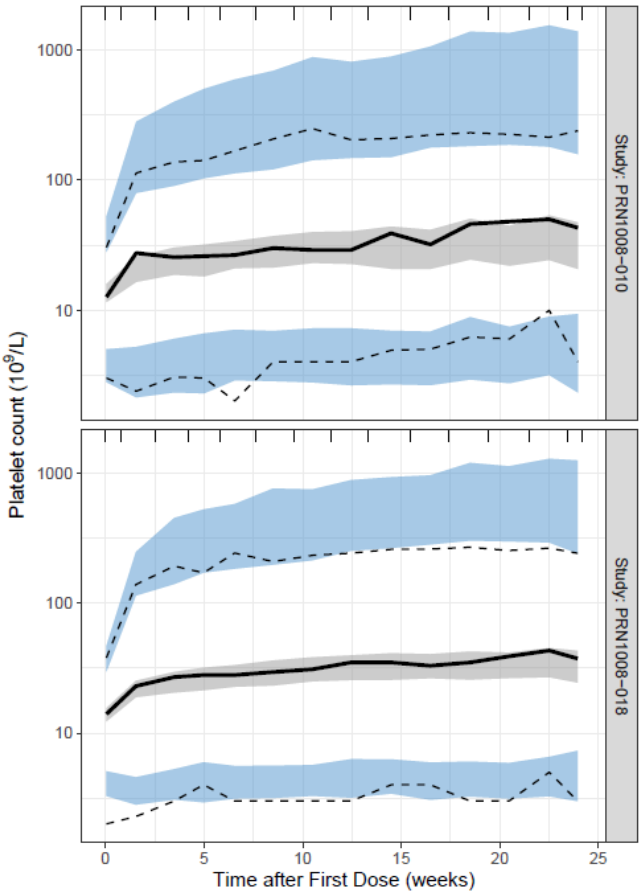
Abbreviations: $AUC_{,ss}$ = Area under the concentration-time curve at steady state.
a AUC range derived based on post hoc estimates from the PopPK model (see Study POH1156)
b Based on simulated data from POH1157.
Source: 5.3.4.2 Study POH1157.

表 20 - Full covariate model summarizing the fixed effect parameter estimates in the platelet count model for ITP population - Study POH1157

			Estimate	95% CI
Structural model parameters				
IC_{50} APA production (ng/mL)	exp(θ7)	IC_{50} APA production	352	191, 649
IC_{50} APA destruction (ng/mL)	exp(θ2)	IC_{50} platelet destruction	647	336, 1.24e+03
Platelets baseline (109/L)	θ3	Baseline platelet count	11.6	10.1, 13.2
RT-HDCS	exp(θ8)	HDCS RT on APA production	0.0571	0.0100, 0.325
RT-IVIG	exp(θ9)	IVIG RT effect on platelet destruction	0.159	0.0684, 0.368
Covariate effect parameters				
IC_{50} ~ CS	θ13	Prior CS effect on IC_{50}	-0.875	-1.46, -0.288
IIV-RUV ~ BLPC	θ20	BLPC effect on IIV of RUV	-0.218	-0.299, -0.136
IIV-RUN ~ Concomitant CS	θ22	Concomitant CS effect on IIV of RUN	-0.179	0.0532, 0.305

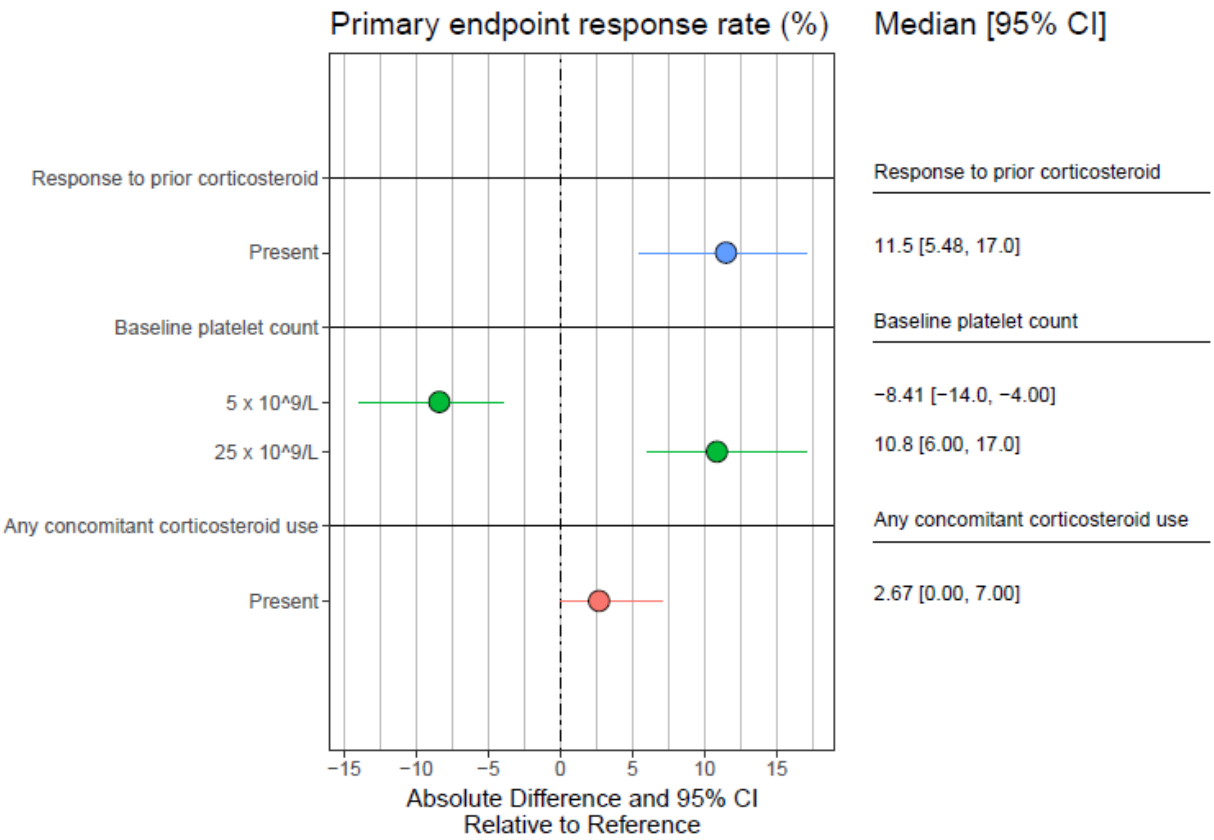
Notes: covariates on IC_{50} affected both IC_{50}s. Included only covariates whose CI excluded zero. Parameters estimated in the log-domain were back-transformed for clarity. Confidence intervals = estimate ± 1.96 -CE
Abbreviations: APA = anti-platelet antibody; BLPC = baseline platelet count; CI = confidence intervals; CS = corticosteroids; HDCS = high dose corticosteroid; IC_{50} = inhibitory concentration with half-maximal effect; IVIG = intravenous IgG infusion; RT = rescue therapy; SE = standard error; IIV = interindividual variability; RUV = residual unexplained variability.
Source: 5.3.4.2 Study POH1157.

図 7 - Visual predictive check (VPC) of platelet counts versus time after first dose by study for the full covariate model for platelet counts in the ITP population - Study POH1157



Notes: VPC population consisted of all participants staring rilzabrutinib 400 mg BID on Day 1. Black lines represent the median (solid), 5th and 95th percentiles (dashed) of the observed data. Blue and grey shaded regions represent the 95% prediction interval of the corresponding (ie, 5th, 50th and 95th) percentiles.
Source: 5.3.4.2 Study POH1157.

図 8 - Covariate effects on response rate from the platelet count model in ITP population - Study POH1157



Note: Reference subject was male, without any prior therapy or concomitant corticosteroid use, and baseline platelet count of 15000/µL, chronic ITP. Solid circles represent the median, and the solid horizontal lines represent the 95% CI.
Source: 5.3.4.2 Study POH1157.

安全性のモデリング

悪心及び下痢は、多くの事象が打ち切り前に発現したため、ロジスティック回帰によりモデル化した。悪心及び下痢の発現確率は、プラセボが投与された被験者よりリルザブルチニブが投与された被験者の方が高かったが、リルザブルチニブが投与された被験者での E-R 関係は不明瞭であった。白人及びアジア人以外の人種は、報告された他の全てのカテゴリーで観察数が 10 未満であったため、1 つのカテゴリーに統合した。

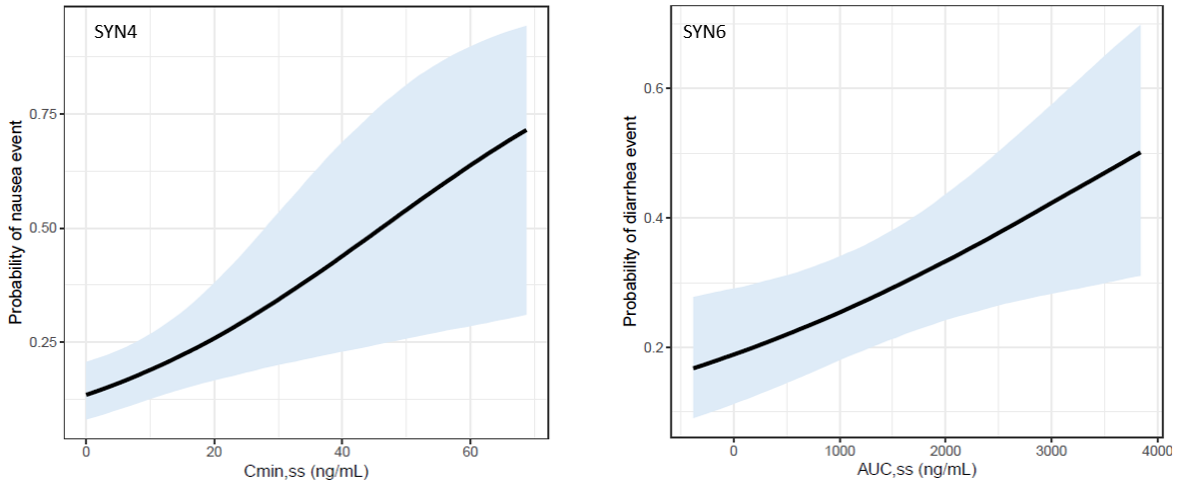
悪心：悪心の発現確率は、線形の E-R 関係の曝露指標として $C_{min,ss}$ を用い、ELPD により選択された基本モデルによって十分に特徴付けることができた。全ての共変量効果の 95%信用区間（95% CrI）がゼロを含み、いずれの共変量も悪心の発現確率の予測に重要ではないことが示されたため（表 29）、曝露との交互作用の項では、いずれのモデルでも主要な効果のみが選択され、曝露のみが悪心の発現確率の重要な予測因子であることが判明した。他の全ての共変量を基準値とした場合、曝露量が第 4 四分位の平均値（22.9 ng/mL）であった被験者では悪心の発現確率が 28.7%（95% CrI : 17.7%、42.1%）であったのに対し、曝露量が第 1 四分位の平均値（1.35 ng/mL）であった被験者では悪心の発現確率

は 14.4%（95% CrI : 8.71%、21.4%）であり（図 9）、プラセボ群では悪心の発現確率は 13.8%（95% CrI：8.16%、20.8%）であった。

下痢：下痢の発現確率は、線形式の平方根（square root linear）の E-R 関係の曝露指標として $AUC_{,ss}$ を用い、ELPD により選択された基本モデルによって十分に特徴付けることができた。曝露との交互作用の項では、いずれのモデルでも主要な効果のみが選択され、曝露の他に人種のみが下痢の発現確率の重要な予測因子であることが判明した（表 30）。アジア人及び白人被験者では他の人種の被験者よりも下痢が発現する可能性が高いことから、人種が潜在的に重要な予測因子として同定された。

この最終モデルは、下痢のリスクは $AUC_{,ss}$ が増加するにつれて増加するものの、特に高い曝露量では下痢の発現確率にかなりの不確実性があることを示唆している。他の全ての共変量を基準値とした場合、曝露量（AUC）が第 4 四分位の平均値（2.82×10^3 h•ng/mL）の被験者では下痢の発現確率が 37.9%（95% CrI：26.5%、50.3%）であったのに対し、曝露量が第 1 四分位の平均値（593 ng/mL）であった被験者では下痢の発現確率は 24.8%（95% CrI：17.2%、33.3%）であり（図 9）、プラセボ群では下痢の発現確率は 17.2%（95% CrI：9.07%、27.8%）であった。最終モデルは、プラセボと実薬が投与された被験者間の差を十分に特徴付けることができたが、予想されたとおり、実薬が投与された被験者間での不明瞭な E-R 関係を捉えることはできなかった。

図 9 - Modeled E-R between $C_{min,ss}$ and the probability of a nausea event, and between $AUC_{,ss}$ and the probability of a diarrhea event in ITP population: Study POH1157



Notes: The black curve indicates the mean predicted probability, and the blue shaded region indicates the 95% credible interval.
Source: 5.3.4.2 Study POH1157.

レスキュー治療までの時間及び脱落までの時間

レスキュー治療：初回のレスキュー治療までの時間の予測因子となるいくつかの共変量、すなわち ALP、ベースラインの血小板数、H2 受容体拮抗薬の併用、人種及び体重、が判明した。モデルでは、選択された曝露指標（$C_{min,ss}$）と初回レスキュー治療までの時間との関係は浅かった。他の全ての共変量を基

準値とした場合、曝露量が第 1 四分位の平均値（1.46 ng/mL）であった被験者では初回レスキュー治療までの期間の中央値は 75.1 週（95% CrI：20.0、214）であったのに対し、曝露量が第 4 四分位の平均値（25.1 ng/mL）であった被験者では初回レスキュー治療までの時間の中央値は 151 週（95% CrI：28.4、536）であった。

脱落：脱落までの時間については、曝露量の四分位間で明らかな差はなかった。選択されたモデルは、曝露指標として $C_{max,ss}$ を用い、共変量には馬蹄事前分布を用いた。モデルでは、選択された曝露指標（$C_{max,ss}$）と脱落までの時間との関係も浅かった。脱落までの時間を予測する共変量はみつからなかった。他の全ての共変量を基準値とした場合、曝露量が第 1 四分位の平均値（62.7 ng/mL）であった被験者では脱落までの平均期間は 33.4 週間（95% CrI：28.1、41.1）であり、曝露量が第 4 四分位の平均値（285 ng/mL）であった被験者では脱落までの平均期間は 33.3 週間（95% CrI：27.8、41.1）であった。

結論：

血小板数のモデリング

間接反応の E-R モデルは、血小板数の持続性の程度や時折の大きな変動を含め、血小板数を適切に特徴付けることができた。

- 前治療の CS に対する反応及び CS の併用は高い血小板反応と関連していた。
- ベースラインの血小板数が中央値未満の場合は血小板反応が低く、中央値超では血小板反応が高かった。
- 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。

安全性のモデリング

リルザブルチニブの曝露量が多い被験者ほど、悪心及び下痢の発現確率が高かった。

- リルザブルチニブの $C_{min,ss}$ が高い被験者では、悪心が発現する可能性がおおむね高く、悪心の発現を予測する他の共変量はなかった。曝露量が第 4 四分位の平均値であった被験者では 28.7%の確率で悪心が発現し、曝露量が第 1 四分位の平均値であった被験者では 14.4%の確率で悪心が発現し、プラセボを投与された被験者では 13.8%の確率で悪心が発現した。
- リルザブルチニブの $AUC_{,ss}$ が高い被験者ほど下痢が発現する可能性が高く、下痢の発現を予測する唯一の共変量は人種であった。曝露量が第 4 四分位の平均値であった被験者では 37.9%の確率で下痢が発現し、曝露量が第 1 四分位の平均値であった被験者では 24.8%の確率で下痢が発現し、プラセボを投与された被験者では 17.2%の確率で下痢が発現した。
- 全体として貧血はまれで、貧血が発現した被験者は 5%未満であった。貧血は更なるモデル開発では考慮しなかった。

レスキュー治療までの時間及び脱落までの時間

リルザブルチニブの曝露量と脱落までの時間及びレスキュー治療までの時間との間にはやや相関があり、両事象までの時間の重要な予測因子としていくつかの共変量が同定された。

- プラセボが投与された被験者ではレスキュー治療までの時間が最も短かったが、リルザブルチニブの曝露量が多い被験者では曝露量が少ない被験者に比べ、初回レスキュー治療までの時間が短かったことから、曝露量と反応の間で交絡の可能性が示唆された。リルザブルチニブの曝露は、レスキュー治療までの時間や脱落までの時間を予測するものではなかった。
- ALP、ベースラインの血小板数、H2 受容体拮抗薬の併用、人種及び体重の影響を説明するいくつかの共変量が、レスキュー治療開始までの時間の予測因子であることが判明した。

いずれの共変量も脱落までの時間を予測するものではなかった。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　薬物動態

前章で説明し、表 25 及び表 26 に要約したように、リルザブルチニブの PK は健康被験者及び ITP 患者において十分に特徴づけられている。リルザブルチニブの PK に影響を及ぼす内因性及び外因性因子は、一部の第 1 相試験の中で検討され、母集団 PK 及び PBPK 解析によって補足されている。

リルザブルチニブの原薬中、各異性体の割合（*E*:*Z*）は約 [redacted]（すなわち [redacted]%が [redacted]体）である。健康被験者を対象とした FIH 試験（Module 5.3.3.1 [PRN1008-001]、Module 4.2.2.4 [DVR0162]）の血漿検体を用いた *E*/*Z* 異性体プロファイリングでは、in vivo でも [redacted] 体が優勢のままで、[redacted] 体はマイナーな成分であることが示され、[redacted]体の C_{max} 及び AUC はそれぞれ [redacted]%及び [redacted]%であった。また、ラットを用いた非臨床試験では、[redacted]体を投与した場合でも、[redacted]体から [redacted] 体への相互変換が認められ、[redacted] 体が循環血中に存在する主要な分子であることが更に確認された（Module 2.6.4 [6.4.2 項]）。2 つの異性体が同様の生物学的活性を示すことを考慮すると、この in vivo での変換は、BTK 阻害の強さと持続性には影響を与えないと考えられる（Module 2.6.2 [2.1.6.3 項]）。臨床試験のリルザブルチニブの PK 検体は、全てキラル分子を区別しない分析法で分析した。

表 21 - Key PK parameters after single (first) oral doses of rilzabrutinib to healthy participants and participants with ITP

Study code	Formu-lation	Dose (mg)	Fasted (Y/N)	N	C_{max} (ng/mL) Mean (CV%)	AUC (ng•h/mL) Mean (CV%)	t_{max} (h) Median	$t_{1/2}$ (h) Mean
Healthy participants								
PRN1008-001A	liquid	300	Y	6	103 (65%)	240 (46%)	1.5	2.91
PRN1008-001A	liquid	600	Y	6	302 (51.5%)	1060 (57%)	2.5	3.9
PRN1008-001A	liquid	1200	Y	6	263 (53%)	1070 (54%)	2.5	2.53
PRN1008-001B	liquid	300	Y	8	244 (85%)	555 (66%)	1.0	3.61
PRN1008-001B	liquid	300	No	8	83.7 (58%)	275 (59%)	0.75	2.78
PRN1008-004	liquid	300	Y	11	111 (65%)	291 (58%)	1.55	2.52
PRN1008-006	tablet	300	Y	12	65.5 (62%)	204 (74%)	1.50	3.15
PRN1008-006	tablet	300	No	12	64.6 (68%)	186 (54%)	2.26	2.76
PRN1008-008	tablet	300	Y	16	186 (97%)	484 (70%)	2.00	3.72
PRN1008-011	tablet	400	Y	14	95.9 (56%)	265 (59%)	1.96	1.93
PRN1008-015	tablet	400	Y	8	108 (73%)	336 (62%)	2.03	3.2
PRN1008-025	tablet	400	Y	24	181 (70%)	532 (57%)	1.5	3.02

Study code	Formu-lation	Dose (mg)	Fasted (Y/N)	N	C_{max} (ng/mL) Mean (CV%)	AUC (ng•h/mL) Mean (CV%)	t_{max} (h) Median	$t_{1/2}$ (h) Mean
PRN1008-025	tablet	400	No	24	132.5 (76%)	435 (72%)	3.0	2.9
Participants with ITP								
PRN1008-010A	tablet	200	No	9	154 (75%)	331(68%)	1.43	1.35
PRN1008-010A	tablet	300	No	5	287 (52%)	653 (54%)	1.50	1.39
PRN1008-010A	tablet	400	No	43	273 (74%)	703 (65%)	1.5	1.41

Abbreviations: ITP = immune thrombocytopenia; C_{max} = maximum observed concentration; t_{max} = time to maximum concentration; $t_{1/2}$ = terminal half-life, AUC= area under the concentration-time extrapolated to infinite.
Note: Tablet showed lower bioavailability than liquid formulation (see 2.7.1 Section 2).

表 22 - Steady state exposures after multiple oral doses of rilzabrutinib to healthy participants and participants with ITP

Study code	Formu-lation	Dose (mg)	Regimen	Day	N	C_{max} (ng/mL) Mean (CV%)	AUC_{tau} (ng•h/mL) Mean (CV%)	t_{max} (h) Median	$t_{1/2}$ (h) Mean
Healthy participants									
PRN1008-001B	liquid	300	QD	10	8	172 (52%)	428 (52%)	1.5	4.0
PRN1008-001B	liquid	300	BID	10	8	223 (42%)	477 (47%)	1.0	4.0
PRN1008-001B	liquid	600	QD	10	8	313 (35%)	923 (39%)	1.5	3.8
PRN1008-001B	liquid	450	BID	10	8	251 (54%)	680 (65%)	1.25	4.5
Participants with ITP									
PRN1008-010B	tablet	200	QD	ss[a]	9	135 (56%)	473 (54.8%)		
PRN1008-010B	tablet	400	QD	ss[a]	8	259 (48%)	928 (45.6%)		
PRN1008-010B	tablet	300	BID	ss[a]	12	192 (63%)	1440 (60.6%)		
PRN1008-010B	tablet	400	BID	ss[a]	78	191 (68%)	1530 (59.7%)		
PRN1008-018 (EFC17093)	tablet	400	BID	ss[a]	206[b]	150 (56%)	1540 (57.5%)		
PRN1008-018 (EFC17093) Japanese	tablet	400	BID	ss[a]	11[b]	215 (59%)	2140 (50.0%)		

Abbreviations: ITP = immune thrombocytopenia; C_{max} = maximum observed concentration; t_{max} = time to maximum concentration; $t_{1/2}$ = terminal half-life, AUC_{tau} = Area under the concentration time curve from time zero to end of observation time, with tau being 12 h for dosing in healthy participants, and 24h for BID in participants with ITP
a Post hoc estimates of steady state exposures (C_{max}, AUC_{24h}) from the PopPK model (see POH1156 Section 2.10).
b The median weight was 74.0 kg for the total population and 64.0 kg for the Japanese population.
Note: Tablet showed lower bioavailability than liquid formulation (see 2.7.1 Section 2).

3.1.1 吸収

第 3 相試験で使用した市販予定の IR 錠 400 mg を単回投与したときの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は 4.7%と推定された（PRN1008-015 試験）。この低い経口バイオアベイラビリティは、pH が高くなるにつれて低下する溶解度の低さと一致しており（Module 2.7.1）、600 mg を超えると曝露量の増加が用量比を下回ることにより示されたように、吸収は用量に制限される（3.1.5 項）。さらに、リルザブルチニブは飽和性の能動輸送による中等度の膜透過性を示し、in vitro では排出トランスポーター、主として P-gp の基質であり、寄与は小さいが BCRP の基質であることが示された（2.2.3 項）。このことと、絶対的バイオアベイラビリティ及び尿中の未変化体量がいずれも 85%をかなり下回ることは（3.1.4 項）、リルザブルチニブの膜透過性が高くないことを示している。結果として、リルザブルチニブは Biopharmaceutics Classification System（BCS）でクラス IV の化合物に分類される。

IR 錠を経口投与したとき、リルザブルチニブは速やかに吸収され、t_{max} の中央値は用量及び投与日数によらず 1.43～3 時間であった（表 21 及び表 22）。高脂肪食の摂取により t_{max} は約 1.5 時間遅延したが、曝露量への影響は限定的であった（3.2.2.1 項）。PRN1008-006 試験では、初期の臨床試験で使用したリルザブルチニブ IR 錠の経口液剤に対する相対的バイオアベイラビリティは、約 70%と算出された（Module 2.7.1 [2.3 項]）。

3.1.2 分布

In vitro でのリルザブルチニブの血漿中タンパク結合率は 666 ng/mL（1 µmol/L；DVR0093 試験）で 97.5%と算出された。なお、この濃度はリルザブルチニブ 400 mg BID を投与したときの定常状態における平均 C_{max} の約 3 倍である。In vitro の結果と一致して、PRN1008-020 試験では、リルザブルチニブを添加した投与前検体の結果に基づき、血漿中タンパク結合率は高い（平均非結合形分率は 3%未満）と判定された。

DVR0083 試験では、in vitro での血液／血漿濃度比から、血漿中リルザブルチニブ濃度は全血中より高い（約 2 倍）ことが示された。このことは in vivo 試験（PRN1008-015 試験）でも確認され、総放射能の血液／血漿濃度比は 0.786 であり、放射能の血球への移行性が低いことが示された。主に血漿中に分布することは、薬剤の PK をモニタリングするための試料として血漿を選択することの妥当性を裏付けている。

静脈内投与したときの最終相における見かけの分布容積（V_z）は 149 L と推定された（Module 5.3.1.1 [PRN1008-015]）。これはヒトの血漿量（約 3 L）及び体水分量（約 42 L）を大きく上回り(29)、化合物の組織移行性が高いことを示している。

リルザブルチニブの分子量、構造、低い膜透過性及び P-gp による輸送に基づき、リルザブルチニブはヒト血液脳関門を透過しにくいと推定され、脳への移行は無視できる可能性が高い。このリルザブルチニブの物理化学的性質に関する解釈は、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の脳で低レベルでしか検出されなかったという結果、及びリルザブルチニブを投与

したラットの髄液中に定量可能なリルザブルチニブ又は代謝物 PRN834 が存在しなかったという結果と一致している（Module 2.6.4）。

3.1.3 代謝

リルザブルチニブの in vitro 代謝安定性をヒト肝ミクロソーム、肝 S9 画分及び肝細胞を用いて評価した結果、いずれの試験でも in vitro での CL_{int} 値は大きく（表 23）、半減期は約 8～30 分であることが示された。

表 23 - In vitro metabolic stability of rilzabrutinib in liver microsomes, S9 liver fractions and cryopreserved hepatocytes

Study	Test System (Human)	Intrinsic Clearance (µL/min/mg protein or µL/min/10^6 cells)	Half-life (min)
DVR0089	Liver Microsomes (HLM)	177.73	7.8
DVR0096	Liver S9 Fractions	23.48	29.51
DVR0086	Hepatocytes	53.45[a]	-*

Abbreviations: HLM = human liver microsomes.
a Clint for hepatocytes experiment is expressed as µL/min/10^6 cells.
Notes: * = not calculated.

2.2.3.6 項に記載した in vitro で実施した代謝酵素（シトクロム分子種）の同定試験において、リルザブルチニブは主に CYP3A で代謝され（fm>89%）、一部は CYP2D6 で代謝されること（fm<16%）が示された。この CYP3A 優勢の代謝は、in vivo ではリトナビル（強い CYP3A 阻害剤）及びリファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）を用いた臨床 DDI 試験で確認された。一方、CYP2D6 の関与がないことは、3.2.2.2.2 項で概説したように、キニジン（CYP2D6 及び P-gp の阻害剤）との DDI 試験で確認された。

健康男性被験者に[^{14}C]-リルザブルチニブを投与した臨床 ADME 試験（PRN1008-015 試験）で、リルザブルチニブは一次代謝として主に脱アルキル化、酸化的 N-脱アルキル化及び酸化、更に二次代謝として還元、酸化、スルホン化及び硫酸化を介して、速やかに代謝を受けることが示された。この試験では合計 46 の放射性標識成分が検出され、うち 25 の放射性標識成分について特徴づけ及び／又は同定がなされた。

未変化体は血漿中の微量成分であり、血漿中総放射能の曝露量の 0.76%であった。PRN4400 は主要な循環代謝物として同定され、血漿中の総放射能の曝露量の 94.2%を占めていた。この代謝物は当初、in vitro 代謝プロファイリング試験（DVR0088）では同定されなかった。脱アルキル化代謝物である PRN834 は血漿中総放射能の曝露量の 1.09%を占め、リルザブルチニブとリファンピシンを併用投与したときに、未変化体と同様に PRN834 の大幅な減少が認められたことから、シトクロム P450 を介する経路で生成することは示されなかった（PRN1008-024 試験）。その他の代謝物は血漿中に微量（1%未

満）しか認められなかった。代謝物 PRN4400 及び PRN834 は薬理活性に大きく寄与しない（Module 2.6.2 [2.1.6.1 項]）。チオシアネートは正常な血清中に含まれる内因性の成分で、ヒトでの基準値は 50～250 µmol/L（3～15 µg/mL）の範囲であり、喫煙者では上昇する(30)。リルザブルチニブを用いた試験で測定されたチオシアネートの濃度は 1.8～6.6 µg/mL の範囲であった（2.7 項）。リルザブルチニブ投与後の全体的な毒性評価におけるチオシアネートの寄与は Module 2.6.6 [8.5.3 項]に要約した。

3.1.4 排泄及び消失

健康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（PRN1008-001 試験）、$t_{1/2}$ の平均値は単回投与で 1.4～3.9 時間、反復投与で 3.8～4.5 時間であった。[^{14}C]-リルザブルチニブ 100 µg を単回静脈内投与したときの $t_{1/2}$ は 3.2 時間であった。

健康被験者を対象とした試験では、$t_{1/2}$ の平均値は一貫していた（$t_{1/2}$ は約 3～4 時間）。単回及び反復経口投与後の $t_{1/2}$ の一貫性は、全身クリアランスに時間依存的な変化がないことを示している。ITP 患者では、400 mg BID 投与後の $t_{1/2}$ の平均値は約 1.4 時間であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Table 33]及び表 21）。

[^{14}C]-リルザブルチニブ 300 mg を単回経口投与したとき、放射能は主に糞便中に排泄され（投与量の約 86%）、尿中（投与量の約 5%）及び胆汁中（投与量の約 6%）への排泄は少なかった。リルザブルチニブは糞便中に最も多く含まれる放射性標識成分であり（胆汁を採取しなかった被験者では投与量の約 9%、胆汁中には微量成分）、尿中には投与量の約 0.03%が未変化として回収され、腎又は胆汁からの排泄はごく僅かであることが示された。リルザブルチニブの代謝物は、尿中では投与量の約 3.8%、胆汁中では投与量の約 4.2%、糞便中では投与量の約 63.0%を占めていた。糞便中に代謝物が多いことから、ヒトにおけるリルザブルチニブの主要な排泄メカニズムは肝代謝であることが示された。

定常状態

健康被験者にリルザブルチニブ 300 mg QD を 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 の高用量を QD 投与したときは、AUC に約 1.5～1.8 倍の軽度の蓄積が認められた（PRN1008-001 試験）。ITP 患者では、400 mg BID 投与で 1.5～3.0 倍の蓄積が認められた。

3.1.5 用量比例性

リルザブルチニブを経口液剤として単回経口投与したとき、血漿中の平均 AUC_{inf} は 50～600 mg の単回投与又は 300～600 mg QD 若しくは BID 投与ではほぼ用量に比例、又は用量比以上の増加を示し、600 mg 単回投与と 1,200 mg 単回投与の間では、AUC_{inf} の増加は用量比を下回った。全体として、これらのデータは、600 mg 経口液剤で得られた曝露量を超える曝露量では、リルザブルチニブの吸収は用量に制限されることを示している。

3.2 薬物動態の変動要因

健康被験者では、リルザブルチニブは単回及び反復投与した用量範囲で AUC（%CV は 46%～74%）及び C_{max}（%CV は 51.5%～97%）に大きな変動を示した（表 21）。ITP 患者では、200～400 mg BID

の用量範囲で変動は中程度～大であった（AUC の%CV は 50%超、Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Table 33]）。これらの結果と一致して、母集団 PK 解析ではリルザブルチニブのクリアランス、中心コンパートメントの分布容積、末梢コンパートメントの分布容積及び吸収速度定数に大きな IIV が認められた（%CV はそれぞれ 66.4%、66.4%、55.5%及び 72.0%）。残差誤差における変動（個体内変動）も大きかった（%CV は 72.5%）。いくつかの内因性及び外因性の変動要因がリルザブルチニブの PK に及ぼす影響を特定の臨床薬理試験、母集団 PK 解析、及び／又は PBPK 解析により評価し、以降の項に記載した。

3.2.1 内因性要因

母集団 PK で種々の共変量（体重、年齢、性別及び人種／民族等）の影響を評価した。人種／民族（日本人及び中国人）並びに肝機能障害については特定の第 1 相試験で評価した。軽度から中等度の腎機能障害は母集団 PK で共変量として評価し、中等度から重度の腎機能障害の影響は PBPK 解析で評価した。母集団 PK 解析による各患者の事後予測推定値に基づく、ITP 集団に 400 mg BID 投与したときの定常状態における曝露量を共変量別に図 6 に示す（POH1156）。

3.2.1.1 体重

健康被験者及び ITP 患者のデータ（体重の中央値［範囲］76 kg［36～140 kg］）を用いた母集団 PK 解析（2.9.1.2 項）では、体重は分布容積 V2 に統計学的に有意な影響を及ぼし（表 14）、C_{max} に影響を及ぼす可能性が予想された。しかし、POH1156 で用いた集団の体重の範囲（5 パーセンタイル値及び 95 パーセンタイル値は 52 kg 及び 109 kg、中央値は 76 kg）での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（$AUC_{24,ss}$）の中央値の差は10%未満であり（図 6）、体重による影響は重要なものではないと考えられた（POH1156）。したがって、体重は統計学的に有意な影響を及ぼす共変量として選択されたものの、体重に基づく用量調整は推奨されない。

3.2.1.2 年齢

健康被験者及び年齢の中央値（範囲）が 47 歳（12～80 歳）の ITP 患者のデータを用いた母集団 PK 解析では、ほとんどの被験者が 65 歳未満（65 歳以上は 16%、75 歳以上は 3.4%）であり、年齢はリルザブルチニブの PK に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量ではなかった（POH1156）。したがって、高齢患者での用量調整は推奨されない。

