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

2.7.4 臨床的安全性の概要（ITP）

Total number of pages: 279

目　　次

2.7.4 臨床的安全性の概要（ITP） **1**

目　　次 **2**

表　目　次 **7**

図　目　次 **10**

略号と用語の定義 **11**

1　　背景及び概観 **13**

1.1　　緒言 13

1.2　　類薬の安全性情報 15

1.3　　非臨床データに関連して安全性上問題となる可能性のある事項 15

2　　医薬品への曝露 **18**

2.1　　総括的安全性評価計画 18

2.1.1　　臨床データの出典 18

2.1.1.1　　臨床試験の概要 18

2.1.1.2　　安全性データの構成 25

2.1.2　　市販後データ 25

2.1.3　　評価方法 26

2.1.3.1　　安全性評価項目及びその定義 26

2.1.3.2　　データ解析の考察 27

2.1.3.3　　曝露状況 28

2.2　　全般的な曝露状況 30

2.2.1　　被験者の内訳 30

2.2.1.1　　免疫性血小板減少症患者 30

2.2.2　　曝露状況 38

2.2.2.1　　免疫性血小板減少症患者 39

2.3　　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 45

2.3.1 人口統計学 45
2.3.1.1 PRN1008-018 試験 45
2.3.1.2 PRN1008-010 試験パート A 45
2.3.1.3 PRN1008-010 試験パート B 46
2.3.1.4 併合安全性解析対象集団（PRN1008-018 試験並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B） 46
2.3.2 既往歴及びベースラインの疾患特性 48
2.3.2.1 PRN1008-018 試験 48
2.3.2.2 PRN1008-010 試験パート A 49
2.3.2.3 PRN1008-010 試験パート B 50
2.3.2.4 併合安全性解析対象集団（PRN1008-018 試験並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B） 51
2.3.3 その他の関連するベースライン特性 56
2.3.3.1 PRN1008-018 試験 56
2.3.3.2 PRN1008-010 試験パート A 58
2.3.3.3 PRN1008-010 試験パート B 59
2.3.3.4 併合安全性解析対象集団（PRN1008-018 試験並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B） 61
2.3.4 ITP レスキュー薬の併用 62
2.3.4.1 PRN1008-018 試験 62
2.3.4.2 PRN1008-010 試験パート A 62
2.3.4.3 PRN1008-010 試験パート B 63

3 有害事象 64

3.1 有害事象の解析 64
3.1.1 有害事象の概要 64
3.1.1.1 免疫性血小板減少症患者における有害事象の概要 64
3.1.2 治験薬投与下で発現した有害事象 75
3.1.2.1 PRN1008-018 試験 75
3.1.2.2 PRN1008-010 試験パート A 76
3.1.2.3 PRN1008-010 試験パート B 76
3.1.2.4 併合安全性解析対象集団（PRN1008-018 試験並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B） 77
3.1.2.5 TEAE の重症度 79
3.1.2.6 治験薬との因果関係が否定できない治験薬投与下で発現した有害事象 88
3.1.3 死亡 90
3.1.3.1 PRN1008-018 試験 90

3.1.3.2 PRN1008-010 試験パート A 91
3.1.3.3 PRN1008-010 試験パート B 91
3.1.3.4 併合安全性解析対象集団（PRN1008-018 試験並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B） 91
3.1.4 重篤な有害事象 92
3.1.4.1 PRN1008-018 試験 92
3.1.4.2 PRN1008-010 試験パート A 93
3.1.4.3 PRN1008-010 試験パート B 93
3.1.4.4 併合安全性解析対象集団（PRN1008-018 試験並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B） 94
3.1.5 その他の臨床的に意義のある有害事象 99
3.1.5.1 治験薬投与中止に至った有害事象 99
3.1.5.2 特に注目すべき有害事象（AESI） 103
3.1.5.3 その他の注目すべき事象 124
3.1.5.4 BTK 阻害剤に関連した事象 148
3.1.5.5 ITP 治療薬との因果関係が否定できない有害事象 159
3.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 159
3.2 個別有害事象の文章による説明 159
4 臨床検査値の評価 160
4.1 血液学的検査 160
4.1.1 臨床的に意義のある可能性のある血液学的異常 160
4.2 血液生化学検査 165
4.2.1 代謝機能 165
4.2.1.1 代謝機能パラメータ及び臨床的に意義のある可能性のある異常 165
4.2.2 肝機能 167
4.2.2.1 PRN1008-018 試験 167
4.2.2.2 PRN1008-010 試験パート A 168
4.2.2.3 PRN1008-010 試験パート B 169
4.2.2.4 併合安全性解析対象集団（PRN1008-018 試験並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B） 170
4.2.3 電解質パラメータ 177
4.2.3.1 電解質パラメータ及び臨床的に意義のある可能性のある異常 177
4.2.4 腎機能パラメータ 178
4.2.4.1 腎機能パラメータ及び臨床的に意義のある可能性のある異常 178

5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 181

5.1 バイタルサイン 181
5.1.1 被験者 181
5.1.1.1 免疫性血小板減少症患者を対象とした試験 181
5.1.2 臨床的に意義のある可能性のある異常 182
5.2 血圧及び起立時の変化 183
5.3 心電図 183
5.3.1 被験者 183
5.3.1.1 PRN1008-018 試験 183
5.3.1.2 PRN1008-010 試験パート A 184
5.3.1.3 PRN1008-010 試験パート B 184
5.3.1.4 併合安全性解析対象集団（PRN1008-018 試験並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B） 185
5.4 その他のパラメータ 187
5.4.1 Cogstate バッテリー評価 187

6 特別な患者集団及び状況下における安全性 188

6.1 内因性及び外因性要因 188
6.1.1 内因性要因のサブグループ解析 188
6.1.1.1 年齢グループ 1 の年齢層別の TEAE 188
6.1.1.2 年齢グループ 2 の年齢層別の TEAE 191
6.1.1.3 年齢別 SAE 192
6.1.1.4 性別の TEAE 193
6.1.1.5 人種別の TEAE 195
6.1.1.6 年齢グループ 1 の年齢層別の治験薬の投与中止に至った TEAE 197
6.1.1.7 年齢グループ 2 の年齢層別の治験薬の投与中止に至った TEAE 197
6.1.2 外因性要因のサブグループ解析 198
6.1.2.1 併用 ITP 薬別の TEAE 198
6.1.2.2 脾臓摘出術の有無別の TEAE 200
6.1.3 バイオマーカー 201
6.1.3.1 免疫グロブリン 201
6.1.3.2 B リンパ球数 202
6.2 薬物相互作用 203

6.3 妊娠及び授乳時の使用 203
6.4 過量投与 204
6.5 薬物乱用 204
6.6 離脱症状及び反跳現象 206
6.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 206
6.8 臨床薬理試験 206
6.8.1 被験者の内訳 206
6.8.2 曝露状況 207
6.8.3 人口統計学 207
6.8.4 臨床薬理試験からの有害事象の概観 208
6.8.5 第 1 相試験における臨床検査の評価 213
6.9 副作用 213
7 市販後データ 214
8 公表文献の安全性データ 214
9 全体的な安全性の結論 215
10 参考文献 219
11 付録 222

表 目 次

表 1 - 臨床的安全性の概要に含まれる ITP に対するリルザブルチニブの申請に係る臨床試験の概要 19
表 2 - Participant disposition in Study PRN1008-018 - Adult screened 30
表 3 - Participant disposition in Study PRN1008-018 - Adult OL population 33
表 4 - Participant disposition by starting dose and overall in Study PRN1008-010 Part A - ITT population. 34
表 5 - Participant disposition in Study PRN1008-010 Part B - All screened 35
表 6 - Participant disposition - Adult safety population 37
表 7 - Extent of exposure to investigational medicinal product - Adult safety population 39
表 8 - Extent of exposure to investigational medicinal product during the 28-week open-label treatment period in Study PRN1008-018 - Adult OL population 40
表 9 - Cumulative exposure to IMP by duration - Adult safety population 42
表 10 - Extent of exposure to investigational medicinal product - Adult safety population 43
表 11 - Demographics and participant characteristics at baseline - Adult safety population 46
表 12 - Disease characteristics at baseline - Adult safety population 54
表 13 - Overview of adverse event profile: Treatment emergent adverse events during the double-blind treatment emergent period in Study PRN1008-018 - Adult safety population 65
表 14 - Overview of adverse event profile: Treatment emergent adverse events during the open-label treatment emergent period in Study PRN1008-018 - Adult OL population 68
表 15 - Overview of adverse events profile: TEAEs by dose level and overall main period in Study PRN1008-010 Part A - Safety population 70
表 16 - Overview of adverse event profile: Treatment-emergent adverse events during main treatment-emergent period in Study PRN1008-010 Part B - Safety population 71
表 17 - Overview of adverse event profile: Treatment emergent adverse events - Adult safety population 72
表 18 - Overview of adverse event profile: Treatment emergent adverse events - Adult safety population 73
表 19 - Number (%) of participants with common TEAEs (preferred term >=5% in any group) by primary SOC and PT - Adult safety population 73
表 20 - Number (%) of participants with Grade ≥3 TEAE(s) by primary SOC and PT - Adult safety population 82
表 21 -Number (%) of participants with Grade >=3 TEAE(s) by primary SOC and PT - Adult safety population 85

表 22 - Number (%) of participants with TEAE(s) leading to death by primary SOC and PT - Adult safety population 92

表 23 - Number (%) of participants with treatment emergent SAE(s) by primary SOC and PT - Adult safety population 95

表 24 - Number (%) of participants with treatment emergent SAE(s) by primary SOC and PT - Adult safety population 97

表 25 - Number (%) of participants with TEAE(s) and related TEAE(s) leading to permanent study intervention discontinuation by primary SOC and PT during the open-label treatment emergent period in Study PRN1008-018 - Adult OL population 100

表 26 - Number (%) of participants with TEAE(s) leading to permanent discontinuation of study intervention by primary SOC and PT - Adult safety population 102

表 27 - Number (%) of participants experiencing treatment-emergent liver function test events (all grades) by PT during the double-blind period in Study PRN1008-018 - Adult safety population 104

表 28 - Number (%) of participants experiencing at least one treatment emergent AESI by PT during the open-label treatment emergent period in Study PRN1008-018 - Adult OL population 105

表 29 - Number (%) of participants with infection of Grade ≥3 by PT during the treatment-emergent period - Adult safety population 113

表 30 - Number (%) of participants with infection of Grade >=3 by PT during the treatment-emergent period - Adult safety population 115

表 31 - Number (%) of participants experiencing at least one treatment emergent AESI by PT - Adult safety population 117

表 32 - Number (%) of participants with infection and related infection of Grade >=2 by primary SOC and PT during the open-label treatment emergent period in Study PRN1008-018 - Adult OL population 118

表 33 - Number (%) of participants experiencing treatment emergent neutropenia, anemia or thromboembolic events by PT - Adult safety population 126

表 34 - Treatment emergent nausea - Adult safety population 133

表 35 - Treatment emergent diarrhea - Adult safety population 136

表 36 - Number (%) of participants with bleeding event of Grade ≥3 by PT during the treatment-emergent period - Adult safety population 152

表 37 - Number (%) of participants with bleeding event of Grade >=3 by PT during the treatment-emergent period - Adult safety population 153

表 38 - Hematology: Red blood cells - Number of participants with abnormality (PCSA) during the treatment-emergent period - Adult safety population 161

表 39 - Hematology: White blood cells - Number of participants with abnormality (PCSA) during the treatment-emergent period - Adult safety population 163

表 40 - Serum Chemistry: Liver function - Number of participants with abnormality (PCSA) during the treatment-emergent period - Adult safety population 173

表 41 - Serum chemistry: Renal function - Number of participants with abnormality (PCSA) during the treatment-emergent period according to baseline PCSA status - Adult safety population 179

表 42 - Electrocardiagram: Number of participants with abnormality (PCSA) during the treatment-emergent period - Adult safety population 186

表 43 - Number (%) of participants with drug abuse related TEAE(s) by PT - Adult safety population 205

表 44 - Disposition of participants in completed clinical pharmacology studies 207

表 45 - Number (%) of participants with TEAE(s) by primary SOC and PT - Adult safety population 222

表 46 - Number (%) of participants with common TEAEs (preferred term ≥5% in any group) by primary SOC and PT - Adult safety population 234

表 47 - Number (%) of participants with TEAE(s) by primary SOC and PT by age group 1 - Adult safety population 235

表 48 - Number (%) of participants with TEAE(s) by primary SOC and PT by age group 2 - Adult safety population 248

表 49 - Number (%) of participants with TEAE(s) by primary SOC and PT by splenectomy status - Adult safety population 267

図 目 次

図 1 - Dot plot of 10 most frequent TEAEs (PTs) with greater % in rilzabrutinib than in placebo in Study PRN1008-018 - ITP placebo-controlled pool 78

図 2 - Dot plot of 10 most frequent TEAEs (PTs) - ITP rilzabrutinib pool 79

図 3 - e-DISH-like Plot during the entire treatment emergent period cumulatively in Study PRN1008-018 - Adult rilzabrutinib safety population 106

図 4 - e-DISH-like plot during the treatment-emergent period in ITP placebo-controlled pool in Study PRN1008-018 - Adult safety population 109

図 5 - e-DISH-like plot during the treatment-emergent period in ITP rilzabrutinib pool - Adult safety population 110

図 6 - Kaplan-Meier plot of time to onset of the initial ALT or AST elevation (>3 x ULN) and total bilirubin elevation (>2 x ULN) during the treatment-emergent period in ITP rilzabrutinib pool - Adult safety population 111

図 7 - e-DISH-like Plot during the treatment-emergent period in ITP rilzabrutinib pool - Adult safety population 112

図 8 - Kaplan-Meier plot of time to first onset of treatment emergent nausea in ITP placebo-controlled pool in Study PRN1008-018 - Adult safety population 138

図 9 - Kaplan-Meier plot of time to first onset of treatment emergent diarrhea in ITP placebo-controlled pool in Study PRN1008-018 - Adult safety population 139

図 10 - Kaplan-Meier plot of time to first onset of treatment emergent nausea in ITP rilzabrutinib pool - Adult safety population 140

図 11 - Kaplan-Meier plot of time to first onset of treatment emergent diarrhea in ITP rilzabrutinib pool - Adult safety population 141

図 12 - Kaplan-Meier plot of time to onset of the initial ALT or AST elevation (>3× ULN) and total bilirubin elevation (>2× ULN) during the treatment-emergent period in ITP placebo-controlled pool in Study PRN1008-018 - Adult safety population 171

図 13 - Kaplan-Meier plot of time to onset of the initial ALT or AST elevation (>3× ULN) and total bilirubin elevation (>2× ULN) during the treatment-emergent period in ITP rilzabrutinib pool - Adult safety population 175

略号と用語の定義

AE:	adverse event／有害事象
AESI:	adverse event of special interest／特に注目すべき有害事象
ALT:	alanine aminotransferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST:	aspartate aminotransferase／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATC:	anatomic therapeutic class／解剖治療化学
BID:	twice daily／1 日 2 回
BTK:	Bruton's tyrosine kinase／ブルトン型チロシンキナーゼ
CD:	cluster of differentiation／分化抗原群
CS:	corticosteroids／コルチコステロイド
CSR:	clinical study report／治験総括報告書
CYP:	cytochrome P450／シトクロム P450
DB:	double blind／二重盲検
EAIR:	exposure-adjusted incidence rate／曝露調整発現率
e-DISH:	evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity／重篤な薬物肝毒性の評価
FC:	film-coated／フィルムコーティング
GLP:	Good Laboratory Practice／医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HLT:	high level term／高位語
IgE:	immunoglobulin E／免疫グロブリン E
IgG:	immunoglobulin G／免疫グロブリン G
IgM:	immunoglobulin M／免疫グロブリン M
IR:	immediate release／即放
iSAF1:	ITP placebo-controlled pool
iSAF2:	ITP rilzabrutinib pool
ISS:	integrated summary of safety／安全性統合解析
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
LLN:	lower limit of normal／基準範囲下限
LTE:	long term extension／長期継続投与
MAD:	multiple ascending dose／用量漸増反復投与
MedDRA:	Medical Dictionary for Regulatory Activities／国際医薬用語集
NCI-CTCAE:	The National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events／米国国立癌研究所の有害事象共通用語規準
NCS:	not clinically significant／臨床的に意義のない
NOAEL:	no observed-adverse-effect level／無毒性量
NOS:	not otherwise specified／詳細不明
OL:	open-label／非盲検

PCSA:	potentially clinically significant abnormality
PK:	pharmacokinetic／薬物動態
PT:	preferred term／基本語
PT-INR:	prothrombin time-international normalized ratio／プロトロンビン時間国際標準比
QD:	once daily／1 日 1 回
QOL:	quality of life／生活の質
QTc:	QT interval corrected for heart rate／心拍数で補正した QT 間隔
QTcF:	QT interval corrected with Fridericia's formula／Fridericia 補正 QT 間隔
SAD:	single ascending dose／用量漸増単回投与
SAE:	serious adverse event／重篤な有害事象
SAP:	statistical analysis plan／統計解析計画書
SD:	standard deviation／標準偏差
SDD:	spray-dried dispersion／噴霧乾燥分散
SMQ:	standardized MedDRA query／MedDRA 標準検索式
SOC:	system organ class／器官別大分類
TEAE:	treatment-emergent adverse event／治験薬投与下で発現した有害事象
TgHRAS:	CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic
TPO-RA:	thrombopoeitin-receptor agonist／トロンボポエチン受容体アゴニスト
ULN:	upper limit of normal／基準範囲上限

1　背景及び概観

1.1　緒言

免疫性血小板減少症（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(1)(2)(3)。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(4)。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(5)(6)。

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(7)(8)。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(1)(7)(9)。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(5)(10)(11)。

ITP の治療目標としては、主に血小板数増加による出血予防に重点が置かれる。新たに ITP と診断された成人患者に対する標準治療は、経口高用量デキサメタゾン又は経口 prednisone／プレドニゾロンなどのコルチコステロイド（CS）であるが、関連する有害事象（AE）が負担となるため、これらの薬剤の長期使用は避けるべきである(12)(13)(14)。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(12)。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(14)(15)(16)(17)(18)(19)(20)(21)(22)(23)(24)。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。

ITP 治療において、持続的な血小板反応を維持し、良好な安全性プロファイルを有する新規かつ安全で有効な経口治療薬は、大きな治療上の利点をもたらすと考えられる。

自己免疫性血球減少症患者におけるブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害の役割を支持する予備的なエビデンスがある(25)(26)。

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(27)(28)(29)。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(27)(30)(31)。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(27)(32)。

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(29)(31)。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(29)(31)(33)。

リルザブルチニブの製剤は経口錠剤であり、臨床試験では 100、300 及び 400 mg の 3 含量の錠剤を使用した。錠剤は、リルザブルチニブ原薬の即放（IR）錠用にデザインされている。リルザブルチニブの臨床開発プログラムでは、50～1,200 mg の用量が被験者に投与され、ITP 患者での用法・用量は、200 mg 1 日 1 回（QD）、400 mg QD、600 mg/day（300 mg 1 日 2 回［BID］）及び 800 mg/day（400 mg BID）であった。PRN1008-018 試験に基づく推奨用法・用量は 400 mg BID である（表 1）。

本 Module では、ITP 患者を対象とした進行中のピボタル試験である第 3 相 PRN1008-018 試験の二重盲検（DB）期間においてリルザブルチニブ 400 mg BID を投与された成人被験者及び PRN1008-010 試験（パート A 及びパート B の主要投与期間）においてリルザブルチニブのいずれかの用量を投与された成人被験者の結果を含めている。この 2 試験において、ITP を有する成人被験者 284 名がいずれかの用量のリルザブルチニブを投与され（表 7）、うち 278 名にはリルザブルチニブ 400 mg BID が投与された（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.5 [16.2.5.1.1.4]、Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.2.5 [16.2.5.1.2]及び Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.5 [16.2.5.1.1]）。

また、PRN1008-018 試験の 2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日での完了した非盲検（OL）期間及び進行中の長期継続投与（LTE）期間のデータより、ITP 患者におけるリルザブルチニブの長期的な安全性及び忍容性を裏付けている。さらに解析の一部として ITP 患者における第 1/2 相 PRN1008-010 試験（パート A 及び B）の完了した主要投与期間及び進行中の LTE 期間のデータも含めた。ITP rilzabrutinib pool における併合データは、2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日に基づく累積曝露データを除き、2024 年 8 月 2 日をデータカットオフ日とした。

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日において、リルザブルチニブはさまざまな適応症を対象とした第 1 相から第 3 相試験までの臨床開発プログラムにおいて、1,100 名を超える健康被験者及び ITP 患者に投与されている。

本 Module で安全性データを提供する試験の一覧を表 1 に示し、2.1.1.1 項に記載した。

1.2 類薬の安全性情報

累積データのレビューに基づき、リルザブルチニブには重要な特定されたリスクはない。臨床開発の現段階で、リルザブルチニブには 3 つの重要な潜在的リスク、すなわち重篤な感染症、肝酵素上昇及びぶどう膜炎が考えられている。重要な潜在的リスクとしてのぶどう膜炎の詳細は、2.1.3.1 項に示した。

リルザブルチニブと同じ治療クラスで承認されている薬剤（BTK 阻害剤）の添付文書（例：米国や欧州の添付文書）を含む公表データのレビューから、この種の薬剤では特定の副作用が発現すると考えられているが、それらは主に B 細胞リンパ腫などのがん領域など ITP とは異なる適応症で発現している。おおむねこれらの標的作用はより古い、選択性の低い BTK 阻害剤に関連したオフターゲット作用に起因している(31)(29)。BTK 阻害剤に関連したその他の事象は、血球減少症、出血及び心房細動であり、リルザブルチニブの開発プログラムにおいて考慮され、プログラム全体を通して評価された。臨床開発プログラムでは、2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点でリルザブルチニブを投与された ITP を有する被験者で、臨床的に意味のある心房細動（又はその他の不整脈）、治験薬との因果関係が否定できない出血性事象又は血球減少症は認められていない。

1.3 非臨床データに関連して安全性上問題となる可能性のある事項

リルザブルチニブの非臨床安全性は、一般毒性、遺伝毒性、がん原性、生殖毒性及びその他の毒性試験で評価した（Module [2.6.6]）。リルザブルチニブの安全性を評価するため、探索的な反復投与試験、並びに医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠したラット及びイヌを用いた単回投与試験及び反復投与試験（ラット：1、3 及び 6 か月、イヌ：1、3 及び 9 か月）で毒性を評価した。リルザブルチニブによる遺伝毒性の可能性は、GLP 適用の S9 の存在下及び非存在下で実施した、菌株を用いる in vitro 復帰突然変異試験（Ames 試験）及びヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験、並びに GLP 適用の in vivo ラット骨髄小核試験で評価した。リルザブルチニブによるがん原性の可能性は、GLP 適用の CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic（TgHRAS）マウスを用いた 6 か月間試験及び GLP 適用のラットを用いた 2 年間試験で評価した。リルザブルチニブによる生殖及び発生への影響は、雌雄ラットを用いた GLP 適用の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた GLP 適用の胚・胎児発生に関する試験、並びにラットを用いた GLP 適用の出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験で評価した。詳細は Module 2.6.6 に示した。

Wistar Han ラットを用いた 3 か月間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験でリルザブルチニブによる毒性を評価した。この試験の投与量は、0、50、150 又は 500 mg/kg/day の強制経口投与であった。病理組織学的検査では、500 mg/kg/day で副腎（空胞化）、肝臓（肝細胞肥大）、胸腺（リンパ

球減少）及び肺（肺胞マクロファージ増加、粘液増加、気管支粘膜乳頭状過形成）に可逆的な変化が認められた。本試験の無毒性量（NOAEL）は 150 mg/kg/day と判断された。

Wistar Han ラットを用いた 6 か月間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験でリルザブルチニブによる毒性を評価した。この試験の投与量は、0、15、50、150 又は 300 mg/kg/day の強制経口投与であった。雄では 300 mg/kg/day、雌では 150 mg/kg/day 以上で死亡が観察された。病理組織学的検査では、脳（髄膜の混合細胞性炎症、血管周囲混合細胞性炎症、神経網に及ぶ好中球性炎症）、腺胃（腺胃筋層の急性出血）、非腺胃（出血）、食道（出血）、十二指腸（出血）及び肝臓（肝細胞肥大）に可逆的な所見が認められた。高用量での死亡及び脳の病理組織学的所見から、NOAEL は雄では 150 mg/kg/day 及び雌では 50 mg/kg/day と判断された。

ビーグル犬を用いた 9 か月間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験でリルザブルチニブによる毒性を評価した。この試験の投与量は、0、15、30 又は 50 mg/kg/day の経口投与であった。病理組織学的検査では、胃（粘膜萎縮を伴った上皮内リンパ球増加、可逆的）及び肝臓（クッパー細胞色素増加：非可逆的、クッパー細胞肥大：可逆的）に所見が認められた。本試験の NOAEL は 30 mg/kg/day と判断された。

遺伝毒性試験では、リルザブルチニブは変異原性、染色体構造異常誘発性及び数的異常誘発性を示さなかった。

ラット及び TgHRAS マウスを用いてリルザブルチニブによるがん原性を評価した。TgHRAS マウスを用いた 6 か月間経口投与がん原性試験では、TgHRAS ヘミ接合マウスにリルザブルチニブを 0、30、100 及び 300 mg/kg/day の用量で強制経口投与した。リルザブルチニブに関連した生存率及び新生物発現率への影響は認められなかった。腫瘍性及び非腫瘍性の所見に関する NOAEL は 300 mg/kg/day と判断された。ラットを用いた 2 年間経口投与がん原性試験では、雄には 0、10、30 又は 100 mg/kg/day、雌には 0、5、15 又は 50 mg/kg/day の用量で強制経口投与した。リルザブルチニブに関連した生存率への影響は認められなかった。リルザブルチニブ関連の甲状腺腫瘍（濾胞細胞腺腫／癌）、及び膵臓腫瘍（膵島細胞腺腫）が 100 mg/kg/day の雄に認められた。利用可能な毒性学的及び文献データの評価に基づき、雄ラットにおける甲状腺腫瘍誘導は、肝臓での第 II 相薬物代謝酵素のウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素による甲状腺ホルモン秩序の障害に一致するものであり、その結果として、甲状腺刺激ホルモン増加によりラット甲状腺濾胞細胞が慢性的に刺激されることで、過形成（前腫瘍性変化）及び最終的には濾胞腫瘍形成に至ると結論された。これはラットにおける非遺伝毒性的発がんメカニズムであり、ヒトへの関連性はないと考えられる(34)(35)。膵島細胞腺腫はラットで一般的にみられる加齢性の腫瘍であり、雌に比べて雄ラットでより多くみられる（Module 2.6.6 [9.3 項]）。その結果、雄では 30 mg/kg/day 以下、雌では 50 mg/kg/day 以下の用量で、リルザブルチニブは発がん性を示さないと結論付けられた。

ラット及びウサギを用いて生殖及び発生毒性を評価した。ラットでは、受胎能及び生殖能にリルザブルチニブによる影響は認められなかった。雄では交尾能、交尾率、生殖器官重量又は精子パラメータにリルザブルチニブによる影響は認められず、雌では性周期、妊娠率、受胎率又は卵巣及び子宮パ

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。受胎能及び初期胚発生に関する NOAEL は 300 mg/kg/day であった。ラットを用いた探索的な胚・胎児発生に関する用量設定試験において、500 mg/kg/day で着床後胚胎児死亡率及び早期吸収率上昇、並びに胎児体重減少が認められた。胎児の外表、内臓及び骨格の変化が、500 mg/kg/day で認められた。150 mg/kg/day 以下では奇形は認められなかった。ウサギを用いた探索的な胚・胎児発生に関する用量設定試験では、観察された母動物毒性に関連する可能性がある軽度の早期吸収率上昇が 150 mg/kg/day で認められた。胎児内臓異常が 50 mg/kg/day 以上（心血管系）及び 150 mg/kg/day（腎臓）以上で認められたが、用量依存的な発現率上昇はみられなかったことから、被験物質との関連性は不明確と考えられた。ラット及びウサギを用いた最終的な胚・胎児発生に関する試験では、リルザブルチニブに関連する胎児発生の変化、並びに胎児の外表、内臓及び骨格の形態変化は認められなかった。ラット及びウサギでの胚・胎児発生に関する NOAEL は、ラットでは 300 mg/kg/day 及びウサギでは 100 mg/kg/day と判断された。ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、母動物（F_0）に 0、50、150 又は 300 mg/kg/day を妊娠 6 日目から分娩後 20 日目まで経口投与した。この試験の条件では、母動物（F_0）の全身毒性に関する NOAEL は、体重及び摂餌量の変化から 50 mg/kg/day と判断された。F_1 新生児／発生毒性に関する NOAEL は、一般状態及び体重の変化から 150 mg/kg/day と判断された。F_1 親動物の全身毒性、F_1 生殖毒性及び F_2 胚毒性に関する NOAEL は検討した最高用量の 300 mg/kg/day と判断された。

2　医薬品への曝露

2.1　総括的安全性評価計画

2.1.1 臨床データの出典

2.1.1.1 臨床試験の概要

申請時点で、ITP を適応とするリルザブルチニブの臨床開発プログラムは、以下に記載した試験で構成されている。

2.1.1.1.1 免疫性血小板減少症患者を対象とした試験

ITP 患者を対象とした 2 試験が実施された。1 つはピボタル試験の第 3 相 PRN1008-018（EFC17093）試験であり、24 週間のプラセボ対照 DB 期間、OL 期間、LTE 期間から構成された。もう 1 つは第 1/2 相 PRN1008-010（DFI17124）試験であり、パート A 及び B（1 つの治験実施計画書を共有する 2 つの独立した試験パートで、被験者の重複は無し）並びに LTE 期間で構成された（表 1）。

表 1 - 臨床的安全性の概要に含まれる ITP に対するリルザブルチニブの申請に係る臨床試験の概要

治験番号／開発相 剤形／ データカットオフ時点（2024 年 10 月 15 日）での試験の状況	治験デザイン	対象／被験者数	主要目的	用量
ITP 患者を対象とした試験				
PRN1008-018 （EFC17093） （第 3 相） IR 錠 24 週間 DB 期間（成人）：完了、 24 週間 DB 期間（小児）：進行中、 OL 期間（成人）：完了、 OL 期間（小児）：進行中、 LTE 期間：進行中	持続性又は慢性の ITP を有する成人及び青年患者を対象としたリルザブルチニブ経口投与の有効性及び安全性を評価する非盲検継続投与を伴う、第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験 被験者はランダム化後最長 24 週間の DB 期間を開始し、その後全ての被験者がリルザブルチニブの投与を受ける 28 週間の OL 期間が続いた。また、リルザブルチニブの臨床的な血小板反応の持続性をさらに評価し、長期安全性データを収集するために 4 週間の安全性追跡調査又は LTE 期間に移行した。	ITP 患者 成人：202 名（リルザブルチニブ：133 名、プラセボ：69 名） （日本人被験者：リルザブルチニブ：8 名、プラセボ：1 名） 小児：30 名予定（注：21 名の小児被験者を既に組み入れた）	持続性又は慢性の ITP 患者を対象に、24 週間の DB 期間のうち最後の 12 週間におけるレスキュー治療未実施での血小板反応の持続性に基づき、プラセボと比較したリルザブルチニブの有効性を実証する。	400 mg 又はプラセボを 1 日 2 回

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

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

治験番号／開発相 剤形／ データカットオフ時点（2024 年 10 月 15 日）での試験の状況	治験デザイン	対象／被験者数	主要目的	用量
PRN1008-014 （PKM17291） （第 1 相） IR 錠 完了	健康被験者を対象としたリトナビルがリルザブルチニブの薬物動態に及ぼす影響、並びにプラセボ及びモキシフロキサシンとの比較によりリルザブルチニブが QTc 間隔に及ぼす影響を評価する 2 パート試験	健康被験者 パート A：12 名 パート B： 39 名（うち 37 名：少なくとも 1 回治験薬投与）	健康被験者を対象にリトナビルがリルザブルチニブの PK に及ぼす影響を評価する。 リルザブルチニブが QTc に及ぼす影響をプラセボ及びモキシフロキサシンと比較評価する。	パート A：100 mg、1,200 mg 単回投与 パート B：400 mg 単回投与
PRN1008-015 （POP17292） （第 1 相） パート 1：注射剤／IR 錠、パート 2：液剤 完了	健康男性被験者を対象とした[^{14}C]-リルザブルチニブの吸収、代謝、排泄及び絶対的バイオアベイラビリティを検討する 2 パートの第 1 相、非盲検試験	健康被験者 パート 1：8 名 パート 2a：7 名 パート 2b：3 名	パート 1：リルザブルチニブの絶対的経口バイオアベイラビリティ及び[^{14}C]-リルザブルチニブを静脈内投与したときの PK を評価する。 パート 2：[^{14}C]-リルザブルチニブを単回経口投与したときのマスバランス回収、PK 及び総放射能を評価し、排泄経路及び排泄率を決定する。	パート 1：400 mg 単回経口投与、及び [^{14}C]-リルザブルチニブのマイクロトレーサー（2 mL 中に約 100 µg を含む）を静脈内投与 パート 2： 100 mL に[^{14}C]-リルザブルチニブを約 300 mg 含む溶液を単回経口投与
PRN1008-020 （POP17091） （第 1 相） IR 錠 完了	軽度及び中等度の肝機能障害がリルザブルチニブ単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価する非盲検、第 1 相試験	肝機能障害を有する被験者 Child-Pugh A：8 名 Child-Pugh B：8 名 マッチングする対照被験者：13 名	軽度及び中等度の肝機能障害を有する成人被験者、並びに正常な肝機能を有する被験者におけるリルザブルチニブの PK を比較する。 肝機能障害を有する被験者におけるリルザブルチニブの安全性及び忍容性を評価する。	400 mg 単回投与

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

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

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

2.1.1.2 安全性データの構成

本 Module では、ピボタル試験である PRN1008-018 試験の 2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日での完了した DB 期間におけるリルザブルチニブ群とプラセボ群を比較した安全性の結果、並びに 2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日での完了した OL 期間と進行中の LTE 期間のデータに基づく ITP 患者におけるリルザブルチニブの長期的な安全性及び忍容性に関する追加的なエビデンスを提示する。さらに解析の一部として、2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日の ITP 患者における第 1/2 相 PRN1008-010 試験（パート A 及び B）の完了した主要投与期間及び進行中の LTE 期間のデータも含めた。

成人の ITP 患者を対象とした試験の安全性の併合データは以下のとおりである。

- ITP placebo-controlled pool：2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日における PRN1008-018 試験の DB 期間のデータが含まれる。
- ITP rilzabrutinib pool：PRN1008-018 試験（全投与期間）及び PRN1008-010 試験（パート A 及び B の主要投与期間並びに LTE 期間）から得られた併合解析に基づいている。2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日（米国規制当局への 120 日安全性更新報告に使用）までのリルザブルチニブのいずれかの用法・用量で投与を受けた成人被験者 284 名のデータが含まれている。そのうち 278 名は 400 mg BID を投与された被験者である。ただし、累積曝露データについては、2024 年 10 月 15 日をデータカットオフ日とした。

また、本 Module には以下の臨床薬理試験の結果を含む。

リルザブルチニブの単回投与試験の被験者：

- 完了した第 1 相試験（PRN1008-002 試験、PRN1008-004 試験、PRN1008-006 試験、PRN1008-008 試験、PRN1008-011 試験、PRN1008-014 試験、PRN1008-015 試験、PRN1008-020 試験、PRN1008-022 試験、PRN1008-024 試験及び PRN1008-025 試験）の健康成人被験者。

リルザブルチニブの反復投与試験の被験者：

- 完了した第 1 相試験（PRN1008-001 試験［パート A 及びパート B］並びに PRN1008-023 試験）の健康成人被験者。

2.1.2 市販後データ

2025 年 5 月時点ではリルザブルチニブはいかなる適応症についても、いずれの国の規制当局からも承認されていない。そのため市販後データは得られていない。

2.1.3 評価方法

2.1.3.1 安全性評価項目及びその定義

治験薬の安全性は、AE／治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及び選択したバイオマーカーの評価に基づいて評価された。重篤な有害事象（SAE）を含む AE の種類、発現割合、重症度、因果関係及び治験薬の投与中止に至った AE を要約した。

PRN1008-018試験のDB期間のデータは、併合したデータセットの1つ（すなわち、ITP placebo-controlled pool）と同一であるため、全般的に ITP placebo-controlled pool のデータとして示している。

有害事象

AE とは、治験薬や医薬品を投与された被験者に生じるあらゆる好ましくない医療上のできごとであり、当該医薬品との因果関係の有無は問わない。

重篤な有害事象

SAE とは、投与量に関わらず、以下のいずれかに該当する好ましくない医療上のできごとである。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常・先天欠損を来すもの
- 医学的に重要な事象

特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象（AESI）（PRN1008-018 試験でのみ定義）には、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準範囲上限（ULN）の 3 倍超、感染症（Grade 4 又は 5 の感染症、Grade 2 以上の感染症及び Grade 3 以上の感染症）、並びに安全性統合解析（ISS）の統計解析計画書（SAP）で定義した妊娠及び症候性の過量投与を含めた（Module 5.3.5.3 ISS SAP [Table 11]）。

その他の注目すべき有害事象

その他の注目すべき AE として、血栓塞栓性事象、消化器系事象（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Section 5.2.2.8]及び Module 5.3.5.3 ISS SAP Table 11）、並びにぶどう膜炎（Module 5.3.5.3 ISS SAP Table 11）を評価した。

その他の BTK 阻害剤に関連した事象

その他の BTK 阻害剤に関連した AE として、血球減少症（好中球減少症及び貧血）、出血（出血性事象）、心房細動／不整脈を評価した。また、その他の BTK 阻害剤に関連した事象として、血液学的悪性疾患及び非血液学的悪性疾患などの悪性疾患が報告されているため、これらも評価した（Module 5.3.5.3 ISS SAP [Table 11]）。

ITP においては、血球減少症は貧血及び好中球減少症と定義した。血小板減少症は評価対象の基礎疾患（ITP）の一部であることから、血小板減少症は AESI に含めなかった。

なお、重篤な感染症、ぶどう膜炎、肝酵素上昇はリルザブルチニブの重要な潜在的リスクと考えられている。

2.1.3.2 データ解析の考察

2.1.3.2.1 統合解析

本 Module の統合解析用データには、ITP を有する被験者を組み入れた試験（PRN1008-018 試験［成人のみ］及び PRN1008-010 試験）が含まれている。

成人を対象とした PRN1008-018 試験及び PRN1008-010 試験では、臨床的な安全性評価が実施されており、これらの試験は統合臨床安全性データベースに含まれている。

本承認申請資料には、リルザブルチニブを投与された合計 310 名の被験者を対象とした第 1 相試験が 13 試験含まれる（Module 2.7.2 [1.2.1 項]）。第 1 相試験は、適切な用法・用量を投与された被験者が限られていること、投与期間が短いこと、また、対象集団が異なること（すなわち、健康被験者及び肝機能障害を有する被験者）から、他の試験と併合していない。第 1 相試験の TEAE の概要は、6.8.4 項に示した。完了した第 1 相試験の結果は、Module 5 の関連する各治験総括報告書（CSR）に示した。

解析対象集団

各試験での定義に合わせ、以下の解析対象集団を定義した。

- ランダム化／組入れ対象集団：スクリーニングされた集団のうち、投与の有無にかかわらず、双方向自動応答技術により投与群（PRN1008-010 試験）又はランダム化投与群（PRN1008-018 試験）に割り付けられた全ての被験者。
- 安全性解析対象集団：ランダム化／組入れ対象集団のうち、投与された用量にかかわらず、治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者。
    - 非対照試験の主要投与期間及びプラセボ対照試験の DB 期間では、被験者は実際に投与された治験薬に従って解析された。
    - 全投与期間（非対照試験の主要投与期間と LTE 期間、プラセボ対照試験の DB 期間、OL 期間又は LTE 期間）では、実薬を 1 回以上投与された場合、被験者は実薬群（すなわち、リルザブルチニブ群）に含まれた。

詳細は、Module 5.3.5.3 ISS SAP [Section 4]及び ISS Appendix 1 [1.2]に示した。

統合解析及び安全性データの解析では、2 種類の併合データを定義した（Module 5.3.5.3 ISS SAP [Table 4]）。

- ITP placebo-controlled pool（iSAF1）：PRN1008-018 試験のプラセボ対照の DB 期間において、リルザブルチニブ又はプラセボを投与された成人被験者（リルザブルチニブ 400 mg BID 群：133 名、プラセボ群：69 名）
- ITP rilzabrutinib pool（iSAF2）：PRN1008-018 試験及び PRN1008-010 試験において、全投与期間（主要投与期間、DB 期間、OL 期間及び LTE 期間を含む）でいずれかの用量でリルザブルチニブを投与された全ての成人被験者（284 名）

一般的な統計学的アプローチ

個々の試験の統計解析の具体的な詳細は、個々の治験実施計画書／SAP に示した。特に断りのない限り、全ての解析は安全性解析対象集団における実際に投与された投与群別に示されている。

本 Module の併合データの統計解析の具体的な詳細は、ISS SAP に示した（Module 5.3.5.3 ISS SAP [Section 5]、ISS Appendix 1 [1.2]）。一般に、連続データは、得られた観察数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、第 1 四分位数（Q1）、第 3 四分位数（Q3）、最小値、最大値を用いて要約した。カテゴリデータ及び順序データは、被験者数とパーセンテージを用いて要約した。

曝露調整発現率（EAIR）は、ある事象を発現した被験者数を、初回発現までの総人年で除することにより算出された（詳細は Module 5.3.5.3 ISS SAP [Section 5.2.2]に記載した）。EAIR は、治験薬を 1 年間投与された被験者 100 名当たりの特定の AE を 1 件以上発現した被験者の予想数である。

全ての要約及び統計解析は、バージョン 9.4 以降の SAS を用いて作成した。

2.1.3.3 曝露状況

2.1.3.3.1 併合集団

ランダム化／組入れ、完了、継続中及び中止の各カテゴリにおける被験者の総数を、主な中止理由（該当する場合）を含めて記載した（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 1 [1.1]）。被験者の内訳は、2.2.1.1.4 項に記載した。

曝露状況

曝露状況は、記述統計量を用いて以下のように要約した：1) 治験薬の曝露期間、2) 治験薬の累積曝露（人年で表示）。

治験薬曝露期間（又は投与期間）は以下のように定義した。

- iSAF1 併合データの場合、予定外の断続的な投与中断の有無にかかわらず、DB 期間における治験薬の最終投与日−DB 期間の治験薬の初回投与日+1 日とする。

- iSAF2 併合データの場合、予定外の断続的な投与中断の有無にかかわらず、全投与期間におけるリルザブルチニブの最終投与日−リルザブルチニブの初回投与日+1 日とする。

曝露期間は、ISS SAP（Module 5.3.5.3 ISS SAP [Section 5.2.1]）に記載されているように、期間及び累積期間を用いて要約した。

また、累積曝露（人年）も示した。これは、治験薬の投与を受けた全被験者の治験薬の曝露期間の合計であり、以下の内因性要因別に累積曝露を要約した。

- 性別（男性、女性）
- 人種（白人、アジア人、その他）
- 年齢グループ（65 歳未満、65 歳以上）

人口統計学的及びベースライン特性

人口統計学的な変数には、年齢、年齢層（65 歳未満又は 65 歳以上、及び／又は 65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上 85 歳未満、又は 85 歳以上）、性別（男性又は女性）、人種（白人、黒人若しくはアフリカ系アメリカ人、アジア人、アメリカ・インディアン若しくはアラスカ出身者、ネイティブ・ハワイアン若しくはその他の太平洋諸島出身者、又はその他）、民族（ヒスパニック又はラテン系、ヒスパニック又はラテン系以外）、スクリーニング時の体重、スクリーニング時の体格指数、及び地理的地域が含まれた。ベースラインの疾患特性には、ITP 診断からの時間、ベースラインの血小板数（スクリーニングでの条件を満たす 2 回の血小板数と Day 1 の血小板数）、ベースラインの血小板数のカテゴリ（15,000/μL 未満、15,000/μL 以上）及び脾臓摘出術（有り、無し）が含まれた。前治療薬及び併用薬は、ISS SAP（Module 5.3.5.3 ISS SAP [Section 6.3]）に記載されているように示した。

安全性評価

AE（SAE 及び AESI を含む）は被験者が同意書に署名した時点から治験実施計画書で定義した治験終了時まで記録した。

一部の CSR の AE の要約表は、以前のバージョンの国際医薬用語集（MedDRA）に基づいていたが、統合安全性データベースでは、MedDRA バージョン 26.1 を用いて事象名を再コーディングした（Module 5.3.5.3 ISS SAP Section 6.3）。

AE 報告の主な焦点は TEAE、すなわち治験薬投与期間に発現、悪化又は重篤化した AE である（Module 5.3.5.3 ISS SAP [Section 5.2.2]）。

内因性要因は、ISS SAP（Module 5.3.5.3 ISS SAP [Table 8]）に記載されているように、TEAE、治験薬投与下の SAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、感染症（Grade 3 以上）、及び消化器系事象について考慮された。ITP 治療薬（TPO-RA 及び CS）の併用及び脾臓摘出術の有無については、6.1 項に記載されているように、本 Module の目的から外因性要因とみなした。

臨床検査の変数（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、免疫グロブリン値、T リンパ球／B リンパ球／ナチュラルキラー細胞）、バイタルサイン及び心電図変数は、ISS SAP（Module 5.3.5.3 ISS SAP [Table 12]）に従って解析した。

2.2 全般的な曝露状況

2.2.1 被験者の内訳

2.2.1.1 免疫性血小板減少症患者

2.2.1.1.1 PRN1008-018 試験

二重盲検期間

2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日時点で、合計 393 名の成人がスクリーニングされ、202 名がランダム化された。202 名全員が 24 週間の DB 期間に治験薬の投与を受け、そのうち 133 名にリルザブルチニブ 400 mg BID が、69 名にプラセボが投与された（表 2）。リルザブルチニブ群（121 名［91.0%］）及びプラセボ群（66 名［95.7%］）のほとんどの被験者が DB 期間の最初の 12 週間を完了した。24 週間の DB 期間を完了した被験者の割合は、リルザブルチニブ群（62 名［46.6%］）の方がプラセボ（10 名［14.5%］）群と比較して高かった。

DB 期間の中止理由で最も多かったのは有効性の欠如であり、リルザブルチニブ群（55 名［41.4%］）の方がプラセボ群（55 名［79.7%］）と比較して少なかった（表 2）。

Week 13 までに治験薬の投与を中止した被験者は、リルザブルチニブ群では 67 名（50.4%）、プラセボ群では 59 名（85.5%）であった。中止理由で最も多かったのは、治験実施計画書に従った有効性の欠如であった（リルザブルチニブ群：54 名［40.6%］、プラセボ群：55 名［79.7%］）（表 2 及び Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.1 [16.2.1.1]）。

表 2 - Participant disposition in Study PRN1008-018 - Adult screened

n (%)	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	All screened (N=393)
All screened			393
Screened but not randomized			191
Exposed and not randomized			0
Randomized	69 (100)	133 (100)	202 (100)
Randomized and not exposed	0	0	0
Randomized and exposed	69 (100)	133 (100)	202 (100)

n (%)	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	All screened (N=393)
Entered the 24-week double-blind period	69 (100)	133 (100)	202 (100)
Completed the 24-week double-blind period	10 (14.5)	62 (46.6)	72 (35.6)
Discontinued the 24-week double-blind period	59 (85.5)	71 (53.4)	130 (64.4)
Reason for discontinuation			
Subject decision	2 (2.9)	7 (5.3)	9 (4.5)
Adverse event	0	8 (6.0)	8 (4.0)
Subject is noncompliant to study requirements	1 (1.4)	0	1 (0.5)
Subject did not meet eligibility requirements	0	0	0
Pregnancy	0	0	0
Subject lost to follow-up	0	0	0
Lack of response	55 (79.7)	55 (41.4)	110 (54.5)
Sponsor discretion	1 (1.4)	0	1 (0.5)
Other	0	1 (0.8)	1 (0.5)
Completed the 12-week double-blind period	66 (95.7)	121 (91.0)	187 (92.6)
Discontinued at Week 13 or earlier[a]	59 (85.5)	67 (50.4)	126 (62.4)
Reason for discontinuation			
Subject decision	2 (2.9)	5 (3.8)	7 (3.5)
Adverse event	0	7 (5.3)	7 (3.5)
Subject is noncompliant to study requirements	1 (1.4)	0	1 (0.5)
Subject did not meet eligibility requirements	0	0	0
Pregnancy	0	0	0
Subject lost to follow-up	0	0	0
Lack of response	55 (79.7)	54 (40.6)	109 (54.0)
Sponsor discretion	1 (1.4)	0	1 (0.5)
Other	0	1 (0.8)	1 (0.5)
Entered the 28-week open-label period	65 (94.2)	115 (86.5)	180 (89.1)
Completed the 24-week double-blind period	10 (14.5)	60 (45.1)	70 (34.7)
Discontinued the 24-week double-blind period	55 (79.7)	55 (41.4)	110 (54.5)
On-going	5 (7.2)	20 (15.0)	25 (12.4)
Completed the 28-week open-label period	36 (52.2)	55 (41.4)	91 (45.0)
Discontinued the 28-week open-label period	24 (34.8)	40 (30.1)	64 (31.7)
Reason for discontinuation			
Subject decision	7 (10.1)	13 (9.8)	20 (9.9)
Adverse event	3 (4.3)	3 (2.3)	6 (3.0)
Subject is noncompliant to study requirements	0	0	0
Subject did not meet eligibility requirements	0	0	0
Pregnancy	0	0	0
Subject lost to follow-up	0	1 (0.8)	1 (0.5)
Lack of response	13 (18.8)	20 (15.0)	33 (16.3)
Sponsor discretion	0	0	0
Other	1 (1.4)	3 (2.3)	4 (2.0)
Entered long-term extension period	17 (24.6)	33 (24.8)	50 (24.8)
On-going	17 (24.6)	28 (21.1)	45 (22.3)
Completed LTE period	0	1 (0.8)	1 (0.5)
Discontinued the LTE period	0	4 (3.0)	4 (2.0)

n (%)	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	All screened (N=393)
Reason for discontinuation			
Subject decision	0	1 (0.8)	1 (0.5)
Adverse event	0	0	0
Subject is noncompliant to study requirements	0	0	0
Subject did not meet eligibility requirements	0	0	0
Pregnancy	0	1 (0.8)	1 (0.5)
Subject lost to follow-up	0	0	0
Lack of response	0	1 (0.8)	1 (0.5)
Sponsor discretion	0	0	0
Other	0	1 (0.8)	1 (0.5)
Status at last contact	69 (100)	133 (100)	202 (100)
Alive	69 (100)	132 (99.2)	201 (99.5)
Dead	0	1 (0.8)	1 (0.5)

Abbreviations: BID = twice daily; eCRF = electronic case report form; ITT = intent to treat; LTE = long term extension
Percentages are calculated using the number of adult randomized participants (i.e., adult ITT population) as denominator

a Derived based on scheduled visits and early withdrawal visits recorded in eCRF, including participants who had no scheduled visits beyond Week 13 where Week 13 could be recorded as a Week 25 visit per protocol or an early withdrawal visit regardless of visit window

PGM=PRODOPS/SAR444671/EFC17093/CSR_01/REPORT/PGM/dis_dispo_a_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_a_t_i.rtf (14JUN2024 16:06)

非盲検及び長期継続投与期間

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、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 期間に 115 名がリルザブルチニブ 400 mg BID を、65 名がプラセボを投与された）。リルザブルチニブ群からの 115 名のうち、60 名（52.2%）が全 24 週間の DB 期間を完了し OL 期間に移行し、55 名（47.8%）が DB 期間を中止し OL 期間に移行した（55 名全員があらかじめ定義された反応閾値基準に基づく有効性の欠如による中止した：54 名が Week 13 までに中止、1 名が Week 14 以降に中止）。OL 期間に移行したプラセボ群の 65 名のうち、55 名（79.7%）は有効性の欠如のために Week 13 までに DB 期間を中止した後に OL 期間に移行したが、10 名（15.4%）は全 24 週間の DB 期間のプラセボの投与を完了した後に OL 期間に移行した（表 2 及び表 3）。

OL 期間に移行した 180 名のうち、115 名（63.9%）が 28 週間の OL 期間を完了し、65 名（36.1%）が OL 期間を中止した。比較的多かった中止理由（いずれかの投与群で 5%以上）は、あらかじめ定義された反応閾値基準に基づく有効性の欠如（リルザブルチニブ群：20 名［17.4%］、プラセボ群：13 名［20.0%］）及び被験者の意思（リルザブルチニブ群：14 名［12.2%］、プラセボ群：7 名［10.8%］）であった。

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、69 名（38.3%）が LTE 期間に移行した。そのうち 1 名（0.6%）が 12 か月の LTE 期間を完了し（以前の治験実施計画書に従った）、61 名（33.9%）が継続中、及び 7 名（3.9%）が LTE 期間に治験薬の投与を中止した（表 3）。

表 3 - Participant disposition in Study PRN1008-018 - Adult OL population

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

OL: Open-label, LTE: Long-term extension

Percentages are calculated using the number of adult OL participants as denominator

The treatment groups refer to randomized treatment groups during the double-blind period

PGM=PRODOPS/SAR444671/EFC17093/CSR_02/REPORT/PGM/dis_dispo_a_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_a_t_i.rtf (16DEC2024 1:06)

2.2.1.1.2 PRN1008-010 試験パート A

PRN1008-010 試験のパート A には 60 名が組み入れられ、60 名全員が少なくとも 1 回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］）（表 4）。

パート A が完了した時点で、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。治験薬の投与中止理由は、AE（用量制限毒性［DLT］を除く）（7 名［11.7%］）、被験者の意思（6 名［10.0%］）、レスキュー薬の必要性（6 名［10.0%］）、有効性の欠如（5 名［8.3%］）、被験者が誤って治験に組み入れられた（1 名［1.7%］）であった。

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。LTE 期間での曝露データは、併合安全性解析対象集団（2.2.1.1.4 項）に記載されている。

表 4 - Participant disposition by starting dose and overall in Study PRN1008-010 Part A - ITT population

	Number of patients (%)				
	Starting Dose 200 mg QD (N = 9)	**Starting Dose 400 mg QD (N = 1)**	**Starting Dose 300 mg BID (N = 5)**	**Starting Dose 400 mg BID (N = 45)**	**Overall (N = 60)**
Enrolled [1]	9 (100.0)	1 (100.0)	5 (100.0)	45 (100.0)	60 (100.0)
Received at least one dose of rilzabrutinib	9 (100.0)	1 (100.0)	5 (100.0)	45 (100.0)	60 (100.0)
Completed the main study [2]	5 (55.6)	0 (0.0)	2 (40.0)	28 (62.2)	35 (58.3)
Completed 24 weeks of treatment [3]	4 (44.4)	0 (0.0)	2 (40.0)	28 (62.2)	34 (56.7)
Entered into the LTE period	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (40.0)	13 (28.9)	16 (26.7)
Ongoing in LTE	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (40.0)	9 (20.0)	12 (20.0)
Withdraw from LTE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.9)	4 (6.7)
Primary reason for withdrawal					
Subject Decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Development of a DLT	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other Adverse Events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.4)	2 (3.3)
Subject is uncooperative or noncompliant and will not/cannot adhere to study responsibilities	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was erroneously enrolled in the study	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pregnancy in a female participant	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.7)
Subject lost to follow-up despite the diligent efforts of site personnel to trace subject	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued early due to lack of response	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sponsor's discretion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Need of Rescue Medication	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.7)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Did not enter into the LTE period	4 (44.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (33.3)	19 (31.7)
Did not complete the main study [2]	4 (44.4)	1 (100.0)	3 (60.0)	17 (37.8)	25 (41.7)
Primary reason for early withdrawal					
Subject Decision	1 (11.1)	1 (100.0)	0 (0.0)	4 (8.9)	6 (10.0)
Development of a DLT	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other Adverse Events	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (40.0)	4 (8.9)	7 (11.7)

	Number of patients (%)				
	Starting Dose 200 mg QD (N = 9)	Starting Dose 400 mg QD (N = 1)	Starting Dose 300 mg BID (N = 5)	Starting Dose 400 mg BID (N = 45)	Overall (N = 60)
Subject is uncooperative or noncompliant and will not/cannot adhere to study responsibilities	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was erroneously enrolled in the study	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Pregnancy in a female participant	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up despite the diligent efforts of site personnel to trace subject	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued early due to lack of response	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (11.1)	5 (8.3)
Sponsor's discretion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Need of Rescue Medication	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (20.0)	4 (8.9)	6 (10.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: BID = twice daily; DLT = dose-limiting toxicity; eCRF = electronic case report form; ITT = intent to treat; LTE = long term extension; QD = once daily.

Percentages are based on the number of enrolled participants (ie, intent to treat [ITT]) in each starting dose and overall.

[1] Informed consent signed and was not a screen failure as recorded in eCRF.

[2] Completed main study = Participant who entered into LTE or participant completed the study as recorded in eCRF if participant did not enter into LTE; otherwise, did not complete main study.

[3] Completed 24 weeks of treatment = (Date of last dose in main study – Date of first dose + 1) ≥165 days, taking into consideration of ±3 days visit window.

Source: 5.3.5.2 Study PRN1008-010-A [Table 7]

2.2.1.1.3 PRN1008-010 試験パート B

パート B の 24 週間の主要投与期間には 26 名が組み入れられ、26 名全員が少なくとも 1 回リルザブルチニブ 400 mg BID の投与を受けた（表 5）。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。

11 名（42.3%）が主要投与期間を中止した。中止理由は、有効性の欠如（治験担当医師の判断による、5 名）、TEAE（2 名）、治験薬投与下の発現ではない AE（1 名）、服薬不遵守（1 名）、有効性の欠如と AE（下痢）の両方（1 名、その他の理由として記録）、被験者が誤って治験に組み入れられた（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。LTE 期間での曝露データは、併合安全性解析対象集団（2.2.1.1.4 項）に記載されている。

表 5 - Participant disposition in Study PRN1008-010 Part B - All screened

n (%)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N = 46)
All screened	46
Screened but not enrolled	20
All enrolled	26 (100)
Enrolled and exposed	26 (100)
Enrolled but not exposed	0

n (%)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N = 46)
Entered 24-week main treatment period	26 (100)
Completed 24 weeks of treatment	15 (57.7)
Completed 12 weeks of treatment	22 (84.6)
Discontinued main treatment period	11 (42.3)
Reason for discontinuation	
Subject decision	0
Development of a DLT	0
Adverse event	3 (11.5)
Subject is uncooperative or noncompliant and will not/cannot adhere to study responsibilities	1 (3.8)
Subject was erroneously enrolled in the study	1 (3.8)
Pregnancy in a female participant	0
Subject lost to follow-up	0
Discontinued early due to lack of response	5 (19.2)
Sponsor's discretion	0
Need of rescue medication	0
Other	1 (3.8)
Entered long-term extension (LTE) period	11 (42.3)
On-going	11 (42.3)
Discontinued LTE period	0
Status at last contact	26 (100)
Alive	26 (100)
Dead	0

Abbreviations: BID = twice daily; DLT = dose-limiting toxicity; LTE = long term extension.
Percentages are calculated using the number of enrolled (ie, Intent-to-treat population) as denominator.
Source: 5.3.5.2 Study PRN1008-010-B [Table 6]

2.2.1.1.4 併合安全性解析対象集団（PRN1008-018 試験並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B）

併合安全性解析対象集団における成人被験者の内訳を表 6 に示す。

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

ITP placebo-controlled pool の被験者の内訳は PRN1008-018 試験のデータとして 2.2.1.1.1 項に記載した。

ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool では、284 名がいずれかの用量のリルザブルチニブの投与を受けた。組み入れられた被験者のうち、189 名（86.3%）が主要投与期間又は DB 期間の最初の 12 週間を完了し、112 名（51.1%）が 24 週間の主要投与期間又は DB 期間も完了した。107 名（48.9%）は 24 週間の主要投与期間又は DB 期間を中止した。主な中止理由は、有効性の欠如（71 名［32.4%］）であった。主要投与期間を完了後に LTE 期間に移行しなかった被験者は

23名（8.1%）（PRN1008-010試験）、DB期間を完了後にOL期間に移行しなかった被験者は2名（0.7%）、OL期間を完了後にLTE期間に移行しなかった被験者は45名（15.8%）であった（PRN1008-018試験）。LTE期間を完了した被験者は1名（0.4%）であった。

データカットオフ日時点で、284名のうち2名（0.7%）が死亡した（3.1.3.4項）。

表 6 - Participant disposition - Adult safety population

n (%)	ITP rilzabrutinib pool[a] Rilzabrutinib any dose (N=284)
Entered the 24-week main (PRN1008-010) or double-blind (PRN1008-018) period[b]	219 (100)
Completed the 24-week main or double-blind period	112 (51.1)
Completed the 12-week main or double-blind period	189 (86.3)
Discontinued the 24-week main or double-blind period	107 (48.9)
Reason for discontinuation	
Subject decision	13 (5.9)
Adverse event	18 (8.2)
Subject is noncompliant to study requirements	1 (0.5)
Subject did not meet eligibility requirements	0
Pregnancy	0
Subject lost to follow-up	0
Lack of response	71 (32.4)
Sponsor discretion	0
Other	4 (1.8)
Entered the 28-week open-label period[b] (PRN1008-018 only)	180 (100)
Ongoing	10 (5.6)
Completed the 28-week open-label period	105 (58.3)
Discontinued the 28-week open-label period	65 (36.1)
Reason for discontinuation	
Subject decision	21 (11.7)
Adverse event	6 (3.3)
Subject is noncompliant to study requirements	0
Subject did not meet eligibility requirements	0
Pregnancy	0
Subject lost to follow-up	1 (0.6)
Lack of response	33 (18.3)
Sponsor discretion	0
Other	4 (2.2)
Entered long-term extension (LTE) period[b]	87 (100)
Ongoing	70 (80.5)
Completed LTE period	1 (1.1)
Discontinued LTE period	16 (18.4)
Reason for discontinuation	
Subject decision	3 (3.4)
Adverse event	5 (5.7)
Subject is noncompliant to study requirements	1 (1.1)
Subject did not meet eligibility requirements	0

n (%)	ITP rilzabrutinib pool[a] Rilzabrutinib any dose (N=284)
Pregnancy	2 (2.3)
Subject lost to follow-up	0
Lack of response	3 (3.4)
Sponsor discretion	0
Other	2 (2.3)
Entire treatment period	284 (100)
Ongoing	80 (28.2)
Completed	71 (25.0)
Completed MAIN and did not enter LTE (PRN1008-010)	23 (8.1)
Completed DB and did not enter OL (PRN1008-018)	2 (0.7)
Completed OL and did not enter LTE	45 (15.8)
Completed LTE	1 (0.4)
Discontinued during the latest treatment period	133 (46.8)
Reason for discontinuation	
Subject decision	37 (13.0)
Adverse event	29 (10.2)
Subject is noncompliant to study requirements	2 (0.7)
Subject did not meet eligibility requirements	0
Pregnancy	2 (0.7)
Subject lost to follow-up	1 (0.4)
Lack of response	52 (18.3)
Sponsor discretion	0
Other	10 (3.5)
Status at last contact of data cutoff	284 (100)
Alive	282 (99.3)
Dead	2 (0.7)

DB: double-blind, OL: open-label, LTE: Long-term extension

[a]ITP Rilzabrutinib pool (iSAF2) includes Phase 1/2 PRN1008-010 and Phase 3 PRN1008-018 during the entire treatment period (Main/DB, OL, LTE, if applicable, cumulatively).