3.2.1.3 性別

健康被験者及び ITP 患者（男性 39.3%、女性 60.7%）のデータを用いた母集団 PK 解析では、性別がクリアランス及び分布容積 V2 に統計学的に有意な影響を及ぼすことが示された（表 14）。男性集団のシミュレーション（図 6）では、C_{max} 及び $AUC_{24,ss}$ の中央値が、基準となる女性集団と比較してそれぞれ約 21%及び 24%低かった。一方 Module 2.7.3 [図 8]に記載した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。したがって、ITP という適応症及び観察されたリルザブルチニブの安全性プロファイル（Module 2.7.4）の点から、性別に基づく用量調整は不要と考えられる。

3.2.1.4 人種／民族

日本人集団及び中国人集団におけるリルザブルチニブの PK を、PRN1008-023 試験及び PRN1008-022 試験でそれぞれ評価した結果、白人集団と同程度の曝露が示された（表 25）。これらの結果と一致して、健康被験者及び ITP 患者のデータを用いた母集団 PK 解析では、解析データセットは白人 70.6%、黒人 3.12%、アジア人 21.5%で構成されていたが、人種は統計学的に有意な影響を及ぼす共変量としてモデルに含まれなかった（POH1156）。したがって、人種／民族に基づく用量調整は推奨されない。

3.2.1.5 肝機能障害

リルザブルチニブは肝臓での代謝が優勢であることを考慮し、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、マッチングさせた健康被験者を対照とし、リルザブルチニブ 400 mg を空腹時単回投与して評価した（2.5.4 項）。リルザブルチニブ及び 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、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。したがって、現在のところ、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を投与しないことが推奨されている。

3.2.1.6 腎機能障害

リルザブルチニブの未変化体としての尿中排泄率は低く（fe = 0.03%）、経口投与した放射能量の平均で約 5%が尿中に回収された（約 2%は PRN4400［チオシアネート］として回収）（PRN1008-015 試験）。したがって、腎排泄が限定的で、活性代謝物が存在しないことから、第 1 相 PK 試験を実施する代わりに母集団 PK 及び PBPK モデリングを用いて腎機能障害の影響を評価した。母集団 PK 解析の結果、軽度～中等度の腎機能障害（CLCr として評価し、最低値は 46 mL/min）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（POH01156）。データセットには、腎機能正常（CLCr が 90 mL/min 以上）、軽度腎機能障害（CLCr が 60～90 mL/min）及び中等度腎機能障害（CLCr が 60 mL/min 未満）の被験者が、それぞれ約 76.7%、19.7%及び 3.5%含まれていた。PBPK 解析では、腎機能障害によるリルザブルチニブの曝露量の増加はほとんどない（1.1～1.4 倍）ことが予測され、中等度と重度の腎機能障害では同程度の変化で、軽度腎機能障害ではそれらに比べて影響が小さいことが予測された（PBS0020）。

PRN4400 代謝物であるチオシアネート（内因性の化合物と同一であり、リルザブルチニブの薬理活性には寄与しない）は、腎排泄を受け、腎機能障害がチオシアネートの PK に及ぼす影響が文献に記載されている。血液透析を受けている腎不全患者では、透析を実施していないときに測定した血漿中チオシアネート濃度が約 1.5 倍（62 ± 24 µmol/L、91 ± 24 µmol/L）上昇することが報告されているが(31)、これは十分正常範囲内（非喫煙者では 40 ± 24 µmol/L、喫煙者では 131 ± 31 µmol/L）である(30)。さら

に、Schulz らは、排泄されるチオシアネートの約 15%は腎以外の経路から排泄されると報告している(32)(33)。これらの情報から、腎不全の患者でもリルザブルチニブ投与後に増加したチオシアネート濃度は正常範囲内に収まり、15～20 日以内に腎及び腎以外の両方の経路から排泄されると予想される。

これらの解析から、腎機能に基づくリルザブルチニブの用量調整は必要ないことが確認された。

3.2.1.7 ITP の疾患状態

健康被験者及び ITP 患者を含む母集団 PK モデルに基づくと、ITP の病態が健康被験者と比較してクリアランスに統計学的に有意な影響を及ぼすことが示された（表 14）。しかし、シミュレーション及び基準となる健康被験者との比較では、定常状態の曝露量に顕著な差は示されなかった（C_{max}及びAUCとも 10%未満）（図 6）。

3.2.2 外因性要因

3.2.2.1 食事がリルザブルチニブの PK に及ぼす影響

ITP 患者を対象とした第 3 相試験で使用し、市販予定製剤でもある IR 錠（400 mg）を高脂肪食と一緒に投与したとき、リルザブルチニブの t_{max} は、約 1.5 時間遅延した（PRN1008-025 試験）。AUC 及び C_{max} はそれぞれ 18%及び 27%低下した。詳細は Module 2.7.1 に記載した。高脂肪食がリルザブルチニブの曝露に及ぼす影響がごく僅かであることから、ITP 患者を対象とした第 3 相試験のように、IR 錠は食事にかかわらず投与することができる。

3.2.2.2 他の薬剤がリルザブルチニブの PK に及ぼす影響

In vitro のデータに基づき、リルザブルチニブは CYP3A（2.2.3 項）及び P-gp（2.2.2 項）の基質であり、また、リルザブルチニブは pH 依存的な溶解性を示し、pH が高くなるにつれて溶解度が低下する。したがって、複数の臨床 DDI 試験でこれらの経路を変化させる薬剤の影響を評価した。In vitro では、P-gp よりも関与は小さいが、BCRP もリルザブルチニブの排出トランスポーターとして関与する可能性が示された（2.2.2 項）。一方、in vitro のデータから、リルザブルチニブは他の CYP 酵素（1A2、2B6、2C8、2C9 又は 2C19 ; 2.2.3 項）やトランスポーター（OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3 又は BSEP ; 2.2.2 項）の基質ではないため、これらの酵素やトランスポーターのモジュレーターとの併用による相互作用はないと予想される。

3.2.2.2.1 胃内 pH を上昇させる薬剤の影響

胃内 pH を上昇させる薬剤（PPI、H2 受容体拮抗薬、制酸薬など）がリルザブルチニブの PK に及ぼす潜在的な影響について検討した。PPI（エソメプラゾール）及び H2 受容体拮抗薬（ファモチジン）を用いた試験では、リルザブルチニブの曝露量が減少することが示された。エソメプラゾールを 5 日間投与後にリルザブルチニブ（IR 錠）を併用投与したとき、リルザブルチニブの曝露量は約 51%減少した（PRN1008-006 試験）。前の晩にファモチジンを投与した翌日の朝にリルザブルチニブを投与し

たとき、リルザブルチニブの曝露量はやや減少（約 36%）したが、リルザブルチニブをファモチジン投与の 2 時間前に投与したとき、リルザブルチニブの曝露量に意味のある変化は認められなかった（Module 5.3.1.2 [PRN1008-011]）。

したがって、リルザブルチニブ投与中は、PPI（エソメプラゾールなど）の併用は推奨されない。その代わりとして、胃酸分泌抑制剤による治療が必要な場合は、H2 受容体拮抗薬を投与する少なくとも 2 時間前にリルザブルチニブを投与することを条件として H2 受容体拮抗薬の投与は許容される。

3.2.2.2.2 CYP3A 及び排出トランスポーターモジュレーターの影響

リルザブルチニブは、主に CYP3A（fm：89.3%～92.0%）、一部は CYP2D6（fm：16%未満）により代謝され、in vitro では排出トランスポーターP-gp の基質であることが示された。したがって、これらの経路を阻害する薬剤の影響を複数の臨床 DDI 試験で評価した。

強い CYP3A 及び P-gp 阻害剤であるリトナビルがリルザブルチニブの曝露に及ぼす影響を健康被験者で評価した結果、リトナビルは用量依存的にリルザブルチニブの血漿中曝露量を統計学的に有意に増加させた（PRN1008-014 試験）。リトナビル（100 mg BID×2 回投与）とリルザブルチニブ 100 mg 単回投与との併用により、リルザブルチニブの AUC 及び C_{max} は、それぞれ約 18 倍及び 8 倍増加し、リルザブルチニブの治療用量である 400 mg では、AUC_{inf} 及び C_{max} は、それぞれ約 8 倍及び 5 倍増加した。

それ以外の DDI 試験では、強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンと P-gp 阻害剤であるキニジンの影響を評価した（PRN1008-024 試験）。リファンピシン（600 mg QD、11 日間）併用時のリルザブルチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} は、単独投与（400 mg 単回投与）と比較して、それぞれ約 80.5%及び約 79.5%減少した。

キニジン 300 mg を 8 時間ごとに 5 日間投与した後にリルザブルチニブ 400 mg を単回併用投与したとき、リルザブルチニブの AUC_{inf} は 12.7%増加し、C_{max} は 13.6%減少したが、僅かな曝露量の変化しか認められず、有意な相互作用ではないと考えられた。また、キニジンは CYP2D6 の強い阻害剤であることが知られているが(34)、リルザブルチニブへの影響が小さかったことから、リルザブルチニブの CYP2D6 を介した代謝がほとんどないことが更に確認された。さらに、キニジンはリルザブルチニブの不活性代謝物 PRN834 の PK にも影響を及ぼさなかった。したがって、CYP2D6 はリルザブルチニブの代謝に大きく関与していないと考えられる。

In vitro の DVR0158 試験において、リルザブルチニブは BCRP の基質ではないことが示された（2.2.2 項）。一方、K_m 及び J_{max} 値を算出するために実施した TRS0024 試験では、BCRP の関与が示された。しかし、BCRP 特異的阻害剤で阻害した後でも Efflux 比は 28.5%残っており、efflux 比は明らかに 2 を超えていたのに対し、P-gp 特異的阻害剤で阻害した後では efflux 比は 3.1%しか残っておらず（efflux 比は 2 未満）、BCRP に比べ P-gp が主要なトランスポーターであることが示された。リルザブルチニブの膜透過性は中程度であり、全体として、in vitro データ及び P-gp 阻害剤のキニジンがリルザブルチニブの曝露と吸収速度に及ぼす影響は臨床の観点では僅かであることを示す臨床データから、排出トランスポーターはリルザブルチニブの吸収やバイオアベイラビリティにとって重要ではないと考えられた。BCRP

阻害剤による臨床評価は P-gp 阻害剤との DDI 試験と同じかそれ以下の影響しか示さない可能性が高いことが示唆されたことから、BCRP 阻害剤との臨床 DDI 試験は実施しなかった。

In vivo でのリルザブルチニブの代謝には主に CYP3A が関与することが確認された後、PBPK モデリングにより CYP3A の弱い及び中程度の阻害剤の影響を評価した（PBS0017）。この解析により、弱い CYP3A 阻害剤の影響は限定的で、リルザブルチニブの曝露量は 1.5 倍増加したが、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（デキサメタゾンなど）はリルザブルチニブの曝露量を約 30%減少させ、中程度及び強い CYP3A 誘導剤はリルザブルチニブの曝露量を 60%以上減少させた。

これらの結果に基づき、PRN1008-018 試験における推奨事項と同様に、リルザブルチニブの治療中は中程度～強い CYP3A 阻害剤又は誘導剤の併用は避けることが推奨される。

3.2.3　リルザブルチニブ及びその代謝物が他の薬剤に及ぼす影響

2.2.4 項に詳述したように、リルザブルチニブは in vitro で CYP3A を阻害するが、それ以外の分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6）を阻害しないと判断された。代謝物である PRN834 はこれらのシトクロム P450 分子種を阻害しなかった。リルザブルチニブは in vitro で CYP3A の誘導がみられる可能性があり、一方 PRN834 は in vitro では CYP3A 及び CYP2B6 の潜在的な誘導剤であった。これらのデータに基づき、リルザブルチニブが感度の高い CYP3A 基質であるミダゾラムに及ぼす影響を評価するための in vivo 試験を実施した。

リルザブルチニブは in vitro で OATP1B1、OATP1B3、OCT1、BCRP 及び BSEP を阻害する性質を示したが（2.2.5 項）、他のトランスポーター（OAT1/3、OCT1/2、P-gp 及び MATE2-K）は阻害しなかった。PRN834 は MATE1 以外のトランスポーターは阻害しなかった。トランスポーターに対するリルザブルチニブの影響は、PBPK 解析によって更に評価した。

PRN4400（チオシアネート）は、薬理活性はないものの、リルザブルチニブの主要な代謝物であり、血清中に存在する内因性の成分でもある。ITP 患者にリルザブルチニブを投与したときに測定された PRN4400 濃度（1.8～6.6 µg/mL）は、チオシアネートの正常範囲内にとどまっていた（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [5.3.3 項]）。したがって、相互作用物質として PRN4400 の相互作用の可能性を評価するための in vitro 試験は実施しなかった。なお、リルザブルチニブがミダゾラムに及ぼす影響を評価した DDI 試験（PRN1008-002 試験及び PRN1008-011 試験）において、PRN4400（チオシアネート）の十分な曝露が得られていたと考えられる。

感度の高い CYP3A 基質に及ぼす影響

リルザブルチニブは in vitro で潜在的な CYP3A 阻害剤であることが示され、IC_{50} は 1.09 µmol/L（約 670 ng/mL）であった。この濃度は、治療用量で観察される C_{max} のおよそ 2 倍である（PRN1008-001 試験における 450 mg BID 投与後の平均 C_{max} は 251 ng/mL）。2 つの臨床試験において、リルザブルチニブ 400 mg の IR 錠（市販予定）及び 600 mg の液剤の影響を評価した。感度の高い CYP3A プローブ基質であるミダゾラムをリルザブルチニブ 400 mg 錠と同時投与したとき、ミダゾラムの曝露量（AUC）はミダゾラム単独投与時と比較して約 1.7 倍増加したが、ミダゾラムをリルザブルチニブの投与 2 時

間後（リルザブルチニブの t_{max} は約 2 時間）に投与したとき、ミダゾラムの曝露量は約 2.2 倍に増加した。PRN1008-002 試験で、リルザブルチニブ 600 mg 液剤をミダゾラムの投与 1 時間前に投与した条件での影響は大きく、ミダゾラムの AUC は約 3 倍増加した。ただし注意すべき点として、600 mg は ITP 治療のために選択した 400 mg の予定用量を上回るだけでなく、液剤は錠剤と比較してバイオアベイラビリティが約 30%～40%高いことが示されている（Module 2.7.1 及び Module 5.3.1.2 [PRN1008-006]）。

In vitro 試験でリルザブルチニブ及び PRN834 が CYP3A 誘導剤である可能性が示唆されたため、CYP3A 誘導作用のみ（すなわち CYP3A 阻害作用を伴わない）の影響を PBPK 解析により評価した（2.9.2.2 項）。この解析では、ミダゾラムの曝露量は最大で 20%減少することが予想された。PBPK 解析から、リルザブルチニブの用法・用量（400 mg QD、BID 又は TID；PBS0017）にかかわらず、ミダゾラム曝露量の増加は約 2 倍にとどまることが更に確認された。

全体として、in vitro におけるリルザブルチニブ及び PRN834 の CYP3A 阻害／誘導能と、ミダゾラムを用いた臨床データを考慮すると、リルザブルチニブは治療用量である 400 mg BID では最終的に弱い CYP3A 阻害作用を示すと結論づけることができる。これらの結果から、リルザブルチニブと CYP3A 基質との併用は許容される。ただし、PRN1008-018 試験における推奨事項と同様に、治療域の狭い感度の高い CYP3A 基質とリルザブルチニブを併用する場合には、適切な注意を払う必要がある。

他のシトクロム P450 分子種に及ぼす影響

In vitro 試験では、PRN834 が CYP2B6 の潜在的な誘導剤であることが示唆された。したがって、現時点では潜在的なリスクは排除できない。しかしながら PRN1008-018 試験の設定と同様に、現時点では感度の高い CYP2B6 基質の併用に制限はない。

トランスポーターに及ぼす影響

In vitro では、リルザブルチニブは ITP 患者に 400 mg BID を投与したときの C_{max} の約 10 倍の濃度である 3 µmol/L（約 2 µg/mL）で BSEP、OAT1 及び OATP1B1 による輸送をある程度阻害（約 50%）することが示された。したがって、リルザブルチニブとこれらのトランスポーターの基質との臨床的相互作用の可能性は低いと考えられる。また、PBPK モデリング（2.9.2.2 項）に基づき、リルザブルチニブは P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質に対して顕著な影響を及ぼさないと予想された。

リルザブルチニブの代謝物 PRN834 については、in vitro で MATE1 トランスポーターを阻害し、IC_{50} は 0.138 µmol/L（約 90 ng/mL）であった。最高血漿中阻害剤非結合形濃度（$I_{max,u}$、非結合形の最高血漿中濃度［$C_{max,u}$］にほぼ等しいと仮定）が約 0.010 µmol/L であることから、$I_{max,u}/IC_{50}$ は 0.07（すなわち 0.1 以下）となる。したがって、リルザブルチニブが MATE1 に及ぼす影響を調べるための特別な臨床 DDI 試験は実施しなかった(35)。

3.3 薬力学

3.3.1 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）だけでなく、健康被験者でも BTK 占有率をモニタリングした。BTK 占有率の分析法は､開発後期の ITP 患者を対象とした試験まで完全にはバリデートされていなかった（Module 2.7.1）。しかし、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、用量依存的かつ持続的な標的の占有が示唆された。現在のところ、ITP 患者を対象とした BTK 占有率のデータは得られていない。

3.3.2 QT 延長

非臨床安全性試験では、リルザブルチニブに関して心血管系に対するシグナルは認められなかった（Module 2.4）。リルザブルチニブのヒト ether-à-go-go 関連遺伝子（hERG）に対する IC_{50} 値は 3.5 µmol/L（2,330 ng/mL）であり、これは 400 mg BID 投与時の非結合形のリルザブルチニブの C_{max}（幾何平均値は 5.05 ng/mL ; PRN1008-010 試験）の 461 倍であった。さらに、イヌのテレメトリー試験では、50、150 及び 500 mg/kg の投与量で、心電図の波形、間隔（PR、QRS、RR、QT 又は QTc）、体温、呼吸パラメータにリルザブルチニブによる影響は認められなかった。再分極遅延による催不整脈作用の可能性が低いことを更に確認するため、リルザブルチニブの治療域及び治療域を超える曝露量で、健康被験者を対象とした thorough QTc 試験（PRN1008-014 試験）を実施した。

PRN1008-014 試験では、リルザブルチニブの単独投与及びリルザブルチニブとリトナビルの併用投与は、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、リルザブルチニブが治療域及び治療域を超える濃度で 10 ms を超える QTc 間隔の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 ΔΔQTcF の 90% CI の上限が閾値である 10 ms 未満）。濃度－QTc 解析の結果、リルザブルチニブの濃度－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用量での曝露量の両方で、C_{max} における ΔΔQTcF が 0 未満であることが示された。この所見は、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(36)。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、平均 ΔQTcF の明らかな延長がみられた。モキシフロキサシンの濃度－QTc 直線の傾きは統計的に有意であり、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用量に制限される吸収を示すため（3.1.1 項）、この 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が得られた。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、400 mg 投与時の 144 ng/mL に対し、リトナビル併用投与時は 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（2.7.3 項、表 11）の約 3～4 倍でもある。さらに、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／外因性因子に関する最悪のシナリオを想定している。注意すべき点として、中程度から強い CYP3A 阻害剤とリルザブルチニブの併用投与、及び中等度から重度の肝機能障害に対するリルザブルチニブの投与は推奨されない。したがって、本試験で用いた治療域を超えるリルザブルチニブの曝露量により、QTc 評価のために用いる、実臨床で観察されることが想定される濃度よりも高い循環血中薬物濃度が得られた。全体として、thorough QTc 試験における in vivo の結果は、in vitro（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有害事象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（Module 2.7.4）。

3.3.3 他の薬力学バイオマーカー

ITP 患者を対象とした第 1/2 相及び第 3 相試験では、ITP 又はリルザブルチニブの作用機序に関連するその他の PD バイオマーカーも検討した。これらには、溶血マーカー（クームス試験及びハプトグロビン濃度）、TPO 濃度、特定の評価時点においてリルザブルチニブが IgG、IgG1、IgG4、IgM 及び IgE 濃度に及ぼす影響が含まれる（2.7 項）。

これまでに得られたデータに基づくと、リルザブルチニブの投与後、クームス試験の陽性反応はおおむね減少し、ハプトグロビン濃度は不変又は僅かに上昇したことから、リルザブルチニブ投与下で活性化した溶血が進行していないことが示された。これは、ITP 患者を対象とした試験で貧血の事象がまれであったという観察結果と一致している。

第 1/2 相試験（PRN1008-010 試験）では、血小板産生の主要な調節因子の 1 つである TPO の濃度が、リルザブルチニブ投与下で平均して経時的に減少することが示された。この結果は、他の治療法で示唆されているように(37)(38)、TPO 濃度の低下がリルザブルチニブ治療に対する肯定的な反応に関連することを示唆している可能性がある。

免疫グロブリン濃度については、リルザブルチニブ投与下で顕著な経時的変化は認められなかった。このことは、抗体を産生する形質細胞で BTK が発現していないことと一致している。

3.4 薬物動態／薬力学の関係

ITP 患者集団における血漿中リルザブルチニブ濃度と主要な安全性／有効性評価項目との関係を POH1157 で検討し（2.10 項）、以下に要約した。探索的な SIM0474 で示された血漿中リルザブルチニブ濃度とバイオマーカーである BTK 占有率との関係は、ITP の適応にとって意味のあるものではなかったため、本項ではこれ以上考察しない。

3.4.1 有効性の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のデータから、1 週間ごとの血小板数は被験者に依存して大きな変動を示すことが示された。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、間接反応の E-R モデルで血小板数を適切に特徴付けることができた。しかし、PRN1008-018 試験の主要評価項目で定義した血小板反応は、曝露量に依存しないと考えられた。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と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は 24.1%となり、これは観察された値に近かった（Module 2.7.3）。高い血小板反応は、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）と関連していた。前治療の CS に対する反応及び CS の併用は、高い血小板反応と関連していた。

3.4.2 安全性評価項目の薬物動態／薬力学解析

3.4.2.1 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 $C_{min,ss}$ 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。

3.4.2.2 ITP 集団での初回レスキュー治療及び脱落までの時間

選択したリルザブルチニブの曝露指標と初回レスキュー治療までの時間とのモデル化した関係は比較的平坦であった（POH1157）。脱落までの時間を予測できる共変量はなかった。

3.4.2.3 QT 延長

リルザブルチニブは、治療域を超える用量でも、QTc 間隔を含む心電図パラメータに臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（2.6.3.1 項）。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 2,500 ng/mL までの血漿中濃度範囲において、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。

3.4.3 薬物動態／薬力学解析及び用法・用量設定の概要

全体として、リルザブルチニブの臨床薬理データは、成人の ITP 患者に対して推奨する用法・用量の IR 錠 400 mg BID を支持している。

有効性の評価項目では E-R 関係が認められなかったため、推奨用量は主に重要な評価項目の用量反応関係に基づいている。消化器系の有害事象にのみある程度の E-R 関係が認められ、リルザブルチニブの曝露量が増加するにつれてその発現割合が高くなることが示された。Module 2.7.3 及び 2.7.4 に記載した安全性及び有効性に加え、リルザブルチニブの PK、PD 及び PK/PD 解析は、成人の ITP 患者におけるリルザブルチニブ 400 mg BID 投与の有効性及び安全性を裏付けている。

4　特別な試験

該当なし。

5　免疫アッセイ法

該当なし。

6　全体的な結論

リルザブルチニブは経口投与後速やかに吸収され、t_{max}の中央値は 0.5～2.5 時間であり、低いバイオアベイラビリティ（4.7%）を示した。リルザブルチニブは飽和し得る能動輸送による中等度の膜透過性を示し、in vitro では排出トランスポーターである P-gp の基質であり、BCS クラス IV の化合物に分類される。リルザブルチニブのヒト血漿タンパク結合率は in vitro で 97.5%であり、静脈内投与後の分布容積は 149 L と推定された。総放射能の血液／血漿濃度比は 0.786 であり、血球との結合は低かった。

リルザブルチニブは主に CYP3A を介して速やかに代謝される。2 種類の関連代謝物が同定されたが、いずれの代謝物も薬理活性には寄与しない。PRN4400（チオシアネート）は薬物関連の総曝露量の 10%超を占め、PRN834 は薬物関連の曝露総量の 10%未満であるが、未変化体の曝露量に近かった。リルザブルチニブは血漿から速やかに消失し、$t_{1/2}$は約 3～4 時間であった。リルザブルチニブの約 0.03%は未変化体として尿中に排泄されるが、大部分は代謝物として糞便中に排泄されることから、リルザブルチニブは主に肝代謝を介して体内から消失することが確認された。

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た曝露量の増加を示した。健康被験者では、300 mg 及び 450 mg BID 並びに 600 mg QD の反復投与により、定常状態において 1.5～1.8 倍までの限定的な蓄積が認められた。ITP 患者では、400 mg BID 投与後に 1.5～3.0 倍の蓄積が認められた。

リルザブルチニブの PK には中程度～高度の変動が認められた。体重、性別及び疾患／健康状態が統計学的に有意な共変量として同定されたが、リルザブルチニブの PK に用量調整を必要とするほどの影響は及ぼさなかった。年齢、人種／民族、アルブミン、CLCr（軽度～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いことが判明した。肝臓が主な排出臓器であることと一致して、軽度及び中等度の肝機能障害により曝露量がそれぞれ 1.5 倍及び 4.5 倍に増加したが、一方 PBPK 解析では全てのレベルの腎機能障害で影響はごく僅かであった。したがって、現在リルザブルチニブによる治療が推奨されない中等度及び重度の肝機能障害を除き、人口統計学的特性又は疾患特性に基づくリルザブルチニブの用量調整は推奨されない。

ITP 患者を対象とした第 3 相試験で使用した市販予定のリルザブルチニブ IR 錠（400 mg IR 錠）を食後に経口投与したとき、t_{max}は僅かに遅延したが、バイオアベイラビリティへの影響はごく僅かであった。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することができる。

リルザブルチニブの溶解度は pH 依存的であるため、PPI であるエソメプラゾールとの併用投与により、リルザブルチニブの曝露量は単独投与と比較して約 51%減少した。別の胃内 pH に影響を及ぼす薬剤である H2 受容体拮抗薬であるファモチジンをリルザブルチニブと併用投与したとき、リルザブルチニブの曝露量は単独投与と比較して僅かに（約 36%）減少した。リルザブルチニブをファモチジ

ン投与の少なくとも 2 時間前に投与した場合、リルザブルチニブの曝露量に意味のある変化は認められなかった。したがって、PPI とリルザブルチニブの併用は推奨されない。その代わりとして、H2 受容体拮抗薬は、就寝前の H2 受容体拮抗薬の投与の 2 時間以上前の夕方にリルザブルチニブを投与することを条件に使用できる。

リルザブルチニブは CYP3A の基質である。リルザブルチニブ 400 mg 錠と強い 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）は、単独投与に比べ約 8 倍に増加した。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意味のある影響を及ぼさなかった（AUC は平均で 12.7%の増加、C_{max} は平均で 13.6%の減少）。これらの臨床 DDI 試験及び in silico 解析（PBPK）に基づき、リルザブルチニブと中程度～強い CYP3A 阻害剤又は誘導剤の併用は避けることが推奨される。

リルザブルチニブは in vitro で CYP3A を阻害したが、他のシトクロム P450 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6）は阻害しなかった。代謝物 PRN834 はこれらの分子種のいずれも阻害しなかった。リルザブルチニブ及び PRN834 はともに in vitro で CYP3A の誘導剤になる可能性があり、PRN834 は CYP2B6 の誘導剤でもある。リルザブルチニブ 400 mg と感度の高い CYP3A のプローブ基質であるミダゾラムの単回併用投与により、ミダゾラムの曝露量はミダゾラム単独投与と比較して約 1.7～2 倍に増加し、CYP3A の弱い阻害が確認された。PBPK 解析により、リルザブルチニブの投与回数（400 mg QD、BID、TID）にかかわらず、ミダゾラムの曝露量の増加は約 2 倍にとどまることが更に確認された。これらの結果から、CYP3A 基質とリルザブルチニブの併用は許容される。しかし、治療域の狭い感度の高い CYP3A 基質とリルザブルチニブを併用する場合には、適切な注意を払う必要がある。

リルザブルチニブは in vitro で OATP1B1、OATP1B3、OCT1、BCRPP 及び BSEP を阻害する可能性を示したが、他のトランスポーター（OAT1/3、OCT1/2、P-gp 及び MATE2-K）は阻害しなかった。PRN834 は MATE1 以外のトランスポーターは阻害しなかった。リルザブルチニブの生体内濃度に対する in vitro での阻害濃度を考慮すると、PBPK 解析でも補足されたように、リルザブルチニブとこれらのトランスポーターの基質との相互作用の可能性は低い。

リルザブルチニブの治療用量（400 mg）及び治療用量を超える用量（400 mg とリトナビル 100 mg の併用）で、後者では QTc 評価に用いる、実臨床で想定されるよりも高い循環血中薬物濃度が得られたが、QTc 間隔を含む心電図パラメータに意味のある影響は認められなかった。

リルザブルチニブは、健康被験者の PBMC において、持続的かつ用量依存的な BTK 占有率を示した。400 mg 錠の BID 投与では、投与間隔全体を通して 70%超の BTK 占有率が期待される。

ITP 患者の血小板数に関する長期にわたる経時的な母集団 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との関係の主な特徴が示された。しかし、主要評価項目である血小板反応は、リルザブルチニブの曝露量に依存しないと思われた。高い血小板反応は、ベースラインの血小板数が多い（中央値 15,000/μL 以上）被験者と関係していた。

着目した消化器系安全性評価項目に関する E-R 関係が同定された。リルザブルチニブの曝露量が高い被験者ほど、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 $C_{min,ss}$ 値が高い被験者では悪心が発現する可能性がより高く、悪心の発現を予測する共変量は認められなかった。リルザブルチニブ $AUC_{24,ss}$ の値が高い被験者では下痢が発現する可能性がより高く、白人／アジア人以外の人種でその可能性がより高かった。

全体として、リルザブルチニブの臨床薬理データは、Module 2.7.3 及び 2.7.4 に記載した安全性及び有効性を補完し、成人の ITP 患者における IR 錠 400 mg BID の有効性及び安全性を裏付けている。

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. 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.
4. Efficace F, Mandelli F, Fazi P, Santoro C, Gaidano G, Cottone F, et al. Health-related quality of life and burden of fatigue in patients with primary immune thrombocytopenia by phase of disease. Am J Hematol. 2016;91(10):995-1001.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. AI-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.
10. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). J Clin Med. 2017;6(2):16.
11. 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.
12. 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.

13. 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.
14. Reis ES, Mastellos DC, Hajishengallis G, Lambris JD. New insights into the immune functions of complement. Nat Rev Immunol. 2019;19(8):503-16.
15. Sideras P, Smith CI. Molecular and cellular aspects of X-linked agammaglobulinemia. Adv Immunol. 1995;59:135-223.
16. 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.
17. 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.
18. Crofford LJ, Nyhoff LE, Sheehan JH, Kendall PL. The role of Bruton's tyrosine kinase in autoimmunity and implications for therapy. Expert Rev Clin Immunol. 2016;12(7):763-73.
19. 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.
20. Audia S, Bonnotte B. Emerging Therapies in Immune Thrombocytopenia. J Clin Med. 2021;10(5):1004.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. von Hundelshausen P, Siess W. Bleeding by Bruton Tyrosine Kinase-Inhibitors: Dependency on Drug Type and Disease. Cancers (Basel). 2021;13(5):1103.

28. Davies B, Morris T. Physiological Parameters in Laboratory Animals and Humans. Pharm Res. 1993;10(7):1093-5.
29. Tobias A, Ballard BD, Mohiuddin SS. Physiology, Water Balance. [Updated 2022 Oct 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. [cited 2025 Feb 3]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541059/
30. 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.
31. Cailleux A, Subra JF, Riberi P, Tuchais E, Premel-Cabic A, Allain P. Cyanide and thiocyanate blood levels in patients with renal failure or respiratory disease. J Med. 1988;19(5-6):345-51.
32. 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.
33. Schulz V. Clinical pharmacokinetics of nitroprusside, cyanide, thiosulphate and thiocyanate. Clin Pharmacokinet. 1984;9(3):239-51.
34. Branch RA, Adedoyin A, Frye RF, Wilson JW, Romkes M. In vivo modulation of CYP enzymes by quinidine and rifampin. Clin Pharmacol Ther. 2000 Oct;68(4):401-11.
35. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: In vitro drug interactions studies- Cytochrome P450 enzyme- and transporter-mediated drug interactions [Internet] Jan 2020. Available from: https://collections.nlm.nih.gov/catalog/nlm:nlmuid-101767646-pdf
36. Malik M. Facts, fancies and follies of drug-induced QT/QTc interval shortening. Br J Pharmacol. 2010;159(1):70-6.
37. Fu H, Lv M, Liu H, Sun Y, Zhang Y, Mo X, et al. Thrombopoietin level predicts the response to avatrombopag treatment for persistent thrombocytopenia after haploidentical haematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2023;58(12):1368-76.
38. Song AB, Goodarzi K, Karp Leaf R, Kuter DJ, Al-Samkari H. Thrombopoietin level predicts response to treatment with romiplostim in chemotherapy-induced thrombocytopenia. Am J Hematol. 2021;96(12):1563-8.