[b]Percentages will be based on the number of participants in each period.

PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/ITP_D120_2024/REPORT/PGM/dis_dispo_a_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_a_t_i.rtf (27SEP2024 11:29)

2.2.2 曝露状況

全体では、284 名の成人の ITP を有する被験者がリルザブルチニブを投与された。詳細を表 10 に示す。

2.2.2.1 免疫性血小板減少症患者

2.2.2.1.1 PRN1008-018 試験

累積曝露

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、成人のリルザブルチニブ安全性解析対象集団で合計 198 名がリルザブルチニブ 400 mg BID の投与を受け、曝露期間の中央値は 232.5 日（範囲 : 14～1279 日）であった。本試験のリルザブルチニブの累積曝露は 189.2 人年であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Section 4.6.2.2]）。

二重盲検期間

2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日時点で、DB 期間に 133 名がリルザブルチニブ 400 mg BID の投与を受け、曝露期間の中央値は 98.0 日（範囲 : 22～182 日）であった。また、69 名がプラセボの投与を受け、曝露期間の中央値は 84.0 日（範囲 : 17～173 日）であった。DB 期間に合計 112 名（84.2%）がリルザブルチニブ 400 mg BID を 12 週間以上投与され、54 名（78.3%）が 12 週間以上プラセボを投与された。DB 期間の累積曝露は、リルザブルチニブ群で 44.3 人年、プラセボ群で 17.9 人年であり、リルザブルチニブ群の方が長かった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Table 9]及び[Section 4.6.1.1]）。

非盲検期間及び長期継続投与期間

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、180 名が OL 期間にリルザブルチニブ 400 mg BID の投与を受け、曝露期間の中央値は 196.0 日（範囲 : 14～215 日）であった。OL 期間の累積曝露は 75.6 人年であった（表 8）。

69 名が LTE 期間にリルザブルチニブ 400 mg BID の投与を受け、曝露期間の中央値は 331.0 日（範囲 : 20～910 日）であった。LTE 期間の累積曝露は 69.3 人年であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.5 [16.2.5.1.1.2]）。

表 7 - Extent of exposure to investigational medicinal product - Adult safety population

	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
Cumulative duration to treatment exposure (participant-years[c])	17.9	44.3	245.6
Duration of IMP exposure (days)[d]			
Number	69	133	284
Mean (SD)	94.7 (32.7)	121.5 (46.9)	315.9 (346.5)
Median	84.0	98.0	196.0
Min ; Max	17 ; 173	22 ; 182	4 ; 1983

	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
Duration of IMP exposure by intervals [n (%)]			
≥0 to <4 weeks	1 (1.4)	2 (1.5)	8 (2.8)
≥4 to <8 weeks	1 (1.4)	6 (4.5)	21 (7.4)
≥8 to <12 weeks	13 (18.8)	13 (9.8)	18 (6.3)
≥12 to <16 weeks	44 (63.8)	47 (35.3)	19 (6.7)
≥16 to <20 weeks	0	1 (0.8)	16 (5.6)
≥20 to <24 weeks	1 (1.4)	14 (10.5)	20 (7.0)
≥24 weeks	9 (13.0)	50 (37.6)	
≥24 to <52 weeks			108 (38.0)
≥52 to <78 weeks			25 (8.8)
≥78 to <104 weeks			19 (6.7)
≥104 to <130 weeks			13 (4.6)
≥130 to <156 weeks			7 (2.5)
≥156 weeks			10 (3.5)

Abbreviations: BID = twice daily; DB - double-blind; IMP = investigational medicinal product; ITP = immune thrombocytopenia; LTE = long term extension; OL = open-label.

Percentages are calculated using the number of participants in the adult safety population with a non-missing duration of exposure as denominator

a ITP placebo-controlled pool (iSAF1) includes Phase 3 PRN1008-018 during the double-blind treatment period

b ITP Rilzabrutinib pool (iSAF2) includes Phase 1/2 PRN1008-010 and Phase 3 PRN1008-018 during the entire treatment period (Main/DB, OL, LTE, if applicable, cumulatively)

c Participant-years = the cumulative duration of observation period in days /365.25.

d Duration of IMP exposure (days) = (Date of last dose- Date of first dose) + 1, regardless of unplanned intermittent interruption

PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/ITP_ISS_2024/REPORT/PGM/cdc_exposure_extent_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_extent_s_t_i.rtf (18JUN2024 9:31)

表 8 - Extent of exposure to investigational medicinal product during the 28-week open-label treatment period in Study PRN1008-018 - Adult OL population

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

	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=180)
≥24 to <28 weeks	25 (13.9)
≥28 weeks	92 (51.1)

IMP: Investigational medicinal product, OL: Open Label

Percentages are calculated using the number of participants in the adult OL population with a non-missing duration of exposure as denominator

a Participant-years = the cumulative duration of observation period in days /365.25

b Duration of IMP exposure (days) = (Date of last dose - Date of first dose) + 1, regardless of unplanned intermittent interruption

PGM=PRODOPS/SAR444671/EFC17093/CSR_02/REPORT/PGM/cdc_exposure_ol_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_ol_s_t_i.rtf (16DEC2024 1:06)

2.2.2.1.2 PRN1008-010 試験パート A

PRN1008-010 試験のパート A における ITP を有する被験者の曝露状況は、Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Section 4.6.1]に記載した。この試験では、60 名が様々な用法・用量でリルザブルチニブを投与された。9 名が最低用量（200 mg QD）からリルザブルチニブの投与を開始し、うち 7 名は最大用量の 300 mg BID 又は 400 mg BID まで漸増した。1 名はリルザブルチニブを 400 mg QD から開始し、その後最大用量の 400 mg BID まで漸増した。5 名はリルザブルチニブを 300 mg BID から開始し、2 名は同用量で継続し、3 名は最大用量の 400 mg BID まで漸増した。400 mg BID で開始した 45 名全員がその用量を維持した。平均服薬遵守率は全体で 98.50%であり、服薬遵守率が 80%未満の被験者はいなかった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A Section 4.6.1）。

データカットオフ日時点で、組み入れられた全ての被験者が少なくとも 1 回リルザブルチニブの投与を受け、主要投与期間のリルザブルチニブの実際の曝露期間の中央値は 167.5 日（範囲 : 4～293 日）であった。主要投与期間の 1 日平均用量の中央値は、790.6 mg/day（範囲 : 200～800 mg/day）であった。

2.2.2.1.3 PRN1008-010 試験パート B

PRN1008-010 試験パート B の主要投与期間では、組み入れられた 26 名全員が少なくとも 1 回リルザブルチニブの投与を受け、主要投与期間のリルザブルチニブの実際の曝露期間の中央値は 167.0 日（範囲 : 7～169 日）であった。累積曝露は 115.6 人月であった。被験者の過半数（53.8%）はリルザブルチニブの曝露期間が 21～24 週間であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Section 4.6.1]）。

2.2.2.1.4 併合安全性解析対象集団（PRN1008-018 試験並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B）

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

ITP placebo-controlled pool の曝露状況は PRN1008-018 試験のデータとして 2.2.2.1.1 項に記載した。

ITP rilzabrutinib pool

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、全体として、24 週間の DB 期間、OL 期間及び LTE 期間を含む ITP rilzabrutinib pool では、284 名がいずれかの用量でリルザブルチニブを投与され、曝露

期間の中央値は 197.0 日（範囲：4〜2124 日）であった。被験者の累積曝露は 290.6 人年であり、98 名は曝露期間が 52 週間以上であった（表 9 及び表 10）。

併合安全性解析対象集団のサブグループ（性別、人種及び年齢グループ）別の人年単位の治験薬曝露は、それぞれ Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 2 [2.2.1]、[2.2.2]及び[2.2.3]に記載した。

表 9 - Cumulative exposure to IMP by duration - Adult safety population

	ITP placebo-controlled pool[a]				ITP rilzabrutinib pool[b]					
	Placebo (N=69)		Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)		Rilzabrutinib any dose (N=284)		Rilzabrutinib 400 mg BID[c] (N=278)		Rilzabrutinib non-400 mg BID[d] (N=15)	
Duration of exposure (weeks)	Participant	Participant-years[e]	Participant	Participant-years[e]	Participant	Participant-years[e]	Participant	Participant-years[e]	Participant	Participant-years[e]
≥0 weeks	69	17.9	133	44.3	284	290.6	278	286.9	15	3.3
≥4 weeks	68	17.8	131	44.1	276	290.3	269	286.5	14	3.3
≥12 weeks	54	14.9	112	40.8	238	285.1	233	281.5	9	2.7
≥24 weeks	9	4.2	50	23.2	187	267.8	185	265.0	2	0.9
≥52 weeks					98	213.2	98	211.7	0	0
≥104 weeks					48	147.9	48	146.3	0	0
≥156 weeks					16	67.6	16	66.1	0	0
Total	69	17.9	133	44.3	284	290.6	278	286.9	15	3.3

Data cutoff : 02 Aug 2024 for PRN1008-010 and 15 Oct 2024 for PRN1008-018

BID: twice daily, IMP: Investigational medicinal product, DB: double-blind, OL: open-label, LTE: Long-term extension

[a] ITP placebo-controlled pool (iSAF1) includes Phase 3 PRN1008-018 during the double-blind treatment period.

[b] ITP Rilzabrutinib pool (iSAF2) includes Phase 1/2 PRN1008-010 and Phase 3 PRN1008-018 during the entire treatment period (Main/DB, OL, LTE, if applicable, cumulatively).

[c] Participant received rilzabrutinib 400 mg BID any time

[d] Participant received rilzabrutinib other than 400 mg BID any time

[e] Participant-years = the cumulative duration of observation period in days /365.25.

PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/ITP_EMA_01/REPORT/PGM/cdc_exposure_cum_dur_pool2_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_cum_dur_pool2_s_t_i.rtf (11APR2025 5:40)

表 10 - Extent of exposure to investigational medicinal product - Adult safety population

	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
Cumulative duration to treatment exposure (participant-years[c])	17.9	44.3	290.6
Duration of IMP exposure (days)[d]			
Number	69	133	284
Mean (SD)	94.7 (32.7)	121.5 (46.9)	373.8 (398.6)
Median	84.0	98.0	197.0
Min ; Max	17 ; 173	22 ; 182	4 ; 2124
Duration of IMP exposure by intervals [n (%)]			
≥0 to <4 weeks	1 (1.4)	2 (1.5)	8 (2.8)
≥4 to <8 weeks	1 (1.4)	6 (4.5)	20 (7.0)
≥8 to <12 weeks	13 (18.8)	13 (9.8)	18 (6.3)
≥12 to <16 weeks	44 (63.8)	47 (35.3)	16 (5.6)
≥16 to <20 weeks	0	1 (0.8)	15 (5.3)
≥20 to <24 weeks	1 (1.4)	14 (10.5)	20 (7.0)
≥24 weeks	9 (13.0)	50 (37.6)	
≥24 to <52 weeks			89 (31.3)
≥52 to <78 weeks			39 (13.7)
≥78 to <104 weeks			11 (3.9)
≥104 to <130 weeks			17 (6.0)
≥130 to <156 weeks			15 (5.3)
≥156 weeks			16 (5.6)

Data cutoff: 15 Oct 2024 for PRN1008-018 and 2 Aug 2024 for PRN1008-010.
BID: twice daily, IMP: Investigational medicinal product, DB: double-blind, OL: open-label, LTE: Long-term extension
Percentages are calculated using the number of participants in the adult safety population with a non-missing duration of exposure as denominator
[a]ITP placebo-controlled pool (iSAF1) includes Phase 3 PRN1008-018 during the double-blind treatment period.
[b]ITP Rilzabrutinib pool (iSAF2) includes Phase 1/2 PRN1008-010 and Phase 3 PRN1008-018 during the entire treatment period (Main/DB, OL, LTE, if applicable, cumulatively).
[c]Participant-years = the cumulative duration of observation period in days /365.25.
[d]Duration of IMP exposure (days) = (Date of last dose - Date of first dose) + 1, regardless of unplanned intermittent interruption
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/ITP_EMA_01/REPORT/PGM/cdc_exp_extent_rmp_pool2_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exp_extent_rmp_pool2_s_t_x.rtf (11APR2025 5:40)

2.2.2.1.4.1 性別ごとの累積曝露

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

リルザブルチニブ群では、組み入れられた 133 名（44.3 人年）のうち 55 名（18.0 人年）が男性、78 名（26.3 人年）が女性であった。

プラセボ群では、組み入れられた 69 名（17.9 人年）のうち 20 名（5.3 人年）が男性、49 名（12.6 人年）が女性であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 3 [3.2.1]）。

ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool では、組み入れられた 284 名（277.9 人年）のうち 111 名（106.4 人年）が男性、173 名（171.6 人年）が女性であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 2 [2.2.1]）。

2.2.2.1.4.2 人種別の累積曝露

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

リルザブルチニブ群では、組み入れられた 133 名（44.3 人年）のうち 85 名（28.1 人年）が白人、40 名（13.6 人年）がアジア人、8 名（2.5 人年）がその他の人種であった。

プラセボ群では、組み入れられた 69 名（17.9 人年）のうち 40 名（10.9 人年）が白人、24 名（5.8 人年）がアジア人、5 名（1.2 人年）がその他の人種であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 3 [3.2.2]）。

ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool では、組み入れられた 284 名（277.9 人年）のうち 198 名（208.2 人年）が白人、68 名（55.4 人年）がアジア人、18 名（14.3 人年）がその他の人種であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 2 [2.2.2]）。

2.2.2.1.4.3 年齢グループの年齢層別の累積曝露

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

リルザブルチニブ群では、組み入れられた 133 名（44.3 人年）のうち 112 名（38.2 人年）が 65 歳未満、21 名（6.1 人年）が 65 歳以上であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 3 [3.2.3]）。

プラセボ群では、組み入れられた 69 名（17.9 人年）のうち、54 名（13.7 人年）が 65 歳未満、15 名（4.2 人年）が 65 歳以上であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 3, 3.2.3）。

ITP rilzabrutinib pool

2024年8月2日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib poolでは、組み入れられた284名（277.9人年）のうち233名（230.0人年）が65歳未満、51名（47.9人年）が65歳以上であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 2 [2.2.3]）。

2.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.3.1　人口統計学

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、QOLの低下並びに死亡率の上昇を引き起こす(1)(2)(3)。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。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(7)(8)。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(1)(7)(9)。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(5)(10)(11)。

2.3.1.1　PRN1008-018試験

成人のランダム化対象集団の人口統計学的特性は、性別を除いて投与群間でほぼ類似していた。全体では、一次性ITPの男性75名（37.1%）及び女性127名（62.9%）が治験に組み入れられた。男性の割合は、リルザブルチニブ群の方がプラセボ群と比較して高かった（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%）であり、投与群間の人種の分布は類似していた。成人被験者の年齢の範囲は18～80歳であり、平均年齢（SD）は46.9（17.4）歳であった。体格指数の平均値（SD）は27.541 (6.144) kg/m^2であった。地理的地域については、投与群間で均衡がとれていた（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Section 4.4.1]）。

人口統計学的特性はリルザブルチニブ群とプラセボ群で類似していたが、性別、人種及び地理的地域でやや違いがみられた。リルザブルチニブ群及びプラセボ群全体で、被験者の多くは女性（リルザブルチニブ群：58.6%、プラセボ群：71.0%、以下同順）、白人（63.9%、58.0%）、非ヒスパニック又は非ラテン系（77.4%、76.8%）であり、アジア／太平洋地域出身（33.1%、37.7%）であった。全体の平均年齢（SD）はリルザブルチニブ群で46.8（17.1）歳、プラセボ群で47.1（18.0）歳であった（表11）。

2.3.1.2　PRN1008-010試験パートA

ITP患者を評価したPRN1008-010試験では、人口統計学的及びベースライン特性は、この集団を代表するものであった。パートA全体では、intent-to-treat（ITT）集団の被験者の56.7%が女性、90.0%

が白人であり、年齢の中央値は 49.5 歳（範囲：19～74 歳）であった。57 名（95.0%）が一次性 ITP、3 名（5.0%）が二次性 ITP であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Section 4.4.1]及び[Section 4.4.2]）。

2.3.1.3 PRN1008-010 試験パート B

パート B の被験者はパート A の被験者と人口統計学的に類似していたが、65 歳未満の被験者の割合が低く（パート B：73.1%、パート A：86.7%、以下同順）、白人の割合が低く（80.8%、90.0%）、脾臓摘出術を受けた被験者の割合が高かった（46.2%、25.0%）。

全体として、本治験のパート B では、被験者全体の 61.5%が女性であり、ほとんどが白人（80.8%）、非ヒスパニック又は非ラテン系（96.2%）であった。全体の年齢の中央値は 56.5 歳（範囲：20～75 歳）であった。26 名全員（100%）が一次性 ITP であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Section 4.4.1]及び[Section 4.4.2]）。

2.3.1.4 併合安全性解析対象集団（PRN1008-018 試験並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B）

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

ITP placebo-controlled pool の人口統計学的情報は、PRN1008-018 試験のデータとして 2.3.1.1 項に記載した。

ITP rilzabrutinib pool

ITP rilzabrutinib pool では、ベースラインの人口統計学的特性は、性別、人種及び地理的地域にやや違いがあったものの、リルザブルチニブ群とプラセボ群で類似していた（表 11）。ITP rilzabrutinib pool では、被験者の多くは女性（60.9%）、白人（69.7%）、非ヒスパニック系又は非ラテン系（82.4%）、及びアジア太平洋地域出身（31.0%）であった。平均年齢（SD）は 47.8（16.7）歳であった。

表 11 - Demographics and participant characteristics at baseline - Adult safety population

	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
Age (years)			
Number	69	133	284
Mean (SD)	47.1 (18.0)	46.8 (17.1)	47.8 (16.7)
Median	46.0	47.0	49.0
Min ; Max	19 ; 79	18 ; 80	18 ; 80
Age group 1 [n (%)]			
Number	69	133	284
< 65 years	54 (78.3)	112 (84.2)	233 (82.0)
≥65 years	15 (21.7)	21 (15.8)	51 (18.0)
Age group 2 [n (%)]			

	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
Number	69	133	284
< 65 years	54 (78.3)	112 (84.2)	233 (82.0)
65 to <75 years	12 (17.4)	15 (11.3)	40 (14.1)
75 to <85 years	3 (4.3)	6 (4.5)	11 (3.9)
≥85 years	0	0	0
Sex [n (%)]			
Number	69	133	284
Male	20 (29.0)	55 (41.4)	111 (39.1)
Female	49 (71.0)	78 (58.6)	173 (60.9)
Race [n (%)]			
Number	69	133	284
White	40 (58.0)	85 (63.9)	198 (69.7)
Black or African American	0	1 (0.8)	1 (0.4)
Asian	24 (34.8)	40 (30.1)	68 (23.9)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	1 (0.4)
American Indian or Alaska Native	1 (1.4)	3 (2.3)	4 (1.4)
Other	2 (2.9)	3 (2.3)	9 (3.2)
Not Reported	2 (2.9)	1 (0.8)	3 (1.1)
Ethnicity [n (%)]			
Number	69	133	284
Hispanic or Latino	13 (18.8)	28 (21.1)	45 (15.8)
Not Hispanic or Latino	53 (76.8)	103 (77.4)	234 (82.4)
Not Reported	3 (4.3)	2 (1.5)	5 (1.8)
Weight (kg) at screening			
Number	69	133	284
Mean (SD)	71.08 (17.12)	78.49 (20.67)	79.15 (20.34)
Median	71.60	76.00	77.05
Min ; Max	43.5 ; 111.6	44.0 ; 139.5	40.0 ; 140.0
BMI (kg/m^2) at screening			
Number	69	131	282
Mean (SD)	26.226 (5.509)	28.233 (6.364)	28.214 (6.378)
Median	25.433	27.511	27.451
Min ; Max	16.58 ; 41.08	16.53 ; 54.06	15.24 ; 57.48
Geographic region [n (%)]			
Number	69	133	284
Asia/Pacific	26 (37.7)	44 (33.1)	88 (31.0)
West Europe	16 (23.2)	33 (24.8)	74 (26.1)
East Europe	13 (18.8)	19 (14.3)	56 (19.7)
North America	3 (4.3)	13 (9.8)	31 (10.9)
South America	11 (15.9)	24 (18.0)	35 (12.3)

Abbreviations: BID = twice daily; DB = double-blind; LTE = long term extension; ITP = immune thrombocytopenia; OL = open-label.

a ITP placebo-controlled pool (iSAF1) includes Phase 3 PRN1008-018 during the double-blind treatment period.

	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)

b ITP Rilzabrutinib pool (iSAF2) includes Phase 1/2 PRN1008-010 and Phase 3 PRN1008-018 during the entire treatment period (Main/DB, OL, LTE, if applicable, cumulatively).

PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/ITP ISS 2024/REPORT/PGM/dem demo r t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_r_t_i.rtf (18JUN2024 9:31)

2.3.2 既往歴及びベースラインの疾患特性

2.3.2.1 PRN1008-018 試験

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%］）が、ITP 以外の既往歴を有していた。器官別大分類（SOC）別の比較的多く報告された ITP 以外の既往歴（いずれかの投与群で 20%超）は、「感染症および寄生虫症」（リルザブルチニブ群：35 名［26.3%］、プラセボ群：10 名［14.5%］、以下同順）、「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%］）、「皮膚および皮下組織障害」（28 名［21.1%］、7 名［10.1%］）、「筋骨格系および結合組織障害」（36 名［27.1%］、20 名［29.0%］）及び「外科および内科処置」（42 名［31.6%］、20 名［29.0%］）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Section 4.4.3]）。

基本語（PT）別の比較的多く報告された ITP 以外の既往歴（いずれかの投与群で 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 Section 4.4.3）。

ベースラインの疾患特性は、リルザブルチニブ群とプラセボ群で類似していた。両投与群の被験者全てがベースラインで ITP に罹患しており、ベースラインの血小板数の平均値（SD）は、リルザブルチニブ群で 14.7（7.9）× 10^3/μL、プラセボ群で 15.7（9.7）× 10^3/μL であった。両投与群で同程度の割合の被験者がベースラインで一定の用量で CS 及び／又は TPO-RA の前治療薬を使用しており、少なくとも 1 回の ITP の前治療（脾臓摘出術を含む）を受けていた（表 12）。

2.3.2.1.1 ITP の前治療薬

全ての被験者が ITP の前治療薬の投与を受けていた（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.4 [16.2.4.3.2]）。標準化した薬剤名別の比較的多く使用された ITP の前治療薬（いずれかの投与群で 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%］）、免疫グロブリン（詳細不明［NOS］）（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。

被験者別の ITP の前治療薬の一覧は Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.4 [16.2.4.6.1]に示した。

2.3.2.1.2 ITP 以外の前治療薬

各投与群で大多数の被験者（リルザブルチニブ群：90 名［67.7%］、プラセボ群：51 名［73.9%］）が ITP 以外の前治療薬の投与を受けており、前治療薬の使用は投与群間でほぼ均衡が取れていた。解剖治療化学（ATC）の治療分類別の比較的多く使用された前治療薬（ITP 治療以外）（いずれかの投与群で 15%超）は、胃酸関連疾患用薬（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［17.8%］）、レニン-アンジオテンシン系作用薬（19 名［14.3%］、16 名［23.2%］）、抗貧血製剤（23 名［17.3%］、14 名［20.3%］）、鎮痛薬（18 名［13.5%］、13 名［18.8%］）及び眼科用薬（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]）。

2.3.2.2 PRN1008-010 試験パート A

ほとんどの被験者（55 名［91.7%］）が ITP 以外の既往歴を有していた。SOC 別の比較的多く報告された ITP 以外の既往歴（被験者の 25.0%以上）は、「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%］）及び「筋骨格系および結合組織障害」（15 名［25.0%］）であった。PT 別では、比較的多く報告された ITP 以外の既往歴（被験者の 15.0%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 [Section 4.4.3]）。

被験者の大部分（57 名［95.0%］）は一次性 ITP であった。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 14.75/μL（範囲：1.8～33.3/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（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Section 4.4.2]）。

2.3.2.2.1 ITP の前治療薬

60 名全て（100%）の被験者が ITP の前治療薬の投与を受けていた（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.2.4 [16.2.4.2.1]）。ATC 分類第 4 レベル別の比較的多く報告された ITP の前治療薬（被験者の 25.0%以上）は、グルココルチコイド（55 名［91.7%］）、その他の全身性止血薬（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」の多くは、免疫グ

ロブリン（NOS）（19 名［31.7%］）であった。被験者別の ITP の前治療薬の一覧は、Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.2.4 [16.2.4.2.6]に示した。

2.3.2.2.2 ITP 以外の前治療薬

ITT 集団では、大多数の被験者（48 名［80.0%］）で ITP 以外の前治療薬が使用された。ATC 分類第 2 レベル別の最も多く報告された ITP 以外の前治療薬（被験者の 25.0%以上）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]）。被験者別の ITP 以外の前治療薬の一覧は、Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.2.4 [16.2.4.2.13]に示した。

2.3.2.3 PRN1008-010 試験パート B

ほとんどの被験者（25 名［96.2%］）が ITP 以外の既往歴を有していた。SOC 別の比較的多く報告された ITP 以外の既往歴（被験者の 25.0%以上）は、「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%］）、「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」及び「神経系障害」（各 7 名［26.9%］）であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Section 4.4.3]）。

全ての被験者（26 名［100.0%］）が一次性 ITP であり、罹病期間の中央値は 10.26 年（範囲：0.7～48.2 年）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 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 13.17 × 10^9/L（範囲：1.7～23.7 × 10^9/L）であった。12 名（46.2%）が以前に脾臓摘出術を受けていた（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Section 4.4.2]）。

2.3.2.3.1 ITP の前治療薬

全ての被験者が ITP の前治療薬の投与を受けていた（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.4 [16.2.4.3.2]）。標準化した薬剤名別の比較的多く報告された ITP の前治療薬（被験者の 25.0%以上）は、免疫グロブリン（NOS）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。

被験者別の ITP の前治療薬の一覧は Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.4 [16.2.4.6.1]に示した。

2.3.2.3.2 ITP 以外の前治療薬

大多数の被験者（22 名［84.6%］）が ITP 以外の前治療薬の投与を受けていた。治療分類別の比較的多く報告された ITP 以外の前治療薬（被験者の 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（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]）。

2.3.2.4 併合安全性解析対象集団（PRN1008-018 試験並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B）

2.3.2.4.1 ベースラインの疾患特性

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

ITP placebo-controlled pool の既往歴及び疾患特性の情報は、PRN1008-018 試験のデータとして 2.3.2.1 項に記載した。

ITP rilzabrutinib pool

ITP placebo-controlled pool と同様に、ITP rilzabrutinib pool の全ての被験者がベースラインで ITP に罹患しており、ベースラインの血小板数の平均値（SD）は 14.8（8.4）× $10^3/\mu L$ であった。全ての被験者が前治療薬として CS 及び／又は TPO-RA を使用しており、284 名中 283 名の被験者が ITP の前治療（脾臓摘出術を含む）を受けていた（表 12）。

2.3.2.4.2 既往歴又は手術歴

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

リルザブルチニブ群では、118 名（88.7%）の被験者が既往歴又は手術歴を有していた。SOC 別の比較的多く報告された既往歴及び手術歴（被験者の 20%以上）は、「外科および内科処置」（42 名［31.6%］）、「代謝および栄養障害」（39 名［29.3%］）、「血管障害」（37 名［27.8%］）、「筋骨格系および結合組織障害」（36 名［27.1%］）、「感染症および寄生虫症」（35 名［26.3%］）、「血液およびリンパ系障害」（33 名［24.8%］）、「胃腸障害」（33 名［24.8%］）及び「皮膚および皮下組織障害」（28 名［21.1%］）であった。PT 別の最も多く報告された既往歴及び手術歴（被験者の 10%以上）は高血圧（28 名［21.1%］）であった。また、2 名（1.5%）の心房細動を含め、「心臓障害」の既往歴のある被験者は 10 名（7.5%）、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の既往歴のある被験者は 13 名（9.8%）であった。さらに 1 名（0.8%）はぶどう膜炎の既往歴を有していた（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.2.1]）。

プラセボ群では、61 名（88.4%）が既往歴又は手術歴を有していた。SOC 別の比較的多く報告された既往歴及び手術歴（被験者の 20%以上）は、「血管障害」（30 名［43.5%］）、「代謝および栄養障害」（22 名［31.9%］）、「血液およびリンパ系障害」（21 名［30.4%］）、「筋骨格系および結合組織障害」（20 名［29.0%］）、「外科および内科処置」（20 名［29.0%］）及び「胃腸障害」（17 名［24.6%］）であった。PT 別の比較的多く報告された既往歴及び手術歴（被験者の 10%以上）は、高血圧（24 名［34.8%］）、鉄欠乏性貧血（7 名［10.1%］）及び貧血（7 名［10.1%］）であった。また、「感染症および寄生虫症」の既往歴のある被験者が 10 名（14.5%）、「心臓障害」の既往歴のあ

る被験者が 8 名（11.6%）いたが、心房細動の既往歴のある被験者はいなかった。また、7 名（10.1%）は「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の既往歴があったが、ぶどう膜炎の既往歴がある被験者はいなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.2.1]）。

ITP rilzabrutinib pool

ITP rilzabrutinib pool では、256 名（90.1%）が既往歴又は手術歴を有していた。SOC 別の比較的多く報告された既往歴及び手術歴（被験者の 20%以上）は、「血管障害」（102 名［35.9%］）、「外科および内科処置」（99 名［34.9%］）、「代謝および栄養障害」（91 名［32.0%］）、「筋骨格系および結合組織障害」（76 名［26.8%］）、「胃腸障害」（75 名［26.4%］）、「血液およびリンパ系障害」（69 名［24.3%］）、「感染症および寄生虫症」（65 名［22.9%］）及び「神経系障害」（58 名［20.4%］）であった。PT 別の比較的多く報告された既往歴及び手術歴（被験者の 10%以上）は、高血圧（82 名［28.9%］）及び胃食道逆流性疾患（29 名［10.2%］）であった。また、COVID-19 11 名（3.9%）を含む「感染症および寄生虫症」の既往歴のある被験者は 65 名（22.9%）、心房細動 4 名（1.4%）を含む「心臓障害」の既往歴のある被験者は 30 名（10.6%）であった。また、35 名（12.3%）の被験者に「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の既往歴があり、1 名（0.4%）はぶどう膜炎の既往歴を有していた（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2, 2.2.1）。

2.3.2.4.3 ITP 以外の前治療薬

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

リルザブルチニブ群では、90 名（67.7%）が ITP 以外の前治療薬の投与を受けていた。治療分類別の比較的多く報告された ITP 以外の前治療薬（被験者の 10%以上）は、胃酸関連疾患用薬（28 名［21.1%］）、抗貧血製剤（23 名［17.3%］）、ビタミン（21 名［15.8%］）、眼科用薬（20 名［15.0%］）、レニン-アンジオテンシン系作用薬（19 名［14.3%］）、鎮痛薬（18 名［13.5%］）、関節・筋肉痛用局所薬剤（16 名［12.0%］）、その他の皮膚科用剤（15 名［11.3%］）、ミネラルサプリメント（14 名［10.5%］）及び脂質修飾剤（14 名［10.5%］）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.3.1]）。

プラセボ群では、51 名（73.9%）が ITP 以外の前治療薬を使用していた。治療分類別の比較的多く報告された ITP 以外の前治療薬（被験者の 10%以上）は、胃酸関連疾患用薬（16 名［23.2%］）、レニン-アンジオテンシン系作用薬（16 名［23.2%］）、抗貧血製剤（14 名［20.3%］）、鎮痛薬（13 名［18.8%］）、脂質修飾剤（13 名［18.8%］）、ビタミン（12 名［17.4%］）、ミネラルサプリメント（12 名［17.4%］）、眼科用薬（11 名［15.9%］）、精神抑制薬（10 名［14.5%］）、全身用抗菌薬（9 名［13.0%］）、糖尿病用薬（8 名［11.6%］）、カルシウムチャネル遮断薬（8 名［11.6%］）、ホメオパシー製剤（8 名［11.6%］）、その他の皮膚科用製剤（7 名［10.1%］）及び性ホルモンと生殖器系モジュレーター（7 名［10.1%］）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2, 2.3.1）。

ITP rilzabrutinib pool

ITP rilzabrutinib pool では、219 名（77.1%）が ITP 以外の前治療薬の投与を受けていた。治療分類別の比較的多く報告された ITP 以外の前治療薬（被験者の 10%以上）は、胃酸関連疾患用薬（73 名［25.7%］）、レニン-アンジオテンシン系作用薬（57 名［20.1%］）、抗貧血製剤（54 名［19.0%］）、鎮痛薬（53 名［18.7%］）、眼科用薬（53 名［18.7%］）、ビタミン（49 名［17.3%］）、その他の皮膚科用製剤（44 名［15.5%］）、ミネラルサプリメント（42 名［14.8%］）、口腔科用製剤（42 名［14.8%］）、脂質修飾剤（37 名［13.0%］）、全身用抗菌薬（36 名［12.7%］）、関節・筋肉痛用局所薬剤（31 名［10.9%］）、抗出血薬（30 名［10.6%］）及び咽頭用製剤（30 名［10.6%］）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.3.1]）。

2.3.2.4.4 ITP の前治療薬

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

リルザブルチニブ群では、133 名全ての被験者が ITP の前治療薬の投与を受けていた。化学分類別の比較的多く報告された ITP の前治療薬（被験者の 20%以上）は、グルココルチコイド（127 名［95.5%］）、副腎皮質ステロイド、単剤（123 名［92.5%］）、局所作用副腎皮質ステロイド（105 名［78.9%］）、その他の全身性止血薬（90 名［67.7%］）、副腎皮質ステロイド（88 名［66.2%］）、局所経口治療用の副腎皮質ステロイド（86 名［64.7%］）、副腎皮質ステロイド、中（グループ II）（62 名［46.6%］）、副腎皮質ステロイド、弱（グループ I）（60 名［45.1%］）、入手不可（53 名［39.8%］）、分化抗原群 20（CD20）阻害薬（42 名［31.6%］）及びその他の免疫抑制薬（30 名［22.6%］）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.3.2]で定義した ATC 分類）。

プラセボ群では、69 名全ての被験者が ITP の前治療薬の投与を受けていた。化学分類別の比較的多く報告された ITP の前治療薬（被験者の 20%以上）は、グルココルチコイド（66 名［95.7%］）、副腎皮質ステロイド・単剤（65 名［94.2%］）、局所作用副腎皮質ステロイド（52 名［75.4%］）、その他の全身性止血薬（51 名［73.9%］）、副腎皮質ステロイド（48 名［69.6%］）、局所経口治療用の副腎皮質ステロイド（48 名［69.6%］）、副腎皮質ステロイド、中（グループ II）（33 名［47.8%］）、副腎皮質ステロイド、弱（グループ I）（36 名［52.2%］）、入手不可（28 名［40.6%］）、CD20 阻害薬（29 名［42.0%］）、副腎皮質ステロイド、強（グループ III）（20 名［29.0%］）、その他の免疫抑制薬（18 名［26.1%］）、選択的免疫抑制薬（15 名［21.7%］）及び免疫グロブリン、正常なヒト（15 名［21.7%］）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2, 2.3.2 で定義した ATC 分類）。

ITP rilzabrutinib pool

ITP rilzabrutinib pool では、283 名（99.6%）が ITP の前治療薬の投与を受けていた。化学分類別の比較的多く報告された ITP の前治療薬（被験者の 20%以上）は、グルココルチコイド（272 名［95.8%］）、副腎皮質ステロイド、単剤（267 名［94.0%］）、局所作用副腎皮質ステロイド 227 名［79.9%］）、その他の全身性止血薬（202 名［71.1%］）、副腎皮質ステロイド（199 名［70.1%］）、局所経口治

療用の副腎皮質ステロイド（197 名［69.4%］）、副腎皮質ステロイド、中（グループ II）（117 名［41.2%］）、副腎皮質ステロイド、弱（グループ I）（150 名［52.8%］）、入手不可（126 名［44.4%］）、CD20 阻害薬（107 名［37.7%］）、その他の免疫抑制薬（71 名［25.0%］）、選択的免疫抑制薬（62 名［21.8%］）及び副腎皮質ステロイド、強（グループ III）（59 名［20.8%］）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.3.2]）。

表 12 - Disease characteristics at baseline - Adult safety population

	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo(N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
Duration of ITP (years)			
Number	69	133	284
Mean (SD)	9.80 (9.12)	11.45 (11.00)	11.00 (11.12)
Median	6.17	8.12	7.47
Min ; Max	0.3 ; 35.8	0.3 ; 52.2	0.3 ; 52.5
Duration of ITP [n (%)]			
Number	69	133	284
≤1 year	5 (7.2)	10 (7.5)	25 (8.8)
>1 year to ≤3 years	14 (20.3)	21 (15.8)	51 (18.0)
>3 years	50 (72.5)	102 (76.7)	208 (73.2)
Average of two qualifying platelet counts at screening ($x10^3$/uL)			
Number	69	133	284
Mean (SD)	15.0 (8.1)	14.5 (7.8)	14.5 (7.8)
Median	15.5	14.5	14.5
Min ; Max	1 ; 30	0 ; 30	0 ; 30
Baseline platelet count[c] ($x10^3$/uL)			
Number	69	133	284
Mean (SD)	15.7 (9.7)	14.7 (7.9)	14.8 (8.4)
Median	15.3	15.3	15.2
Min ; Max	1 ; 54	1 ; 32	1 ; 54
Baseline platelet counts by category [n (%)]			
Number	69	133	284
<15,000/uL	32 (46.4)	65 (48.9)	139 (48.9)
≥15,000/uL	37 (53.6)	68 (51.1)	145 (51.1)
Splenectomy as recorded in eCRF [n (%)]			
Number	69	133	284
Yes	19 (27.5)	37 (27.8)	81 (28.5)
No	50 (72.5)	96 (72.2)	203 (71.5)

	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo(N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
Prior ITP medication category			
Number	69	133	283
Corticosteroids	66 (95.7)	127 (95.5)	271 (95.8)
TPO-RA	51 (73.9)	88 (66.2)	200 (70.7)
IVIg	39 (56.5)	70 (52.6)	151 (53.4)
Anti-D immunoglobulin	3 (4.3)	6 (4.5)	14 (4.9)
Anti-CD20 monoclonal antibody/Rituximab	29 (42.0)	42 (31.6)	107 (37.8)
Fostamatinib	7 (10.1)	17 (12.8)	36 (12.7)
Immunosuppressants and other immunomodulatory agents (incl. Cyclophosphamide)	42 (60.9)	67 (50.4)	165 (58.3)
Dapsone	4 (5.8)	13 (9.8)	23 (8.1)
Danazol	7 (10.1)	12 (9.0)	25 (8.8)
Investigational ITP medications	6 (8.7)	7 (5.3)	15 (5.3)
Other	20 (29.0)	26 (19.5)	52 (18.4)
Number of prior ITP therapy (by category)[d] (incl. splenectomy)			
Number	69	133	283
Mean (SD)	4.4 (1.9)	3.9 (2.2)	4.1 (2.2)
Median	4.0	4.0	4.0
Min ; Max	1 ; 9	1 ; 11	1 ; 12
Number of prior ITP therapy (by category)[d] (incl. splenectomy) [n (%)]			
Number	69	133	283
1 to 2	14 (20.3)	43 (32.3)	79 (27.9)
3 to 4	22 (31.9)	40 (30.1)	89 (31.4)
≥5	33 (47.8)	50 (37.6)	115 (40.6)
Number of prior unique ITP therapy[e] (incl. splenectomy)			
Number	69	133	283
Mean (SD)	5.0 (2.6)	4.4 (2.9)	4.7 (2.9)
Median	5.0	4.0	4.0
Min ; Max	1 ; 12	1 ; 15	1 ; 17
Number of prior unique ITP therapy[e] (incl. splenectomy) [n (%)]			
Number	69	133	283
1 to 2	15 (21.7)	43 (32.3)	78 (27.6)
3 to 4	18 (26.1)	33 (24.8)	73 (25.8)

	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo(N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
≥5	36 (52.2)	57 (42.9)	132 (46.6)
Prior corticosteroids and/or TPO-RAs [n (%)]			
Number	69	133	284
Corticosteroids	18 (26.1)	42 (31.6)	80 (28.2)
TPO-RAs	3 (4.3)	3 (2.3)	9 (3.2)
Both Corticosteroids and TPO-RAs	48 (69.6)	85 (63.9)	191 (67.3)
Neither Corticosteroids nor TPO-RAs	0	3 (2.3)	4 (1.4)

Abbreviations: BID = twice daily; DB = double-blind; IVIg = intravenous immunoglobulin; ITP = immune thrombocytopenic purpura; OL = open-label; LTE = long term extension; TPO-RA = thrombopoietin receptor agonist;.

a ITP placebo-controlled pool (iSAF1) includes Phase 3 PRN1008-018 during the double-blind treatment period.

b ITP Rilzabrutinib pool (iSAF2) includes Phase 1/2 PRN1008-010 and Phase 3 PRN1008-018 during the entire treatment period (Main/DB, OL, LTE, if applicable, cumulatively).

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

d Type categorized by ITP medications presented in the "Prior ITP medication category" section. Each category will be counted as 1 type except for the "Other" category where each standardized medication name will be counted as 1 type.

e Unique ITP therapy is identified using standard medication term AND different corticosteroids counted as one therapy.

PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/ITP_ISS_2024/REPORT/PGM/dem_itp_disease_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_itp_disease_r_t_i.rtf (18JUN2024 9:31)

2.3.3 その他の関連するベースライン特性

2.3.3.1 PRN1008-018 試験

ベースラインの疾患特性は、投与群間でほぼ均衡が取れていた。被験者の 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）、プラセボ群で 6.17 年（範囲：0.3～35.8 年）であった。被験者の大半は 1 年以上の慢性 ITP であり、ITP の罹病期間が 3 年以上であった（リルザブルチニブ群：76.7%、プラセボ群：72.5%）。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 の前治療（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%）、免疫抑制薬及びその他の免疫調節薬（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。ベースラインの血小板数の中央値は各投与群で 15,300/μL であった（範囲：リルザブルチニブ群及びプラセボ群で 1,000～54,000/μL 及び 1,000～32,000/μL）。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%）は、電子症例報告書に記録されたように以前に脾臓摘出術を受けていた。CS、TPO-RA、抗 CD20 モノクローナル抗体／リツキシマブ、ホスタマチニブ及び IVIg／抗 D ヒト免疫グロブリンの前治療に対する反応も 2 つの投与群で同様であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Section 4.4.2]）。

2.3.3.1.1 二重盲検期間の ITP 治療以外の併用薬

リルザブルチニブ群では、116 名（87.2%）が ITP 治療以外の薬剤の併用投与を受けていた。治療分類別の比較的多く報告された ITP 治療以外の併用薬は、鎮痛薬（55 名［41.4%］）、胃酸関連疾患用薬（54 名［40.6%］）、眼科用薬（45 名［33.8%］）、抗貧血製剤（30 名［22.6%］）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.4.1]）。

プラセボ群では、63 名（91.3%）が ITP 治療以外の薬剤の併用投与を受けていた。治療分類別の比較的多く報告された ITP 治療以外の併用薬は、胃酸関連疾患用薬（23 名［33.3%］）、鎮痛薬（20 名［29.0%］）、眼科用薬（20 名［29.0%］）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2, 2.4.1）。

2.3.3.1.2 非盲検期間及び長期継続投与期間の ITP 治療以外の併用薬及び投与期間後の薬剤

非盲検期間

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、OL 期間にほとんどの被験者（162 名［90.0%］）が ITP 治療以外の併用薬の投与を受けていた。治療分類別の比較的多く報告された ITP 治療以外の併用薬（被験者の 20%超）は、鎮痛薬（74 名［41.1%］）、眼科用薬（67 名［37.2%］）、胃酸関連疾患用薬（61 名［33.9%］）、口腔科用製剤（46 名［25.6%］）、全身用抗菌薬（46 名［25.6%］）、抗貧血製剤（41 名［22.8%］）及びレニン-アンジオテンシン系作用薬（38 名［21.1%］）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.4 [16.2.4.1.1]）。

長期継続投与期間

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、LTE 期間にほとんどの被験者（65 名［94.2%］）が ITP 治療以外の併用薬の投与を受けていた。治療分類別の比較的多く報告された ITP 治療以外の併用薬（被験者の 20%超）は、眼科用薬（37 名［53.6%］）、鎮痛薬（32 名［46.4%］）、関節・筋肉痛用局所薬剤（28 名［40.6%］）、胃酸関連疾患用薬（23 名［33.3%］）、口腔科用製剤（21 名［30.4%］）、全身用抗菌薬（21 名［30.4%］）、抗ヒスタミン薬、麻酔薬等を含む鎮痒薬（21 名［30.4%］）、抗貧血製剤（20 名［29.0%］）、全身用抗ヒスタミン薬（20 名［29.0%］）、副腎皮質ステロイド、皮膚科用製剤（18 名［26.1%］）、その他全ての治療用製剤（18 名［26.1%］）、ミネラルサプリメント（17 名［24.6%］）、ビタミン（17 名［24.6%］）、精神抑制薬（17 名［24.6%］）、耳科用薬（16 名［23.2%］）、止痢薬、腸内抗炎症薬／抗感染薬（15 名［21.7%］）、抗炎症及び抗リウマチ製剤（15 名［21.7%］）、鼻用製剤（15 名［21.7%］）、その他の皮膚科用製剤（14 名［20.3%］）、並びに血管保護薬（14 名［20.3%］）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.4 [16.2.4.1.2]）。

2.3.3.1.3 二重盲検期間の ITP レスキュー薬の併用

リルザブルチニブ群では、44 名（33.1%）が治験期間に ITP レスキュー薬の併用投与を受けていた。化学分類別の比較的多く報告された ITP レスキュー薬は、副腎皮質ステロイド、局所作用副腎皮質ステロイド、局所経口治療用の副腎皮質ステロイド、副腎皮質ステロイド・単剤、グルココルチコイド、

入手不可（免疫グロブリン［NOS、非特異的］を含む）であり、各 21 名（15.8%）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.4.2]）。

プラセボ群では、40 名（58.0%）が治験期間に ITP レスキュー薬の併用投与を受けていた。化学分類別の比較的多く報告された ITP レスキュー薬は、副腎皮質ステロイド、局所作用副腎皮質ステロイド、局所経口治療用の副腎皮質ステロイド、副腎皮質ステロイド・単剤、グルココルチコイド、副腎皮質ステロイド誘導体であり、各 26 名（37.7%）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2, 2.4.2）。

2.3.3.1.4 二重盲検期間の ITP 非レスキュー薬の併用

リルザブルチニブ群では、86 名（64.7%）が ITP 非レスキュー薬の併用投与を受けた。化学分類別の比較的多く報告された ITP 非レスキュー薬は、グルココルチコイド（55 名［41.4%］）、副腎皮質ステロイド・単剤（53 名［39.8%］）、局所作用副腎皮質ステロイド（48 名［36.1%］）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.4.3]）。

プラセボ群では、47 名（68.1%）が ITP 非レスキュー薬の併用投与を受けた。化学分類別の比較的多く報告された ITP 非レスキュー薬は、グルココルチコイド及び副腎皮質ステロイド・単剤（各 34 名［49.3%］）、局所作用副腎皮質ステロイド（29 名［42.0%］）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2, 2.4.3）。

2.3.3.1.5 非盲検期間及び長期継続投与期間の ITP 非レスキュー薬の併用

OL 期間及び LTE 期間に併用された非レスキュー薬は DB 期間に併用されたものと類似していた。

非盲検期間

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、被験者の半数以上（104 名［57.8%］）が OL 期間に ITP 非レスキュー薬の併用投与を受けていた（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.4 [16.2.4.1.5]）。標準化した薬剤名別の比較的多く報告された ITP 非レスキュー薬（被験者の 15%以上）は、化学分類でグルココルチコイドに属するプレドニゾロン（31 名［17.2%］）及び prednisone（27 名［15.0%］）であった。

長期継続投与期間

被験者の半数以上（37 名［53.6%］）が LTE 期間に ITP 非レスキュー薬の併用投与を受けていた（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.4 [16.2.4.1.6]）。標準化した薬剤名別の比較的多く報告された ITP 非レスキュー薬（被験者の 15%以上）は、化学分類でグルココルチコイドに属するプレドニゾロン（11 名［15.9%］）であった。

2.3.3.2 PRN1008-010 試験パート A

60 名全て（100%）の被験者が ITP 治療の前治療薬の投与を受けていた。ATC 分類第 4 レベル別の最も多く報告された ITP 治療の前治療薬（被験者の 25.0%以上）は、グルココルチコイド（55 名［91.7%］）であった。ITT 集団では、ほとんどの被験者（48 名［80.0%］）が ITP 治療以外の前治療薬の投与を受

けていた。ATC 分類第 2 レベル別の最も多く報告された前治療薬（ITP 治療以外）（被験者の 25.0%以上）は、レニン-アンジオテンシン系に作用する薬剤（17 名［28.3%］）であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Section 4.5]）。

2.3.3.2.1 ITP 治療以外の併用薬及び投与後の薬剤

主要投与期間の ITT 集団では、ほとんどの被験者が ITP 治療以外の併用薬及び投与後に治療薬の投与を受けた（46 名［76.7%］）。ATC 分類第 2 レベル別で最も多く使用された薬剤（被験者の 25.0%以上）は、レニン-アンジオテンシン系に作用する薬剤（16 名［26.7%］）であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.2.4 [16.2.4.2.11]）。被験者別の ITP 治療以外の併用薬及び投与後の治療薬の一覧は Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.2.4 [16.2.4.2.13]に示した。

2.3.3.2.2 ITP レスキュー薬

レスキュー薬は、血小板数が減少し被験者に SAE のリスクがあると治験担当医師が判断した場合に使用された。パート A の期間に被験者がレスキュー治療を必要とした場合、又は併用する ITP 治療薬が Day 1 の 1 日投与量の 10%を超えて増量された場合、当該被験者は治験を中止した。主要投与期間及び LTE 期間に ITP レスキュー薬を投与された被験者の割合を Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Table 13]及び[Section 4.5.5]に投与量別及び全体で要約した。被験者は複数の用量でカウントされている可能性がある。

主要投与期間全体では、7 名（11.7%）がレスキュー薬の投与を受けた。レスキュー薬（preferred name）には、免疫グロブリン、正常なヒト（3 名［5.0%］）、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム及び免疫グロブリン（NOS）（各 2 名［3.3%］）、メチルプレドニゾロン、エルトロンボパグオラミン、ロミプロスチム及び血小板（各 1 名［1.7%］）が含まれた（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.2.4 [16.2.4.2.7]）。被験者別の ITP のレスキュー薬の一覧は Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.2.4 [16.2.4.2.10]に示した。

2.3.3.2.3 ITP 非レスキュー薬の併用

血小板反応が不十分で組入れ時に CS 又は TPO-RA の投与を受けていた被験者は、これらの薬剤を安定した用量で継続することが認められた。

主要投与期間全体（ITT 集団）では、40 名（66.7%）が ITP 非レスキュー薬の併用投与を受けていた。ATC 分類第 4 レベル別の比較的多く報告された ITP 非レスキュー薬（被験者の 25.0%以上）は、その他の全身性止血薬（24 名［40.0%］）及びグルココルチコイド（22 名［36.7%］）であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.2.4 [16.2.4.2.3]）。

2.3.3.3 PRN1008-010 試験パート B

全ての被験者（26 名［100.0%］）が一次性 ITP であり、罹病期間の中央値は 10.26 年（範囲：0.7～48.2 年）であった。ITP の前治療数の中央値は 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 13.17 × 10^9/L（範囲：1.7～23.7 × 10^9/L）であった。12 名（46.2%）が以前に脾臓摘出術を受けていた（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Section 4.4.2]）。

2.3.3.3.1 ITP 治療以外の併用薬及び投与後の薬剤

ほとんどの被験者（24 名［92.3%］）が ITP 治療以外の併用薬の投与を受けていた。治療分類別の比較的多く報告された併用薬（被験者の 25.0%以上）は、口腔科用製剤（11 名［42.3%］）、胃酸関連疾患用薬（10 名［38.5%］）、鎮痛薬、抗出血薬及びその他の皮膚科用製剤（各 9 名［34.6%］）、抗貧血製剤、全身用抗菌薬、脂質修飾剤、眼科用薬及びワクチン（各 7 名［26.9%］）であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.4 [16.2.4.4.1]）。

23 名（88.5%）が投与後の ITP 治療以外の治療薬の投与を受けていた。治療分類別の比較的多く報告された投与後の ITP 治療以外の薬剤（被験者の 25.0%以上）は、口腔科用製剤（10 名［38.5%］）、その他の皮膚科用製剤（9 名［34.6%］）、抗出血薬及び胃酸関連疾患用薬（各 8 名［30.8%］）であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.4 [16.2.4.5.1]）。

2.3.3.3.2 ITP レスキュー薬

レスキュー薬は、血小板数の減少により被験者に SAE のリスクがあると治験担当医師が判断した場合に使用された。

3 名（11.5%）が ITP レスキュー薬の併用投与を受けていたが、いずれも 24 週間の主要投与期間中であった。レスキュー薬（標準化した薬剤名）には、免疫グロブリン（NOS）（2 名［7.7%］）、プレドニゾロン及びエルトロンボパグ（各 1 名［3.8%］）が含まれた（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.4 [16.2.4.4.2]）。被験者別の ITP レスキュー薬の一覧は Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.4 [16.2.4.6.2]に示した。

2.3.3.3.3 ITP 非レスキュー薬の併用

血小板反応が不十分で組入れ時に CS 又は TPO-RA を投与されていた被験者は、これらの薬剤を安定した用量で継続することが認められた。

過半数の被験者（17 名［65.4%］）が ITP 非レスキュー薬の併用投与を受けていた（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.4 [16.2.4.4.3]）。ITP 非レスキュー薬として 6 名（23.1%）が CS を併用し、14 名（53.8%）が TPO-RA を併用した。化学分類別の最も多く報告された非レスキューITP 治療薬（被験者の 25.0%以上）は、その他の全身性止血薬（14 名［53.8%］）であり、標準薬剤名別の最も多く報告された薬剤（被験者の 25.0%以上）は、ロミプロスチム（9 名［34.6%］）であった。

2.3.3.4　併合安全性解析対象集団（PRN1008-018 試験並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B）

2.3.3.4.1　ITP 治療以外の併用薬

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

ITP placebo-controlled pool の ITP 治療以外の併用薬の情報は、PRN1008-018 試験のデータとして 2.3.3.1 項に記載した。

ITP rilzabrutinib pool

ITP rilzabrutinib pool では、260 名（91.5%）が ITP 治療以外の薬剤の併用投与を受けていた。治療分類別の比較的多く報告された ITP 治療以外の併用薬は、鎮痛薬（125 名［44.0%］）、眼科用薬（114 名［40.1%］）及び胃酸関連疾患用薬（113 名［39.8%］）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.4.1]）。

2.3.3.4.2　ITP レスキュー薬の併用

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

ITP placebo-controlled pool の併用した ITP レスキュー薬の情報は、PRN1008-018 試験のデータとして 2.3.3.1 項に記載した。

ITP rilzabrutinib pool

ITP rilzabrutinib pool では、100 名（35.2%）が ITP レスキュー薬の併用投与を受けていた。化学分類別の比較的多く報告された ITP レスキュー薬は、副腎皮質ステロイド・単剤及びグルココルチコイドでそれぞれ 53 名（18.7%）、次に副腎皮質ステロイド、局所作用副腎皮質ステロイド及び局所経口治療用の副腎皮質ステロイドでそれぞれ 50 名（17.6%）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.4.2]）。

2.3.3.4.3　ITP 非レスキュー薬の併用

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

ITP placebo-controlled pool の併用した ITP 非レスキュー薬の情報は、PRN1008-018 試験のデータとして 2.3.3.1 項に記載した。

ITP rilzabrutinib pool

ITP rilzabrutinib pool では、181 名（63.7%）が ITP 非レスキュー薬の併用投与を受けていた。化学分類別の比較的多く報告された ITP 非レスキュー薬は、グルココルチコイド（112 名［39.4%］）、副腎皮質ステロイド・単剤（110 名［38.7%］）及びその他の全身性止血薬（104 名［36.6%］）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.4.3]）。

2.3.4 ITP レスキュー薬の併用

レスキュー薬は、血小板数が減少し、被験者に出血又は重度の出血のリスクがあると治験担当医師が判断した場合に使用された。

2.3.4.1 PRN1008-018 試験

レスキュー薬は、血小板数が 20,000/μL 未満になった場合又は出血や粘膜出血（wet purpura）の場合、血小板数を増加させる又は出血を予防するために使用された。

治験薬の中止割合が Week 13 時点ですでに高くなることが予想されたため、SAP で事前に規定したように、レスキュー治療を受けた被験者の割合は、イベント発生までの時間を用いて解析した。DB 期間にレスキュー治療を最初に使用するまでの時間は、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長かった。プラセボ群では、レスキュー治療を受けるまでの時間の中央値が 56.0 日（95%信頼区間：36.00～到達せず）であったのに対し、リルザブルチニブ群ではレスキュー治療を受けるまでの時間は中央値に到達せず、このことはリルザブルチニブ群でレスキュー治療を必要とした被験者が半数未満であったことを意味している。リルザブルチニブ群では、25%の被験者がレスキュー治療を必要としたのは Day 29 までであったのに対し、プラセボ群では Day 16 までであった。ハザード比は 0.48（95%信頼区間：0.309～0.733）であり、リルザブルチニブ群ではプラセボ群に比べレスキュー治療の必要性が 52%低かった（p = 0.0007）（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Table 16]）。DB 期間に、リルザブルチニブ群では 44 名（33.1%）がレスキュー治療を必要としたのに対し、プラセボ群では 40 名（58.0%）であった。リルザブルチニブ群とプラセボ群との間で、レスキュー治療を必要とした被験者の割合の差が認められ、この差は Kaplan-Meier プロット上で投与開始から 2 週間後の Day 15 の時点で早くも認められた（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Section 5.1.3.3]）。