8 付録

8.1 代謝

表 24 - Summary of radiolabeled metabolites detected in human plasma

Code in in vivo Mass balance study (human)	Compound Identifier (Principia code)	Proposed identification	Proposed biotransformation	Code in in vitro studies	Code in in vivo ^{14}C study in rat
M1	PRN4400	Thiocyanate	Hydrolysis leading to thiocyanate (retro-Knoevenagel)	-	-
M15	-	Oxy-PRN834 sulfate	Sulfo-conjugation of oxy-PRN834	-	-
M28	-	Dihydroxy-PRN834	Dihydroxylation of PRN834	-	-
M41		Oxy-dihydro-PRN1008	Hydration of PRN1008	-	-
M42	PRN618	PRN618	N-dealkylation on piperazine	M6, M9, M11	M10, M10a, M10b
M45	PRN834	PRN834	Hydrolysis leading to dealkylation	M16	M11
PRN1008	PRN1008	Rilzabrutinib	Parent Drug	PRN-001008	PRN1008

8.2 ノンコンパートメント解析：PK パラメータの要約

表 25 - Summary of studies to evaluate effects of intrinsic factors (race) - Special population studies

Study	Study Objective	Study Design	Study participants (M/F) Type Age Mean (Range)	Dose, Form, Route [Product ID]	Population Type	Pharmacokinetic Parameters					Study Report Location
						Mean (SD) [Geometric mean ratio, CV]			Median (min, max)	Mean (SD)	
						C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2z}$ (h)	
PRN1008-023	PK in Japanese	Single-center, open- label parallel group study	11 (Japanese) (8/3) 45.5 (25, 62) 12 (Caucasian) (5/7) 43.4 (26,58)	100 mg QD, 200 mg QD, 400 mg BID tablet, p.o. (fasted) [PRN1008]	Japanese						Sec. 5.3.3.3
					100 mg	34.9 (34.8) [NA]	55.2 (46.4) [NA]	56.4 (48.9) [NA]	0.500 (0.50, 3.00)	2.12 (0.65)	
					200 mg	67.63 (56,2) [NA]	152.4 (130.7) [NA]	164.5 (138.1) [NA]	1.500 (0.50, 2.50)	3.46 (1.9)	
					400 mg	228.8 (213.2) 1.6 [1.22, 2.1]	545.1 (512.7) 1.74 [1.35,2.24]	551.6 (516.4) [NA]	2.020 (1.00, 4.00)	8.4202 (1.53)	
					Caucasian						
					400 mg	175.1 (129.2) 2.28 [1.73, 3.02]	494.5 (369.8) 2.17 [1.65, 2.85]	535.15 (376.0) [NA]	2.260 (1.05, 6.00)	8.24 (5.32)	
PRN1008-022	PK in Chinese	Single-center, open label, parallel group study	10 (Chinese) (8/2) 31.4 (22, 40)	400 mg tablets, p.o [PRIN1008]	Chinese, healthy volunteers	221 (143) [NA]	613 (388) [NA]	746 (321) [NA]	1.50 (1.00, 3.00)	3.10 (1.07)	Sec. 5.3.3.3

表 26 - Summary of in vivo studies to evaluate effects of extrinsic factors - Drug-drug PK interaction studies

Study	Study Objective	Study Design	Study participants (M/F) Type Age Mean (Range)	Dose, Form, Route [Product ID]	Treatment	Pharmacokinetic Parameters					Study Report Location
						Mean (SD) [Geometric mean ratio, 90% CI]			Median (min, max)	Mean (SD)	
						C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng•h/mL)	AUC (ng•h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2z}$ (h)	
						SAR Parameters					
PRN1008-006	Effect of esomeprazole (PPI)	Single center, open, four period, complete crossover study	12 (5M/7F) healthy study participants 25.3 (19-53) yr	Rilzabrutinib 300 mg, single oral liquid formulation.	Rilzabrutinib liquid fasted	94.8 (48.8) [NA]	278 (150) [NA]	279 (150) [NA]	1.5 (NA)	268 (1.41)	Sec. 5.3.1.2
					Rilzabrutinib tablet fasted	65.5 (40.6) [NA]	203 (150) [NA]	204 (150) [NA]	1.50 (NA)	3.15 (1.29)	
				Omeprazole 40 mg, tabs, p.o, once daily	Rilzabrutinib tablet fed	64.6 (44.2) [NA]	184 (99.4) [NA]	186 (100) [NA]	2.26 (NA)	2.76 (1.75)	
					Rilzabrutinib fasted +omeprazole	32.2 (19.2) [NA]	86.7 (35.6) [NA]	88.9 (35.0) [NA]	1.53 (0.97, 12.0)	4.78 (2.34)	

Study	Study Objective	Study Design	Study participants (M/F) Type Age Mean (Range)	Dose, Form, Route [Product ID]	Treatment	Pharmacokinetic Parameters					Study Report Location
						Mean (SD) [Geometric mean ratio, 90% CI]			Median (min, max)	Mean (SD)	
						C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng•h/mL)	AUC (ng•h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2z}$ (h)	
PRN1008-011	PK/PD for BTK occupancy. Effect of famotidine (H2-antag); effect on midazolam (CYP3A substrate. Relative bioavailability of IR tablet vs liquid	Single center, four-period, open-label, randomized, complete cross-over study	14 (8M/6F) healthy study participants 31.9 (18-68) yr	100 or 300 mg tabs, p.o. (fasted) [PRN1008]	1: Single 400 mg (reference formulation) + 2 mg midazolam	79.1 (51.0) [NA]	240 (152) [NA]	243 (152) [NA]	1.96 (0.50, 4.00)	1.95 (0.334)	Sec. 5.3.1.2
					2: Single 400 mg (test formulation 1)+ midazolam	93.8 (54.9) [1.25 [0.95, 1.62]	272 (145) [NA]	276 (147) 1.12 [0.91, 1.37]	2.00 (0.50, 4.03)	1.90 (0.362)	
					3: Single 400 mg (test formulation 2) + 2 mg oral dose midazolam 2 h later	95. 9 (54.2) 1.27 [0.97, 1.65]	261 (155) [NA]	265 (156) 1.12 [0.91, 1.37]	1.92 (0.50, 4.00)	1.93 (0.460)	

Study	Study Objective	Study Design	Study participants (M/F) Type Age Mean (Range)	Dose, Form, Route [Product ID]	Treatment	Pharmacokinetic Parameters					Study Report Location
						Mean (SD) [Geometric mean ratio, 90% CI]			Median (min, max)	Mean (SD)	
						C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng•h/mL)	AUC (ng•h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2z}$ (h)	
PRN1008-014	Effect of ritonavir (CYP3A inhibitor). Thorough QTc study	Single center, two-part study in healthy adult participants	12 (4M/8F) healthy study participants 26.2 (19-38) y	100 to 1200 mg tabs, p.o. (fasted) [PRN1008]	Part A						Sec. 5.3.3.4
					1: Single 100 mg (fasted)	34.2 (31.4) [NA]	64.9 (66.9) [NA]	65.5 (66.9) [NA]	1.00 (050, 2.00)	1.79 (0.77)	
					2: Single 100 mg + 100 mg ritonavir (fasted)	223.4 (210.0) *748.60 [526.1, 1065, 1]	1080.8 (1197.9) *1765.2[1308.9, 2391.6]	1096.7 (1221.3) *1765.2 [1309.9, 2378.8]	2.50 (1.50, 3.00)	3.956 (0.281)	
					3: Single 1200 (4 X 300 mg) mg (fasted)	568.5 (888.3) [NA]	2469.5 (3898.8) [NA]	2474.07 (3901.5) [NA]	3.00 (1.50, 4.00)	3.061 (0.552)	
					Part B						
					400 mg PRN1008	144 (124) [NA]	455 (414) [NA]	454 (411) [NA]	2.08 (0.58, 4.08)	3.85 (2.28)	
					400 mg PRN1008 + 100 mg ritonavir	712 (521) *520.4 [409.12, 662.05]	3640 (2800) *823.2 [675., 1003.6]	3800 (2870) *833.4 [686.6, 1011.6]	3.08 (1.58, 5.08)	4.49 (0.70)	

*Values are % ratio of geometric least square mean

Study	Study Objective	Study Design	Study participants (M/F) Type Age Mean (Range)	Dose, Form, Route [Product ID]	Treatment	Pharmacokinetic Parameters					Study Report Location
						Mean (SD) [Geometric mean ratio, 90% CI]			Median (min, max)	Mean (SD)	
						C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng•h/mL)	AUC (ng•h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2z}$ (h)	
PRN1008-024	Effect of quinidine (P-gp inhibitor), rifampin (CYP3A inducer)	Single center, two-part study	Part A: 16 (7M/9F) healthy study participants 46.3 (21,64) y Part B: 16 (3M13F) 51.4 (27,65)	Rilzabrutinib 400 mg, tabs, p.o. single dose [SAR444671] Quinidine 300 mg, tabs, p.o Q8h for 5 days [ME200269] Rifampin, 600 mg, caps, QD for 11 days [31388904]							Sec. 5.3.3.4
						Rilzabrutinib Parameters Part A					
					Part A Rilzabrutinib alone	154.8 (99.18) [NA]	564.2 (366.9) [NA]	588.7 (394.7) [NA]	2.25 (1.00, 4.00)	17.2 (13.2)	
					Rilzabrutinib+ Quinidine	123.9 (84.9) *86.4 [64.7, 115.4]	450.8 (230.6) *112.7 [91.9, 138.2]	414.8 (211.9) *106.9 [80.3,142.3]	2.00 (0.50, 2.50)	8.16 (5.71)	
						Rilzabrutinib Parameters: Part B					
					Part B Rilzabrutinib alone	152.6 (75.3) [NA]	504.8 (255.7) [NA]	507.8 (254.8) [NA]	2.00 (0.50, 6.00)	4.60 (2.37)	
					Rilzabrutinib +rifampin	29.7 (14.6) *19.5% [16.5, 23.1]	98.9 (48.7) *19.9 [16.6, 23.9]	109.5 (43.89) *20.5 [16.7, 25.1]	2.00 (1.00, 4.00)	2.88 (0.76)	
						*Geometric mean ratio for the comparison of interest (test/reference) was calculated by exponentiation of the difference between estimated least square means. Similarly, the 90% CI of the estimated means difference was back-transformed to obtain the results of the original scale.					

Source: Study PRN1008-024 Table 22; Study PRN1008-006 Appendix 16.5 Pharmacokinetic analysis Table 1-Table 4; Study PRN1008-014 Table 11 and Table 12; Study PRN1008-011 Table 6; Study PRN1008-022 Table 9; Study PRN1008-023 Table 8.

表 27 - Summary of studies with relevant pharmacodynamic parameters

Study (Study Report Location) Country	Study objectives	Design Route Duration	Population No. of study participants with PD assessments	Treatment regimen		Main PD parameters
				Rilzabrutinib (SAR444671)	Reference	
PRN1008-001 (Sec. 5.3.3.1) Australia	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics	- Part A: Single center, randomized, double-blind, placebo-controlled, single dose. Part B: Single center, randomized, double-blind, placebo-controlled repeated dose - Oral - Single dose and repeated doses QD and BID. Part A 39 days. Part B 47 days	Healthy male and surgically sterile or postmenopausal females. Study participants 80 (62 participants received rilzabrutinib)	Part A: 50, 150, 300, 600 and 1200 mg QD Part B: 300 mg QD, 300 mg BID, 600 mg QD, 540 mg BID 800, 1200, or 1600 mg OD (6 SAXXX and 2 placebo per dose)	Placebo	Part A: Evaluation of BTK receptor occupancy in PBMCs of rilzabrutinib Part B: BTK receptor occupancy in PBMCs of rilzabrutinib
PRN1008-008 (Sec. 5.3.1.2) Australia	Relative oral bioavailability, Food effect, Safety, Tolerability, Pharmacodynamics	- Single center, open label, 4-period study - Oral - Single doses QD	Healthy adult male and female participants 17 (7 placebo, 10 SAR44467))	200, 400 mg QD (10 SAR444671, 7 placebo per dose)	Placebo	BTK receptor occupancy in PBMCs
PRN1008-014 (Sec. 5.3.3.4) Australia	Pharmacokinetics, Safety, Tolerability, QTc interval	- Single center, randomized, open-label, two part study, complete cross-over - Oral - Single dose	Healthy male study participants Part A: 12 ,(randomized to treatment sequence) Part B: 39 (randomized to treatment sequency)	Part A: 100, 100 +ritonavir, 1200 mg fasted Part B: 400, 400 + ritonavir,	Placebo	ECG parameters: HR, PR, QRS, QT, QTc

Study (Study Report Location) Country	Study objectives	Design Route Duration	Population No. of study participants with PD assessments	Treatment regimen		Main PD parameters
				Rilzabrutinib (SAR444671)	Reference	
PRN1008-018 (Sec. 5.3.5.1) Multicenter	Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics	- Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study, open-label extension - Oral - Single dose double blind BID for 24 weeks, then open label for 24 weeks	Male and females, adults ≥18 years, and pediatric participants ≥12 to <18 with primary ITP 133 rilzabrutinib (69 placebo)	400, mg BID	Placebo	Platelet count
PRN1008-010-A (Sec. 5.3.5.2) Multicenter	Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics	- Multicenter, adaptive, open-label, dose finding - Oral - Single dose and repeated doses OD and BID for 14 days	Adult male and female participants with ITP 60 participants enrolled and assigned to one of 4 rilzabrutinib starting dose	200, 400 mg QD, 300, 400 mg BID	NA	Platelet count

Study (Study Report Location) Country	Study objectives	Design Route Duration	Population No. of study participants with PD assessments	Treatment regimen		Main PD parameters
				Rilzabrutinib (SAR444671)	Reference	
PRN1008-011 (Sec. 5.3.1.2) Australia	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Bioavailability	- Single center, four-period, open-label, randomized, complete cross-over - Oral - Single doses	Adult (18-75) male and female healthy participants 14 rilzabrutinib	400 mg single dose (reference formulation) (+single 2 mg oral dose of midazolam) 400 mg single dose (formulation 1 + 2 mg single oral dose of midazolam) 400 mg (formulation 2. +single 2 mg oral midazolam) 400 mg BID (+20 mg oral doses of famotidine)	NA	BTK occupancy

8.3 PRN1008-010-A 試験、リルザブルチニブ PK パラメータの要約

表 28 - Summary of rilzabrutinib PK parameters on Day 1 of various cycles after dose initiation in participants with ITP

Treatment	Cycle/ Day	Statistics	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	T_{last} (h)	AUC_{last} (h•ng/mL)	AUC_{INF} (h•ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	Vz/F (L)	CL/F (L/h)
200 mg QD (200 mg)	Cycle 1 Day 1	N	9	9	9	9	9	9	9	9
		Mean	154	1.27	7.53	320	331	1.35	1780	911
		SD	117	0.440	0.870	217	224	0.135	1180	569
		CV%	75.6	34.7	11.6	67.9	67.7	10.0	66.2	62.5
		Min	45.2	0.500	6.00	101	104	1.09	468	265
		Median	85.0	1.43	7.98	198	206	1.36	1970	970
		Max	368	2.00	8.00	742	755	1.50	4140	1920
		Geometric Mean	119	1.19	7.48	260	268	1.34	1450	746
		Geometric CV%	90.4	42.4	12.6	78.4	79.0	10.4	80.8	79.0
200 mg QD (200 mg)	Cycle 2 Day 1	PRN1008-010-1091-001	126	1.00	8.00	216	222	1.47	1910	900
300 mg BID (600 mg)	Cycle 1 Day 1	N	5	5	5	5	5	5	5	5
		Mean	287	1.41	6.00	616	653	1.39	1180	592
		SD	149	0.230	0.0558	334	351	0.330	611	320
		CV%	51.9	16.3	0.9	54.2	53.7	23.8	52.0	54.1
		Min	129	1.00	5.92	303	314	1.15	468	282
		Median	263	1.50	6.00	529	586	1.30	1440	512
		Max	472	1.53	6.07	1020	1060	1.95	1800	956

Treatment	Cycle/ Day	Statistics	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	T_{last} (h)	AUC_{last} (h•ng/mL)	AUC_{INF} (h•ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	Vz/F (L)	CL/F (L/h)
		Geometric Mean	255	1.39	6.00	543	576	1.36	1020	521
		Geometric CV%	60.5	18.7	0.9	62.0	62.5	21.9	69.4	62.5
300 mg BID (600 mg)	Cycle 2 Day 1	PRN1008-010-0213-005	385	0.500	6.00	937	1150	2.26	849	261
300 mg BID (600 mg)	Cycle 3 Day 1	N	9	9	9	9	7	7	7	7
		Mean	319	1.51	6.64	788	818	1.56	1650	713
		SD	266	1.00	1.01	610	671	0.214	1510	621
		CV%	83.4	66.5	15.2	77.4	82.1	13.8	91.7	87.1
		Min	92.8	0.500	5.92	152	157	1.18	392	162
		Median	221	1.50	6.00	477	487	1.60	1290	616
		Max	947	3.00	8.00	1790	1850	1.88	4430	1910
		Geometric Mean	246	1.20	6.57	578	589	1.54	1130	509
		Geometric CV%	86.2	85.4	14.7	106.5	113.5	14.4	121.1	113.5
400 mg QD (400 mg)	Cycle 1 Day 1	PRN1008-010-0213-005	349	1.50	6.00	923	1020	1.66	940	391
400 mg QD (400 mg)	Cycle 2 Day 1	N	7	7	7	7	5	6	5	5
		Mean	451	2.00	7.05	986	787	2.00	2090	743
		SD	408	0.587	1.02	646	446	1.08	2640	593
		CV%	90.3	29.3	14.4	65.5	56.7	53.9	126.0	79.8
		Min	59.4	1.00	5.97	184	227	1.17	627	303
		Median	319	2.00	7.42	949	658	1.52	1060	608
		Max	1290	3.03	8.00	2180	1320	3.89	6790	1760
		Geometric Mean	317	1.92	6.99	789	666	1.80	1340	601

Treatment	Cycle/ Day	Statistics	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	T_{last} (h)	AUC_{last} (h•ng/mL)	AUC_{INF} (h•ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	Vz/F (L)	CL/F (L/h)
		Geometric CV%	124.1	33.6	14.8	92.7	79.3	51.0	119.4	79.3
400 mg BID (800 mg)	Cycle 1 Day 1	N	43	43	43	43	35	37	35	35
		Mean	273	1.47	5.91	642	703	1.41	1720	854
		SD	203	0.767	0.426	435	455	0.520	1460	551
		CV%	74.2	52.3	7.2	67.9	64.6	36.7	84.8	64.5
		Min	44.6	0.500	4.00	126	191	0.780	326	217
		Median	211	1.50	6.00	542	646	1.32	1330	622
		Max	969	4.00	6.00	1790	1840	3.24	8100	2100
		Geometric Mean	214	1.28	5.89	514	574	1.34	1320	697
		Geometric CV%	82.2	59.8	8.7	77.6	73.6	31.9	84.8	73.6
400 mg BID (800 mg)	Cycle 2 Day 1	N	3	3	3	3	1	1	1	1
		Mean	396	1.18	6.00	1150	827	1.34	934	484
		SD	257	0.759	0.00	1030				
		CV%	64.9	64.1	0.0	89.8				
		Min	183	0.500	6.00	361	827	1.34	934	484
		Median	324	1.05	6.00	770	827	1.34	934	484
		Max	682	2.00	6.00	2320	827	1.34	934	484
		Geometric Mean	343	1.02	6.00	863	827	1.34	934	484
		Geometric CV%	73.8	78.6	0.0	118.3				
400 mg BID (800 mg)	Cycle 3 Day 1	PRN1008-010-0213-005	427	1.00	6.00	1380	1630	1.85	656	246
400 mg BID (800 mg)	Cycle 4 Day 1	PRN1008-010-0213-004	188	0.500	6.00	415	500	2.18	2520	800

Treatment	Cycle/ Day	Statistics	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	T_{last} (h)	AUC_{last} (h•ng/mL)	AUC_{INF} (h•ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	Vz/F (L)	CL/F (L/h)
400 mg BID (800 mg)	Cycle 5 Day 1	N	2	2	2	2	0	0	0	0
		Mean	447	1.25	4.47	872				
		SD	67.2	0.354	2.17	412				
		CV%	15.0	28.3	48.5	47.3				
		Min	399	1.00	2.93	580				
		Median	447	1.25	4.47	872				
		Max	494	1.50	6.00	1160				
		Geometric Mean	444	1.22	4.20	821				
		Geometric CV%	15.2	29.3	54.0	52.3				

Source: Study PRN1008-010-A Table 33.

8.4 ITP 患者集団における悪心及び下痢のフルモデル

表 29 - Parameters estimate for full nausea model for the ITP population - Study POH1157

Variable	Category	Mean	95% CI	R-hat	ESS Bulk	ESS Tail
Intercept		-1.60	(-2.09, -1.14)	1.00	9910	9060
$C_{min,ss}$		0.421	(0.129, 0.733)	1.00	12700	9300
Age		0.275	(-0.642, 0.0726)	1.00	13400	9800
Body weight		0.205	(-0.197, 0.600)	1.00	9330	9330
Time since ITP diagnosis		0.123	(-0.223, 0.455)	1.00	12200	9570
Sex	Male	0.652	(-1.41, 0.0736)	1.00	9730	9180
Race	Asian	0.367	(-0.449, 1.17)	1.00	10500	9810
Race	Other	0.301	(-1.17, 1.59)	1.00	13700	9290

Note: Continuous variables are normalized.
Abbreviations: $C_{min,ss}$ = minimum concentration in the dosing interval at steady state; R-hat = Gelman Rubin diagnostics; ESS = effective sample size.
Source: 5.3.4.2 Study POH1157.

表 30 - Parameter estimate for full diarrhea model for the IPT population - Study POH1157

Variable	Category	Mean	95% CI	R-hat	ESS Bulk	ESS Tail
Intercept		-1.02	(-1.44, -0.612)	1.00	8990	9660
$AUC_{,ss}$		0.406	(0.0999, 0.723)	1.00	12200	8940
Age		0.208	(-0.0859, 0.519)	1.00	11900	9230
Body weight		0.258	(-0.0805, 0.695)	1.00	10500	9070
Time since ITP diagnosis		0.00190	(-0.283, 0.276)	1.00	13100	8100
Sex	Male	-0.322	(-0.957, 0.311)	1.00	9980	9290
Race	Asian	-0.173	(-0.938, 0.577)	1.00	10800	9910
Race	Other	-1.75	(-3.70, 0.225)	1.00	13000	7710

Notes: Exposure is square root transformed and continuous covariates are normalized.
Abbreviations: $AUC_{,ss}$ = area under the concentration-time curve at steady state: R-hat: Gelman-Rubin diagnostics; ESS = effective sample size.
Source: 5.3.4.2 Study POH1157.

サノフィ株式会社

リルザブルチニブ

CTD 第二部ー臨床概要

2.7.3 臨床的有効性の概要（ITP）

Total number of pages: 99

目　　次

2.7.3 臨床的有効性の概要（ITP） **1**

目　　次 **2**

表　目　次 **5**

図　目　次 **7**

略号と用語の定義 **8**

1　　背景及び概観 **10**

1.1　　緒言 10

1.2　　試験の方法 15

1.2.1　　試験の目的 15

1.2.1.1　PRN1008-018 試験 15

1.2.1.2　PRN1008-010 試験　パート A 17

1.2.1.3　PRN1008-010 試験　パート B 18

1.2.2　　試験のデザイン 18

1.2.2.1　PRN1008-018 試験 18

1.2.2.2　PRN1008-010 試験　パート A 21

1.2.2.3　PRN1008-010 試験　パート B 22

1.2.3　　有効性評価及びパラメータ 23

1.2.3.1　評価期間並びに主要及び（重要な）副次有効性評価項目の定義 23

1.2.3.2　症例数の考察 25

1.2.4　　データ解析の考察 25

1.2.4.1　解析に用いた投与群 25

1.2.4.2　解析対象集団 26

1.2.4.3　解析手法 26

2　　個々の試験結果の要約 **30**

2.1　　PRN1008-018 試験 30

2.2　　PRN1008-010 試験　パート A 38

2.3 PRN1008-010 試験　パート B 39

3 全試験を通しての結果の比較と解析 42

3.1 試験対象集団 42
3.1.1 被験者の内訳 42
3.1.1.1 PRN1008-018 試験 42
3.1.1.2 PRN1008-010 試験　パート A 45
3.1.1.3 PRN1008-010 試験　パート B 45
3.1.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 45
3.1.2.1 ベースラインの人口統計学 45
3.1.2.2 既往歴及びベースラインの疾患特性 46
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 49
3.2.1 主要評価項目—持続的な血小板反応 49
3.2.1.1 PRN1008-018 試験 49
3.2.1.2 PRN1008-010 試験　パート A 及び B 52
3.2.2 重要な副次有効性評価項目 53
3.2.2.1 血小板反応の持続性（二重盲検期間） 54
3.2.2.2 臨床的な血小板反応を達成するまでの時間 56
3.2.2.3 レスキュー治療の使用 59
3.2.2.4 ITP-PAQ の項目 10（physical fatigue） 62
3.2.2.5 Week 25 における IBLS スコアのベースラインからの変化量（EU 及び英国に適用） 66
3.2.2.6 安定性 68
3.2.2.7 事後解析 69
3.2.3 重要な探索的有効性評価項目（PRN1008-018 試験） 71
3.2.3.1 OL 期間の持続的な血小板反応 71
3.2.3.2 治験の全期間を通じての持続的な血小板反応 72
3.2.3.3 レスキュー治療を必要とした被験者の割合（OL 及び LTE 期間） 74
3.2.3.4 その他の血小板反応の評価 75
3.2.3.5 血小板反応が認められた週の割合 75
3.2.3.6 ITP-PAQ のベースラインからの変化量 76
3.2.3.7 ITP 出血スコアのベースラインからの変化量 78
3.2.3.8 生活の質の評価項目 79
3.3 部分集団における結果の比較 80
3.3.1 人口統計学及びベースライン特性 80
3.3.2 薬物相互作用 83

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 84

5 効果の持続、耐薬性 85

5.1 PRN1008-018 試験 85

5.2 PRN1008-010 試験　パート A 及び B 87

6 総合的な有効性の結論 88

7 参考文献 91

8 付録 95

8.1 ITP-PAQ 項目 10 及び IBLS スコアのレスポンダー解析 95

8.2 ITP-PAQ 項目 10　empirical cumulative distribution function プロット 96

8.3 IBLS スコア　empirical cumulative distribution function プロット 98

表 目 次

表 1 - 有効性の概要に含まれる進行中の試験の概要 14

表 2 - Study PRN1008-018 objectives and endpoints 15

表 3 - Secondary endpoints evaluated in this Summary of Clinical Efficacy 24

表 4 - Summary of the primary and key secondary efficacy endpoints in the statistical hierarchical testing procedure in Study PRN1008-018 - Adult ITT population 33

表 5 - Durable platelet response (EU and UK) during the 24-week double-blind treatment period stratified by randomization strata and age group (<65 years, ≥65 years) in Study PRN1008-018 - Primary estimand - Adult ITT population 35

表 6 - Durable platelet response during the 24-week double-blind treatment period in Study PRN1008-018 - Primary estimand - Adult ITT population 49

表 7 - Durable platelet response (EU and UK) during the 24-week double-blind treatment period in Study PRN1008-018 - Primary estimand - Adult ITT population 50

表 8 - Number of weeks with platelet response (>=50,000/μL OR >=30,000/μL & doubled from baseline) during the 24-week double-blind treatment period in Study PRN1008-018 - Primary estimand - Adult ITT population 54

表 9 - Number of weeks with platelet response (>=30,000/μL & doubled from baseline) during the 24-week double-blind treatment period in Study PRN1008-018 - Primary estimand - Adult ITT population 55

表 10 - Time to first platelet count >=50,000/μL OR >=30,000/μL & doubled from baseline during the 24-week double-blind treatment period in Study PRN1008-018 - Primary estimand - Adult ITT population 57

表 11 - Time to first use of rescue therapy during the 24-week double-blind treatment period in Study PRN1008-018 - Primary estimand - Adult ITT population 59

表 12 - Change from baseline on Item 10 of the ITP-PAQ at Week 13 in Study PRN1008-018 - Primary estimand – Adult ITT population 62

表 13 - Proportion of participants achieving an improvement >=25 in ITP-PAQ Item 10 score from baseline at Week 13 in Study PRN1008-018 - Adult ITT population 64

表 14 - ITP-PAQ Item 10 score by visit during the main treatment period in Study PRN1008-010 Part B - Adult ITT population 65

表 15 - Change from baseline on IBLS at Week 25 (EU and UK) in Study PRN1008-018 - Primary estimand - Adult ITT population 66

表 16 - Proportion of participants achieving an improvement >=0.1 in average of IBLS score across 11 or 10 anatomical sites from baseline at Week 25 in Study PRN1008-018 - Adult ITT population 67

表 17 - Change of platelets from the last on-treatment value to the last on-study value - Adult participants who discontinued or completed the double-blind period and did not enter the open-label period in Study PRN1008-018 69

表 18 - Change of platelets from the last on-treatment value to the last on-study value - Adult participants who discontinued or completed the open-label period and did not enter the long-term extension period in Study PRN1008-018 70

表 19 - Change of platelets from the last on-treatment value to the last on-study value - Adult participants who discontinued or completed study during the long-term extension period in Study PRN1008-018..... 70

表 20 - Durable platelet response during the 28-week open-label treatment period in Study PRN1008-018 - Adult OL population..... 72

表 21 - Platelet response by durable response status during the double-blind treatment period and by treatment group in Study PRN1008-018 - Adult ITT population 73

表 22 - Platelet response during the 28-week open-label treatment period in Study PRN1008-018 - Adult OL population..... 75

表 23 - Percentage of weeks with platelet response (>=50,000/μL OR >=30,000/μL & doubled from baseline) during the 28-week open-label treatment period in Study PRN1008-018 - Adult OL population 75

表 24 - Durable platelet response (EU and UK) during the 24-week double-blind treatment period stratified by randomization strata and sex in Study PRN1008-018 - Primary estimand - Adult ITT population..... 83

表 25 - Baseline characteristics for ITP-PAQ item 10 and Average of IBLS score across 11 or 10 anatomical sites in Study PRN1008-018..... 95

表 26 - Distribution of ITP-PAQ Item 10 score change from baseline to week 13 categories - Subpopulation of patients with ITP-PAQ item 10 =100 at baseline in Study PRN1008-018 95

表 27 - Distribution of Average of IBLS score across 11 or 10 anatomical sites change from baseline to week 25 categories - Subpopulation of patients with IBLS score across 11 or 10 anatomical sites <0.1 at baseline in Study PRN1008-018 96

図 目 次

図 1 - Study PRN1008-018 design flow chart 19

図 2 - Decision tree for assessing response at Week 13 20

図 3 - Flow diagram of participants in Study PRN1008-018 44

図 4 - 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 51

図 5 - 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 58

図 6 - Kaplan-Meier plot for time to first use of rescue therapy during the 24-week double-blind treatment period in Study PRN1008-018 - Primary estimand - Adult ITT population 61

図 7 - Plot of mean change (+/− SE) from baseline in ITP-PAQ Item 10 score during the 24-week double-blind treatment period in Study PRN1008-018 - Adult ITT population 63

図 8 - 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 74

図 9 - Plot of mean change (+/− SE) from baseline in ITP-PAQ Item 10 score during the 28-week open-label treatment period in Study PRN1008-018 - Adult OL population 76

図 10 - Plot of mean change (+/− SE) from baseline in IBLS score during the 28-week open-label treatment period in Study PRN1008-018 - Adult OL population 79

図 11 - Forest plot of subgroup analysis of durable platelet response during the 24-week double-blind treatment period in Study PRN1008-018 - Adult ITT population 81

図 12 - Plot of median platelet count by visit during the long-term extension treatment period in Study PRN1008-018 - Adult LTE population 86

図 13 - Plot of mean change (+/− SE) from baseline in ITP-PAQ Item 10 score during the long-term extension treatment period in Study PRN1008-018 - Adult LTE population 87

図 14 - Cumulative distribution functions of Item 10 of the ITP-PAQ in changes from baseline to Week 13 (WOCF) in Study PRN1008-018 – Adult ITT population 97

図 15 - Cumulative distribution functions of IBLS in changes from baseline to Week 25 (WOCF) in Study PRN1008-018 - Adult ITT population 99

略号と用語の定義

ATC:	Anatomic Therapeutic Chemical／解剖治療化学
BID:	twice daily／1 日 2 回
BMI:	body mass index／体格指数
BTK:	Bruton's tyrosine kinase／ブルトン型チロシンキナーゼ
CI:	confidence interval／信頼区間
COA:	clinical outcome assessment／臨床的アウトカム評価
CS:	corticosteroids／コルチコステロイド
CSR:	clinical study report／治験総括報告書
DB:	double blind／二重盲検
DLT:	dose-limiting toxicity／用量制限毒性
eCDF:	empirical cumulative distribution function
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
EQ-5D VAS:	Euro-QoL 5-Dimension visual analogue scale／Euro-QoL 5-Dimension 視覚的アナログ尺度
EQ-5D-5L:	EuroQol 5-dimensions 5-levels
EQ-VAS:	EuroQol - visual analogue scale／EuroQol 視覚的アナログ尺度
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
HBV:	hepatitis B virus／B 型肝炎ウィルス
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
ITP:	immune thrombocytopenia／免疫性血小板減少症
ITP-PAQ:	Immune Thrombocytopenic Purpura Patient Assessment Questionnaire
ITT:	intent to treat
IVIg:	intravenous immunoglobulins／免疫グロブリン静注療法
LS:	least squares／最小二乗
LTE:	long-term extension／長期継続投与
mITT:	modified intent-to-treat
NA:	not applicable／該当無し
NLRP3:	NLR family pyrin domain-containing protein 3
OL:	open label／非盲検
PK:	pharmacokinetic／薬物動態
PT:	preferred term／基本語

Q1:	first quartile／第 1 四分位数
Q3:	third quartile／第 3 四分位数
QD:	once daily／1 日 1 回
QOL:	quality of life／生活の質
SD:	standard deviation／標準偏差
SE:	standard error／標準誤差
SOC:	system organ class／器官別大分類
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

1　背景及び概観

1.1　緒言

免疫性血小板減少症（ITP）は後天性の希少な自己免疫性血液疾患であり、疫学研究では世界全体での有病率は 100,000 人当たり 10～20 人と推定されている(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)。

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(8)(9)(10)。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(11)。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(12)(13)。

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(14)(15)。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(8)(14)(16)。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(12)(17)(18)。

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(19)(20)(21)。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(20)(21)(22)(23)(24)。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。

ブルトン型チロシンキナーゼ（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(25)(26)。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(27)(28)(29)。

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(30)(31)(32)。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(30)。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(32)(33)(34)(35)(36)(37)(38)(39)(40)(41)(42)。ITP を適応症としてホスタマチニブが承認されている。治療を受けた非常に重症の 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(43)(44)(45)。

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。

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(46)。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(47)(48)。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(48)(49)。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(29)。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(50)(51)。

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(52)(53)(20)。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(53)(54)(55)。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(53)(56)。

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(55)(52)。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(55)(52)(57)。

リルザブルチニブの臨床開発は 2014 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、リルザブルチニブ即放錠 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。

本 Module では、本承認申請に関連する ITP 患者を対象とした 2 つの臨床試験の結果を示す。これらの試験には、現在進行中の長期継続投与（LTE）期間が含まれている。

- ITP 患者を対象としたリルザブルチニブとプラセボを比較する第 3 相試験
  - PRN1008-018 試験（EFC17093）：持続性又は慢性の ITP を有し、前治療で効果不十分又は不耐容の患者を対象としたランダム化、プラセボ対照試験である。本治験は、主要解析用の 24 週間の二重盲検（DB）投与期間及びそれに続く 28 週間の非盲検（OL）期間及び LTE 期間を含む 3 期間から成る。LTE 期間では、LTE 期間への移行を適格と判断された被験者は、成人集団では最後の成人被験者及び小児集団では最後の小児被験者のそれぞれの組入れ後 1 年間、リルザブルチニブの投与を受ける。2024 年 10 月 15 日の本承認申請資料のデータカットオフ日において、成人被験者の DB 期間及び OL 期間は完了しているが、LTE 期間は進行中である。
- 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 試験（DFI17124）は、承認された使用可能な治療選択肢がない難治性又は再発の ITP 患者を対象としたリルザブルチニブの 2 パート（パート A 及び B）、アダプティブ、非盲検、用量探索、追加の有効性／安全性試験である。
  - パート A（用量探索の主要投与期間は完了）は、4 つの用法・用量（200 mg 1 日 1 回［QD］、400 mg QD、300 mg BID、400 mg BID）でのリルザブルチニブの安全性、有効性及び PK を評価するために実施した。被験者は少なくとも 1 つの前治療（脾臓摘出術は 1 つの治療とした）に反応したが、難治性又は再発の ITP 患者であり、承認された使用可能な治療選択肢がなかった。
  - パート B（主要投与期間は完了）は、パート A で選択された用法・用量であるリルザブルチニブ 400 mg BID 投与の安全性、有効性及び PK を更に評価するために実施した。被験者は IVIg／抗 D ヒト免疫グロブリン又は CS に対する反応が持続せず、少なくとも 1 つの他の ITP 治療（IVIg 又は CS を除く）が無効であった。
  - パート A 及び B の非盲検 LTE 期間は、長期の安全性及び有効性を評価するため、被験者全員が 400 mg BID の用量で投与を受け、データカットオフ日時点で進行中であった。

本 Module に記載した試験の概要を表 1 に示す。
本 Module で使用した疾患アウトカムのパラメータ及び疾患重症度の定義を 1.2.3 項に示す。

表 1 - 有効性の概要に含まれる進行中の試験の概要

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 （ピボタル） 錠剤 24 週間の DB 及び OL 期間（成人）：完了、 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	成人：202名（リルザブルチニブ：133名、プラセボ：69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
PRN1008-010 錠剤 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。 LTE 期間：選択された用量であるリルザブルチニブ 400 mg 1 日 2 回の長期安全性及び有効性を評価する。	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（27 名）

BTK：ブルトン型チロシンキナーゼ、DB：二重盲検、ITP：免疫性血小板減少症、LTE：長期継続投与、OL：非盲検

1.2 試験の方法

1.2.1 試験の目的

1.2.1.1 PRN1008-018 試験

ピボタル試験である PRN1008-018 試験は、難治性／再発の一次性 ITP 患者を対象に BTK 阻害剤であるリルザブルチニブ（PRN10008/SAR444671）の経口投与の有効性及び安全性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験である。

有効性の目的及び評価項目を表 2 に要約する。

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。 **EU・EEA 加盟国及び英国で特有の定義** • 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）

目的	評価項目
• 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 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**
• Week 25 における IBLS スコア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 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（全ての投与期間）	
• 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。
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。

目的	評価項目
	• 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 期間において、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

その他の目的は、難治性／再発性 ITP 患者にリルザブルチニブを投与したときの安全性、PK 及び疾患特有の QOL の評価に焦点を当てた。探索的目的として、PK 及び／又は薬力学のベースラインの共変量、並びに一般的な QOL に対するリルザブルチニブの影響を評価した。

1.2.1.2 PRN1008-010 試験　パート A

本治験は、承認された使用可能な治療選択肢がない難治性又は再発の ITP を有し、投与開始前 15 日以内に少なくとも 7 日の間隔を空けて 2 回、血小板数が 30,000/μL 未満の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、用量探索試験である。リルザブルチニブの投与期間は 24 週間で、投与後の追跡調査期間は 4 週間であった。

有効性の目的は以下のとおりであった。

- 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。
- 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。

- 本治験の探索的な目的として、血小板の自己抗体濃度、溶血マーカー及びトロンボポエチン（TPO）濃度に対するリルザブルチニブの影響を評価する。加えて、Euro-QoL 5-Dimension 視覚的アナログ尺度（EQ-5D VAS）を用いて QOL に対するリルザブルチニブの影響を探索する。

その他の目的は、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安全性及び忍容性を明らかにすること、並びにリルザブルチニブの PK 及び血漿中代謝物を明らかにすることであった。

1.2.1.3 PRN1008-010 試験　パート B

本治験は、承認された使用可能な治療選択肢がない難治性又は再発の ITP を有し、投与開始前 15 日以内に少なくとも 7 日の間隔を空けて 2 回、血小板数が 30,000/μL 未満の患者を対象としたリルザブルチニブの非盲検試験である。リルザブルチニブの投与期間は24週間で、投与後の追跡調査期間は4 週間であった。

有効性の目的は以下のとおりであった。

- 再発又は前治療で効果不十分であった ITP 患者において、選択された用法・用量であるリルザブルチニブ 400 mg BID 投与の臨床活性及び反応の持続性を更に評価する。
- リルザブルチニブ投与開始後 8 週間での血小板反応が、主要評価項目達成の予測に役立つかどうかを評価する。

その他の目的は、ITP 患者において選択された用法・用量であるリルザブルチニブ 400 mg BID 投与の安全性及び忍容性を明らかにすること、並びに PK を明らかにすることであった。探索的目的として、溶血マーカー、TPO 濃度、IgG、IgG1、IgG4、IgM、IgE 濃度、並びに EQ-5D VAS 及び Immune Thrombocytopenic Purpura Patient Assessment Questionnaire（ITP-PAQ）を用いた QOL にリルザブルチニブが及ぼす影響を検討することであった。

1.2.2 試験のデザイン

1.2.2.1 PRN1008-018 試験

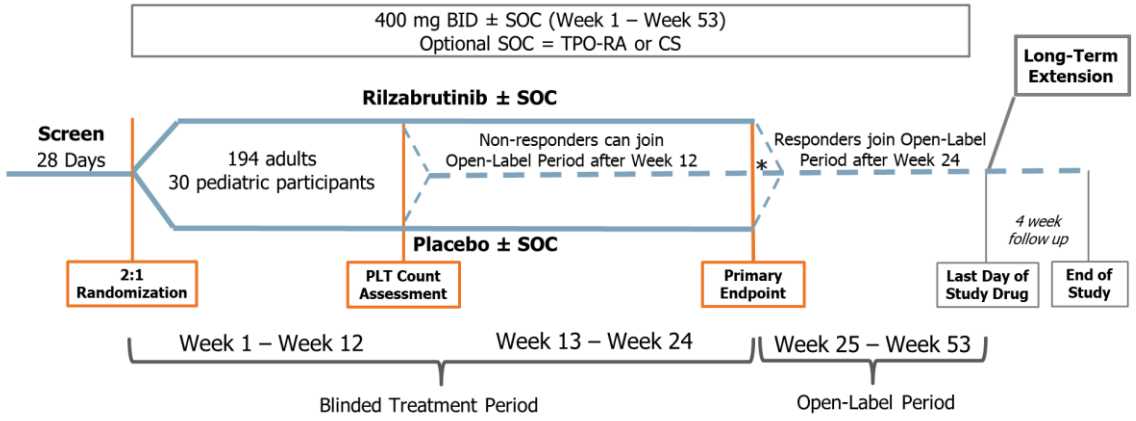
PRN1008-018 試験は、24 週間の DB 期間（リルザブルチニブ又はプラセボ）及びそれに続く 28 週間の OL 期間から成るランダム化、並行群間、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験である。OL 期間の終了時に適格であった被験者は、LTE 期間への移行が考慮された。被験者はリルザブルチニブ最終投与後 4 週時に追跡調査のため来院することとした（図 1）。

主な選択基準は、12 歳以上 18 歳未満の小児患者については診断から 6 か月超、18 歳以上の成人については診断から 3 か月超の一次性 ITP を有する男性及び女性患者であり、二次性 ITP 患者は除外した。被験者は、過去に IVIg／抗 D ヒト免疫グロブリン又は CS に対して反応（血小板数 50,000/μL 以上を達成）したものの持続せず、さらに ITP の標準治療の適切な治療コースに対して不耐容、反応不十分、又は何らかの禁忌があることが記録されていることとした。また、被験者は、スクリーニング期間中に 5 日間以上の間隔を空けて測定した 2 回の血小板数の平均が 30,000/μL 未満、かつ治験薬初

回投与前 14 日以内に 1 回の測定で血小板数が 35,000/μL を超えてはならないとした。その他に、血液、肝臓及び腎機能が適切で、Day 1 前 1 週以内のヘモグロビンが 9 g/dL 超と確認できることが必要とされた。

本 Module では、OL 期間の終了日である 2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日までに収集された成人被験者の有効性データを要約した。

図 1 - Study PRN1008-018 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.

二重盲検期間（Week 1～24、完了）

被験者は同意後に 28 日間のスクリーニング期間を開始した。被験者はスクリーニング期間完了時にリルザブルチニブ又はプラセボに 2 : 1 の比でランダム化された。成人被験者について、脾臓摘出術の実施（有／無）、血小板減少症の重症度（血小板数が 15,000/μL 未満又は 15,000/μL 以上）をランダム化層別因子とした層別置換ブロック法によりランダム化した。

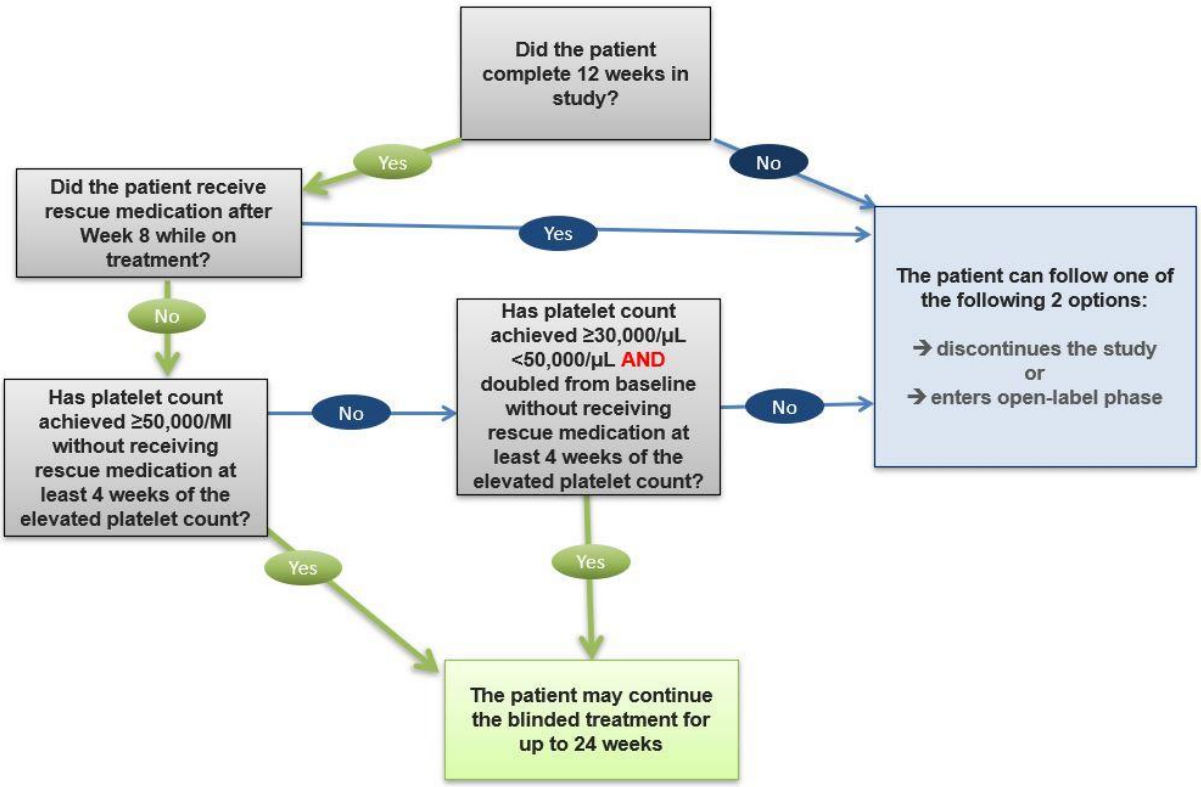
ランダム化後、被験者は最長 24 週間の DB 期間及びそれに続く 28 週間の OL 期間を開始し、OL 期間中は被験者全員がリルザブルチニブ投与を受け、その後 4 週間の安全性追跡調査期間又は LTE 期間に移行した。

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。ベースラインは全ての被験者の投与前（スクリーニング時及び Day 1）の平均血小板数と定義した。

- 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（治験薬投与から 8 週間より後にレスキュー治療を受けた被験者を含む）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、リルザブルチニブ 400 mg BID 投与を受けた。投与開始時の治験薬割付けは盲検性を維持した。

図 2 - Decision tree for assessing response at Week 13



非盲検期間（Week 25～53、完了）

24 週間の DB 期間を完了した被験者は Week 25 に 28 週間の OL 期間へ移行できることとした。一方、リルザブルチニブ又はプラセボ投与に有効性が認められなかった被験者は Week 13 に OL 期間へ移行できることとした。

長期継続投与期間（Week 53～治験終了、進行中）

OL 期間完了後、血小板反応の定義（50%以上の来院時で血小板数が 50,000/μL 以上、又は血小板数が 30,000/μL 以上かつベースラインの 2 倍以上、かつ、OL 期間の最後の 8 週間にレスキュー治療未実施で治験薬を投与）を満たした被験者は LTE 期間へ移行できることとした。

成人被験者について、LTE 期間は最後の成人被験者の LTE 期間開始後 1 年間とした。被験者は、以下のいずれかに該当するまで LTE 期間を継続できることとした。

a) 被験者がリルザブルチニブに反応しなくなった（2回連続した来院で、血小板数が 30,000/μL 未満又は血小板数のベースラインからの増加が 20,000/μL 未満）。

b) 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。

c) 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。

d) 治験実施国でリルザブルチニブを上市した。

1.2.2.2 PRN1008-010 試験 パート A

本治験は、承認された使用可能な治療選択肢がない難治性又は再発の ITP を有し、投与開始前 15 日以内に少なくとも 7 日の間隔を空けて 2 回、血小板数が 30,000/μL 未満の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、用量探索試験であった。

リルザブルチニブの投与期間は 24 週間で、投与後の追跡調査期間は 4 週間であった。

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。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（1 サイクル）に、最大許容量である 400 mg BID（800 mg/day）まで被験者内で用量を漸増できることとした。400 mg BID まで増量した被験者はその用法・用量を 24 週間維持することとした（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.1.1 [Section 4.4]）。

治験期間を通して、血小板数及び全血球数を毎週測定した。PK 検体は、各サイクルの初日では複数時点で、その後の投与期間の各来院では投与後の任意の時点で採取した。被験者は治験期間を通して毎週来院し、臨床検査を受けた。

一定用量の prednisone 及び／又は TPO 受容体拮抗薬を使用する被験者の組入れを可とした。その他の免疫抑制剤又はステロイド節約効果を有する薬剤は禁止された。

長期継続投与（LTE）期間：

投与期間の完了後、リルザブルチニブに反応した被験者では LTE 期間への移行が考慮された。LTE 期間への移行に必要な血小板反応は、投与期間の最後の 8 週間の来院のうち 50%以上（治験実施スケジュールで規定した最低 4 回の来院）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 倍以上になった場合と定義した。ベースラインは組入れに用いた平均血小板数として算出した。

被験者は、以下のいずれかに該当するまで LTE 期間を継続できることとした。

a) 被験者が治験実施計画書に記載した以下の定義のとおりリルザブルチニブに反応しなくなった。

Time in the LTE	'No response' platelet counts defined as <30,000/μL or <20,000/μL above baseline based on:
C1_LTE through C6_LTE	4 consecutive weekly visits
C7_LTE through C12_LTE	2 consecutive monthly visits
QX_LTE	1 quarterly visit In this case, a second platelet count has to be obtained in one month to confirm lack of response

b) 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。

c) 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。

d) 治験実施国でリルザブルチニブを上市した。

LTE 期間では、LTE 期間の治験実施スケジュールに従い最初の 6 か月間は毎週、その後の 6 か月間は毎月、以降 3 か月ごとに被験者を観察及び評価した。

1.2.2.3 PRN1008-010 試験 パート B

本治験は、再発又は前治療で効果不十分であった ITP 患者においてリルザブルチニブ（400 mg BID）を評価する非盲検試験であった。投与開始前 15 日以内に、7 日以上の間隔を空けた 2 回の測定で血小板数が 30,000/μL 未満で、かつ Day 1 の血小板数が 35,000/μL 以下である患者を適格とした。

本治験は、28 日間のスクリーニング期間、24 週間のリルザブルチニブ投与期間、及び LTE 期間で構成される。リルザブルチニブの最終投与後に 4 週間の安全性追跡期間がある。B 型肝炎ウィルス（HBV）DNA 検査結果が陰性で、B 型肝炎ウイルス表面抗体（HBsAb）抗体価が 100 IU/mL 以上である被験者が組み入れられ、投与終了後 6 か月間毎月 HBV DNA を継続して観察した。

被験者は治験期間を通して毎週来院し、臨床検査を受けた（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.1.1 [Appendix 4]）。

長期継続投与（LTE）期間：

投与期間の完了後、リルザブルチニブに反応した被験者では LTE 期間への移行が考慮された。LTE 期間への移行に必要な血小板反応は、投与期間の最後の 8 週間の来院のうち 50%以上（治験実施スケジュールで規定した最低 4 回の来院）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 倍以上になった場合と定義した。ベースラインは組入れに用いた平均血小板数として算出した。

被験者は、以下のいずれかに該当するまで LTE 期間を継続できることとした。

a) 被験者が治験実施計画書に記載した定義のとおりリルザブルチニブに反応しなくなった。

b) 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。

c) 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。

d) 治験実施国でリルザブルチニブを上市した。

LTE 期間では、最初の 6 か月間は毎週、その後の 6 か月間は毎月、以降 3 か月ごとに被験者を観察及び評価した。

1.2.3 有効性評価及びパラメータ

1.2.3.1 評価期間並びに主要及び（重要な）副次有効性評価項目の定義

1.2.3.1.1 主要評価項目

主要評価項目として、PRN1008-018 試験では持続的な血小板反応を評価した。定義 1 では、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し、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 以上であることとした。

欧州連合［EU］・欧州経済領域［EEA］加盟国及び英国に適用された定義 2 では、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した。

PRN1008-010 試験のパート A では、主要有効性評価項目は、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とした。

PRN1008-010 試験のパート B では、主要有効性評価項目は、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とした。

1.2.3.1.2 副次有効性評価項目

本 Module で記述する重要及び補足的な副次評価項目を表 3 に示す。

表 3 - Secondary endpoints evaluated in this Summary of Clinical Efficacy

評価項目	重要な副次評価項目 PRN1008-018 試験	副次評価項目 PRN1008-010 試験
	• 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） • 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 • 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 ITP-PAQ 項目 10（physical fatigue）のベースラインからの変化量 • Week 25 における IBLS スコア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）	パート A • 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 • 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 • 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 • 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 • 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 • 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 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） • 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 • 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 倍である週数（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） • レスキュー治療を受けた被験者の割合 • IBLS のベースラインからの変化量

DB：二重盲検、EEA：欧州経済領域、EU：欧州連合、IBLS：ITP 出血スケール、ITP：免疫性血小板減少症、ITP-PAQ：ITP-Patient Assessment Questionnaire

PRN1008-018 試験では、治験実施計画書改訂第 3 版（2022 年 8 月 11 日）において、ITP-PAQ の項目 10（physical fatigue）のベースラインからの変化量を重要な副次評価項目として追加した。2022 年 8 月 11 日時点で 103 名の成人（日本人被験者 2 名を含む）がランダム化されていた。

1.2.3.1.2.1 臨床的アウトカム評価

PRN1008-018 試験の一環として、ITP-PAQ 項目 10 及び ITP 出血スケール（IBLS）総スコアでの心理測定分析を実施した（Module 5.3.5.4 [clinical outcome assessment (COA) dossier]）。投与群間の意味のあるスコア差の閾値は、ITP-PAQ 項目 10 では 8～18、IBLS 総スコアでは 0.05～0.1 であった。被験者内の意味のある変化の閾値は、ITP-PAQ 項目 10 で 25、IBLS 総スコアで 0.1（範囲：0.1～0.2）であった。

1.2.3.2 症例数の考察

1.2.3.2.1 PRN1008-018 試験

本治験の成人（18歳以上）の予定被験者数は、リルザブルチニブ群に約129名、プラセボ群に約65 名、合計約 194 名と設定された。本予定被験者数は、主要評価項目である持続的な血小板反応を達成した被験者の割合について、リルザブルチニブ群 25%、プラセボ群 5%と仮定し、20%の投与群間差を検出するために、両側有意水準 0.05 の Fisher の正確確率検定を用いて検出力が 95%となるように算出された。

1.2.4 データ解析の考察

1.2.4.1 解析に用いた投与群

1.2.4.1.1 PRN1008-018 試験

DB 期間では、リルザブルチニブ 400 mg BID 投与群及びプラセボ投与群別に結果を示した。OL 期間では、リルザブルチニブ 400 mg BID を投与された全被験者での結果を示した。

1.2.4.1.2 PRN1008-010 試験　パート A

パート A では、リルザブルチニブの開始用量別（200 mg QD、400 mg QD、300 mg BID 及び 400 mg BID）及び規定期間内に受けた用量別（200 mg QD、400 mg QD、300 mg BID 及び 400 mg BID）、並びに本治験に組み入れられた全被験者の結果を示した。

1.2.4.1.3 PRN1008-010 試験　パート B

パート B では、リルザブルチニブ 400 mg BID を投与された全被験者での結果を示した。

1.2.4.2 解析対象集団

1.2.4.2.1 PRN1008-018 試験

ランダム化集団：

ランダム化集団には、スクリーニングされた被験者のうち、双方向自動応答技術（IRT）によりランダム化され治験薬に割り付けられた全ての被験者が含まれた。治験薬投与の有無は問わない。

Intent-to-Treat（ITT）集団：

ITT 集団には、ランダム化された全ての被験者が含まれた。ランダム化により割り付けられた治験薬に基づいて被験者を解析した。有効性は ITT 集団に基づいて解析した。

Modified ITT（mITT）集団：

mITT 集団には、ITT 集団のうち治験薬投与を受けた全ての被験者が含まれた。ランダム化により割り付けられた治験薬に基づいて被験者を解析した。感度分析は mITT 集団に基づき解析した。

OL 集団：

OL 集団には、OL 期間（すなわち、治験実施計画書における Week 25 の OL 期間の最初の来院から Week 53 の LTE 期間の最初の来院までの間）にリルザブルチニブの投与を受けた全ての被験者が含まれた。

1.2.4.2.2 PRN1008-010 試験　パート A

ITT 集団：

ITT 集団には、組み入れられた全ての被験者が含まれた。組み入れられた被験者は、同意文書に署名し、電子症例報告書（eCRF）でスクリーニング脱落として報告されなかった被験者と定義した。有効性は ITT 集団に基づいて解析した。

1.2.4.2.3 PRN1008-010 試験　パート B

ITT 集団：

ITT 集団には、スクリーニングされた被験者のうち、治験薬に割り付けられた全ての被験者が含まれた。治験薬投与の有無は問わない。有効性は ITT 集団に基づいて解析した。

1.2.4.3 解析手法

主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析は、ITT 集団を対象に、リルザブルチニブ群とプラセボ群の間で実施され、名目上の 5%の有意水準での両側検定が適用された。詳細は各試験の統計解析計画書に記載した。

1.2.4.3.1 PRN1008-018 試験

主要評価項目の解析（二重盲検期間）

有効性の主要評価項目である持続的な血小板反応の定義は 1.2.3.1.1 項に示した。有効性の主要評価項目はランダム化層別因子で調整した Cochran Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。有効性の欠如

又は因果関係が否定できない有害事象により Week 25 より前に投与を中止した被験者、又は DB 期間で初回投与後 8 週間以降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した。有効性の欠如又は因果関係が否定できない有害事象以外の理由により二重盲検投与を中止した被験者については、欠測データは補完しなかった。主要評価項目は、成人被験者と小児被験者で別々に解析した。実施医療機関で測定した血小板数を主要評価項目の解析に使用した。中央検査機関で測定された来院時の血小板数は、実施医療機関の臨床検査検体が未採取又は解析不能の場合にバックアップとして使用した。

重要な副次評価項目の解析（二重盲検期間）

帰無仮説の family wise 第一種過誤を制御するため、固定順序法を適用した。主要評価項目が 5%の有意水準で統計学的に有意であることが判明した後、重要な副次有効性評価項目を 5%の有意水準で以下の優先順位で検定した。

1. 24 週間の DB 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 倍以上である週数（何らかのレスキュー治療後 4 週間の血小板数は打ち切る）
2. 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 倍以上である週数
3. 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
4. 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
5. Week 13 における成人被験者での ITP-PAQ の項目 10（physical fatigue）のベースラインからの変化量
6. Week 25 における IBLS のベースラインからの変化量（EU／英国での重要な副次評価項目）

2 つの重要な副次評価項目である血小板反応の週数の解析では、二値の目的変数に投与群、ランダム化層別因子、週、投与群と週の交互作用を固定効果とした mixed-effect model with repeated measures（MMRM）アプローチを用いた。レスキュー治療実施中及びその後 4 週間の血小板数は血小板反応無しとみなした。欠測データは補完しなかった。

最初の血小板反応までの時間の解析では、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。また、投与群及びランダム化層別因子を共変量とした Cox 回帰モデルを用いてハザード比及び 95%信頼区間（CI）を求めた。レスキュー治療実施中及びその後 4 週間の血小板数は血小板反応無しとみなした。欠測データは補完しなかった。

レスキュー治療を受けた被験者の割合はイベント到達期間法により解析し、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。また、投与群及びランダム化層別因子を共変量とした Cox 回帰モデルを用いてハザード比及び 95% CI を求めた。

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。項目 10 では、「過去 4 週間に、あなたはどのぐらいの頻度で ITP 又はその治療による身体的な倦怠感を感じますか？」と質問する。全項目のスコアは、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。Week 13 の ITP-PAQ 項目 10 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モデルを用いた。Week 13 の欠測スコアについては、DB 期間で初回投与後 8 週間以降にレスキュー治療を受けた被験者、又は有効性の欠如若しくは因果関係が否定できない有害事象により Week 13 より前に投与を中止した被験者では、worst observation carried forward により補完し、それ以外の場合は多重補完を行った。Week 13 におけるレスポンダーの事後解析では、心理測定分析の閾値に基づき被験者をレスポンダー又はノンレスポンダーに二分し、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。上記と同じ欠測値の補完法を用いた（Module 5.3.5.4 [COA dossier]）。

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。評価は問診により、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）における 11 項目（男性及び閉経後の女性は 10 項目）の平均値を算出し、0～2 の範囲で評価した。スコアが低いほど出血が少ないことを示す。Week 25 における IBLS スコアのベースラインからの変化量は、上述の ITP-PAQ の項目 10 と同様に解析した。Week 25 におけるレスポンダーの事後解析は、ITP-PAQ の項目 10 と同じ方法を用いて実施した。

その他の副次評価項目：反応の安定性（DB、OL 及び LTE 期間）

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。

探索的評価項目の解析（DB、OL 及び LTE 期間）

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及び副次評価項目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。二値及び血小板反応の評価項目、その他の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（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.1.9 [Section 3.4.2]）。

1.2.4.3.2 PRN1008-010 試験　パート A 及び B

PRN1008-010 試験のパート A 及び 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、カテゴリー変数の正確な 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 分布を用いて平均の 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。

2　個々の試験結果の要約

2.1　PRN1008-018 試験

ピボタル試験である PRN1008-018 試験は、過去に CS 又は IVIg／抗 D ヒト免疫グロブリンのいずれかに反応（血小板数 50,000/μL 以上）したものの持続せず、さらに ITP の標準治療の適切な治療コースに対して不耐容又は反応不十分であることが記録されている持続性又は慢性の ITP を有する成人及び小児被験者（10 歳以上 18 歳未満）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進行中、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、介入第 3 相試験である。

本治験は 3 つの期間から構成されており、主要解析のための 24 週間の DB 期間、それに続く 28 週間の OL 期間、さらに適格と判断された被験者のための LTE 期間が設定されている。LTE 期間では、成人集団における最後の成人被験者、及び小児集団における最後の小児被験者がそれぞれ 1 年間の投与を完了するまで、被験者はリルザブルチニブを投与される。スクリーニング後、被験者は脾臓摘出術の実施（有／無）及び血小板減少症の重症度（選択基準 3 の血小板数が 15,000/μL 未満又は 15,000/μL 以上）により層別化され、リルザブルチニブ 400 mg BID 又はプラセボに 2：1 の比でランダム化された。投与期間の 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。本治験は ITP 患者を対象とした国際共同試験であり、北米、南米、欧州及びアジア／太平洋の約 160 施設で実施した。

本治験の有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目については、最後の成人被験者が DB 期間を完了した時点（データカットオフ日：2024 年 3 月 14 日）の成人集団に基づいて解析し、有効性評価の最終的な結果とした。その後、2 回目の解析が実施され（データカットオフ日：2024 年 10 月 15 日）、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 期間の追加の安全性及び有効性データが報告された。OL 期間及び LTE 期間の両方で、被験者全員がリルザブルチニブ 400 mg BID の投与を受けた。どちらの解析についてもデータカットオフ日において小児被験者のデータは盲検性が維持されていた。

全体として、25 か国の 92 施設から成人被験者 202 名（リルザブルチニブ群：133 名、プラセボ群：69 名）がランダム化された。24 週間の DB 期間を完了した被験者の割合は、プラセボ群（14.5%）と比較してリルザブルチニブ群（46.6%）で高かった。DB 期間の治験薬の投与中止理由は、投与開始から最初の 12 週間での有効性の欠如がほとんどであった。リルザブルチニブ群の 41.4%、プラセボ群の 79.7%が治験実施計画書で定義された血小板反応の基準を Week 13 までに達成できなかった。その他

の治験薬の投与中止理由（5%以上）は、「被験者の意思」（リルザブルチニブ群：5.3%、プラセボ群：2.9%、以下同順）及び「有害事象」（6.0%、0.0%）であった。

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日（最後の被験者の OL 期間完了日）において、OL 期間にリルザブルチニブを投与された 180 名中 70 名（38.9%）が 24 週間の DB 期間を完了し、その大多数（60/70 名）は DB 期間にリルザブルチニブの投与を受けていた。全体として、OL 期間に移行した 180 名のうち 65 名（36.1%）が OL 期間中に治験を中止し、115 名（63.9%）が OL 期間を完了した。OL 期間で比較的多かった治験中止の理由は、「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（図 3）。

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、OL 期間中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（88.4%）が LTE 期間を継続中であった。1 名（0.6%）が LTE 期間を完了し（初期の治験実施計画書に基づく）、7 名（3.9%）が LTE 期間中に治験薬投与を中止した（図 3 の中止理由を参照）。全ての中止理由が 1 名又は 2 名で報告された。

被験者の内訳の詳細な記述は Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Section 4.1]に示す。

人口統計学的特性は、プラセボ群で女性被験者の割合が高い（リルザブルチニブ群：58.6%、プラセボ群：71%）ことを除き投与群間でかなり均衡していた。ランダム化された被験者のうち、61.9%が白人、31.7%がアジア人であった。年齢の中央値は 47 歳で、82.2%の被験者が 65 歳未満であった。

ベースラインの ITP の既往歴及び ITP の前治療歴も投与群間でかなり均衡していた。被験者の大多数（92.6%）は慢性 ITP（罹病期間が 1 年以上）であった。ベースラインの平均血小板数は 15,000/μL であり、27.2%の被験者が脾臓摘出術を受けていた。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 4 であった。

比較的多く使用された ITP の前治療薬は CS（リルザブルチニブ群：95.5%、プラセボ群：95.7%、以下同順）及び TPO-RA（66.2%、73.9%）であった。組入れ前に脾臓摘出術を受けた被験者の割合は両投与群で同程度であった（27.8%、27.5%）。

有効性の主要評価項目（持続的な血小板反応）の定義は以下のとおりとした。

- 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。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 1）
- レスキュー治療未実施で、24 週間の DB 期間の最後の 12 週間のうち、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（定義 2）（EU［EEA 加盟国］及び英国で特有の定義）

DB 期間の最初の 12 週間において、リルザブルチニブ群の 85 名（63.9%）及びプラセボ群の 22 名（31.9%）が血小板反応（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）を達成し、したがって Week 13 以降に DB 期間を継続する場合、治験実施計画書

どおりの主要評価項目の評価が可能であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.6 [16.2.6.3.2.5]）。

本ピボタル試験では、主要評価項目である持続的な血小板反応の定義 1 及び定義 2 を達成した。実際、両定義における結果は完全に一致した。DB 期間の持続的な血小板反応について、Week 24 終了時に持続的な血小板反応を達成した被験者は、プラセボ群（0%）と比較してリルザブルチニブ群で 31 名（23.3%）であり、プラセボに対してリルザブルチニブ 400 mg BID で統計学的な優越性が示された。これは 23.1%（95% CI：15.95～30.31）の改善で、統計学的に有意であった（p<0.0001）。

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 31 名全員が、投与の最初の 8 週間後にレスキュー治療未実施で 24 週間の DB 期間を完了した。

1 つ目の閾値の定義である、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）は、プラセボ群と比較してリルザブルチニブ群で長かった。血小板反応の最小二乗（LS）平均の差は 6.46 週間（95% CI：4.923～7.990 週間）で統計学的に有意であった（p<0.0001）。

同様に、2 つ目の閾値の定義である、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）でもリルザブルチニブの統計学的な優越性が示され、血小板反応の LS 平均の差は 6.31 週間（95% CI：4.787～7.831 週間）で統計学的に有意であった（p<0.0001）。

24 週間の DB 期間の終了時、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 50,000/μL 未満かつベースラインの 2 倍以上）を達成した被験者は、プラセボ群の 33.3%と比較してリルザブルチニブ群で 64.7%であった。血小板反応を達成するまでの時間はリルザブルチニブ群で有意に短く、被験者の 25%が Day 10 まで、50%が Day 36 までに血小板反応を達成した。一方、プラセボ群では血小板反応を達成するまでの時間の中央値に達しなかった。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のうち、血小板反応を達成するまでの時間の中央値は 15 日（範囲：2～99 日）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.6 [16.2.6.2.33]）。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）。

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は、プラセボ群（58.0%）と比較してリルザブルチニブ群（33.1%）で低かった。プラセボ群では、被験者の 25%が Day 16 まで、50%が Day 56 までにレスキュー治療を必要とし、一方、リルザブルチニブ群の被験者はレスキュー治療までの時間の中央値に達しなかった。ハザード比は 0.48（95% CI：0.309～0.733、p=0.0007）であり、リルザブルチニブはレスキュー治療の必要性を 52%統計学的に有意に低下させた。