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、28 週間の OL 期間において ITP レスキュー薬を必要とした被験者の割合（74 名［41.1%］）は、24 週間の DB 期間での割合（プラセボ群：40 名［58.0%］、リルザブルチニブ群：44 名［33.1%］）と同程度であった。OL 期間において標準薬剤名別の比較的多く報告された ITP レスキュー薬（被験者の 15%以上）は、副腎皮質ステロイド（NOS）（38 名［21.1%］）及び免疫グロブリン（NOS）（29 名［16.1%］）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Section 4.5.2.2] 及び Appendix 16.2.4 [16.2.4.1.3]）。LTE 期間に 12 名（17.4%）が ITP レスキュー薬の投与を受けた。

2.3.4.2 PRN1008-010 試験パート A

パート A の期間において被験者がレスキュー治療を必要とした場合、又は併用する ITP 治療薬が Day 1 の 1 日投与量の 10%を超えて増加された場合、当該被験者は治験を中止した。

主要投与期間全体では、7 名（11.7%）がレスキュー薬の投与を受けた。レスキュー薬（preferred name）には、免疫グロブリン、正常なヒト（3 名［5.0%］）、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム及び免疫グロブリン（NOS）（各 2 名［3.3%］）、メチルプレドニゾロン、エルトロンボパグオラミン、ロミプロスチム及び血小板（各 1 名［1.7%］）が含まれた（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Section 4.5.5]）。

2.3.4.3　PRN1008-010 試験パート B

パート B では、3 名（11.5%）が ITP のレスキュー薬の併用投与を受けたが、いずれも 24 週間の主要投与期間中であった。レスキュー薬（標準薬剤名）には、免疫グロブリン（NOS）（2 名［7.7%］）、プレドニゾロン及びエルトロンボパグ（各 1 名［3.8%］）が含まれた（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Section 4.5.5]）。

3　有害事象

ピボタル試験である PRN1008-018 試験の 2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日での DB 期間におけるリルザブルチニブ群とプラセボ群を比較した安全性の結果並びに 2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日での完了した OL 期間と進行中の LTE 期間のデータに基づく ITP 患者におけるリルザブルチニブの長期的な安全性及び忍容性に関する追加的なエビデンスを提示する。さらに解析の一部として、完了した PRN1008-010 試験のパート A 及び B 並びに進行中の LTE 期間のデータも含めた。

3.1　有害事象の解析

AE は、PRN1008-018 試験（DB 期間、OL 期間及び LTE 期間）、PRN1008-010 試験パート A、並びに PRN1008-010 試験パート B の試験ごとに記載した。さらに、PRN1008-018 試験、PRN1008-010 試験パート A 及び PRN1008-010 試験パート B を含む 2 つの併合された安全性解析対象集団があり、1 つはプラセボ対照データとして統合された ITP placebo-controlled pool、もう 1 つは全ての投与期間でリルザブルチニブを投与された被験者を対象として統合された ITP rilzabrutinib pool である。なお、PRN1008-018 試験の二重盲検期間の集団と ITP placebo-controlled pool の集団は同一であるため、本 Module では後者に関するデータは前者のデータ及び該当する項を参照することとした。

3.1.1　有害事象の概要

3.1.1.1　免疫性血小板減少症患者における有害事象の概要

3.1.1.1.1　PRN1008-018 試験

二重盲検期間

2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日時点で本治験の DB 期間では、リルザブルチニブ群の 111 名（83.5%）及びプラセボ群の 52 名（75.4%）に 1 件以上の TEAE が認められたが、その発現割合は同程度であった。重度の TEAE（Grade 3 以上）の発現割合は、リルザブルチニブ群（15 名［11.3%］）ではプラセボ群（10 名［14.5%］）と比較して僅かに低かった。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE を発現した被験者の割合は、プラセボ群と比較してリルザブルチニブ群で高かった（リルザブルチニブ群： 68 名［51.1%］、プラセボ群：12 名［17.4%］）（表 13）。

リルザブルチニブ群では、1 名に転帰死亡となった TEAE が認められた（Grade 5 の肺炎で、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。詳細は 3.1.3.1 項に示した）。プラセボ群では、死亡に至った TEAE（Grade 5）は認められなかった（表 13）。治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した被験者は、リルザブルチニブ群では 8 名（6.0%）であり、プラセボ群では認められなかった（表 13 及び表 17）。

治験薬投与下で発現したSAEの発現割合は、リルザブルチニブ群とプラセボ群で同程度であった（リルザブルチニブ群：12名［9.0%］、プラセボ群：8名［11.6%］）。リルザブルチニブ群の1名（0.8%）について、当該事象（末梢血管塞栓症）は、治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された。当該被験者は、3.1.5.3.1.1項で示したように、血栓塞栓症について過去の重大なリスク因子があった。

治験薬の投与中止に至ったTEAEは、肺炎、好中球減少症、頭痛、末梢血管塞栓症、下痢、悪心、消化不良、腹部不快感、食道静脈瘤出血、結節性紅斑、関節痛、四肢痛及び肝酵素上昇であり、それぞれ1名（0.8%）に認められた。PT別で2名以上に発現した治験薬の投与中止に至ったTEAEは認められなかった。注目すべきは、治験薬投与下で発現した消化器系事象（消化不良、食道静脈瘤出血、並びに悪心及び下痢を伴う腹部不快感）により治験薬投与を中止した被験者が3名、感染症（死亡に至った肺炎）、肝酵素上昇及び好中球減少症により治験薬投与を中止した被験者が各1名であったことである。治験薬の投与中止に至ったTEAEのほとんどは、治験薬との因果関係が否定できないと判断された（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Table 22]）。

Grade 2以上の治験薬投与下で発現した出血性事象の発現割合は、プラセボ群と比較してリルザブルチニブ群で低かった（リルザブルチニブ群：5名［3.8%］、プラセボ群：8名［11.6%］）（表13）。

Grade 2以上の治験薬投与下で発現した感染症の発現割合は、全体としてリルザブルチニブ群とプラセボ群で同程度であった（リルザブルチニブ群：23名［17.3%］、プラセボ群：10名［14.5%］）（表13）。

Grade 2以上の治験薬投与下で発現した消化器系事象の発現割合は、リルザブルチニブ群とプラセボ群で同程度であった（リルザブルチニブ群：8名［6.0%］、プラセボ群：3名［4.3%］）（表13）。

表13 - Overview of adverse event profile: Treatment emergent adverse events during the double-blind treatment emergent period in Study PRN1008-018 - Adult safety population

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

n (%)	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)
Participants with any treatment emergent gastrointestinal events[c] ≥ Grade 2	3 (4.3)	8 (6.0)
Participants with any treatment-related treatment emergent gastrointestinal events[c] ≥Grade 2	1 (1.4)	6 (4.5)

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

DB 期間においてリルザブルチニブ群及びプラセボ群で認められた TEAE のうち、プライマリ SOC 別に比較的発現割合の高かった TEAE（いずれかの投与群で 20%以上）は、「胃腸障害」（リルザブルチニブ群：71 名［53.4%］、プラセボ群：16 名［23.2%］、以下同順）、「感染症および寄生虫症」（44 名［33.1%］、14 名［20.3%］）、「神経系障害」（32 名［24.1%］、8 名［11.6%］）、「筋骨格系および結合組織障害」（27 名［20.3%］、8 名［11.6%］）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Table 20]及び Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.2.1]）。

リルザブルチニブ群では、111 名（83.5%）に 1 件以上の TEAE が認められた。PT 別に比較的発現割合の高かった TEAE（10%以上で発現）は、下痢（43 名［32.3%］）、悪心（27 名［20.3%］）、頭痛（24 名［18.0%］）及び COVID-19（18 名［13.5%］）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.2.3]）。

プラセボ群では、52 名（75.4%）に TEAE が認められた。PT 別に最も発現割合の高かった TEAE（10%以上で発現）は下痢（7 名［10.1%］）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4, 4.2.3）。

リルザブルチニブ群では、100 人年当たりの EAIR について、Grade 3 以上の TEAE は 35.26、治験薬投与下で発現した SAE は 28.14、治験担当医師の判断に基づく治験薬との因果関係が否定できない治験薬投与下で発現した SAE は 2.26 であった。死亡に至った TEAE の 100 人年当たりの EAIR は 2.26 であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.1.2]）。PT 別で 100 人年当たりの EAIR が比較的高かったのは、下痢（130.59）、悪心（73.87）、頭痛（63.74）及び COVID-19（44.10）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.2.2]）。

プラセボ群では、100 人年当たりの EAIR について、Grade 3 以上の TEAE は 60.73、治験薬投与下で発現した SAE は 47.55 であった。治験担当医師の判断に基づく治験薬との因果関係が否定できない治験薬投与下で発現した SAE 及び死亡に至った TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4, 4.1.2）。PT 別で 100 人年当たりの EAIR が比較的高かったのは、下痢（42.71）、頭痛（29.81）、疲労（23.27）、悪心（23.31）及び貧血（23.14）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4, 4.2.2）。

ITP placebo-controlled pool における PT 別の TEAE は、Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4, 4.2.3 に示した。

DB 期間（24 週間）に発現した TEAE は、リルザブルチニブ群（24 週間：111 名［83.5%］、12 週間：106 名［79.7%］）及びプラセボ群（24 週間：52 名［75.4%］、12 週間：51 名［73.9%］）において、

最初の 12 週間に発現した TEAE と比較して同程度であった。SOC 及び PT 別の TEAE の発現割合は、12 週間と 24 週間で同程度であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.1]、[16.2.7.1.2]、[16.2.7.2.1]及び[16.2.7.2.2]）。

注：1 名に PRN1008-018 試験の DB 期間及び進行中の OL 期間に TEAE が発現したが（それぞれ 3 件及び 1 件）、データベースロック前に実施医療機関によって記録されなかったため、PRN1008-018 試験の解析には含まれていない。当該被験者は DB 期間にプラセボ群で口腔障害、斑状丘疹状皮疹及び関節炎を発現し、OL 期間のリルザブルチニブ投与中に細菌性膣症を発現した。これらの事象は全て Grade 1 又は 2 で非重篤であり、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。これらの事象はリルザブルチニブのリスク／ベネフィットプロファイルには影響しない。これらの TEAE は、現在の PRN1008-018 試験の CSR の AE の要約又は一覧には記載されていない（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Section 5.2.2.1.1]）。

非盲検及び長期継続投与期間

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、180 名が OL 期間に参加した。OL 期間（治験薬の曝露期間の中央値は 196.0 日）の TEAE の概要を表 14 に示す。

OL 期間において、リルザブルチニブを投与された 135 名（75.0%）に 1 件以上の TEAE が認められた。46 名（25.6%）に治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された TEAE が認められた。全体として、25 名（13.9%）に重度の TEAE（Grade 3 以上）が認められた。17 名（9.4%）に 1 件以上の SAE が認められ、そのうち 2 名（1.1%）に治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された事象（サイトメガロウイルスウイルス血症を伴う気管支肺アスペルギルス症及び間質性肺疾患）が認められた（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Section 5.2.2]）。

OL 期間及び LTE 期間において、最後の被験者の OL 期間完了日に相当する 2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で比較的多く認められた TEAE は、DB 期間にリルザブルチニブ群で認められたものとおおむね同様であったが、概して発現割合は低かった。OL 期間において、PT 別に比較的多く認められた TEAE（10%以上で発現）は下痢（23 名［12.8%］）、悪心（21 名［11.7%］）及び上咽頭炎（18 名［10.0%］）であった。下痢及び悪心の発現割合は、DB 期間と比較して OL 期間で低かった（下痢：12.8%［OL 期間］及び 32.3%［DB 期間］、悪心：11.7%［OL 期間］及び 20.3%［DB 期間］）。一方、上咽頭炎は OL 期間で僅かに発現割合が高かった（10.0%［OL 期間］、6.8%［DB 期間］）。これらの発現割合の高い TEAE のうち、下痢及び悪心が認められた被験者については、ほとんどが治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断され（下痢：17 名［9.4%］、悪心：17 名［9.4%］）、上咽頭炎はどの被験者においても治験薬との因果関係が否定された（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.2.4.1]）。

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、OL 期間にリルザブルチニブの投与を受けた合計 6 名（3.3%）に治験薬の投与中止に至った TEAE が認められた。治験薬の投与中止に至ったこれらの TEAE のうち 3 件（1.7%）は、治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された（B 型肝炎再活性化、間質性肺疾患及び悪心）（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Table 18]）。

データカットオフ日時点で、69 名が LTE 期間に移行した。LTE 期間（治験薬の曝露期間の中央値は 331.0 日）の TEAE の概要は、Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.2]に記載した。

LTE 期間において、リルザブルチニブを投与された 53 名（76.8%）に 1 件以上の TEAE が認められた。11 名（15.9%）に治験薬との因果関係が否定できない TEAE が認められた。7 名（10.1%）に 1 件以上の SAE が認められたが、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data, 16.2.7.1.2）。2 名（2.9%）に LTE 期間で治験薬の投与中止に至った TEAE が認められた（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data, 16.2.7.1.2）。

LTE 期間において、SOC 別で比較的発現割合の高かった TEAE（20%以上で発現）は、「感染症および寄生虫症」（40 名［58.0%］）、「胃腸障害」（16 名［23.2%］）及び「皮膚および皮下組織障害」（15 名［21.7%］）であった。LTE 期間において、PT 別で比較的発現割合の高い TEAE（10%以上で発現）は、上気道感染（8 名［11.6%］）、上咽頭炎（7 名［10.1%］）及び尿路感染（7 名［10.1%］）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.2.2]）。

LTE 期間において、2 名（2.9%）が治験実施計画書に従って妊娠及び肺腺癌のため治験薬の投与を中止した。いずれの事象も、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.4.3.1]及び[16.2.7.4.3.2]）。

表 14 - Overview of adverse event profile: Treatment emergent adverse events during the open-label treatment emergent period in Study PRN1008-018 - Adult OL population

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

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

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

3.1.1.1.2 PRN1008-010 試験パート A

PRN1008-010試験パートAの主要投与期間におけるAEの概要を表15に示す。TEAEの発現割合は、400 mg BIDの用法・用量レベルにおいて他の用法・用量レベル（200 mg QD、400 mg QD及び300 mg BID）よりも高かった。

被験者の大多数（全体で60名中48名［80.0%］）に主要投与期間で1件以上のTEAEが認められた。ほとんどのTEAEの重症度は軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）であった。全体で8名（13.3%）に重度のTEAE（Grade 3以上）が認められ、内訳は300 mg BID投与で1名（8.3%）、400 mg BID投与で7名（13.5%）であった（表15）。

プライマリSOC別に比較的多く認められたTEAE（20%以上で発現）は、「胃腸障害」（33名［55.0%］）、「筋骨格系および結合組織障害」（18名［30.0%］）、「傷害、中毒および処置合併症」（17名［28.3%］）、「皮膚および皮下組織障害」（15名［25.0%］）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（15名［25.0%］）及び「神経系障害」（12名［20.0%］）であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Section 5.2.2.1.1] 及び Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.4]）。

主要投与期間について、用法・用量レベル別及び全体として被験者の5%以上に認められたTEAEをPT別にModule 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Table 26]に要約した。PT別に比較的多く認められたTEAE（10%以上で発現）は、下痢（22名［36.7%］）、悪心（21名［35.0%］）、疲労（12名［20.0%］）、挫傷（11名［18.3%］）、背部痛（8名［13.3%］）、頭痛（7名［11.7%］）及び腹部膨満（6名［10.0%］）であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A Section 5.2.2.1.1 及び Appendix 16.2.7 AE data 16.2.7.1.4）。

31名（51.7%）に治験薬との因果関係が否定できないTEAEが認められ、内訳は400 mg BID投与で29名（55.8%）、200 mg QD投与で2名（22.2%）、400 mg QD投与で2名（25.0%）及び300 mg BID投与で2名（16.7%）であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Table 28]及び[Section 5.2.2.3.1]）。

8名（13.3%）に治験薬との因果関係が否定できないSAEが認められ、うち1名（8.3%）が300 mg BID投与及び7名（13.5%）が400 mg BID投与であったが、いずれも治験薬との因果関係が否定された（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Section 5.2.2.5.1]）。

400 mg BID投与の1名（1.9%）に治験薬投与下でGrade 4のSAE（エヴァンズ症候群）が認められた。当該被験者は治験中止4か月後に死亡に至ったが本事象は治験担当医師により治験薬との因果関

係が否定された（詳細は 3.1.3.2 項に記載した）（表 15 及び Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Section 5.2.2.4]）。

400 mg BID 投与の 7 名（13.5%）が TEAE により治験薬の投与を中止した（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Section 5.2.2.6.1]）。

用量漸増期間に用量制限毒性は認められなかった（表 15 及び Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.3.5]）。

表 15 - Overview of adverse events profile: TEAEs by dose level and overall main period in Study PRN1008-010 Part A - Safety population

Number of patients (%)	200 mg QD (N = 9)	400 mg QD (N = 8)	300 mg BID (N = 12)	400 mg BID (N = 52)	Overall (N = 60)
Total patient-months	7.8	11.0	21.0	214.6	254.4
Patients with any TEAE	3 (33.3)	3 (37.5)	5 (41.7)	44 (84.6)	48 (80.0)
Patients with any intensity Grade >=3 TEAE	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	7 (13.5)	8 (13.3)
Patients with any treatment-emergent SAE	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	7 (13.5)	8 (13.3)
Patients with any treatment-related treatment-emergent SAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients with any TEAE leading to death [1]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.7)
Patients with any TEAE leading to study drug discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (13.5)	7 (11.7)
Patients with any treatment-related TEAE	2 (22.2)	2 (25.0)	2 (16.7)	29 (55.8)	31 (51.7)
Patients with 1 to 3 TEAEs	3 (33.3)	3 (37.5)	2 (16.7)	17 (32.7)	19 (31.7)
Patients with 4 or more TEAEs	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (25.0)	27 (51.9)	29 (48.3)

Abbreviations: BID = twice daily; QD = once daily; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Total participant-months = the cumulative duration of study drug exposure in days /30.4
Percentages are based on the number of safety population participants in each dose level and overall.
Participants are evaluable in the dose level(s) if the dose level was received during main treatment period. A given participant can be classified into multiple dose levels.
TEAEs started on or after the first dose of study drug in the main period are included.
[1] Participant enrolled on 2020-09-10, discontinued treatment on 2020-09-21 due to exacerbation of Evans syndrome (onset on 2020-09-17), discontinued study on 2020-09-24, died on 2021-1-22.
Source: 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Table 24]

3.1.1.1.3 PRN1008-010 試験パート B

PRN1008-010 試験パート B の 24 週間の主要投与期間における AE の概要を表 16 に示す。主要投与期間に 1 件以上の TEAE が認められた被験者は 22 名（84.6%）であった。16 名（61.5%）に治験薬との因果関係が否定できない TEAE が認められた。4 名（15.4%）に重度の TEAE（Grade 3 以上）が認められ、これらの TEAE のうち 1 件は治験薬との因果関係が否定できないと判断された（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Section 5.2.1.1]）。

プライマリ SOC 別に比較的多く認められた TEAE（20%以上で発現）は、「胃腸障害」（19 名［73.1%］）、「感染症および寄生虫症」（13 名［50.0%］）、「神経系障害」（9 名［34.6%］）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（7 名［26.9%］）及び「傷害、中毒および処置合併症」（6 名［23.1%］）であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Table 20]）。

PT 別に比較的多く認められた TEAE（10%以上で発現）は、下痢（12 名［46.2%］）、頭痛（9 名［34.6%］）、悪心（6 名［23.1%］）、挫傷、COVID-19、消化不良及び上腹部痛（各 5 名［19.2%］）、胃食道逆流性疾患及び上気道感染（各 4 名［15.4%］）、並びに疲労（3 名［11.5%］）であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Table 20]）。これらの TEAE のうち、治験薬との因果関係が否定できない事象は、下痢（9 名［34.6%］）、頭痛（6 名［23.1%］）、悪心（4 名［15.4%］）、消化不良（2 名［7.7%］）、胃食道逆流疾患（2 名［7.7%］）及び上腹部痛（1 名［3.8%］）であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.4]）。

3 名（11.5%）に治験薬投与下で発現した SAE が認められたが、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された（表 16 及び Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Section 5.2.2.5]）。

2 名（7.7%）が TEAE により治験薬の投与を中止した（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Section 5.2.2.6]）。

表 16 - Overview of adverse event profile: Treatment-emergent adverse events during main treatment-emergent period in Study PRN1008-010 Part B - Safety population

n (%)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=26)
Participants with any TEAE	22 (84.6)
Participants with any Grade ≥3 TEAE	4 (15.4)
Participants with any treatment-emergent SAE	3 (11.5)
Participants with any TEAE leading to death	0
Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation	2 (7.7)
Participants with any treatment-related TEAE	16 (61.5)
Participants with any bleeding event of Grade 2 or higher	4 (15.4)
Participants with any infection[a] of Grade 2 or higher	8 (30.8)

Abbreviations: BID = twice daily; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
n (%) = number and percentage of participants with at least 1 TEAE.
a Infection identified based on primary SOC = 'Infections and infestations'.
Source: 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Table 18]

3.1.1.1.4 併合安全性解析対象集団（PRN1008-018 試験並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B）

3.1.1.1.4.1 ITP placebo-controlled pool における TEAE の概要

ITP placebo-controlled pool における TEAE の概要は、PRN1008-018 試験と同一であるため、PRN1008-018 試験のデータとして 3.1.1.1.1 項に記載した。

3.1.1.1.4.2 ITP rilzabrutinib pool における TEAE の概要

ITP rilzabrutinib pool

2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日での併合データ解析の ITP rilzabrutinib pool で認められた TEAE の概要を表 17 に示す。2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日での ITP rilzabrutinib pool で認められた TEAE の概要を表 18 に、比較的多く認められた TEAE の概要を表 19 に示す。2024 年 8 月 2 日のデー

タカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool の 250 名（88.0%）に TEAE が認められた。治験薬投与下で発現した SAE が 48 名（16.9%）に認められ、そのうち 3 名は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。治験薬の投与中止に至った TEAE が 31 名（10.9%）に、死亡に至った TEAE が 2 名（0.7%）に認められた（表 18）。

SOC 別に比較的発現割合の高かった TEAE（20%以上で発現）は、「胃腸障害」（159 名［56.0%］）、「感染症および寄生虫症」（143 名［50.4%］）、「筋骨格系および結合組織障害」（81 名［28.5%］）、「神経系障害」（73 名［25.7%］）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（66 名［23.2%］）及び「皮膚および皮下組織障害」（66 名［23.2%］）であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update [Section 3.1.2.1.2]）。

ITP rilzabrutinib pool では、PT 別に比較的発現割合の高かった TEAE（15%以上で発現）は、下痢（98 名［34.5%］）、悪心（72 名［25.4%］）、頭痛（52 名［18.3%］）及び COVID-19（44 名［15.5%］）であった（表 19）。TEAE の大部分は Grade 1～2 であり、治験薬の投与を変更することなく回復した。

表 17 - Overview of adverse event profile: Treatment emergent adverse events - Adult safety population

n (%)	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
Participants with any TEAE	52 (75.4)	111 (83.5)	246 (86.6)
Participants with any Grade ≥ 3 TEAE	10 (14.5)	15 (11.3)	58 (20.4)
Participants with any treatment emergent SAE	8 (11.6)	12 (9.0)	46 (16.2)
Participants with any treatment emergent SAE related to IMP as per investigator's judgement	0	1 (0.8)	3 (1.1)
Participants with any TEAE leading to death	0	1 (0.8)	2 (0.7)
Participants with any Grade 5 TEAE	0	1 (0.8)	1 (0.4)
Participants with any TEAE leading to permanent discontinuation of study intervention	0	8 (6.0)	30 (10.6)
Participants with any TEAE related to IMP as per investigator's judgement	12 (17.4)	68 (51.1)	146 (51.4)
Participants with any AESI[c] increase in alanine transaminase (ALT) >3 x upper limit normal (ULN)	1 (1.4)	4 (3.0)	4 (1.4)
Participants with any Grade ≥ 3 treatment-emergent infection[d]	0	5 (3.8)	15 (5.3)
Participants with any Grade ≥ 3 treatment-emergent bleeding event[e]	6 (8.7)	5 (3.8)	19 (6.7)
Participants with any Grade ≥ 3 treatment-emergent gastrointestinal events[f]	0	0	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; ALT = alanine aminotransferase; BID = twice daily; DB = double-blind; HLT = high level term; LTE = long term extension; OL = open-label; SMQ = standardized MedDRA queries; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event; ULN = upper limit of normal.

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

a ITP placebo-controlled pool (iSAF1) includes Phase 3 PRN1008-018 during the double-blind treatment period.

b ITP Rilzabrutinib pool (iSAF2) includes Phase 1/2 PRN1008-010 and Phase 3 PRN1008-018 during the entire treatment period (Main/DB, OL, LTE, if applicable, cumulatively).

c For Phase 3 PRN1008-018 only, as recorded in eCRF (reported by the investigator).

d Infection identified based on SOC "Infections and Infestations".

e Bleeding events identified based on SMQ = "Haemorrhages", #20000038, broad and narrow search.

f Gastrointestinal events identified based on HLT= "Diarrhoea (excl infective)", "Nausea and vomiting symptoms".

PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/ITP_ISS_2024/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_i.rtf (18JUN2024 9:31)

表 18 - Overview of adverse event profile: Treatment emergent adverse events - Adult safety population

n (%)	ITP rilzabrutinib pool[a] Rilzabrutinib any dose (N=284)
Participants with any TEAE	250 (88.0)
Participants with any Grade ≥ 3 TEAE	62 (21.8)
Participants with any treatment emergent SAE	48 (16.9)
Participants with any treatment emergent SAE related to IMP as per investigator's judgement	3 (1.1)
Participants with any TEAE leading to death	2 (0.7)
Participants with any Grade 5 TEAE	1 (0.4)
Participants with any TEAE leading to permanent discontinuation of study intervention	31 (10.9)
Participants with any TEAE related to IMP as per investigator's judgement	148 (52.1)
Participants with any AESI[b] increase in alanine transaminase (ALT) >3 x upper limit normal (ULN)	4 (1.4)
Participants with any Grade ≥ 3 treatment-emergent infection[c]	15 (5.3)
Participants with any Grade ≥ 3 treatment-emergent bleeding event[d]	19 (6.7)
Participants with any Grade ≥ 3 treatment-emergent gastrointestinal events[e]	1 (0.4)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, AESI: Adverse event of special interest, DB: double-blind, OL: open-label, LTE: long-term extension, SMQ: Standardized MedDRA queries, HLT: high level term, SOC: system organ class, PT: preferred term

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

[a]ITP Rilzabrutinib pool (iSAF2) includes Phase 1/2 PRN1008-010 and Phase 3 PRN1008-018 during the entire treatment period (Main/DB, OL, LTE, if applicable, cumulatively)

[b]For Phase 3 PRN1008-018 only, as recorded in eCRF (reported by the investigator).

[c]Infection identified based on SOC "Infections and Infestations"

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

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

PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/ITP_D120_2024/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_i.rtf (27SEP2024 11:29)

表 19 - Number (%) of participants with common TEAEs (preferred term >=5% in any group) by primary SOC and PT - Adult safety population

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	ITP rilzabrutinib pool[a] Rilzabrutinib any dose (N=284)
Any event	250 (88.0)
感染症および寄生虫症	143 (50.4)
ＣＯＶＩＤ－１９	44 (15.5)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	ITP rilzabrutinib pool[a] Rilzabrutinib any dose (N=284)
上気道感染	36 (12.7)
上咽頭炎	32 (11.3)
尿路感染	20 (7.0)
血液およびリンパ系障害	47 (16.5)
貧血	19 (6.7)
神経系障害	73 (25.7)
頭痛	52 (18.3)
浮動性めまい	18 (6.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	46 (16.2)
咳嗽	15 (5.3)
胃腸障害	159 (56.0)
下痢	98 (34.5)
悪心	72 (25.4)
嘔吐	22 (7.7)
上腹部痛	20 (7.0)
腹痛	18 (6.3)
消化不良	17 (6.0)
皮膚および皮下組織障害	66 (23.2)
発疹	16 (5.6)
筋骨格系および結合組織障害	81 (28.5)
関節痛	32 (11.3)
背部痛	20 (7.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	66 (23.2)
疲労	28 (9.9)
発熱	15 (5.3)
傷害、中毒および処置合併症	50 (17.6)
挫傷	25 (8.8)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term, DB: double-blind, OL: open-label, LTE: Long-term extension
MedDRA dictionary version 26.1
[a] ITP Rilzabrutinib pool (iSAF2) includes Phase 1/2 PRN1008-010 and Phase 3 PRN1008-018 during the entire treatment period (Main/DB, OL, LTE, if applicable, cumulatively)
Percentage is based on adult safety population
Only SOCs with PT ≥5% in any group are presented
Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT according to all TEAE summary
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_5pct_d120_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_5pct_d120_s_t_j_i.rtf (10JUN2025 1:17)

ITP rilzabrutinib pool では、1 件以上の TEAE が認められた被験者の 100 人年当たりの EAIR は 414.70 であった。100 人年当たりの EAIR について、Grade 3 以上の TEAE では 25.60、治験薬投与下で発現した SAE では 19.26 であった。死亡に至った TEAE の 100 人年当たりの EAIR は 0.72 であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.2.5]、[3.2.9]、[3.3.2]及び[3.5.2]）。

PT 別の 100 人年当たりの EAIR が比較的高かったのは、下痢（49.31）、悪心（33.25）及び頭痛（23.31）であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3, 3.2.5）。

3.1.2 治験薬投与下で発現した有害事象

3.1.2.1 PRN1008-018 試験

二重盲検期間

2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日時点で、DB 期間にリルザブルチニブ群及びプラセボ群において、プライマリ SOC 別に比較的多く認められた TEAE（いずれかの投与群で 20%以上）は、「胃腸障害」（リルザブルチニブ群：71 名［53.4%］、プラセボ群：16 名［23.2%］、以下同順）、「感染症および寄生虫症」（44 名［33.1%］、14 名［20.3%］）、「神経系障害」（32 名［24.1%］、8 名［11.6%］）、及び「筋骨格系および結合組織障害」（27 名［20.3%］、8 名［11.6%］）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Table 20]）。

リルザブルチニブ群において、PT 別に比較的多く認められた TEAE（10%以上で発現）は、下痢（43 名［32.3%］）、悪心（27 名［20.3%］）、頭痛（24 名［18.0%］）及び COVID-19（18 名［13.5%］）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP Table 20）。これらの発現割合の高かった TEAE のうち、下痢と悪心のほとんど（下痢：30 名［22.6%］、悪心：23 名［17.3%］）は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。頭痛は、当該事象が発現した被験者の半数未満（10 名［7.5%］）において治験薬との因果関係が否定できないと考えられ、COVID-19 はどの被験者においても治験薬との因果関係が否定された（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Section 5.2.2.1.1]）。

プラセボ群において、PT 別に最も多く認められた TEAE（10%以上で発現）は下痢（7 名［10.1%］）であった。下痢は、当該事象が発現した被験者の半数未満（3 名［4.3%］）で治験薬との因果関係が否定できないと判断された（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP Section 5.2.2.1.1）。

ITP placebo-controlled pool において、プラセボ群よりもリルザブルチニブ群で比較的発現割合が高い 10 個の TEAE（PT）をドットプロットで図 1 に示した。プラセボ群、リルザブルチニブ群ともに PT 別で比較的発現割合の高い TEAE は下痢、悪心及び頭痛であった。

非盲検及び長期継続投与期間

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、OL 期間及び LTE 期間に比較的多く認められた TEAE は、DB 期間にリルザブルチニブ群で認められたものとおおむね同様であったが、発現割合は低かった。OL 期間に比較的多く認められた TEAE（10%以上で発現）は、下痢（23 名［12.8%］）、悪心（21 名

［11.7%］）及び上咽頭炎（18 名［10.0%］）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Section 5.2.2]）。これらの比較的よく認められた TEAE の発現割合は、OL 期間では DB 期間と比較して低かった（下痢：12.8%［OL 期間］及び 32.3%［DB 期間］、悪心： 11.7%［OL 期間］及び 20.3%［DB 期間］）が、上咽頭炎は OL 期間で僅かに高かった（上咽頭炎： 10.0%［OL 期間］、6.8%［DB 期間］）。これらの発現割合の高い TEAE のうち、下痢及び悪心が認められた被験者については、ほとんどが治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断され（下痢 : 17 名［9.4%］、悪心 17 名［9.4%］）、上咽頭炎はいずれの被験者においても治験薬との因果関係が否定された（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Section 5.2.2]）。

OL 期間に治験薬投与下で発現した SAE のうち治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断されたのは、気管支肺アスペルギルス症、サイトメガロウイルスウイルス血症及び間質性肺疾患（各 1 名［0.6%］）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.3.1]）。

LTE 期間に PT 別で比較的多く認められた TEAE（10%以上で発現）は、上気道感染（8 名［11.6%］）、上咽頭炎（7 名［10.1%］）及び尿路感染（7 名［10.1%］）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.2.2]）。LTE 期間では、治験薬投与下で発現した SAE はいずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.3.2]）。

3.1.2.2　PRN1008-010 試験パート A

PRN1008-010 試験パート A で被験者の 5%以上に認められた TEAE を Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Table 26]に要約した。

主要投与期間において、用量レベル別及び全体で被験者の 5%以上に認められた TEAE を PT 別に Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A Table 26 に要約した。PT 別に比較的多く認められた TEAE（5%以上で発現）は、下痢（22 名［36.7%］）、悪心（21 名［35.0%］）、疲労（12 名［20.0%］）及び挫傷（11 名［18.3%］）であった。

全体として、31 名（51.7%）に治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された TEAE が認められた（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Table 28]）。被験者のほぼ半数で認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は SOC「胃腸障害」であった（28 名［46.7%］）。このうち比較的多く認められたのは下痢（19 名［31.7%］）及び悪心（18 名［30.0%］）であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE のうち 2 名以上に認められたのは、腹部膨満（4 名［6.7%］）、嘔吐（3 名［5.0%］）、腹痛、上腹部痛、頭痛及びそう痒症（各 2 名［3.3%］）であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Section 5.2.2.3.1]）。

3.1.2.3　PRN1008-010 試験パート B

プライマリ SOC 別に比較的多く認められた TEAE（20%以上で発現）は、「胃腸障害」（19 名［73.1%］）、「感染症および寄生虫症」（13 名［50.0%］）、「神経系障害」（9 名［34.6%］）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（7 名［26.9%］）及び「傷害、中毒および処置合併症」（6 名［23.1%］）

であった。その他の TEAE（SOC）は、安全性解析対象集団の 20%未満で認められた（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Section 5.2.2.1.1]及び[Table 20]）。

PT 別に比較的多く認められた TEAE（10%以上で発現）は、下痢（12 名［46.2%］）、頭痛（9 名［34.6%］）、悪心（6 名［23.1%］）、挫傷、COVID-19、消化不良及び上腹部痛（各 5 名［19.2%］）、胃食道逆流性疾患及び上気道感染（各 4 名［15.4%］）、並びに疲労（3 名［11.5%］）であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Table 20]）。これらの TEAE のうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断されたのは、下痢（9 名［34.6%］）、頭痛（6 名［23.1%］）、悪心（4 名［15.4%］）、消化不良（2 名［7.7%］）、胃食道逆流性疾患（2 名［7.7%］）及び上腹部痛（1 名［3.8%］）であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Section 5.2.2.1.1]及び Table 20）。

16 名（61.5%）に治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された TEAE が認められた（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B Table 20）。大多数は「胃腸障害」（12 名［46.2%］）及び「神経系障害」（7 名［26.9%］）の SOC で認められた。これら 2 つの SOC において、比較的多く認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE（PT）は、下痢（9 名［34.6%］）及び頭痛（6 名［23.1%］）であった。また、2 名以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE には、悪心（4 名［15.4%］）、消化不良及び胃食道逆流性疾患（各 2 名［7.7%］）が含まれた（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Section 5.2.2.3.1]）。

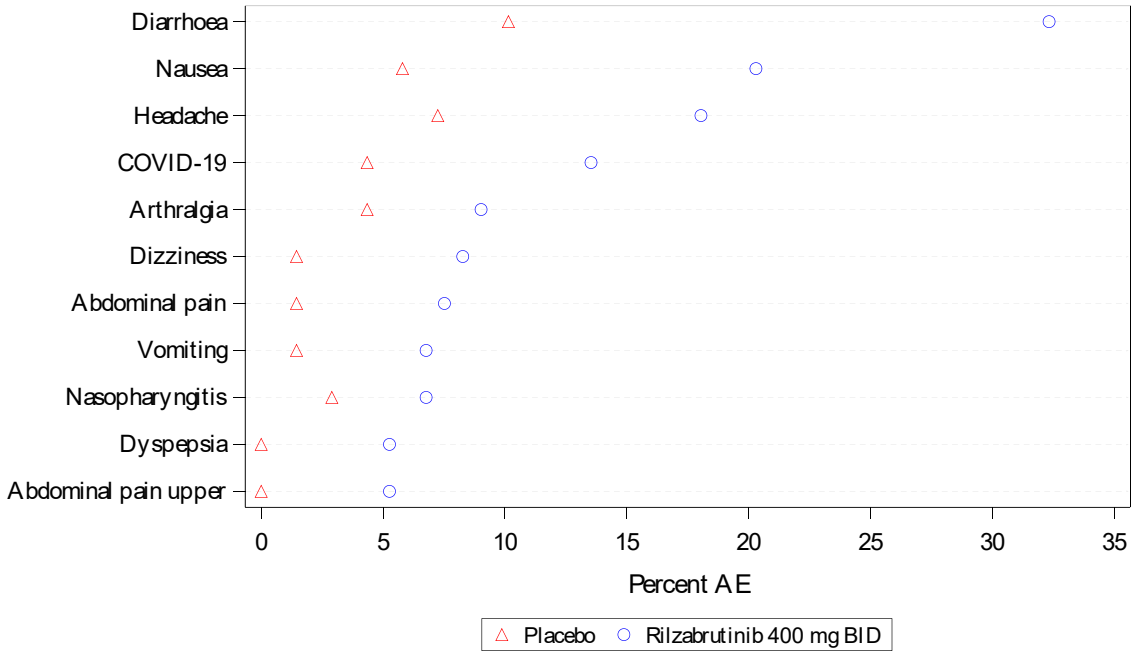
3.1.2.4　併合安全性解析対象集団（PRN1008-018 試験並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B）

併合安全性解析対象集団におけるプライマリ SOC 及び PT 別の TEAE を発現した被験者数（%）を表 45 に示す。

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

ITP placebo-controlled pool における TEAE は、PRN1008-018 試験のデータとして 3.1.2.1 項に記載した。

図 1 - Dot plot of 10 most frequent TEAEs (PTs) with greater % in rilzabrutinib than in placebo in Study PRN1008-018 - ITP placebo-controlled pool



Abbreviations; AE = adverse event; BID = twice daily; COVID-19 = coronavirus disease 2019; DB = double-blind; ITP = immune thrombocytopenia; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event.
MedDRA dictionary version 26.1
ITP placebo-controlled pool (iSAF1) includes Phase 3 PRN1008-018 during the double-blind treatment period
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/ITP ISS 2024/REPORT/PGM/ae top10 saf1 s f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_top10_saf1_s_f_i.rtf (18JUN2024 9:31)

ITP rilzabrutinib pool

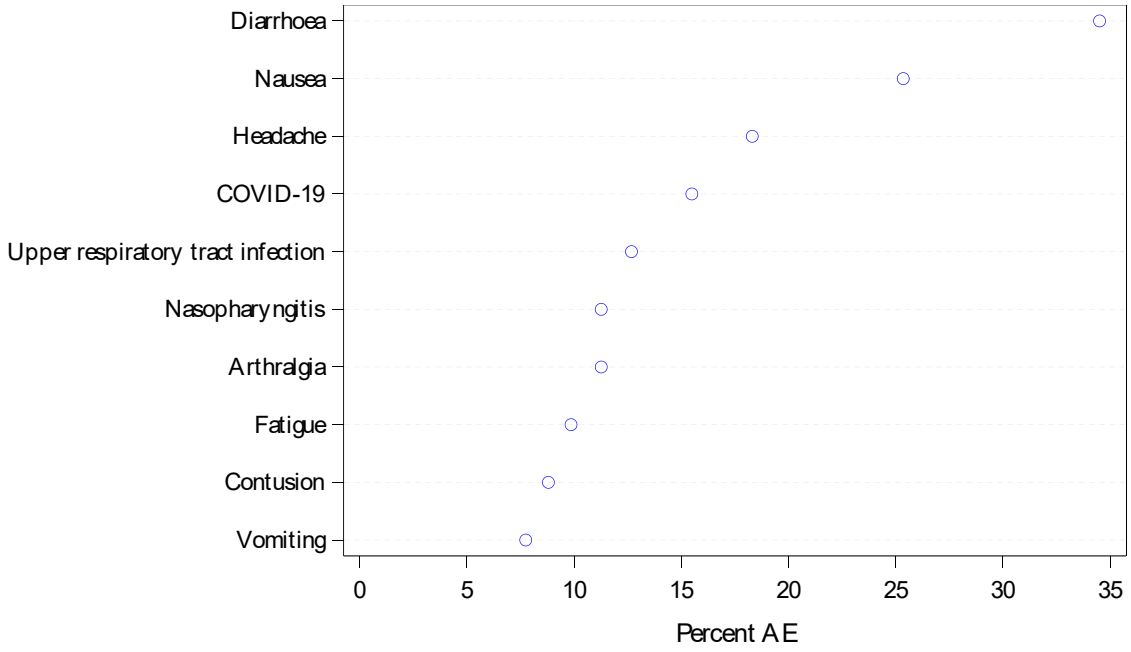
2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool において TEAE の発現割合が比較的高かった SOC は、「胃腸障害」（159 名［56.0%］）、「感染症および寄生虫症」（143 名［50.4%］）、「筋骨格系および結合組織障害」（81 名［28.5%］）、「神経系障害」（73 名［25.7%］）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（66 名［23.2%］）、「皮膚および皮下組織障害」（66 名［23.2%］）、「傷害、中毒および処置合併症」（50 名［17.6%］）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（46 名［16.2%］）及び「血液およびリンパ系障害」（47 名［16.5%］）であった。発現割合の比較的高かった PT（15%以上で発現）は、下痢（98 名［34.5%］）、悪心（72 名［25.4%］）、頭痛（52 名［18.3%］）及び COVID-19（44 名［15.5%］）であった（表 19）。TEAE の大部分は Grade 1～2 であり、治験薬の投与を変更することなく回復した。

全体として、ITP rilzabrutinib pool のうち 1 件以上の TEAE（PT）が発現した被験者は 250 名（88.0%）であった（表 19）。

併合安全性解析対象集団のプライマリ SOC 及び PT 別の 100 人年当たりの EAIR は、Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.2.5]に記載した。

ITP rilzabrutinib pool で比較的発現割合の高い 10 個の TEAE（PT）のドットプロットを図 2 に示した。ITP rilzabrutinib pool で比較的発現割合の高い TEAE は下痢、悪心及び頭痛であった。

図 2 - Dot plot of 10 most frequent TEAEs (PTs) - ITP rilzabrutinib pool



TEAE: Treatment emergent adverse event, PT: Preferred term, DB: double-blind, OL: open-label, LTE: Long-term extension
MedDRA dictionary version 26.1
ITP Rilzabrutinib pool (iSAF2) includes Phase 1/2 PRN1008-010 and Phase 3 PRN1008-018 during the entire treatment period (Main/DB, OL, LTE, if applicable, cumulatively)
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/ITP_D120_2024/REPORT/PGM/ae_top10_saf2_s_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_top10_saf2_s_f_i.rtf (27SEP2024 11:29)

3.1.2.5 TEAE の重症度

いずれの試験でも TEAE の重症度評価には、米国国立癌研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）バージョン 5.0 の評価方法が用いられた。治験担当医師は、NCI-CTCAE に基づき、各 AE の重症度を軽度（Grade 1）、中等度（Grade 2）、重度（Grade 3）、生命を脅かす（Grade 4）として評価した。重症度が Grade 5（死亡）の TEAE は、3.1.3 項に示した。

3.1.2.5.1 PRN1008-018 試験

二重盲検期間

2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日時点で、リルザブルチニブ群において認められた重症度別 TEAE は、Grade 1 が 47 名（35.3%）、Grade 2 が 49 名（36.8%）、Grade 3 が 10 名（7.5%）、Grade 4 が 4 名（3.0%）及び Grade 5 が 1 名（0.8 名）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.2.9]）。Grade 3 の TEAE（PT）は、貧血、無力症、COVID-19、鼻出血、顔面麻痺、肝硬変、高血糖、ITP、肝酵素上昇、月経中間期出血、急性中耳炎、骨盤内炎症性疾患、眼窩周囲血腫、末梢血管塞栓症、腎膿瘍、敗血症、眼瞼腫脹、尿路感染及び膣出血であり、各 1 名（0.8%）であった。Grade 4 の TEAE は 4 名（3.0%）に発現し、好中球減少症、血小板減少症、食道静脈瘤出血（肝硬変の既往がある被験者）及び血小板数減少の各 1 名（0.8%）が含まれた。Grade 5 の TEAE が 1 名（0.8%）に発現し、肺炎であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.2.4]及び Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Section 8.3.3.3]）。

プラセボ群において認められた重症度別 TEAE は、Grade 1 が 17 名（24.6%）、Grade 2 が 25 名（36.2%）、Grade 3 が 8 名（11.6%）、Grade 4 が 2 名（2.9%）であり、Grade 5 は認められなかった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.7 AE data 16.2.7.2.9）。Grade 3 の TEAE は 8 名（11.6%）に認められ、結膜出血、重度月経出血、吐血、高血圧、ITP、口腔内出血、紫斑及び失神の各 1 名（1.4%）が含まれた。Grade 4 の TEAE は 2 件であり、2 名（2.9%）に血小板減少症が認められた（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4, 4.2.4）。

どちらの投与群でもほとんどの TEAE が重症度は Grade 1 又は 2 と評価された。Grade 3（それぞれリルザブルチニブ群：10 名［7.5%］、プラセボ群：8 名［11.6%］、以下同順）並びに Grade 4（それぞれ 4 名［3.0%］、2 名［2.9%］）の TEAE の発現割合はどちらの投与群でも同程度であった。リルザブルチニブ群では、2 名以上に認められた Grade 3 以上の PT はなかった。プラセボ群では、血小板減少症が 2 名（2.9%）に認められた以外は、Grade 3 以上の PT は全て各 1 名に認められた（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Section 5.2.2.2]及び Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.2.10]）。

Grade 3 以上の TEAE の発現割合は、プラセボ群（10 名［14.5%］）と比較してリルザブルチニブ群（15 名［11.3%］、いずれの TEAE も 1 名のみに認められた）で低かった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.7 AE data 16.2.7.2.10）。SOC 別の比較的多く認められた Grade 3 以上の TEAE（いずれかの投与群で 3%以上）は、「感染症および寄生虫症」（リルザブルチニブ群：5 名［3.8%］及びプラセボ群：0 名、以下同順）並びに「血液およびリンパ系障害」（4 名［3.0%］、3 名［4.3%］）であった。両投与群において SOC「感染症および寄生虫症」で比較的多く認められた PT 別の TEAE は、COVID-19、肺炎、尿路感染、急性中耳炎、骨盤内炎症性疾患、腎膿瘍及び敗血症（それぞれ 1 名［0.8%］、0 名）であった（表 20 及び Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.7 AE data 16.2.7.2.9）。

リルザブルチニブ群では、Grade 3 以上の TEAE の 100 人年当たりの EAIR は 35.26 であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.2.6]）。

プラセボ群では、Grade 3 以上の TEAE の 100 人年当たりの EAIR は 60.73 であった。PT 別の 100 人年当たりの EAIR で最も高かったのは血小板減少症（11.39）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.2.6]）。

非盲検及び長期継続投与期間

OL 期間と LTE 期間のデータは、ITP rilzabrutinib pool とともに 3.1.2.5.4 項に含めた。

3.1.2.5.2 PRN1008-010 試験パート A

LTE 期間に認められた重症度別 TEAE は、Grade 1 が 12 名（75.0%）、Grade 2 が 7 名（43.8%）、Grade 3 が 2 名（12.5%）及び Grade 4 が 2 名（12.5%）であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.11]）。主要投与期間における重症度が Grade 3 以上の TEAE は、Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Section 5.2.2.2]及び[Table 27]に要約した。

全体として主要投与期間に Grade 3 以上の重篤な TEAE が 8 名（13.3%）に認められ、そのうち 1 名（8.3%）は 300 mg BID 投与群であり、7 名（13.5%）は 400 mg BID 投与群であった。Grade 3 以上の TEAE のほとんどは SOC「血液およびリンパ系障害」であり（5 名［8.3%］）、2 名以上に認められた Grade 3 以上の TEAE は、貧血及び血小板減少症であった（各 2 名［3.3%］）。Grade 3 以上の TEAE はいずれも治験薬との因果関係が否定された（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.10]）。

3.1.2.5.3 PRN1008-010 試験パート B

TEAE は重症度別に Grade 1 が 21 名（80.8%）、Grade 2 が 13 名（50.0%）、Grade 3 が 3 名（11.5%）及び Grade 4 が 1 名（3.8%）に認められた（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.8]）。主要投与期間における重症度が Grade 3 以上の TEAE の概要は、Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Section 5.2.2.2]及び[Table 22]に SOC 及び PT 別に要約した。

主要投与期間に重症度が Grade 3 以上の TEAE が 4 名（15.4%）に認められた。2 名以上に発現した Grade 3 以上の TEAE の SOC は、「血液およびリンパ系障害」（2 名［7.7%］）のみであった。2 名以上に発現した Grade 3 以上の TEAE（PT）は認められなかった。Grade 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加の 1 件の TEAE は非重篤かつ治験薬との因果関係が否定できないと判断され、被験者は回復した。治験薬の投与は変更されなかった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.19]）。

3.1.2.5.4 併合安全性解析対象集団（PRN1008-018 試験並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B）

併合安全性解析対象集団におけるプライマリ SOC 及び PT 別の Grade 3 以上の TEAE を本項に記載する。

併合安全性解析対象集団において、ほとんどの TEAE は重症度が Grade 1 又は 2 であった。

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

SOC 及び PT 別の TEAE の重症度は、PRN1008-018 試験のデータとして 3.1.2.5.1 項に記載した。

ITP rilzabrutinib pool

併合安全性解析対象集団における、2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日でのプライマリ SOC 及び PT 別の Grade 3 以上の TEAE を発現した被験者数（%）を表 20 に示す。2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日での ITP rilzabrutinib pool の併合データは Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.2.7]に示した。

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、重症度が Grade 1 の TEAE が 61 名(21.5%)、Grade 2 が 127 名（44.7%）が、Grade 3 が 41 名（14.4%）、Grade 4 が 20 名（7.0%）及び Grade 5 が 1 名（0.4%）に認められた（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3, 3.2.7）。

Grade 4 の TEAE（PT）が発現した 20 名（7.0%）のうち、血小板減少症が 11 名（3.9%）、血小板数減少が 2 名（0.7%）、COVID-19 肺炎、好中球減少症、エヴァンズ症候群、食道静脈瘤出血、血尿、重度月経出血及び硬膜下血腫が各 1 名(0.4%)であった(Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3, 3.2.7）。

ITP rilzabrutinib pool では、Grade 3 以上の TEAE が発現したのは 62 名（21.8%）であった。SOC 別で比較的多く認められた Grade 3 以上の TEAE (5%以上で発現) は、「血液およびリンパ系障害」(22 名［7.7%］）及び「感染症および寄生虫症」（15 名［5.3%］）であった（表 21）。

ITP rilzabrutinib pool では、PT 別で最も多く認められた Grade 3 以上の TEAE（2%以上で発現）は、血小板減少症（12 名［4.2%］）であり（表 21）、Grade 3 以上の TEAE の 100 人年当たりの EAIR は 25.6 であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.2.9]）。

表 20 - Number (%) of participants with Grade ≥3 TEAE(s) by primary SOC and PT - Adult safety population

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
Any event	10 (14.5)	15 (11.3)	58 (20.4)
感染症および寄生虫症	0	5 (3.8)	15 (5.3)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (0.8)	3 (1.1)
上気道感染	0	0	1 (0.4)
インフルエンザ	0	0	1 (0.4)
肺炎	0	1 (0.8)	2 (0.7)
尿路感染	0	1 (0.8)	2 (0.7)
急性中耳炎	0	1 (0.8)	1 (0.4)
骨盤内炎症性疾患	0	1 (0.8)	1 (0.4)
腎膿瘍	0	1 (0.8)	1 (0.4)
敗血症	0	1 (0.8)	2 (0.7)
気管支肺アスペルギルス症	0	0	1 (0.4)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	0	1 (0.4)
サイトメガロウイルス血症	0	0	1 (0.4)
下気道感染	0	0	1 (0.4)
ＲＳウイルス感染	0	0	1 (0.4)
皮下組織膿瘍	0	0	1 (0.4)
尿路性敗血症	0	0	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	2 (0.7)
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0	0	1 (0.4)
骨髄線維症	0	0	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害	3 (4.3)	4 (3.0)	22 (7.7)
貧血	0	1 (0.8)	4 (1.4)
免疫性血小板減少症	1 (1.4)	1 (0.8)	3 (1.1)
好中球減少症	0	1 (0.8)	2 (0.7)
血小板減少症	2 (2.9)	1 (0.8)	12 (4.2)
自己免疫性溶血性貧血	0	0	1 (0.4)
エヴァンズ症候群	0	0	1 (0.4)
血小板増加症	0	0	1 (0.4)
代謝および栄養障害	0	1 (0.8)	2 (0.7)
低カリウム血症	0	0	1 (0.4)
高血糖	0	1 (0.8)	1 (0.4)
神経系障害	1 (1.4)	1 (0.8)	6 (2.1)
顔面麻痺	0	1 (0.8)	1 (0.4)
坐骨神経痛	0	0	1 (0.4)
ベル麻痺	0	0	1 (0.4)
片頭痛	0	0	1 (0.4)
錯感覚	0	0	1 (0.4)
失神	1 (1.4)	0	1 (0.4)
眼障害	1 (1.4)	1 (0.8)	2 (0.7)
眼瞼腫脹	0	1 (0.8)	1 (0.4)
結膜出血	1 (1.4)	0	1 (0.4)
血管障害	1 (1.4)	1 (0.8)	7 (2.5)
末梢血管塞栓症	0	1 (0.8)	1 (0.4)
深部静脈血栓症	0	0	1 (0.4)
血腫	0	0	2 (0.7)
高血圧	1 (1.4)	0	3 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.8)	5 (1.8)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
鼻出血	0	1 (0.8)	2 (0.7)
間質性肺疾患	0	0	1 (0.4)
肺塞栓症	0	0	2 (0.7)
胃腸障害	2 (2.9)	1 (0.8)	4 (1.4)
食道静脈瘤出血	0	1 (0.8)	1 (0.4)
胃腸出血	0	0	2 (0.7)
歯肉出血	0	0	1 (0.4)
吐血	1 (1.4)	0	0
口腔内出血	1 (1.4)	0	0
肝胆道系障害	0	1 (0.8)	2 (0.7)
肝硬変	0	1 (0.8)	1 (0.4)
胆石症	0	0	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.4)	0	1 (0.4)
点状出血	0	0	1 (0.4)
紫斑	1 (1.4)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	3 (1.1)
関節痛	0	0	1 (0.4)
背部痛	0	0	1 (0.4)
関節硬直	0	0	1 (0.4)
腎および尿路障害	0	0	1 (0.4)
血尿	0	0	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	1 (1.4)	1 (0.8)	4 (1.4)
月経中間期出血	0	1 (0.8)	1 (0.4)
膣出血	0	1 (0.8)	2 (0.7)
重度月経出血	1 (1.4)	0	2 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.8)	1 (0.4)
無力症	0	1 (0.8)	1 (0.4)
臨床検査	0	2 (1.5)	11 (3.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.4)
肝酵素上昇	0	1 (0.8)	1 (0.4)
血小板数減少	0	1 (0.8)	2 (0.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0	0	1 (0.4)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	ITP placebo-controlled pool[a] Placebo (N=69)	ITP placebo-controlled pool[a] Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	ITP rilzabrutinib pool[b] Rilzabrutinib any dose (N=284)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (0.4)
血圧上昇	0	0	1 (0.4)
フィブリンＤダイマー増加	0	0	1 (0.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.4)
好中球数減少	0	0	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.8)	5 (1.8)
挫傷	0	0	1 (0.4)
転倒	0	0	1 (0.4)
眼窩周囲血腫	0	1 (0.8)	1 (0.4)
硬膜下血腫	0	0	1 (0.4)
腱断裂	0	0	1 (0.4)

Abbreviations: BID = twice daily; COVID-19 = coronavirus disease 2019; CTCAE = common terminology criteria for adverse events; DB = double-blind; ITP = immune thrombocytopenia; LTE = long term extension; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; NCI = National Cancer Institute; OL = open-label; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
MedDRA dictionary version 26.1, NCI CTCAE v5.0 in Phase 3 PRN1008-018, NCI CTCAE v4.0 and v5.0 in Phase 1/2 PRN1008-010.
[a] ITP placebo-controlled pool (iSAF1) includes Phase 3 PRN1008-018 during the double-blind treatment period.
[b] ITP Rilzabrutinib pool (iSAF2) includes Phase 1/2 PRN1008-010 and Phase 3 PRN1008-018 during the entire treatment period (Main/DB, OL, LTE, if applicable, cumulatively).
Percentage is based on adult safety population.
Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT based on all TEAE summary.
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_grd_iss_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_grd_iss_s_t_j_i.rtf (10JUN2025 1:18)

表 21 -Number (%) of participants with Grade >=3 TEAE(s) by primary SOC and PT - Adult safety population

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	ITP rilzabrutinib pool[a] Rilzabrutinib any dose (N=284)
Any event	62 (21.8)
感染症および寄生虫症	15 (5.3)
ＣＯＶＩＤ－１９	3 (1.1)
上気道感染	1 (0.4)
尿路感染	2 (0.7)
インフルエンザ	1 (0.4)
肺炎	2 (0.7)
下気道感染	1 (0.4)
急性中耳炎	1 (0.4)
敗血症	2 (0.7)
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.4)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (0.4)
サイトメガロウイルス血症	1 (0.4)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	ITP rilzabrutinib pool[a] Rilzabrutinib any dose (N=284)
骨盤内炎症性疾患	1 (0.4)
腎膿瘍	1 (0.4)
ＲＳウイルス感染	1 (0.4)
皮下組織膿瘍	1 (0.4)
尿路性敗血症	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (1.1)
脂肪腫	1 (0.4)
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	1 (0.4)
骨髄線維症	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害	22 (7.7)
貧血	4 (1.4)
血小板減少症	12 (4.2)
免疫性血小板減少症	3 (1.1)
血小板増加症	1 (0.4)
好中球減少症	2 (0.7)
自己免疫性溶血性貧血	1 (0.4)
エヴァンズ症候群	1 (0.4)
代謝および栄養障害	2 (0.7)
低カリウム血症	1 (0.4)
高血糖	1 (0.4)
神経系障害	6 (2.1)
頭痛	1 (0.4)
錯感覚	1 (0.4)
坐骨神経痛	1 (0.4)
顔面麻痺	1 (0.4)
片頭痛	1 (0.4)
ベル麻痺	1 (0.4)
失神	1 (0.4)
眼障害	2 (0.7)
結膜出血	1 (0.4)
眼瞼腫脹	1 (0.4)
心臓障害	1 (0.4)
心筋炎	1 (0.4)
血管障害	7 (2.5)
高血圧	3 (1.1)
血腫	2 (0.7)
深部静脈血栓症	1 (0.4)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	ITP rilzabrutinib pool[a] Rilzabrutinib any dose (N=284)
末梢血管塞栓症	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (1.8)
鼻出血	2 (0.7)
肺塞栓症	2 (0.7)
間質性肺疾患	1 (0.4)
胃腸障害	6 (2.1)
下痢	1 (0.4)
歯肉出血	1 (0.4)
胃腸出血	2 (0.7)
歯嚢胞	1 (0.4)
食道静脈瘤出血	1 (0.4)
肝胆道系障害	2 (0.7)
胆石症	1 (0.4)
肝硬変	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.4)
点状出血	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.1)
関節痛	1 (0.4)
背部痛	1 (0.4)
関節硬直	1 (0.4)
腎および尿路障害	1 (0.4)
血尿	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	4 (1.4)
重度月経出血	2 (0.7)
腟出血	2 (0.7)
月経中間期出血	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.4)
無力症	1 (0.4)
臨床検査	11 (3.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)
血中ビリルビン増加	1 (0.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	ITP rilzabrutinib pool[a] Rilzabrutinib any dose (N=284)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.4)
血圧上昇	1 (0.4)
肝酵素上昇	1 (0.4)
血小板数減少	2 (0.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.4)
フィブリンＤダイマー増加	1 (0.4)
好中球数減少	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	6 (2.1)
挫傷	1 (0.4)
転倒	1 (0.4)
眼窩周囲血腫	1 (0.4)
肩骨折	1 (0.4)
硬膜下血腫	1 (0.4)
腱断裂	1 (0.4)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term, DB: double-blind, OL: open-label, LTE: Long-term extension
MedDRA dictionary version 26.1, NCI CTCAE v5.0 in Phase 3 PRN1008-018, NCI CTCAE v4.0 and v5.0 in Phase 1/2 PRN1008-010
[a] ITP Rilzabrutinib pool (iSAF2) includes Phase 1/2 PRN1008-010 and Phase 3 PRN1008-018 during the entire treatment period (Main/DB, OL, LTE, if applicable, cumulatively)
Percentage is based on adult safety population
Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT based on all TEAE summary
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_grd_d120_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_grd_d120_s_t_j_i.rtf (10JUN2025 1:18)

3.1.2.6　治験薬との因果関係が否定できない治験薬投与下で発現した有害事象

3.1.2.6.1　PRN1008-018 試験

二重盲検期間

2024 年 3 月 14 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プラセボ群と比較して、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を発現した被験者の割合が高かった（リルザブルチニブ群: 68 名［51.1%］、プラセボ群：12 名［17.4%］）。最も多く認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE（20%以上で発現）は、SOC「胃腸障害」であった（リルザブルチニブ群で 52 名［39.1%］）（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Section 5.2.2.3]、[Table 29]及び Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.2.7]）。

リルザブルチニブ群で比較的多く認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE（5%以上で発現）は、PT 別で下痢（30 名［22.6%］）、悪心（23 名［17.3%］）、頭痛（10 名［7.5%］）、腹痛（8 名［6.0%］）及び嘔吐（7 名［5.3%］）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP Section 5.2.2.3 及び Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4,4.2.7）。

非盲検及び長期継続投与期間

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、OL 期間に治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された TEAE が 46 名（25.6%）に認められた。最も多く認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、SOC「胃腸障害」であった（29 名［16.1%］）。比較的多く認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE（5%以上で発現）は、悪心及び下痢（各 17 名［9.4%］）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.2.1]）。

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、LTE 期間に治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された TEAE が 11 名（15.9%）に認められた。最も多く認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、SOC「胃腸障害」であった（6 名［8.7%］）。比較的多く認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE（5%以上で発現）は悪心（5 名［7.2%］）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.2.2]）。因果関係が否定できない TEAE の発現割合は OL 期間と比較して LTE 期間では低かった。

3.1.2.6.2 PRN1008-010 試験パート A

主要投与期間全体で、31 名（51.7%）に治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された TEAE が認められた（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Table 28]）。被験者のほぼ半数で認められた、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は SOC「胃腸障害」であった（28 名［46.7%］）。このうち、下痢（19 名［31.7%］）及び悪心（18 名［30.0%］）が比較的多く認められた。PT 別にみると、2 名以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE には、腹部膨満（4 名［6.7%］）、嘔吐（3 名［5.0%］）、腹痛、上腹部痛、頭痛及びそう痒症（各 2 名［3.3%］）が含まれた。

3.1.2.6.3 PRN1008-010 試験パート B

16 名（61.5%）に治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された TEAE が認められた（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Table 20]）。被験者のほとんどで認められた治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された TEAE は SOC「胃腸障害」（12 名［46.2%］）及び「神経系障害」（7 名［26.9%］）であった。これら 2 つの SOC で、比較的多く認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、下痢（9 名［34.6%］）及び頭痛（6 名［23.1%］）であった。さらに、2 名以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE には、悪心（4 名［15.4%］）、消化不良及び胃食道逆流性疾患（各 2 名［7.7%］）が含まれた。

3.1.2.6.4 併合安全性解析対象集団（PRN1008-018 試験並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B）

併合安全性解析対象集団における治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された TEAE の被験者数（%）を Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.2.7]に示した。

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE は、PRN1008-018 試験のデータとして 3.1.2.6.1 項に示しており、2024 年 3 月 14 日時点で完了した DB 期間の結果を記載した。

ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された TEAE は 148 名（52.1%）に認められた。SOC 別で最も発現割合の高い治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された TEAE（20%以上で発現）は、「胃腸障害」であった（116 名［40.8%］）。PT 別で比較的発現割合の高い治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された TEAE（10%以上で発現）は、下痢（74 名［26.1%］）及び悪心（61 名［21.5%］）であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.2.10]）。

3.1.3 死亡

ITP 患者を対象としたリルザブルチニブの RRN1008-018 試験で認められた死亡の一覧を、Module 5.3.5.4 [M2.7.4 Appendix]に示す。なお、他の試験では死亡は報告されなかった。

3.1.3.1 PRN1008-018 試験

二重盲検期間

2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日時点で、PRN1008-018 試験の 24 週間の DB 期間に死亡に至った TEAE が 1 名（0.8%）に認められた（表 13 及び Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Table 19]）。

24 週間の DB 期間に死亡に至った TEAE がリルザブルチニブ群では 1 名に認められ、プラセボ群では認められなかった。当該被験者は Day 61 に肺炎を発現し、Day 76 に死亡した。肺炎は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Section 5.2.2.4]）。当該事象の詳細を記載した個別症例の詳細は、Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Section 8.3.3.3]に要約し、概要を以下に示した。

- 75 歳以上の女性 1 名は ITP、脾臓摘出術有り、くも膜下出血、上肢骨折及び治験参加中（肺炎の発現する 4 日前）の転倒の既往歴があり、致死的な肺炎が認められた。使用された薬剤にはプレドニゾロン 32 mg QD（前治療薬及び併用薬）、エルトロンボパグ（前治療薬及び併用薬）及びレベチラセタム（併用薬）が含まれた。
- 肺炎による入院は、治験薬の初回投与後 1 か月 28 日から最終投与後 4 日までであった。当該被験者には好中球減少症は認められなかった。原因菌の種類はノカルジア属であった。気管支鏡検査で肺炎が確認された（アスペルギルス・フミガーツス、カンジダ・アルビカンス）。リルザブルチニブは中止された。入院から 15 日後、被験者は死亡した。死因は肺炎からの敗血症による心肺停止と報告された。剖検に関する情報はなかった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.3.10.1]及び[16.2.7.2.12.1]）。当該事象は治験担当医師により治

験薬との因果関係が否定され、報告対象外（関連なし）と評価された（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Section 8.3.3.3]）。

1 件以上の死亡に至った TEAE の発現率は、リルザブルチニブ群で 100 人年当たり 2.26 、プラセボ群で 0 であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.5.2]）。

非盲検及び長期継続投与期間

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で OL 期間又は LTE 期間では、死亡は報告されなかった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.3.6]）。

3.1.3.2 PRN1008-010 試験パート A

PRN1008-010 試験パート A では、死亡は報告されなかった。PRN1008-010 試験パート A の実施期間（進行中）に死亡に至った TEAE は認められなかった。しかし、1 名に治験薬投与開始後 Day 8 に発現したエヴァンズ症候群の Grade 4 の SAE が認められた。当該被験者は ITP ではなくエヴァンズ症候群と診断され、治験の参加基準を満たさなかったこと、及び許可されていないレスキュー治療を受けたことから、リルザブルチニブ（400 mg BID）の投与を中止し 4 日後に試験から除外された。その後、被験者は入院し、試験の脱落から約 100 日後（定期的な追跡調査期間終了後）に、併存疾患の後遺症による転帰死亡が報告された。当該事象は治験薬との因果関係が否定された（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Section 5.2.2.4]及び[Section 8.3.3.2]）。

3.1.3.3 PRN1008-010 試験パート B

PRN1008-010 試験パート B（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Section 5.2.2.4]）では、死亡は報告されなかった。

3.1.3.4 併合安全性解析対象集団（PRN1008-018 試験並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B）

併合安全性解析対象集団における 2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日での SOC 及び PT 別の死亡に至った TEAE の被験者数（%）を表 22 に示す。

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

ITP placebo-controlled pool で死亡が 1 名に認められた。PRN1008-018 試験のデータとして 3.1.3.1 項に記載した。

ITP rilzabrutinib pool

全体として、ITP rilzabrutinib pool で死亡に至った TEAE が 2 名に認められた。1 名は PRN1008-018 試験のリルザブルチニブ群であり、肺炎の SAE を発現し死亡に至り（詳細は 3.1.3.1 項に記載した）、もう 1 名は PRN1008-010 試験パート A において、治験薬投与開始後の Day 8 に Grade 4 のエヴァンズ症候群が認められ、治験を中止し、約 100 日後に転帰死亡となった（詳細は表 22 及び 3.1.3.2 項に記載した）。

ITP rilzabrutinib poolにおける、死亡に至ったTEAEの100人年当たりのEAIRをModule 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.5.2]に要約した。

ITP rilzabrutinib poolでは、死亡に至ったTEAEの100人年当たりのEAIRは0.72であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3, 3.5.2）。

表 22 - Number (%) of participants with TEAE(s) leading to death by primary SOC and PT - Adult safety population

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	ITP rilzabrutinib pool[a] Rilzabrutinib any dose (N=284)
Any event	2 (0.7)
感染症および寄生虫症	1 (0.4)
肺炎	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害	1 (0.4)
エヴァンズ症候群	1 (0.4)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term, DB: double-blind, OL: open-label, LTE: Long-term extension
MedDRA dictionary version 26.1
[a] ITP Rilzabrutinib pool (iSAF2) includes Phase 1/2 PRN1008-010 and Phase 3 PRN1008-018 during the entire treatment period (Main/DB, OL, LTE, if applicable, cumulatively)
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE leading to death
Percentage is based on adult safety population
Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT according to all TEAE summary
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_ltdth_d120_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_ltdth_d120_s_t_j_i.rtf (10JUN2025 1:18)

3.1.4 重篤な有害事象

ITP患者を対象としたリルザブルチニブの臨床試験で認められたSAEの一覧を、Module 5.3.5.4 [M2.7.4 Appendix]に示す。

3.1.4.1 PRN1008-018 試験

二重盲検期間

2024年3月14日のデータカットオフ日時点で、DB期間にSAEがリルザブルチニブ群で12名（9.0%）、プラセボ群では8名（11.6%）に認められた（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Table 21]）。SOC別の比較的多く認められたSAE（いずれかの投与群で2名以上）は、「感染症および寄生虫症」（リルザブルチニブ群：4名［3.0%］、プラセボ群：0名、以下同順）、「胃腸障害」（1名［0.8%］、2名［2.9%］）、「血液及びリンパ系障害」（2名［1.5%］、3名［4.3%］）、並びに「臨床検査」（2名［1.5%］、0名）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP Table 21及び表23）。リルザブルチニブ群では、PT別で2名以上に発現した治験薬投与下で発現したSAEは認められず、プラセボ群では血小板減少症が2名以上に発現した唯一のSAEであった（合計2名［2.9%］）。3.1.3.1項で記載した転帰死亡となっ

た肺炎の SAE が認められた 1 名を除き、SAE が発現した被験者は全員回復した（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Section 5.2.2.5.1]）。リルザブルチニブ群では 1 名（0.8%）に治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された SAE（末梢血管塞栓症）が認められ、プラセボ群の SAE はいずれも治験薬との因果関係が否定された（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.3.3]）。

リルザブルチニブ群では、100 人年当たりの SAE の EAIR は 28.14 であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.3.2]）。

プラセボ群では、100 人年当たりの SAE の EAIR は 47.55 であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4, 4.3.2）。

非盲検及び長期継続投与期間

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、OL 期間に SAE がリルザブルチニブ投与を受けた 17 名（9.4%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された SAE は 2 名（1.1%）に認められた（気管支肺アスペルギルス症及びサイトメガロウイルスウイルス血症：1 名、並びに間質性肺疾患：1 名）（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.3.1]）。

リルザブルチニブ群では、LTE 期間に SAE が 7 名（10.1%）に認められたが、これは OL 期間の SAE の発現割合と同様であった。いずれの SAE も治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.3.2]）。OL 期間又は LTE 期間に SAE が発現した被験者は、肺腺癌の事象が回復しなかったことを除き全員回復又は軽快した（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.3.5]）。

3.1.4.2　PRN1008-010 試験パート A

全体として、主要投与期間に治験薬投与下で発現した SAE が 8 名（13.3%）に、300 mg BID 投与で 1 名（8.3%）に、及び 400 mg BID 投与で 7 名（13.5%）に認められた（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Table 29]）。エヴァンズ症候群を発現し転帰死亡となった 1 名が含まれるが、ほとんどの被験者は回復した（詳細は 3.1.3.2 項に記載した）。2 名以上に発現した治験薬投与下の SAE（PT 別）は認められず、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.3.2]）。

注：1 名にリルザブルチニブ 200 mg QD 投与の初回投与前 2 日に重度月経出血が認められたが、被験者が「誤って登録された」ため、治験薬投与後 4 日に治験薬の投与を中止した。この AE で治験薬に取られた処置は「中止」であり、当該被験者は回復した（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A Addendum [Section 8.3.3.3]）。

3.1.4.3　PRN1008-010 試験パート B

全体として、主要投与期間に治験薬投与下で発現した SAE が 3 名（11.5%）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係はないと治験担当医師により判断され、全て回復した（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Section 5.2.2.5.1]及び[Table 23]）。2 名以上に発現した治験薬投与下の SAE は認めら

れなかった。処置後出血と失神の SAE が Day 123 に 1 名で同時に発生したが、治験薬の投与の変更は行わなかった。もう 1 名は Day 84 に皮下組織膿瘍の SAE が認められたため、治験薬の投与を中止した。当該事象は治験薬との因果関係はないと治験担当医師により判断された。状態が悪化したため、治験担当医師は治験薬の投与中止を決定した（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Table 23]及び Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.2.3]）。

さらに、治験薬投与下での発現ではない ITP の SAE が 1 名に認められた。本事象は、治験薬投与開始前 6 日に発現し、投与開始後も継続したが、Day 7 に回復した（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.19]）。

3.1.4.4 併合安全性解析対象集団（PRN1008-018 試験並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B）

併合安全性解析対象集団における治験薬投与下の SAE を発現した被験者数（%）を表 23 に示す。

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

ITP placebo-controlled pool における治験薬投与下の SAE は、PRN1008-018 試験のデータとして 3.1.4.1 項に記載した。

ITP rilzabrutinib pool

2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日での併合解析に含まれる SAE が発現した被験者数（%）を表 23 に、2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日での ITP rilzabrutinib pool における SAE が発現した被験者数（%）を表 24 に示す。2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool では治験薬投与下で発現した SAE が 48 名（16.9%）に認められた。

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool において SOC 別で比較的多く認められた SAE は、「血液およびリンパ系障害」（14 名［4.9%］）及び「感染症および寄生虫症」（11 名［3.9%］）であった（表 24）。

併合安全性解析対象集団におけるプライマリ SOC 及び PT 別の治験薬投与下で発現した SAE の 100 人年当たりの EAIR は、Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.3.2]に記載した。

ITP rilzabrutinib pool では、SAE の 100 人年当たりの EAIR は 19.26 であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3, 3.3.2）。

ITP rilzabrutinib pool において治験薬投与下で発現した治験薬との因果関係が否定できない SAE が発現した被験者数（%）を、Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.3.3]に記載した。

ITP rilzabrutinib pool では、治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された SAE が 3 名（1.1%）に認められた。これらの SAE の PT は、同一被験者における気管支肺アスペルギルス症及びサイトメガロウイルスウイルス血症（1 名［0.4%］）、末梢血管塞栓症（1 名［0.4%］）、並びに間質性肺疾患（1 名［0.4%］）であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3, 3.3.3）。

SAE のサブグループ別の解析を 6.1.1.3 項に示した。

表 23 - Number (%) of participants with treatment emergent SAE(s) by primary SOC and PT - Adult safety population

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
Any event	8 (11.6)	12 (9.0)	46 (16.2)
感染症および寄生虫症	0	4 (3.0)	10 (3.5)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (0.8)	1 (0.4)
肺炎	0	1 (0.8)	2 (0.7)
尿路感染	0	1 (0.8)	1 (0.4)
腎膿瘍	0	1 (0.8)	1 (0.4)
敗血症	0	0	1 (0.4)
創傷感染	0	1 (0.8)	1 (0.4)
気管支肺アスペルギルス症	0	0	1 (0.4)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	0	1 (0.4)
サイトメガロウイルス血症	0	0	1 (0.4)
ＲＳウイルス感染	0	0	1 (0.4)
皮下組織膿瘍	0	0	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (0.4)
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0	0	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害	3 (4.3)	2 (1.5)	14 (4.9)
免疫性血小板減少症	1 (1.4)	1 (0.8)	3 (1.1)
血小板減少症	2 (2.9)	1 (0.8)	10 (3.5)
自己免疫性溶血性貧血	0	0	1 (0.4)
エヴァンズ症候群	0	0	1 (0.4)
神経系障害	0	0	3 (1.1)
錯感覚	0	0	1 (0.4)
末梢性運動ニューロパチー	0	0	1 (0.4)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (0.4)
失神	0	0	1 (0.4)
一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.4)
眼障害	1 (1.4)	0	1 (0.4)
結膜出血	1 (1.4)	0	0
虹彩毛様体炎	0	0	1 (0.4)
血管障害	0	1 (0.8)	3 (1.1)
末梢血管塞栓症	0	1 (0.8)	1 (0.4)
深部静脈血栓症	0	0	1 (0.4)
血腫	0	0	1 (0.4)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.8)	5 (1.8)
鼻出血	0	1 (0.8)	2 (0.7)
間質性肺疾患	0	0	1 (0.4)
肺塞栓症	0	0	2 (0.7)
胃腸障害	2 (2.9)	1 (0.8)	4 (1.4)
食道静脈瘤出血	0	1 (0.8)	1 (0.4)
胃腸出血	0	0	2 (0.7)
吐血	1 (1.4)	0	0
口腔内出血	1 (1.4)	0	0
直腸出血	0	0	1 (0.4)
肝胆道系障害	0	1 (0.8)	1 (0.4)
肝硬変	0	1 (0.8)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.4)	0	0
紫斑	1 (1.4)	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (0.4)
血尿	0	0	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	1 (1.4)	1 (0.8)	4 (1.4)
腟出血	0	1 (0.8)	2 (0.7)
重度月経出血	1 (1.4)	0	2 (0.7)
臨床検査	0	2 (1.5)	3 (1.1)
肝酵素上昇	0	1 (0.8)	1 (0.4)
血小板数減少	0	1 (0.8)	2 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.8)	5 (1.8)
挫傷	0	0	1 (0.4)
眼窩周囲血腫	0	1 (0.8)	1 (0.4)
漿液腫	0	0	1 (0.4)
硬膜下血腫	0	0	1 (0.4)
外傷性血腫	0	0	1 (0.4)

Abbreviations: BID = twice daily; COVID-19 = coronavirus disease 2019; DB = double-blind; ITP = immune thrombocytopenia;LTE = long term extension; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; OL = open-label; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class.
MedDRA dictionary version 26.1.
[a] ITP placebo-controlled pool (iSAF1) includes Phase 3 PRN1008-018 during the double-blind treatment period.
[b] ITP Rilzabrutinib pool (iSAF2) includes Phase 1/2 PRN1008-010 and Phase 3 PRN1008-018 during the entire treatment period (Main/DB, OL, LTE, if applicable, cumulatively).
Percentage is based on adult safety population.
Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT according to all TEAE summary.
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_sae_iss_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_sae_iss_s_t_j_i.rtf (10JUN2025 1:25)

表 24 - Number (%) of participants with treatment emergent SAE(s) by primary SOC and PT - Adult safety population

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	ITP rilzabrutinib pool[a] Rilzabrutinib any dose (N=284)
Any event	48 (16.9)
感染症および寄生虫症	11 (3.9)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (0.4)
尿路感染	1 (0.4)
胃腸炎	1 (0.4)
肺炎	2 (0.7)
敗血症	1 (0.4)
創傷感染	1 (0.4)
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.4)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (0.4)
サイトメガロウイルス血症	1 (0.4)
腎膿瘍	1 (0.4)
ＲＳウイルス感染	1 (0.4)
皮下組織膿瘍	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4)
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害	14 (4.9)
血小板減少症	10 (3.5)
免疫性血小板減少症	3 (1.1)
自己免疫性溶血性貧血	1 (0.4)
エヴァンズ症候群	1 (0.4)
神経系障害	3 (1.1)
錯感覚	1 (0.4)
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.4)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.4)
失神	1 (0.4)
一過性脳虚血発作	1 (0.4)
眼障害	1 (0.4)
虹彩毛様体炎	1 (0.4)
心臓障害	1 (0.4)
心筋炎	1 (0.4)
血管障害	3 (1.1)
血腫	1 (0.4)
深部静脈血栓症	1 (0.4)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	ITP rilzabrutinib pool[a] Rilzabrutinib any dose (N=284)
末梢血管塞栓症	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (1.8)
鼻出血	2 (0.7)
肺塞栓症	2 (0.7)
間質性肺疾患	1 (0.4)
胃腸障害	4 (1.4)
胃腸出血	2 (0.7)
食道静脈瘤出血	1 (0.4)
直腸出血	1 (0.4)
肝胆道系障害	1 (0.4)
肝硬変	1 (0.4)
腎および尿路障害	1 (0.4)
血尿	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	4 (1.4)
重度月経出血	2 (0.7)
腟出血	2 (0.7)
臨床検査	3 (1.1)
肝酵素上昇	1 (0.4)
血小板数減少	2 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	5 (1.8)
挫傷	1 (0.4)
外傷性血腫	1 (0.4)
眼窩周囲血腫	1 (0.4)
漿液腫	1 (0.4)
硬膜下血腫	1 (0.4)

SAE: Serious adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term, DB: double-blind, OL: open-label, LTE: Long-term extension
MedDRA dictionary version 26.1
[a] ITP Rilzabrutinib pool (iSAF2) includes Phase 1/2 PRN1008-010 and Phase 3 PRN1008-018 during the entire treatment period (Main/DB, OL, LTE, if applicable, cumulatively)
Percentage is based on adult safety population
Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT according to all TEAE summary
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_sae_d120_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_sae_d120_s_t_j_i.rtf (10JUN2025 1:28)

3.1.5 その他の臨床的に意義のある有害事象

3.1.5.1 治験薬投与中止に至った有害事象

3.1.5.1.1 PRN1008-018 試験

二重盲検期間

2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日時点で、DB 期間に治験薬の投与中止に至った TEAE がリルザブルチニブ群の 8 名（6.0%）に認められたが、プラセボ群では認められなかった。2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE（PT 別）は認められなかった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Section 5.2.2.6.1]）。PT 別の治験薬の投与中止に至った TEAE は、肺炎、好中球減少症、頭痛、末梢血管塞栓症、下痢、悪心、消化不良、腹部不快感、食道静脈瘤出血、結節性紅斑、関節痛、四肢痛及び肝酵素上昇であり、各 1 名（0.8%）に発現した（表 26）。注目すべきは、治験薬投与下で発現した消化器系事象により治験薬の投与を中止した被験者が 3 名、感染症（死亡に至った肺炎）、肝酵素上昇及び好中球減少症により治験薬の投与を中止した被験者が各 1 名であったことである。治験薬の投与中止に至った TEAE のほとんどは、治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Table 22]）。

非盲検及び長期継続投与期間

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、OL 期間に治験薬の投与中止に至った TEAE がリルザブルチニブを投与された 6 名（3.3%）に認められた。これらの TEAE のうち 3 件（1.7%）は、治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された（B 型肝炎再活性化、間質性肺疾患及び悪心、各 1 名［0.6%］に発現）（表 25）。

LTE 期間に治験薬の投与中止に至った TEAE が 2 名（2.9%）に認められた。1 名（1.4%）は、妊娠により治験実施計画書に従って LTE 期間に治験薬の投与を中止し、1 名（1.4%）は肺腺癌により治験薬の投与を中止した。これらの事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Section 5.2.2.3]及び Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.4.2]及び [16.2.7.4.3]）。

リルザブルチニブ群及びプラセボ群の治験薬の投与中止に至った全 TEAE の一覧を Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data 16.2.7.4.3 に示した。

表 25 - Number (%) of participants with TEAE(s) and related TEAE(s) leading to permanent study intervention discontinuation by primary SOC and PT during the open-label treatment emergent period in Study PRN1008-018 - Adult OL population

	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=180)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	**Any**	**Related**
Any event	6 (3.3)	3 (1.7)
感染症および寄生虫症	2 (1.1)	1 (0.6)
Ｂ型肝炎再活性化	1 (0.6)	1 (0.6)
尿路性敗血症	1 (0.6)	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.6)	0
血小板減少症	1 (0.6)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.6)	1 (0.6)
間質性肺疾患	1 (0.6)	1 (0.6)
胃腸障害	1 (0.6)	1 (0.6)
悪心	1 (0.6)	1 (0.6)
生殖系および乳房障害	1 (0.6)	0
膣出血	1 (0.6)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.6)	0
硬膜下血腫	1 (0.6)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term, OL: Open-label
MedDRA dictionary version 27.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE leading to permanent study intervention discontinuation
Percentage is based on adult OL population
Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT according to all TEAE summary
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_rel_ltdis_17093_ol_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_ltdis_17093_ol_s_t_j_i.rtf (10JUN2025 1:18)

3.1.5.1.2 PRN1008-010 試験パート A

パート A の主要投与期間に治験薬の投与中止に至った TEAE が全体で 7 名（11.7%）に認められた（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Table 30]）。その内訳は（SOC 別）「胃腸障害」4 名（6.7%）、「血液およびリンパ系障害」2 名（3.3%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」1 名（1.7%）であった。2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE（PT 別）は認められなかった。

パート A では、主要投与期間に治験薬の投与中止に至った TEAE は全て 400 mg BID 投与で発現し、各 1 名に発現した Grade 3 の SAE である胃腸出血、Grade 4 の血小板減少症及び Grade 4 のエヴァンズ症候群（詳細は 3.1.3.2 項に記載した）を除いて、全て重症度が Grade 1 又は 2 であった。また治験薬の投与中止に至った TEAE の Grade 2 の直腸出血も、SAE として報告された（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Section 5.2.2.6.1]）。

3.1.5.1.3 PRN1008-010 試験パート B

パート B では、主要投与期間に治験薬の投与中止に至った TEAE が 2 名（7.7%）に認められたが、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。1 名に皮下組織膿瘍の SAE が認められ（詳細は 3.1.4.3 項に記載した）、1 名に胃炎及び胃食道逆流性疾患の TEAE が認められた。皮下組織膿瘍の事象は回復したと報告され、胃炎と胃食道逆流性疾患の事象はデータカットオフ時点で継続中であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Section 5.2.2.6]）。

パート B では、1 名が主要投与期間に有効性の欠如及び AE を理由に Day 148 に治験薬の投与を中止した。当該被験者は Day 1 から Grade 1 の下痢を発現し、Day 80 には Grade 2 に悪化したが、Day 132 には Grade 1 へと改善した。この下痢の事象は、治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B Section 5.2.2.6 及び Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.19]）。

3.1.5.1.4 併合安全性解析対象集団（PRN1008-018 試験並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B）

併合安全性解析対象集団における治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した被験者数(%)を表 26 に示す。

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

ITP placebo-controlled pool における治験薬の投与の中止に至った TEAE は、PRN1008-018 試験のデータとして 3.1.5.1.1 項に記載した。

ITP rilzabrutinib pool

併合安全性解析対象集団における 2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日での治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した被験者数（%）を表 26 に示す。2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日での結果は Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.4.1]に示した。

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で ITP rilzabrutinib pool では、治験薬の投与中止に至った TEAE が 31 名（10.9%）に認められた。SOC 別の比較的発現割合の高かった治験薬の投与中止に至った TEAE（2%以上で発現）は、「胃腸障害」（9 名［3.2%］）及び「血液およびリンパ系障害」（6 名［2.1%］）であった。PT 別の治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、血小板減少症（3 名［1.1%］）を除き全て 1%未満であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3, 3.4.1）。

ITP rilzabrutinib pool では、治験薬の投与中止に至った TEAE の 100 人年当たりの EAIR は 11.20 であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.4.2]）。

ITP rilzabrutinib pool における治験薬の投与中止に至った全 TEAE の一覧を Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.8.4.1]及び Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.2.7]に示した。

表 26 - Number (%) of participants with TEAE(s) leading to permanent discontinuation of study intervention by primary SOC and PT - Adult safety population

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
Any event	0	8 (6.0)	30 (10.6)
感染症および寄生虫症	0	1 (0.8)	5 (1.8)
肺炎	0	1 (0.8)	2 (0.7)
Ｂ型肝炎再活性化	0	0	1 (0.4)
皮下組織膿瘍	0	0	1 (0.4)
尿路性敗血症	0	0	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (0.4)
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0	0	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.8)	6 (2.1)
好中球減少症	0	1 (0.8)	1 (0.4)
血小板減少症	0	0	3 (1.1)
エヴァンズ症候群	0	0	1 (0.4)
血小板増加症	0	0	1 (0.4)
神経系障害	0	1 (0.8)	2 (0.7)
頭痛	0	1 (0.8)	1 (0.4)
片頭痛	0	0	1 (0.4)
血管障害	0	1 (0.8)	1 (0.4)
末梢血管塞栓症	0	1 (0.8)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (0.7)
間質性肺疾患	0	0	1 (0.4)
肺塞栓症	0	0	1 (0.4)
胃腸障害	0	3 (2.3)	9 (3.2)
下痢	0	1 (0.8)	2 (0.7)
悪心	0	1 (0.8)	2 (0.7)
腹痛	0	0	1 (0.4)
消化不良	0	1 (0.8)	1 (0.4)
腹部不快感	0	1 (0.8)	1 (0.4)
胃炎	0	0	1 (0.4)
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (0.4)
食道静脈瘤出血	0	1 (0.8)	1 (0.4)
便意切迫	0	0	1 (0.4)
鼓腸	0	0	1 (0.4)
排便回数増加	0	0	1 (0.4)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
胃腸出血	0	0	1 (0.4)
直腸出血	0	0	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.8)	2 (0.7)
結節性紅斑	0	1 (0.8)	1 (0.4)
皮膚エリテマトーデス	0	0	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (1.5)	2 (0.7)
関節痛	0	1 (0.8)	1 (0.4)
四肢痛	0	1 (0.8)	1 (0.4)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	2 (0.7)
妊娠	0	0	2 (0.7)
生殖系および乳房障害	0	0	2 (0.7)
膣出血	0	0	1 (0.4)
重度月経出血	0	0	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (0.4)
疲労	0	0	1 (0.4)
臨床検査	0	1 (0.8)	1 (0.4)
肝酵素上昇	0	1 (0.8)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (0.4)
硬膜下血腫	0	0	1 (0.4)

Abbreviations: BID = twice daily; DB = double-blind; ITP = immune thrombocytopenia; LTE = long term extension; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; OL = open-label; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
MedDRA dictionary version 26.1.
[a] ITP placebo-controlled pool (iSAF1) includes Phase 3 PRN1008-018 during the double-blind treatment period.
[b] ITP Rilzabrutinib pool (iSAF2) includes Phase 1/2 PRN1008-010 and Phase 3 PRN1008-018 during the entire treatment period (Main/DB, OL, LTE, if applicable, cumulatively).
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE leading to permanent discontinuation of study intervention.
Percentage is based on adult safety population.
Table sorted by SOC internationally agreed order and PT sorted by decreasing frequency according to all TEAE summary.
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_ltdis_iss_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_ltdis_iss_s_t_j_i.rtf (10JUN2025 1:18)

3.1.5.2 特に注目すべき有害事象（AESI）

重要な潜在的リスクに基づく AESI には、ALT が ULN の 3 倍超、24 時間以上の入院及び／又は緊急治療及び／又は抗生物質の静脈内投与を要する Grade 4 又は 5 の感染症、妊娠並びに症候性の過量投与に関する事象が含まれた。

3.1.5.2.1 ALT が基準範囲上限の 3 倍超

肝酵素上昇は、非臨床及び臨床データに基づくリルザブルチニブの重要な潜在的リスクである。各試験及び併合データの肝機能に関する TEAE を以下に記載した。また、PRN1008-018 試験の DB 期間で肝機能に関する TEAE を発現した被験者（%）を表 27 に、OL 期間で ALT が ULN の 3 倍超の AESI を発現した被験者（%）を表 28 に示した。

3.1.5.2.1.1 PRN1008-018 試験

二重盲検期間

2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日時点で、PRN1008-018 試験において、ALT が ULN の 3 倍超の AESI がリルザブルチニブ群で 4 名（3.0%）、プラセボ群で 1 名（1.4%）に認められた。ALT が ULN の 3 倍超の AESI には、リルザブルチニブ群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 名［1.5%］）、肝酵素上昇（1 名［0.8%］）及び肝機能異常（1 名［0.8%］）の TEAE が、プラセボ群では肝酵素上昇（1 名［1.4%］）の TEAE が含まれた（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Table 19]及び[Table 23]）。

DB 期間に血中ビリルビン増加の TEAE が発現した被験者はいなかった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.2.12.2]）。

ALT が ULN の 3 倍超の 100 人年当たりの EAIR は、リルザブルチニブ群で 9.21 及びプラセボ群で 5.59 であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.6.2]）。

Grade を問わない肝機能検査値上昇の TEAE の発現割合は、リルザブルチニブ群では 5.3%、プラセボ群では 4.3%であり（表 27）、重症度は主に Grade 1 及び 2 であった。これらの事象には、リルザブルチニブ群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 3 名（2.3%）、並びに肝酵素上昇、肝機能異常及びトランスアミナーゼ上昇が各 1 名（0.8%）含まれていた。プラセボ群では、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 2 名（2.9%）及び肝酵素上昇が 1 名（1.4%）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.2.2]及び[16.2.7.2.9]）。被験者は概して治験薬の投与を変更することなく回復した。

Hy's law の基準を満たす被験者は認められなかった（3.1.5.2.1.4 項）。

表 27 - Number (%) of participants experiencing treatment-emergent liver function test events (all grades) by PT during the double-blind period in Study PRN1008-018 - Adult safety population

Preferred Term n(%)	ITP placebo-controlled pool[a]	
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)
Any event	3 (4.3)	7 (5.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.9)	3 (2.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.9)	3 (2.3)

Preferred Term n(%)	ITP placebo-controlled pool[a]	
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)
肝酵素上昇	1 (1.4)	1 (0.8)
肝機能異常	0	1 (0.8)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.8)

Abbreviations: BID = twice daily; ITP = immune thrombocytopenia; LFT = liver function test; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; PT = preferred term.
MedDRA dictionary version 26.1.
Percentage is based on adult safety population.
[a] ITP placebo-controlled pool (iSAF1) includes Phase 3 PRN1008-018 during the double-blind treatment period.
LFT events identified by PT = "Alanine aminotransferase increased", "Aspartate aminotransferase increased", "Hepatic enzyme increased", "Transaminases increased", "Hepatic function abnormal".
Table sorted by decreasing frequency of PT in the Rilzabrutinib 400 mg BID group.
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/ae_pt_db_lft_adr_17093_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_pt_db_lft_adr_17093_s_t_j_i.rtf (10JUN2025 1:17)

2 名に ALT 又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超が認められた。

肝機能についての詳細は 4.2.2 項に示した。

非盲検及び長期継続投与期間

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、PRN1008-018 試験の全ての投与期間中に Hy's Law の基準を満たす被験者は認められなかった。

OL 期間に ALT が ULN の 3 倍超が 1 名（0.6%）に認められた（表 28）。この 1 名は DB 期間中に ALT が ULN の 3 倍超が認められた 4 名のうちの 1 名であり、OL 期間に再度 ALT が ULN の 3 倍超が認められ、AESI として報告された。当該 ALT 上昇に伴う AST 及び総ビリルビンの上昇は認められず、併用薬（シクロスポリン及びカルバマゼピン）によるものと判断された。

LTE 期間に ALT が ULN の 3 倍超、Grade 4 又は 5 の感染症、症候性の過量投与の AESI は認められなかった。1 名（1.4%）が妊娠し、リルザブルチニブの投与が中止された（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.5.2]）。

これらについては、重篤な薬物肝毒性の評価（e-DISH）プロットを図 3 に示した。

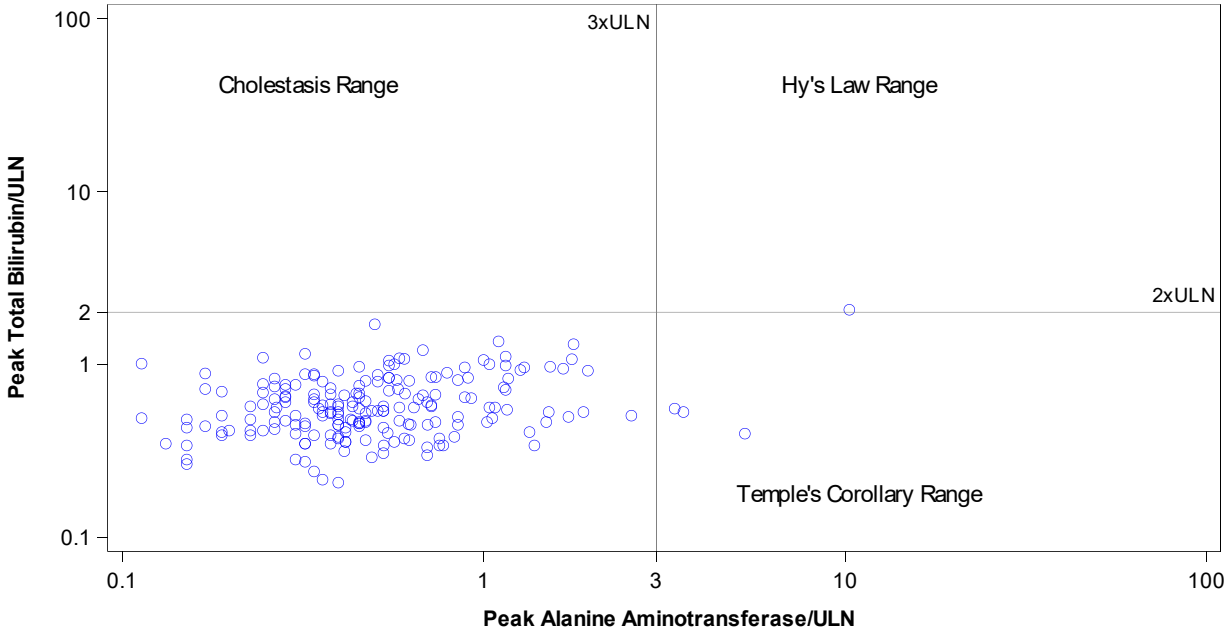
表 28 - Number (%) of participants experiencing at least one treatment emergent AESI by PT during the open-label treatment emergent period in Study PRN1008-018 - Adult OL population

AESI category Preferred Term n(%)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=180)
ALT increase > 3xULN	1 (0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)

AESI: Adverse event of special interest, PT: Preferred term, ALT: Alanine Aminotransferase; ULN: Upper Limit of Normal, OL: Open-label
MedDRA dictionary version 27.1
Percentage is based on adult OL population
Table sorted by decreasing frequency of PT within each AESI category in the Rilzabrutinib 400 mg BID group

PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/ae_aecat_aesi_17093_ol_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aecat_aesi_17093_ol_s_t_j_i.rtf (10JUN2025 1:17)

図 3 - e-DISH-like Plot during the entire treatment emergent period cumulatively in Study PRN1008-018 - Adult rilzabrutinib safety population



ULN: upper limit of normal of the reference range
e-DISH-like Plot: Peak bilirubin/upper limit of normal versus peak alanine aminotransferase/upper limit of normal of the specified treatment emergent period
PGM=PRODOPS/SAR444671/EFC17093/CSR_02/REPORT/PGM/lab_hylaw_psap_s_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_hylaw_psap_rz_s_f_x.rtf (16DEC2024 1:19)

3.1.5.2.1.2 PRN1008-010 試験パート A

ALT が ULN の 3 倍超が 2 名に認められた（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.2.8 [16.2.8.5.8]）。主要投与期間に治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断されたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.5]）。

3.1.5.2.1.3 PRN1008-010 試験パート B

治験薬投与下で発現した総ビリルビンが ULN の 2 倍超が 1 名に LTE 期間に認められた（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.8 [16.2.8.4.5]及び[16.2.8.3.8]）。さらに、2024 年 3 月 14 日のカットオフ日時点で、別の 1 名に ALT 又は AST が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超が認められた。当該被験者についての詳細は、3.1.5.2.1.4 項に示した。主要投与期間に治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断されたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加又はアスパラギン

酸アミノトランスフェラーゼ増加の TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.4]）。

3.1.5.2.1.4 併合安全性解析対象集団（PRN1008-018 試験並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B）

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

ITP placebo-controlled pool における ALT が ULN の 3 倍超の AESI は、PRN1008-018 試験のデータとして 3.1.5.2.1.1 項に記載した。

ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、Grade を問わない肝機能検査値の上昇（MedDRA 標準的検索式［SMQ］「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（Liver related investigations, signs and symptoms）」［狭域］）が 16 名（5.6%）に認められた。このうち、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 9 名（3.2%）、血中ビリルビン増加及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 3 名（1.1%）、肝酵素上昇が 2 名（0.7%）、並びにトランスアミナーゼ上昇、アラニンアミノトランスフェラーゼ異常、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常、γ－グルタミルトランスフェラーゼ異常及び肝機能異常が各 1 名（0.4%）に認められた（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update [Table 21]）。いずれの試験においても新たに該当する事象は認められなかった（図 7）。

PRN1008-018 試験では ALT が ULN の 3 倍超の AESI が 4 名（1.4%）に認められた。当該の 4 名全員には肝機能検査値が上昇する別の病因があり、3 名にはそれぞれ併用薬（シクロスポリン、カルバマゼピン）、上気道感染、肝硬変の増悪が、残り 1 名に複数の要因（CS、TPO-RA 及びファモチジンの併用並びに脂肪肝）が関与していた。PRN1008-010 試験では ALT が ULN の 3 倍超が 3 名に認められた。そのうち 1 名は E 型肝炎に起因したものであり、1 名は臨床症状を伴わない単独の検査所見で TEAE として報告されなかった。

併合安全性解析対象集団における Hy’s Law

2024年3月14日のデータカットオフ日時点で、Hy’s lawの基準を満たす被験者は認められなかった。

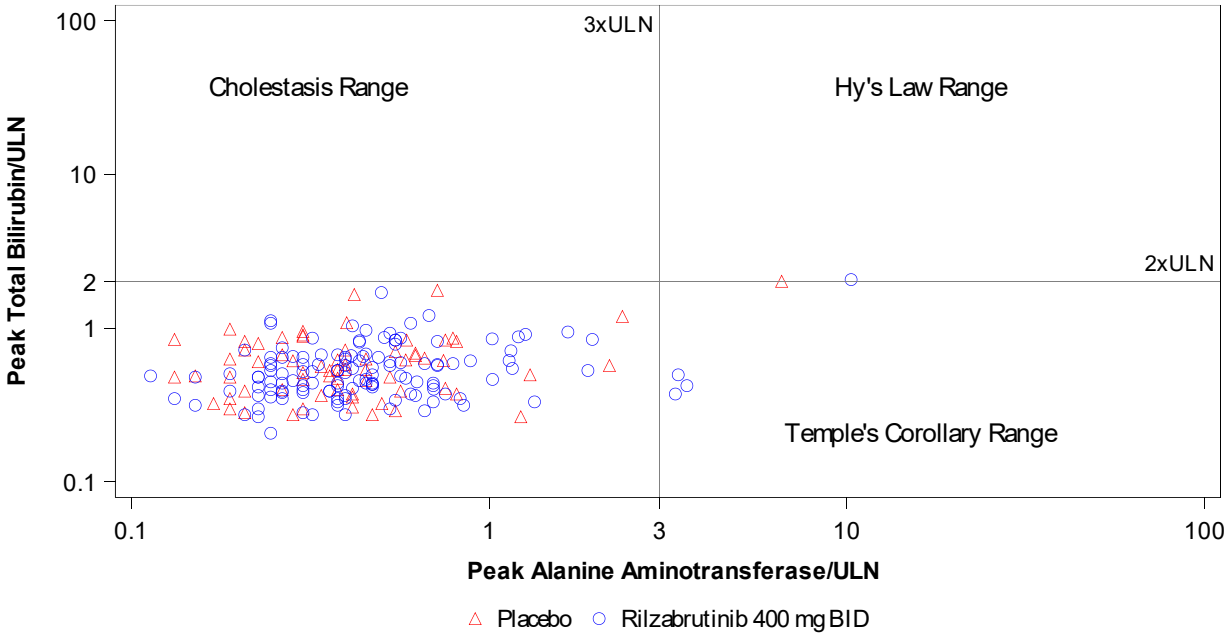
ALT又はASTがULNの3倍超かつ総ビリルビンがULNの2倍超が3名に認められた。これをe-DISHのプロットで示す（Hy’s Law 図 4 及び図 5）。3 名の内訳は、PRN1008-018 試験の DB 期間でリルザブルチニブを投与された 1 名及びプラセボを投与された 1 名、並びに PRN1008-010 試験パート B でリルザブルチニブを投与された 1 名であった。リルザブルチニブを投与された 2 名について以下に詳細を記載した。

- 被験者（PRN1008-018試験）はDB期間にリルザブルチニブの投与下で食道静脈瘤出血（Grade 4）、非代償性肝硬変（Grade 3）及び肝酵素上昇が認められた肥満の男性である。既往歴には非アル

コール性脂肪症による肝硬変があったが、治験開始前には AST、ALT 及びアルブミンは基準範囲内であり、軽度で代償性であると評価された。被験者の既往歴には、静脈瘤出血もあった（静脈瘤結紮術後）。スクリーニング時の B 型肝炎表面抗原及び B 型肝炎コア抗体は陰性であった。治験薬の初回投与後 28 日に、被験者は重篤な静脈瘤出血と非代償性の肝硬変及び非重篤 Grade 2 の低カリウム血症のため入院した。肝酵素上昇のピーク値は ALT が 411 U/L 及び AST が 297 U/L でいずれも ULN の 3 倍以上、総ビリルビンは ULN の 2 倍以上であった。リルザブルチニブは中止され、被験者は回復した。当該事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定され、治療不十分の肝硬変によるものと評価した。3 名の独立した肝臓専門医による評価委員の大多数も、当該事象を「おそらく関連なし」と評価した（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Section 8.3.3.3]、Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.2.12.1]及び Appendix 16.2.8 [16.2.8.6.3.1]）。

- 被験者（PRN1008-010 試験パート B）は、過去に B 型肝炎及び A 型肝炎の既往歴があり、直近の肝機能検査値は安定していた ITP の男性である。当該被験者は Day 177 に E 型肝炎に罹患した。肝機能検査のピーク値は、ALT は 571 U/L（ULN の 12.7 倍、Grade 3）、AST は 483 U/L（ULN の 12 倍、Grade 3）及び総ビリルビンは 77 µmol/L（ULN の 3.7 倍、Grade 3）であった。E 型肝炎が確認されたのは治験期間の Day 177 であった。リルザブルチニブ及びスタチンなどの他の薬剤は中断され、被験者は回復し、リルザブルチニブの投与が再開された。当該事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定され、3 名の独立した肝臓専門医による評価委員の大多数も、当該事象を「おそらく関連なし」と評価した。

図 4 - e-DISH-like plot during the treatment-emergent period in ITP placebo-controlled pool in Study PRN1008-018 - Adult safety population



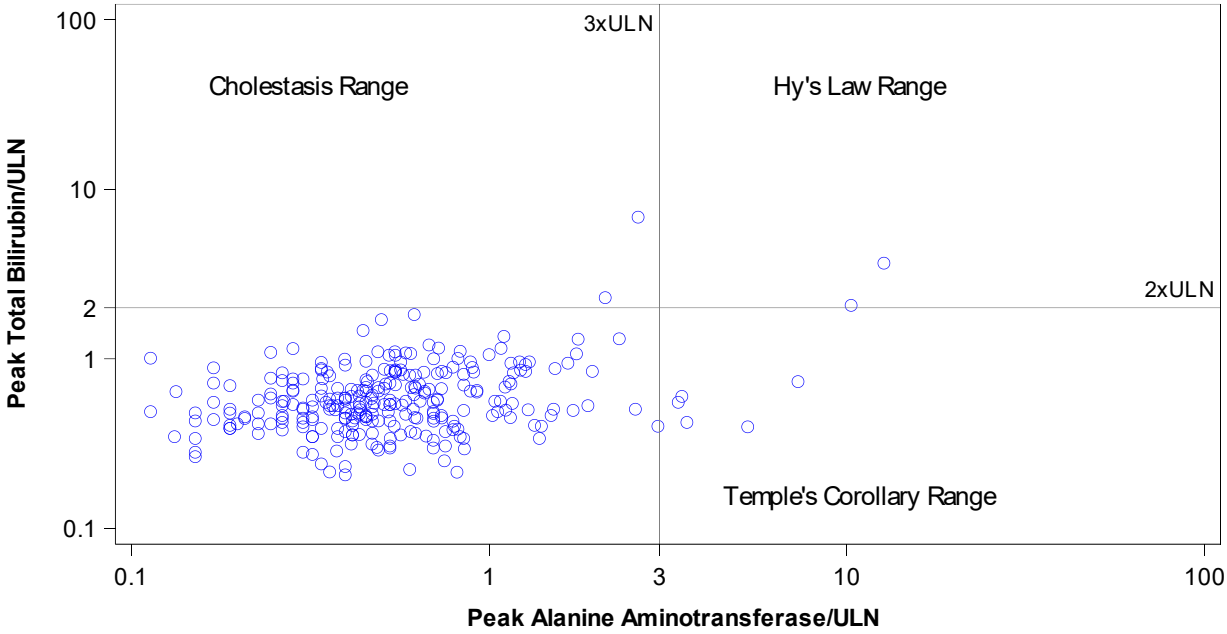
Abbreviations: BID = twice daily; e-DISH = evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity; ITP = immune thrombocytopenia; ULN: upper limit of normal of the reference range.

e-DISH-like Plot: Peak bilirubin/upper limit of normal versus peak alanine aminotransferase/upper limit of normal.

ITP placebo-controlled pool (iSAF1) includes Phase 3 PRN1008-018 during the double-blind treatment period.

PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/ITP_ISS_2024/REPORT/PGM/lab_hylaw_psap_pc_s_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_hylaw_psap_pc_s_f_i.rtf (22JUL2024 11:19)

図 5 - e-DISH-like plot during the treatment-emergent period in ITP rilzabrutinib pool - Adult safety population



Abbreviations: BID = twice daily; e-DISH = evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity; ITP = immune thrombocytopenia; ULN = upper limit of normal of the reference range.

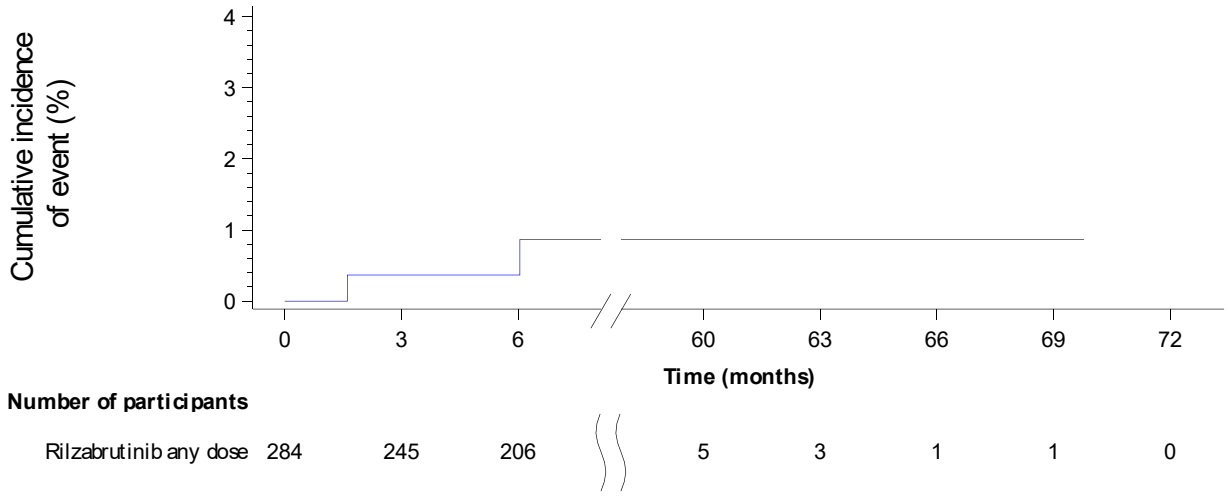
e-DISH-like Plot: Peak bilirubin/upper limit of normal versus peak alanine aminotransferase/upper limit of normal.

ITP Rilzabrutinib pool (iSAF2) includes Phase 1/2 PRN1008-010 and Phase 3 PRN1008-018 during the entire treatment period (Main/DB, OL, LTE, if applicable, cumulatively).

PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/ITP_ISS_2024/REPORT/PGM/lab_hylaw_psap_s_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_hylaw_psap_rz_s_f_i.rtf (18JUN2024 9:31)

ALT 又は AST が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超について、Kaplan-Meier プロット（図 6）では早期の発現を示した。2024 年 8 月 2 日時点の e-DISH プロット（図 7）では、上述の肝機能検査値異常に別の病因があるとされたリルザブルチニブ投与を受けた 2 名の被験者が示されたのみであった。第 2 相及び第 3 相 ITP 試験では Hy’s Law の基準を満たした被験者はいなかった。

図 6 - Kaplan-Meier plot of time to onset of the initial ALT or AST elevation (>3 x ULN) and total bilirubin elevation (>2 x ULN) during the treatment-emergent period in ITP rilzabrutinib pool - Adult safety population



DB: double-blind, OL: open-label, LTE: Long-term extension

ITP Rilzabrutinib pool (iSAF2) includes Phase 1/2 PRN1008-010 and Phase 3 PRN1008-018 during the entire treatment period (Main/DB, OL, LTE, if applicable, cumulatively)

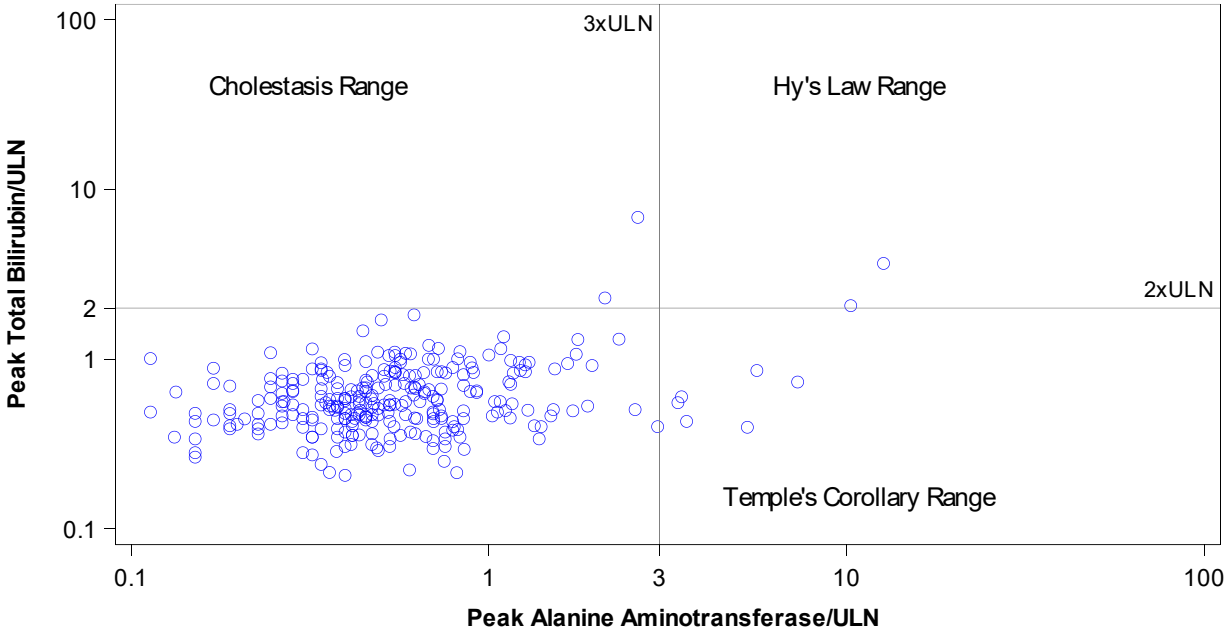
AST: Aspartate Aminotransferase, ALT: Alanine Aminotransferase

Reoccurence of events will not be counted

Participants who have not achieved ALT or AST elevation (>3 x ULN) and total bilirubin elevation (>2 x ULN) will be censored at the last assessment during the treatment-emergent period

PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/ITP_D120_2024/REPORT/PGM/lab_km_liv_saf2_s_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_km_liv_saf2_s_f_i.rtf (27SEP2024 11:29)

図 7 - e-DISH-like Plot during the treatment-emergent period in ITP rilzabrutinib pool - Adult safety population



ULN: upper limit of normal of the reference range
e-DISH-like Plot: Peak bilirubin/upper limit of normal versus peak alanine aminotransferase/upper limit of normal
ITP Rilzabrutinib pool (iSAF2) includes Phase 1/2 PRN1008-010 and Phase 3 PRN1008-018 during the entire treatment period (Main/DB, OL, LTE, if applicable, cumulatively)
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/ITP_D120_2024/REPORT/PGM/lab_hylaw_psap_s_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_hylaw_psap_rz_s_f_i.rtf (27SEP2024 11:29)

3.1.5.2.2 感染症

重篤な感染症は、作用機序に基づいて重要な潜在的リスクとして評価された。感染症の AESI は 24 時間以上の入院及び／又は緊急治療及び／又は抗生物質の静脈内投与を要する Grade 4 又は 5 の感染症と定義した。

3.1.5.2.2.1 治験薬投与下で発現した重篤な感染症

各試験及び併合データにおける ITP を有する成人被験者に認められた Grade 3 以上の感染症（SOC「感染症および寄生虫症」に基づく）について以下に示す。

PRN1008-018 試験

二重盲検期間

2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日時点で、概して感染症の TEAE は重症度が Grade 1 及び 2 であり、Grade を問わずプラセボ群と比較してリルザブルチニブ群で発現割合が高かった（感染症の TEAE 全体でリルザブルチニブ群 33.1%及びプラセボ群 20.3%）（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP,

Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.2.9]）。ほとんどの感染症の TEAE は、治験薬の投与を変更することなく回復した。

リルザブルチニブ群では、Grade 3 以上の感染症の TEAE が 5 名（3.8%）に、SAE が 3 名（2.3%）に認められた（表 29）。そのうち、1 名（0.8%）は Grade 3 以上の肺炎の TEAE が認められ、本事象が死因となり、試験の中止に至った。この詳細は 3.1.3.1 項に示した。残りの被験者は回復し、リルザブルチニブの投与の変更又は投与の中断はされず、治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された事象はなかった。PT 別の TEAE は、COVID-19、肺炎、急性中耳炎、骨盤内炎症性疾患、並びに同一被験者で発現した尿路感染、腎膿瘍及び敗血症が各 1 名（0.8%）に認められた。5 名中 4 名は、リルザブルチニブの投与を中断の上回復又は投与を変更せずに回復した。感染症の SAE が 4 名に認められ、創傷感染（手首）が認められた 1 名の Grade 2 の SAE を除き全て Grade 3 以上であった。Grade 2 の 1 名は、回復し、リルザブルチニブの投与は変更されず、本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.2.12]及び[16.2.7.3.9]）。

プラセボ群では、Grade 3 以上の治験薬投与下で発現した感染症が認められた被験者はいなかった（表 29）。

リルザブルチニブ及びプラセボ群では、Grade 3 以上の感染症の TEAE100 人年当たりの EAIR は、それぞれ 11.50 及び 0 であり、Grade 3 以上の治験薬投与下で発現した感染症の SAE の 100 人年当たりの EAIR は、それぞれ 6.84 及び 0 であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.6.8]）。

表 29 - Number (%) of participants with infection of Grade ≥3 by PT during the treatment-emergent period - Adult safety population

Preferred Term n(%)	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
Participants with any TEAE	0	5 (3.8)	15 (5.3)
Participants with any treatment emergent SAE	0	3 (2.3)	9 (3.2)
Participants with any TEAE leading to death	0	1 (0.8)	1 (0.4)
Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation	0	1 (0.8)	4 (1.4)
Participants with any TEAE related to IMP	0	0	2 (0.7)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (0.8)	3 (1.1)
急性中耳炎	0	1 (0.8)	1 (0.4)
骨盤内炎症性疾患	0	1 (0.8)	1 (0.4)
肺炎	0	1 (0.8)	2 (0.7)
腎膿瘍	0	1 (0.8)	1 (0.4)
敗血症	0	1 (0.8)	2 (0.7)
尿路感染	0	1 (0.8)	2 (0.7)

Preferred Term n(%)	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
気管支肺アスペルギルス症	0	0	1 (0.4)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	0	1 (0.4)
サイトメガロウイルス血症	0	0	1 (0.4)
インフルエンザ	0	0	1 (0.4)
下気道感染	0	0	1 (0.4)
ＲＳウイルス感染	0	0	1 (0.4)
皮下組織膿瘍	0	0	1 (0.4)
上気道感染	0	0	1 (0.4)
尿路性敗血症	0	0	1 (0.4)

Abbreviations: BID = twice daily; CTCAE = common terminology criteria for adverse events; ITP = immune thrombocytopenia; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; PT = preferred term; DB = double-blind; OL = open-label; LTE = long term extension; TEAE = treatment-emergent adverse event.
MedDRA dictionary version 26.1, NCI CTCAE v5.0 in Phase 3 PRN1008-018, NCI CTCAE v4.0 and v5.0 in Phase 1/2 PRN1008-010.
[a] ITP placebo-controlled pool (iSAF1) includes Phase 3 PRN1008-018 during the double-blind treatment period.
[b] ITP Rilzabrutinib pool (iSAF2) includes Phase 1/2 PRN1008-010 and Phase 3 PRN1008-018 during the entire treatment period (Main/DB, OL, LTE, if applicable, cumulatively).
Percentage is based on adult safety population.
Table sorted by decreasing frequency of PT in the Rilzabrutinib 400 mg BID group.
Infection identified by system organ class "Infections and Infestations".
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/ae_pt_aeins_inf_iss_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_pt_aeins_inf_iss_s_t_j_i.rtf (10JUN2025 1:17)

非盲検及び長期継続投与期間

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、OL 期間及び LTE 期間に Grade 4 又は 5 の感染症の TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Section 5.2.2.4]）。

PRN1008-010 試験パート A

主要投与期間（パート A）全体では、SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE が 10 名（16.7%）に認められたが、Grade 3 以上は認められず、1 名を除く被験者は回復した（回復しなかった 1 名は Grade 2 の上気道感染が認められたが、本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された）。（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Section 5.2.4]及び Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.3.1]）。

PRN1008-010 試験パート B

パート B の主要投与期間に、SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE が 13 名（50.0%）に認められ、1 件は皮下組織膿瘍 Grade 3 の SAE として報告された（詳細は 3.1.4.3 項に記載した）。治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された事象はなく、全て回復した（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Section 5.2.2.8]）。

併合安全性解析対象集団（PRN1008-018 試験並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B）

併合安全性解析対象集団における Grade 3 以上の感染症の TEAE を発現した被験者数（%）を表 29 に示す。

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

ITP placebo-controlled pool については、PRN1008-018 試験のデータとして本項に前述した。

ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool で Grade 3 以上の感染症の TEAE が 15 名（5.3%）に認められた。このうち、Grade 3 以上の感染症の TEAE が認められた 9 名（3.2%）が SAE と判断された。Grade を問わない感染症の SAE が 11 名（3.9%）に認められた。転帰死亡となった TEAE は 1 名（0.4%）であった（Grade 5 の肺炎、3.1.3.1 項）。治験薬の投与中止に至った Grade 3 以上の感染症の TEAE が 4 名（1.4%）に認められ、PT 別の TEAE は肺炎（Grade 3）、肺炎（Grade 5）、皮下組織膿瘍（Grade 3）及び尿路性敗血症（Grade 3）が各 1 名であった。いずれも治験薬との因果関係が否定されたが、治験薬の投与を中止した（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.6.5]）。治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された Grade 3 以上の感染症の TEAE が 2 名（0.7%）に認められ、PT 別の比較的多く認められた感染症は、COVID-19 が 3 名（1.1%）、肺炎、敗血症及び尿路感染が各 2 名（0.7%）であった（表 30）。

ITP rilzabrutinib pool では、Grade 3 以上の感染症の TEAE100 人年当たりの EAIR は 5.68 であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.6.6]）。

表 30 - Number (%) of participants with infection of Grade >=3 by PT during the treatment-emergent period - Adult safety population

Preferred Term n(%)	ITP rilzabrutinib pool[a] Rilzabrutinib any dose (N=284)
Participants with any TEAE	15 (5.3)
Participants with any treatment emergent SAE	9 (3.2)
Participants with any TEAE leading to death	1 (0.4)
Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation	4 (1.4)
Participants with any TEAE related to IMP	2 (0.7)
ＣＯＶＩＤ－１９	3 (1.1)
肺炎	2 (0.7)
敗血症	2 (0.7)
尿路感染	2 (0.7)
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.4)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (0.4)
サイトメガロウイルス血症	1 (0.4)
インフルエンザ	1 (0.4)
下気道感染	1 (0.4)
急性中耳炎	1 (0.4)
骨盤内炎症性疾患	1 (0.4)

Preferred Term n(%)	ITP rilzabrutinib pool[a] Rilzabrutinib any dose (N=284)
腎膿瘍	1 (0.4)
ＲＳウイルス感染	1 (0.4)
皮下組織膿瘍	1 (0.4)
上気道感染	1 (0.4)
尿路性敗血症	1 (0.4)

TEAE: Treatment emergent adverse event, PT: Preferred term, DB: double-blind, OL: open-label, LTE: Long-term extension
MedDRA dictionary version 26.1, NCI CTCAE v5.0 in Phase 3 PRN1008-018, NCI CTCAE v4.0 and v5.0 in Phase 1/2 PRN1008-010.
[a]ITP Rilzabrutinib pool (iSAF2) includes Phase 1/2 PRN1008-010 and Phase 3 PRN1008-018 during the entire treatment period (Main/DB, OL, LTE, if applicable, cumulatively)
Percentage is based on adult safety population
Table sorted by decreasing frequency of PT in the Rilzabrutinib any dose group.
Infection identified by system organ class "Infections and Infestations".
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/ae_pt_aeins_inf_d120_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_pt_aeins_inf_d120_s_t_j_i.rtf (10JUN2025 1:17)

3.1.5.2.2.2 Grade 4 及び 5 の感染症（AESI）

感染症の AESI は、24 時間以上の入院及び／又は緊急治療及び／又は抗生物質の静脈内投与を要する Grade 4 又は 5 の感染症と定義した。2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日時点で、PRN1008-018 試験（及び ITP placebo-controlled pool）では、リルザブルチニブ群の 1 名（0.8%）にこれらの基準を満たす重症度 Grade 5 の肺炎が認められた（詳細は 3.1.3.1 項に記載した）。プラセボ群では Grade 4 又は 5 の感染症の TEAE は認められなかった（表 31、Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Section 5.2.2.7.1] 及び[Table 23]）。

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、OL 期間及び LTE 期間に Grade 4 又は 5 の感染症の TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Section 5.2.2.4]）。

PRN1008-010 試験パート A では、主要投与期間に重症度が Grade 4 の感染症の TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.9]）。本試験で定義された最も高い重症度は Grade 4 であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Section 5.2.2.2.1]）。データカットオフ日までに、Grade 4 の感染症の TEAE（Grade 4 の COVID-19 肺炎）が LTE 期間で 1 名に認められたが、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.11]）。

PRN1008-010 試験パート B では、Grade 4 又は 5 の感染症の TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.8]）。

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、いずれの試験においても、新たに Grade 3 以上の感染症の TEAE が発現した被験者はいなかった。ITP rilzabrutinib pool において、Grade 3 以上の感染症の TEAE が 15 名（5.3%）に認められた。このうち 9 名（3.2%）の Grade 3 以上の感染症の TEAE が SAE とみなされた。Grade を問わず感染症の SAE が合計で 11 名（3.9%）に認められた。この併合データにおいて転帰死亡を伴う TEAE（3.1.3 項に記載した Grade 5 の肺炎）は 1 名（0.4%）に認められた（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.6.5]）。Grade 3 以上の感染症の TEAE により 4 名

（1.4%）が治験薬の投与を中止した。治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師が判断した Grade 3 以上の感染症の TEAE は 2 名（0.7%）に認められた。PT 別の比較的多く認められた Grade 3 以上の感染症の TEAE は、COVID-19 が 3 名（1.1%）、肺炎、敗血症及び尿路感染が各 2 名（0.7%）であった（表 30）。

ITP rilzabrutinib pool では、Grade 3 以上の感染症の TEAE100 人年当たりの EAIR は、5.68 であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.6.6]）。

表 31 - Number (%) of participants experiencing at least one treatment emergent AESI by PT - Adult safety population

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

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; BID = twice daily; ALT = alanine aminotransferase; IMP = investigational medicinal product; ITP = immune thrombocytopenia; IV = intravenous; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; PT = preferred term; ULN = upper limit of normal.
MedDRA dictionary version 26.1.
Percentage is based on adult safety population.
[a] ITP placebo-controlled pool (iSAF1) includes Phase 3 PRN1008-018 during the double-blind treatment period.
[b] Grade 4 or 5 infection where the participant is hospitalized ≥24 h and/or requires emergency care and/or requires IV antibiotics.
Table sorted by decreasing frequency of PT within each AESI category in the Rilzabrutinib 400 mg BID group.
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/ae_aecat_aesi_iss_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aecat_aesi_iss_s_t_j_i.rtf (10JUN2025 1:17)

3.1.5.2.2.3 Grade 2 以上の感染症

PRN1008-018 試験

PRN1008-018 試験の治験薬投与下で発現した感染症は Grade 2 以上で報告された。

二重盲検期間

2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日時点で、DB 期間に SOC「感染症および寄生虫症」の Grade 2 以上の感染症の TEAE は、リルザブルチニブ群で 23 名（17.3%）及びプラセボ群で 10 名（14.5%）に認められた。SAE はリルザブルチニブ群で 4 名（3.0%）（肺炎［Grade 5］1 名［0.8%］、腎膿瘍及び尿路感染［いずれも Grade 3］1 名［0.8%］、COVID-19［Grade 3］1 名［0.8%］、創傷感染［Grade 2］1 名［0.8%］）に、プラセボ群では認められなかった。治験薬の投与中止に至った Grade 2 以上の感染

症の TEAE はリルザブルチニブ群で 1 名（0.8%）（肺炎［Grade 5］、3.1.3.1 項）に、プラセボ群では認められなかった。

感染症の 1 件は Grade 5（肺炎）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Section 5.2.2.8.5.1]及び Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.3.9.1]）。ほとんどの被験者は回復し、治験薬の投与は変更されなかった。3 名に認められた上気道感染のうち、2 名（1.5%）は治験薬との因果関係が否定できないと判断された（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Table 27]）。

非盲検及び長期継続投与期間

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、OL 期間に 45 名（25.0%）が SOC「感染症および寄生虫症」で Grade 2 以上の感染症の TEAE が認められた（表 32）。気管支肺アスペルギルス症及び敗血症の TEAE は SAE（3.1.4.1 項）と判断され、尿路性敗血症の事象は治験薬の投与中止に至った（表 25）。

LTE 期間に 26 名（37.7%）が SOC「感染症および寄生虫症」の Grade 2 以上の感染症の TEAE が認められた（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.5.24]）。

表 32 - Number (%) of participants with infection and related infection of Grade >=2 by primary SOC and PT during the open-label treatment emergent period in Study PRN1008-018 - Adult OL population

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	**Rilzabrutinib 400 mg BID (N=180)**	
	Any	**Related**
Participants with any TEAE	45 (25.0)	
Participants with any treatment emergent SAE	2 (1.1)	
Participants with any TEAE leading to death	0	
Participants with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	1 (0.6)	
Participants with any treatment-related TEAE	4 (2.2)	
感染症および寄生虫症	45 (25.0)	4 (2.2)
上咽頭炎	8 (4.4)	0
ＣＯＶＩＤ－１９	5 (2.8)	0
上気道感染	8 (4.4)	1 (0.6)
尿路感染	4 (2.2)	0
インフルエンザ	1 (0.6)	0
急性副鼻腔炎	2 (1.1)	0
口腔ヘルペス	2 (1.1)	0
気道感染	2 (1.1)	0
細菌性膣症	1 (0.6)	0
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.6)	1 (0.6)
蜂巣炎	1 (0.6)	0
結膜炎	1 (0.6)	1 (0.6)
サイトメガロウイルス血症	1 (0.6)	1 (0.6)
胃腸炎	1 (0.6)	0

ウイルス性胃腸炎	1 (0.6)	0
血腫感染	1 (0.6)	0
帯状疱疹	1 (0.6)	0
感染	1 (0.6)	0
下気道感染	1 (0.6)	1 (0.6)
急性中耳炎	1 (0.6)	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.6)	0
腎盂腎炎	1 (0.6)	0
敗血症	1 (0.6)	0
尿路性敗血症	1 (0.6)	0
創傷感染	1 (0.6)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term, OL: Open-label
MedDRA dictionary version 27.1, NCI CTCAE 5.0
Percentage is based on adult OL population
Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT according to all TEAE summary
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_aeins_inf_17093_ol_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_aeins_inf_17093_ol_s_t_j_i.rtf (10JUN2025 1:18)

3.1.5.2.2.4 Grade 3 以上の感染症、並びに内因性及び外因性要因

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

プラセボ対照の併合データについては、PRN1008-018 試験のデータとして 3.1.5.2.2.1 項に記載した。

ITP rilzabrutinib pool

ITP rilzabrutinib pool は、PRN1008-018 試験のデータとして 3.1.5.2.2.1 項に記載した。

年齢グループ 1 の年齢層別の治験薬投与下で発現した Grade 3 以上の重篤な感染症サブグループ解析

Grade 3 以上の重篤な感染症の TEAE を、年齢グループ 1 の年齢層（65 歳未満又は 65 歳以上）別に評価した。

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

リルザブルチニブ群では、65 歳未満で Grade 3 以上の感染症の TEAE が発現した被験者は 112 名中 4 名（3.6%）であった。Grade 3 以上の治験薬投与下で発現した感染症の SAE が認められたのは 2 名（1.8%）であった。重症度が Grade 2 の SAE が認められた 1 名については 3.1.5.2.2.3 項に記載した。Grade 3 以上の感染症の TEAE のうち死亡及び治験薬の投与中止に至ったものはなく、治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された Grade 3 以上の感染症の TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.7.11]）。

リルザブルチニブ群では、65 歳以上の 21 名中 1 名（4.8%）で Grade 5 の感染症、致死的な肺炎の TEAE が認められた（詳細は 3.1.3.1 項に記載した）。治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された Grade 3 以上の感染症の TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4, 4.7.11）。

プラセボ群での年齢層の内訳は、65 歳未満が 54 名、65 歳以上が 15 名であった。いずれの年齢層においても、Grade 3 以上の感染症の TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.7.11]）。

ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool の年齢層の内訳は、65 歳未満が 233 名、65 歳以上が 51 名であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.7.11]）。

ITP rilzabrutinib pool では、65 歳未満の 233 名中 10 名（4.3%）に Grade 3 以上の感染症の TEAE が認められた。Grade 3 以上の感染症の SAE は 4 名（1.7%）に認められ、死亡に至った TEAE は認められなかった。治験薬の投与中止に至った Grade 3 以上の感染症の TEAE は 2 名（0.9%）（PRN1008-010 試験パート A の肺炎［Grade 4］の 1 名及び PRN1008-018 試験で尿路性敗血症［Grade 3］の 1 名）に認められた。Grade 3 以上の感染症で治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された TEAE は 2 名（0.9%）に認められた（PRN1008-018 試験 OL 期間で 1 名［0.4%］に認められた気管支肺アスペルギルス症及びサイトメガロウイルス血症、並びに PRN1008-010 試験のパート A の LTE 期間で 1 名［0.4%］に認められたインフルエンザ及び下気道感染、いずれも Grade 3）（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3, 3.7.11、Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.25]及び[16.2.7.3.1]、並びに Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.4.1]、[16.2.7.4.2]及び[16.2.7.4.4.1]）。

ITP rilzabrutinib pool では、65 歳以上の 5 名（9.8%）に Grade 3 以上の感染症の TEAE が認められた。Grade 3 以上の感染症の SAE が 5 名（9.8%）、死亡に至った Grade 3 以上の感染症の TEAE（肺炎）が 1 名（2.0%）、治験薬の投与中止に至った Grade 3 以上の感染症の TEAE が 2 名（3.9%）（PRN1008-018 試験の肺炎［Grade 5、致死的］の 1 名及び PRN1008-010 試験パート B の皮下組織膿瘍［Grade 3］の 1 名）に認められた。治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された Grade 3 以上の感染症の TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3, 3.7.11、Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.3.1]、[16.2.7.3.3]及び[16.2.7.1.19]、並びに Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.7 AE data 16.2.7.4.1、16.2.7.4.2 及び 16.2.7.4.4.1）。

年齢グループ 2 の年齢層別の治験薬投与下で発現した Grade 3 以上の重篤な感染症サブグループ解析

Grade 3 以上の重篤な感染症の TEAE を、年齢グループ 2 の年齢層（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上 85 歳未満又は 85 歳以上）別に評価した。

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

リルザブルチニブ群の年齢層の内訳は、65 歳未満が 112 名、65 歳以上 75 歳未満が 15 名、75 歳以上 85 歳未満が 6 名、及び 85 歳以上が 0 名であった。65 歳未満の 112 名中 4 名（3.6%）に Grade 3 以上の感染症の TEAE が認められた。Grade 3 以上の感染症の SAE は 2 名（1.8%）に認められた。死亡又は治験薬の投与中止に至った Grade 3 以上の感染症の TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された Grade 3 以上の感染症の TEAE は認められなかった。65 歳以上 75 歳未

満では、Grade 3 以上の感染症の TEAE は認められなかった。75 歳以上 85 歳未満の 6 名中 1 名（16.7%）に Grade 3 以上の感染症（肺炎）の TEAE が認められ、SAE と判断され死亡及び治験薬の投与中止に至った。治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された Grade 3 以上の感染症の TEAE は認められなかった。85 歳以上では、Grade 3 の感染症の TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.7.12]）。

プラセボ群の年齢層の内訳は、65 歳未満が 54 名、65 歳以上 75 歳未満が 12 名、75 歳以上 85 歳未満が 3 名、及び 85 歳以上が 0 名であった。いずれの年齢層においても Grade 3 以上の感染症の TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4, 4.7.12）

ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool の年齢層の内訳は、65 歳未満が 233 名、65 歳以上 75 歳未満が 40 名、75 歳以上 85 歳未満が 11 名、及び 85 歳以上が 0 名であった。65 歳未満の 233 名中 10 名（4.3%）に Grade 3 以上の感染症の TEAE が認められた。Grade 3 以上の感染症の SAE は 4 名（1.7%）に認められ、死亡に至った Grade 3 以上の感染症の TEAE は認められなかった。治験薬の投与中止に至った Grade 3 以上の感染症の TEAE が 2 名（0.9%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された Grade 3 以上の感染症の TEAE は 2 名（0.9%）に認められた。65 歳以上 75 歳未満の 40 名中 3 名（7.5%）に Grade 3 以上の感染症の TEAE が認められた。Grade 3 以上の感染症の SAE は 3 名（7.5%）に認められたが、死亡に至った Grade 3 以上の感染症の TEAE は認められなかった。治験薬の投与中止に至った Grade 3 以上の感染症の TEAE が 1 名（2.5%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された Grade 3 以上の感染症の TEAE は認められなかった。75 歳以上 85 歳未満の 11 名中 2 名（18.2%）に Grade 3 以上の感染症の TEAE が認められた。Grade 3 以上の感染症の SAE は 2 名（18.2%）に認められ、治験薬の投与中止及び死亡に至った TEAE（肺炎）が 1 名（9.1%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された Grade 3 以上の感染症の TEAE が認められた被験者はいなかった。85 歳以上では、該当者がいないため Grade 3 以上の感染症の TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.7.12]）。

併用 ITP 薬別の Grade 3 以上の治験薬投与下で発現した重篤な感染症サブグループ解析

Grade 3 以上の重篤な感染症の TEAE を併用 ITP 薬（CS 及び TPO-RA の併用有り、CS 単独併用、TPO-RA 単独併用、CS 及び TPO-RA の併用無し）別に評価した。

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

リルザブルチニブ群の併用 ITP 薬の内訳は、CS 及び TPO-RA の併用有りが 21 名、CS 単独併用が 34 名、TPO-RA 単独併用が 25 名、並びに CS 及び TPO-RA の併用無しが 53 名であった。

CS 及び TPO-RA の併用有りでは、Grade 3 以上の感染症の TEAE が認められた被験者は 2 名（9.5%）であった。CS 及び TPO-RA の併用有りでは、SAE と判断され死亡及び治験薬の投与中止に至った Grade 3

以上の感染症の TEAE は 1 名（4.8%）に認められた（肺炎）。治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された Grade 3 以上の感染症の TEAE は認められなかった。CS 単独併用では、Grade 3 以上の感染症の TEAE が 2 名（5.9%）に認められ、Grade 3 以上の感染症の SAE は 2 名（5.9%）に認められた。CS 単独併用では、死亡に至った TEAE、治験薬の投与中止に至った又は治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された Grade 3 以上の感染症の TEAE は認められなかった。TPO-RA 単独併用では、Grade 3 以上の感染症の TEAE は 1 名（4.0%）に認められた。これらの TEAE はいずれも SAE ではなく、死亡に至った TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE 又は治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された TEAE は認められなかった。CS 及び TPO-RA の併用無しでは、Grade 3 以上の感染症の TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.7.13]）。

プラセボ群の併用 ITP 薬の内訳は、CS 及び TPO-RA の併用有りが 14 名、CS 単独併用が 20 名、TPO-RA 単独併用が 12 名、並びに CS 及び TPO-RA の併用無しが 23 名であった。プラセボ群では、いずれの併用 ITP 薬のグループにおいても Grade 3 以上の感染症の TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4, 4.7.13）。

ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool の併用 ITP 薬の内訳は、CS 及び TPO-RA の併用有りが 41 名、CS 単独併用が 71 名、TPO-RA 単独併用が 63 名、並びに CS 及び TPO-RA の併用無しが 109 名であった。

CS 及び TPO-RA の併用有りでは、Grade 3 以上の感染症の TEAE が 7 名（17.1%）に認められ、このうち、SAE は 4 名（9.8%）、死亡に至った TEAE は 1 名（2.4%）、及び治験薬の投与中止に至った TEAE は 3 名（7.3%）、治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された TEAE は 1 名（2.4%）であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.7.13]）。CS 単独併用では、Grade 3 以上の感染症の TEAE が 3 名（4.2%）に認められ、このうち、SAE は 3 名（4.2%）、治験薬の投与中止に至った TEAE は 1 名（1.4%）であった。Grade 3 以上の感染症の死亡に至った TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3, 3.7.13）。TPO-RA 単独併用では、Grade 3 以上の感染症の TEAE が 1 名（1.6%）に認められ、SAE、死亡に至った TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された TEAE はなかった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3, 3.7.13）。CS 及び TPO-RA の併用無しでは、Grade 3 以上の感染症の TEAE が 4 名（3.7%）に認められ、このうち、SAE は 2 名（1.8%）、治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された TEAE は 1 名（0.9%）であった。Grade 3 以上の感染症の死亡に至った TEAE 又は治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3, 3.7.13）。

脾臓摘出術の有無別の Grade 3 以上の治験薬投与下で発現した重篤な感染症サブグループ解析

Grade 3 以上の重篤な感染症 TEAE を、脾臓摘出術の有無（有り又は無し）別に評価した。

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

リルザブルチニブ群の脾臓摘出術の有無の内訳は、脾臓摘出術有りが 37 名、脾臓摘出術無しが 96 名であった。人数は少ないものの、リルザブルチニブ群の脾臓摘出術有りでは、脾臓摘出術無しに比べ、Grade 3 以上の感染症の TEAE の発現割合は僅かに低かった（脾臓摘出術有り：1 名［2.7%］、脾臓摘出術無し：4 名［4.2%］、以下同順）。Grade 3 以上の感染症の TEAE は、いずれも治験薬との因果関係が否定された。治験薬投与下で発現した Grade 3 以上の感染症の SAE は、脾臓摘出術有りと脾臓摘出術無しで同程度であった（1 名［2.7%］、2 名［2.1%］）。脾臓摘出術有りの 1 名（2.7%）は Grade 5 の感染症の TEAE（致死的肺炎）を発現し、治験薬の投与を中止した。脾臓摘出術無しでは死亡は認められなかった。脾臓摘出術無しのうち、Grade 3 以上の感染症の TEAE（PT［被験者によっては 1 件以上の TEAE が認められた］：COVID-19、急性中耳炎、骨盤内炎症性疾患、腎膿瘍、敗血症及び尿路感染）が認められた被験者は 4 名（4.2%）であった。（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.7.14]）。

脾臓摘出術の有無にかかわらず、プラセボ群では Grade 3 以上の感染症の TEAE が発現した被験者はいなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4, 4.7.14）。

ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool の脾臓摘出術の有無の内訳は、脾臓摘出術有りが 81 名及び脾臓摘出術無しが 203 名であった。脾臓摘出術有りでは、脾臓摘出術無しに比べ、Grade 3 以上の感染症の TEAE の発現割合が高かった（脾臓摘出術有り：7 名［8.6%］、脾臓摘出術無し：8 名［3.9%］、以下同順）。脾臓摘出術有りは、脾臓摘出術無しよりも、治験薬投与下で発現した Grade 3 以上の感染症の SAE の発現割合が高かった（5 名［6.2%］、4 名［2.0%］）。死亡に至った TEAE は、脾臓摘出術有りで 1 名（1.2%）であったが、脾臓摘出術無しでは認められなかった。治験薬の投与中止に至った Grade 3 以上の感染症の TEAE は、脾臓摘出術有りの方が、脾臓摘出術無しと比較して多かった（3 名［3.7%］、1 名［0.5%］）。治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の感染症の TEAE の発現割合には大きな差異はなかった（1 名［1.2%］、1 名［0.5%］）（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.7.14]）。

3.1.5.2.3 妊娠

2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日時点で、全体として、AESI の妊娠が認められた被験者は 2 名であった（表 26、Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.2.1]及び[4.2.3]）。いずれも治験薬投与を中止し、試験から除外された。妊娠に関連した好ましくない事象は報告されていない。

PRN1008-018 試験では、DB 期間及び OL 期間において妊娠が認められた被験者はいなかった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Section 5.2.2.7]）。2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、LTE 期間でリルザブルチニブを投与された 1 名（1.4%）に妊娠の TEAE が認められ、治験実施計画書

の規定に従い治験を中止した。この事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Section 5.2.2.4]）。妊娠に関連した AE は報告されず、妊娠の転帰は不明であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Section 8.3.3.4]）。

2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日時点で、PRN1008-010 試験パート A では、主要投与期間を終了した 1 名が妊娠の AE のため LTE 期間に移行せず、治験実施計画書の規定に従い治験を中止した（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Table 7]）。妊娠に関連した AE は報告されず、被験者は選択的妊娠中絶を受けた（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Section 8.3.3.4]）。

PRN1008-010 試験パート B では、妊娠は報告されなかった。

併合安全性解析集団（PRN1008-018、並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B）における妊娠を ITP 併合データ別に以下に示した。

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

ITP placebo-controlled pool では、妊娠は報告されていない。

ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool で妊娠の AESI が発現した被験者を 2 名認め（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.2.1]）、1 名は PRN1008-018 試験（LTE 期間）及びもう 1 名は PRN1008-010 試験パート A（主要投与期間）の被験者であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.2.4]）。妊娠に関する好ましくない事象は報告されなかった。

3.1.5.2.4 症候性の過量投与

症候性の過量投与はいずれの試験でも報告されていない。

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、症候性の過量投与の AESI が認められた被験者は報告されていない（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3, 3.2.1）。

3.1.5.3 その他の注目すべき事象

ITP 患者において認められる治験薬投与下で発現した血栓塞栓性事象について示す。また、PRN1008-018 試験及び PRN1008-010 試験の実施中に治験薬投与下で発現した消化器系事象が注目すべき事象と判断され追加解析が実施された。その結果を以下に示す。

3.1.5.3.1 治験薬投与下で発現した血栓塞栓性事象

血栓塞栓性事象は ITP 患者において認められることから、本事象について評価した。SMQ「塞栓および血栓（Embolic and thrombotic events）」（狭域及び広域）に基づいて検索した。

3.1.5.3.1.1 PRN1008-018 試験

二重盲検期間

DB期間での血栓塞栓性事象の発現割合は低かった。2024年3月14日のデータカットオフ日時点で、1名（0.8%）に血栓塞栓性事象である末梢血管塞栓症が認められた（Grade 3及び重篤［入院］、治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断され、被験者は回復した）（3.1.4.1項）。当該被験者には、末梢動脈閉塞性疾患及び血栓症と同じ解剖学的部位での血管バイパス手術の既往を含む過去の重大な危険因子を有していた。さらに血栓塞栓症の重大な過去のリスク因子として、エルトロンボパグ 75 mg/day、喫煙者、高コレステロール血症及び高血圧が含まれた（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Section 8.3.3.3]）。

プラセボ群では血栓塞栓性事象が発現した被験者はいなかった（表33及びModule 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Table 24]）。

リルザブルチニブ群では、治験薬投与下で発現した血栓塞栓性事象の100人年当たりのEAIRは2.26であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.6.4]）。

非盲検及び長期継続投与期間

2024年10月15日のデータカットオフ日時点で、OL期間に2名（1.1%）に治験薬投与下で発現した血栓塞栓性事象が認められた。1名（0.6%）は抗リン脂質抗体症候群、もう1名は深部静脈血栓症及び肺塞栓症（各1名［0.6%］）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.2.4.1]）。抗リン脂質抗体症候群は自己免疫疾患の傾向により発現した可能性がある。深部静脈血栓症及び肺塞栓症は、TPO-RAの併用投与との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された。

2024年10月15日のデータカットオフ日時点で、LTE期間に治験薬投与下で発現した血栓塞栓性事象は認められなかった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.5.4]）。

3.1.5.3.1.2 PRN1008-010 試験パートA

LTE期間で1名（6.3%）にGrade 3の肺塞栓症のSAEが発現したが、併発した肺炎とともにCOVID-19に関連していると考えられ、本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.10]、[16.2.7.1.11]及び[16.2.7.3.2]）。

3.1.5.3.1.3 PRN1008-010 試験パートB

LTE期間で1名（9.1%）にGrade2の一過性脳虚血発作のSAEが発現したが、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.5]、[16.2.7.1.9]、[16.2.7.1.19]及び[16.2.7.2.3]）。

3.1.5.3.1.4 併合安全性解析対象集団（PRN1008-018 試験並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B）

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

ITP placebo-controlled pool における治験薬投与下で発現した血栓塞栓性事象は PRN1008-018 試験のデータとして 3.1.5.3.1.1 項に記載した。

ITP rilzabrutinib pool

併合安全性解析集団において、2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日での治験薬投与下で発現した血栓塞栓性事象が認められた被験者数（%）を表 33 に示す。2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日での ITP rilzabrutinib pool の最新の併合解析は Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.6.1] に示した。

2024年8月2日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib poolでは、血栓塞栓性事象が5名（1.8%）に認められた。これらの事象には、肺塞栓症が 2 名（0.7%）、末梢血管塞栓症、抗リン脂質抗体症候群、深部静脈血栓症及び一過性脳虚血発作が各 1 名（0.4%）含まれていた（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3, 3.6.1）。

ITP rilzabrutinib pool では、治験薬投与下で発現した血栓塞栓性事象の 100 人年当たりの EAIR は 1.82 であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.6.2]）。

表 33 - Number (%) of participants experiencing treatment emergent neutropenia, anemia or thromboembolic events by PT - Adult safety population

AE category Preferred Term n(%)	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
Neutropenia[c]	0	1 (0.8)	3 (1.1)
好中球減少症	0	1 (0.8)	2 (0.7)
特発性好中球減少症	0	0	1 (0.4)
白血球減少症	0	0	1 (0.4)
好中球数減少	0	0	1 (0.4)
Anemia[d]	5 (7.2)	5 (3.8)	18 (6.3)
貧血	4 (5.8)	5 (3.8)	18 (6.3)
正色素性正球性貧血	1 (1.4)	0	0
Thromboembolic events[e]	0	1 (0.8)	5 (1.8)
末梢血管塞栓症	0	1 (0.8)	1 (0.4)
抗リン脂質抗体症候群	0	0	1 (0.4)
深部静脈血栓症	0	0	1 (0.4)
肺塞栓症	0	0	2 (0.7)
一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.4)

Abbreviations: DB = double-blind; ITP = immune thrombocytopenia; LTE = long term extension; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; OL = open-label; PT = preferred term; SMQ = standardized MedDRA query; TEAE = treatment-emergent adverse event.
MedDRA dictionary version 26.1.
Percentage is based on adult safety population.
[a] ITP placebo-controlled pool (iSAF1) includes Phase 3 PRN1008-018 during the double-blind treatment period.
[b] ITP Rilzabrutinib pool (iSAF2) includes Phase 1/2 PRN1008-010 and Phase 3 PRN1008-018 during the entire treatment period (Main/DB, OL, LTE, if applicable, cumulatively).
[c] Neutropenia identified by CMQ10801.
[d] Anemia identified by SMQ ="Haematopoietic erythropenia", #20000029, broad and narrow search.
[e] Thromboembolic events identified by SMQ ="Embolic and thrombotic events", #20000081, broad and narrow search.
Table sorted by decreasing frequency of PT within each AE category in the Rilzabrutinib 400 mg BID group.
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/ae_aecat_nat_iss_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aecat_nat_iss_s_t_j_i.rtf (10JUN2025 1:17)

3.1.5.3.2 治験薬投与下で発現した消化器系事象－全体

消化器系事象は、高位語（HLT）「下痢」、及び HLT「悪心および嘔吐症状」に基づき検索した。

3.1.5.3.2.1 PRN1008-018 試験

二重盲検期間

2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日時点で、DB 期間にリルザブルチニブ群では、プラセボ群と比較して HLT「下痢（感染性を除く）」（リルザブルチニブ群：43 名［32.3%］、プラセボ群：7 名［10.1%］、以下同順）及び HLT「悪心および嘔吐症状」（30 名［22.6%］、4 名［5.8%］）の TEAE の発現割合が高かった。これらの事象のほとんどは治験薬との因果関係が否定できないと考えられ、消化器系事象によりリルザブルチニブ群では 1 名（0.8%）の被験者が治験薬の投与を中止した。プラセボ群では消化器系事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。悪心、下痢及び嘔吐の事象は全て Grade 1 又は 2 であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Section 5.2.2.8.3.1]）。

リルザブルチニブ群では、下痢の発現までの平均時間（SD）は 16.8（23.7）日であり、大多数は最初の 1 週間で発現し、平均持続期間（SD）は 40.1（58.0）日であった。低血圧、腎不全又は失神に関連した事象は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.6.12]）。

リルザブルチニブ群では、悪心の発現までの平均時間（SD）は 12.7（19.9）日であり、大多数は最初の 1～2 週間で発現し、平均持続期間（SD）は 62.7（96.8）日であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.6.11]）。

リルザブルチニブ群では、嘔吐の発現までの平均時間（SD）は 31.7（24.5）日、発現までの時間の発生割合は最初の 12 週間にわたって分布し、平均持続期間（SD）は 1.7（1.3）日であった。低血圧、腎不全又は失神に関連した事象は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.6.13]）。

消化器系事象全体

リルザブルチニブ群では、56 名（42.1%）に消化器系事象の TEAE が認められた。SAE 又は死亡に至った消化器系事象の TEAE は認められず、1 名（0.8%）に治験薬の投与中止に至った消化器系事象が認められた。治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された消化器系事象の

TEAE が認められた被験者は 43 名（32.3%）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Table 25]及び Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.6.9]）。

プラセボ群では、11 名（15.9%）に消化器系事象の TEAE が認められた。SAE 又は死亡及び治験薬の投与中止に至った消化器系事象の TEAE は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された消化器系事象の TEAE が認められた被験者は 7 名（10.1%）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4, 4.6.9）。本試験の DB 期間、OL 期間及び LTE 期間において、全ての消化器系事象は Grade 1 又は 2 であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.6.11]、[4.6.12]及び[4.6.13]）。

リルザブルチニブ群では、消化器系事象の TEAE により治験薬の投与を中止した被験者の割合はプラセボ群と比較して高かった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.6.20]）。

リルザブルチニブ群では、消化器系事象の TEAE の 100 年人当たりの EAIR は 194.23 であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.6.10]）。

プラセボ群では、消化器系事象の TEAE の 100 人年当たりの EAIR は 70.25 であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4, 4.6.10）。

非盲検及び長期継続投与期間

OL 期間及び LTE 期間において比較的多く認められた TEAE は、全般的に DB 期間にリルザブルチニブ群で観察されたものと同様であったが、概して発現割合は低かった。2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、OL 期間に、PT 別に比較的多く認められた TEAE（10%以上で発現）は下痢（23 名［12.8%］）及び悪心（21 名［11.7%］）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.5.5]）。これらの比較的よくみられた TEAE の発現割合は、OL 期間では DB 期間と比較して低かった（下痢：12.8%［OL 期間］及び 32.3%［DB 期間］、悪心：11.7%［OL 期間］及び 20.3%［DB 期間］）（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data 16.2.7.5.5）。

3.1.5.3.2.2 PRN1008-010 試験パート A

パート A で主要投与期間において、SOC 別で最も多く認められた TEAE は「胃腸障害」（33 名［55.0%］）であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Section 5.2.2.1.1]）。SOC「胃腸障害」に属する治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、被験者のほぼ半数（28 名［46.7%］）に認められ、これには下痢（19 名［31.7%］）及び悪心（18 名［30.0%］）が含まれた。腹部膨満（4 名［6.7%］）、嘔吐（3 名［5.0%］）、腹痛及び上腹部痛（各 2 名［3.3%］）の消化器系事象の TEAE は、2 名以上の被験者において治験薬との因果関係が否定できないと報告された（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Table 28]）。SOC「胃腸障害」に属する治験薬の投与中止に至った TEAE が 4 名（6.7%）に認められた（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Table 30]）。主要投与期間に治験薬の投与中止に至った全ての消化器系事象の TEAE は 400 mg BID 投与で発現し、SAE として報告された Grade 3 の胃腸出血を除いて、全て重症度が Grade 1 又は 2 であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Section 5.2.2.6.1]）。

3.1.5.3.2.3 PRN1008-010 試験パート B

パート B で主要投与期間において、SOC 別で最も多く認められた TEAE は、パート A と同様に「胃腸障害」（19 名［73.1%］）であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Table 20]）。

PT 別に比較的多く認められた TEAE（10%以上で発現）は、下痢（12 名［46.2%］）、悪心（6 名［23.1%］）、消化不良及び上腹部痛（各 5 名［19.2%］）、並びに胃食道逆流性疾患（4 名［15.4%］）であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B Table 20）。これらの多く認められた TEAE のうち、下痢（9 名［34.6%］）、悪心（4 名［15.4%］）、消化不良（2 名［7.7%］）、胃食道逆流性疾患（2 名［7.7%］）及び上腹部痛（1 名［3.8%］）は治験薬との因果関係が否定できない事象であった。

全体としてリルザブルチニブの忍容性は良好であり、安全性所見は主に下痢及び悪心の消化器系事象の TEAE であったが、これらによって治験薬の投与中止には至らなかった。

3.1.5.3.2.4 併合安全性解析対象集団（PRN1008-018 試験並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B）

併合安全性解析対象集団では消化器系事象には悪心、下痢及び嘔吐の症状が含まれた。

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

ITP placebo-controlled pool における消化器系事象の TEAE は PRN1008-018 試験のデータとして 3.1.5.3.2.1 項に記載した。

ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool では 126 名（44.4%）に消化器系事象の TEAE が認められた。SAE 又は死亡に至った消化器系事象の TEAE は認められなかった。治験薬の投与中止に至った消化器系事象の TEAE が 3 名（1.1%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された消化器系事象の TEAE が 100 名（35.2%）に認められた（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.6.7]）。

ITP rilzabrutinib pool では、消化器系事象の TEAE の 100 人年当たりの EAIR は 72.26 であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.6.8]）。

年齢グループ 1 の年齢層別の治験薬投与下で発現した消化器系事象のサブグループ解析

年齢グループ 1 の年齢層（65 歳未満又は 65 歳以上）別に、消化器系事象の TEAE を評価した。全般的に消化器系事象の TEAE が認められた被験者の割合はいずれの年齢層でも同程度であった。いずれの年齢層でも SAE 又は死亡に至った消化器系事象は認められなかった。

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

全般的に消化器系事象の TEAE が認められた被験者の割合は 65 歳未満と 65 歳以上で同程度であった。いずれの年齢層でも死亡に至った消化器系事象は認められなかった。

リルザブルチニブ群では、65 歳未満の被験者の方が 65 歳以上の被験者と比較して消化器系事象の TEAE が認められた被験者が僅かに多かった（65 歳未満 : 48 名［42.9%］、65 歳以上 : 8 名［38.1%］）。いずれの年齢層でも、SAE 又は死亡に至った消化器系事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った消化器系事象の TEAE が認められた被験者は、65 歳未満では 1 名（0.9%）であり 65 歳以上では認められなかった。65 歳未満では、65 歳以上よりも治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された消化器系事象の TEAE を多く認めた（65 歳未満：40 名［35.7%］、65 歳以上：3 名［14.3%］）（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.7.15]）。

プラセボ群では、65 歳未満の方が 65 歳以上と比較して消化器系事象の TEAE が認められた被験者が少なかった（65 歳未満 : 6 名［11.1%］、65 歳以上 : 5 名［33.3%］）。いずれの年齢層においても、治験薬投与下で発現した SAE、死亡に至った TEAE、又は治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された消化器系事象の TEAE が認められた被験者は、65 歳未満では 65 歳以上と比較して少なかった（65 歳未満：3 名［5.6%］、65 歳以上：4 名［26.7%］）（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4, 4.7.15）。

ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool では、65 歳未満の方が 65 歳以上と比較して消化器系事象の TEAE が認められた被験者の割合が僅かに高かった（65 歳未満 : 45.5%、65 歳以上：39.2%、以下同順）。

ITP rilzabrutinib pool では、65 歳未満の方が 65 歳以上と比較して消化器系事象の TEAE が認められた被験者が僅かに多かった（65 歳未満：106 名［45.5%］、65 歳以上：20 名［39.2%］）。いずれの年齢層においても、SAE 又は死亡に至った消化器系事象の TEAE は認められなかった。治験薬の投与中止に至った消化器系事象の TEAE は、65 歳未満では 2 名（0.9%）、65 歳以上では 1 名（2.0%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された消化器系事象の TEAE が認められた被験者は、65 歳未満の方が 65 歳以上と比較して多かった（65 歳未満：88 名［37.8%］、65 歳以上：12 名［23.5%］）（Module 5.3.5.3 ISS 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.7.15]）。

年齢グループ 2 の年齢層別の治験薬投与下で発現した消化器系事象のサブグループ解析

年齢グループ 2 の年齢層（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上 85 歳未満又は 85 歳以上）別に消化器系事象の TEAE を評価した。

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

リルザブルチニブ群では、65 歳未満の 48 名（42.9%）に消化器系事象の TEAE が認められた。SAE 又は死亡に至った消化器系事象の TEAE は認められなかった。1 名（0.9%）に治験薬の投与中止に至った消化器系事象の TEAE が認められ、40 名（35.7%）に治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された消化器系事象の TEAE が認められた。65 歳以上 75 歳未満では、5 名（33.3%）に消化器系事象の TEAE が認められた。SAE、死亡に至った又は治験薬の投与中止に至った消化器系

事象の TEAE は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された消化器系事象の TEAE が認められた被験者は 2 名（13.3%）であった。75 歳以上 85 歳未満では、3 名（50.0%）に消化器系事象の TEAE が認められた。SAE、死亡に至った又は治験薬の投与の中止に至った消化器系事象の TEAE は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された消化器系事象の TEAE が認められた被験者は 1 名（16.7%）であった。85 歳以上では、消化器系事象の TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.7.16]）。

プラセボ群では、65 歳未満の 6 名（11.1%）に消化器系事象の TEAE が認められた。SAE、死亡に至った又は治験薬の投与中止に至った消化器系事象の TEAE は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された消化器系事象の TEAE が認められた被験者は 3 名（5.6%）であった。65 歳以上 75 歳未満では、3 名（25.0%）に消化器系事象の TEAE が認められた。SAE、死亡に至った又は治験薬の投与中止に至った消化器系事象の TEAE は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された消化器系事象の TEAE が認められた被験者は 3 名（25.0%）であった。75 歳以上 85 歳未満では、2 名（66.7%）に消化器系事象の TEAE が認められた。SAE、死亡に至った又は治験薬の投与中止に至った消化器系事象の TEAE は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された消化器系事象の TEAE が認められた被験者は 1 名（33.3%）であった。85 歳以上では、消化器系事象の TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4, 4.7.16）。

ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool では、消化器系事象の TEAE が認められた 65 歳未満の被験者は 106 名（45.5%）であった。SAE 又は死亡に至った消化器系事象の TEAE は認められなかった。2 名（0.9%）に治験薬の投与中止に至った消化器系事象の TEAE が認められ、88 名（37.8%）に治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された消化器系事象の TEAE が認められた。65 歳以上 75 歳未満では、15 名（37.5%）に消化器系事象の TEAE が認められた。SAE 又は死亡に至った消化器系事象の TEAE は認められなかった。1 名（2.5%）に治験薬の投与中止に至った消化器系事象の TEAE が認められた。治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された消化器系事象の TEAE が認められた被験者は 10 名（25.0%）であった。75 歳以上 85 歳未満では、5 名（45.5%）に消化器系事象の TEAE が認められた。SAE、死亡に至った又は治験薬の投与中止に至った消化器系事象の TEAE は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された消化器系事象の TEAE が認められた被験者は 2 名（18.2%）であった。85 歳以上では、消化器系事象の TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.7.16]）。

併用 ITP 薬別の治験薬投与下で発現した消化器系事象のサブグループ解析

併用 ITP 薬（CS 及び TPO-RA の併用有り、CS 単独併用、TPO-RA 単独併用又は CS 及び TPO-RA の併用無し）別に、消化器系事象の TEAE を評価した。

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

リルザブルチニブ群：

- CS 及び TPO-RA の併用有りのグループでは、消化器系事象の TEAE が認められたのは 10 名（47.6%）であった。SAE 又は死亡に至った消化器系事象の TEAE は認められなかった。1 名（4.8%）に治験薬の投与中止に至った TEAE が認められ、7 名（33.3%）に治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された消化器系事象の TEAE が認められた。
- CS 単独併用のグループでは、消化器系事象の TEAE が認められたのは 15 名（44.1%）であった。SAE、死亡に至った又は治験薬の投与中止に至った消化器系事象の TEAE は認められなかった。14 名（41.2%）に治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された消化器系事象の TEAE が認められた。
- TPO-RA 単独併用のグループでは、消化器系事象の TEAE が認められたのは 11 名（44.0%）であった。SAE、死亡に至った又は治験薬の投与中止に至った消化器系事象の TEAE は認められなかった。11 名（44.0%）に治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された消化器系事象の TEAE が認められた。
- CS 及び TPO-RA の併用無しのグループでは、消化器系事象の TEAE が認められたのは 20 名（37.7%）であった。SAE、死亡に至った又は治験薬の投与中止に至った消化器系事象の TEAE は認められなかった。11 名（20.8%）に治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された消化器系事象の TEAE が認められた（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.7.17]）。

プラセボ群：

- CS及びTPO-RAの併用有りのグループでは、消化器系事象のTEAEが認められたのは4名（28.6%）であった。SAE、死亡に至った又は治験薬の投与中止に至った消化器系事象の TEAE は認められなかった。3 名（21.4%）に治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された消化器系事象の TEAE が認められた。
- CS 単独併用のグループでは、消化器系事象の TEAE が認められたのは 5 名（25.0%）であった。SAE、死亡に至った又は治験薬の投与中止に至った消化器系事象のTEAEは認められなかった。3 名（15.0%）に治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された消化器系事象の TEAE が認められた。
- TPO-RA 単独併用のグループでは、消化器系事象の TEAE は認められなかった。
- CS及びTPO-RAの併用無しのグループでは、消化器系事象のTEAEが認められたのは2名（8.7%）であった。SAE、死亡に至った又は治験薬の投与中止に至った消化器系事象の TEAE は認められなかった。1 名（4.3%）に治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された消化器系事象の TEAE が認められた（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.7.17]）。

ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点の ITP rilzabrutinib pool：

- CS 及び TPO-RA の併用有りのグループでは、消化器系事象の TEAE が認められたのは 21 名（51.2%）であった。SAE 又は死亡に至った消化器系事象の TEAE は認められなかった。2 名（4.9%）に治験薬の投与中止に至った消化器系事象の TEAE が認められた。17 名（41.5%）に治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された消化器系事象の TEAE が認められた。
- CS 単独併用のグループでは、消化器系事象の TEAE が認められたのは 31 名（43.7%）であった。SAE、死亡に至った又は治験薬の投与中止に至った消化器系事象の TEAE は認められなかった。26 名（36.6%）に治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された消化器系事象の TEAE が認められた。
- TPO-RA 単独併用のグループでは、消化器系事象の TEAE が認められたのは 31 名（49.2%）であった。SAE、死亡に至った又は治験薬の投与中止に至った消化器系事象の TEAE は認められなかった。26 名（41.3%）に治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された消化器系事象の TEAE が認められた。
- CS 及び TPO-RA の併用無しのグループでは、消化器系事象の TEAE が認められたのは 43 名（39.4%）であった。SAE 又は死亡に至った消化器系事象の TEAE は認められなかった。1 名（0.9%）に治験薬の投与中止に至った消化器系事象の TEAE が認められた。31 名（28.4%）に治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された消化器系事象の TEAE が認められた（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.7.17]）。

表 34 - Treatment emergent nausea - Adult safety population

	ITP placebo-controlled pool[a]		**ITP rilzabrutinib pool[b]**
	Placebo (N=69)	**Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)**	**Rilzabrutinib any dose (N=284)**
Participants with any TEAE	4 (5.8)	27 (20.3)	72 (25.4)
Participants with any treatment emergent SAE	0	0	0
Participants with any TEAE leading to death	0	0	0
Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation	0	1 (0.8)	2 (0.7)
Participants with any TEAE related to IMP	4 (5.8)	23 (17.3)	61 (21.5)
Maximal CTCAE grade of TEAEs [n(%)]			
Grade 1	4 (5.8)	22 (16.5)	58 (20.4)

	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
Grade 2	0	5 (3.8)	14 (4.9)
Grade 3	0	0	0
Grade 4	0	0	0
Grade 5	0	0	0
Worst outcome of TEAEs [n(%)]			
Fatal	0	0	0
Not Recovered/Not Resolved	0	2 (1.5)	10 (3.5)
Recovering/Resolving	0	2 (1.5)	3 (1.1)
Recovered/Resolved with sequelae	0	0	0
Recovered/Resolved	4 (5.8)	23 (17.3)	59 (20.8)
Unknown	0	0	0
Time to onset of first TEAE (days)			
Number	4	27	72
Mean (SD)	17.3 (26.6)	12.7 (19.9)	29.1 (55.0)
Median	5.0	4.0	4.5
Min ; Max	2 ; 57	1 ; 79	1 ; 334
Incidence by interval[c] [n(%)]			
≤ 1 week	3 (4.3)	16 (12.0)	41 (14.4)
> 1 - 2 weeks	0	5 (4.3)	6 (2.5)
> 2 - 4 weeks	0	2 (1.8)	4 (1.7)
> 4 - 8 weeks	0	2 (1.8)	7 (3.0)
> 8 - 12 weeks	1 (1.6)	2 (1.9)	9 (4.1)
> 12 - 16 weeks	0	0	0
> 16 - 20 weeks	0	0	2 (1.1)
> 20 - 24 weeks	0	0	1 (0.6)
> 24 weeks	0	0	2 (1.3)
Cumulative incidence (Kaplan-Meier estimates and 95% CI)[d] (%)			
1 week	4.3 (1.42 , 12.88)	12.0 (7.55 , 18.88)	14.4 (10.84 , 19.09)
2 weeks	4.3 (1.42 , 12.88)	15.8 (10.59 , 23.18)	16.5 (12.70 , 21.41)
4 weeks	4.3 (1.42 , 12.88)	17.3 (11.85 , 24.87)	18.0 (13.96 , 22.95)
8 weeks	4.3 (1.42 , 12.88)	18.8 (13.12 , 26.55)	20.5 (16.23 , 25.67)
12 weeks	5.8 (2.23 , 14.83)	20.4 (14.46 , 28.30)	23.9 (19.31 , 29.33)
16 weeks	5.8 (2.23 , 14.83)	20.4 (14.46 , 28.30)	23.9 (19.31 , 29.33)
20 weeks	5.8 (2.23 , 14.83)	20.4 (14.46 , 28.30)	24.8 (20.09 , 30.29)
24 weeks	5.8 (2.23 , 14.83)	20.4 (14.46 , 28.30)	25.2 (20.50 , 30.79)

	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
Average duration of TEAEs (days)[e]			
Number	3	22	62
Mean (SD)	68.7 (26.5)	62.7 (96.8)	59.3 (82.3)
Median	77.0	7.5	17.5
Min ; Max	39 ; 90	1 ; 281	1 ; 318
Average duration of TEAEs [n(%)]			
> 0 - 2 days	0	4 (3.0)	12 (4.2)
> 2 - 7 days	0	7 (5.3)	11 (3.9)
> 7 days - 1 month	0	3 (2.3)	14 (4.9)
> 1 month - 4 months	3 (4.3)	4 (3.0)	12 (4.2)
> 4 months	0	4 (3.0)	13 (4.6)
Cumulative duration of TEAEs (days)[f]			
Number	3	22	62
Mean (SD)	68.7 (26.5)	65.5 (95.2)	71.1 (93.4)
Median	77.0	21.5	22.0
Min ; Max	39 ; 90	1 ; 281	1 ; 372
Cumulative duration of TEAEs [n(%)]			
> 0 - 2 days	0	2 (1.5)	9 (3.2)
> 2 - 7 days	0	5 (3.8)	10 (3.5)
> 7 days - 1 month	0	6 (4.5)	16 (5.6)
> 1 month - 4 months	3 (4.3)	5 (3.8)	13 (4.6)
> 4 months	0	4 (3.0)	14 (4.9)

Abbreviations: BID = twice daily; CTCAE = common terminology criteria for adverse events; DB = double-blind; IMP = investigational medicinal product; LTE = long term extension; OL = open-label; TEAE = treatment-emergent adverse event; . NCI CTCAE v5.0 in Phase 3 PRN1008-018, NCI CTCAE v4.0 and v5.0 in Phase 1/2 PRN1008-010.

Percentage is based on adult safety population.

a ITP placebo-controlled pool (iSAF1) includes Phase 3 PRN1008-018 during the double-blind treatment period.

b ITP Rilzabrutinib pool (iSAF2) includes Phase 1/2 PRN1008-010 and Phase 3 PRN1008-018 during the entire treatment period (Main/DB, OL, LTE, if applicable, cumulatively).

c The events occurred during the specified treatment period are used for analysis. The numerator is the number of participants with an occurrence of the event in the given interval period. The denominator is the number of participants exposed at the beginning of the interval. Multiple occurrences of the same event for a participant can be counted in several intervals, but only once in the same interval.

d Time to first event during the specified treatment period.

e Average duration is the average over all occurrences that are Recovered/Resolved or Recovered/Resolved with sequelae.

f Cumulative duration is the total duration of the event over time that are Recovered/Resolved or Recovered/Resolved with sequelae, excluding overlapping individual event durations.

PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/ITP_ISS_2024/REPORT/PGM/ae_gisum1_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_gisum_nau_s_t_i.rtf (18JUN2024 9:31)

表 35 - Treatment emergent diarrhea - Adult safety population

	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
Participants with any TEAE	7 (10.1)	43 (32.3)	97 (34.2)
Participants with any treatment emergent SAE	0	0	0
Participants with any TEAE leading to death	0	0	0
Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation	0	1 (0.8)	2 (0.7)
Participants with any TEAE related to IMP	3 (4.3)	30 (22.6)	74 (26.1)
Maximal CTCAE grade of TEAEs [n(%)]			
Grade 1	4 (5.8)	39 (29.3)	84 (29.6)
Grade 2	3 (4.3)	4 (3.0)	13 (4.6)
Grade 3	0	0	0
Grade 4	0	0	0
Grade 5	0	0	0
Worst outcome of TEAEs [n(%)]			
Fatal	0	0	0
Not Recovered/Not Resolved	1 (1.4)	2 (1.5)	9 (3.2)
Recovering/Resolving	1 (1.4)	2 (1.5)	5 (1.8)
Recovered/Resolved with sequelae	0	0	0
Recovered/Resolved	5 (7.2)	39 (29.3)	82 (28.9)
Unknown	0	0	1 (0.4)
Time to onset of first TEAE (days)			
Number	7	43	97
Mean (SD)	42.1 (40.0)	16.8 (23.7)	46.8 (105.0)
Median	25.0	4.0	7.0
Min ; Max	1 ; 107	1 ; 86	1 ; 668
Incidence by interval[c][n(%)]			
≤ 1 week	1 (1.4)	26 (19.5)	50 (17.6)
> 1 - 2 weeks	2 (2.9)	1 (0.9)	3 (1.3)
> 2 - 4 weeks	1 (1.5)	9 (8.5)	16 (6.9)
> 4 - 8 weeks	0	3 (3.1)	10 (4.7)
> 8 - 12 weeks	2 (3.2)	2 (2.2)	5 (2.6)
> 12 - 16 weeks	1 (3.4)	2 (3.1)	2 (1.1)
> 16 - 20 weeks	0	0	3 (1.9)
> 20 - 24 weeks	0	0	1 (0.7)

	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
> 24 weeks	0	0	7 (5.0)
Cumulative incidence (Kaplan-Meier estimates and 95% CI)[d] (%)			
1 week	1.4 (0.21 , 9.84)	19.5 (13.76 , 27.36)	17.6 (13.65 , 22.56)
2 weeks	4.3 (1.42 , 12.88)	20.3 (14.40 , 28.19)	18.7 (14.59 , 23.70)
4 weeks	5.8 (2.22 , 14.77)	27.1 (20.34 , 35.48)	24.3 (19.75 , 29.76)
8 weeks	5.8 (2.22 , 14.77)	29.4 (22.40 , 37.91)	28.0 (23.12 , 33.61)
12 weeks	8.8 (4.06 , 18.57)	31.0 (23.83 , 39.59)	29.9 (24.90 , 35.63)
16 weeks	18.9 (6.40 , 48.64)	33.2 (25.70 , 42.09)	30.7 (25.64 , 36.48)
20 weeks	18.9 (6.40 , 48.64)	33.2 (25.70 , 42.09)	32.1 (26.89 , 37.93)
24 weeks	18.9 (6.40 , 48.64)	33.2 (25.70 , 42.09)	32.5 (27.32 , 38.44)
Average duration of TEAEs (days)[e]			
Number	5	38	85
Mean (SD)	4.2 (2.7)	40.1 (58.0)	34.4 (50.6)
Median	3.0	6.0	8.0
Min ; Max	2 ; 8	1 ; 213	1 ; 213
Average duration of TEAEs [n(%)]			
> 0 - 2 days	2 (2.9)	13 (9.8)	26 (9.2)
> 2 - 7 days	2 (2.9)	7 (5.3)	16 (5.6)
> 7 days - 1 month	1 (1.4)	5 (3.8)	17 (6.0)
> 1 month - 4 months	0	9 (6.8)	18 (6.3)
> 4 months	0	4 (3.0)	8 (2.8)
Cumulative duration of TEAEs (days)[f]			
Number	5	38	85
Mean (SD)	4.2 (2.7)	43.2 (58.2)	41.0 (57.7)
Median	3.0	8.5	11.0
Min ; Max	2 ; 8	1 ; 213	1 ; 286
Cumulative duration of TEAEs [n(%)]			
> 0 - 2 days	2 (2.9)	9 (6.8)	21 (7.4)
> 2 - 7 days	2 (2.9)	8 (6.0)	13 (4.6)
> 7 days - 1 month	1 (1.4)	7 (5.3)	22 (7.7)
> 1 month - 4 months	0	10 (7.5)	20 (7.0)
> 4 months	0	4 (3.0)	9 (3.2)

Abbreviations: BID = twice daily; CTCAE = common terminology criteria for adverse events; DB = double-blind; IMP = investigational medicinal product; ITP = immune thrombocytopenia; LTE = long term extension; OL = open-label; TEAE = treatment emergent adverse event .
NCI CTCAE v5.0 in Phase 3 PRN1008-018, NCI CTCAE v4.0 and v5.0 in Phase 1/2 PRN1008-010.
Percentage is based on adult safety population.
a ITP placebo-controlled pool (iSAF1) includes Phase 3 PRN1008-018 during the double-blind treatment period.