12 週間の DB 期間後の Week 13 において、physical fatigue スコアのベースラインからの変化量の LS 平均は、プラセボ群−0.13 に対しリルザブルチニブ群 7.95 であり、LS 平均の対プラセボ群間差（標準誤差［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。

Week 25 における IBLS スコアのベースラインからの変化量の LS 平均は、プラセボ群 0.047 に対しリルザブルチニブ群−0.040 で、LS 平均の対プラセボ群間差は−0.087（95% CI：−0.1358～−0.0373、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で臨床的に意味のある大きな減少（改善）を示した。

DB 期間における主要及び重要な副次評価項目の結果の要約を表 4 に示す。

表 4 - 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
% 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

		Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)
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)

事後解析：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よ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]）。

事後解析：年齢の不均衡

年齢区分を層別因子として含めたの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（表 5）。

表 5 - Durable platelet response (EU and UK) during the 24-week double-blind treatment period stratified by randomization strata and age group (<65 years, ≥65 years) in Study PRN1008-018 - Primary estimand - Adult ITT population

	Placebo (N=69)	**Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)**
Durable platelet response		
n (%)	0 (0.0)	31 (23.3)
95% CI[a]	0.00 , 0.00	16.12 , 30.49
Cochran-Mantel-Haenszel test		
Risk difference (95% CI) vs. placebo[b]		22.8 (15.52 , 29.99)
p-value[c]		<.0001

BID: twice daily, ITT: intention-to-treat, CI: confidence interval, UK: United Kingdom, EU: The European Union
Primary estimand = composite strategy
Durable platelet response is defined as 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
[a] Asymptotic confidence interval
[b] Mantel-Haenszel estimate based on Mantel-Haenszel stratum weights and the Sato variance estimator
[c] Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by stratification factors
Stratification factors include randomization strata of splenectomy status (yes, no), randomization strata of severity of thrombocytopenia (platelet counts <15,000/μL, ≥15,000/μL), and age group (<65 years, ≥65 years).
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/ITP_EMA_01/REPORT/PGM/eff_dur_plt_resp1_db_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_dur_plt_resp_start_db_i_t_i.rtf (20MAR2025 19:56)

血小板数の事後解析は 3.2.2.7 項に示す。

非盲検期間

180 名が DB 期間の投与終了後に OL 期間に移行した（DB 期間にリルザブルチニブを投与された被験者は 115 名、プラセボを投与された被験者は 65 名）。これらの被験者が OL 期間に移行した時点の持続的な血小板反応の状況は以下のとおりである。

- リルザブルチニブ群にランダム化された 31 名は DB 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にランダム化された残りの 84 名は DB 期間に持続的な血小板反応を達成しなかった。
- プラセボ群にランダム化され、その後 OL 期間に移行した 65 名のうち、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。

OL 期間における持続的な血小板反応の評価により以下が示された。

- DB 期間にリルザブルチニブ群にランダム化され DB 期間中に持続的な血小板反応を達成した 31 名中 25 名（80.6%）は、OL 期間中も持続的な血小板反応を維持した。
- DB 期間にリルザブルチニブ群にランダム化され DB 期間中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%）は、OL 期間中に持続的な血小板反応を達成した。
- DB 期間にプラセボ群にランダム化された 65 名中 14 名（21.5%）は、OL 期間中のリルザブルチニブの投与後に持続的な血小板反応を達成した。
- OL 期間に持続的な血小板反応が認められたのは全体で 49 名であり、OL 集団全体（180 名）の 27.2%であった。

治験の全期間を通した持続的な血小板反応の追加の詳細は 3.2.3.2 項に示す。

DB 期間に持続的な血小板反応を達成したのは全てリルザブルチニブ群の被験者であり、この 31 名は OL 期間の 28 週間にわたりほぼ全期間を通じて血小板数の中央値が 100,000/μL 超を維持した。DB 期間に持続的な血小板反応を達成せず OL 期間に持続的な血小板反応を達成した 10 名では、OL 期間の 28 週間にわたりほぼ全期間を通じて血小板数の中央値が 50,000/μL 超を維持した。

DB 期間にプラセボ群にランダム化され OL 期間にリルザブルチニブの投与を開始した被験者のうち 14 名が持続的な血小板反応を達成し、Week 27（リルザブルチニブ投与 2 週間後）で血小板数の中央値は 100,000/μL 超となった。Week 30～Week 32 の血小板数の中央値も 100,000/μL 超であり、Week 34 以降の OL 期間終了時まで同レベルを維持した。

DB 期間にリルザブルチニブ群にランダム化され DB 及び OL 期間のいずれでも持続的な血小板反応を達成しなかった 74 名では、Week 39 以降血小板数の中央値は閾値の 30,000/μL 超であった。DB 期間にプラセボ群にランダム化され OL 期間にリルザブルチニブの投与を受けたが持続的な血小板反応を達成しなかった 51 名では、血小板数の中央値は閾値の 30,000/μL 超であった期間は全体の 7%であった。

OL 期間に 74 名（41.1%、74/180 名）がレスキュー治療を実施した。その 74 名の内訳は、DB 期間にプラセボ群にランダム化された 35 名（53.85%、35/65 名）、DB 期間にリルザブルチニブ群にランダム化された 39 名（33.91%、39/115 名）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Section 5.1.3]）。

OL 期間におけるその他の探索的な血小板反応の評価により以下が示された。

- OL 期間に完全な血小板反応（完全な血小板反応とは、5 日以上の間隔を空けた 2 回連続した来院で血小板数が 100,000/μL 以上で、この 2 回連続の来院時及びその間に出血又は ITP の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は 23.3%であり、DB 期間のリルザブルチニブ群での結果（21.8%）と同程度であった。
- TPO-RA を併用していた被験者のうち OL 期間に血小板数が 250,000/μL を超えたのは 22.6%であり、これは DB 期間のリルザブルチニブ群での結果（21.7%）と同程度であった。

- TPO-RA を併用していた被験者のうち OL 期間に血小板数 450,000/μL を超えたのは 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 [Section 5.1.4]）。
- OL 期間の固定した 28 週間に基づく血小板反応（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）が認められた週の割合の平均値（標準偏差［SD］）は 33.2（39.37）%であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Section 5.1.4.1]）。
- DB、OL 及び LTE 期間にリルザブルチニブを投与された 198 名のうち、46 名（23.2%）が安定した血小板反応を達成し（95% CI : 17.35%～29.11%）、血小板反応の持続期間の平均値（SD）は 61.54（24.38）週間であった。この 46 名の内訳は、DB 期間において 31 名（23.3%）がリルザブルチニブ群、15 名（23.1%）がプラセボ群であった。リルザブルチニブ群で安定した血小板反応を達成した被験者における血小板反応の持続期間の平均値（SD）は 67.72（25.09）週間（範囲：24.9～103.3 週間）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Section 5.1.4.2]）。
- OL 期間に CS 又は TPO-RA を併用投与した被験者では、Week 25 及び OL 期間終了においてこれらの薬剤の投与量はベースラインと比較してほとんど変化がなかった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.6 [16.2.6.2.12]及び[16.2.6.2.13]）。

OL 期間における ITP-PAQ 反応の評価では、DB 期間のリルザブルチニブ群及びプラセボ群の両投与群において、ITP-PAQ の項目 10 の physical fatigue スコアのベースラインからの変化量の平均値に改善傾向が認められた。Physical fatigue スコアの改善は Week 53 に最大の増加となり、変化量の平均値（SE）は、リルザブルチニブ群（DB 期間）、プラセボ群（DB 期間）及び OL 期間の成人集団全体で、それぞれ 15.6（3.3）、4.9（3.8）及び 11.7（2.6）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Section 5.1.5]）。追加の詳細は 3.2.3.6 項に示す。

OL 期間における IBLS スコアのベースラインからの変化量の平均値は、DB 期間のリルザブルチニブ群及びプラセボ群の両投与群において、IBLS スコアの平均値の減少（被験者の出血評価の改善）が示された。その減少は Week 53 に最大となり、変化量の平均値（SE）は、リルザブルチニブ群（DB 期間）及びプラセボ群（DB 期間）で、それぞれ−0.14（0.02）及び−0.10（0.03）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Section 5.1.6]）。

OL 期間の被験者における EuroQol 5-dimensions 5-levels（EQ-5D-5L）及び EuroQol 視覚的アナログ尺度（EQ-VAS）スコアのベースラインからの変化は 3.2.3.8 項に示す。

長期継続投与

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日において、69 名が LTE 期間にリルザブルチニブ 400 mg BID の投与を受け、投与期間の中央値は 331.0 日（範囲：20～910 日）であった。服薬遵守率の中央値は 99.63%（範囲：66.3%～100.0%）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Section 4.6.3]）。LTE 期

間への移行時の血小板数の中央値は 113,000/μL であった。LTE 期間の血小板数の中央値は全ての来院時において 80,000/μL 超であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.6 [16.2.6.3.1]）。

2.2 PRN1008-010 試験 パート A

PRN1008-010 試験パート A は、ITP 患者において、被験者内用量漸増法を用いて、各被験者で予想される“無効用量”から開始し、生物学的に活性を示す可能性がある用量範囲を探索するための用量探索試験であった。このデザインにより、計画した集団について適宜、治験に参加する全ての被験者で活性を示す可能性がある全範囲の用量を評価し、各被験者の反応の生物学的変動を考慮することが可能となった。

投与開始前 15 日以内に少なくとも 7 日間の間隔を空けて 2 回、血小板数が 30,000/μL 未満であった患者を適格として組み入れた。

パート A は、28 日間のスクリーニング期間（Day −28～−1）、リルザブルチニブを経口投与する 24 週間の主要投与期間、及び 4 週間の安全性追跡調査から成り、合計期間は 32 週間であった。被験者は投与期間終了時に LTE 期間への移行を選択することができ、この場合、被験者はスクリーニングを含めて合計 28 週間パート A に参加した。投与期間は、最初に組み入れられた被験者に対しては 12 週間であったが、治験実施計画書改訂第 8.0 版以降では 24 週間に延長された。

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 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。いずれの用量レベルでも、治療に反応（主要評価項目で定義）した被験者は、次のサイクル（28 日間）での用量増量はできないこととした。400 mg BID まで増量した被験者はその用法・用量を維持することとした。

本治験では、再発／難治性 ITP を有する被験者 60 名が、200 mg QD から 400 mg BID までの 4 つの用法・用量のリルザブルチニブの投与を受けた。45 名（75.0%）が目標用法・用量の 400 mg BID で投与を開始した。

全体では、被験者の年齢の中央値は 49.5 歳（範囲：19～74 歳）であり、56.7%が女性、大多数は白人（90.0%）及び非ヒスパニック又はラテン系（95.0%）であった。被験者の体格指数（BMI）の平均値（SD）は 30.45（7.19）kg/m^2、中央値は 29.22 kg/m^2 であった。被験者の大部分（57 名［95.0%］）は基礎疾患のない ITP で、3 名は初めは二次的な原因に関連する ITP と判断された。被験者の 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 4.0（範囲：1～17）であった。サイクル 1 の Day 1 を含むベースラインの平均血小板数の中央値は 14,750/μL（範囲：1,800～33,300/μL）であった。被験者の 4 分の 1（25.0%）が脾臓摘出術を受けていた。

主要評価項目（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）は、24 名（40.0%）で達成された。リルザブルチニブ 400 mg BID で投与を開始し、主要投与期間を通して用量を維持した被験者の 40.0%が主要評価項目の血小板反応を達成した。全体で 17 名（28.3%）が持続的な血小板反応（投与期間中の最後の 8 回の測定のうち少なくとも 4 回で血小板数が 50,000/μL 以上）を達成し、そのうち 400 mg BID から投与を開始した被験者は 14 名（31.1%）であった。パート B 及び PRN1008-018 試験における持続的な血小板反応の定義（定義 2）に基づくと、400 mg BID で投与を開始した被験者のうち 10 名（22.2%、95% CI：11.2%～37.1%）が血小板反応を達成した。

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。全被験者（60 名）のうち血小板数 50,000/μL 以上を達成した被験者は、Day 11 までに 25%（15 名）、Day 14（Week 2）までに 31.7%、Day 84（Week 12）までに 46.7%（2 名を除く全ての血小板反応を達成した被験者に相当）に達した。

血小板数が 50,000/μL 以上であった週の割合の平均値（SD）は、全体で 28.60（35.39）%、400 mg BID で開始した被験者では 28.14（36.41）%であった。血小板数が 50,000/μL 以上であった週数の平均値（SD）は、それぞれ 6（8.3）週間及び 5.7（8.1）週間であった。

全体として、リルザブルチニブは治療困難な ITP 患者において、迅速かつ持続的な治療効果を示し、忍容性は良好で、安全性プロファイルに懸念はなかった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Section 6]）。本治験の結果は、400 mg BID の推奨用法・用量の使用を裏付けるものである。

長期継続投与

被験者 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性基準（主要投与期間の最後の 8 週間において、レスキュー治療未実施で、最低 4 回の血小板数が 50,000/μL 以上、又は 30,000/μL 以上でベースラインの 2 倍以上になった場合）を達成した。

2021 年 5 月 4 日のパート A の治験総括報告書（CSR）のデータカットオフ日において、被験者 12 名が LTE 期間を進行中で、4 名が LTE 期間に治験を中止した。中止理由は、「有害事象」が 2 名、「レスキュー治療を必要としたため」が 1 名、女性被験者での「妊娠」が 1 名であった。LTE 期間中のリルザブルチニブ曝露期間の中央値は 309 日（範囲：115～595 日）であった。累積曝露は 180.3 人年であった。LTE 期間に移行した 16 名全員が主要評価項目である血小板反応を達成し、LTE 期間の全ての来院時において全体の血小板数の中央値は 50,000/μL 以上であった。

2.3 PRN1008-010 試験　パート B

PRN1008-010 試験パート B は、選択された用法・用量である 400 mg を BID 投与したときの有効性及び安全性を評価する非盲検試験であった。本治験は、再発性又は前治療で効果不十分であった ITP の患者を組み入れるようデザインされた。投与開始前 15 日以内に、7 日以上の間隔を空けた 2 回の測定で血小板数が 30,000/μL 未満で、かつ Day 1 の血小板数が 35,000/μL 以下である患者を適格とした。

本治験では、26 名の被験者が組み入れられ、少なくとも 1 回リルザブルチニブの投与を受けた。リルザブルチニブの用法・用量は 400 mg BID 投与であった。パート B のリルザブルチニブ投与期間は 24 週間であった。適格性基準を満たした場合、LTE 期間への移行を選択することができた。

全体として、被験者の年齢の中央値は 56.5 歳（範囲：20～75 歳）、61.5%が女性であり、大多数は白人（80.8%）、非ヒスパニック又はラテン系（96.2%）であった。被験者の BMI の平均値（SD）は 27.7（4.9）kg/m^2、中央値は 27.1 kg/m^2 であった。全ての被験者が原発性 ITP であり、罹病期間の中央値は 10.26 年（範囲：0.7～48.2 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 6（範囲：3～17）であった。12 名（46.2%）の被験者が前治療として脾臓摘出術を受けていた。ベースラインの血小板数の中央値は 13,170/μL（範囲：1,700～23,700/μL）であった。

主要評価項目（持続的な血小板反応）は、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 以上を達成した被験者の割合とした。ITT 集団で有効性を評価した 26 名の被験者のうち、9 名（34.6%、95% CI：17.21%～55.67%）が有効性の主要評価項目の持続的な血小板反応を達成した。

血小板数 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、及び血小板数 30,000/μL 以上かつベースラインの 2 倍以上となった週数の平均値は、いずれも 9.3 週間（95% CI：5.25～13.44 週間、中央値：4 週間）であった。反応閾値に達した被験者での血小板反応が認められた週数の平均値は 13.5 週間（95% CI：8.74～18.26 週間、中央値：18.5 週間）であった。

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%）であった。

主要投与期間中にレスキュー治療を受けた被験者は 3 名（11.5%）であった。

解剖学的部位全体の IBLS スコアについて、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 スコアがベースラインから低下（すなわち改善）したことで出血が減少したことが示された。24 週間の主要投与期間における IBLS スコアの平均値は 0.17（中央値：0.12［範囲：0.0～0.8］）であり、ベースラインと比較して数値的な改善が示された。

ITP-PAQ の 10 領域のスケールのスコアについては、仕事の領域を除き、ベースラインから Week 25 までにおおむね数値的な改善がみられ、Fatigue/Sleep、Activity、Women’s Reproductive Health 及び全体的な QOL の領域では臨床的に意味のある改善がみられた。

Kaplan-Meier 推定では、組み入れられた被験者の 50%が 24 週間の主要投与期間中 Day 95.5 までに血小板数 50,000/μL 以上を達成することができた。全体として、26 名中 16 名（61.5%）が 24 週間の主要投与期間中に血小板数 50,000/μL 以上を達成し、血小板反応を達成するまでの時間の中央値は 15 日であった。

全体として、リルザブルチニブは治療困難な ITP 患者において迅速かつ持続的な血小板反応を示し、忍容性もおおむね良好であった。パート B で認められたリルザブルチニブの安全性及び有効性のプロ

ファイルは、パート A と一致していた（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Section 6]）。本治験の結果は 400 mg BID の用法・用量の更なる使用を支持するものである。

長期継続投与

組み入れられた被験者 26 名のうち、11 名（42.3%）が LTE 期間に移行した。11 名全員が 24 週間の主要投与期間を完了し、LTE 期間への移行の適格性基準（主要投与期間の最後の 8 週間のうち 4 週間以上で、レスキュー治療未実施で血小板数 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）を満たした。このうち 9 名は有効性の主要評価項目を達成した。2023 年 1 月 31 日のパート B の CSR のデータカットオフ日において、LTE 期間のリルザブルチニブの曝露期間の中央値は 182.0 日（範囲：2～435 日）であった。リルザブルチニブの累積曝露期間は 78.6 か月であった。LTE 期間において、血小板数の中央値は 80,000/μL 超を維持した。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　試験対象集団

3.1.1　被験者の内訳

3.1.1.1　PRN1008-018 試験

DB 期間では、被験者 393 名がスクリーニングされ、191 名がスクリーニング脱落した。比較的多いスクリーニング脱落理由は、選択基準の血小板数を満たさなかったこと（91 名［23.2%］、選択基準 03 に該当せず）及び活動性結核に関する除外基準に該当したこと（39 名［9.9%］、除外基準 17 に該当）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.1 [16.2.1.3]）。

全体として、成人被験者 202 名がランダム化され、202 名全員が 24 週間の DB 期間に治験薬投与を受けた。その内訳は、リルザブルチニブ（400 mg BID 投与）群が 133 名、プラセボ群が 69 名であった（図 3）。DB 期間における CS 及び TPO-RA の併用投与状況について、リルザブルチニブ群では、CS 又は TPO-RA 両方併用無しが 53 名（39.8%）、CS 併用有り／TPO-RA 併用無しが 34 名（25.6%）、CS 併用無し／TPO-RA 併用有りが 25 名（18.8%）、CS 及び TPO-RA 両方併用有りが 21 名（15.8%）であった。プラセボ群では、CS 又は TPO-RA 両方併用無しが 23 名（33.3%）、CS 併用有り／TPO-RA 併用無しが 20 名（29.0%）、CS 併用無し／TPO-RA 併用有りが 12 名（17.4%）、CS 及び TPO-RA 両方を併用有りが 14 名（20.3%）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.29]）。両投与群において、ほとんどの被験者が 12 週間の DB 期間を完了し（リルザブルチニブ群：121 名［91.0%］、プラセボ群：66 名［95.7%］、以下同順）、24 週間の DB 期間全体を完了した被験者の割合はリルザブルチニブ群でプラセボ群と比較して高かった（62 名［46.6%］、10 名［14.5%］）。

DB 期間の治験薬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、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%］、以下同順）。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。Week 13 までに、リルザブルチニブ群の 54 名（40.6%）及びプラセボ群の 55 名（79.7%）が有効性の欠如のために治験薬投与を中止した。DB 期間のその他の主な中止理由（いずれかの群で 5%以上）は、「被験者の意思」（7 名［5.3%］、2 名［2.9%］）及び「有害事象」（8 名［6.0%］、0 名）であった。

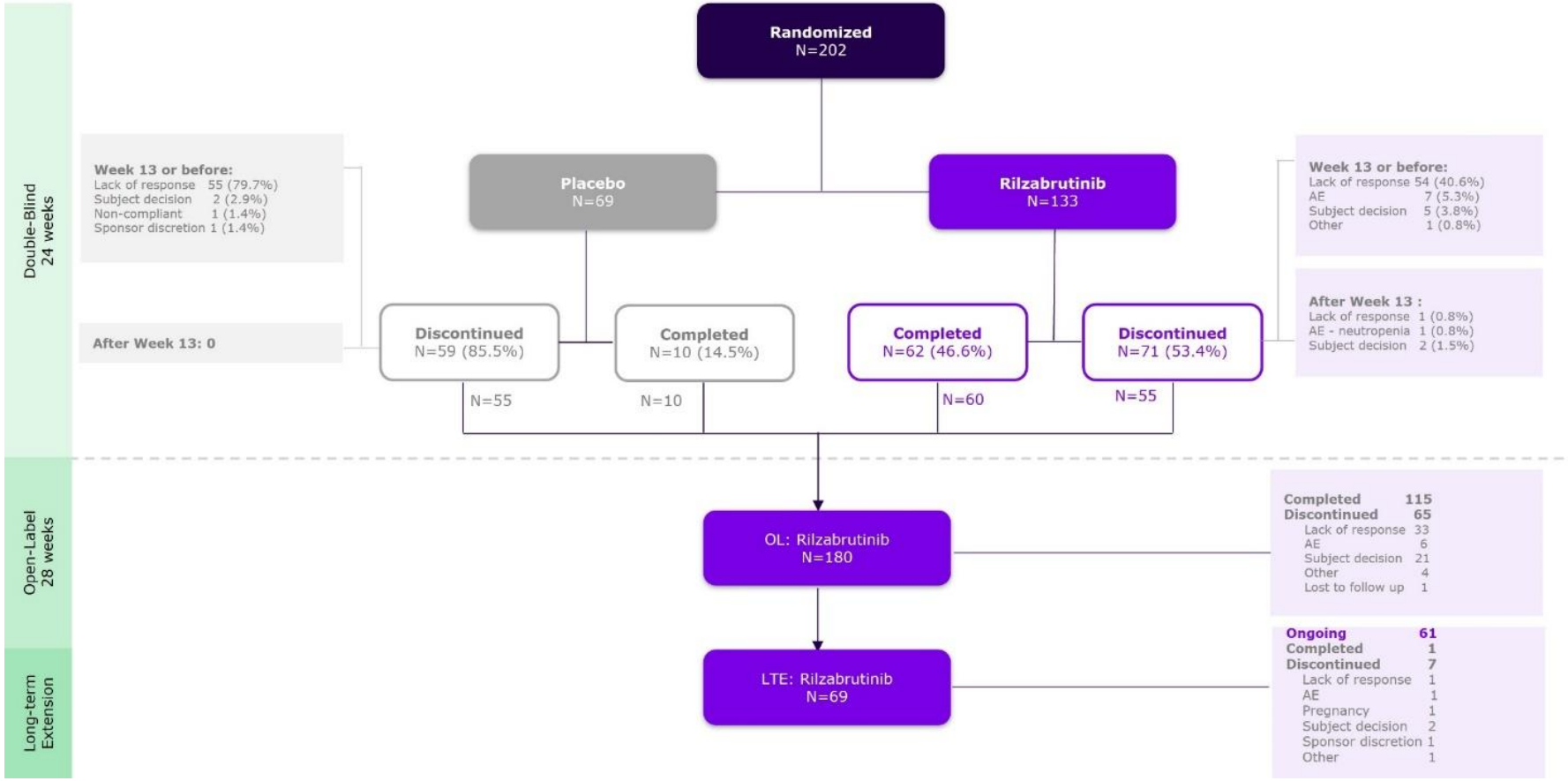
OL 期間の完了日に相当する 2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日において、180 名が OL 期間にリルザブルチニブ 400 mg BID を投与された（DB 期間のリルザブルチニブ群 115 名及びプラセボ群 65 名）。リルザブルチニブ群の 115 名のうち、60 名（52.2%）は全 24 週間の DB 期間を完了して OL 期間に移行し、55 名（47.8%）は DB 期間に投与を中止しその後 OL 期間に移行した（55 名全員が事前に定義

された有効性の欠如の基準に該当し DB 期間に治験薬投与を中止した：54 名は Week 13 までに中止、1 名は Week 14 以降に中止）。プラセボ群で OL 期間に移行した 65 名のうち、55 名（84.6%）は DB 期間の Week 13 までに有効性の欠如により DB 期間を中止後 OL 期間に移行し、10 名（15.4%）はプラセボ投与を完了し OL 期間に移行した。

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、115 名（63.9%）が 28 週間の OL 期間を完了し、65 名（36.1%）は OL 期間中に治験薬投与を中止した。比較的多かった中止理由（いずれかの群で 5%以上）は、「有効性の欠如」（リルザブルチニブ群：20 名［17.4%］、プラセボ群：13 名［20.0%］、以下同順）及び「被験者の意思」（14 名［12.2%］、7 名［10.8%］）であった。

データカットオフ日時点で、69 名が LTE 期間に移行した。このうち、1 名は 12 か月の LTE 期間を完了し（初期の治験実施計画書に基づく）、61 名は LTE 期間を継続中、7 名は LTE 期間中に治験薬投与を中止した。

図 3 - Flow diagram of participants in Study PRN1008-018



Abbreviations: AE = adverse event; LTE = long term extension; OL = open label.
Source: 5.3.5.1 Study PRN1008-108 OL Figure 3.

3.1.1.2 PRN1008-010 試験　パート A

PRN1008-010 試験パート A には、被験者 60 名が組み入れられた（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Table 7]）。組み入れられた全ての被験者がリルザブルチニブの投与を受けた（200 mg QD、400 mg QD、600 mg/day［300 mg BID］又は 800 mg/day［400 mg BID］）。

パート A の完了時点で、被験者 35 名（58.3%）が主要投与期間を完了し、34 名（56.7%）が 24 週間の投与を完了した。25 名（41.7%）は主要投与期間を完了しなかった。主要投与期間の中止理由は、「有害事象（DLT 以外）」（7 名［11.7%］）、「被験者の意思」（6 名［10.0%］）、「レスキュー治療が必要」（6 名［10.0%］）、「有効性の欠如」（5 名［8.3%］）、「被験者が誤って試験に組み入れられたため」（1 名［1.7%］）であった。

2021 年 5 月 4 日のデータカットオフ日時点で、16 名（26.7%）が LTE 期間に移行した。

3.1.1.3 PRN1008-010 試験　パート B

PRN1008-010 試験パート B には、被験者 26 名が組み入れられ、24 週間の主要投与期間にリルザブルチニブ 400 mg BID の投与を受けた（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Table 6]）。22 名（84.6%）が 12 週間の投与を完了し、15 名（57.7%）が 24 週間の投与を完了した。

被験者 11 名（42.3%）が主要投与期間で中止した。主要投与期間の中止理由は、「有効性の欠如」が 5 名、「治験薬投与下で発現した有害事象」が 2 名、「治験薬投与下以外で発現した有害事象」が 1 名、「コンプライアンス不良」が 1 名、「有効性の欠如及び有害事象（下痢）の両方」が 1 名（「その他」の理由として記録）、及び「被験者が誤って試験に組み入れられたため」が 1 名であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Section 4.1]）。

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 期間に移行した。

3.1.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

3.1.2.1 ベースラインの人口統計学

3.1.2.1.1 PRN1008-018 試験

ベースラインの人口統計学的特性を Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Table 7]に示す。

ランダム化成人集団における人口統計学的特性は、性別を除き投与群間でおおむね同様であった。全体では、原発性 ITP を有する男性 75 名（37.1%）及び女性 127 名（62.9%）が本治験に組み入れられた。男性被験者の割合は、リルザブルチニブ群でプラセボ群と比較して高かった（リルザブルチニブ群：41.4%、プラセボ群：29.0%）。被験者の大多数は白人（61.9%）又はアジア人（31.7%）で、人種分布について投与群間で違いはなかった。成人被験者の年齢は 18～80 歳で、平均年齢（SD）は 46.9（17.4）歳であった。平均 BMI（SD）は 27.541（6.144）kg/m^2 であった。地理的地域に関しては被験者は投与群間で均衡していた。

3.1.2.1.2 PRN1008-010 試験　パート A

ITT 集団における開始用量別及び全体のベースラインの人口統計学的特性の要約を Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Table 11]に示す。

全体では、年齢の中央値は 49.5 歳（範囲：19～74 歳）で、56.7%が女性、大多数は白人（90.0%）及び非ヒスパニック又はラテン系（95.0%）であった。BMI の平均値（SD）は 30.45（7.19）kg/m^2、中央値は 29.22 kg/m^2 であった。

3.1.2.1.3 PRN1008-010 試験　パート B

ベースラインの人口統計学的特性を Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Table 8]に示す。

原発性 ITP を有する男性 10 名（38.5%）及び女性 16 名（61.5%）が本治験に組み入れられ、白人がほとんど（80.8%）であった。被験者の年齢は 20～75 歳で、平均年齢（SD）は 50.8（17.4）歳であった。平均 BMI（SD）は 27.7（4.9）kg/m^2 であった。

3.1.2.2 既往歴及びベースラインの疾患特性

3.1.2.2.1 PRN1008-018 試験

ベースラインの疾患特性を Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Table 8]に示す。

ベースラインの疾患特性は、投与群間でおおむね均衡していた。ITP 罹病期間の中央値は、リルザブルチニブ群で 8.12 年（範囲：0.3～52.2 年）及びプラセボ群で 6.17 年（範囲：0.3～35.8 年）であった。被験者の大多数は慢性 ITP（すなわち、1 年以上血小板減少が持続）で、ほとんどが ITP 罹病期間 3 年超（リルザブルチニブ群：76.7%、プラセボ群：72.5%）であった。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 4.0（範囲：1～15）であった。比較的多く報告された ITP 前治療薬（いずれかの投与群で 25%超）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%）、IVIg（52.6%、56.5%）、免疫抑制剤及びその他の免疫調整剤（シクロホスファミドを含む）（50.4%、60.9%）、並びに抗 CD20 モノクローナル抗体／リツキシマブ（31.6%、42.0%）であった。ITP 前治療薬の構成は、CS 及び TPO-RA の両方がリルザブルチニブ群で 63.9%、プラセボ群で 69.6%、CS 及び TPO-RA いずれも使用せずがそれぞれ 2.3%及び 0%であった。

ベースラインの血小板数の中央値はいずれの投与群でも 15,300/μL（範囲：1,000～54,000/μL）であった。リルザブルチニブ群の 37 名（27.8%）及びプラセボ群の 19 名（27.5%）が脾臓摘出術を受けていた。前治療薬の CS、TPO-RA 及びリツキシマブに対する反応は両投与群で同程度であった。

各投与群のほとんどの被験者（リルザブルチニブ群：118 名［88.7%］、プラセボ群：61 名［88.4%］、以下同順）が ITP 以外の既往歴を有していた。比較的多く報告された ITP 以外の既往歴（全体で 20%超）は、器官別大分類（SOC）別で、「感染症および寄生虫症」（35 名［26.3%］、10 名［14.5%］）、「血液およびリンパ系障害」（33 名［24.8%］、21 名［30.4%］）、「代謝および栄養障害」（39 名［29.3%］、22 名［31.9%］）、「血管障害」（37 名［27.8%］、30 名［43.5%］）、「胃腸障害」（33 名

［24.8%］、17 名［24.6%］）、「筋骨格系および結合組織障害」（36 名［27.1%］、20 名［29.0%］）、並びに「外科および内科処置」（42 名［31.6%］、20 名［29.0%］）であった。基本語（PT）別で、比較的多く報告された ITP 以外の既往歴（全体で 5%超）は、鉄欠乏性貧血（リルザブルチニブ群：12 名［9.0%］、プラセボ群：7 名［10.1%］、以下同順）、貧血（8 名［6.0%］、7 名［10.1%］）、甲状腺機能低下症（6 名［4.5%］、5 名［7.2%］）、脂質異常症（9 名［6.8%］、4 名［5.8%］）、肥満（9 名［6.8%］、2 名［2.9%］）、糖尿病（7 名［5.3%］、4 名［5.8%］）、高脂血症（7 名［5.3%］、6 名［8.7%］）、高血圧（28 名［21.1%］、24 名［34.8%］）、胃食道逆流性疾患（12 名［9.0%］、4 名［5.8%］）及び変形性関節症（7 名［5.3%］、5 名［7.2%］）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.4 [16.2.4.2.1]）。

被験者全員が ITP 前治療薬の投与を受けていた。比較的多く報告された ITP 前治療薬の標準薬剤名（全体で 25%超）は、prednisone（リルザブルチニブ群：56 名［42.1%］、プラセボ群：21 名［30.4%］、以下同順）、デキサメタゾン（55 名［41.4%］、23 名［33.3%］）、プレドニゾロン（37 名［27.8%］、20 名［29.0%］）、ロミプロスチム（47 名［35.3%］、24 名［34.8%］）、エルトロンボパグ（42 名［31.6%］、23 名［33.3%］）、エルトロンボパグ オラミン（33 名［24.8%］、23 名［33.3%］）、別途指定されない免疫グロブリン（46 名［34.6%］、24 名［34.8%］）及びリツキシマブ（42 名［31.6%］、29 名［42.0%］）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.4 [16.2.4.3.2]）。

両投与群とも大部分の被験者が ITP 治療薬以外の前治療薬の投与を受けていた（リルザブルチニブ群：90 名［67.7%］、プラセボ群：51 名［73.9%］）。前治療薬の使用状況は投与群間でおおむね均衡していた。比較的多く報告された治療領域別の前治療薬（ITP 治療薬以外）（全体で 15%超）は、胃酸関連疾患薬（リルザブルチニブ群：28 名［21.1%］、プラセボ群：16 名［23.2%］、以下同順）、ビタミン（21 名［15.8%］、12 名［17.4%］）、レニン・アンジオテンシン系作用薬（19 名［14.3%］、16 名［23.2%］）、抗貧血剤（23 名［17.3%］、14 名［20.3%］）、鎮痛剤（18 名［13.5%］、13 名［18.8%］）及び眼科用剤（20 名［15.0%］、11 名［15.9%］）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.4 [16.2.4.3.1]）。

3.1.2.2.2 PRN1008-010 試験　パート A

ITT 集団における開始用量別及び全体のベースラインの疾患特性の要約を Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Table 12]に示す。