	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)

b ITP Rilzabrutinib pool (iSAF2) includes Phase 1/2 PRN1008-010 and Phase 3 PRN1008-018 during the entire treatment period (Main/DB, OL, LTE, if applicable, cumulatively).

c The events occurred during the specified treatment period are used for analysis. The numerator is the number of participants with an occurrence of the event in the given interval period. The denominator is the number of participants exposed at the beginning of the interval. Multiple occurrences of the same event for a participant can be counted in several intervals, but only once in the same interval.

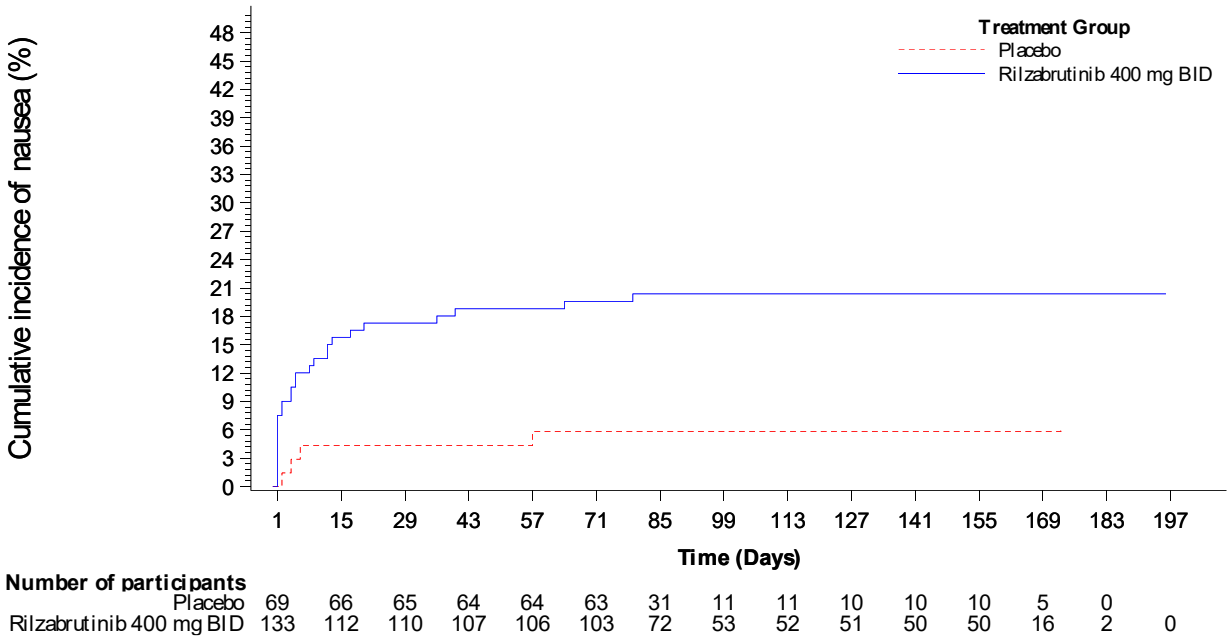
d Time to first event during the specified treatment period.

e Average duration is the average over all occurrences that are Recovered/Resolved or Recovered/Resolved with sequelae.

f Cumulative duration is the total duration of the event over time that are Recovered/Resolved or Recovered/Resolved with sequelae, excluding overlapping individual event durations.

PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/ITP_ISS_2024/REPORT/PGM/ae_gisum1_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_gisum_dia_s_t_i.rtf (18JUN2024 9:31)

図 8 - Kaplan-Meier plot of time to first onset of treatment emergent nausea in ITP placebo-controlled pool in Study PRN1008-018 - Adult safety population



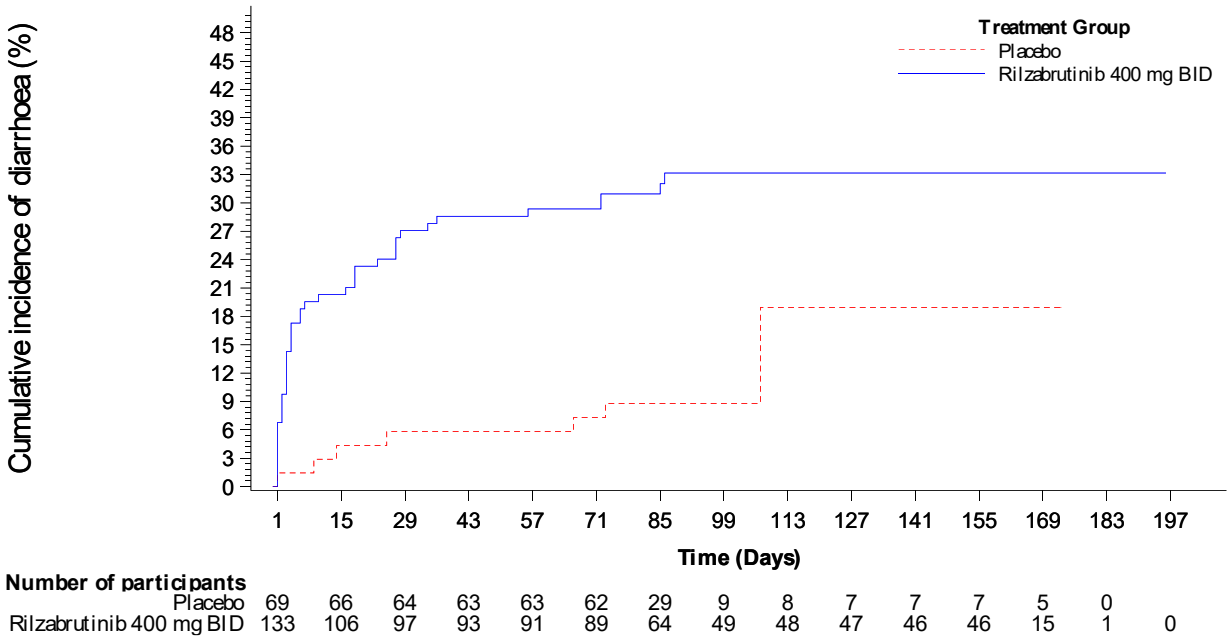
Abbreviations: BID = twice daily; ITP = immune thrombocytopenia.

ITP placebo-controlled pool (iSAF1) includes Phase 3 PRN1008-018 during the double-blind treatment period.

Participants who have not had any treatment emergent gastrointestinal events will be censored at the end of the treatment emergent period.

PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/ITP_ISS_2024/REPORT/PGM/ae_km1_s_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_km_nau_pc_s_f_i.rtf (18JUN2024 9:31)

図 9 - Kaplan-Meier plot of time to first onset of treatment emergent diarrhea in ITP placebo-controlled pool in Study PRN1008-018 - Adult safety population



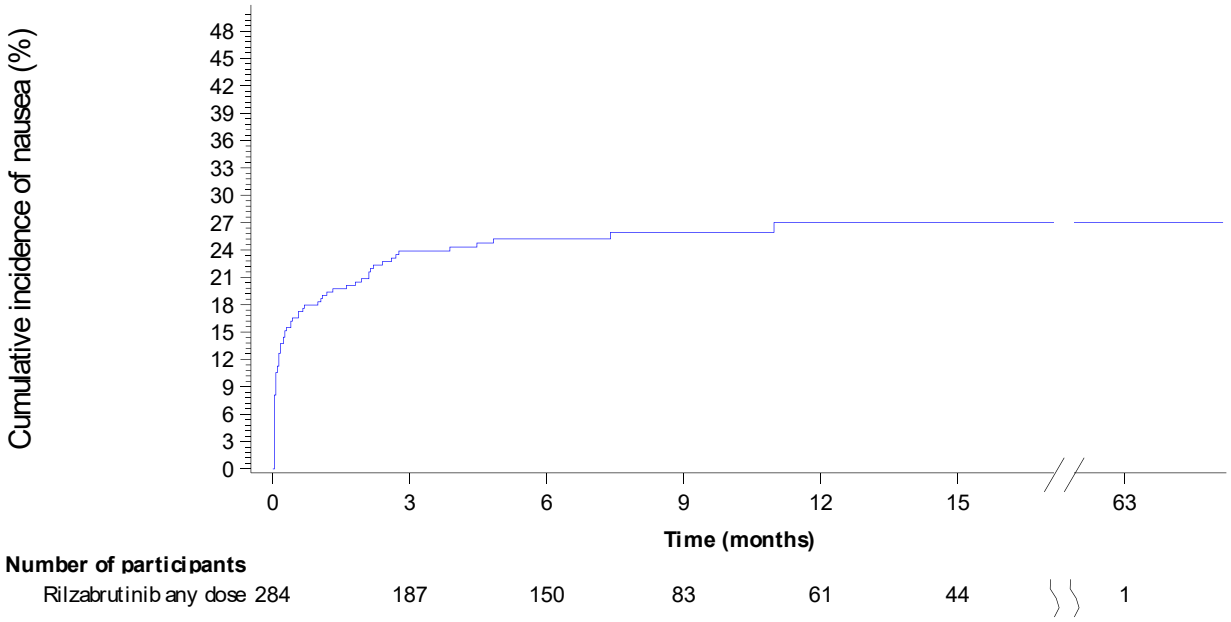
Abbreviations: BID = twice daily; ITP = immune thrombocytopenia.

ITP placebo-controlled pool (iSAF1) includes Phase 3 PRN1008-018 during the double-blind treatment period.

Participants who have not had any treatment emergent gastrointestinal events will be censored at the end of the treatment emergent period.

PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/ITP_ISS_2024/REPORT/PGM/ae_km1_s_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_km_dia_pc_s_f_i.rtf (18JUN2024 9:31)

図 10 - Kaplan-Meier plot of time to first onset of treatment emergent nausea in ITP rilzabrutinib pool - Adult safety population



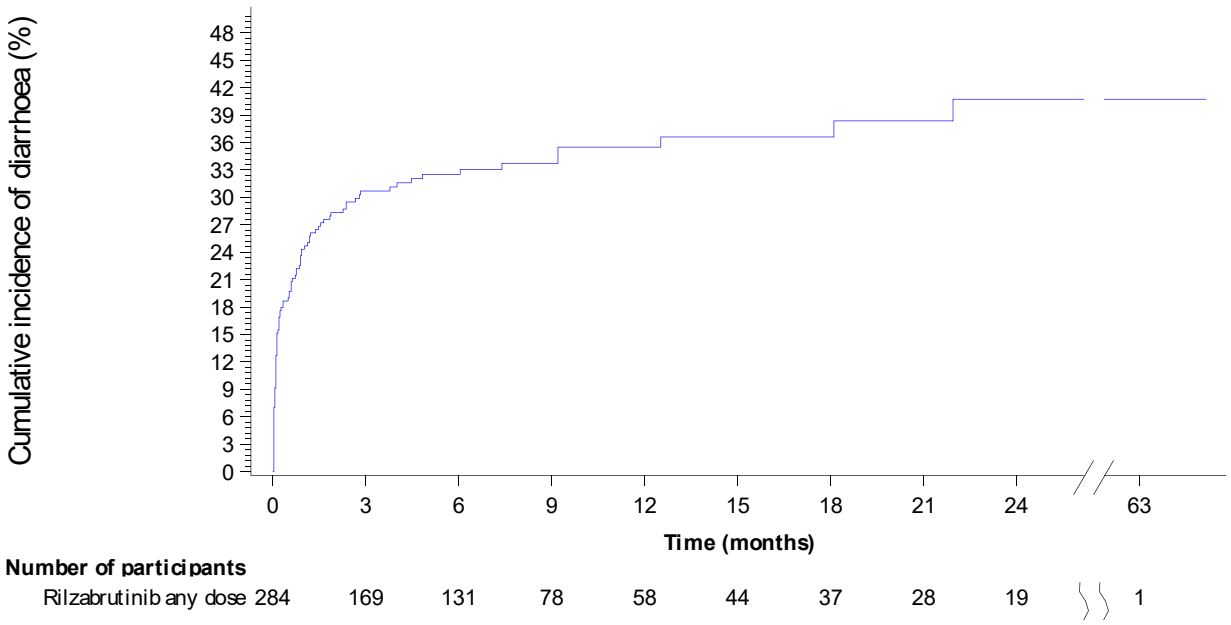
Abbreviations: DB = double-blind; ITP = immune thrombocytopenia; LTE = long term extension; OL = open-label.

ITP Rilzabrutinib pool (iSAF2) includes Phase 1/2 PRN1008-010 and Phase 3 PRN1008-018 during the entire treatment period (Main/DB, OL, LTE, if applicable, cumulatively).

Participants who have not had any treatment emergent gastrointestinal events will be censored at the end of the treatment emergent period.

PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/ITP_ISS_2024/REPORT/PGM/ae_km1_s_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_km_nau_rilza_s_f_i.rtf (18JUN2024 9:31)

図 11 - Kaplan-Meier plot of time to first onset of treatment emergent diarrhea in ITP rilzabrutinib pool - Adult safety population



Abbreviations: DB = double-blind; ITP = immune thrombocytopenia; LTE = long term extension; OL = open-label.
ITP Rilzabrutinib pool (iSAF2) includes Phase 1/2 PRN1008-010 and Phase 3 PRN1008-018 during the entire treatment period (Main/DB, OL, LTE, if applicable, cumulatively).
Participants who have not had any treatment emergent gastrointestinal events will be censored at the end of the treatment emergent period.
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/ITP_ISS_2024/REPORT/PGM/ae_km1_s_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_km_dia_rilza_s_f_i.rtf (18JUN2024 9:31)

3.1.5.3.3 治験薬投与下で発現した消化器系事象－下痢

3.1.5.3.3.1 PRN1008-018 試験

二重盲検期間

リルザブルチニブ群及びプラセボ群において下痢の TEAE が認められた被験者を表 35 に示す。

2024 年 3 月 14 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、43 名（32.3%）に下痢の TEAE が認められた。下痢の TEAE の大部分は Grade 1（39 名［29.3%］）であり、残りは Grade 2（4 名［3.0%］）であり、これらの被験者のほとんどは回復（43 名中 39 名）又は軽快した（43 名中 2 名）。リルザブルチニブ群で最初に下痢が発現するまでの平均時間（SD）は 16.8（23.7）日、中央値（最短；最長）は 4.0 日（1；86）であった。発現率は、リルザブルチニブ投与開始後 1 週間で最も高かった。平均持続期間（SD）は 40.1 日（58.0）、中央値（最短；最長）は 6.0 日（1；213）であった（図 9、Kaplan-Meier プロット）。治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された下痢の TEAE が 30 名（22.6%）に認められた。下痢の TEAE によりリルザブルチニブの投与中止に至った

被験者は 1 名（0.8%）であり（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Table 22]）、下痢の TEAE によりリルザブルチニブの投与中断に至った被験者は 1 名であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.7[16.2.7.2.12.1]）。SAE 又は死亡に至った下痢の TEAE は認められなかった。

プラセボ群では、7 名（10.1%）に下痢の TEAE が認められた。下痢の TEAE による SAE、死亡に至った又は治験薬の投与中止に至った被験者は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された下痢の TEAE が 3 名（4.3%）に認められた。全ての下痢の TEAE は Grade 1 又は 2 であり、ほとんどの被験者は回復（7 名中 5 名）又は軽快（7 名中 1 名）した。プラセボ群で最初に下痢が発現するまでの平均時間（SD）は 42.1（40.0）日であった。

全体として下痢の発現割合は、リルザブルチニブ群でプラセボ群より高かった。リルザブルチニブ群における下痢は、ほとんどが最初の 85 日以内に発現した（図 9、Kaplan-Meier プロット）（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.6.15]）。

サブグループ解析－下痢

リルザブルチニブ群では、下痢の発現割合は 65 歳未満と 65 歳以上で同程度であった（65 歳未満：36 名［32.1%］、65 歳以上：7 名［33.3%］）（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.7.15]）。

プラセボ群では、下痢の発現割合は 65 歳以上では 65 歳未満に比べて高かった（65 歳以上：3 名［20.0%］、65 歳未満：4 名［7.4%］）（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4, 4.7.15）。

非盲検及び長期継続投与期間

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、OL 期間に 23 名（12.8%）に治験薬投与下で発現した HLT「下痢（感染性を除く）」が認められた（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.5.9]）。

LTE 期間に 5 名（7.2%）に治験薬投与下で発現した HLT「下痢（感染性を除く）」が認められた（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.5.12]）。

3.1.5.3.3.2 PRN1008-010 試験パート A

主要投与期間において、PT 別で最も多く認められた TEAE は下痢であった（22 名［36.7%］）（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Table 26]）。下痢の TEAE は全て Grade 1 又は 2 であった（Grade 1：19 名［31.7%］及び Grade 2：3 名［5.0%］）（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.9]）。このうち、治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された下痢の TEAE が 19 名（31.7%）に認められた（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Table 28]）。治験薬の投与中止に至った下痢の TEAE が 1 名に認められた（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.23]）。

3.1.5.3.3.3 PRN1008-010 試験パート B

主要投与期間において、PT 別で最も多く認められた TEAE は下痢であった（12 名［46.2%］）。下痢の TEAE は全て Grade 1 又は 2 であった（Grade 1：9 名［34.6%］、Grade 2：3 名［11.5%］）（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.8]）。このうち、治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された下痢の TEAE が被験者は 9 名（34.6%）に認められた（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Table 20]）。治験薬の投与中断に至った下痢の TEAE が 2 名に認められた（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.19]）。

3.1.5.3.3.4 併合安全性解析対象集団（PRN1008-018 試験並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B）

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

ITP placebo-controlled pool における下痢の TEAE は PRN1008-018 試験のデータとして 3.1.5.3.3.1 項に記載した。

ITP rilzabrutinib pool

ITP rilzabrutinib pool において、下痢の TEAE が認められた被験者を Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.6.10]に要約した。

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool では下痢の TEAE が 98 名（34.5%）に認められ、大部分は Grade 1 又は 2 であった。ほとんどの被験者は回復（98 名中 82 名）又は軽快（98 名中 5 名）した。ITP rilzabrutinib pool で最初に下痢が発現するまでの平均時間（SD）は 48.6（106.1）日であった。下痢の TEAE はいずれも SAE ではなく、死亡に至った下痢の TEAE が認められた被験者はいなかった。2 名（0.7%）が下痢の TEAE により治験を中止した。治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された下痢の TEAE が 74 名（26.1%）に認められた。

ITP rilzabrutinib pool、すなわちリルザブルチニブを投与された 2 試験の全ての被験者において、下痢はほとんどが最初の 3～6 か月以内に発現した（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.6.13]）。リルザブルチニブ群における下痢の事象は、低血圧、腎不全又は失神との関連はなかった。

3.1.5.3.4 治験薬投与下で発現した消化器系事象－悪心

3.1.5.3.4.1 PRN1008-018 試験

二重盲検期間

併合成人安全性解析対象集団において悪心の TEAE が認められた被験者を表 34 に示す。2024 年 3 月 14 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、27 名（20.3%）に悪心の TEAE が認められた。悪心の TEAE は全て Grade 1 又は 2 であり、これらの被験者のほとんどは回復（27 名中 23 名）又は軽快した（27 名中 2 名）。リルザブルチニブ群で最初に悪心が発現するまでの平均時間（SD）は

12.7（19.9）日であった。悪心の SAE 又は死亡に至った TEAE は認められなかった。1 名（0.8%）が悪心の TEAE により治験を中止した。治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された悪心の TEAE が認められた被験者は 23 名（17.3%）であった。

プラセボ群では、4 名（5.8%）に悪心の TEAE が認められた。悪心の SAE、死亡又は治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された悪心の TEAE が 4 名（5.8%）に認められた。悪心の TEAE は全て Grade 1 であり、全ての被験者が回復した。プラセボ群において最初に悪心が発現するまでの平均時間（SD）は 17.3（26.6）日であった。

全体として悪心の発現割合はリルザブルチニブ群でプラセボ群よりも高かった。リルザブルチニブ群において悪心のほとんどが最初の 21 日以内に発現した（図 8、Kaplan-Meier プロット）。

サブグループ解析－悪心

リルザブルチニブ群では、65 歳以上では 65 歳未満に比べて悪心の発現割合が低かった（65 歳以上：2 名［9.5%］、65 歳未満：25 名［22.3%］）（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.7.15]）。

プラセボ群では、65 歳以上では 65 歳未満に比べて悪心の発現割合が高かった（65 歳以上：2 名［13.3%］、65 歳未満：2 名［3.7%］）（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4, 4.7.15）。

非盲検及び長期継続投与期間

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、OL 期間に 25 名（13.9%）に治験薬投与下で発現した HLT「悪心および嘔吐症状」が認められ、21 名（11.7%）に TEAE 悪心が認められた（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.5.5]及び [16.2.7.5.8]）。

LTE 期間に 7 名（10.1%）に治験薬投与下で発現した HLT「悪心および嘔吐症状」が認められ、5 名（7.2%）に TEAE 悪心が認められた（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.5.6] 及び[16.2.7.5.11]）。

3.1.5.3.4.2 PRN1008-010 試験パート A

主要投与期間において、21 名（35.0%）に悪心が認められた（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Table 26]）。全ての悪心の TEAE は Grade 1 又は 2 であった（Grade 1：18 名［30.0%］、Grade 2：3 名［5.0%］）（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.9]）。このうち、治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された悪心の TEAE が 18 名（30.0%）に認められた（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Table 28]）。

3.1.5.3.4.3 PRN1008-010 試験パート B

主要投与期間において、悪心は 3 番目に多く認められた TEAE であった（6 名［23.1%］）（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Table 20]）。全ての悪心の TEAE は Grade 1 であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B,

Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.8]）。このうち、治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された悪心のTEAEが4名（15.4%）に認められた（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Table 20]）。

3.1.5.3.4.4 併合安全性解析対象集団（PRN1008-018 試験並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B）

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

ITP placebo-controlled poolにおける悪心のTEAEはPRN1008-018試験のデータとして3.1.5.3.4.1項に記載した。

ITP rilzabrutinib pool

ITP rilzabrutinib poolにおいて悪心のTEAEが認められた被験者をModule 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.6.9]に要約した。

2024年8月2日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib poolでは悪心のTEAEが72名（25.4%）に認められた。全ての悪心のTEAEはGrade 1又は2であった。ほとんどの被験者は回復（72名中62名）又はデータベースロック時点で軽快していた（72名中3名）。ITP rilzabrutinib poolにおいて最初に悪心が発現するまでの平均時間（SD）は29.1（55.0）日であった。これらのTEAEはいずれもSAEではなく、死亡に至った悪心のTEAEを発現した被験者はいなかった。2名（0.7%）が悪心のTEAEにより治験を中止した。治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された悪心のTEAEが61名（21.5%）に認められた。

ITP rilzabrutinib poolにおいて、悪心のほとんどが最初の3か月以内に発現した（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.6.12]）。

3.1.5.3.5 治験薬投与下で発現した消化器系事象ー嘔吐

3.1.5.3.5.1 PRN1008-018 試験

二重盲検期間

2024年3月14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、9名（6.8%）に嘔吐のTEAEが認められた。このうち治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された嘔吐のTEAEが認められたのは7名（5.3%）であった。SAE、死亡に至った又は治験薬の投与中止に至った嘔吐のTEAEは認められなかった。（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.6.13]）。

プラセボ群では、1名（1.4%）に嘔吐のTEAEが認められた。SAE、死亡に至った又は治験薬の投与中止に至った嘔吐のTEAEは認められなかった。治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された嘔吐のTEAEが1名（1.4%）に認められた（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4, 4.6.13）。

サブグループ解析－嘔吐

リルザブルチニブ群において、被験者数は少ないものの、嘔吐の発現割合は 65 歳以上では 65 歳未満に比べて低かった（65 歳以上 : 1 名［4.8%］、65 歳未満 : 8 名［7.1%］）（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.7.15]）。

プラセボ群において、被験者数は少ないものの、嘔吐の発現割合は 65 歳以上では 65 歳未満に比べて低かった（65 歳以上：0 名、65 歳未満：1 名［1.9%］）（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4, 4.7.15）。

非盲検及び長期継続投与期間

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、OL 期間に 25 名（13.9%）に治験薬投与下で発現した HLT「悪心および嘔吐症状」が認められ、7 名（3.9%）に嘔吐の TEAE が認められた（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.5.5]）。

LTE 期間に 7 名（10.1%）に治験薬投与下で発現した HLT「悪心および嘔吐症状」が認められ、3 名（4.3%）に嘔吐の TEAE が認められた（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.5.6]及び[16.2.7.5.13]）。

3.1.5.3.5.2 PRN1008-010 試験パート A

主要投与期間において、4 名（6.7%）に嘔吐が認められた。全ての嘔吐の TEAE は Grade 1 又は 2 であった（Grade 1 : 3 名［5.0%］、Grade 2 : 1 名［1.7%］）（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.9]）。これらのうち、3 名（5.0%）に治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された嘔吐の TEAE が認められた（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Table 28]）。

3.1.5.3.5.3 PRN1008-010 試験パート B

主要投与期間において、1 名（3.8%）に嘔吐の TEAE が認められ（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Table 20]）、重症度は Grade 2 であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.8]）。1 名（3.8%）に認められた嘔吐の TEAE は、治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B Table 20）。

3.1.5.3.5.4 併合安全性解析対象集団（PRN1008-018 試験並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B）

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

ITP placebo-controlled pool における嘔吐の TEAE は PRN1008-018 試験のデータとして 3.1.5.3.5.1 項に記載した。

ITP rilzabrutinib pool

ITP rilzabrutinib pool において嘔吐の TEAE が認められた被験者を Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.6.13]に要約した。

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool では、22 名（7.7%）に嘔吐の TEAE が認められた。SAE、死亡に至った又は治験薬の投与中止に至った嘔吐の TEAE は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された 嘔吐の TEAE が 15 名（5.3%）に認められた（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.6.11]）。

ITP rilzabrutinib pool では、嘔吐の TEAE が最初に発現したのは、ほとんどが 3 か月以内であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3, 3.6.11 及び[3.6.14]）。

ITP rilzabrutinib pool で治験薬の投与を中止した被験者のほとんどは、12 か月以内に中止していた（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.6.21]）。リルザブルチニブ群における嘔吐は、低血圧、腎不全、又は失神との関連はなかった。

3.1.5.3.6 ぶどう膜炎

ぶどう膜炎は、臨床データに基づく重要な潜在的リスクである。ITP 患者を対象とした試験でぶどう膜炎と診断された被験者 1 名の詳細を示した。

3.1.5.3.6.1 PRN1008-018 試験

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、全投与期間を通して、ぶどう膜炎は報告されていない（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.5.27]及び表 45）。

3.1.5.3.6.2 PRN1008-010 試験パート A

主要投与期間にぶどう膜炎の安全性に関する観察事項が 1 件報告された。1 名の被験者において、両眼の虹彩毛様体炎の SAE が報告されたが、本事象は潰瘍性大腸炎の既往歴に起因するものと考えられた（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A Addendum [Section 8.3.3.3]）。

- 被験者はリルザブルチニブ 400 mg QD から開始し、400 mg BID へと段階的に増量した。約 2 週間後、被験者は両眼の虹彩毛様体炎で入院した。治療はデキサメタゾン外用薬（1 mg/mL、1 回 2 滴、1 日 6 回）及びアトロピン外用薬（10 mg/mL、1 回 1 滴、1 日 3 回）であった。被験者は 4 日後、クロラムフェニコール外用薬（5 mg/mL、1 回 1 滴、1 日 3 回）とデキサメタゾン外用薬（1 mg/mL、1 回 1 滴、1 日 3 回）を処方の上退院となった。本事象は継続中（Grade 1、軽快）及び重篤ではないと判断されたが、被験者は治験薬の投与中止を選択した。
- 治験担当医師は、両眼の虹彩毛様体炎は潰瘍性大腸炎と自己免疫性反応に起因するものと考え、治験薬との因果関係はないと評価した。
- 独立した眼科専門医による症例検討では、潰瘍性大腸炎の既往がぶどう膜炎の発現と関連することが知られていることから、本事象は治験薬との因果関係はないと評価された。

3.1.5.3.6.3 PRN1008-010 試験パート B

主要投与期間にぶどう膜炎の安全性に関する観察事項は認められなかった。

3.1.5.3.6.4 併合安全性解析対象集団（PRN1008-018 試験並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B）

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日時点で、PRN1008-018 試験ではぶどう膜炎は認められなかった（3.1.5.3.6 項）。

ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool では、1 名（0.4%）（潰瘍性大腸炎の既往のある上述の被験者）に虹彩毛様体炎が認められた（表 45 及び Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.6.16]）。詳細は 3.1.5.3.6.2 項に記載した。

ITP rilzabrutinib pool におけるぶどう膜炎（PT 虹彩毛様体炎）の 100 人年当たりの EAIR は 0.36 であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.6.17]）。

3.1.5.4 BTK 阻害剤に関連した事象

3.1.5.4.1 治験薬投与下で発現した血球減少症（好中球減少症及び貧血）

ITP における血球減少症を貧血及び好中球減少症と定義した。血小板減少症は評価対象の背景疾患（ITP）の一部であるため、血球減少症に含めなかった。好中球減少症は MedDRA 個別対応検索式（CMQ）の「好中球減少症（Neutropenia）」に基づく TEAE、貧血は SMQ の「造血障害による赤血球減少症（Haematopoietic erythropenia）」（広域及び狭域）に基づく TEAE とした（Module 5.3.5.3 ISS SAP [Table 11]）。

3.1.5.4.1.1 PRN1008-018 試験

二重盲検期間

DB 期間での好中球減少症の発現割合は低かった。2024 年 3 月 14 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 1 名（0.8%）に好中球減少症の TEAE が認められた。本事象は Grade 4 と評価され、治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された。リルザブルチニブの投与は中止され、被験者は回復した。プラセボ群では好中球減少症の TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Table 24]）。

貧血の TEAE が認められた被験者の割合は、リルザブルチニブ群（5 名［3.8%］、概して Grade 1～2 及び 1 件の非重篤な Grade 3 であり、全ての被験者が回復した）は、プラセボ群（5 名［7.2%］、全ての被験者が回復した）と比較して低かった（表 33、Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP Table 24、Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.2.12.1]及び[16.2.7.2.12.2]）。

リルザブルチニブ群では、100 人年当たりの EAIR について好中球減少症の TEAE は 2.26 であり、貧血の TEAE は 11.65 であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.6.4]）。

プラセボ群では、100 人年当たりの EAIR について好中球減少症の TEAE は 0 であり貧血の TEAE は 29.33 であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.6.4]）。

非盲検及び長期継続投与期間

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、OL 期間に 2 名（1.1%）に好中球減少症の TEAE が認められた。これらの事象の最大重症度は Grade 3 であり、白血球減少症以外は全て治験薬との因果関係が否定された（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.2.4]）。OL 期間に 8 名（4.4%）に貧血の TEAE が認められた（Grade 1 又は 2 であり、治験薬との因果関係はないと治験担当医師により判断された；被験者は回復又は軽快し治験薬の投与変更の必要はなかった）（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data 16.2.7.2.4）。

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、LTE 期間に 4 名（5.8%）に SMQ「造血障害による赤血球減少症（Haematopoietic erythropenia）」（広域及び狭域）で特定された貧血の TEAE が認められた。LTE 期間に好中球減少症の TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.5.4]）。

3.1.5.4.1.2 PRN1008-010 試験パート A

主要投与期間に 1 名（6.3%）に重症度が Grade 2 の貧血が認められたが、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。好中球減少症の TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.10]）。また、好中球減少症の SAE も認められなかった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.20]）。

3.1.5.4.1.3 PRN1008-010 試験パート B

主要投与期間に 2 名（7.7%）に貧血の TEAE が認められ、うち 1 名は重症度が Grade 1、もう 1 名は Grade 3 であった。これらの貧血の TEAE はいずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.4]、[16.2.7.1.7]及び[16.2.7.1.8]）。貧血の SAE は認められなかった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.2.1]）。

3.1.5.4.1.4 併合安全性解析対象集団（PRN1008-018 試験並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B）

治験薬投与下で発現した血球減少症（好中球減少症及び貧血）が認められた被験者数（%）を表 33 に示す。

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

ITP placebo-controlled pool における治験薬投与下で発現した血球減少症（好中球減少症及び貧血）は、PRN1008-018 試験のデータとして 3.1.5.4.1.1 項に記載した。

ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool では好中球減少症が 3 名（1.1%）に認められた。その内訳は、好中球減少症 2 名（0.7%）（1 名は非重篤、Grade 4、関連あり、治験薬の投与中止、回復及びもう 1 名は非重篤、Grade 3、関連なし、回復）、白血球減少症 1 名（0.4%）（非重篤、Grade 1、回復）、特発性好中球減少症 1 名（0.4%）（非重篤、Grade 2、軽快）及び好中球数減少の臨床検査値異常が認められた 1 名（0.4%）（非重篤、Grade 3、関連なし、回復）であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.6.1]）。

ITP rilzabrutinib pool では、20 名（7.0%）に貧血が認められた（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3, 3.6.1）。数名は治験参加前に貧血の既往歴があった。

ITP rilzabrutinib pool における治験薬投与下で発現した血球減少症（好中球減少症又は貧血）の 100 人年当たりの EAIR は、Module 5.3.5.3 20-Day Safety Update, Appendix 3 [3.6.2]に示した。

ITP rilzabrutinib pool では、100 人年当たりの EAIR について、好中球減少症の TEAE は 1.08 であり、貧血の TEAE は 7.58 であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 3, 3.6.2）。

3.1.5.4.2 出血性事象

出血性 AE は、SMQ の「出血（Haemorrhages）」（広域及び狭域）に基づく TEAE と定義した。

3.1.5.4.2.1 Grade 2 以上の出血性事象

PRN1008-018 試験

二重盲検期間

2024 年 3 月 14 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プラセボ群に比べ、DB 期間での Grade 2 以上の出血性事象の TEAE の発現割合は低かった（リルザブルチニブ群：5 名［3.8%］、プラセボ群：8 名［11.6%］）。リルザブルチニブ群では 5 名（3.8%）及びプラセボ群では 6 名（8.7%）において当該事象は SAE と判断された。また、リルザブルチニブ群では 1 名（0.8%）が Grade 2 以上の出血性事象により治験薬の投与を中止したが、プラセボ群では治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Section 5.2.2.8.4.1]）。

非盲検及び長期継続投与期間

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、OL 期間に Grade 2 以上の出血性事象の TEAE が 12 名（6.7%）に認められた（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Table 22]）。6 名（3.3%）の出血性事象（血種、鼻出血、血尿、重度月経出血、膣出血、硬膜下血腫）は SAE と判断された（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Table 17]）。

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、LTE 期間に Grade 2 以上の出血性事象の TEAE が 1 名（1.4%）に認められた。当該事象は SAE と判断された（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.5.22]）。

PRN1008-010 試験パート A

PRN1008-010 試験パート A では、主要投与期間における Grade 2 以上の出血性事象及び治験薬との因果関係が否定できない出血性事象を SOC、PT 及び用量レベル別に要約した。200 mg QD 投与及び 400 mg QD 投与の用量レベルでは出血性事象は認められなかった。Grade 2 以上の出血性事象が全体では 10 名（16.7%）、300 mg BID 投与では 1 名（8.3%）、400 mg BID 投与では 9 名（17.3%）に認められた。これらの Grade 2 以上の出血性事象はいずれも治験薬との因果関係が否定された（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Table 31]）。

PRN1008-010 試験パート B

パート B では、主要投与期間、Grade 2 以上の出血性事象が 4 名（15.4%）に認められた。これらの事象には、Grade 2 の鼻出血（1 件）、Grade 3 の処置後出血（SAE として報告）、Grade 2 の尿中血陽性、Grade 2 の挫傷（2 件）が含まれた。全ての事象は回復したと報告され、治験薬との因果関係はないと治験担当医師により判断された（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Section 5.2.2.7]）。

3.1.5.4.2.2 Grade 3 以上の出血性事象

併合安全性解析対象集団（PRN1008-018 試験並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B）

併合安全性解析対象集団における Grade 3 以上の出血性事象が認められた被験者数（%）を表 36 に示す。

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

全体として ITP placebo-controlled pool では、リルザブルチニブ群において Grade 3 以上の治験薬投与下で発現した出血性事象の SAE が 5 名（3.8%）に認められた。Grade 3 以上の死亡に至った出血性事象は認められなかった。リルザブルチニブ群で Grade 3 以上の出血性事象の TEAE により治験薬投与中止に至った被験者は 1 名（0.8%）であった。治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された Grade 3 以上の出血性事象の TEAE は認められなかった。リルザブルチニブ群では、出血性事象の SAE は PT 別ではいずれも各 1 名（0.8%）に認められた（表 36）。

プラセボ群において Grade 3 以上の出血性事象の TEAE が 6 名（8.7%）に認められ、そのうち 5 名は SAE と判断された。プラセボ群では、Grade 3 以上の出血性事象の TEAE により死亡又は治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。プラセボ群の 1 名（1.4%）に Grade 3 以上の出血性事象の TEAE が認められ、治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された。プラセボ群では、出血性事象の SAE は PT 別ではいずれも各 1 名（1.4%）に認められた（表 36）。

Grade 3 以上の出血性事象の 100 人年当たりの EAIR は、Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.6.6]に示した。

リルザブルチニブ群では、100 人年当たりの EAIR について Grade 3 以上の出血性事象の TEAE は 11.42、Grade 3 以上の治験薬投与下で発現した出血性事象の SAE は 11.41 であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4, 4.6.6）。

プラセボ群では、100 人年当たりの EAIR について、Grade 3 以上の出血性事象の TEAE は 35.32、Grade 3 以上の治験薬投与下で発現した出血性事象の SAE は 29.12 であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.6.6]）。

ITP rilzabrutinib pool

併合安全性解析対象集団における、2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日での PT 別の Grade 3 以上の出血性事象を発現した被験者数（%）を、表 36 に示す。2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日での ITP rilzabrutinib pool の最新の併合解析を表 37 に示す。

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、全体として、ITP rilzabrutinib pool で Grade 3 以上の出血性事象を発現した被験者は 19 名（6.7%）であり、そのうち 17 名（6.0%）が SAE と判断された。Grade 3 以上の死亡に至った出血性事象の TEAE は認められなかった。ITP rilzabrutinib pool で Grade 3 以上の出血性事象の TEAE により治験薬の投与を中止した被験者は 5 名（1.8%）であった。1 名（0.4%）に治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された Grade 3 以上の出血性事象の TEAE が認められた。ITP（PT）の SAE が 3 名（1.1%）に認められ、その他の全ての出血性事象の SAE は PT 別では各 2 名以下（1.0%未満）に認められた（表 37）。

Grade 3 以上の出血性事象の 100 人年当たりの EAIR は、Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.6.4]に示した。

ITP rilzabrutinib pool では、100 人年当たりの EAIR は Grade 3 以上の出血性事象の TEAE で 7.18、Grade 3 以上の治験薬投与下で発現した出血性事象の SAE で 6.40 であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3, 3.6.4）。

表 36 - Number (%) of participants with bleeding event of Grade ≥3 by PT during the treatment-emergent period - Adult safety population

Preferred Term n(%)	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
Participants with any TEAE	6 (8.7)	5 (3.8)	19 (6.7)
Participants with any treatment emergent SAE	5 (7.2)	5 (3.8)	17 (6.0)
Participants with any TEAE leading to death	0	0	0
Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation	0	1 (0.8)	5 (1.8)
Participants with any TEAE related to IMP	1 (1.4)	0	1 (0.4)
鼻出血	0	1 (0.8)	2 (0.7)
免疫性血小板減少症	1 (1.4)	1 (0.8)	3 (1.1)
月経中間期出血	0	1 (0.8)	1 (0.4)
食道静脈瘤出血	0	1 (0.8)	1 (0.4)
眼窩周囲血腫	0	1 (0.8)	1 (0.4)

Preferred Term n(%)	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
膣出血	0	1 (0.8)	2 (0.7)
結膜出血	1 (1.4)	0	1 (0.4)
挫傷	0	0	1 (0.4)
フィブリンＤダイマー増加	0	0	1 (0.4)
胃腸出血	0	0	2 (0.7)
歯肉出血	0	0	1 (0.4)
吐血	1 (1.4)	0	0
血腫	0	0	2 (0.7)
血尿	0	0	1 (0.4)
重度月経出血	1 (1.4)	0	2 (0.7)
口腔内出血	1 (1.4)	0	0
点状出血	0	0	1 (0.4)
紫斑	1 (1.4)	0	0
硬膜下血腫	0	0	1 (0.4)

Abbreviations: BID = twice daily; CTCAE = common terminology criteria for adverse events; DB = double-blind; ITP = immune thrombocytopenia; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; OL = open-label; LTE = long term extension; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
MedDRA dictionary version 26.1, NCI CTCAE v5.0 in Phase 3 PRN1008-018, NCI CTCAE v4.0 and v5.0 in Phase 1/2 PRN1008-010.
[a] ITP placebo-controlled pool (iSAF1) includes Phase 3 PRN1008-018 during the double-blind treatment period.
[b] ITP Rilzabrutinib pool (iSAF2) includes Phase 1/2 PRN1008-010 and Phase 3 PRN1008-018 during the entire treatment period (Main/DB, OL, LTE, if applicable, cumulatively).
Percentage is based on adult safety population.
Table sorted by decreasing frequency of PT in the Rilzabrutinib 400 mg BID group.
Bleeding events identified based on SMQ = "Haemorrhages", #20000038, broad and narrow search.
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/ae_pt_aeins_bld_iss_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_pt_aeins_bld_iss_s_t_j_i.rtf (10JUN2025 1:17)

表 37 - Number (%) of participants with bleeding event of Grade >=3 by PT during the treatment-emergent period - Adult safety population

Preferred Term n(%)	ITP rilzabrutinib pool[a] Rilzabrutinib any dose (N=284)
Participants with any TEAE	19 (6.7)
Participants with any treatment emergent SAE	17 (6.0)
Participants with any TEAE leading to death	0
Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation	5 (1.8)
Participants with any TEAE related to IMP	1 (0.4)
免疫性血小板減少症	3 (1.1)
鼻出血	2 (0.7)
胃腸出血	2 (0.7)
血腫	2 (0.7)
重度月経出血	2 (0.7)

Preferred Term n(%)	ITP rilzabrutinib pool[a] Rilzabrutinib any dose (N=284)
膣出血	2 (0.7)
結膜出血	1 (0.4)
挫傷	1 (0.4)
フィブリンＤダイマー増加	1 (0.4)
歯肉出血	1 (0.4)
血尿	1 (0.4)
月経中間期出血	1 (0.4)
食道静脈瘤出血	1 (0.4)
眼窩周囲血腫	1 (0.4)
点状出血	1 (0.4)
硬膜下血腫	1 (0.4)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term, DB: double-blind, OL: open-label, LTE: Long-term extension
MedDRA dictionary version 26.1, NCI CTCAE v5.0 in Phase 3 PRN1008-018, NCI CTCAE v4.0 and v5.0 in Phase 1/2 PRN1008-010.
[a]ITP Rilzabrutinib pool (iSAF2) includes Phase 1/2 PRN1008-010 and Phase 3 PRN1008-018 during the entire treatment period (Main/DB, OL, LTE, if applicable, cumulatively)
Percentage is based on adult safety population
Table sorted by decreasing frequency of PT in the Rilzabrutinib any dose group.
Bleeding events identified based on SMQ = "Haemorrhages", #20000038, broad and narrow search
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/ae_pt_aeins_bld_d120_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_pt_aeins_bld_d120_s_t_j_i.rtf (10JUN2025 1:17)

3.1.5.4.3 心房細動／不整脈

心房細動は他の BTK 阻害剤のリスクとして知られている。PT「心房細動」に関する検索に加え、SMQ「不整脈（Cardiac arrhythmias）」（広域及び狭域）に基づいてより包括的な不整脈を検索した。

3.1.5.4.3.1 PRN1008-018 試験

二重盲検期間

2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日時点で、DB 期間にリルザブルチニブ群の 2 名（1.5%）に不整脈の TEAE が各 1 件認められた。この TEAE は 1 名（0.8%）が不整脈であり、もう 1 名は期外収縮及び頻脈の両方（1 名［0.8%］）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.2.3]及び Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.6.24]）。

プラセボ群では、3 名（4.3%）に動悸、失神及び右脚ブロック（詳細不明）の各 1 件が認められた（各 1 名［1.4%］）。心房細動は認められなかった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.7 AE data, 16.2.7.2.3 及び Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4, 4.6.24）。

リルザブルチニブ群では、不整脈の TEAE の 100 人年当たりの EAIR は全体では 4.54、期外収縮は 2.27、不整脈は 2.26 及び頻脈は 2.26 であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.6.25]）。

プラセボ群では、不整脈の TEAE の 100 人年当たりの EAIR は、全体では 17.17、右脚ブロックは 5.66、動悸は 5.64 及び失神は 5.60 であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4, 4.6.25）。

非盲検及び長期継続投与期間

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、OL 期間又は LTE 期間に不整脈は認められなかった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.2.1]及び[16.2.7.2.2]）。

3.1.5.4.3.2 PRN1008-010 試験パート A

主要投与期間に心拍数不整の TEAE が 400 mg BID 投与の 1 名（2.2%）に認められた。重症度は Grade 1 であり、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.9]、[16.2.7.1.15]及び[16.2.7.3.1]）。

3.1.5.4.3.3 PRN1008-010 試験パート B

主要投与期間に動悸の TEAE が 400 mg BID 投与の 1 名（3.8%）に認められた。重症度は Grade 1 であり、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.5]、[16.2.7.1.8]及び[16.2.7.1.19]）。

詳細は 5.3.1.3 項に示した。

3.1.5.4.3.4 併合安全性解析対象集団（PRN1008-018 試験並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B）

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

ITP placebo-controlled pool における心房細動／不整脈は、PRN1008-018 試験のデータとして 3.1.5.4.3.1 項に記載した。

ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool では不整脈が 8 名（2.8%）に認められた。これらの TEAE のほとんどは Grade 1 又は 2 であり、動悸（3 名［1.1%］）、頻脈（2 名［0.7%］）、心房細動（2 名［0.7%］）、不整脈（1 名［0.4%］）、期外収縮（1 名［0.4%］）、徐脈（1 名［0.4%］）、心拍数不整（1 名［0.4%］）及び失神（1 名［0.4%］、Grade 3）が含まれた（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.6.18]）。詳細は 5.3.1.3 項に記載した。

PRN1008-010 試験パート B において心房細動が認められた 2 名（併合データのデータカットオフ日に基づく）を以下に示した。

- 男性（65 歳未満）1 名はリウマチ熱、僧帽弁逸脱及びライム病の既往歴があり、Grade 2 の心房細動が認められた。治験薬の投与は変更されなかった。心房細動に対しアスピリンとアピキサバンが処方され、被験者は回復した。治験担当医師により、当該事象は非重篤と判断され、治験薬との因果関係が否定された。
- 男性（65 歳以上）1 名は心房細動（継続中）、高血圧、虚血性心疾患、冠動脈バイパス手術の手術歴及び軽度の大動脈弁不全症の既往歴があり、Day 381 から Grade 2 の非重篤な心房細動

が認められた。治験薬の投与は変更されず、被験者は回復した。当該事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

ITP rilzabrutinib pool では、100 人年当たりの不整脈の TEAE の EAIR は、全体では 2.99、動悸は 1.10、頻脈は 0.72、心房細動は 0.73、不整脈は 0.36、期外収縮は 0.36、心拍数不整は 0.36、徐脈は 0.36 及び失神は 0.36 であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.6.19]）。

3.1.5.4.4 悪性疾患全般

悪性疾患は他の BTK 阻害剤のリスクであるため評価対象とした。SMQ「悪性疾患（Malignancies）に基づいて検索した。

3.1.5.4.4.1 PRN1008-018 試験

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、全投与期間で累積して悪性疾患が 1 件（1 名［0.6%］）認められた。OL 期間（リルザブルチニブ投与開始後 129 日）で、卵巣チョコレート嚢胞の既往歴のある被験者に卵巣明細胞癌が認められた。リルザブルチニブの投与は変更されなかった。本事象は治験担当医師により Grade 1 と評価され、治験薬との因果関係が否定された（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.2.1]、[16.2.7.2.2]）。当該事象の詳細は Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Section 8.3.3.6]に要約した。

LTE 期間で 1 名（リルザブルチニブ投与開始後 465 日）に肺腺癌が認められ、治験薬の投与を中止した（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.2.4.2]）。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

3.1.5.4.4.2 PRN1008-010 試験パート A

主要投与期間で非重篤の PT 骨髄線維症が 1 名に、非重篤の皮膚の新生物（逐語的に「左眼瞼皮膚増殖」と報告された）が 1 名に認められた。いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.4]、[16.2.7.1.9]及び[16.2.7.3.1]）。
注：本 Module では MedDRA バージョン 26.1 を使用しているため、骨髄線維症は本 Module の表には示されていない。骨髄線維症は MedDRA バージョン 27.0 の SMQ「悪性疾患（Malignancies）」に含まれており、完全性を保つため本項に記載した。

3.1.5.4.4.3 PRN1008-010 試験パート B

主要投与期間に悪性疾患は認められなかった。

3.1.5.4.4.4 併合安全性解析対象集団（PRN1008-018 試験並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B）

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

ITP placebo-controlled pool における悪性疾患は、PRN1008-018 試験のデータとして 3.1.5.4.4.1 項に記載した。

ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool では、悪性疾患の TEAE が 5 名（1.8%）に認められた（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.2.4]）。これらの TEAE には、ボーエン病、肺腺癌及び遠隔転移を伴う悪性黒色腫（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.6.20]）、皮膚の新生物（3.1.5.4.4.2 項）並びに卵巣明細胞癌（3.1.5.4.4.1 項）各 1 名（0.4%）が含まれ、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。Grade 3 の遠隔転移を伴う黒色腫は SAE として報告され、被験者は当該 SAE により治験を中止した（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.3.1]）。

悪性疾患の TEAE の 100 人年当たりの EAIR は全体で 1.81 であり、ボーエン病、遠隔転移を伴う悪性黒色腫、皮膚の新生物及び卵巣明細胞癌の EAIR はそれぞれ 0.36 であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.6.21]）。

3.1.5.4.5 血液学的悪性疾患

3.1.5.4.5.1 PRN1008-018 試験

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、全投与期間で血液学的悪性疾患は認められなかった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.2.3]）。

3.1.5.4.5.2 PRN1008-010 試験パート A

主要投与期間に骨髄線維症 1 件が 400 mg BID 投与の 1 名（1.9%）に認められた。この TEAE の重症度は Grade 3 であり、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.9]及び[16.2.7.1.18]）。

3.1.5.4.5.3 PRN1008-010 試験パート B

PRN1008-010 試験パート B では、主要投与期間に血液学的悪性疾患は認められなかった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.3]）。

3.1.5.4.5.4 併合安全性解析対象集団（PRN1008-018 試験並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B）

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

ITP placebo-controlled pool における血液学的悪性疾患は、PRN1008-018 試験のデータとして 3.1.5.4.5.1 項に記載した。

ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool では血液学的悪性疾患は認められなかった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.6.22]）。ただし、PRN1008-010 試験パート A では骨髄線維症が 1 名に認められた（3.1.5.4.5.2 項）。

3.1.5.4.6 非血液学的悪性疾患

3.1.5.4.6.1 PRN1008-018 試験

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、全投与期間で 1 名（0.4%）に非重篤の PT 卵巣明細胞癌が認められ、3.1.5.4.4.1 項に記載した。

3.1.5.4.6.2 PRN1008-010 試験パート A

主要投与期間に皮膚の新生物（逐語的に「左眼瞼皮膚増殖」と報告された）が 1 件、400 mg BID 投与の 1 名（1.7%）に認められた。本事象の重症度は Grade 1 であり、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。当該被験者は CS 又は TPO-RA を使用していなかった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.9]及び[16.2.7.1.18]）（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.6.30]及び[4.6.31]）。

3.1.5.4.6.3 PRN1008-010 試験パート B

PRN1008-010 試験パート B では、主要投与期間に非血液学的悪性疾患は認められなかった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.3]）。

3.1.5.4.6.4 併合安全性解析対象集団（PRN1008-018 試験並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B）

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

ITP placebo-controlled pool における非血液学的悪性疾患は、PRN1008-018 試験のデータとして 3.1.5.4.6.1 項に記載した。

ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日における ITP rilzabrutinib pool では、1 名（0.4%）に非血液学的悪性疾患が認められた。当該 TEAE は皮膚の新生物であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.6.24]）。

3.1.5.5 ITP 治療薬との因果関係が否定できない有害事象

TPO-RA 及び CS による TEAE は 6.1.2.1 項に記載した。

3.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

器官別又は症候群別の TEAE は 3.1 項に上述した。

3.2 個別有害事象の文章による説明

死亡、SAE、治験薬の投与中止に至った AE、AESI 及びその他の事象（症候性の過量投与、ALT が ULN の 3 倍超、Grade 3 以上の感染症、出血性事象及び妊娠を含む）が認められた被験者の個別症例の詳細を各試験の CSR に示した。

PRN1008-018 試験の個別症例の詳細は Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Section 8.3.3]に示した。

PRN1008-018 試験（OL 期間及び LTE 期間）の個別症例の詳細は Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Section 8.3.3]に示した。

PRN1008-010 試験パート A の個別症例の詳細は Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Section 8.3.3]及び Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A Addendum [Section 8.3.3]に示した。

PRN1008-010 試験パート B の個別症例の詳細は Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Section 8.3.3]及び Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B Addendum [Section 8.3.3]に示した。

PRN1008-010 試験パート A 及び B の追加の個別症例の詳細は Module 5.3.5.3 ISS Narratives List/Discontinuations/SAEs/Others に示した。

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日での追加の個別症例の詳細は Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update [Appendix 6]に示した。

4 臨床検査値の評価

臨床検査値の評価について potentially clinically significant abnormality（PCSA）の基準は、Module 5.3.5.3 ISS SAP [Section 6.7]に記載した。

4.1 血液学的検査

血液学的検査の結果：

- PRN1008-018 試験については、Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Section 5.2.3.1]及び Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Section 5.2.3.1]に示した。
- PRN1008-010 試験パート A については、Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Section 5.2.3.1]に示した。
- PRN1008-010 試験パート B については、Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Section 5.2.3.1]に示した。
- 併合安全性解析対象集団については以下に示した。

4.1.1 臨床的に意義のある可能性のある血液学的異常

生物学的パラメータ別の PCSA の一覧は、Module 5.3.5.3 ISS Appendix 6 [6.1.1]及び Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 5 [5.1.1]に記載した。

赤血球数と血小板数の血液学的 PCSA が認められた被験者数（%）を表 38 及び Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 5 [5.2.1]に示す。

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

治験期間を通して、赤血球及びヘモグロビンの平均値に安全性の懸念となるような臨床的に意味のある経時的変化は観察されなかった。

リルザブルチニブ群では、DB 期間に赤血球数が高値は 3 名（2.3%）、ベースラインで正常／欠測から高値へと移行は 2 名（1.5%）であった。DB 期間にヘモグロビンは低値が 7 名（5.3%）、及びベースラインからの減少が 9 名（6.9%）であった。ヘマトクリットは 132 名中低値が 19 名（14.4%）及び正常／欠測から低値へ移行したのは 11 名（9.1%）であった（表 38）。

プラセボ群では、DB 期間において赤血球数が高値は 3 名（4.4%）、ベースラインで正常／欠測から高値へ移行したのは 3 名（4.4%）であった。DB 期間においてヘモグロビンは低値が 5 名（7.4%）、及びベースラインからの減少が 8 名（11.8%）であった。ヘマトクリットは低値が 9 名（13.2%）及び高値が 1 名（1.5%）であった（表 38）。

ITP rilzabrutinib pool

表 38 は、2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日での併合データである。2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日での更新された併合データでは、ITP rilzabrutinib pool で治験期間に赤血球数が高値は 13 名（4.6%）、ベースラインで正常／欠測から高値へと移行したのは 12 名（4.3%）であった。治験期間にヘモグロビンは低値が 39 名（13.8%）、及びベースラインからの減少が 48 名（17.1%）であった。ヘマトクリットは低値が 67 名（23.9%）、高値が 3 名（1.1%）及び正常／欠測から低値へと移行したのは 44 名（17.3%）であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 5 [5.2.1]）。

表 38 - Hematology: Red blood cells - Number of participants with abnormality (PCSA) during the treatment-emergent period - Adult safety population

	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
Laboratory parameter **Baseline,** **PCSA criteria n/N1 (%)**	**Placebo (N=69)**	**Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)**	**Rilzabrutinib any dose (N=284)**
Erythrocyte Count (RBC)			
Total[c]			
High	3/68 (4.4)	3/132 (2.3)	12/281 (4.3)
Normal/Missing			
High	3/68 (4.4)	2/131 (1.5)	11/280 (3.9)
Hemoglobin			
Total[c]			
Low	5/68 (7.4)	7/132 (5.3)	37/282 (13.1)
Decrease from baseline	8/68 (11.8)	9/131 (6.9)	45/280 (16.1)
High	0/68	0/132	2/282 (0.7)
Normal/Missing			
Low	3/66 (4.5)	4/126 (3.2)	25/267 (9.4)
Decrease from baseline	8/66 (12.1)	8/125 (6.4)	44/265 (16.6)
High	0/66	0/126	1/267 (0.4)
Low			
Decrease from baseline	0/2	0/5	0/14
High	0/2	0/5	0/14
High			
Low	0/0	0/1	0/1
Decrease from baseline	0/0	1/1 (100)	1/1 (100)
Hematocrit			
Total[c]			
Low	9/68 (13.2)	19/132 (14.4)	65/280 (23.2)
High	1/68 (1.5)	0/132	3/280 (1.1)
Normal/Missing			
Low	6/64 (9.4)	11/121 (9.1)	43/254 (16.9)
High	1/64 (1.6)	0/121	3/254 (1.2)
Low			
High	0/4	0/10	0/25
High			
Low	0/0	0/1	1/1 (100)

Abbreviations: PCSA = potentially clinically significant abnormality; BID = twice daily; DB = double-blind; ITP = immune thrombocytopenia; LTE = long term extension; OL = open-label; RBC = red blood cell.
a ITP placebo-controlled pool (iSAF1) includes Phase 3 PRN1008-018 during the double-blind treatment period.

b ITP Rilzabrutinib pool (iSAF2) includes Phase 1/2 PRN1008-010 and Phase 3 PRN1008-018 during the entire treatment period (Main/DB, OL, LTE, if applicable, cumulatively).
c Regardless of baseline status.
The number (n) represents the subset of the total number of participants who met the criterion in question at least once during the specified treatment-emergent period.
The denominator (/N1) for each parameter within the study intervention group is the number of participants for the study intervention group who had that parameter assessed post-baseline during the specified treatment-emergent period by baseline PCSA status.
For PCSA including condition based only on change from baseline, the denominator is restricted to participants having a baseline and at least one post-baseline value during the specified treatment-emergent period.
Only the worst case during the specified treatment-emergent period for each participant with worsening from baseline is presented. If there is no participant with worsening in a baseline category, the row is not presented.
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/ITP_ISS_2024/REPORT/PGM/lab_pcsa_shift_s_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_pcsa_shift_s_i_t_rbc_i.rtf (18JUN2024 9:31)

併合安全解析対象集団において白血球の血液学的 PCSA が認められた被験者数（%）を表 39 及び Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 5 [5.2.2]に示す。

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

治験期間を通して、白血球数の平均値に臨床的に意味のある経時的変化は観察されなかった。

リルザブルチニブ群では、DB 期間に白血球数が低値は 8 名（6.1%）及び高値が 11 名（8.3%）であった。白血球数はベースラインで正常／欠測から低値へ移行したのは 8 名（6.3%）、高値へ移行したのは 5 名（4.0%）であった。DB 期間に好中球は低値が 5 名（3.8%）及び正常／欠測から低値へ移行したのは 5 名（3.8%）であった。一方、リンパ球は高値が 19 名（14.4%）及び正常／欠測から高値へ移行したのは 15 名（11.7%）であった。単球は高値が 61 名（46.2%）及び正常／欠測から高値へ移行したのは 39 名（37.1%）であった。また、DB 期間に好塩基球は高値が 32 名（24.2%）及び正常／欠測から高値へ移行したのは 27 名（21.6%）、好酸球は高値が 4 名（3.0%）及び正常／欠測から高値へ移行したのは 4 名（3.1%）であった（表 39）。

プラセボ群では、DB 期間に白血球数が低値は認められず、高値が 8 名（11.8%）であった。ベースラインで正常／欠測から高値へ移行したのは 4 名（6.3%）であった。DB 期間に好中球は低値が 2 名（2.9%）及び正常／欠測から低値へ移行したのは 2 名（2.9%）であった。リンパ球は高値が 13 名（19.1%）及び正常／欠測から高値へ移行したのは 10 名（15.4%）、単球は高値が 31 名（45.6%）及び正常／欠測から高値へ移行したのは 23 名（40.4%）であった。また、DB 期間に好塩基球は高値が 14 名（20.6%）及び正常／欠測から高値へ移行したのは 11 名（17.5%）、好酸球は高値が 2 名（2.9%）及び正常／欠測から高値へ移行したのは 2 名（3.0%）であった（表 39）。

ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool では、治験期間において、白血球数は低値が 16 名（5.7%）及び高値が 53 名（18.8%）であった。白血球数はベースラインで正常／欠測から低値へ移行したのは 16 名（6.0%）及び高値へ移行したのは 39 名（14.6%）であった。治験期間において、好中球は低値が 15 名（5.3%）及び正常／欠測から低値へ移行したのは 15 名（5.3%）、リンパ球は高値が 48 名（17.1%）及び正常／欠測から高値へ移行したのは 43 名（15.7%）、単球は高値が 177 名（63.4%）及び正常／欠測から高値へ移行したのは 125 名（56.6%）であった。また、治験

期間において好塩基球は高値が112名（40.1%）及び正常／欠測から高値へ移行したのは91名（35.5%）、好酸球は高値が 20 名（7.2%）及び正常／欠測から高値へ移行したのは 16 名（5.8%）であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 5 [5.2.2]）。

表 39 - Hematology: White blood cells - Number of participants with abnormality (PCSA) during the treatment-emergent period - Adult safety population

Laboratory parameter Baseline, PCSA criteria n/N1 (%)	ITP placebo-controlled pool[a] Placebo (N=69)	ITP placebo-controlled pool[a] Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	ITP rilzabrutinib pool[b] Rilzabrutinib any dose (N=284)
Leukocyte Count (WBC)			
Total[c]			
Low	0/68	8/132 (6.1)	16/282 (5.7)
High	8/68 (11.8)	11/132 (8.3)	53/282 (18.8)
Normal/Missing			
Low	0/63	8/126 (6.3)	16/268 (6.0)
High	4/63 (6.3)	5/126 (4.0)	39/268 (14.6)
Low			
High	0/0	0/0	0/0
High			
Low	0/5	0/6	0/14
Neutrophils			
Total[c]			
Low	2/68 (2.9)	5/132 (3.8)	15/282 (5.3)
Normal/Missing			
Low	2/68 (2.9)	5/131 (3.8)	15/281 (5.3)
Lymphocytes			
Total[c]			
High	13/68 (19.1)	19/132 (14.4)	47/281 (16.7)
Normal/Missing			
High	10/65 (15.4)	15/128 (11.7)	42/274 (15.3)
Monocytes			
Total[c]			
High	31/68 (45.6)	61/132 (46.2)	174/279 (62.4)
Normal/Missing			
High	23/57 (40.4)	39/105 (37.1)	122/221 (55.2)
Basophils			
Total[c]			
High	14/68 (20.6)	32/132 (24.2)	110/279 (39.4)
Normal/Missing			
High	11/63 (17.5)	27/125 (21.6)	89/256 (34.8)
Eosinophils			
Total[c]			
High	2/68 (2.9)	4/132 (3.0)	19/279 (6.8)

Laboratory parameter Baseline, PCSA criteria n/N1 (%)	ITP placebo-controlled pool[a] Placebo (N=69)	 Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	ITP rilzabrutinib pool[b] Rilzabrutinib any dose (N=284)
Normal/Missing High	2/67 (3.0)	4/131 (3.1)	15/274 (5.5)

Abbreviations: BID = twice daily; DB = double-blind; ITP = immune thrombocytopenia; LTE = long term extension; OL = open-label; PCSA = potentially clinically significant abnormality; WBC = white blood cell.

a ITP placebo-controlled pool (iSAF1) includes Phase 3 PRN1008-018 during the double-blind treatment period.

b ITP Rilzabrutinib pool (iSAF2) includes Phase 1/2 PRN1008-010 and Phase 3 PRN1008-018 during the entire treatment period (Main/DB, OL, LTE, if applicable, cumulatively).

c Regardless of baseline status.