被験者の大多数（57 名［95.0%］）は基礎疾患のない ITP であり、3 名（5.0%）は再評価前は二次的な原因に関連する ITP と判断された。被験者の 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 4.0（範囲：1～17）であった。サイクル 1 の Day 1 を含むベースラインの平均血小板数の中央値は 14,750/μL（範囲：1,800～33,300/μL）であった。被験者の 4 分の 1（25.0%）が脾臓摘出術を受けていた。

ほとんどの被験者（55 名［91.7%］）が ITP 以外の既往歴を報告した。比較的多く報告された ITP 以外の既往歴（25.0%以上）は、SOC 別で、血管障害（26 名［43.3%］）、外科および内科処置（23 名

［38.3%］）、代謝および栄養障害（19 名［31.7%］）、神経系障害（18 名［30.0%］）、胃腸障害（17 名［28.3%］）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（16 名［26.7%］）、並びに筋骨格系および結合組織障害（15 名［25.0%］）であった。PT 別で、比較的多く報告された ITP 以外の既往歴（全体で 15%以上）は、高血圧（22 名［36.7%］）及び胃食道逆流性疾患（10 名［16.7%］）であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.2.4 [16.2.4.1.4]）。

被験者 60 名全員（100%）が ITP 前治療薬の投与を受けたと報告した。比較的多く報告された ITP 前治療薬（25%以上、解剖治療化学［ATC］の第 4 レベルで分類）は、グルココルチコイド（55 名［91.7%］）、その他の全身止血剤（43 名［71.7%］）、モノクローナル抗体（24 名［40.0%］）、コード無し（23 名［38.3%］）、選択的免疫抑制薬（17 名［28.3%］）及びその他の免疫抑制薬（15 名［25.0%］）であった。「コード無し」の分類は、ほとんどが別途指定されない免疫グロブリン（19 名［31.7%］）であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.2.4 [16.2.4.2.1]）。

ITT 集団において、大部分の被験者（48 名［80.0%］）が ITP 治療薬以外の前治療薬の投与を受けたと報告した。比較的多く報告された前治療薬（ITP 治療薬以外）（25.0%以上、ATC の第 2 レベルで分類）は、レニン・アンジオテンシン系作用薬（17 名［28.3%］）であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.2.4 [16.2.4.2.2]）。

3.1.2.2.3 PRN1008-010 試験　パート B

ベースラインの疾患特性を Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Table 9]に示す。

被験者全員（26 名［100.0%］）が原発性 ITP であり、罹病期間の中央値は 10.26 年（範囲：0.7～48.2 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 6（範囲：3～17）であった。ベースラインの血小板数の中央値は 13,170/μL（範囲：1,700～23,700/μL）であった。12 名（46.2%）の被験者が前治療として脾臓摘出術を受けていた。

ほとんどの被験者（25 名［96.2%］）が ITP 以外の既往歴を報告した。比較的多く報告された ITP 以外の既往歴（25.0%以上）は、SOC 別で、外科および内科処置（15 名［57.7%］）、代謝および栄養障害（10 名［38.5%］）、一般・全身障害および投与部位の状態、皮膚および皮下組織障害、血管障害（各 8 名［30.8%］）、並びに胃腸障害、感染症および寄生虫症、神経系障害（各 7 名［26.9%］）であった。PT 別で、比較的多く報告された ITP 以外の既往歴（15.0%以上）は、高血圧及び疲労（各 7 名［26.9%］）、並びに 2 型糖尿病（4 名［15.4%］）であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.4 [16.2.4.2.1]）。

被験者全員が ITP 前治療薬の投与を受けたと報告した。比較的多く報告された ITP 前治療薬の標準薬剤名（25.0%以上）は、免疫グロブリン（別途指定無し）及びロミプロスチム（各 18 名［69.2%］）、エルトロンボパグ（17 名［65.4%］）、プレドニゾロン（14 名［53.8%］）、リツキシマブ（13 名［50.0%］）、ミコフェノール酸モフェチル（11 名［42.3%］）、prednisone（10 名［38.5%］）、アザチオプリン（9 名［34.6%］）、並びにデキサメタゾン（7 名［26.9%］）であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.4 [16.2.4.3.2]）。

大部分の被験者（22 名［84.6%］）が ITP 治療薬以外の前治療薬の投与を受けたと報告した。比較的多く報告された ITP 治療薬以外の治療領域別の前治療薬（25.0%以上）は、口腔科用製剤（10 名［38.5%］）、抗出血薬及びその他の皮膚科用製剤（各 9 名［34.6%］）、胃酸関連疾患用薬（8 名［30.8%］）、並びに脂質修飾剤（各 7 名［26.9%］）であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.4 [16.2.4.3.1]）。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 主要評価項目—持続的な血小板反応

3.2.1.1 PRN1008-018 試験

ピボタル試験である PRN1008-018 試験の主要評価項目の解析を表 6 及び表 7 に要約する。

3.2.3.1 項（有効性の重要な探索的評価項目）に OL 期間における持続的な血小板反応を要約した。

PRN1008-018 試験では、定義 1（表 6）及び定義 2（表 7）で定義した持続的な血小板反応について、プラセボ群と比較してリルザブルチニブ群で持続的な血小板反応の改善が示され、統計学的に有意であった（p<0.0001）。DB 期間中、リルザブルチニブ群 133 名中 31 名（23.3%、95% CI：16.12%～30.49%）に血小板反応が認められたのに対し、プラセボ群では 69 名中 0 名であった。持続的な血小板反応のリルザブルチニブのプラセボに対するリスク差は 23.1%（95% CI：15.95%～30.31%）であった。

表 6 - Durable platelet response during the 24-week double-blind treatment period in Study PRN1008-018 - Primary estimand - Adult ITT population

	Placebo (N=69)	**Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)**
Durable platelet response		
n (%)	0 (0.0)	31 (23.3)
95% CI[a]	0.00 , 0.00	16.12 , 30.49
Cochran-Mantel-Haenszel test		
Risk difference (95% CI) vs. placebo[b]		23.1 (15.95 , 30.31)
p-value[c]		<.0001

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 Mantel-Haenszel estimate based on Mantel-Haenszel stratum weights and the Sato variance estimator

c Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by stratification factors

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 dur plt resp db i t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_dur_plt_resp1_db_i_t_i.rtf (14JUN2024 15:58)

表 7 - Durable platelet response (EU and UK) during the 24-week double-blind treatment period in Study PRN1008-018 - Primary estimand - Adult ITT population

	Placebo (N=69)	**Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)**
Durable platelet response		
n (%)	0 (0.0)	31 (23.3)
95% CI[c]	0.00 , 0.00	16.12 , 30.49
Cochran-Mantel-Haenszel test		
Risk difference (95% CI) vs. placebo[b]		23.1 (15.95 , 30.31)
p-value[c]		<.0001

CI: confidence interval, UK: United Kingdom, EU: The European Union

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 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 (if any) would be imputed using the participant's median value of available weekly platelet counts during the last 12 weeks of double-blind period.

a Asymptotic confidence interval

b Mantel-Haenszel estimate based on Mantel-Haenszel stratum weights and the Sato variance estimator

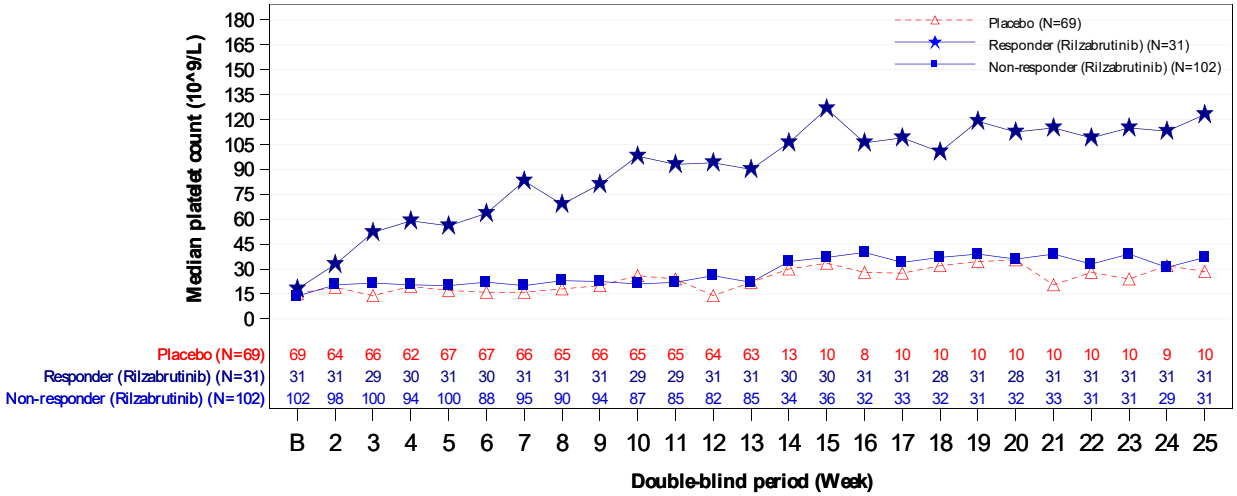
c Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by stratification factors

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_dur_plt_resp_db_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_dur_plt_resp2i_db_i_t_i.rtf (14JUN2024 15:58)

24 週間の DB 期間において、血小板数の中央値はプラセボ群と比較してリルザブルチニブ群で高値を示し、血小板反応を達成しなかった被験者の OL 期間への移行可能とした Week 13 以降でより顕著であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.14]）。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 を超え、Week 3 に 50,000/µL、Week 14 に 100,000/µL 超えた（図 4）。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 を超えたが、全体的に血小板反応はプラセボ群と同程度であった。プラセボ群では、Week 25 までの約 75%の期間において血小板反応の中央値が 30,000/µL を下回っていた。

図 4 - 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)

3.2.1.1.1 感度分析及び補足的な解析

Tipping point 解析

本試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。

感度分析の詳細は Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Section 5.1.2.2]参照。

3.2.1.2 PRN1008-010 試験　パート A 及び B

PRN1008-010 試験パート A では、主要評価項目の血小板反応（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）は、リルザブルチニブ 400 mg BID 投与を開始した 18 名（40%、95% CI：25.70%～55.67%）が達成した。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（定義 2）（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）については、リルザブルチニブを 400 mg BID で投与開始した被験者のうち 10 名（22.2%、95% CI：11.2%～37.1%）が達成した。

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）を 9 名（34.6%、95% CI：17.21% ～ 55.67%）が達成した（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Table 12]）。

パート A と同様に、パート B では副次評価項目として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 以上の増加という基準を 11 名（42.3%）が達成した（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Table 16]）。

パート A の CSR のデータカットオフ日時点で、LTE 期間に移行した被験者 16 名（100%）が血小板反応を達成し、LTE 期間の全来院時において血小板数 50,000/μL 超を維持した。パート B では、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 80,000/μL 超をおおむね維持した（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Section 5.1.1.1.2]及び PRN1008-010-B [Section 5.1.1.2]）。

3.2.2 重要な副次有効性評価項目

ITP 試験での有効性の重要な副次評価項目の結果を本項に記載する。PRN1008-018 試験の 24 週間の投与期間における有効性の重要な副次評価項目の結果を以下に要約する。これらの評価項目と PRN1008-010 試験で比較可能な評価項目の結果と併せて、その後の項に示す。

- 24週間のDB期間におけるレスキュー治療未実施での血小板反応（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倍以上と定義）の持続期間のLS平均（SE）は、リルザブルチニブ群で7.18（0.747）週間、プラセボ群で0.72（0.350）週間であったことから、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（p<0.0001）。

- 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）の LS 平均の対プラセボ群間差は 6.31 週（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。

- リルザブルチニブ 400 mg BID 投与を受け、血小板反応の基準（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）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 Day 10 までに 25%、Day 36 までに 50%の被験者が血小板反応を達成したのに対し、プラセボ群では血小板反応を達成するまでの時間の中央値に達しなかった。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）。

- 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）。

- 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 LS 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。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。

- Week 25 における IBLS スコアのベースラインからの変化量の LS 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で臨床的に意味のある改善を示した。

3.2.2.1 血小板反応の持続性（二重盲検期間）

3.2.2.1.1 PRN1008-018 試験

24 週間の DB 期間においてリルザブルチニブ群はプラセボ群と比較して血小板反応が認められた週数が長く、優越性が示された。

臨床的に意味のある 2 つの閾値を用いて血小板反応の週数を評価した。

- 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
- 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

1 つ目の閾値の定義（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）では、血小板反応が認められた週数の平均はプラセボ群と比較してリルザブルチニブ群で長かった（LS 平均［SE］：リルザブルチニブ群 7.18［0.747］週間、プラセボ群 0.72［0.350］週間）。LS 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（表 8）。

同様に、2 つ目の閾値の定義（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）では、血小板反応が認められた週数の平均はプラセボ群と比較してリルザブルチニブ群で長かった（LS 平均［SE］：リルザブルチニブ群 6.95［0.749］週間、プラセボ群 0.64［0.337］週間）。LS 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（表 9）。

表 8 - Number of weeks with platelet response (>=50,000/μL OR >=30,000/μL & doubled from baseline) during the 24-week double-blind treatment period in Study PRN1008-018 - Primary estimand - Adult ITT population

	Placebo (N=69)	**Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)**
Number of weeks with platelet count >=50 000/μL or >=30 000/μL and <50 000/μL and at least doubled from baseline		
Number	69	133
Mean (SD)	1.0 (2.14)	7.5 (8.74)
Median	0.0	3.0
Q1 ; Q3	0.0 ; 1.0	0.0 ; 15.0
Min ; Max	0 ; 11	0 ; 24
LS Mean (SE)	0.72 (0.350)	7.18 (0.747)
LS Mean difference (SE) vs. placebo[a]		6.46 (0.782)
95% CI		4.923 , 7.990
p-value		<.0001

	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)
Percentage of weeks with response across 24 weeks (%)		
Number	69	133
Mean (SD)	4.3 (8.92)	31.4 (36.43)
Median	0.0	12.5
Q1 ; Q3	0.0 ; 4.2	0.0 ; 62.5
Min ; Max	0 ; 46	0 ; 100
LS Mean (SE)[a]	3.00 (1.457)	29.91 (3.114)
LS Mean difference (SE) vs. placebo[a]		26.90 (3.260)
95% CI		20.511 , 33.293

CI: confidence interval, SD: standard deviation, SE: standard error

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)

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

a Mixed-effect model with repeated measures on longitudinal binary data with treatment, stratification factors, week (Weeks 2 to 25), treatment-by-week interaction as categorical fix effects

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_nweek_plt_db_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_nweek_plt_pri_ge50_db_i_t_i.rtf (14JUN2024 15:59)

表 9 - Number of weeks with platelet response (>=30,000/µL & doubled from baseline) during the 24-week double-blind treatment period in Study PRN1008-018 - Primary estimand - Adult ITT population

	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)
Number of weeks with platelet count >=30 000/µL and at least doubled from baseline		
Number	69	133
Mean (SD)	1.0 (2.01)	7.3 (8.70)
Median	0.0	2.0
Q1 ; Q3	0.0 ; 1.0	0.0 ; 15.0
Min ; Max	0 ; 11	0 ; 24
LS Mean (SE)[a]	0.64 (0.337)	6.95 (0.749)
LS Mean difference (SE) vs. placebo[a]		6.31 (0.776)
95% CI		4.787 , 7.831
p-value		<.0001
Percentage of weeks with response across 24 weeks (%)		
Number	69	133
Mean (SD)	4.0 (8.38)	30.5 (36.26)
Median	0.0	8.3
Q1 ; Q3	0.0 ; 4.2	0.0 ; 62.5

	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)
Min ; Max	0 ; 46	0 ; 100
LS Mean (SE)[a]	2.69 (1.406)	28.97 (3.120)
LS Mean difference (SE) vs. placebo[a]		26.29 (3.235)
95% CI		19.948 , 32.631

CI: confidence interval, SD: standard deviation, SE: standard error

Primary estimand = Hypothetical + composite estimand

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

a Mixed-effect model with repeated measures on longitudinal binary data with treatment, stratification factors, week (Weeks 2 to 25), treatment-by-week interaction as categorical fix effects

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_nweek_plt_db_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_nweek_plt_pri_ge30_db_i_t_i.rtf (14JUN2024 15:59)

3.2.2.1.2 PRN1008-010 試験　パート A 及び B

PRN1008-010 試験パート A では、ITT 集団において血小板反応が認められた週数及び週の割合を開始用量別及び全体で経時的に評価し、要約した（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Table 18]）。血小板数が 50,000/µL 以上であった週数の平均値（SD）は、全体で 6.0（8.3）週間、400 mg BID で開始した被験者では 5.7（8.1）週間であった。

血小板数が 30,000/µL 以上であった週数の平均値（SD）は、全体で 9.0（9.8）週間、400 mg BID で開始した被験者では 8.8（9.2）週間であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Table 19]）。

パート B では、2 つの閾値を用いて血小板反応の週数をそれぞれ評価した。

- 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
- 血小板数が 30,000/µL 以上かつベースラインの 2 倍以上

いずれの閾値についても、ITT 集団における血小板反応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）であり、中央値は 4 週間（範囲：0～24 週間）であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Table 15]）。

1 つ目の閾値に達した被験者での血小板反応が認められた週数の平均値は 13.5 週間（95% CI：8.74～18.26 週間、中央値：18.5 週間）であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.6 [16.2.6.4.1]）。

3.2.2.2 臨床的な血小板反応を達成するまでの時間

3.2.2.2.1 PRN1008-018 試験

最初の血小板反応（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 倍以上と定義）が認められるまでの時間は、リルザブルチニブ群の方がプラセボ群よりも有意に短かった。

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～該当無し［NA］）までに血小板反応を示したが、血小板反応が認められた被験者は 50%に達しなかった（表 10）。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）。

血小板反応を達成した被験者の割合の Kaplan-Meier プロットでは、ベースライン後の最初の評価時点である Day 8 の早期からリルザブルチニブ群とプラセボ群の差が認められた（図 5）。

リルザブルチニブ群で規定した血小板反応を達成した被験者 86 名では、血小板反応を達成するまでの時間の平均値（SD）は 22.2（20.1）日で、中央値は 15 日（第 1 四分位数［Q1］：8 日、第 3 四分位数［Q3］：31 日）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.6 [16.2.6.2.33]）。

表 10 - Time to first platelet count >=50,000/µL OR >=30,000/µL & doubled from baseline during the 24-week double-blind treatment period in Study PRN1008-018 - Primary estimand - Adult ITT population

	Placebo (N=69)	**Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)**
Number of participants achieving response, n (%)	23 (33.3)	86 (64.7)
Estimated % participants achieving response, %		
Day 8	4.3	21.8
Day 15	8.7	37.6
Day 22	10.2	44.4
Day 29	11.6	48.1
Day 57	20.6	61.1
Day 85	28.1	63.4
Day 113	34.2	65.0
Day 141	34.2	65.0
Day 169	34.2	65.0
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)
3rd quartile (75th percentile)	NA (NA , NA)	NA (NA , NA)
Hazard ratio (95% CI) vs. placebo[a]		3.10 (1.948 , 4.934)
Log-rank test p-value[b]		<.0001

CI: confidence interval

Time to first platelet response is calculated as: Date of first occurrence of platelet response - Date of first investigational medicinal product intake + 1

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)

	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)

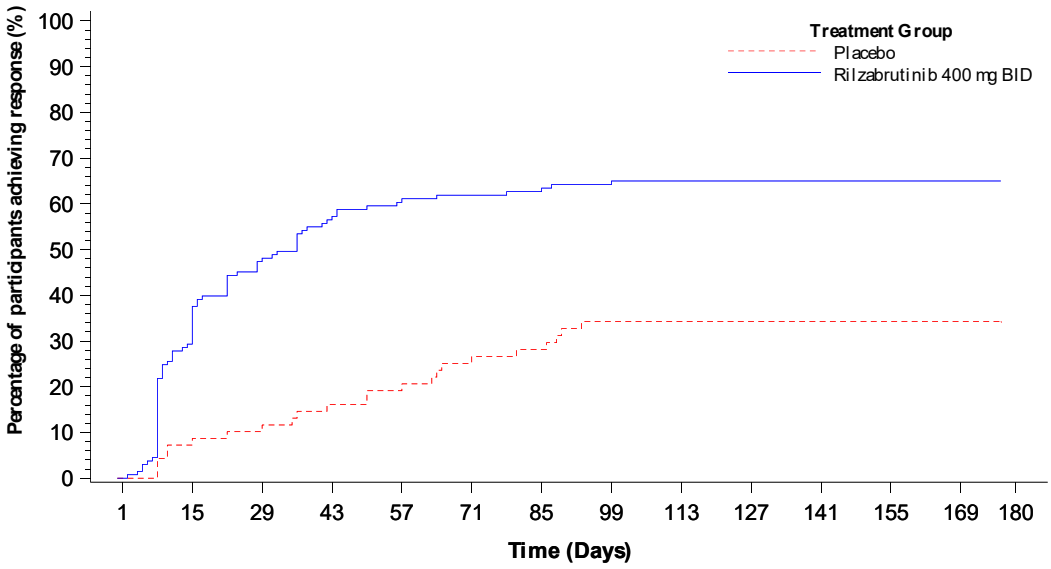
a Cox regression model with treatment group and stratification factors as covariates

b Log-rank test adjusted by stratification factors

Stratification factors include randomization strata of splenectomy status (yes, no), randomization strata of severity of thrombocytopenia (platelet counts <15 000/µL, >=15 000/µL)

PGM=PRODOPS/SAR444671/EFC17093/CSR_01/REPORT/PGM/eff_km_plat_db_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_km_plat_crit1_db_i_t_i.rtf (14JUN2024 15:59)

図 5 - 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)

3.2.2.2.2 PRN1008-010 試験　パート A 及び B

PRN1008-010 試験パート A では、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（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Figure 5]、Appendix 16.2.6 [16.2.6.4.9]）。被験者全員（60 名）のうち 25%が Day 11 までに、31.7%が Day 14（Week 2）までに、46.7%（2 名を除く全ての血小板反応を達成した被験者に相当）が Day 84（Week 12）までに血小板数 50,000/µL 以上を達成した。

パート B では、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、血小板数が 50,000/μL 以上になるまでの時間の中央値は、95.5 日（95% CI：15.0 日～NA）であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.6 [16.2.6.3.3]）。つまり、ITT 集団の半数（50%）が Day 95.5 までに血小板数が 50,000/μL 以上に達した。血小板数が 50,000/μL 以上になるまでの時間の Kaplan-Meier プロットを Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Figure 5]に示す。

血小板数が 50,000/μL 以上を達成した 16 名（61.5%）における血小板反応までの時間の中央値は 15 日であり、最短時間は 7 日であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.6 16.2.6.3.3）。

3.2.2.3 レスキュー治療の使用

3.2.2.3.1 PRN1008-018 試験

PRN1008-018 試験では、リルザブルチニブはレスキュー治療の必要性を低下させた。24 週間の DB 期間において、全体としてプラセボ群と比較してリルザブルチニブ群ではレスキュー治療を必要とした被験者が少なく（リルザブルチニブ群：44 名［33.1%］、プラセボ群：40 名［58.0%］）、レスキュー治療までの時間は、リルザブルチニブ群では中央値に到達しなかったのに対し、プラセボ群では中央値は 56.0 日（95% CI : 36.00 日～到達せず）であった。ハザード比は 0.48（95% CI : 0.309～0.733、p=0.0007）であり、プラセボ群と比較してリルザブルチニブ群ではレスキュー治療の必要性が 52%低下した（表 11）。レスキュー治療を必要とした被験者の割合の Kaplan-Meier プロットでは、Day 15（投与開始後 2 週間）の早期からリルザブルチニブ群とプラセボ群の差が認められた（図 6）。

表 11 - Time to first use of rescue therapy during the 24-week double-blind treatment period in Study PRN1008-018 - Primary estimand - Adult ITT population

	Placebo (N=69)	**Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)**
Number (%) of participants rescued[a]	40 (58.0)	44 (33.1)
Estimated % participants rescued[b]		
Day 8	14.5	12.0
Day 15	24.6	16.5
Day 22	34.8	21.1
Day 29	34.8	25.7
Day 36	39.4	27.2
Day 43	43.9	28.8
Day 50	50.0	28.8
Day 57	51.5	28.8
Day 64	53.0	30.4
Day 71	54.5	32.0
Day 78	57.6	32.0
Day 85	57.6	32.0
Day 113	63.6	34.3
Day 141	63.6	34.3

	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)
Day 169	63.6	34.3
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)
3rd quartile (75th percentile)	NA (94.00 , NA)	NA (NA , NA)
Hazard ratio (95% CI) vs. placebo[c]		0.48 (0.309 , 0.733)
Log-rank test p-value[d]		0.0007

CI: confidence interval. Primary estimand = While on-treatment estimand.

Only the first event is counted for each participant and all recurrent events are not included

Time to first rescue in days is calculated as: Date of first rescue - Date of first investigational medicinal product intake + 1

Participants who have not been rescued any time during the 24-week double-blind treatment period will be censored at Week 25 (Day 169) visit (or last double-blinded investigational medicinal product administration whichever earlier)

a Number of participants calculated based on observed data.

b Number of participants estimated using Kaplan-Meier method.

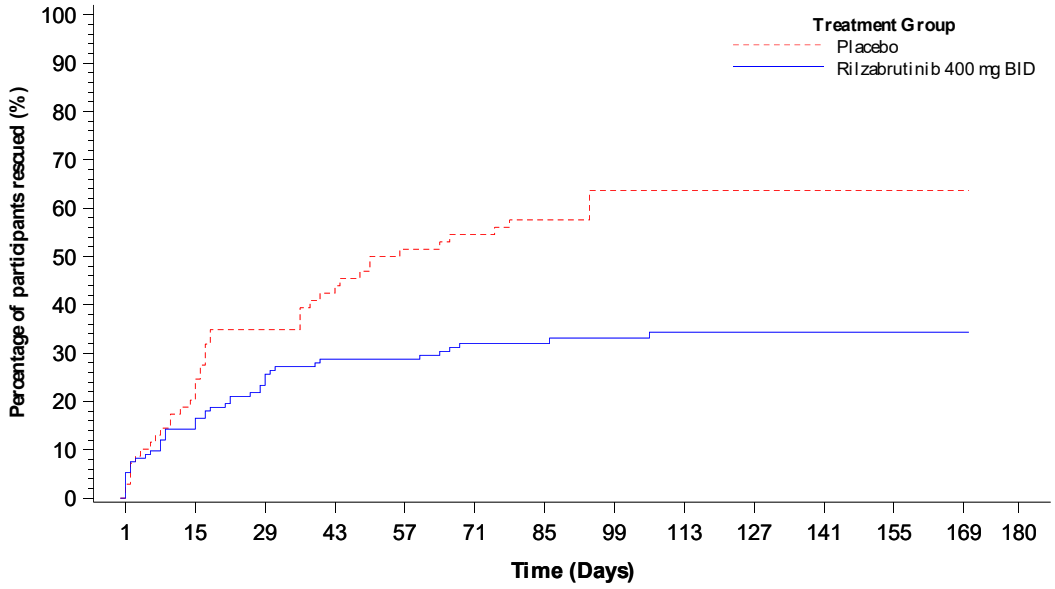
c Cox regression model with treatment group and stratification factors as covariates.

d Log-rank test adjusted by stratification factors.

Stratification factors include randomization strata of splenectomy status (yes, no), randomization strata of severity of thrombocytopenia (platelet counts <15 000/μL, >=15 000/μL)

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

図 6 - Kaplan-Meier plot for time to first use of rescue therapy during the 24-week double-blind treatment period in Study PRN1008-018 - Primary estimand - Adult ITT population



Number of participants

Placebo	69	55	44	38	32	30	14	6	6	6	6	6	3
Rilzabrutinib 400 mg BID	133	114	100	91	90	83	63	55	54	54	54	53	18

Participants who have not been rescued any time during the 24-week double-blind treatment period will be censored at Week 25 (Day 169) visit (or last double-blinded investigational medicinal product administration, whichever earlier)
Primary estimand = While on-treatment estimand
PGM=PRODOPS/SAR444671/EFC17093/CSR_01/REPORT/PGM/eff_km_resc_db_i_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_km_resc_db_i_f_i.rtf (14JUN2024 15:59)

3.2.2.3.2 PRN1008-010 試験　パート A 及び B

PRN1008-010 試験パート A では、患者内用量漸増デザインにより初期コホートの被験者が効果のない用量レベルに長期間曝露されないようにし、レスキュー治療の使用を最小限に抑える可能性があった。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を安全性評価項目として定義した。

パート A の主要投与期間中にレスキュー治療を受けた被験者は 7 名（11.7%）であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Table 13]）。

パート B の主要投与期間中にレスキュー治療を受けた被験者は 3 名（11.5%）であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Table 17]）。

3.2.2.4 ITP-PAQ の項目 10（physical fatigue）

3.2.2.4.1 PRN1008-018 試験

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 LS 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、LS 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）が統計学的に有意な改善を示した（表 12 及び図 7）。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。

Week 25 では、LS 平均の対プラセボ群間差は 11.95（95% CI：5.416～18.493、p=0.0003）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.6 [16.2.6.2.17]）。

ITP-PAQ の項目 10 のベースラインからの変化量の平均値の投与群間差は 24 週間の DB 期間中に経時的に徐々に増加した。24 週間の DB 期間における ITP-PAQ の項目 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）の経時推移を図 7 に示す。リルザブルチニブ群では、physical fatigue スコアの増加傾向が認められ、Week 21 では 15.2（3.6）で増加が最大となり、Week 25 で 11.7（3.2）と着実に改善した。反対に、プラセボ群では減少傾向（悪化）が認められ、Week 21 では−12.5（5.6）、Week 25 では−12.5（7.7）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.6 [16.2.6.2.21]）。

表 12 - Change from baseline on Item 10 of the ITP-PAQ at Week 13 in Study PRN1008-018 - Primary estimand – Adult ITT population

Item 10 of the ITP-PAQ	**Placebo (N=69)**	**Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)**
Baseline		
Number	69	131
Mean (SD)	54.7 (29.48)	52.5 (31.29)
Median	50.0	50.0
Q1 ; Q3	25.0 ; 75.0	25.0 ; 75.0
Min ; Max	0 ; 100	0 ; 100
Week 13		
Number	63	125
Mean (SD)	54.4 (30.30)	59.6 (28.71)
Median	50.0	50.0
Q1 ; Q3	25.0 ; 75.0	50.0 ; 75.0
Min ; Max	0 ; 100	0 ; 100
Change from baseline to Week 13[a]		
Number	69	133
LS Mean (SE)	-0.13 (2.861)	7.95 (2.132)
LS Mean difference (SE) vs. placebo[a]		8.08 (3.194)
95% CI		1.818 , 14.337

Item 10 of the ITP-PAQ	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)
p-value		0.0114

ITP-PAQ: ITP Patient Assessment Questionnaire, LS: least squares, SD: standard deviation, SE: standard error

Item 10: physical fatigue

For ITP-PAQ, score by item ranging from 0 to 100, larger score indicates better quality of life, change of positive value indicates an improvement

Primary estimand = Composite + hypothetical estimand

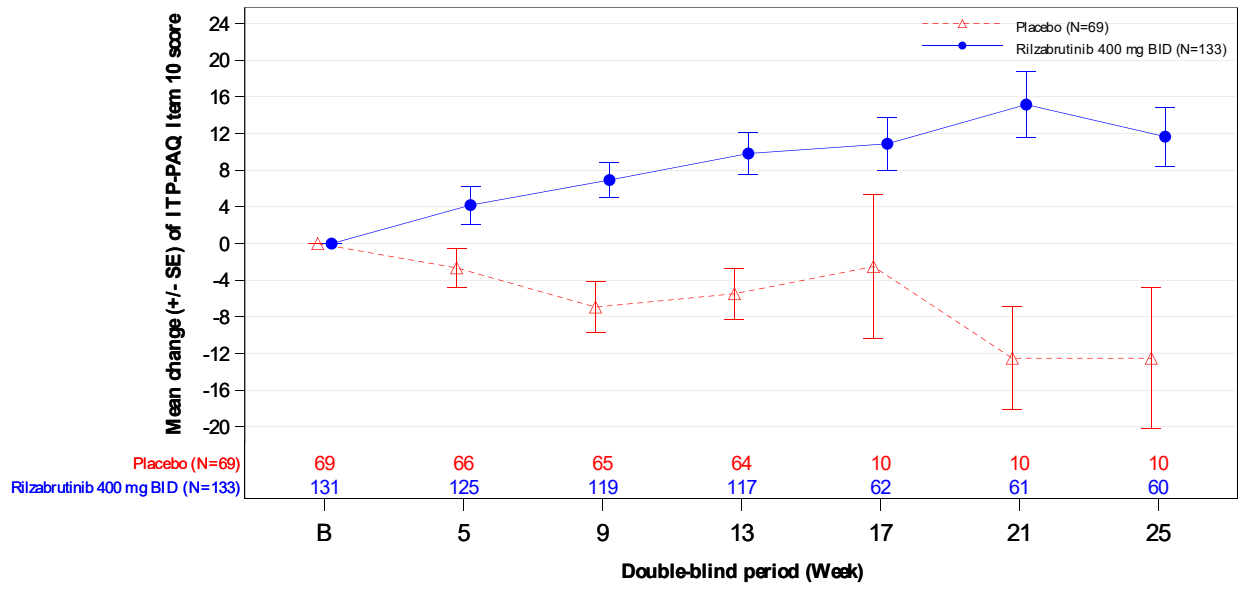
Missing score at Week 13 will be imputed via 1) worst observation carried forward (WOCF) for participants who were rescued after 8 weeks of double-blind treatment or discontinued study intervention before Week 13 due to lack of response or related adverse events or 2) multiple imputation otherwise. This 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

a Analysis of covariance (ANCOVA) model with the treatment group and stratification factors as fixed effects and baseline Item 10 score as a covariate

Stratification factors include randomization strata of splenectomy status (yes, no), randomization strata of severity of thrombocytopenia (platelet counts <15 000/µL, >=15 000/µL) and geographic region

PGM=PRODOPS/SAR444671/EFC17093/CSR_01/REPORT/PGM/eff_chg_db_i_t_paq_fatg_w13_pe.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_db_i_t_paq_fatg_w13_pe_i.rtf (14JUN2024 16:02)

図 7 - Plot of mean change (+/− SE) from baseline in ITP-PAQ Item 10 score during the 24-week double-blind treatment period in Study PRN1008-018 - Adult ITT population



B: Baseline

For ITP-PAQ, score by item ranging from 0 to 100, larger score indicates better quality of life, change of positive value indicates an improvement

PGM=PRODOPS/SAR444671/EFC17093/CSR_01/REPORT/PGM/eff_meanchg_paq_fatg_db_i_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_meanchg_paq_fatg_db_i_f_i.rtf (14JUN2024 16:01)

3.2.2.4.1.1 Week 13 における ITP-PAQ の項目 10 のレスポンダーの割合（Week 13 までにスコアが 25 増加した被験者）（事後解析）

1.2.3.1.2.1 項に記載した心理測定分析に基づき、ITP-PAQ の項目 10 における被験者内の臨床的に意味のある変化の閾値は 25 であった（Module 5.3.5.4 [COA dossier]）。ITP-PAQ の項目 10 のスコアが 25 以上増加した被験者をレスポンダーと定義した。

ITP-PAQ の項目 10 のベースラインから Week 13 におけるレスポンダーの割合は、プラセボ群と比較してリルザブルチニブ群で有意に高かった（リルザブルチニブ群：32.3%、プラセボ群：11.6%、p=0.0086）（表 13）。

プラセボ群の 13 名（18.8%）及びリルザブルチニブ群の 24 名（18.3%）は、ベースラインの ITP-PAQ の項目 10 のスコアが最大（すなわち各被験者のスコアが 100）であったため、レスポンダーの評価に含まれなかったことに注意が必要である（表 25）。プラセボ群の 8 名及びリルザブルチニブ群の 16 名では ITP-PAQ の項目 10 のスコアは最大を維持した（表 26）。

表 13 - Proportion of participants achieving an improvement >=25 in ITP-PAQ Item 10 score from baseline at Week 13 in Study PRN1008-018 - Adult ITT population

	Placebo (N=69)	**Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)**
Patients achieving an improvement >=25 in ITP-PAQ Item 10 score from baseline to week 13 (WOCF and MI approach)		
Responder	8 (11.6)	43 (32.3)
Observed responder	5 (7.2)	38 (28.6)
Imputed responder (WOCF)	2 (2.9)	2 (1.5)
Imputed responder (MI)	1 (1.4)	3 (2.3)
Non-responder	61 (88.4)	90 (67.7)
Observed non-responder	30 (43.5)	59 (44.4)
Imputed non-responder (WOCF)	26 (37.7)	26 (19.5)
Imputed non-responder (MI)	5 (7.2)	5 (3.8)
Percent responder (95% CI)[a]	11.6% (3.59% to 19.62%)	32.3% (24.09% to 40.44%)
Risk difference vs Placebo (95% CI)[b]		20.7% (9.20% to 32.12%)
p-value[c]		0.0086

ITP-PAQ: ITP Patient Assessment Questionnaire, Item 10: physical fatigue, WOCF: worst observation carried forward, MI: multiple imputation.