The number (n) represents the subset of the total number of participants who met the criterion in question at least once during the specified treatment-emergent period

The denominator (/N1) for each parameter within the study intervention group is the number of participants for the study intervention group who had that parameter assessed post-baseline during the specified treatment-emergent period by baseline PCSA status

Only the worst case during the specified treatment-emergent period for each participant with worsening from baseline is presented. If there is no participant with worsening in a baseline category, the row is not presented

PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/ITP_ISS_2024/REPORT/PGM/lab_pcsa_shift_s_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_pcsa_shift_s_i_t_wbc_i.rtf (18JUN2024 9:31)

併合安全性解析対象集団において血液凝固に関する血液学的 PCSA が認められた被験者数（%）を Module 5.3.5.3 ISS Appendix 6 [6.2.3]及び Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 5 [5.2.3]に記載した。

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

治験期間を通して、血液凝固パラメータに臨床的に意味のある経時的な変化は観察されなかった。

リルザブルチニブ群では、DB 期間にプロトロンビン時間が基準範囲下限（LLN）より短縮は 8 名（6.2%）及び ULN より延長は 58 名（45.0%）であった。ベースラインでプロトロンビン時間が正常／欠測から LLN より短縮へと移行したのは 7 名（7.3%）及び ULN より延長へと移行したのは 35 名（36.5%）であった。ULN より延長から LLN より短縮へと移行したのは 1 名（3.1%）であった。DB 期間にプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）が LLN 未満は認められず、ULN 超は 29 名（22.5%）であった。正常／欠測から ULN 超へと移行したのは 22 名（18.5%）であった。PT-INR においてその他の変化は認められなかった。DB 期間に活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）が LLN より短縮が 13 名（10.1%）及び ULN より延長が 12 名（9.3%）であった。正常／欠測から LLN より短縮へと移行したのは 11 名（9.8%）、ULN より延長へと移行したのは 2 名（1.8%）であった。aPTT においてその他の変化は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 6, 6.2.3）。

プラセボ群では、DB 期間にプロトロンビン時間が LLN より短縮は 5 名（7.4%）及び ULN より延長は 22 名（32.4%）であった。ベースラインでプロトロンビン時間が正常／欠測から LLN より短縮へと移行したのは 5 名（10.2%）及び ULN より延長へと移行したのは 10 名（20.4%）であった。LLN より短縮から ULN より延長へと移行したのは 1 名（100%）であった。DB 期間に PT-INR は、LLN 未満が 1 名（1.5%）及び ULN 超が 11 名（16.2%）であった。正常／欠測から LLN 未満へ移行したのは 1 名（1.6%）及び ULN 超へと移行したのは 8 名（13.1%）であった。PT-INR にその他の変化は認められ

なかった。DB 期間に aPTT は、LLN より短縮が 7 名（10.3%）及び ULN より延長が 6 名（8.8%）であった。正常／欠測から LLN より短縮へと移行したのは 6 名（9.4%）、ULN より延長へと移行したのは 3 名（4.7%）であった。aPTT においてその他の変化は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 6 [6.2.3]）。

ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool では、治験期間において、プロトロンビン時間が LLN より短縮は 32 名（12.2%）及び ULN より延長は 147 名（56.1%）であった。ベースラインでプロトロンビン時間が正常／欠測から LLN より短縮へと移行したのは 27 名（13.8%）及び ULN より延長へと移行したのは 95 名（48.5%）であった。LLN より短縮から ULN より延長へと移行したのは 2 名（50.0%）及び ULN より延長から LLN より短縮へと移行したのは 4 名（6.5%）であった。治験期間において、PT-INR は、LLN 未満が 8 名（2.9%）及び ULN 超が 81 名（29.5%）であった。正常／欠測から LLN より短縮へと移行したのは 5 名（2.0%）、ULN 超へと移行したのは 67 名（26.5%）及び ULN 超から LLN より短縮へと移行したのは 1 名（5.0%）であった。PT-INR にその他の変化は認められなかった。治験期間において、aPTT は、LLN より短縮が 54 名（19.9%）及び ULN より延長が 53 名（19.6%）であった。正常／欠測から LLN より短縮へと移行したのは 43 名（18.5%）、ULN より延長へと移行したのは 33 名（14.2%）であった。LLN より短縮から ULN より延長へと移行したのは 1 名（7.7%）、ULN より延長から LLN より短縮へと移行したのは 1 名（4.0%）であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 5 [5.2.3]）。

4.2 血液生化学検査

血液生化学検査の結果：

- PRN1008-018 試験については、Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Section 5.2.3.2]及び Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Section 5.2.3.2]に示した。
- PRN1008-010 試験パート A については、Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Section 5.2.3.2]に示した。
- PRN1008-010 試験パート B については、Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Section 5.2.3.2]に示した。
- 併合安全性解析対象集団については以下に示した。

4.2.1 代謝機能

4.2.1.1 代謝機能パラメータ及び臨床的に意義のある可能性のある異常

生物学的パラメータごとの PCSA の一覧は、Module 5.3.5.3 ISS Appendix 6 [6.1.1]及び Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 5 [5.2.7]に記載した。

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

代謝機能パラメータの PCSA にはグルコースとアルブミンが含まれた。治験期間において血清グルコースをランダムに評価したため、グルコース値にはばらつきがある場合がある。治験期間を通して代謝機能パラメータの平均値に臨床的に意味のある経時的変化は観察されなかった。

リルザブルチニブ群では、DB 期間にグルコース低値は 2 名（1.5%）及びグルコース高値は 37 名（28.5%）であった。ベースラインで正常／欠測からグルコース低値へと移行したのは 2 名（1.8%）及び正常／欠測からグルコース高値へと移行したのは 24 名（21.4%）であった。アルブミンについては、異常は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 6 [6.2.7]）。

プラセボ群では、DB 期間にグルコース低値は 1 名（1.5%）及びグルコース高値は 17 名（25.0%）であった。ベースラインで正常／欠測からグルコース低値へと移行したのは 1 名（1.7%）及び正常／欠測からグルコース高値へと移行したのは 9 名（15.3%）であった。（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 6, 6.2.7）。

DB 期間にリルザブルチニブ群及びプラセボ群でアルブミン低値は認められなかった（それぞれ 131 名中 0 名、及び 68 名中 0 名）（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 6, 6.2.7）。

DB 期間に代謝機能パラメータにおいて基準範囲外が認められたのは総蛋白であった。

リルザブルチニブ群では DB 期間に総蛋白が LLN 未満は 5 名（3.8%）及び ULN 超は 19 名（14.5%）であった。ベースラインで正常／欠測から LLN 未満へと移行したのは 3 名（2.5%）及び正常／欠測から ULN 超へと移行したのは 15 名（12.5%）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 6 [6.2.8]）。

プラセボ群では DB 期間に総蛋白が LLN 未満は 4 名（5.9%）及び ULN 超は 16 名（23.5%）であった。ベースラインで正常／欠測から LLN 未満へと移行したのは 3 名（5.2%）及び正常／欠測から ULN 超へと移行したのは 8 名（13.8%）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 6, 6.2.8）。

ITP rilzabrutinib pool

代謝機能パラメータの PCSA にはグルコースとアルブミンが含まれた。

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で ITP rilzabrutinib pool では、治験期間において、グルコース低値は 19 名（6.9%）及びグルコース高値は 113 名（41.1%）であった。ベースラインで正常／欠測からグルコース低値へ移行したのは 18 名（7.8%）、正常／欠測からグルコース高値へと移行したのは 78 名（33.6%）であった。グルコース高値からグルコース低値へと移行したのは 1 名（2.3%）であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 5 [5.2.7]）。

ITP rilzabrutinib pool では治験期間において、アルブミン低値は 1 名（0.4%）、及び正常／欠測からアルブミン低値へと移行したのは 1 名（0.4%）であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 5, 5.2.7）。

ITP rilzabrutinib pool における代謝機能パラメータにおいて基準範囲外が認められたのは総蛋白であった。

ITP rilzabrutinib pool では、治験期間において、総蛋白が LLN 未満は 28 名（10.0%）及び ULN 超は 55 名（19.7%）であった。ベースラインで総蛋白が正常／欠測から LLN 未満へと移行したのは 21 名

（8.4%）及び正常／欠測から ULN 超へと移行したのは 40 名（16.1%）であった。総蛋白が ULN 超から LLN 未満への移行は 1 名（4.8%）であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 5 [5.2.8]）。

4.2.2 肝機能

4.2.2.1 PRN1008-018 試験

二重盲検期間

DB 期間及び OL 期間での観察値及びベースラインからの変化を含む肝機能パラメータは、CSR 付録に記述的に要約した（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.8 [16.2.8.5.10]及び[16.2.8.5.11]）。2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日時点で、DB 期間を通して総ビリルビンの平均値の減少が認められたが、プラセボ群では経時的な変化は認められなかった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.8 [16.2.8.4.10]）。

DB 期間、OL 期間及び LTE 期間での観察値及びベースラインからの変化を含む肝機能パラメータは、CSR の付録に記述的に要約した（それぞれ Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.8, 16.2.8.5.10、16.2.8.5.11 及び[16.2.8.5.12]）。ベースラインからの平均変化量のプロットに示されたように、DB 期間に総ビリルビンの平均値は減少が認められたが、プラセボ群では経時的な変化は認められなかった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.8, 16.2.8.4.10）。AST 及び ALT のベースラインからの平均変化量のプロットでは、リルザブルチニブ群とプラセボ群との間で意味のある又は一貫した違いは認められなかった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.8 [16.2.8.4.4]及び[16.2.8.4.5]）。

DB 期間で肝機能パラメータに 1 回以上 PCSA が認められた被験者の発現割合は低く、両投与群で同程度であった。全ての肝機能パラメータ PCSA の発現割合はベースラインの状態にかかわらず 5%未満であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.8 [16.2.8.2.15]）。ALT の PCSA はほとんどが Grade 1（ULN の 3 倍超）以上の上昇であった（リルザブルチニブ群：131 名中 4 名［3.1%］、プラセボ群：68 名中 1 名［1.5%］）。ALT の PCSA が Grade 2（ULN の 5 倍超）以上の上昇は、それぞれリルザブルチニブ群で 131 名中 1 名（0.8%）及びプラセボ群で 68 名中 1 名（1.5%）に認められた。ALT の PCSA が Grade 3（ULN の 10 倍超）以上の上昇が、リルザブルチニブ群で 131 名中 1 名（0.8%）及びプラセボ群で 0 名に認められた。総ビリルビンの PCSA は、ほとんどが Grade 1 以上の上昇であった（リルザブルチニブ群： 131 名中 2 名［1.5%］、プラセボ群： 68 名中 3 名［4.4%］）。総ビリルビンの PCSA が Grade 2 以上の上昇は、それぞれリルザブルチニブ群で 131 名中 1 名（0.8%）及びプラセボ群で 68 名中 1 名（1.5%）に認められた。リルザブルチニブ群の 1 名（0.8%）及びプラセボ群の 1 名（1.5%）に DB 期間で ALT が ULN の 3 倍超及び総ビリルビンが ULN の 2 倍超が認められた（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Section 5.2.3.2.4.3]）。なお、Hy's law の基準を満たす肝機能検査値異常は認められなかった。

リルザブルチニブ群の 1 名（131 名中 1 名［0.8%］）及びプラセボ群の 1 名（68 名中 1 名［1.5%］）に DB 期間で ALT 又は AST（ULN の 3 倍超）及び総ビリルビン（ULN の 2 倍超）の両方の PCSA が

認められた（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.8 [16.2.8.2.15]）。リルザブルチニブ群の1名は、ベースライン時のALT及び総ビリルビン値は基準範囲内であったが、Day 49にALTがULNの10倍を超え（Grade 3）、アルカリホスファターゼがULNを超えたため、治験薬の投与を中止した。Day 52でALTは高値（ULNの3倍超）を維持しており、総ビリルビンも高値（ULNの1.5倍超）及びアルカリホスファターゼもULNを超えていた。Day 58の最終評価では、ALTは基準範囲を超えたままであったが、PCSAの基準を下回った。一方で総ビリルビンは高値を維持（ULNの2倍超）しており、アルカリホスファターゼはULNを超えたままであった。当該被験者はDay 29から肝硬変が認められたが、これは（治験参加前の）既存の肝硬変の代償不全であった。Grade 3の肝酵素上昇の事象はSAEとして報告され、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されたが、被験者はこの事象（及び食道静脈瘤出血の事象）により治験薬の投与を中止した。

プラセボ群のもう1名は、ベースライン時のALTと総ビリルビン値が基準範囲内であったが、Day 31にALTがULNの3倍超、総ビリルビンがULNの1.5倍超及びアルカリホスファターゼがULNを超えたため、治験薬の投与を中止した。Day 38の最終評価でもALT及び総ビリルビンは高値を維持（ALTがULNの5倍超、総ビリルビンがULNの2倍超）、アルカリホスファターゼはULNを超えたままであった。

肝機能値異常が認められた被験者のうち、DB期間にリルザブルチニブ群の1名に認められた肝酵素上昇の事象がSAEとみなされた（上述したリルザブルチニブ群の1名）。

ALTがULNの3倍超であったリルザブルチニブ群の4名のうち全員がベースライン時のPCSAの状態に回復した（3名は治験薬の最終投与前、1名は治験薬の最終投与後）。ALTがULNの10倍超であったリルザブルチニブ群の被験者は、治験薬の最終投与後にベースライン時のPCSAの状態に回復した。

非盲検及び長期継続投与期間

2024年10月15日のデータカットオフ日時点で、ALTがULNの3倍超のAESIが1名（0.6%）に認められた（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Table 19]）。当該被験者では、ALTがULNの3倍超のAESIがDB期のリルザブルチニブ投与中に発現し、OL期間にも発現した。これはe-DISHプロット（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.8 [16.2.8.2.11]及び[16.2.8.3.3]）で示した。また、LTE期間に肝機能検査でPCSAは認められなかった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.8 [16.2.8.2.12]）。

4.2.2.2 PRN1008-010 試験パートA

肝機能パラメータについては、アルブミン、アルカリホスファターゼ、直接ビリルビン、総ビリルビン又は間接ビリルビンについて、臨床的に意義のある異常への変化は認められなかった。主要投与期間における臨床的に意義のある異常への変化が認められた肝機能パラメータを以下に示した（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Section 5.2.3.2]）。

- ALTについては、主要投与期間に1名がベースラインで正常又は異常／臨床的に意義のない（NCS）から臨床的に意義のある異常（最高値）へと移行した。
- ASTについては、主要投与期間に1名がベースラインで正常又は異常／NCSから臨床的に意義のある異常（最高値）へと移行した。
- 総蛋白については、主要投与期間に1名がベースラインで正常又は異常／NCSから臨床的に意義のある異常（最低値）へと移行した。

主要投与期間における肝機能パラメータの個々の臨床的に意義のある異常は、以下のとおり報告された（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Section 5.2.3.2]）。

- 1名の被験者（開始時の用法・用量は400 mg BID）は、サイクル4のDay 1にALTの臨床的に意義のある異常が認められ（高値［104 U/L；基準範囲 6～45 U/L］）、サイクル6（Day 1［70 U/L］及びDay 15［59 U/L］）、並びにDay 197の最終来院（50 U/L）にもALT高値の異常／NCSが認められた。また当該被験者は、サイクル4のDay 1でASTの臨床的に意義のある異常が認められ（高値［81 U/L；基準範囲 6～35 U/L］）、サイクル6のDay 15でもAST高値の異常／NCSが認められた（47 U/L）。当該被験者は併用薬としてTPO-RAを単独で使用していた。
- 1名の被験者（開始時の用法・用量は400 mg BID）は、サイクル2のDay 1に総蛋白（g/L）の臨床的に意義のある異常が認められた（低値［18 g/L；基準範囲 60～80 g/L］）。当該被験者にその他の総蛋白の異常は認められなかった。

腎機能（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.2.8 [16.2.8.5.5]）、ミネラル及び電解質（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.2.8 [16.2.8.5.6]）並びに代謝機能パラメータ（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.2.8 [16.2.8.3.14]）についての血液生化学パラメータは臨床的に意義のある異常への変動は認められなかった。

血液生化学の薬物性肝障害パラメータについて、臨床的に意義のある異常への変動は以下のとおりであった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.2.8 [16.2.8.3.16]）。

- ALTについては、主要投与期間に1名がベースラインで正常又は異常／NCSから臨床的に意義のある異常（最高値）に変動した。
- ASTについては、主要投与期間に1名がベースラインで正常又は異常／NCSから臨床的に意義のある異常（最高値）に変動した。

4.2.2.3　PRN1008-010 試験パートB

主要投与期間に臨床的に意義のあるULNの3倍超の肝機能パラメータは認められなかった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Section 5.2.3.2.1]）。

ALT又はAST増加のTEAEが認められた被験者のうち、主要投与期間にCS又はTPO-RAを併用していた被験者はいなかった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.18]）。

4.2.2.4 併合安全性解析対象集団（PRN1008-018 試験並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B）

4.2.2.4.1 肝機能パラメータ

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

ITP placebo-controlled pool における肝機能パラメータは、PRN1008-018 試験のデータとして 4.2.2.1 項に記載した。

ITP rilzabrutinib pool

ITP rilzabrutinib pool における肝機能パラメータは 3.1.5.2.1.4 項に記載した。

4.2.2.4.2 臨床的に意義のある可能性のある肝機能検査値異常

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

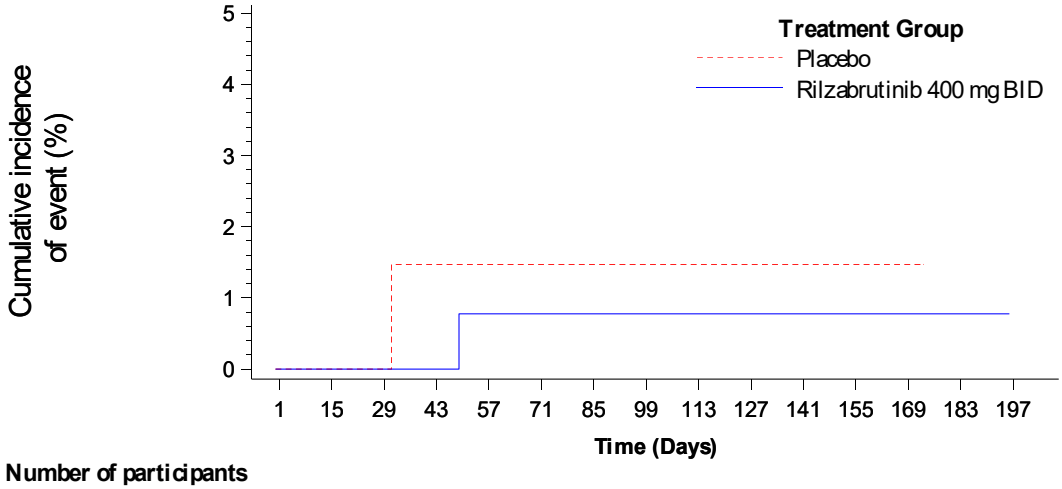
リルザブルチニブ群では、DB 期間に Grade 3 以上の ALT 高値は 1 名（0.8%）に認められた。Grade 4 以上の ALT 高値は認められなかった。ALT がベースラインで正常／欠測から Grade 3 以上の高値に移行したのは 1 名（0.8%）であった。Grade 3 以上の AST 高値又は正常／欠測から Grade 3 以上の AST 高値への移行は認められなかった。DB 期間にアルカリホスファターゼ高値は 1 名（0.8%）、アルカリホスファターゼが正常／欠測から高値へと移行したのは 1 名（0.8%）及び総ビリルビンが Grade 2 以上の高値は 1 名（0.8%）であった。また、DB 期間に ALT 及び総ビリルビンの両方が高値は 1 名（0.8%）及び正常／欠測から高値へと移行したのは 1 名（0.8%）であった（表 40）。

プラセボ群では、DB 期間に Grade 3 以上の ALT 高値又は AST 高値は認められなかった。DB 期間にアルカリホスファターゼ高値は 1 名（1.5%）及びアルカリホスファターゼが正常／欠測から高値へと移行したのは 1 名（1.5%）であった。総ビリルビンが Grade 2 以上の高値は 1 名（1.5%）であった。また、DB 期間に ALT 及び総ビリルビンの両方が高値は 1 名（1.5%）であった（表 40）。

リルザブルチニブ群では、プラセボ群と比較して、ALT 又は AST 値が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超に最初に上昇する時期が遅かった（図 12、Kaplan-Meier プロット）。

e-DISH プロットについては、3.1.5.2.1.1 項及び 3.1.5.2.1.3 項に記載した。

図 12 - Kaplan-Meier plot of time to onset of the initial ALT or AST elevation (>3× ULN) and total bilirubin elevation (>2× ULN) during the treatment-emergent period in ITP placebo-controlled pool in Study PRN1008-018 - Adult safety population



Number of participants

Placebo	69	69	68	67	67	67	32	11	11	10	10	10	5	0
Rilzabrutinib 400 mg BID	133	133	133	131	128	125	87	66	65	64	63	63	21	2	0

Abbreviations: AST = aspartate aminotransferase, ALT = alanine aminotransferase; BID = twice daily; ITP = immune thrombocytopenia; ULN = upper limit of normal.

ITP placebo-controlled pool (iSAF1) includes Phase 3 PRN1008-018 during the double-blind treatment period.

Reoccurence of events will not be counted.

Participants who have not achieved ALT or AST elevation (>3× ULN) and total bilirubin elevation (>2× ULN) will be censored at the last assessment during the double-blind treatment-emergent period.

PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/ITP ISS 2024/REPORT/PGM/lab km liv saf1 s f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_km_liv_saf1_s_f_i.rtf (18JUN2024 9:31)

ITP rilzabrutinib pool

2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日での肝機能パラメータの PCSA が認められた被験者数（%）を表 40 に示す。2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日での結果は Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 5 [5.2.4]に示した。

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool では、治験期間において、Grade 3 以上の ALT 高値は 2 名（0.7%）に認められた。ALT がベースラインで正常／欠測から Grade 3 以上の高値への移行は 2 名（0.7%）であった。治験期間において、Grade 3 以上の AST 高値は 1 名（0.4%）、Grade 2 以上の AST 高値は 2 名（0.7%）及び正常／欠測から Grade 3 以上の AST 高値へ移行したのは 1 名（0.4%）であった。一方、アルカリホスファターゼ高値は 6 名（2.2%）であり、アルカリホスファターゼが正常／欠測から高値への移行したのは 5 名（1.8%）であった。総ビリルビン値が Grade 2 以上の高値は 4 名（1.4%）であった。さらに、治験期間において、ALT 及び総ビリルビンの両方で高値であったのは 2 名（0.7%）及び正常／欠測のベースラインから高値へと移行したのは 2 名（0.7%）であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 5, 5.2.4）。

2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日時点の併合安全性解析対象集団における ALT 又は AST が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超の発現時期を図 13 に示した。2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点では、ITP rilzabrutinib pool における ALT 又は AST が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超の累積発現割合は、治験薬投与下の全期間を通じて低かった（1%以下）（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 5 [5.3.1]）。

e-DISH プロットについては、Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 5 [5.3.2]に記載した。

表 40 - Serum Chemistry: Liver function - Number of participants with abnormality (PCSA) during the treatment-emergent period - Adult safety population

Laboratory parameter Baseline, PCSA criteria n/N1 (%)	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
Alanine Aminotransferase (ALT)			
Total[c]			
High, at least grade 1	1/68 (1.5)	4/131 (3.1)	7/279 (2.5)
High, at least grade 2	1/68 (1.5)	1/131 (0.8)	4/279 (1.4)
High, at least grade 3	0/68	1/131 (0.8)	2/279 (0.7)
High, at least grade 4	0/68	0/131	0/279
Normal/Missing			
High, at least grade 1	1/68 (1.5)	4/131 (3.1)	7/279 (2.5)
High, at least grade 2	1/68 (1.5)	1/131 (0.8)	4/279 (1.4)
High, at least grade 3	0/68	1/131 (0.8)	2/279 (0.7)
High, at least grade 4	0/68	0/131	0/279
Aspartate Aminotransferase (AST)			
Total[c]			
High, at least grade 1	1/68 (1.5)	1/131 (0.8)	2/276 (0.7)
High, at least grade 2	0/68	1/131 (0.8)	2/276 (0.7)
High, at least grade 3	0/68	0/131	1/276 (0.4)
High, at least grade 4	0/68	0/131	0/276
Normal/Missing			
High, at least grade 1	1/68 (1.5)	1/131 (0.8)	2/276 (0.7)
High, at least grade 2	0/68	1/131 (0.8)	2/276 (0.7)
High, at least grade 3	0/68	0/131	1/276 (0.4)
High, at least grade 4	0/68	0/131	0/276
Alkaline Phosphatase			
Total[c]			
High	1/68 (1.5)	1/131 (0.8)	6/279 (2.2)
Normal/Missing			
High	1/68 (1.5)	1/131 (0.8)	5/278 (1.8)
Total Bilirubin			
Total[c]			
High, at least grade 1	3/68 (4.4)	2/131 (1.5)	6/279 (2.2)
High, at least grade 2	1/68 (1.5)	1/131 (0.8)	4/279 (1.4)
Normal/Missing			
High, at least grade 1	3/68 (4.4)	2/130 (1.5)	5/277 (1.8)
High, at least grade 2	1/68 (1.5)	1/130 (0.8)	3/277 (1.1)
High, grade 1 only			
High, at least grade 2	0/0	0/1	1/2 (50.0)
Alanine aminotransferase (ALT) and total bilirubin[d]			
Total[c]			
High	1/68 (1.5)	1/131 (0.8)	2/279 (0.7)

Laboratory parameter Baseline, PCSA criteria n/N1 (%)	ITP placebo-controlled pool[a] Placebo (N=69)	 Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	ITP rilzabrutinib pool[b] Rilzabrutinib any dose (N=284)
Normal/Missing			
High	1/68 (1.5)	1/131 (0.8)	2/279 (0.7)

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BID = twice daily; DB = double-blind; ITP = immune thrombocytopenia; LTE = long term extension; OL = open-label; PCSA = potentially clinically significant abnormality; .

[a]ITP placebo-controlled pool (iSAF1) includes Phase 3 PRN1008-018 during the double-blind treatment period.

[b]ITP Rilzabrutinib pool (iSAF2) includes Phase 1/2 PRN1008-010 and Phase 3 PRN1008-018 during the entire treatment period (Main/DB, OL, LTE, if applicable, cumulatively).

[c]Regardless of baseline status.

[d]Counted within the same treatment period, regardless the interval between measurements.

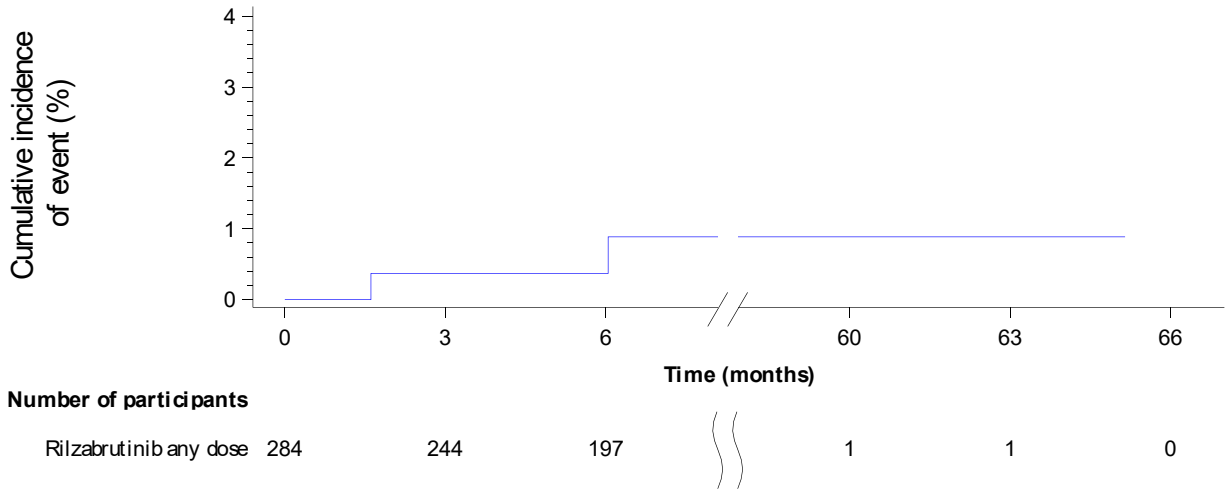
The number (n) represents the subset of the total number of participants who met the criterion in question at least once during the specified treatment emergent period.

The denominator (/N1) for each parameter within the study intervention group is the number of participants for the study intervention group who had that parameter assessed post-baseline during the specified treatment-emergent period by baseline PCSA status.

Only the worst case during the specified treatment emergent period for each participant with worsening from baseline is presented. If there is no participant with worsening in a baseline category, the row is not presented.

PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/ITP_ISS_2024/REPORT/PGM/lab_pcsa_shift_s_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_pcsa_shift_s_i_t_liv_i.rtf (18JUN2024 9:31)

図 13 - Kaplan-Meier plot of time to onset of the initial ALT or AST elevation (>3× ULN) and total bilirubin elevation (>2× ULN) during the treatment-emergent period in ITP rilzabrutinib pool - Adult safety population



Abbreviatioins: AST = aspartate aminotransferase; ALT = alanine aminotransferase; DB = double-blind; LTE = long term extension; OL = open-label; ULN = upper limit or normal.

ITP Rilzabrutinib pool (iSAF2) includes Phase 1/2 PRN1008-010 and Phase 3 PRN1008-018 during the entire treatment period (Main/DB, OL, LTE, if applicable, cumulatively).

Reoccurence of events will not be counted.

Participants who have not achieved ALT or AST elevation (>3× ULN) and total bilirubin elevation (>2× ULN) will be censored at the last assessment during the treatment-emergent period.

PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/ITP_ISS_2024/REPORT/PGM/lab_km_liv_saf2_s_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_km_liv_saf2_s_f_i.rtf (18JUN2024 9:31)

4.2.2.4.2.1 基準範囲外の肝機能パラメータ値

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

リルザブルチニブ群では、DB 期間に直接ビリルビンが LLN 未満は 2 名（1.5%）及び ULN 超は 7 名（5.3%）であった。直接ビリルビンがベースラインで正常／欠測から LLN 未満へと移行したのは 2 名（1.6%）及び ULN 超へと移行したのは 5 名（3.9%）であった。直接ビリルビンにその他の変化は認められなかった。DB 期間に間接ビリルビンが LLN 未満は 1 名（0.8%）及び ULN 超は 5 名（3.8%）であった。正常／欠測から LLN 未満へと移行したのは 1 名（0.8%）及び ULN 超へと移行したのは 4 名（3.2%）であった。間接ビリルビンにその他の変化は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 6 [6.2.5]）。

プラセボ群では、DB 期間に直接ビリルビンが LLN 未満は認められず、ULN 超は 5 名（7.4%）であった。直接ビリルビンがベースラインで正常／欠測から LLN 未満への移行は認められず、ULN 超に移行したのは 5 名（7.4%）であった。直接ビリルビンにその他の変化は認められなかった。DB 期間に間接ビリルビンが LLN 未満は認められず、ULN 超は 5 名（7.4%）であった。正常／欠測から LLN

未満への移行は認められず、ULN 超に移行したのは 4 名（6.0%）であった。間接ビリルビンにその他の変化は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 6 [6.2.5]）。

ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool では、治験期間において、直接ビリルビンが LLN 未満は 2 名（0.7%）、及び ULN 超は 32 名（11.8%）であった。直接ビリルビンがベースラインで正常／欠測から LLN 未満へと移行したのは 2 名（0.8%）及び ULN 超へと移行したのは 24 名（9.1%）であった。直接ビリルビンにその他の変化は認められなかった。治験期間において、間接ビリルビンが LLN 未満は 4 名（1.7%）及び ULN 超は 16 名（6.7%）であった。正常／欠測から LLN 未満へと移行したのは 3 名（1.3%）及び ULN 超へと移行したのは 14 名（6.1%）であった。間接ビリルビンにその他の変化は認められなかった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 5 [5.2.5]）。

4.2.2.4.2.2 最も上昇が認められた肝機能検査値のベースライン時 PCSA への回復

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

リルザブルチニブ群では、ALT が ULN の 3 倍超が認められ、治験薬の最終投与前にベースライン時の PCSA の状態に回復は 3 名（75%）及び治験薬の最終投与後にベースライン時の PCSA の状態に回復は 1 名（25.0%）であった。ALT が ULN の 5 倍超が認められ、治験薬の最終投与後にベースラインの状態に回復は 1 名（100%）、及び ALT が ULN の 10 倍超が認められ、治験薬の最終投与後にベースライン時の PCSA の状態に回復は 1 名（100%）であった。ALT が ULN の 20 倍超は認められなかった。全ての ALT の PCSA はベースライン時の PCSA の状態に回復した。AST が ULN の 3 倍超が認められ、治験薬の最終投与後にベースライン時の PCSA の状態に回復は 1 名、AST が ULN の 5 倍超が認められ、治験薬の最終投与後にベースラインの PCSA の状態に回復は 1 名（100%）であった。AST が ULN の 10 倍超又は ULN の 20 倍超は認められなかった。アルカリホスファターゼが ULN の 1.5 倍超が認められ、ベースライン時の PCSA の状態に未回復は 1 名（100%）であった。総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超が認められ、治験薬の最終投与前にベースライン時の PCSA の状態に回復は 1 名（50%）、及びベースライン時の PCSA の状態に未回復は 1 名（50%）であった。総ビリルビンが ULN の 2 倍超が認められ、ベースライン時の PCSA の状態に未回復は 1 名（100%）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 6 [6.3.5]）。

プラセボ群では、ALT が ULN の 3 倍超が認められ、ベースライン時の PCSA の状態に未回復は 1 名（100%）であった。ALT が ULN の 5 倍超が認められ、ベースラインの状態に未回復は 1 名（100%）であった。ALT が ULN の 10 倍超又は ULN の 20 倍超は認められなかった。AST が ULN の 3 倍超が認められ、ベースライン時の PCSA の状態に未回復は 1 名（100%）であった。AST が ULN の 5 倍超、ULN の 10 倍超又は ULN の 20 倍超は認められなかった。アルカリホスファターゼが ULN の 1.5 倍超が認められ、ベースライン時の PCSA の状態に未回復は 1 名（100%）であった。総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超が認められ、治験薬の最終投与前にベースライン時の PCSA の状態に回復は 1 名（33.3%）

及びベースライン時の PCSA の状態に未回復は 2 名（66.7%）であった。総ビリルビン値が ULN の 2 倍超が認められ、ベースライン時の PCSA の状態に未回復は 1 名（100%）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 6 [6.3.5]）。

ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool では、ALT が ULN の 3 倍超が認められ、治験薬の最終投与前にベースライン時の PCSA の状態に回復は 7 名（87.5%）であり、治験薬最終投与後にベースライン時の PCSA の状態に回復は 1 名（12.5%）であった。ALT が ULN の 5 倍超が認められ治験薬の最終投与前にベースラインの PCSA に回復は 4 名（80.0%）、及び治験薬の最終投与後にベースライン時の PCSA の状態に回復は 1 名（20.0%）であった。ALT が ULN の 10 倍超が認められ、治験薬の最終投与前にベースライン時の PCSA の状態に回復は 1 名（50.0%）、及び治験薬の最終投与後にベースライン時の PCSA の状態に回復は 1 名（50.0%）であった。ALT が ULN の 20 倍超は認められなかった。全ての ALT の PCSA はベースライン時の PCSA の状態に回復した。AST が ULN の 3 倍超が認められ、治験薬の最終投与前にベースライン時の PCSA の状態に回復は 2 名（66.7%）、及び治験薬の最終投与後にベースライン時の PCSA の状態に回復は 1 名（33.3%）であった。AST が ULN の 5 倍超が認められ、治験薬の最終投与前にベースライン時の PCSA の状態に回復は 1 名（50.0%）、及び治験薬の最終投与後にベースライン時の PCSA の状態に回復は 1 名（50.0%）であった。AST が ULN の 10 倍超の数値が認められ、治験薬の最終投与前にベースライン時の PCSA の状態に回復は 1 名（100%）であった。AST が ULN の 20 倍超は認められなかった。アルカリホスファターゼが ULN の 1.5 倍超が認められ、治験薬の最終投与前にベースライン時の PCSA の状態に回復は 4 名（80.0%）、及びベースライン時の PCSA の状態に未回復は 1 名（20.0%）であった。総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超が認められ、治験薬の最終投与前にベースライン時の PCSA の状態に回復は 3 名（50.0%）、治験薬の最終投与後にベースライン時の PCSA の状態に回復は 1 名（16.7%）、及びベースライン時の PCSA の状態に未回復は 2 名（33.3%）であった。総ビリルビン値が ULN の 2 倍超が認められ、治験薬の最終投与前にベースライン時の PCSA の状態に回復は 1 名（33.3%）、及びベースライン時の PCSA の状態に未回復は 2 名（66.7%）であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 5 [5.3.3]）。

4.2.3 電解質パラメータ

4.2.3.1 電解質パラメータ及び臨床的に意義のある可能性のある異常

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

PCSA に該当した電解質パラメータは、ナトリウム、カリウム及びクロールであった。治験期間を通して電解質パラメータの平均値に臨床的に意味のある経時的変化は観察されなかった。

リルザブルチニブ群では、DB 期間にナトリウム低値は 1 名（0.8%）であった。ナトリウムがベースラインで正常／欠測から低値へと移行したのは 1 名（0.8%）であった。DB 期間にカリウム高値は 5 名

（3.9%）であり、正常／欠測から高値へと移行したのは 5 名（3.9%）であった。クロールに関する PCSA は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 6 [6.2.9]）。

プラセボ群では、DB 期間にナトリウム低値は 1 名（1.5%）であり、正常／欠測から低値へと移行したのは 1 名（1.5%）であった。DB 期間にカリウム高値は 1 名（1.5%）であり、ベースラインで正常／欠測から高値へと移行したのは 1 名（1.5%）であった。クロールに関する PCSA は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 6, 6.2.9）。

DB 期間において電解質パラメータの基準範囲外は、無機リンで認められた。

リルザブルチニブ群では、DB 期間に無機リンが LLN 未満は 10 名（7.6%）及び ULN 超は 5 名（3.8%）であった。無機リンがベースラインで正常／欠測から LLN 未満へと移行したのは 10 名（8.0%）、及び ULN 超へと移行したのは 4 名（3.2%）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 6 [6.2.10]）。

プラセボ群では、DB 期間に無機リンが LLN 未満は 6 名（8.8%）及び ULN 超は 1 名（1.5%）であった。無機リンがベースラインで正常／欠測から LLN 未満へと移行したのは 5 名（7.8%）、及び ULN 超へと移行したのは 1 名（1.6%）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 6, 6.2.10）。

ITP rilzabrutinib pool

PCSA に該当した電解質パラメータは、ナトリウム、カリウム及びクロールであった。

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool では、治験期間において、ナトリウム低値は 5 名（1.8%）であった。ナトリウムがベースラインで正常／欠測から低値へと移行したのは 5 名（1.8%）であった。治験期間において、カリウム低値は 2 名（0.7%）であり、カリウム高値は 15 名（5.4%）であった。カリウムがベースラインで正常／欠測から低値へと移行したのは 2 名（0.7%）、正常／欠測から高値へと移行したのは 15 名（5.4%）であった。また、治験期間において、クロール低値は 1 名（0.4%）及びクロール高値は 2 名（0.7%）であった。クロールがベースラインで正常／欠測から低値へと移行したのは 1 名（0.4%）、及び正常／欠測から高値へと移行したのは 2 名（0.7%）であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 5 [5.2.9]）。

ITP rilzabrutinib pool で電解質パラメータの基準範囲外は無機リンで認められた。

治験期間において、無機リンが LLN 未満は 57 名（20.6%）、ULN 超は 28 名（10.1%）であった。無機リンがベースラインで正常／欠測から LLN 未満へと移行したのは 50 名（19.3%）及び正常／欠測から ULN 超へと移行したのは 23 名（8.9%）であった。無機リンが LLN 未満から ULN 超へと移行したのは 1 名（8.3%）であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 5 [5.2.10]）。

4.2.4 腎機能パラメータ

4.2.4.1 腎機能パラメータ及び臨床的に意義のある可能性のある異常

併合安全性解析対象集団について、DB 期間に腎機能パラメータ値が基準範囲外となった被験者数（%）をベースライン時の PCSA の状態に基づき表 41 に示す。

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

治験期間を通して腎機能パラメータの平均値に臨床的に意味のある経時的変化は観察されなかった。リルザブルチニブ群では、クレアチニン値が高値の PCSA は認められなかった。DB 期間にクレアチニンがベースラインから Grade 1 以上の上昇は 10 名（7.6%）、及びクレアチニンがベースラインから Grade 2 以上の上昇は認められなかった。尿素窒素が高値の PCSA は認められなかった。

プラセボ群では、クレアチニン値が高値の PCSA は認められなかった。DB 期間にクレアチニンがベースラインから Grade 1 以上の上昇は 1 名（1.5%）及びクレアチニンがベースラインから Grade 2 以上の上昇は認められなかった。尿素窒素が高値の PCSA は認められなかった。

ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool では、治験期間にクレアチニン値が高値の PCSA が 2 名（0.7%）に認められた。治験期間において、クレアチニンがベースラインから Grade 1 以上の上昇は 38 名（13.6%）、及びクレアチニンがベースラインから Grade 2 以上の上昇は 3 名（1.1%）であった。尿素窒素が高値の PCSA は認められなかった。（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 5 [5.2.6]）。

表 41 - Serum chemistry: Renal function - Number of participants with abnormality (PCSA) during the treatment-emergent period according to baseline PCSA status - Adult safety population

Laboratory parameter Baseline, PCSA criteria n/N1 (%)	ITP placebo-controlled pool[a] Placebo (N=69)	ITP placebo-controlled pool[a] Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	ITP rilzabrutinib pool[b] Rilzabrutinib any dose (N=284)
Creatinine			
Total[c]			
High	0/68	0/131	1/279 (0.4)
Increase from baseline, at least grade 1	1/68 (1.5)	10/131 (7.6)	32/279 (11.5)
Increase from baseline, at least grade 2	0/68	0/131	2/279 (0.7)
Normal/Missing			
High	0/68	0/131	1/279 (0.4)
Increase from baseline, at least grade 1	1/68 (1.5)	10/131 (7.6)	32/279 (11.5)
Increase from baseline, at least grade 2	0/68	0/131	2/279 (0.7)
Urea Nitrogen			
Total[c]			
High	0/68	0/131	0/220

Abbreviations: BID = twice daily; DB = double-blind; ITP = immune thrombocytopenia; LTE = long-term extension; OL = open-label; PCSA = potentially clinically significant abnormality.

a ITP placebo-controlled pool (iSAF1) includes Phase 3 PRN1008-018 during the double-blind treatment period.

b ITP Rilzabrutinib pool (iSAF2) includes Phase 1/2 PRN1008-010 and Phase 3 PRN1008-018 during the entire treatment period (Main/DB, OL, LTE, if applicable, cumulatively).

c Regardless of baseline status.

The number (n) represents the subset of the total number of participants who met the criterion in question at least once during the specified treatment-emergent period.

The denominator (/N1) for each parameter within the study intervention group is the number of participants for the study intervention group who had that parameter assessed post-baseline during the specified treatment-emergent period by baseline PCSA status.

For PCSA including condition based only on change from baseline, the denominator is restricted to participants having a baseline and at least one post-baseline value during the specified treatment-emergent period.

Only the worst case during the specified treatment-emergent period for each participant with worsening from baseline is presented. If there is no participant with worsening in a baseline category, the row is not presented.

PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/ITP_ISS_2024/REPORT/PGM/lab_pcsa_shift_s_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_pcsa_shift_s_i_t_ren_i.rtf (18JUN2024 9:31)

5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

5.1　バイタルサイン

バイタルサインには脈拍数、収縮期及び拡張期血圧、並びに体重が含まれた。バイタルサインに関する PCSA 基準は、Module 5.3.5.3 ISS SAP [Section 6.7]に記載した。

5.1.1　被験者

5.1.1.1　免疫性血小板減少症患者を対象とした試験

5.1.1.1.1　PRN1008-018 試験

2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日時点で、バイタルサイン及び体重について、DB 期間ではいずれの投与群においても臨床的に意味のある経時的変化は認められず、OL 期間又は LTE 期間でも臨床的に意味のある経時的変化は認められなかった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Section 5.2.4.1]）。

リルザブルチニブ群では、収縮期血圧が低値かつベースラインからの低下が 2 名（1.5%）に、収縮期血圧が高値かつベースラインからの上昇が 4 名（3.0%）に認められた。拡張期血圧が高値かつベースラインからの上昇が 1 名（0.8%）に認められた。脈拍数が高値かつベースラインより増加が 1 名（0.8%）に認められた。体重がベースラインからの減少が 16 名（12.1%）に、体重がベースラインから増加が 16 名（12.1%）に認められた（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 [5.1.1]）。

プラセボ群では、収縮期血圧が低値かつベースラインからの低下が 2 名（2.9%）に、収縮期血圧が高値かつベースラインからの上昇が 2 名（2.9%）に認められた。拡張期血圧が高値及びベースラインからの上昇又は脈拍数が高値かつベースラインより増加は認められなかった。体重がベースラインからの減少が 4 名（5.9%）に、体重がベースラインからの増加が 9 名（13.2%）に認められた（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5, 5.1.1）。

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、OL 期間及び LTE 期間におけるバイタルサイン及び体重の来院期間にわたる記述統計量を Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 Other Safety [16.2.7.1.2]及び[16.2.7.1.3]に示した。OL 期間及び LTE 期間において、バイタルサイン及び体重について臨床的に意味のある経時的変化は認められなかった。

OL 期間に収縮期血圧が高値かつベースラインからの上昇は 180 名中 6 名（3.3%）に認められた。ベースラインからの体重減少の PCSA は 47 名（26.1%）に認められた。ベースラインからの体重増加の PCSA は 37 名（20.6%）に認められた（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 Other Safety [16.2.7.1.1]）。

5.1.1.1.2 PRN1008-010 試験パート A

主要投与期間において、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数に多少の変動が認められた（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Section 5.2.4.1]）。

5.1.1.1.3 PRN1008-010 試験パート B

治験期間において、バイタルサイン及び体重に臨床的に意味のある経時的変化は認められなかった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Section 5.2.4.1.1]）。

収縮期血圧が高値かつベースラインからの上昇が 3 名（12.5%）に、低値かつベースラインからの低下が 2 名（8.3%）に認められた。拡張期血圧の測定値で PCSA が認められたのは 1 件のみであり、低値かつベースラインからの低下の 1 名（4.2%）であった。ベースラインからの体重減少の PCSA が 4 名（16.7%）に、ベースラインからの体重増加の PCSA が 2 名（8.3%）に認められた。脈拍に関する PCSA は認められなかった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Section 5.2.4.1.2]）。

脈拍は、臨床的に意義のある可能性のある異常が 90 bpm 超の 5 名（20.0%）及び 50 bpm 未満の 3 名（12.0%）に認められた。Fridericia 補正 QT 間隔（QTcF）が 450 msec 超は 2 名（8.0%）であり、そのうち 1 名は Day 85 及び Day 141 に認められ、32 歳の男性の 1 名は Day 141 に認められた。この値は一過性のものであり、両者とも次の評価では基準範囲に戻った。QTcF 間隔がベースラインからの 30～60 msec 延長が 3 名（12.0%）に認められた。このうち 2 名については、この値は一過性のものであり、次の評価では基準範囲に戻り、もう 1 名については PCSA に合致する値が認められたのは試験終了時であった。その他の PCSA パラメータで 2 名以上に認められたものはなかった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Section 5.2.4.2.2]）。

5.1.1.1.4 併合安全性解析対象集団（PRN1008-018 試験並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B）

ITP placebo-controlled pool におけるバイタルサインは、PRN1008-018 試験のデータとして 5.1.1.1.1 項に記載した。バイタルサインは収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体重を評価した。血圧、脈拍数及び体重について臨床的に意味のある経時的変化はみられなかった（5.1.2 項）。

5.1.2 臨床的に意義のある可能性のある異常

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

ITP placebo-controlled pool におけるバイタルサインの PCSA は、PRN1008-018 試験のデータとして 5.1.1.1.1 項に記載した。

ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool では、収縮期血圧が低値かつベースラインからの低下が 9 名（3.2%）に、高値かつベースラインからの上昇が 18 名（6.4%）に認められた。拡張期血圧が低値かつベースラインからの低下が 2 名（0.7%）に、高値かつベースラインか

らの上昇が 5 名（1.8%）に認められた。脈拍数が高値かつベースラインより増加が 1 名（0.4%）に認められた。体重がベースラインからの減少が 73 名（26.2%）に、ベースラインからの増加が 58 名（20.8%）に認められた（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 4 [4.1.1]）。

5.2 血圧及び起立時の変化

収縮期及び拡張期血圧並びに脈拍数については、5.1 項のバイタルサインで評価した。起立時の変化は評価しなかった。

5.3 心電図

心電図パラメータには、心拍数、PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、心拍数で補正した QT 間隔（QTc［QTcF］）及び RR 間隔が含まれた。心電図は各試験において以下に記載したとおり実施した。心電図に関する PCSA 基準は Module 5.3.5.3 ISS SAP [Section 6.7]に記載した。

5.3.1 被験者

5.3.1.1 PRN1008-018 試験

2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日時点で、PRN1008-018 試験では、DB 期間のスクリーニング時及び Week 1、OL 期間の Week 25 及び Week 53 の 1 日目及び LTE 期間の最終投与後 4 週に心電図を実施した。OL 期間から LTE 期間に移行した被験者については、OL 期間の Week 53 の心電図を LTE 期間の最初の来院である Week 53 の心電図として使用した（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.1.1 [Table 1]、[Table 2]及び[Table 3]）。

DB 期間のいずれの投与群でも心電図に関して臨床的に意味のある経時的変化は認められず、OL 期間及び LTE 期間でも臨床的に意味のある経時的変化は認められなかった。これは 3.1.5.4.3.1 項に前述のとおりである。

リルザブルチニブ群では、最も多く認められた心拍数に関する PCSA は 90 bpm 超であった（10 名［8.3%］）。心拍数が 100 bpm 超かつベースラインより 20 msec 以上増加が 1 名（0.8%）に認められた。心拍数が 120 bpm 超は認められなかった。PR 間隔が 200 msec 超は 8 名（6.8%）、QRS 幅が 110 msec 超は 7 名（5.8%）及び QT 間隔が 500 msec 超は 2 名（1.7%）であった。QTcF 間隔が 450 msec 超は 8 名（7.0%）であり、500 msec 超は 2 名（1.7%）であった。QTcF 間隔がベースラインから 30～60 msec 延長は 10 名（8.7%）、ベースラインから 60 msec 超の延長は 2 名（1.7%）であった（表 42）。

プラセボ群では、心拍数 90 bpm 超の PCSA が 1 名（1.8%）に認められた。心拍数が 100 bpm 超は認められなかった。PR 間隔が 200 msec 超は 2 名（3.6%）及び 220 msec 超は 2 名（3.6%）であった。QRS 幅が 110 msec 超は 3 名（5.5%）であり、このうちベースラインから 25%以上増大が 1 名（1.8%）、QRS 幅が 120 msec 超かつベースラインより 25%以上増大が 1 名（1.8%）であった。QT 間隔が 500 msec 超及び QTcF 間隔が 450 msec 超は認められなかった。QTcF 間隔が 30～60 msec 延長は 5 名（9.3%）であり、QTcF 間隔がベースラインから 60 msec 超延長は認められなかった（表 42）。なお、関連する

TEAE については、プラセボ群は 1 名に失神が認められたが、リルザブルチニブ群では認められなかった。トルサード　ド　ポアント、突然死、心室性頻脈、心室細動、心室粗動又は痙攣発作は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.6.24]）。

リルザブルチニブ群では、心電図が正常／評価不能／欠測のベースラインカテゴリから臨床的に意義のある異常へと移行し、不整脈及び心筋損傷の AE が 1 名（1.1%）に認められた。臨床的に意義のない異常から臨床的に意義のある異常への移行、又は臨床的に意義のある異常から 臨床的に意義のある異常へ移行は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 [5.2.2]）。

プラセボ群では、臨床的に意義のある心電図異常は認められず、心電図が正常／評価不能／欠測、臨床的に意義のない異常又は臨床的に意義のある心電図異常から臨床的に意義のある異常への移行も認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5, 5.2.2）。

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、OL 期間において心電図の PCSA の発現割合は低く、DB 期間と同様であった。発現割合が 5%以上の心電図の PCSA は、心拍数 90 bpm 超（175 名中 17 名［9.7%］）、PR 間隔 200 msec 超（175 名中 12 名［6.9%］）、QRS 間隔 110 msec 超（175 名中 14 名［8.0%］）、QTcF 間隔 450 msec 超（172 名中 16 名［9.3%］）及び QTcF 間隔がベースラインから 30～60 msec 延長（171 名中 22 名［12.9%］）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 Other Safety data [16.2.7.2.1]）。

5.3.1.2　PRN1008-010 試験パート A

PRN1008-010 試験パート A の主要投与期間中において、スクリーニング時及び治験終了時（Day 197／最終投与後 4 週）に 12 誘導単回心電図を実施し、各サイクルの Day 1 に 12 誘導 3 連続心電図を実施した（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Appendix 16.1.1]）。

パート A の主要投与期間において、ベースラインから治験期間中の最悪な結果時点までにおける心電図の臨床的に意義のある異常な変化は認められなかった。

5.3.1.3　PRN1008-010 試験パート B

PRN1008-010 試験パート B の主要投与期間においてスクリーニング時、各サイクルの 1 日目及び試験終了時（Day 197／最終投与後 4 週）に 12 誘導単回心電図を実施した（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B [Appendix 16.1.1]）。

QTcF 間隔 450 msec 超が 25 名中 2 名（8.0%）に認められた。1 名は Day 85 及び Day 141 に、もう 1 名は Day 141 に認められた（QTc は 451 msec であった）。両被験者ともこの値は一過性のものであり、次の評価では基準範囲に戻り、心臓に関連する TEAE は認められなかった。

QTcF 間隔がベースラインからの 30～60 msec 延長が 25 名中 3 名（12.0%）に認められた。2 名のこれらの値は一過性のものであり、次の評価では検査値は基準範囲に戻った。もう 1 名の PCSA に該当する値が認められたのは治験終了の来院時であった。

その他の PCSA パラメータで 2 名以上に認められたものはなかった。

失神（Grade 3、治験薬との因果関係が否定された）の SAE が 1 名で認められたが、回復した（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.19]）。トルサード　ド　ポアント、突然死、心室性頻脈、心室細動、心室粗動又は痙攣発作は認められなかった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.7 AE data 16.2.7.1.19）。

5.3.1.4　併合安全性解析対象集団（PRN1008-018 試験並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B）

治験薬投与期間に PCSA が認められた被験者数（%）を表 42 に示す。

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

ITP placebo-controlled pool における心電図は、PRN1008-018 試験のデータとして 5.3.1.1 項に記載した。

ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool では、最も多く認められた心拍数に関する PCSA は 90 bpm 超であった（34 名［12.4%］）。心拍数 100 bpm 超が 8 名（2.9%）に認められ、そのうち 6 名（2.2%）はベースラインから 20 bpm 以上増加した。心拍数が 120 bpm 超は認められなかった。PR 間隔が 200 msec 超は 20 名（7.3%）、QRS 幅が 110 msec 超は 28 名（10.2%）及び QT 間隔が 500 msec 超は 2 名（0.7%）であった。QTcF 間隔が 450 msec 超は 22 名（8.2%）であり、500 msec 超は 4 名（1.5%）であった。QTcF 間隔がベースラインから 30～60 msec 延長は 28 名（10.4%）、ベースラインから 60 msec 超の延長は 5 名（1.9%）であった。関連する TEAE として失神が 1 名に認められたが、トルサード　ド　ポアント、突然死、心室性頻拍、心室細動、心室粗動又は痙攣発作は認められなかった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 4 [4.2.1]）。

心血管疾患の既往歴のある被験者は数名認められた（2.3.2.4 項）。

5.3.1.4.1　治験薬投与期間に少なくとも 1 回の心電図異常が認められた被験者

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

ITP placebo-controlled pool における心電図の PCSA は、PRN1008-018 試験のデータとして 5.3.1.1 項に記載した。

ITP rilzabrutinib pool

2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日での併合安全性解析対象集団における心電図の異常の被験者数（%）を表 42 に示す。2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日での ITP rilzabrutinib pool における併合解析結果は、Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 4, 4.2.1 に示した。

2024 年 8 月 2 日データカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool では、2 名（0.7%）に臨床的に意義のある心電図異常が認められた。2 名（0.9%）で正常／測定不能／欠測のベースラインカテゴリから臨床的に意義のある異常への心電図の変化が認められた。このうち 1 名は心房細動であった

（PRN1008-010 試験パート B の LTE 期間）。ベースラインで臨床的に意義のない異常から臨床的に意義のある異常、又はベースラインで臨床的に意義のある異常から臨床的に意義のある異常への変化は認められなかった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 4 [4.2.2]）。

失神（Grade 3、治験薬との因果関係が否定された）の SAE が 1 名に認められたが、回復した（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.19]）。また、トルサード ド ポアント、突然死、心室性頻脈、心室細動、心室粗動又は痙攣発作は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.6.24]及び Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.7 AE data 16.2.7.1.19）。

表 42 - Electrocardiagram: Number of participants with abnormality (PCSA) during the treatment-emergent period - Adult safety population

ECG parameter PCSA criteria n/N1 (%)	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
Heart Rate			
< 50 beats/min	0/55	4/120 (3.3)	10/270 (3.7)
< 50 beats/min and decrease from baseline ≥ 20 beats/min	0/55	0/120	1/270 (0.4)
< 40 beats/min	0/55	0/120	0/270
< 40 beats/min and decrease from baseline ≥ 20 beats/min	0/55	0/120	0/270
< 30 beats/min	0/55	0/120	0/270
< 30 beats/min and decrease from baseline ≥ 20 beats/min	0/55	0/120	0/270
> 90 beats/min	1/55 (1.8)	10/120 (8.3)	34/270 (12.6)
> 90 beats/min and increase from baseline ≥ 20 beats/min	0/55	2/120 (1.7)	10/270 (3.7)
> 100 beats/min	0/55	1/120 (0.8)	8/270 (3.0)
> 100 beats/min and increase from baseline ≥ 20 beats/min	0/55	1/120 (0.8)	6/270 (2.2)
> 120 beats/min	0/55	0/120	0/270
> 120 beats/min and increase from baseline ≥ 20 beats/min	0/55	0/120	0/270
PR Interval			
> 200 msec	2/55 (3.6)	8/118 (6.8)	20/270 (7.4)
> 200 msec and increase from baseline ≥ 25%	0/55	1/118 (0.8)	1/270 (0.4)
> 220 msec	2/55 (3.6)	1/118 (0.8)	6/270 (2.2)
> 220 msec and increase from baseline ≥ 25%	0/55	1/118 (0.8)	1/270 (0.4)
> 240 msec	0/55	0/118	1/270 (0.4)
> 240 msec and increase from baseline ≥ 25%	0/55	0/118	0/270
QRS Duration			
> 110 msec	3/55 (5.5)	7/120 (5.8)	28/270 (10.4)
> 110 msec and increase from baseline ≥ 25%	1/55 (1.8)	0/120	3/270 (1.1)
> 120 msec	1/55 (1.8)	3/120 (2.5)	14/270 (5.2)
> 120 msec and increase from baseline ≥ 25%	1/55 (1.8)	0/120	3/270 (1.1)

ECG parameter PCSA criteria n/N1 (%)	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
QT Interval			
> 500 msec	0/55	2/120 (1.7)	2/270 (0.7)
QTcF Interval			
> 450 msec	0/54	8/115 (7.0)	22/265 (8.3)
> 480 msec	0/54	3/115 (2.6)	5/265 (1.9)
> 500 msec	0/54	2/115 (1.7)	4/265 (1.5)
Increase from baseline [30-60] msec	5/54 (9.3)	10/115 (8.7)	28/264 (10.6)
Increase from baseline > 60 msec	0/54	2/115 (1.7)	5/264 (1.9)

Abbreviations: BID = twice daily; DB = double-blind; ITP = immune thrombocytopenia; LTE = long term extension; OL = open-label; PCSA = potentially clinically significant abnormality.

a ITP placebo-controlled pool (iSAF1) includes Phase 3 PRN1008-018 during the double-blind treatment period.

b ITP Rilzabrutinib pool (iSAF2) includes Phase 1/2 PRN1008-010 and Phase 3 PRN1008-018 during the entire treatment period (Main/DB, OL, LTE, if applicable, cumulatively).