For ITP-PAQ, score by item ranging from 0 to 100, larger score indicates better quality of life, change of positive value indicates an improvement.

Missing score at week 13 has been imputed via 1) worst observation carried forward (WOCF) for participants who were rescued after 8 weeks of double-blind treatment or discontinued study intervention before week 13 due to lack of response or related adverse events 2) multiple imputation (MI) otherwise; this resulted in multiple sets of complete data.

Each complete dataset was analyzed by Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by stratification factors. Statistical inference obtained from all imputed data was combined using Rubin's rule.

a Asymptotic confidence interval.

b Mantel-Haenszel estimate based on Mantel-Haenszel stratum weights and the Sato variance estimator.

c Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by stratification factors.

	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)

Stratification factors include randomization strata of splenectomy status (yes, no), randomization strata of severity of thrombocytopenia (platelet counts <15 000/µL, >=15 000/µL) and geographic region.

PGM=PRODOPS/SAR444671/EFC17093/CSR_HEVA/REPORT/PGM/eff_resp_cmh_wocfmi_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_rcmh_paq10_wocfmi_w13_i_t_i.rtf (05JUL2024 10:05)

3.2.2.4.2 PRN1008-010 試験　パート A 及び B

ITP-PAQ は PRN1008-010 試験パート B のみで評価した。ITP-PAQ の 項目 10 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（表 14）。

表 14 - ITP-PAQ Item 10 score by visit during the main treatment period in Study PRN1008-010 Part B - Adult ITT population

	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=26)
Baseline	
Number	22
Mean (SD)	44.3 (31.7)
Mean (SE)	44.3 (6.77)
Median	50.0
Q1 ; Q3	25.0 ; 75.0
Min ; Max	0 ; 100
Week 13	
Number	20
Mean (SD)	52.5 (36.2)
Mean (SE)	52.5 (8.09)
Median	50.0
Q1 ; Q3	25.0 ; 87.5
Min ; Max	0 ; 100
Change from Baseline	
Number	18
Mean (SD)	6.9 (20.7)
Mean (SE)	6.9 (4.87)
Median	0.0
Q1 ; Q3	0.0 ; 25.0
Min ; Max	-25 ; 50
Week 25	
Number	14
Mean (SD)	75.0 (24.0)
Mean (SE)	75.0 (6.42)
Median	75.0
Q1 ; Q3	50.0 ; 100.0
Min ; Max	25 ; 100
Change from Baseline	
Number	14
Mean (SD)	16.1 (15.8)
Mean (SE)	16.1 (4.23)

	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=26)
Median	25.0
Q1 ; Q3	0.0 ; 25.0
Min ; Max	0 ; 50

ITP-PAQ: ITP Patient Assessment Questionnaire, ITT: Intent-to-treat, all enrolled population
For ITP-PAQ, score by item ranging from 0 to 100, larger score indicates better quality of life, change of positive value indicates an improvement
PGM=PRODOPS/SAR444671/DFI17124/CSR_B_01/REPORT/PGM/eff_desc_fatg_main_ctd_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_desc_fatg_main_ctd_r_t_i.rtf (24JUN2024 16:13)

3.2.2.5 Week 25 における IBLS スコアのベースラインからの変化量（EU 及び英国に適用）

3.2.2.5.1 PRN1008-018 試験

Week 25 における IBLS スコアのベースラインからの変化量の LS 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、LS 平均の対プラセボ群間差は−0.087（95% CI: −0.1358～−0.0373、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で臨床的に意味のあるベースラインからの減少（すなわち改善）を示した（表 15）。

Week 13 における IBLS スコア（探索的評価項目）のベースラインからの変化量の LS 平均（SE）も、リルザブルチニブ群で−0.064（0.0148）、プラセボ群で 0.015（0.0198）であり、LS 平均の対プラセボ群間差は−0.079（95% CI：−0.1225～−0.0361）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数値的に大きなベースラインからの減少（改善）を示した（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.6 [16.2.6.2.26]）。

表 15 - Change from baseline on IBLS at Week 25 (EU and UK) in Study PRN1008-018 - Primary estimand - Adult ITT population

Average of IBLS score across 11 or 10 anatomical sites	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)
Baseline		
Number	69	133
Mean (SD)	0.22 (0.226)	0.19 (0.198)
Median	0.20	0.18
Q1 ; Q3	0.00 ; 0.36	0.00 ; 0.30
Min ; Max	0.0 ; 0.9	0.0 ; 0.9
Week 25		
Number	67	123
Mean (SD)	0.25 (0.231)	0.16 (0.193)
Median	0.20	0.10
Q1 ; Q3	0.10 ; 0.36	0.00 ; 0.20
Min ; Max	0.0 ; 1.0	0.0 ; 1.0

Average of IBLS score across 11 or 10 anatomical sites	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)
Change from baseline to Week 25[a]		
Number	69	133
LS Mean (SE)	0.047 (0.0226)	-0.040 (0.0169)
LS Mean difference (SE) vs. placebo[a]		-0.087 (0.0251)
95% CI		-0.1358 , -0.0373
p-value		0.0006

IBLS: ITP Bleeding Scale, LS: least squares, SD: standard deviation, SE: standard error

For IBLS, higher score indicates marked bleeding, smaller score indicates better health, IBLS score ranges from 0 to 2, and change of negative value indicates an improvement

Primary estimand = Composite + hypothetical estimand

Missing score at Week 25 will be imputed via 1) worst observation carried forward (WOCF) for participants who were rescued after 8 weeks of double-blind treatment or discontinued study intervention before Week 25 due to lack of response or related adverse events or 2) 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

a Analysis of covariance (ANCOVA) model with the treatment group and stratification factors as fixed effects and baseline score as a covariate

Stratification factors include randomization strata of splenectomy status (yes, no), randomization strata of severity of thrombocytopenia (platelet counts <15 000/µL, >=15 000/µL) and geographic region

PGM=PRODOPS/SAR444671/EFC17093/CSR_01/REPORT/PGM/eff_chg_db_i_t_ibls_w25_pe.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_db_i_t_ibls_w25_pe_i.rtf (14JUN2024 16:06)

3.2.2.5.1.1 IBLS スコアのレスポンダーの割合

1.2.3.1.2.1 項に記載した心理測定分析に基づき、被験者内の臨床的に意味のある変化の閾値は IBLS スコアでは 0.1 であった（Module 5.3.5.4 [COA dossier]）。11 又は 10 の解剖学的部位を通して IBLS スコアの平均が少なくとも 0.1 ポイント減少した被験者をレスポンダーと定義した。

IBLS スコアのベースラインから Week 25 におけるレスポンダーの割合は、リルザブルチニブ群でプラセボ群と比較して有意に高かった（リルザブルチニブ群：33.1%、プラセボ群：8.7%、p=0.0008）（表 16）。

プラセボ群の 26 名（37.7%）及びリルザブルチニブ群の 48 名（36.1%）は、11 又は 10 の解剖学的部位を通してベースラインの IBLS スコアの平均値が 0.1 未満であったため、レスポンダーの評価に含まれなかったことに注意が必要である（表 27）。プラセボ群の 13 名及びリルザブルチニブ群の 29 名では 0.1 未満を維持した（表 27）。

表 16 - Proportion of participants achieving an improvement >=0.1 in average of IBLS score across 11 or 10 anatomical sites from baseline at Week 25 in Study PRN1008-018 - Adult ITT population

	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)
Patients achieving an improvement >=0.1 in Average of IBLS score across 11 or 10 anatomical sites from baseline to week 25 (WOCF and MI approach)		

	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)
Responder	6 (8.7)	44 (33.1)
Observed responder	0	25 (18.8)
Imputed responder (WOCF)	5 (7.2)	12 (9.0)
Imputed responder (MI)	1 (1.4)	7 (5.3)
Non-responder	63 (91.3)	89 (66.9)
Observed non-responder	6 (8.7)	30 (22.6)
Imputed non-responder (WOCF)	56 (81.2)	56 (42.1)
Imputed non-responder (MI)	1 (1.4)	3 (2.3)
Percent responder (95% CI)[a]	8.7% (1.78% to 15.68%)	33.1% (24.97% to 41.20%)
Risk difference vs Placebo (95% CI)[b]		24.4% (13.67% to 35.05%)
p-value[c]		0.0008

IBLS: ITP Bleeding Scale, WOCF: worst observation carried forward, MI: multiple imputation.
For IBLS, higher score indicates marked bleeding, smaller score indicates better health, IBLS score ranges from 0 to 2, and change of negative value indicates an improvement.
Missing score at week 25 has been imputed via 1) worst observation carried forward (WOCF) for participants who were rescued after 8 weeks of double-blind treatment or discontinued study intervention before week 25 due to lack of response or related adverse events 2) multiple imputation (MI) otherwise; this resulted in multiple sets of complete data.
Each complete dataset was analyzed by Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by stratification factors. Statistical inference obtained from all imputed data was combined using Rubin's rule.
[a] Asymptotic confidence interval.
[b] Mantel-Haenszel estimate based on Mantel-Haenszel stratum weights and the Sato variance estimator.
[c] Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by stratification factors.
Stratification factors include randomization strata of splenectomy status (yes, no), randomization strata of severity of thrombocytopenia (platelet counts <15,000/μL, >=15,000/μL) and geographic region.
PGM=PRODOPS/SAR444671/EFC17093/CSR_HEVA/REPORT/PGM/eff_resp_cmh_wocfmi_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_rcmh_ibls_wocfmi_w25_i_t_x.rtf (05JUL2024 10:09)

3.2.2.5.2 PRN1008-010 試験　パート A 及び B

IBLS 出血スコアは PRN1008-010 試験パート B のみで評価した。

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 のベースラインからの平均変化量は−0.07（中央値：0.00［範囲：−0.4～0.0］）であり、IBLS スコア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（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.6 [16.2.6.2.4]）。

ベースラインのスコアが 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 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.6 [16.2.6.2.5]）。

3.2.2.6 安定性

5 項参照。

3.2.2.7　事後解析

事後解析：リルザブルチニブ中止後の血小板数

PRN1008-018 試験の DB、OL 及び LTE 期間における最終投与時（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を、利用可能な全てのデータについて、表 17、表 18 及び表 19 に示す。

2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日時点で反跳現象の解析（リルザブルチニブ中止後の血小板数）に含めた被験者の大多数は、治験を中止した被験者で、最も多い中止理由は有効性の欠如であった。しかし、これらの被験者では投与の中止後に血小板数の急速な減少又は比例性のない大きな増加は認められなかった。したがって、データカットオフ日時点のデータではリルザブルチニブ中止後の反跳現象の存在は示唆されていない。DB 又は OL 期間を完了／中止し、次の投与期間に移行しなかった被験者では、EOT から EOS 来院までの血小板数の変化量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 と大きな変化が認められたが、解析の被験者数が 4 名のみであり、慎重に解釈する必要がある。

DB、OL 及び LTE 期間における EOT から EOS 来院までの血小板数の変化量の中央値について、レスキュー治療の影響を受けた血小板数を除外した結果（DB 期間：−1,000/μL、OL 期間：−3,000/μL、LTE 期間：16,000/μL）は、レスキュー治療の影響を受けた血小板数を含めた場合の結果（DB 期間：7,000/μL、OL 期間：−1,000/μL、LTE 期間：19,500/μL）とおおむね同様であった。（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 Addendum [Section 5.1.1.2]）。

表 17 - Change of platelets from the last on-treatment value to the last on-study value - Adult participants who discontinued or completed the double-blind period and did not enter the open-label period in Study PRN1008-018

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

Platelet count (10^9/L)	Placebo (N=4)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=18)
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 18 - Change of platelets from the last on-treatment value to the last on-study value - Adult participants who discontinued or completed the open-label period and did not enter the long-term extension period in Study PRN1008-018

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

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

Platelet count (10^9/L)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=5)
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
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)

事後解析：性別の不均衡

本事後解析の詳細は 2.1 項及び 3.1.1 項に示す。

事後解析：年齢の不均衡

本事後解析の詳細は 2.1 項に示す。

3.2.3 重要な探索的有効性評価項目（PRN1008-018 試験）

3.2.3.1 OL 期間の持続的な血小板反応

OL 期間の持続的な血小板反応の定義（有効性の探索的評価項目）は、DB 期間の持続的な血小板反応の定義（有効性の主要評価項目）と同様であった。OL 期間の持続的な血小板反応は、レスキュー治療未実施で、28 週間の OL 期間の最後の 16 週間に週 1 回で予定された少なくとも 10 回の欠測のない血小板数測定のうち 3 分の 2 以上で 50,000/μL 以上と定義した。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数測定で 50,000/μL 以上であることとした。

OL 期間の持続的な血小板反応を表 20 に要約する。OL 期間に持続的な血小板反応を達成したのは全体で 49 名であり、OL 集団全体（180 名）の 27.2%であった。OL 期間に持続的な血小板反応を達成した被験者は、DB 期間でリルザブルチニブ群であった 115 名中 35 名（30.4%、95% CI：22.03%～38.84%）であった。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できなかった 84 名中 10 名（11.9%）が含まれた（表 21）。

DB 期間でプラセボ群であった 65 名中 14 名（21.5%）が OL 期間中に持続的な血小板反応を達成した。プラセボ群では、DB 期間中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 20）。

表 20 - 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)

OL 期間の来院別の血小板数の中央値は、DB 期間にプラセボ群及びリルザブルチニブ群にランダム化された被験者のいずれでも上昇傾向が示され、最大の血小板数の中央値は、リルザブルチニブ群（DB 期間）では Week 44 の 69,000/µL、プラセボ群（DB 期間）では Week 53 の 49,500/µL であった。OL 集団全体の血小板数の中央値も上昇傾向を示し、Week 53 に 59,500/µL となりピークに達した（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.6 [16.2.6.2.5]及び[16.2.6.2.6]）。

3.2.3.2 治験の全期間を通じての持続的な血小板反応

リルザブルチニブ群 133 名のうち、41 名（30.8%）が最終的に DB 又は OL 期間に持続的な血小板反応を達成した。DB、OL 及び LTE 期間にリルザブルチニブを投与された 198 名（プラセボ群にランダム化され OL 期間に移行した 65 名及びリルザブルチニブ群にランダム化された 133 名）のうち、55 名（27.8%）が DB 期間又は OL 期間に持続的な血小板反応を達成した（表 21）。

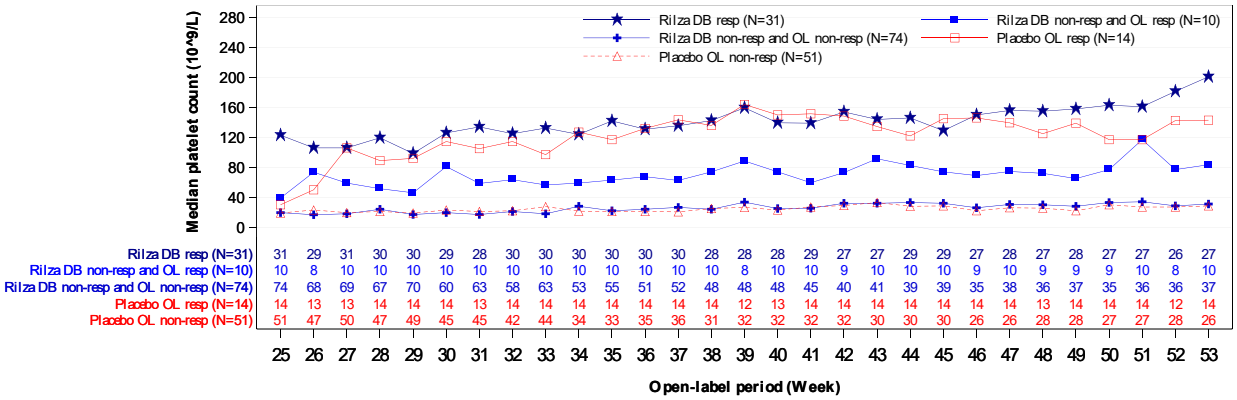
表 21 - Platelet response by durable response status during the double-blind treatment period and by treatment group in Study PRN1008-018 - Adult ITT population

	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)

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 8）。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 8 - 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 blinded treatment 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_i.rtf (16DEC2024 1:26)

3.2.3.3　レスキュー治療を必要とした被験者の割合（OL 及び LTE 期間）

OL 期間にレスキュー治療を必要とした被験者は 180 名中 74 名（41.1%）であり（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Table 11]）、その内訳は、DB 期間のプラセボ群が 35 名（53.85%、35/65 名）、リルザブルチニブ群が 39 名（33.91%、39/115 名）であった。

LTE 期間にレスキュー治療を必要としたのは 12 名（17.4%）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.4 [16.2.4.1.4]）。

3.2.3.4 その他の血小板反応の評価

23.3%の被験者が OL 期間に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結果（21.8%）と同様であった（表 22）。

TPO-RA を併用していた被験者のうち OL 期間に血小板数が 250,000/μL を超えたのは 22.6%であり、これは DB 期間中のリルザブルチニブ群の結果（21.7%）と同程度であった（表 22）。

TPO-RA を併用していた被験者のうち OL 期間に血小板数が 450,000/μL を超えたのは 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（表 22）。

表 22 - Platelet response during the 28-week open-label treatment period in Study PRN1008-018 - Adult OL population

n (%)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=180)
Platelet counts >=100,000/μL on 2 consecutive visits (complete response)[a]	42/180 (23.3)
Any platelet count >250,000/μL for participants on concomitant TPO-RA[b]	12/53 (22.6)
Any platelet count >450,000/μL for participants on concomitant TPO-RA[b]	7/53 (13.2)

TPO-RA: Thrombopoietin receptor agonist, OL: Open-label
a Percentage based on Adult OL population
b Percentage based on Adult OL population on concomitant TPO-RA during OL period
PGM=PRODOPS/SAR444671/EFC17093/CSR_02/REPORT/PGM/eff_plat_resp_ol_oth_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_plat_resp_ol_oth_i_t_i.rtf (16DEC2024 1:26)

3.2.3.5 血小板反応が認められた週の割合

28 週間の OL 期間の血小板反応（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）が認められた週の割合の平均を表 23 に要約する。一方の週の割合は全ての被験者で 28 週間全体に基づいて算出し、もう一方の週の割合は各被験者の OL 期間で利用可能な週に基づいて算出した。28 週間全体の血小板数が閾値を超えた週の割合の平均値は 33.2%であり、DB 期間のリルザブルチニブ群での 31.4%と同程度であった。

表 23 - Percentage of weeks with platelet response (>=50,000/μL OR >=30,000/μL & doubled from baseline) during the 28-week open-label treatment period in Study PRN1008-018 - Adult OL population

	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=180)
Percentage of weeks with platelet counts >=50,000/μL OR >=30,000/μL to <50,000/μL & doubled from baseline (across 28-weeks)	
Number	180
Mean (SD)	33.2 (39.37)

	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=180)
Median	8.9
Min ; Max	0 ; 100
Percentage of weeks with platelet counts >=50,000/µL OR >=30,000/µL to <50,000/µL & doubled from baseline (based on available weeks during OL)	
Number	180
Mean (SD)	35.7 (39.68)
Median	12.9
Min ; Max	0 ; 100

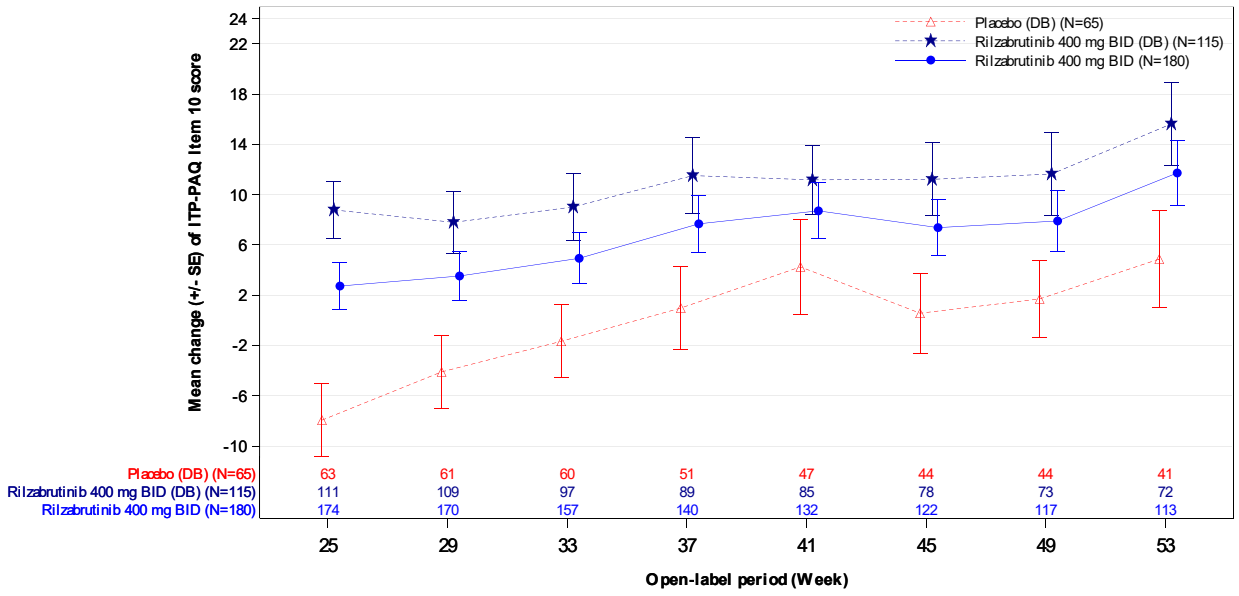
SD: standard deviation, OL: Open-label
PGM=PRODOPS/SAR444671/EFC17093/CSR_02/REPORT/PGM/eff_nweek_plt_ol_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_nweek_plt_ge50_ol_i_t_i.rtf (16DEC2024 1:26)

3.2.3.6 ITP-PAQ のベースラインからの変化量

3.2.3.6.1 ITP-PAQ の項目 10 のベースラインからの変化量

OL 期間における ITP-PAQ の項目 10 の physical fatigue スコアでは、DB 期間のリルザブルチニブ群及びプラセボ群の両投与群においてベースラインからの変化量の平均値に改善傾向を示した。Physical fatigue スコアの改善は Week 53 に最大の増加となり、変化量の平均値（SE）は、リルザブルチニブ群（DB 期間）で 15.6（3.3）、プラセボ群（DB 期間）で 4.9（3.8）、及び OL 期間の成人集団全体で 11.7（2.6）であった（図 9 及び Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.6 [16.2.6.2.14]）。

図 9 - Plot of mean change (+/− SE) from baseline in ITP-PAQ Item 10 score during the 28-week open-label treatment period in Study PRN1008-018 - Adult OL population



OL: Open-label

For ITP-PAQ, score by item ranging from 0 to 100, larger score indicates better quality of life, change of positive value indicates an improvement
PGM=PRODOPS/SAR444671/EFC17093/CSR_02/REPORT/PGM/eff_meanchg_paq_fatg_ol_i_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_meanchg_paq_fatg_ol_i_f_x.rtf (16DEC2024 1:26)

3.2.3.6.2 ITP-PAQ の各領域のベースラインからの変化量

ITP-PAQ 領域スケールスコアの範囲は 0～100 であり、スコアが高いほど健康関連の QOL が良好であることを示し、数値の正の変化が改善を示す。

リルザブルチニブ投与は OL 期間に ITP-PAQ スコアの継続的な改善を示した。ITP-PAQ の全体的な QOL 及び個別の各領域では、OL 期間終了時（Week 53）におけるベースラインからの変化量は、OL 期間開始時（Week 25）におけるベースラインからの変化量より数値的に大きかった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.6 [16.2.6.2.16]）。

成人被験者（18歳以上）での OL 期間終了時（Week 53）における ITP-PAQ の全ての領域（Fatigue/Sleep、Psychological Health、Fear、Social Activity、Women's Reproductive Health、Work、Symptoms、Bother-Physical Health 及び Activity）及び全体的な QOL スコアのベースラインからの変化量を以下に報告する。

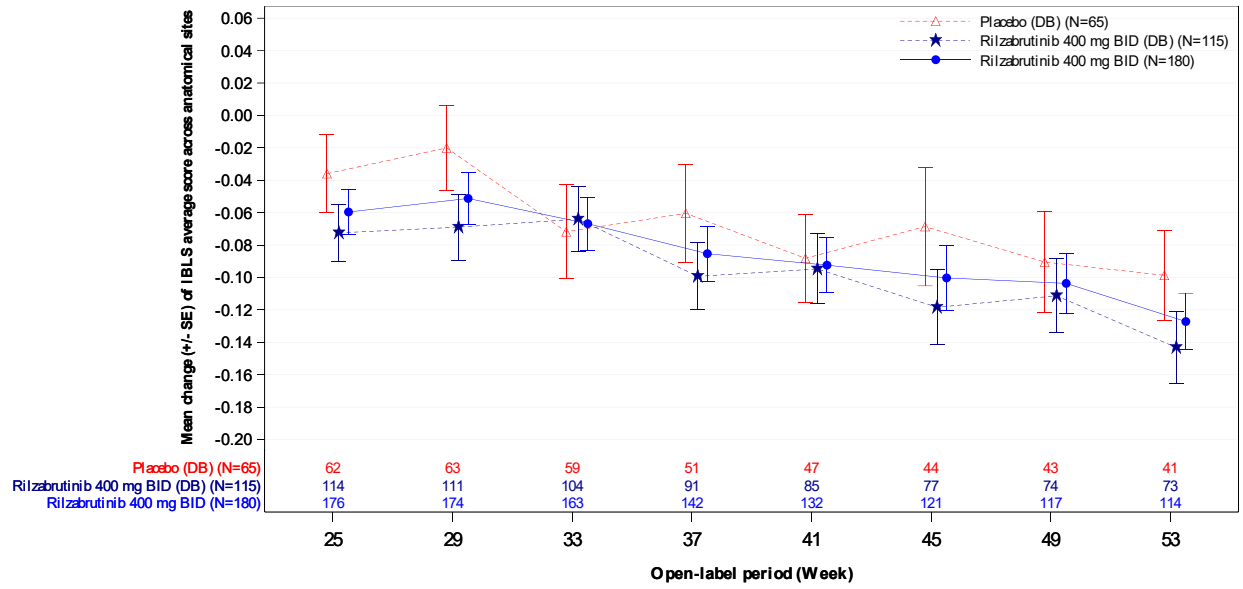
- Fatigue/Sleep 領域のスコアでは、Week 53 におけるベースラインからの変化量の平均値（SD）は 6.64（19.45）で、Week 25 におけるベースラインからの変化量の平均値（1.63［18.56］）より数値的に大きかった。
- Psychological Health 領域のスコアでは、Week 53 におけるベースラインからの変化量の平均値（SD）は 9.82（21.61）で、Week 25 におけるベースラインからの変化量の平均値（3.61［19.65］）より数値的に大きかった。
- Fear 領域のスコアでは、Week 53 におけるベースラインからの変化量の平均値（SD）は 4.15（19.65）で、Week 25 におけるベースラインからの変化量の平均値（2.50［16.66］）より数値的に大きかった。
- Social Activity 領域のスコアでは、Week 53 におけるベースラインからの変化量の平均値（SD）は 8.44（20.75）で、Week 25 におけるベースラインからの変化量の平均値（4.24［16.79］）より数値的に大きかった。
- Women's Reproductive Health 領域のスコアでは、Week 53 におけるベースラインからの変化量の平均値（SD）は 5.12（18.01）で、Week 25 におけるベースラインからの変化量の平均値（1.83［20.36］）より数値的に大きかった。
- Work 領域のスコアでは、Week 53 におけるベースラインからの変化量の平均値（SD）は 1.61（25.24）で、Week 25 におけるベースラインからの変化量の平均値（−0.94［18.33］）より数値的に大きかった。

- Symptoms 領域のスコアでは、Week 53 におけるベースラインからの変化量の平均値（SD）は 9.11（18.94）で、Week 25 におけるベースラインからの変化量の平均値（2.87［17.13］）より数値的に大きかった。
- Bother-Physical Health 領域のスコアでは、Week 53 におけるベースラインからの変化量の平均値（SD）は 11.15（22.57）で、Week 25 におけるベースラインからの変化量の平均値（4.29［20.65］）より数値的に大きかった。
- Activity 領域のスコアでは、Week 53 におけるベースラインからの変化量の平均値（SD）は 10.73（29.73）で、Week 25 におけるベースラインからの変化量の平均値（3.63［28.22］）より数値的に大きかった。
- 全体的な QOL のスコアでは、Week 53 におけるベースラインからの変化量の平均値（SD）は 10.04（21.91）で、Week 25 におけるベースラインからの変化量の平均値（4.73［19.28］）より数値的に大きかった。

3.2.3.7　ITP 出血スコアのベースラインからの変化量

OL 期間における IBLS スコアのベースラインからの変化量の平均値（SE）では、DB 期間のリルザブルチニブ群及びプラセボ群の両投与群において、IBLS スコアの平均値の減少（被験者の出血評価の改善）を示した。この改善は OL 期間を通じて認められ、Week 53 に最大となり、変化量の平均値（SE）はリルザブルチニブ群（DB 期間）及びプラセボ群（DB 期間）にランダム化された被験者それぞれで−0.14（0.02）及び−0.10（0.03）であった（図 10、Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.6 [16.2.6.2.17]）。

図 10 - Plot of mean change (+/− SE) from baseline in IBLS score during the 28-week open-label treatment period in Study PRN1008-018 - Adult OL population



IBLS: ITP Bleeding Scale, OL: Open-label

For IBLS, higher score indicates marked bleeding, smaller score indicates better health, IBLS score ranges from 0 to 2, and change of negative value indicates an improvement

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

3.2.3.8 生活の質の評価項目

3.2.3.8.1 EuroQoL 5-Dimensions 5-Levels のベースラインからの変化量

OL 期間の被験者での EQ-5D-5L のベースラインからの変化量では、OL 期間を通じて被験者の QOL が良好に維持されていることが示された。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 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 [Section 5.1.7.1]）。

3.2.3.8.2 EuroQol - visual analogue scale スコアのベースラインからの変化量

EQ-VAS スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は Week 53 で 7.1（16.1）であり、Week 25 の 1.2（14.0）より数値的に大きく、更なる改善が示された（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL Section 5.1.7.1）。

3.3　部分集団における結果の比較

3.3.1　人口統計学及びベースライン特性

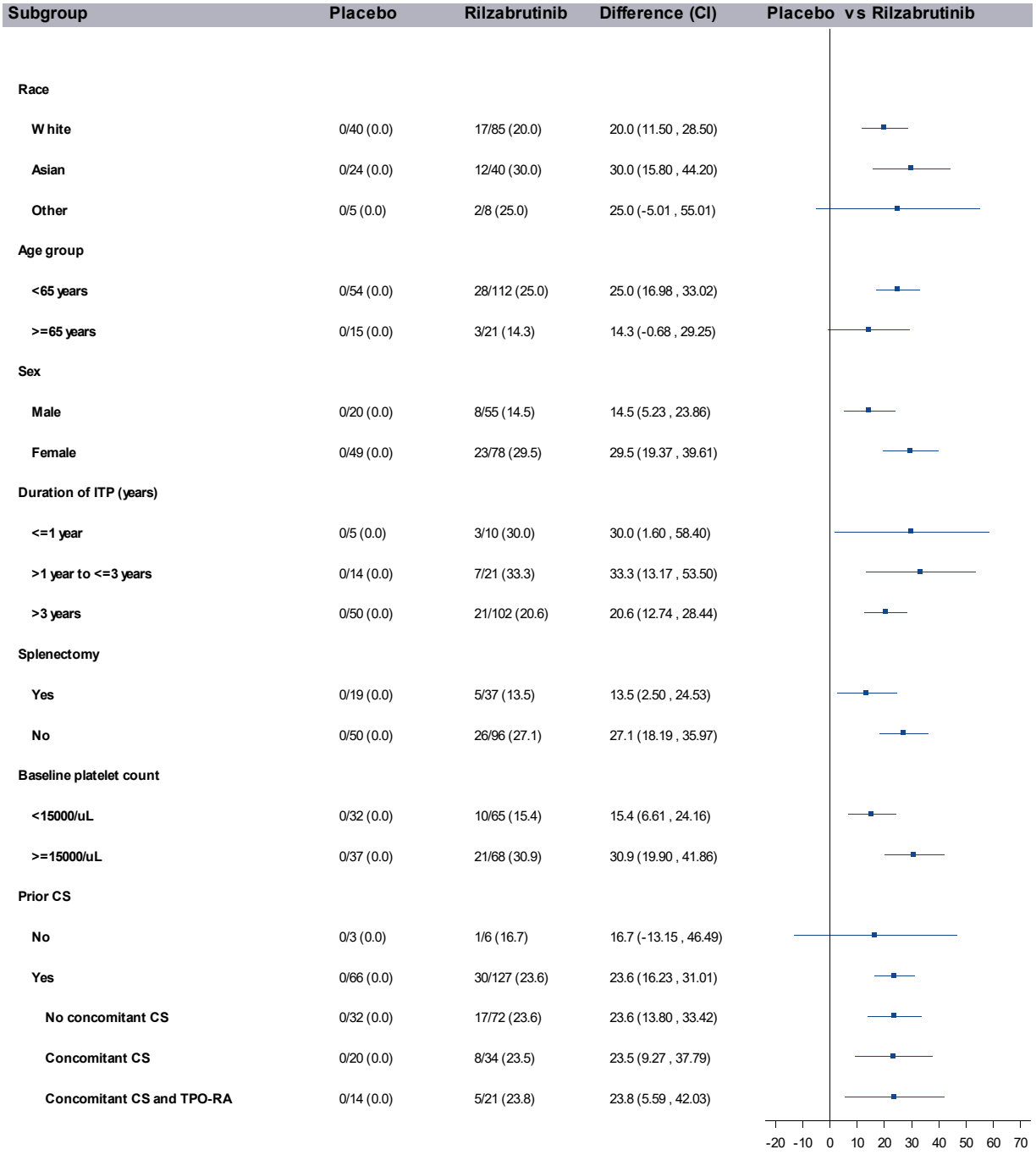
PRN1008-018 試験について、24 週間の DB 期間における人口統計学的因子及び病歴に基づく有効性の均一性を評価するため、サブグループ解析を実施した。成人 ITT 集団において、サブグループ（5 名未満のカテゴリーは他のカテゴリーと統合）で主要評価項目（定義 1 及び定義 2）を解析し、それぞれ図 11 及び Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.29]に示した。これらの事前に規定した集団のサブグループ解析により、全てのサブグループでプラセボに対してリルザブルチニブで良好な治療効果が示された。

全てのサブグループについて、群間差は 0 超でリルザブルチニブで良好な結果であった。3 つを除く全てのサブグループで、プラセボ群と比較して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の割合が高かった（すなわち 95% CI の下限が 0 超であった）。3 つのサブグループは、「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）であった。

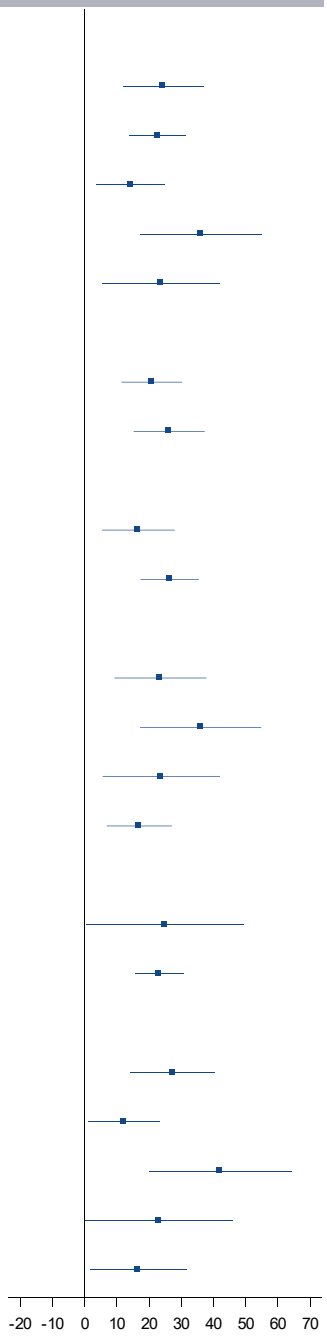
主要評価項目の定義 2 について実施したサブグループ解析は、定義 1 を用いて報告された結果と同様であった。詳細は Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Section 5.1.2.3]に示す。

性別の不均衡の影響を評価する持続的な血小板反応の事後解析を実施した。解析方法は主要解析で定義した方法（3.2.1.1 項）と同じ方法を用いた。ただし性別は層別因子としても含まれた。この事後解析では主要解析と一貫した結果が示され、ITP 患者でのリルザブルチニブに対する血小板反応の持続性に性別の不均衡が影響しないことが示唆された。持続的な血小板反応のリルザブルチニブ群とプラセボ群のリスク差は 24.0%（95% CI：16.65%～31.42%、p<0.0001）であった（表 24）。

図 11 - Forest plot of subgroup analysis of durable platelet response during the 24-week double-blind treatment period in Study PRN1008-018 - Adult ITT population



Subgroup	Placebo	Rilzabrutinib	Difference (CI)
Prior TPO-RA			
No	0/18 (0.0)	11/45 (24.4)	24.4 (11.89 , 37.00)
Yes	0/51 (0.0)	20/88 (22.7)	22.7 (13.97 , 31.48)
No concomitant TPO-RA	0/25 (0.0)	6/42 (14.3)	14.3 (3.70 , 24.87)
Concomitant TPO-RA	0/12 (0.0)	9/25 (36.0)	36.0 (17.18 , 54.82)
Concomitant TPO-RA and CS	0/14 (0.0)	5/21 (23.8)	23.8 (5.59 , 42.03)
Prior IVIG or anti-D immunoglobulin			
Yes	0/40 (0.0)	15/72 (20.8)	20.8 (11.45 , 30.21)
No	0/29 (0.0)	16/61 (26.2)	26.2 (15.19 , 37.27)
Prior Rituximab			
Yes	0/29 (0.0)	7/42 (16.7)	16.7 (5.40 , 27.94)
No	0/40 (0.0)	24/91 (26.4)	26.4 (17.32 , 35.43)
Concomitant CS/TPO-RA medications			
CS but no TPO-RA	0/20 (0.0)	8/34 (23.5)	23.5 (9.27 , 37.79)
TPO-RA but no CS	0/12 (0.0)	9/25 (36.0)	36.0 (17.18 , 54.82)
Both CS and TPO-RA	0/14 (0.0)	5/21 (23.8)	23.8 (5.59 , 42.03)
Neither CS nor TPO-RA	0/23 (0.0)	9/53 (17.0)	17.0 (6.87 , 27.09)
Geographic region (US focus)			
US	0/3 (0.0)	3/12 (25.0)	25.0 (0.50 , 49.50)
Non-US	0/66 (0.0)	28/121 (23.1)	23.1 (15.63 , 30.65)
Geographic region			
Asia/Pacific	0/26 (0.0)	12/44 (27.3)	27.3 (14.11 , 40.43)
West Europe	0/16 (0.0)	4/33 (12.1)	12.1 (0.99 , 23.26)
East Europe	0/13 (0.0)	8/19 (42.1)	42.1 (19.90 , 64.31)
North America	0/3 (0.0)	3/13 (23.1)	23.1 (0.17 , 45.98)
South America	0/11 (0.0)	4/24 (16.7)	16.7 (1.76 , 31.58)



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)

表 24 - Durable platelet response (EU and UK) during the 24-week double-blind treatment period stratified by randomization strata and sex in Study PRN1008-018 - Primary estimand - Adult ITT population

	Placebo (N=69)	**Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)**
Durable platelet response		
n (%)	0 (0.0)	31 (23.3)
95% CI[a]	0.00 , 0.00	16.12 , 30.49
Cochran-Mantel-Haenszel test		
Risk difference (95% CI) vs. placebo[b]		24.0 (16.65 , 31.42)
p-value[c]		<.0001

CI: confidence interval, UK: United Kingdom, EU: The European Union

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 at least 8 out of the last 12 weeks of the 24-week blinded treatment period in the absence of rescue therapy.

a Asymptotic confidence interval

b Mantel-Haenszel estimate based on Mantel-Haenszel stratum weights and the Sato variance estimator

c Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by stratification factors

Stratification factors include randomization strata of splenectomy status (yes, no), randomization strata of severity of thrombocytopenia (platelet counts <15 000/µL, >=15 000/µL) , and sex (Female, Male)

PGM=PRODOPS/SAR444671/EFC17093/CSR_01/REPORT/PGM/eff_dur_plt_resp_sf_db_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_dur_plt_resp_sf_db_i_t_i.rtf (17JUL2024 19:41)

3.3.2 薬物相互作用

薬物相互作用のリスクは健康被験者を対象とした複数の第1相試験で評価した。結果はModule [2.7.2] に要約した。

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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。本試験では、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（2.2 項で定義）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。血小板反応を達成するまでの時間の中央値はリルザブルチニブ群で比較的短かった（36.0 日）。PRN1008-018 試験の完了した OL 期間及び進行中の 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 400 mg BID の長期投与によって ITP 治療での有効性が更に向上する可能性又は 24 週間の投与後に血小板反応が認められ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、リルザブルチニブ群では 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 OL 期間に持続的な血小板反応を達成し、プラセボ群では 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。その他の有効性指標として、ほとんどの来院時におけるベースラインと比較した倦怠感の低下、レスキュー治療の必要性の低減、Mobility や Anxiety/Depression などの QOL 項目の改善が認められた。

5　効果の持続、耐薬性

5.1　PRN1008-018 試験

リルザブルチニブの安定した血小板反応は、第 3 相 PRN1008-018 試験の DB、OL 及び LTE 期間のみで評価した。

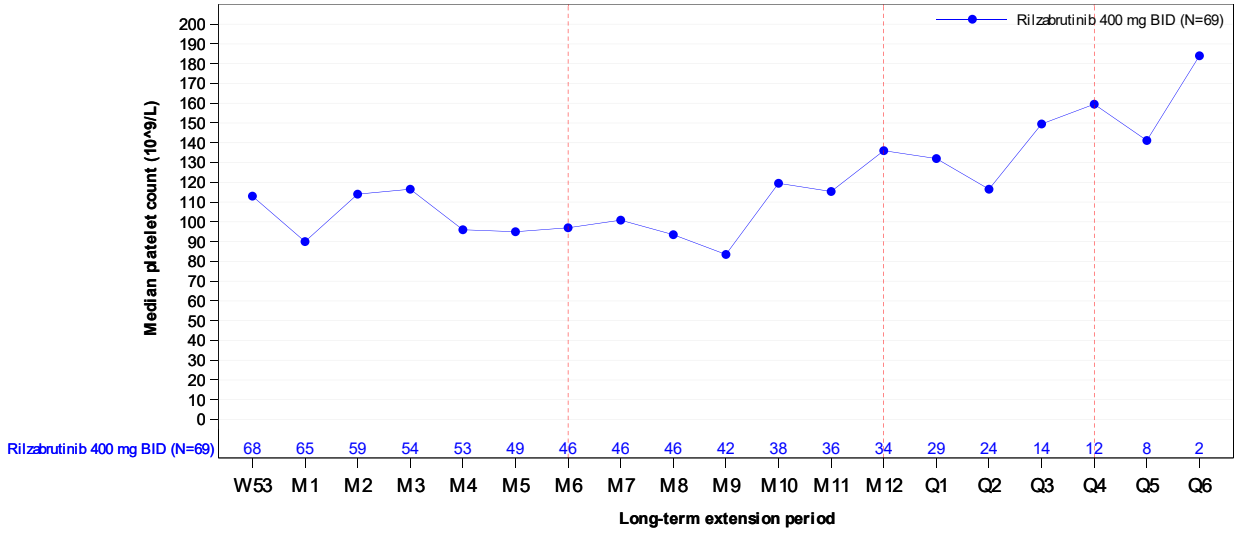
安定した血小板反応とは、最初の血小板反応（本治験でのリルザブルチニブ投与開始から 12 週間［リルザブルチニブ群にランダム化された被験者では DB 期間の Week 2 から Week 13、プラセボ群にランダム化された被験者では OL 期間の Week 26 から Week 37］以内の血小板数が 50,000/μL 以上）を達成した後の 24 週間以内に、4 週間以上間隔の空いた 2 回の予定来院で血小板数が 50,000/μL 未満にならず、その間の血小板数が 50,000/μL 以上であることとした。

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、DB、OL 及び LTE 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（23.3%）とプラセボ群に割り付けられた 15 名（23.1%）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、安定した血小板反応が認められた期間の平均値（SD）は 61.54（24.38）週間であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Table 14]）。リルザブルチニブ群で安定した血小板反応を達成した被験者における血小板反応の持続期間の平均値（SD）は 67.72（25.09）週であった。

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、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。安定した血小板反応が認められた期間の平均値（SD）は 68.88（22.38）週間であった。36 名の内訳は、DB 期間でのリルザブルチニブ群の 26 名（52.0%）及びプラセボ群の 10 名（58.8%）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.6 [16.2.6.2.2]）。リルザブルチニブ群で安定した血小板反応を達成した被験者における血小板反応の持続期間の平均値（SD）は 73.59（23.01）週間であった。

成人 ITP 患者におけるリルザブルチニブ 400 mg BID の効果の持続性は、LTE 期間に収集されたデータによって更に示された。LTE 期間における来院別の血小板数は、LTE 期間のベースライン（Week 53）の血小板数の中央値 113,000/μL（Q1 : 59,500/μL、Q3 : 213,500/μL）と比較して維持されており、Month 9 まで維持された後、被験者数が減少したものの増加し始めた（図 12）。

図 12 - 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)

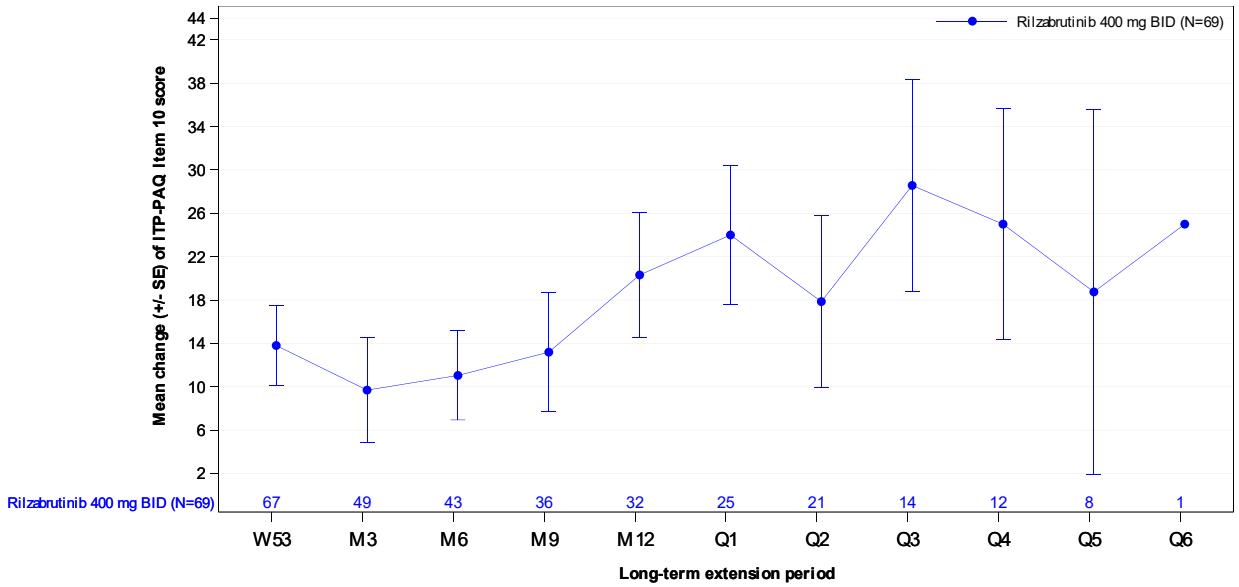
その他の血小板反応に関しては、LTE 期間において 37 名（53.6%）に完全な血小板反応を達成し、TPO-RA を併用投与されていた 19 名中 9 名（47.4%）は血小板数 250,000/μL 超を達成した（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.6 [16.2.6.3.5]）。

血小板反応の持続性は、血小板数が 50,000/μL 以上又は 30,000/μL かつベースラインの 2 倍以上の血小板反応が認められた週の割合によっても裏付けられる。LTE 期間では、持続的な血小板反応が認められた週の割合の平均値（SD）は 75.7（37.83）%であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.6 [16.2.6.3.4]）。

さらに、ITP のレスキュー治療の併用を必要とした被験者は 12 名（17.4%）のみであり、OL 期間のそれぞれで認められた IBLS スコアのベースラインからの変化量の平均値（SE）に基づく出血の減少は、LTE 期間で更に改善傾向が示された（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.6 [16.2.6.3.6]、[16.2.6.3.11]及び[16.2.6.3.13]）。

また、LTE 期間において、ITP-PAQ の項目 10 で測定した physical fatigue スコアの平均値は、初めは LTE 期間移行時と同様のレベルを維持し、その後の LTE 期間の Month 9 以降は LTE 期間のベースラインと比較して改善傾向が示されたが、被験者数が減少していたため解釈には注意が必要である（図 13 及び Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.6 [16.2.6.3.8]）。

図 13 - Plot of mean change (+/− SE) from baseline in ITP-PAQ Item 10 score during the long-term extension treatment period in Study PRN1008-018 - Adult LTE population



LTE: Long-term extension, W:Week, M: Month, Q: Quarter
For ITP-PAQ, score by item ranging from 0 to 100, larger score indicates better quality of life, change of positive value indicates an improvement
PGM=PRODOPS/SAR444671/EFC17093/CSR_02/REPORT/PGM/eff_meanchg_paq_fatg_lte_i_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_meanchg_paq_fatg_lte_i_f_x.rtf (16DEC2024 1:26)

5.2 PRN1008-010 試験　パート A 及び B

PRN1008-010 試験の 2 つのパートの LTE 期間でも効果の持続性が示された。パート A で LTE 期間に移行した 16 名全員が主要評価項目の血小板反応を達成し、LTE 期間の全ての来院時において全体の血小板数の中央値が 50,000/μL 以上であった。これらの 16 名中 12 名は 2021 年 5 月 4 日のデータカットオフ日時点で LTE 期間を進行中であり、中止した 4 名のうちの 1 名の中止理由はレスキュー治療を必要としたためであった。パート B で LTE 期間に移行した 11 名全員が、2023 年 1 月 31 日のデータカットオフ日時点で LTE 期間を進行中であり、9 名は主要評価項目の血小板反応を達成し、LTE 期間の全ての来院時において血小板数の中央値が 50,000/μL 以上であった。

6　総合的な有効性の結論

第 3 相 PRN1008-018 試験は、ITP 患者を対象にリルザブルチニブの有効性及び安全性の実質的なエビデンスを提供する目的でデザインされた。

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、リルザブルチニブの投与は、持続性又は慢性の一次性 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義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）、重要な副次有効性評価項目及び探索的有効性評価項目（OL 期間）は全て達成された。

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 のプラセボに対する統計学的な優越性が示された。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（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 LS 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 LS 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）でプラセボ群（中央値：56.0 日）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（LS 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（LS 平均の対プラセボ群間差:−0.087、p=0.0006）。

PRN1008-018 試験の OL 及び LTE 期間において頑健で一貫したリルザブルチニブの有効性が認められた。2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、DB 期間では持続的な血小板反応を達成しなかった被験者のうち、更に 10 名（11.9%）が OL 期間に持続的な血小板反応を達成し、リルザブルチニブ群では DB 及び OL 期間を通じて持続的な血小板反応を達成したのは合計で 41 名（30.8%）となった。また、プラセボ群では、OL 期間に盲検下でリルザブルチニブ投与に移行した被験者のうち 14 名（21.5%）が持続的な血小板反応を達成した。さらに、DB 期間の持続的な血小板反応を達成した被験者は全 28 週間の OL 期間のほとんどで血小板数の中央値が 100,000/μL 超を維持した。

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。

PRN1008-018 試験の LTE 期間では、2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、69 名がリルザブルチニブ 400 mg BID を中央値で 331.0 日間（範囲：20～910 日）投与されており、DB、OL 期間と同様に全ての来院で血小板数の中央値は 80,000/μL 超を維持した。PRN1008-010 試験パート A の LTE 期間では、2021 年 5 月 4 日のデータカットオフ日時点で、LTE 期間における 16 名の被験者の曝露期間の中央値は 309.0 日（範囲：115～595 日）であった。PRN1008-010 試験パート B の LTE 期間では、2023 年 1 月 31 日のデータカットオフ日時点で、LTE 期間における 11 名の被験者の曝露期間の中央値は 182.0 日（範囲：2～435 日）であった。LTE 期間の血小板反応は、持続性又は慢性 ITP 患者の治療におけるリルザブルチニブの長期的な有効性を裏付ける追加のエビデンスとなった。

上記のように、ITP 患者を対象とした全ての第 1/2 相及び第 3 相臨床試験（DB、OL 及び LTE 期間）を通じ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た。この有効性は、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 改善として示された。これらの結果は、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（DB、OL 及び LTE 期間）の結果は、リルザブルチニブが ITP 患者にとっての効果的な治療選択肢であることを裏付けている。

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. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.

15. 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.
16. 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.
17. Trotter P, Hill QA. Immune thrombocytopenia: improving quality of life and patient outcomes. Patient Relat Outcome Meas. 2018;9:369-84.
18. 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.
19. 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.
20. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). J Clin Med. 2017;6(2):16.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Reis ES, Mastellos DC, Hajishengallis G, Lambris JD. New insights into the immune functions of complement. Nat Rev Immunol. 2019;19(8):503-16.
25. Sideras P, Smith CI. Molecular and cellular aspects of X-linked agammaglobulinemia. Adv Immunol. 1995;59:135-223.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.

30. Cooper N, Ghanima W. Immune thrombocytopenia. N Engl J Med. 2019;381(10):945-55.
31. Kuter DJ. Novel therapies for immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2022;196(6):1311-28.
32. 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.
33. Singh A, Uzun G, Bakchoul T. Primary Immune Thrombocytopenia: Novel Insights into Pathophysiology and Disease Management. J Clin Med. 2021;10(4):789.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Connell NT, Berliner N. Fostamatinib for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. Blood. 2019;133(19):2027-30.

45. 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
46. Audia S, Bonnotte B. Emerging Therapies in Immune Thrombocytopenia. J Clin Med. 2021;10(5):1004.
47. 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.
48. 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.
49. Hill QA, Newland AC. Fatigue in immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2015;170(2):141-9.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. von Hundelshausen P, Siess W. Bleeding by Bruton Tyrosine Kinase-Inhibitors: Dependency on Drug Type and Disease. Cancers (Basel). 2021;13(5):1103.
57. Rozkiewicz D, Hermanowicz JM, Kwiatkowska I, Krupa A, Pawlak D. Bruton’s Tyrosine Kinase Inhibitors (BTKIs): Review of Preclinical Studies and Evaluation of Clinical Trials. Molecules. 2023;28(5):2400.

8 付録

8.1 ITP-PAQ 項目 10 及び IBLS スコアのレスポンダー解析

表 25 - Baseline characteristics for ITP-PAQ item 10 and Average of IBLS score across 11 or 10 anatomical sites in Study PRN1008-018

	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	All (N=202)
ITP-PAQ Item 10			
Number	69	131	200
=100	13 (18.8)	24 (18.3)	37 (18.5)
<=75	56 (81.2)	107 (81.7)	163 (81.5)
Missing	0	2	2
Average of IBLS score across 11 or 10 anatomical sites			
Number	69	133	202
<0.1	26 (37.7)	48 (36.1)	74 (36.6)
>=0.1	43 (62.3)	85 (63.9)	128 (63.4)

ITP-PAQ: ITP Patient Assessment Questionnaire, Item 10: physical fatigue, IBLS: ITP Bleeding Scale.
For ITP-PAQ, score by item ranging from 0 to 100, larger score indicates better quality of life, change of positive value indicates an improvement.
For IBLS, higher score indicates marked bleeding, smaller score indicates better health, IBLS score ranges from 0 to 2, and change of negative value indicates an improvement.
PGM=PRODOPS/SAR444671/EFC17093/CSR_HEVA/REPORT/PGM/dem_itpbat_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_itpbat_i_t_i.rtf (01AUG2025 9:05)

表 26 - Distribution of ITP-PAQ Item 10 score change from baseline to week 13 categories - Subpopulation of patients with ITP-PAQ item 10 =100 at baseline in Study PRN1008-018

Subpopulation of patients with ITP-PAQ item 10 =100 at baseline	Placebo (N=13)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=24)
ITP-PAQ Item 10 score Change from baseline to week 13 (WOCF approach)		
Number	13	22
No change	8 (61.5)	16 (72.7)
Worsening	5 (38.5)	6 (27.3)
Missing	0	2

ITP-PAQ: ITP Patient Assessment Questionnaire, Item 10: physical fatigue, WOCF: worst observation carried forward.
For ITP-PAQ, score by item ranging from 0 to 100, larger score indicates better quality of life, change of positive value indicates an improvement.
Missing score at week 13 has been imputed via worst observation carried forward (WOCF) for participants who were rescued after 8 weeks of double-blind treatment or discontinued study intervention before week 13 due to lack of response or related adverse events.
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/eff_chgcat_wocf_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chgcat_paq10_blcat1_wocf_w13_i_t_i.rtf (05AUG2025 6:29)

表 27 - Distribution of Average of IBLS score across 11 or 10 anatomical sites change from baseline to week 25 categories - Subpopulation of patients with IBLS score across 11 or 10 anatomical sites <0.1 at baseline in Study PRN1008-018

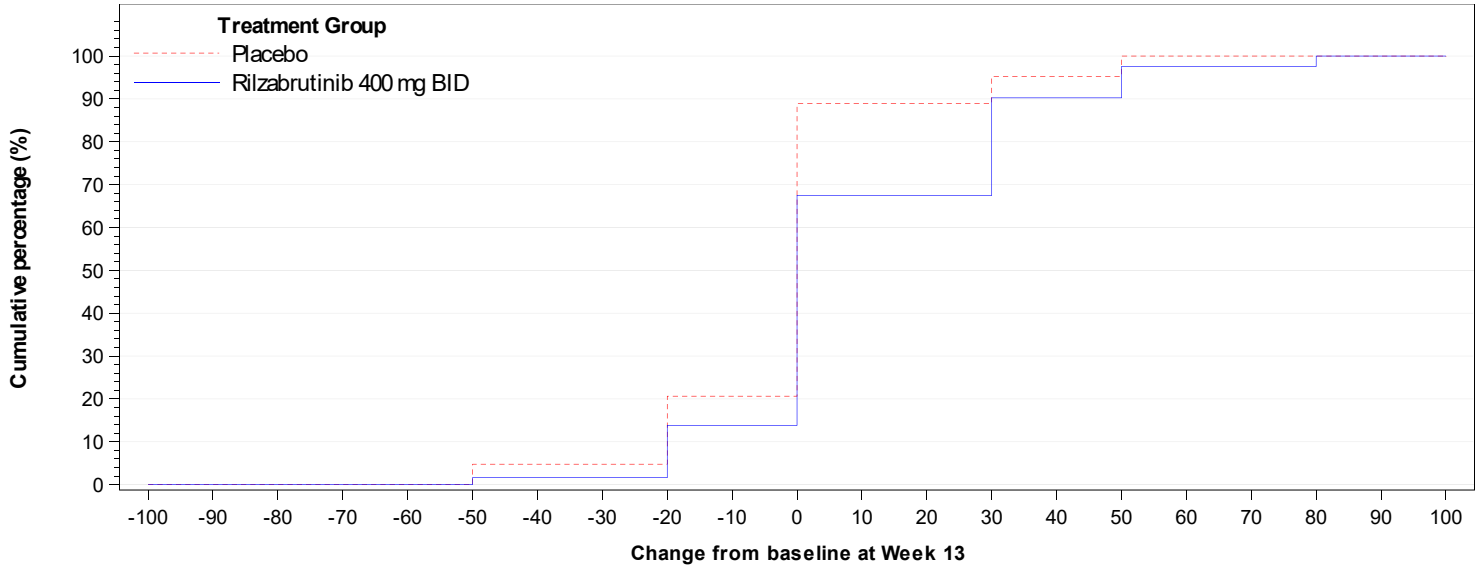
Subpopulation of patients with IBLS score across 11 or 10 anatomical sites <0.1 at baseline	**Placebo (N=26)**	**Rilzabrutinib 400 mg BID (N=48)**
Average of IBLS score across 11 or 10 anatomical sites Change from baseline to week 25 (WOCF approach)		
Number	26	46
Improvement	0	1 (2.2)
No change	13 (50.0)	29 (63.0)
Worsening	13 (50.0)	16 (34.8)
Missing	0	2

IBLS: ITP Bleeding Scale, WOCF: worst observation carried forward.
For IBLS, higher score indicates marked bleeding, smaller score indicates better health, IBLS score ranges from 0 to 2, and change of negative value indicates an improvement.
Missing score at week 25 has been imputed via worst observation carried forward (WOCF) for participants who were rescued after 8 weeks of double-blind treatment or discontinued study intervention before week 25 due to lack of response or related adverse events.
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/eff_chgcat_wocf_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chgcat_ibls_blcat1_wocf_w25_i_t_i.rtf (05AUG2025 6:29)

8.2 ITP-PAQ 項目 10 empirical cumulative distribution function プロット

レスポンダー解析の補足として、Week 13 における ITP-PAQ 項目 10 のベースラインからの変化量の empirical cumulative distribution function（eCDF）プロットを図 14 に示す。レスポンダーの定義の閾値（ITP-PAQ 項目 10 のスコアのベースラインからの変化量が 25）の付近で投与群間に明らかな分離が示された。

図 14 - Cumulative distribution functions of Item 10 of the ITP-PAQ in changes from baseline to Week 13 (WOCF) in Study PRN1008-018 – Adult ITT population



Number of participants

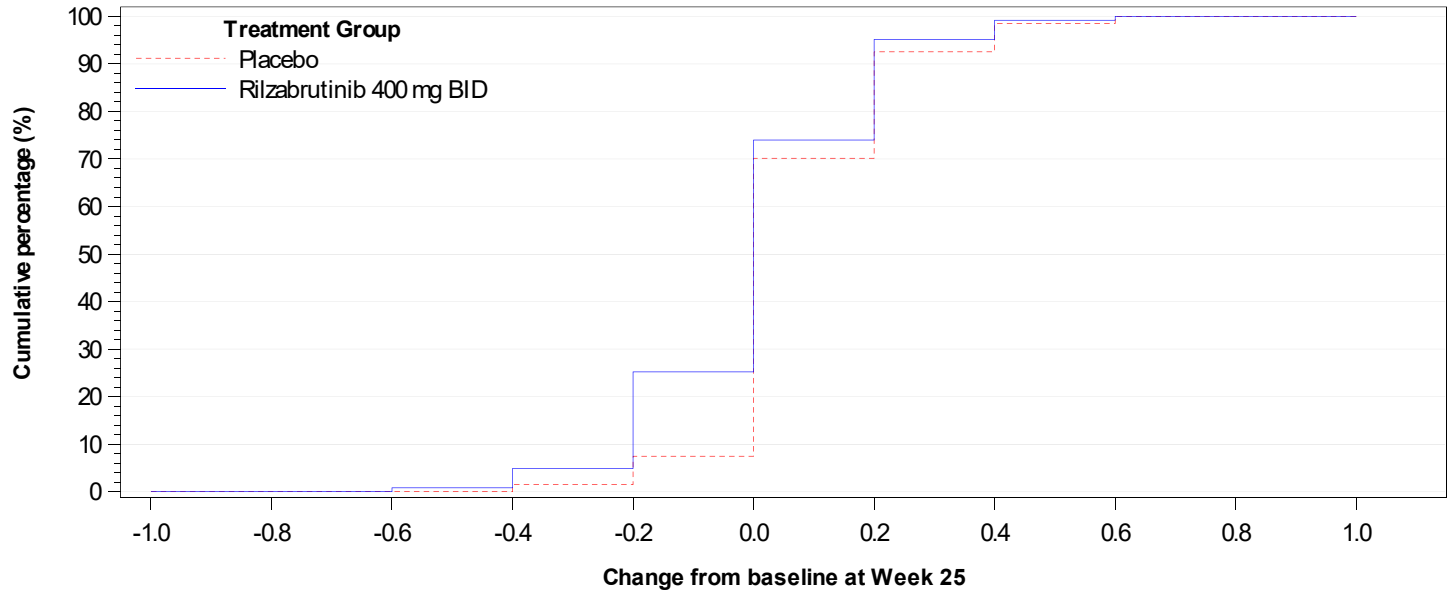
Placebo	0	0	0	0	0	3	3	3	13	13	56	56	56	60	60	63	63	63	63	63	63
Rilzabrutinib 400 mg BID	0	0	0	0	0	2	2	2	17	17	83	83	83	111	111	120	120	120	123	123	123

ITP-PAQ: ITP Patient Assessment Questionnaire, Item 10: physical fatigue, WOCF: worst observation carried forward
For ITP-PAQ, score by item ranging from 0 to 100, larger score indicates better quality of life, change of positive value indicates an improvement
PGM=PRODOPS/SAR444671/EFC17093/CSR_01/REPORT/PGM/eff_chg_paq10_w13_cum_i_f.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_paq10_w13_cum_i_f_x.rtf (14JUN2024 15:59)

8.3　IBLS スコア　empirical cumulative distribution function プロット

レスポンダー解析の補足として、Week 25 における IBLS スコアのベースラインからの変化量の eCDF プロットを図 15 に示す。レスポンダーの定義の閾値（IBLS スコアのベースラインからの変化量が−0.10）の付近で投与群間に明らかな分離が示された。

図 15 - Cumulative distribution functions of IBLS in changes from baseline to Week 25 (WOCF) in Study PRN1008-018 - Adult ITT population



Number of participants

Placebo	0	0	0	1	5	47	62	66	67	67	67
Rilzabrutinib 400 mg BID	0	0	1	6	31	91	117	122	123	123	123

IBLS: ITP Bleeding Scale, WOCF: worst observation carried forward
For IBLS, higher score indicates marked bleeding, smaller score indicates better health, IBLS score ranges from 0 to 2, and change of negative value indicates an improvement
PGM=PRODOPS/SAR444671/EFC17093/CSR_01/REPORT/PGM/eff_chg_ibls_w25_cum_i_f.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_ibls_w25_cum_i_f_x.rtf (14JUN2024 16:00)