The number (n) represents the subset of the total number of participants who met the criterion in question at least once during the pecified treatment-emergent period.

The denominator (/N1) for each parameter within the study intervention group is the number of participants for the study intervention group who had that parameter assessed during the specified treatment-emergent period.

For PCSA including condition based only on change from baseline, the denominator is restricted to participants having a baseline and at least one post-baseline value during the specified treatment-emergent period.

For PCSA including two conditions one based on the value and the second one based on the change from baseline, the PCSA criteria will be restricted to threshold based only on the value for any baseline record or in case of the change from baseline is missing (due to missing baseline). The denominator is restricted to participants having at least one value during the specified treatment-emergent period.

PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/ITP_ISS_2024/REPORT/PGM/osa_ecg_pcsa_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/osa_ecg_pcsa_s_t_i.rtf (18JUN2024 9:31)

5.4 その他のパラメータ

5.4.1 Cogstate バッテリー評価

PRN1008-010 試験パート A では、ITP を有する被験者におけるベースライン及びリルザブルチニブ投与後の認知機能を評価するため、Cogstate テスト・バッテリーを実施し、リルザブルチニブによる認知機能への悪影響の有無を検討した。

その結果、全被験者においてベースライン以降のいずれの評価時点でも臨床的に重要な認知機能の低下は認められなかった。これらの解析結果から、リルザブルチニブ投与と臨床的に重要な認知機能低下に関連性がないことが示された（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A [Section 5.2.4.4]）。

6　特別な患者集団及び状況下における安全性

被験者のベースライン特性が TEAE の発現割合に及ぼす影響を、内因性及び外因性要因に基づいて評価した。

6.1　内因性及び外因性要因

ITP placebo-controlled pool 及び ITP rilzabrutinib pool において、TEAE、治験薬投与下で発現した SAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、感染症（Grade 3 以上）及び消化器系事象について、以下の内因性要因を評価した（Module 5.3.5.3 ISS SAP [Section 4.2]及び[Table 8]）。

ITP placebo-controlled pool 及び ITP rilzabrutinib pool を対象に、性別、人種、年齢グループ、併用 ITP 薬、脾臓摘出術に基づき、特定のサブグループ解析を実施した。

- 性別（男性、女性）
- 人種（白人、アジア人、その他）
- 年齢グループ 1（65 歳未満、65 歳以上）
- 年齢グループ 2（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上 85 歳未満、85 歳以上）

なお、本 Module では以下の要因を外因性要因として扱ったが、SAP（Module 5.3.5.3 ISS SAP Section 4.2）では内因性要因として定義した。

- 併用 ITP 薬（CS 単独併用、TPO-RA 単独併用、CS 及び TPO-RA の併用有り、CS 及び TPO-RA の併用無し)
- 脾臓摘出術（有り、無し）

6.1.1　内因性要因のサブグループ解析

6.1.1.1　年齢グループ 1 の年齢層別の TEAE

TEAE の発現状況を年齢グループ 1 の年齢層（65 歳未満又は 65 歳以上）別に解析した。

6.1.1.1.1　PRN1008-018 試験

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の 198 名の年齢層の内訳は、65 歳未満が 162 名、65 歳以上が 36 名であった。

65 歳未満では 144 名（88.9%）に TEAE が認められた。SOC 別で比較的多く認められた TEAE（20%以上で発現）は、「胃腸障害」（84 名［51.9%］）、「感染症および寄生虫症」（98 名［60.5%］）、「神経系障害」（44 名［27.2%］）、「筋骨格系および結合組織障害」（38 名［23.5%］）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（37 名［22.8%］）及び「皮膚および皮下組織障害」（36 名［22.2%］）であった。PT 別で比較的多く認められた（10%以上で発現）TEAE は、下痢（51 名［31.5%］）、悪

心（41 名［25.3%］）、頭痛（31 名［19.1%］）、COVID-19（30 名［18.5%］）、上咽頭炎（25 名［15.4%］）、上気道感染（23 名［14.2%］）及び関節痛（20 名［12.3%］）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.6.1]）。

65 歳以上では、32 名（88.9%）に TEAE が認められ、65 歳未満と発現割合は同じであった。SOC 別で比較的多く認められた TEAE（20%以上で発現）は、「胃腸障害」（21 名［58.3%］）、「筋骨格系および結合組織障害」（13 名［36.1%］）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（9 名［25.0%］）、「神経系障害」（8 名［22.2%］）及び「感染症および寄生虫症」（16 名［44.4%］）であった。PT 別で比較的多く認められた TEAE（10%以上で発現）は、下痢（11 名［30.6%］）、頭痛（5 名［13.9%］）、悪心（4 名［11.1%］）、咳嗽（4 名［11.1%］）、COVID-19（4 名［11.1%］）、尿路感染（5 名［13.9%］）及び四肢痛（5名［13.9%］）であった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL, Appendix 16.2.7 AE data 16.2.7.6.1）。

注目すべき点として、「感染症および寄生虫症」の発現割合は 65 歳未満では 65 歳以上より高く（65 歳未満：60.5%、65 歳以上：44.4%、以下同順）、「血液およびリンパ系障害」（16.0%、11.1%）も同様であった。「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の発現割合は 65 歳以上で高かったが（13.6%、25.0%）、主な原因は高齢者集団における咳嗽であった。

2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日時点で、プラセボ群 69 名の年齢層の内訳は、65 歳未満が 54 名、65 歳以上が 15 名であった。65 歳未満では、39 名（72.2%）に TEAE が認められた。SOC 別で最も多く認められた TEAE（20%以上で発現）は「感染症および寄生虫症」（12 名［22.2%］）であった。発現割合が 10%以上の TEAE は認められなかった（表 47）。プラセボ群では、65 歳以上の 13 名（86.7%）に TEAE が認められた。SOC 別で最も多く認められた TEAE（20%以上で発現）は「胃腸障害」（6 名［40.0%］）であった。PT 別で比較的多く認められた TEAE（10%以上で発現）は、下痢（3 名［20.0%］）及び悪心（2 名［13.3%］）であった（表 47）。

6.1.1.1.2 PRN1008-010 試験パート A

主要投与期間の TEAE について、年齢グループ 1 の年齢層（65 歳未満又は 65 歳以上）及び性別（男性又は女性）ごとにサブグループ解析を行った（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.2.7 [16.2.7.1.15]及び[16.2.7.1.17]）。

全体として、ほとんどの被験者は 65 歳未満であり（52 名）、そのうち 40 名（76.9%）に主要投与期間で 1 件以上の TEAE が発現した。TEAE が認められた被験者のほとんどは 400 mg BID 投与を受けていた。SOC 別で最も多く認められた TEAE は「胃腸障害」（全体で 28 名［53.8%］）であり、その内訳は 400 mg BID 投与で 26 名［57.8%］、300 mg BID 投与で 2 名［16.7%］、400 mg QD 投与で 2 名［28.6%］、200 mg QD 投与で 2 名［25.0%］であった。PT 別で比較的多く認められた TEAE は、400 mg BID 投与での下痢（17 名［37.8%］）及び悪心（16 名［35.6%］）であった。

65 歳以上では 8 名全員に主要投与期間で 1 件以上の TEAE が発現した。このサブグループには、300 mg BID 投与の被験者はいなかった。TEAE が認められた被験者のほとんどは 400 mg BID 投与を受けていた。SOC 別で最も多く認められた TEAE は「胃腸障害」（全体で 5 名［62.5%］）であり、400 mg BID

投与では 4 名（57.1%）、400 mg QD 投与では 1 名（100%）であり、200 mg QD 投与では TEAE は認められなかった。PT 別で比較的多く認められた TEAE は下痢及び悪心であった（各 3 名［37.5%］）。

6.1.1.1.3 PRN1008-010 試験パート B

主要投与期間の TEAE について、年齢グループ 1 の年齢層（65 歳未満又は 65 歳以上）並びに性別（男性又は女性）ごとにサブグループ解析を行った（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.16]及び[16.2.7.1.17]）。

全体として、ほとんどの被験者は 65 歳未満であり（19 名）、そのうち 15 名（78.9%）に主要投与期間で 1 件以上の TEAE が発現した。SOC 別で最も多く認められた TEAE は「胃腸障害」であり、65 歳未満で TEAE が発現した被験者は 14 名（73.7%）であった。この SOC で比較的多く認められた PT は、下痢（10 名［52.6%］）、悪心（4 名［21.1%］）及び消化不良（4 名［21.1%］）であった。

65 歳以上には 7 名全員に主要投与期間で 1 件以上の TEAE が認められた。SOC 別で最も発現割合の高い TEAE は「胃腸障害」であり、65 歳以上で TEAE が発現した被験者は 5 名（71.4%）であった。この SOC で比較的多く認められた PT は、上腹部痛（3 名［42.9%］）、下痢（2 名［28.6%］）及び悪心（2 名［28.6%］）であった。

6.1.1.1.4 併合安全性解析対象集団（PRN1008-018 試験並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B）

年齢グループ 1 の年齢層（65 歳未満又は 65 歳以上）別の TEAE の概要を表 47 に示す。

6.1.1.1.5 ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

ITP placebo-controlled pool における年齢グループ 1 の年齢層別の TEAE は、PRN1008-018 試験のデータとして 6.1.1.1.1 項に記載した。

6.1.1.1.6 ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool の 284 名の年齢層の内訳は、65 歳未満が 233 名、65 歳以上が 51 名であった。

65 歳未満では 203 名（87.1%）に TEAE が発現した。SOC 別で比較的多く認められた TEAE（20%以上で発現）は、「胃腸障害」（128 名［54.9%］）、「感染症および伝染病」（120 名［51.5%］）、「筋骨格系および結合組織障害」（62 名［26.6%］）、「神経系障害」（61 名［26.2%］）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（54 名［23.2%］）及び「皮膚および皮下組織障害」（56 名［24.0%］）であった。PT 別で比較的多く認められた TEAE（10%以上で発現）は、下痢（81 名［34.8%］）、悪心（62 名［26.6%］）、頭痛（43 名［18.5%］）、COVID-19（37 名［15.9%］）、上気道感染（34 名［14.6%］）、上咽頭炎（29 名［12.4%］）及び関節痛（25 名［10.7%］）であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.7.3]）。

65 歳以上では 47 名（92.2%）に TEAE が認められた。SOC 別で比較的多く認められた TEAE（20%以上で発現）は、「胃腸障害」（31 名［60.8%］）、「感染症および寄生虫症」（23 名［45.1%］）、「筋骨格系および結合組織障害」（19 名［37.3%］）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（12 名［23.5%］）、「神経系障害」（12 名［23.5%］）、「傷害、中毒および処置合併症」（11 名［21.6%］）及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（11 名［21.6%］）であった。PT 別で比較的多く認められた TEAE（10%以上で発現）は、下痢（17 名［33.3%］）、悪心（10 名［19.6%］）、頭痛（9 名［17.6%］）、疲労（8 名［15.7%］）、関節痛（7 名［13.7%］）、COVID-19（7 名［13.7%］）、尿路感染（7 名［13.7%］）及び四肢痛（6 名［11.8%］）であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.7.3]）。

注目すべき点として、感染症の発現割合は 65 歳未満（51.5%）の方が 65 歳以上（45.1%）と比較して僅かに高かった。消化器系事象は 65 歳以上（60.8%）と比較して 65 歳未満（54.9%）の方が僅かに低かった。

6.1.1.2 年齢グループ 2 の年齢層別の TEAE

TEAE の発現状況を年齢グループ 2 の年齢層（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上 85 歳未満又は 85 歳以上）別に解析し、表 48 に示す。

6.1.1.2.1 ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

リルザブルチニブ群の 133 名の年齢層の内訳は、65 歳未満が 112 名、65 歳以上 75 歳未満が 15 名、75 歳以上 85 歳未満が 6 名であった。85 歳以上の被験者はいなかった（表 48）。

リルザブルチニブ群の 65 歳未満の結果は、年齢グループ 1 のデータとして 6.1.1.1 項に記載した。

リルザブルチニブ群では、65 歳以上 75 歳未満の 13 名（86.7%）に TEAE が発現した。SOC 別に比較的多く認められた TEAE（20%以上で発現）は、「胃腸障害」（7 名［46.7%］）、「筋骨格系および結合組織障害」（4 名［26.7%］）及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（5 名［33.3%］）であった。PT 別に比較的多く認められた TEAE（10%以上で発現）は、下痢（5 名［33.3%］）、咳嗽（3 名［20.0%］）及び関節痛（3 名［20.0%］）であった（表 48）。

リルザブルチニブ群では、75 歳以上 85 歳未満の 6 名（100%）に TEAE が認められた。SOC 別に比較的多く認められた TEAE（20%以上で発現）は、「胃腸障害」4 名（66.7%）、「感染症および寄生虫症」、「神経系障害」、「臨床検査」及び「傷害、中毒および処置合併症」各 2 名（33.3%）であった。PT 別に比較的多く認められた TEAE（10%以上で発現）は下痢及び悪心（各 2 名［33.3%］）であった。他の全ての PT は各 1 名（16.7%）に認められた（表 48）。

プラセボ群では、65 歳未満は 69 名中 54 名、65 歳以上 75 歳未満は 69 名中 12 名、75 歳以上 85 歳未満は 69 名中 3 名であった。85 歳以上の被験者はいなかった（表 48）。

プラセボ群の 65 歳未満の結果は、年齢グループ 1 のデータとして 6.1.1.1 項に記載した。

プラセボ群では、65 歳以上 75 歳未満の 10 名（83.3%）に TEAE が認められた。SOC 別に最も多く認められた TEAE（20%以上で発現）は「胃腸障害」（4 名［33.3%］）であった。PT 別に最も多く認

められた TEAE（10%以上で発現）は下痢（2 名［16.7%］）であった。他の全ての PT は各 1 名に認められた（表 48）。

プラセボ群では、75 歳以上 85 歳未満の 3 名（100%）に TEAE が認められた。SOC 別に最も多く認められた TEAE は「胃腸障害」であり（2 名［66.7%］）、その他の SOC は全て 1 名（33.3%）であった。PT 別の TEAE（15%以上で発現）は、全て 1 名（33.3%）以下に認められた（表 48）。

6.1.1.2.2 ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool の 284 名の年齢層の内訳は、65 歳未満が 233 名、65 歳以上 75 歳未満が 40 名、75 歳以上 85 歳未満が 11 名であった。85 歳以上の被験者はいなかった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.7.4]）。

65 歳未満の結果は、年齢グループ 1 のデータとして 6.1.1.1 項に記載した。

65 歳以上 75 歳未満では 37 名（92.5%）に TEAE が認められた。SOC 別に比較的多く認められた TEAE（20%以上で発現）は、「胃腸障害」（23 名［57.5%］）、「感染症および寄生虫症」（17 名［42.5%］）、「筋骨格系および結合組織障害」（13 名［32.5%］）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（10 名［25.0%］）、「呼吸器、胸隔および縦隔障害」（9 名［22.5%］）及び「皮膚および皮下組織障害」（8 名［20.0%］）であった。PT 別に比較的多く認められた TEAE（10%以上で発現）は、下痢（13 名［32.5%］）、悪心（7 名［17.5%］）、疲労（7 名［17.5%］）、尿路感染（6 名［15.0%］）、頭痛、COVID-19 及び関節痛（各 5 名［12.5%］）、並びに上腹部痛、背部痛及び四肢痛（各 4 名［10.0%］）であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3, 3.7.4）。

75 歳以上 85 歳未満では 10 名（90.9%）に TEAE が認められた。SOC 別に比較的多く認められた TEAE（20%以上で発現）は、「胃腸障害」（8 名［72.7%］）、「感染症および寄生虫症」（6 名［54.5%］）、「神経系障害」（5 名［45.5%］）、「筋骨格系および結合組織障害」（6 名［54.5%］）、「臨床検査」（5 名［45.5%］）、「傷害、中毒および処置合併症」（4 名［36.4%］）であった。PT 別に比較的多く認められた TEAE（10%以上で発現）は、頭痛、胃食道逆流性疾患及び下痢（各 4 名［36.4%］）、悪心及び転倒（各 3 名［27.3%］）、並びに関節痛、四肢痛、挫傷、COVID-19、頭位性回転性めまい、動悸及び嘔吐（各 2 名［18.2%］）であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3, 3.7.4）。

6.1.1.3 年齢別 SAE

SAE を次の 2 つの年齢層別に解析した。年齢グループ 1（65 歳未満又は 65 歳以上）（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.7.7]）及び年齢グループ 2（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満又は 75 歳以上 85 歳未満。85 歳以上の被験者はいなかった）（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.7.8]）。

6.1.1.3.1 ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日時点で、年齢グループ 1 では、SAE が発現した被験者はリルザブルチニブ群で 12 名であり、65 歳未満が 6 名（5.4%）、65 歳以上が 6 名（28.6%）であった。プラセボ群で SAE が発現した被験者は 8 名であり、65 歳未満が 6 名（11.1%）、65 歳以上が 2 名（13.3%）

であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4, 4.7.7）。注目すべき点として、リルザブチニブ群での感染症の SAE の発現割合は、被験者数は少ないものの、65 歳以上（2 名［9.5%］）の方が 65 歳未満（2 名［1.8%］）と比較して高かった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.7.7]）。

年齢グループ 2 では、リルザブルチニブ群で SAE が発現した被験者は 65 歳未満で 6 名（5.4%）、65 歳以上 75 歳未満で 5 名（33.3%）、75 歳以上 85 歳未満で 1 名（16.7%）であり、85 歳以上はいなかった。プラセボ群で SAE が発現した被験者は、65 歳未満で 6 名（11.1%）、65 歳以上 75 歳未満で 2 名（16.7%）、75 歳以上 85 歳未満及び 85 歳以上ではいなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.7.8]）。注目すべき点として、リルザブチニブ群での感染症の SAE の発現割合は、被験者数は少ないものの、75 歳以上 85 歳未満（1 名［16.7%］）の方が、65 歳以上 75 歳未満（1 名［6.7%］）及び 65 歳未満（2 名［1.8%］）と比較して高かった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4, 4.7.8）。

6.1.1.3.2 ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool の年齢グループ 1 では、SAE が発現した被験者は 65 歳未満で 33 名（14.2%）、65 歳以上で 15 名（29.4%）であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.7.7]）。注目すべき点として、リルザブチニブ群での感染症の SAE の発現割合は、被験者者数は少ないものの、65 歳以上（6 名［11.8%］）の方が 65 歳未満（5 名［2.1%］）より高かった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3, 3.7.7）。

ITP rilzabrutinib pool の年齢グループ 2 では、SAE が発現した被験者は 65 歳未満で 33 名（14.2%）、65 歳以上 75 歳未満で 11 名（27.5%）、75 歳以上 85 歳未満で 4 名（36.4%）であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.7.8]）。注目すべき点として、リルザブチニブ群での感染症の SAE の発現割合は、被験者数は少ないものの、75 歳以上 85 歳未満（2 名［18.2%］）の方が、65 歳以上 75 歳未満（4 名［10.0%］）及び 65 歳未満（5 名［2.1%］）より高かった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3, 3.7.8）。

6.1.1.4 性別の TEAE

6.1.1.4.1 ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

リルザブルチニブ群では、女性の 65 名（83.3%）及び男性の 46 名（83.6%）に TEAE が発現した。SOC 別に比較的多く認められた TEAE（いずれかの集団で 20%以上）は、「胃腸障害」（女性：44 名［56.4%］、男性：27 名［49.1%］、以下同順）、「感染症および寄生虫症」（26 名［33.3%］、18 名［32.7%］）、「神経系障害」（21 名［26.9%］、11 名［20.0%］）、「筋骨格系および結合組織障害」（14 名［17.9%］、13 名［23.6%］）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（8 名［10.3%］、12 名［21.8%］）であった。PT 別に比較的多く認められた TEAE（いずれかの集団で 10%以上）は、下痢（24 名［30.8%］、19 名［34.5%］）、悪心（17 名［21.8%］、10 名［18.2%］）、頭痛（16 名［20.5%］、8 名［14.5%］）、COVID-19（10 名［12.8%］、8 名［14.5%］）、腹痛（4 名［5.1%］、6 名［10.9%］）、関節痛（8 名［10.3%］、4 名［7.3%］）、浮動性めまい（8 名［10.3%］、3 名［5.5%］）及び嘔吐（8 名

［10.3%］、1名［1.8%］）であった。女性と男性で発現割合の差（5%以上）がみられたTEAEは、頭痛（16名［20.5%］、8名［14.5%］）、腹痛（4名［5.1%］、6名［10.9%］）、嘔吐（8名［10.3%］、1名［1.8%］）、上腹部痛（6名［7.7%］、1名［1.8%］）、背部痛（0名、4名［7.3%］）及び発熱（1名［1.3%］、4名［7.3%］）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.7.1]）。

プラセボ群では、女性の39名（79.6%）及び男性の13名（65.0%）にTEAEが発現した。SOC別に比較的多く認められたTEAE（いずれかの集団で20%以上）は、「胃腸障害」（女性：10名［20.4%］、男性：6名［30.0%］、以下同順）、「感染症および寄生虫症」（9名［18.4%］、5名［25.0%］）及び「血液およびリンパ系障害」（10名［20.4%］、2名［10.0%］）であった。PT別に比較的多く認められたTEAE（いずれかの集団で10%以上）は、下痢（5名［10.2%］、2名［10.0%］）及び頭痛（5名［10.2%］、0名）であった。女性と男性で発現割合の差（5%以上）がみられたTEAEは、COVID-19（3名［6.1%］、0名）、貧血（4名［8.2%］、0名）、頭痛（5名［10.2%］、0名）、関節痛（3名［6.1%］、0名）、疲労（4名［8.2%］、0名）、尿路感染症、気管支炎、胃腸炎、好中球増加症、白血球増加症、正色素性正球性貧血、低カリウム血症、振戦、結膜出血、右脚ブロック、末梢静脈疾患、口腔咽頭痛、アレルギー性鼻炎、胃腸障害、歯肉出血、吐血、膵臓障害、四肢損傷及び半月板損傷（それぞれ0名、1名［5.0%］）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4, 4.7.1）。

6.1.1.4.2 PRN1008-010 試験パートA

男性は26名であり、そのうち19名（73.1%）に主要投与期間でTEAEが認められた。TEAEが認められた男性の大部分は400 mg BID投与を受けていた。SOC別に男性で最も多く認められたTEAEは「胃腸障害」であり、全体で9名（34.6%）、400 mg BID投与で7名（31.8%）、300 mg BID投与で1名（12.5%）、400 mg QD投与で2名（33.3%）及び200 mg QD投与で2名（40.0%）であった。PT別に比較的多く認められたTEAEは、下痢及び悪心（各6名［23.1%］）であった。

女性は34名であり、そのうち29名（85.3%）に主要投与期間でTEAEが認められた。TEAEが認められた女性の大部分は400 mg BID投与を受けていた。SOC別に女性で最も多く認められたTEAEは「胃腸障害」であり、全体で24名（70.6%）、400 mg BID投与で23名（76.7%）、300 mg BID投与で1名（25.0%）、400 mg QD投与で1名（50.0%）に認められ、200 mg QD投与では認められなかった。PT別に比較的多く認められたTEAEは、下痢（16名［47.1%］）及び悪心（15名［44.1%］）であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.17]）。

6.1.1.4.3 PRN1008-010 試験パートB

男性は10名であり、そのうち8名（80.0%）に主要投与期間でTEAEが認められた。SOC別に男性で最も多く認められたTEAEは「胃腸障害」であり、7名（70.0%）に認められた。当該SOC内で比較的多く認められたPTは、下痢（4名［40.0%］）及び胃食道逆流性疾患（3名［30.0%］）であった。

女性は16名であり、そのうち14名（87.5%）に主要投与期間でTEAEが認められた。SOC別に女性で最も多く認められたTEAEは「胃腸障害」であり、12名（75.0%）に認められた。このSOC内で

比較的多く認められた PT は、下痢（8 名［50.0%］）及び悪心（5 名［31.3%］）であった（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.17]）。

6.1.1.4.4 ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool では、女性の 156 名（90.2%）及び男性の 94 名（84.7%）に TEAE が発現した。SOC 別に比較的多く認められた TEAE（いずれかの集団で 20%以上）は、「胃腸障害」（女性：105 名［60.7%］、男性：52 名［46.8%］、以下同順）、「感染症および寄生虫症」（91 名［52.6%］、52 名［46.8%］）、「筋骨格系および結合組織障害」（52 名［30.1%］、29 名［26.1%］）、「神経系障害」（49 名［28.3%］、24 名［21.6%］）、「皮膚および皮下組織障害」（46 名［26.6%］、20 名［18.0%］）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（39 名［22.5%］、27 名［24.3%］）及び「血液およびリンパ系障害」（35 名［20.2%］、12 名［10.8%］）であった。PT 別に比較的多く認められた TEAE（いずれかの集団で 10%以上）は、下痢（62 名［35.8%］、男性 36 名［32.4%］）、悪心（51 名［29.5%］、21 名［18.9%］）、頭痛（36 名［20.8%］、16 名［14.4%］）、COVID-19（28 名［16.2%］、16 名［14.4%］）、関節痛（24 名［13.9%］、8 名［7.2%］）、上咽頭炎（22 名［12.7%］、10 名［9.0%］）、嘔吐（21 名［12.1%］、1 名［0.9%］）、上気道感染（23 名［13.3%］、13 名［11.7%］）及び疲労（18 名［10.4%］、10 名［9.0%］）であった。女性と男性で発現割合の差（5%以上）がみられた TEAE は、貧血（16 名［9.2%］、3 名［2.7%］）、頭痛（36 名［20.8%］、16 名［14.4%］）、悪心（51 名［29.5%］、21 名［18.9%］）、嘔吐（21 名［12.1%］、1 名［0.9%］）、及び関節痛（24 名［13.9%］、8 名［7.2%］）であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.7.1]）。

6.1.1.5 人種別の TEAE

6.1.1.5.1 ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

2024 年 3 月 14 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、白人 71 名（83.5%）、アジア人 33 名（82.5%）及びその他 7 名（87.5%）に 1 件以上の TEAE が認められた。SOC 別に比較的多く認められた TEAE（いずれかの集団で 20%以上）は、「胃腸障害」（白人：46 名［54.1%］、アジア人：21 名［52.5%］、その他：4 名［50.0%］、以下同順）、「感染症および寄生虫症」（27 名［31.8%］、13 名［32.5%］、4 名［50.0%］）、「筋骨格系および結合組織障害」（20 名［23.5%］、5 名［12.5%］、2 名［25.0%］）、「神経系障害」（21 名［24.7%］、9 名［22.5%］、2 名［25.0%］）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（11 名［12.9%］、8 名［20.0%］、1 名［12.5%］）であった。PT 別に比較的多く認められた TEAE（いずれかの集団で 10%以上）は、下痢（29 名［34.1%］、13 名［32.5%］、1 名［12.5%］）、頭痛（18 名［21.2%］、6 名［15.0%］、0 名）、悪心（17 名［20.0%］、7 名［17.5%］、3 名［37.5%］）、浮動性めまい（6 名［7.1%］、4 名［10.0%］、1 名［12.5%］）、末梢性ニューロパチー（1 名［1.2%］、0 名、1 名［12.5%］）、嘔吐（6 名［7.1%］、2 名［5.0%］、1 名［12.5%］）、COVID-19（10 名［11.8%］、7 名［17.5%］、1 名［12.5%］）、上咽頭炎（6 名［7.1%］、

2名［5.0%］、1名［12.5%］）、上気道感染（1名［1.2%］、3名［7.5%］、1名［12.5%］）、腹部膨満（2名［2.4%］、0名、1名［12.5%］）、鼻炎（0名、0名、1名［12.5%］）、免疫性血小板減少症（0名、0名、1名［12.5%］）、蕁麻疹（0名、0名、1名［12.5%］）、発声障害（0名、0名、1名［12.5%］）、関節痛（9名［10.6%］、3名［7.5%］、0名）、背部痛（3名［3.5%］、0名、1名［12.5%］）、筋肉痛（1名［1.2%］、1名［2.5%］、1名［12.5%］）、無力症（5名［5.9%］、0名、1名［12.5%］）、発熱（0名、5名［12.5%］、0名）及び四肢損傷（0名、0名、1名［12.5%］）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.7.2]）。

プラセボ群では、白人34名（85.0%）、アジア人15名（62.5%）及びその他3名（60.0%）に1件以上のTEAEが認められた。SOC別に比較的多く認められたTEAE（いずれかの集団で20%以上）は、「胃腸障害」（白人：10名［25.0%］、アジア人：3名［12.5%］、その他：3名［60.0%］、以下同順）、「血液およびリンパ系障害」（10名［25.0%］、2名［8.3%］、0名）、「感染症および寄生虫症」（8名［20.0%］、6名［25.0%］、0名）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（8名［20.0%］、1名［4.2%］、0名）及び「心臓障害」（1名［2.5%］、0名、1名［20.0%］）であった。PT別に比較的多く認められたTEAE（いずれかの集団で10%以上）は、下痢（6名［15.0%］、1名［4.2%］、0名）、頭痛（4名［10.0%］、1名［4.2%］、0名）、悪心（1名［2.5%］、2名［8.3%］、1名［20.0%］）、右脚ブロック（0名、0名、1名［20.0%］）、胃食道逆流性疾患（1名［2.5%］、0名、1名［20.0%］）、歯肉出血（0名、0名、1名［20.0%］）、COVID-19（0名、3名［12.5%］、0名）、貧血（4名［10.0%］、0名、0名）及び疲労（4名［10.0%］、0名、0名）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4, 4.7.2）。

6.1.1.5.2 ITP rilzabrutinib pool

2024年8月2日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib poolでは、白人174名（87.9%）、アジア人61名（89.7%）及びその他15名（83.3%）に1件以上のTEAEが認められた。SOC別に比較的多く認められたTEAE（いずれかの集団で20%以上）は、「胃腸障害」（白人：112名［56.6%］、アジア人：38名［55.9%］、その他：9名［50.0%］、以下同順）、「感染症および寄生虫症」（96名［48.5%］、39名［57.4%］、8名［44.4%］）、「筋骨格系および結合組織障害」（64名［32.3%］、12名［17.6%］、5名［27.8%］）、「神経系障害」（55名［27.8%］、13名［19.1%］、5名［27.8%］）、「皮膚および皮下組織障害」（42名［21.2%］、21名［30.9%］、3名［16.7%］）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（49名［24.7%］、15名［22.1%］、2名［11.1%］）及び「血液およびリンパ系障害」（35名［17.7%］、8名［11.8%］、4名［22.2%］）であった。PT別に比較的多く認められたTEAE（いずれかの集団で10%以上）は、下痢（71名［35.9%］、23名［33.8%］、4名［22.2%］）、悪心（47名［23.7%］、18名［26.5%］、7名［38.9%］）、頭痛（41名［20.7%］、9名［13.2%］、2名［11.1%］）、嘔吐（13名［6.6%］、6名［8.8%］、3名［16.7%］）、COVID-19（26名［13.1%］、15名［22.1%］、3名［16.7%］）、上咽頭炎（20名［10.1%］、9名［13.2%］、3名［16.7%］）、上気道感染（18名［9.1%］、15名［22.1%］、3名［16.7%］）、脱水（0名、0名、2名［11.1%］）、呼吸困難（2名［1.0%］、2名［2.9%］、2名［11.1%］）、関節痛（24名［12.1%］、7名［10.3%］、1名［5.6%］）、背部痛（17名［8.6%］、0名、3名［16.7%］）、無力症（6名［3.0%］、0名、2名

［11.1%］）、疲労（24 名［12.1%］、4 名［5.9%］、0 名）、発熱（8 名［4.0%］、7 名［10.3%］、0 名）及び挫傷（22 名［11.1%］、2 名［2.9%］、1 名［5.6%］）であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.7.2]）。

6.1.1.6　年齢グループ 1 の年齢層別の治験薬の投与中止に至った TEAE

治験薬の投与中止に至った TEAE について、年齢グループ 1 の年齢層（65 歳未満又は 65 歳以上）別に評価した。

6.1.1.6.1　ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

2024 年 3 月 14 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、治験薬の投与中止に至った TEAE が 65 歳未満の 3 名（2.7%）、65 歳以上の 5 名（23.8%）に認められた。65 歳未満で治験薬の投与中止に至った TEAE の PT は、好中球減少症、下痢、悪心、腹部不快感及び結節性紅斑（各 1 名［0.9%］）であった。65 歳以上で治験薬の投与中止に至った TEAE の PT は、肺炎、頭痛、末梢血管塞栓症、消化不良、食道静脈瘤出血、関節痛、四肢痛及び肝酵素上昇（各 1 名［4.8%］）であった。（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.7.9]、[4.4.3.5]及び[4.4.3.6]）。

プラセボ群では、65 歳未満及び 65 歳以上で治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

6.1.1.6.2　ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool では、治験薬の投与中止に至った TEAE が、65 歳未満の 20 名（8.6%）及び 65 歳以上の 11 名（21.6%）に認められた。65 歳未満で治験薬の投与中止に至った TEAE の PT は、血小板減少症（3 名［1.3%］）、下痢及び妊娠（各 2 名［0.9%］）、その他（肺炎、尿路性敗血症、遠隔転移を伴う悪性黒色腫、好中球減少症、エヴァンズ症候群、片頭痛、肺塞栓症、悪心、腹痛、腹部不快感、胃炎、胃食道逆流性疾患、便意切迫、鼓腸、排便回数増加、直腸出血、結節性紅斑、皮膚エリテマトーデス、膣出血、疲労、硬膜下血腫、血小板増加症及び重度月経出血）（各 1 名［0.4%］）であった。65 歳以上で治験薬の投与中止に至った TEAE の PT は、頭痛（2 名［3.9%］）、並びに肺炎、B 型肝炎再活性化、頭痛、間質性肺疾患、悪心、消化不良、食道静脈瘤出血、胃腸出血、関節痛、四肢痛、肝酵素上昇、皮下組織腫瘍及び末梢血管塞栓症（各 1 名［2.0%］）であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.7.9]）。

6.1.1.7　年齢グループ 2 の年齢層別の治験薬の投与中止に至った TEAE

治験薬の投与中止に至った TEAE について、年齢グループ 2 の年齢層（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上 85 歳未満又は 85 歳以上）別に評価した。

6.1.1.7.1　ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

2024 年 3 月 14 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、治験薬の投与中止に至った TEAE が 65 歳未満の 3 名（2.7%）、65 歳以上 75 歳未満の 3 名（20.0%）、75 歳以上 85 歳未満の

2名（33.3%）に認められたが、85歳以上では認められなかった。65歳未満で治験薬の投与中止に至ったTEAEのPTは6.1.1.6.1項に記載した。65歳以上75歳未満で治験薬の投与中止に至ったTEAE（PT）は、末梢血管塞栓症、食道静脈瘤出血、関節痛及び肝酵素上昇（各1名［6.7%］）であった。75歳以上85歳未満で治験薬の投与中止に至ったTEAEのPTは、肺炎、頭痛、消化不良及び四肢痛（各1名［16.7%］）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.7.10]）。

プラセボ群では、65歳未満、65歳以上75歳未満、75歳以上85歳未満及び85歳以上で治験薬の投与中止に至ったTEAEは認められなかった。

6.1.1.7.2 ITP rilzabrutinib pool

2024年8月2日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib poolでは、治験薬の投与中止に至ったTEAEが65歳未満の20名（8.6%）、65歳以上75歳未満の6名（15.0%）、75歳以上85歳未満の5名（45.5%）に認められたが、85歳以上では認められなかった。65歳未満で治験薬の投与中止に至ったTEAEは6.1.1.6.2項に記載した。65歳以上75歳未満で治験薬の投与中止に至ったTEAEのPTは、皮下組織腫瘍、末梢血管塞栓症、悪心、食道静脈瘤出血、胃腸出血、関節痛及び肝酵素上昇であり、各1名（2.5%）に認められた。75歳以上85歳未満で治験薬の投与中止に至ったTEAE（PT）は、頭痛（2名［18.2%］）、並びに肺炎、B型肝炎再活性化、間質性肺疾患、消化不良及び四肢痛（各1名［9.1%］）であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.7.10]）。

6.1.2 外因性要因のサブグループ解析

6.1.2.1 併用ITP薬別のTEAE

6.1.2.1.1 併用コルチコステロイド別のTEAE

6.1.2.1.1.1 PRN1008-018試験

2024年3月14日のデータカットオフ日時点で、PRN1008-018試験でCSを併用している被験者では、AEは認められなかった。

併合安全性解析対象集団において、TEAEについて併用ITP薬（CS及びTPO-RAの併用有り、CS単独併用、TPO-RA単独併用、CS及びTPO-RAの併用無し）別に解析し、Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.7.5]に示した。

リルザブルチニブ群では、ITP治療薬を併用した被験者のうち、TEAEが発現した被験者はCS及びTPO-RAの併用有りでは20名（95.2%）、CS単独併用では27名（79.4%）、TPO-RA単独併用では22名（88.0%）、CS及びTPO-RAの併用無しでは42名（79.2%）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4, 4.7.5）。

プラセボ群では、ITP 治療薬を併用した被験者のうち、TEAE が発現した被験者は CS 及び TPO-RA の併用有りでは 13 名（92.9%）、CS 単独併用では 15 名（75.0%）、TPO-RA 単独併用では 8 名（66.7%）、CS 及び TPO-RA の併用無しでは 16 名（69.6%）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4, 4.7.5）。

6.1.2.1.1.2 PRN1008-010 試験パート A

CS 単独併用の被験者の TEAE について評価した（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.18]）。主要投与期間では、CS 単独併用のうち 15 名（93.8%）に 1 件以上の TEAE が発現した。CS 単独併用の被験者で、SOC 別に比較的多く認められた TEAE（25%以上で発現）は、「胃腸障害」（7 名［43.8%］）、「皮膚および皮下組織障害」（6 名［37.5%］）、「感染症および寄生虫症」（5 名［31.3%］）、「傷害、中毒および処置合併症」（5 名［31.3%］）、「血液およびリンパ系障害」（4 名［25.0%］）、「代謝および栄養障害」（4 名［25.0%］）、「筋骨格系および結合組織障害」（4 名［25.0%］）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（4 名［25.0%］）であった。

6.1.2.1.1.3 PRN1008-010 試験パート B

CS 単独併用の被験者の TEAE について評価した（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.18]）。主要投与期間に CS 単独併用の 3 名（100%）に 1 件以上の TEAE が発現した。CS 単独併用の被験者での SOC 別の TEAE の発現割合は全て 25%以上であった。

6.1.2.1.1.4 併合安全性解析対象集団（PRN1008-018 試験並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B）

ITP placebo-controlled pool における併用 CS 別の TEAE は、PRN1008-018 試験のデータとして 6.1.2.1.1.1 項に記載した。

6.1.2.1.2 併用 TPO-RA 別の TEAE

6.1.2.1.2.1 PRN1008-018 試験

併合安全性解析対象集団で、発現した TEAE を併用 ITP 薬（CS 及び TPO-RA の併用有り、CS 単独併用、TPO-RA 単独併用、CS 及び TPO-RA の併用無し）別に解析し、Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.7.5] に示した。

TPO-RA 単独併用の被験者は 6.1.2.1.1.1 項に記載した。

6.1.2.1.2.2 PRN1008-010 試験パート A

TPO-RA を併用した被験者の TEAE について評価した（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-A, Appendix 16.2.7 AE data 16.2.7.1.18）。TPO-RA 単独併用の 15 名（88.2%）に 1 件以上の TEAE が発現した。TPO-RA 単独併用の被験者で、SOC 別に最も多く認められた TEAE は「胃腸障害」（12 名［70.6%］、うち 11 名は 400 mg BID 群）であった。

6.1.2.1.2.3 PRN1008-010 試験パート B

TPO-RA を併用した被験者の TEAE について評価した（Module 5.3.5.2 PRN1008-010-B, Appendix 16.2.7 AE data 16.2.7.1.18）。主要投与期間で、TPO-RA 単独併用の 11 名（100%）に 1 件以上の TEAE が発現した。TPO-RA 単独併用の被験者で、SOC 別に比較的多く認められた TEAE は、「胃腸障害」（9 名［81.8%］）、「感染症および寄生虫症」（7 名［63.6%］）及び「神経系障害」（5 名［45.5%］）であった。

6.1.2.1.2.4 併合安全性解析対象集団（PRN1008-018 試験並びに PRN1008-010 試験パート A 及び B）

併合安全性解析対象集団において、TEAE について併用 ITP 薬（CS 及び TPO-RA の併用有り、CS 単独併用、TPO-RA 単独併用、CS 及び TPO-RA の併用無し）別に解析し、Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.7.5]に示した。

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

ITP placebo-controlled pool における併用 TPO-RA 別の TEAE は、PRN1008-018 試験のデータとして 6.1.2.1.2.1 項に記載した。

ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool では、1 件以上の TEAE が CS 及び TPO-RA の併用有りの 41 名中 39 名（95.1%）、CS 単独併用の 71 名中 66 名（93.0%）、TPO-RA 単独併用の 63 名中 60 名（95.2%）、並びに CS 及び TPO-RA の併用無しの 109 名中 85 名（78.0%）に発現した（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.7.5]）。

6.1.2.2 脾臓摘出術の有無別の TEAE

TEAE の発現状況を脾臓摘出術（有り又は無し）別に解析し、表 49 に示す。

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

2024 年 3 月 14 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、1 件以上の TEAE が脾臓摘出術有りの 31 名（83.8%）及び脾臓摘出術無しの 80 名（83.3%）に発現した。SOC 別に比較的多く認められた TEAE は、「胃腸障害」（脾臓摘出術有り : 19 名［51.4%］、脾臓摘出術無し : 52 名［54.2%］、以下同順）、「感染症および寄生虫症」（12 名［32.4%］、32 名［33.3%］）、「神経系障害」（8 名［21.6%］、24 名［25.0%］）及び「筋骨格系および結合組織障害」（8 名［21.6%］、19 名［19.8%］）であった。PT 別に比較的多く認められた TEAE は、下痢（13 名［35.1%］、30 名［31.3%］）、悪心（8 名［21.6%］、19 名［19.8%］）、頭痛（7 名［18.9%］、17 名［17.7%］）、浮動性めまい（4 名［10.8%］、7 名［7.3%］）、COVID-19（5 名［13.5%］、13 名［13.5%］）及び関節痛（2 名［5.4%］、10 名［10.4%］）であった（表 49）。

プラセボ群では、1 件以上の TEAE が脾臓摘出術有りの 15 名（78.9%）及び脾臓摘出術無しの 37 名（74.0%）に発現した。SOC 別に比較的多く認められた TEAE は、「神経系障害」（脾臓摘出術有り：5 名［26.3%］、脾臓摘出術無し：3 名［6.0%］、以下同順）、「胃腸障害」（4 名［21.1%］、12 名［24.0%］）、「感染症および寄生虫症」（4 名［21.1%］、10 名［20.0%］）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（3 名［15.8%］、6 名［12.0%］）及び「皮膚および皮下組織障害」（4 名［21.1%］、4 名［8.0%］）であった。PT 別に比較的多く認められた TEAE は、下痢（1 名［5.3%］及、6 名［12.0%］）、悪心（2 名［10.5%］、2 名［4.0%］）、頭痛（3 名［15.8%］、2 名［4.0%］）、上気道感染（3 名［15.8%］、0 名）、貧血（1 名［5.3%］、3 名［6.0%］）、高血圧（0 名、3 名［6.0%］）、関節痛（0 名、3 名［6.0%］）鉄欠乏性貧血（2 名［10.5%］、1 名［2.0%］）、四肢痛（2 名［10.5%］、0 名）及び疲労（2 名［10.5%］、2 名［4.0%］）であった（表 49）。

ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool では、1 件以上の TEAE が脾臓摘出術有りの 72 名（88.9%）及び脾臓摘出術無しの 178 名（87.7%）に発現した。SOC 別に比較的多く認められた TEAE は、「胃腸障害」（脾臓摘出術有り：47 名［58.0%］、脾臓摘出術無し：112 名［55.2%］、以下同順）、「感染症および寄生虫症」（44 名［54.3%］、99 名［48.8%］）、「筋骨格系および結合組織障害」（24 名［29.6%］、57 名［28.1%］）、「神経系障害」（26 名［32.1%］、47 名［23.2%］）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（24 名［29.6%］、42 名［20.7%］）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（17 名［21.0%］、29 名［14.3%］）及び「皮膚および皮下組織障害」（22 名［27.2%］、44 名［21.7%］）であった。PT 別に比較的多く認められた TEAE は、下痢（33 名［40.7%］、65 名［32.0%］）、悪心（26 名［32.1%］、46 名［22.7%］）、頭痛（18 名［22.2%］、34 名［16.7%］）、COVID-19（16 名［19.8%］、28 名［13.8%］）、上気道感染（10 名［12.3%］、26 名［12.8%］）、上咽頭炎（8 名［9.9%］、24 名［11.8%］）、関節痛（9 名［11.1%］、23 名［11.3%］）及び疲労（9 名［11.1%］、19 名［9.4%］）であった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 3 [3.7.6]）。

6.1.3 バイオマーカー

6.1.3.1 免疫グロブリン

免疫グロブリン G（IgG）、IgG1 及び IgG4、免疫グロブリン M（IgM）並びに免疫グロブリン E（IgE）濃度を評価した。ITP placebo-controlled pool 及び ITP rilzabrutinib pool の成人の安全性解析対象集団における来院別の免疫グロブリン濃度は、Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 [5.3.1]に要約した。

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日時点で、リルザブルチニブ群における各免疫グロブリン（IgG、IgG1、IgG4、IgM 及び IgE）濃度の平均値（SD）は、ベースライン、Week 13 及び Week 25 でそれぞれ以下のとおりであった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5, 5.3.1）。

- IgG：11.58（3.90）g/L、11.79（4.55）g/L 及び 10.61（3.64）g/L
- IgG1：7.52（2.49）g/L、7.61（2.94）g/L 及び 6.84（2.43）g/L
- IgG4：0.57（0.57）g/L、0.59（0.61）g/L 及び 0.56（0.75）g/L
- IgM：1.2（0.9）g/L、1.0（0.8）g/L 及び 0.9（0.7）g/L
- IgE：119.5（239.0）g/L、169.6（410.5）g/L 及び 89.0（145.5）g/L

プラセボ群における各免疫グロブリン（IgG、IgG1、IgG4、IgM 及び IgE）濃度の平均値（SD）は、ベースライン、Week 13 及び Week 25 でそれぞれ以下のとおりであった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 [5.3.1]）。

- IgG： 12.29（4.24）g/L、13.14（5.67）g/L 及び 10.29（4.12）g/L
- IgG1：7.68（2.51）g/L、8.20（3.27）g/L 及び 7.05（3.05）g/L
- IgG4：0.61（0.63）g/L、0.62（0.58）g/L 及び 0.38（0.62）g/L
- IgM：1.0（0.6）g/L、1.0（0.6）g/L 及び 0.8（0.4）g/L
- IgE：46.2（75.0）g/L、47.1（72.3）g/L 及び 37.4（48.5）g/L

ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool における各免疫グロブリン（IgG、IgG1、IgG4、IgM 及び IgE）濃度の平均値（SD）は、ベースライン、Week 13、Week 25 及び Week 53 でそれぞれ以下のとおりであった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 4 [4.3.1]）。

- IgG：11.93（4.34）g/L、11.86（4.83）g/L、10.50（3.53）g/L 及び 10.52（3.21）g/L
- IgG1：7.72（3.01）g/L、7.69（3.15）g/L、6.82（2.42）g/L 及び 6.83（1.89）g/L
- IgG4：0.57（0.61）g/L、0.57（0.63）g/L、0.50（0.71）g/L 及び 0.59（0.86）g/L
- IgM：1.1（0.9）g/L、1.0（0.8）g/L、1.0（0.8）g/L 及び 0.9（0.7）g/L
- IgE：94.2（198.7）g/L、150.8（378.9）g/L、89.4（147.6）g/L 及び 125.7（260.2）g/L

6.1.3.2 B リンパ球数

$CD3^{-}CD19^{+}$B リンパ球数及び $CD3^{-}CD19^{+}$／リンパ球を評価した。成人の安全性解析対象集団における来院別の B リンパ球数は、Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 [5.3.2]に要約した。

ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の二重盲検期間）

2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日時点で、リルザブルチニブ群における B リンパ球数（$CD3^{-}CD19^{+}$ B リンパ球数、$CD3^{-}CD19^{+}$／リンパ球）の平均値（SD）は、ベースライン、Week 13 及び Week 25 でそれぞれ以下のとおりであった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5, 5.3.2）。

- $CD3^{-}CD19^{+}$ B リンパ球数：0.270（0.219）× 10^{9}/L、0.347（0.336）× 10^{9}/L 及び 0.218（0.154）× 10^{9}/L
- $CD3^{-}CD19^{+}$／リンパ球：12.683（7.400）%、13.594（8.341）%、及び 10.774（6.859）%

プラセボ群における B リンパ球数（$CD3^{-}CD19^{+}$ B リンパ球数、$CD3^{-}CD19^{+}$／リンパ球）の平均値（SD）は、ベースライン、Week 13 及び Week 25 でそれぞれ以下のとおりであった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 [5.3.2]）。

- $CD3^{-}CD19^{+}$ B リンパ球数：0.280（0.362）× 10^{9}/L、0.277（0.258）× 10^{9}/L 及び 0.222（0.155）× 10^{9}/L
- $CD3^{-}CD19^{+}$／リンパ球：12.211（8.901）%、13.246（10.180）%及び 13.600（7.978）%

ITP rilzabrutinib pool

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、ITP rilzabrutinib pool における B リンパ球数（$CD3^{-}CD19^{+}$ B リンパ球数、$CD3^{-}CD19^{+}$／リンパ球）の平均値（SD）は、ベースライン、Week 13、Week 25 及び Week 53 でそれぞれ以下のとおりであった（Module 5.3.5.3 120-Day Safety Update, Appendix 4 [4.3.2]）。

- $CD3^{-}CD19^{+}$ B リンパ球数：0.258（0.271）× 10^{9}/L、0.312（0.331）× 10^{9}/L、0.220（0.183）× 10^{9}/L 及び 0.209（0.169）× 10^{9}/L
- $CD3^{-}CD19^{+}$／リンパ球：12.203（8.589）%、12.799（9.128）%、10.849（7.048）%及び 9.887（6.697）%

6.2 薬物相互作用

薬物相互作用は Module 2.7.2 [2.6 項]に記載した。

6.3 妊娠及び授乳時の使用

リルザブルチニブについては、妊娠中及び授乳中の女性を対象とした試験は実施されていない。

臨床開発プログラムでは、妊娠中又は授乳中の女性の組入れは除外された。妊娠の可能性がある性的に活動的な女性は、治験期間において適切な避妊を実施しなければならないとした。治験実施計画書に従い、妊娠した女性被験者は治験薬の投与を中止し、妊娠は AESI として治験担当医師により報告しなければならないとした。臨床開発プログラム全体を通じて、ITP を有する被験者で 2 件の妊娠が報告された（3.1.5.2.3 項）。

生殖及び発生毒性試験は動物で実施されており、最終的な試験の結果を以下に簡単に記載する（詳細は Module 2.4 [4.5 項]に記載した）。ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、リルザブルチニブに関連する胚・胎児発生の変化、並びに胎児の外表、内臓及び骨格の形態変化は認められなかった。雌ウサギの胚・胎児発生に対する NOAEL は 100 mg/kg/day、雌ラットでは 300 mg/kg/day と判断された。リルザブルチニブを投与された雄ラットでは、交尾能、交尾率、生殖器官重量及び精子パラメータに影響は認められなかった。雌ラットでは、性周期、妊娠率、受胎率並びに卵巣及び子宮パラメータに影響は認められなかった。ラットの受胎能及び初期胚発生に対する NOAEL は

300 mg/kg/day であった（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}］は 31,200 ng•h/mL）。

リルザブルチニブが妊娠に及ぼす影響は不明である。母乳中のリルザブルチニブの濃度は不明であるため、授乳は治験期間において許可されなかった。

6.4 過量投与

2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日時点で、症候性の過量投与は報告されなかった。過量投与とは、リルザブルチニブの用量が 1 回 1,200 mg 以上（単回推奨用量である 400 mg の 3 倍以上）を一度に又は 2 時間かけて投与した場合と定義された（3.1.5.2.4 項）。

PRN1008-018 試験では、2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、OL 期間及び LTE 期間において症候性の過量投与は報告されなかった（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Section 5.2.2.4]）。

6.5 薬物乱用

非臨床研試験及び完了した臨床試験から得られたデータに加え、化学構造、生理化学的特性、薬理学及び作用機序の評価、さらに乱用に関連する非臨床／臨床の徴候又は症状が認められなかったことから、リルザブルチニブには乱用の可能性がないとみなせるという結論を裏付けている。

リルザブルチニブ及びその主要代謝物であるチオシアネートの分子構造、非臨床薬理学、非臨床薬物動態（PK）、毒性試験データ及び臨床 PK は、これらが薬物乱用や依存の素因となることを示唆するものではなかった。

リルザブルチニブ（タニモト類似度指数 23%以下）及びその主要代謝物であるチオシアネート（タニモト類似度指数 10%未満）は、米国の麻薬取締局が規制する 504 種の物質全てと物理化学的に異なり、構造的にも無関係である。これは、薬物乱用関連物質とは異なる組織及び生物学的プロファイルを持つことを示唆している。

リルザブルチニブは、CEREP 社の Express Profile Panel を用いた受容体、イオンチャネル及びトランスポーターのパネルに対する放射性リガンド結合アッセイを用いて、慣習的に使われる 10 µmol/L（6.66 µg/mL）の濃度でスクリーニングされた。50%以上の結合阻害を示す結果は、被験物質の有意な作用を示すと考えられる。リルザブルチニブは、ドパミントランスポーター（81.8%）、ナトリウムチャネルサイト 2（59.3%）、ニューロキニン NK2 受容体（50.2%）、及びムスカリン M2 受容体（50.7%）の 4 つの標的に対して 50%を超える結合阻害活性を示した。このパネルで検査した他の全ての受容体、トランスポーター及びイオンチャネルに対する結合阻害活性は 50%未満であった。ラットを用いた定量的全身オートラジオグラフィー試験では、リルザブルチニブの中枢神経系での曝露はごく僅かであったため、リルザブルチニブに関連した上記 4 つの標的に対する阻害作用は臨床的な意味を持たないと考えられた。

複数の種を対象とした治療用量又は治療用量の倍の曝露量における安全性薬理試験（改良アーウィン試験、体温測定）及び慢性毒性試験において、依存又は乱用傾向を示唆する中枢神経系行動関連の

徴候は認められなかった。ラットでチオシアネートが十分な曝露レベルで生成されることを示すデータから、チオシアネートの薬物依存や乱用の可能性を含む総合的な毒性評価への関与は十分に確立されていると結論づけることができる。さらに、リルザブルチニブの主要代謝物であるチオシアネートは、1988 年から販売されているニトロプルシドナトリウムの代謝物でもあり、ニトロプルシドナトリウムは依存又は乱用とは関連がないとされている。

方法：ガイダンス文書「Assessment of Abuse Potential of Drugs」（米国食品医薬品局［FDA］、2017）に準拠した検索基準を用いて、2024 年 3 月 14 日時点で実施中の PRN1008-018 試験及び PRN1008-010 試験における TEAE データを検索した。

結果：PRN1008-010 試験及び PRN1008-018 試験から得られた合計 284 名の安全性データでは、薬物依存又は乱用を懸念させるような事象は認められなかった（表 43）。過量投与の報告はなかった。「浮動性めまい」は多幸感に関連する用語として挙げられているが、当該 AE はそれ自体が乱用の可能性を示唆するものではない。

リルザブルチニブについて得られた全ての非臨床データのレビューに基づき、依存性の可能性及び乱用傾向のリスクは非常に低いと考えられた。

表 43 - Number (%) of participants with drug abuse related TEAE(s) by PT - Adult safety population

CATEGORY Preferred Term n(%)	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
Any event	1 (1.4)	12 (9.0)	20 (7.0)
EUPHORIA-RELATED TERMS	1 (1.4)	11 (8.3)	18 (6.3)
浮動性めまい	1 (1.4)	11 (8.3)	18 (6.3)
TERMS INDICATIVE OF IMPAIRED ATTENTION, COGNITION, AND MOOD	0	1 (0.8)	2 (0.7)
易刺激性	0	1 (0.8)	1 (0.4)
傾眠	0	0	1 (0.4)

Abbreviations: BID = twice daily; DB = double-blind; ITP = immune thrombocytopenia; LTE = long term extension; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; OL = open-label; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
MedDRA dictionary version 26.1.
[a] ITP placebo-controlled pool (iSAF1) includes Phase 3 PRN1008-018 during the double-blind treatment period.
[b] ITP Rilzabrutinib pool (iSAF2) includes Phase 1/2 PRN1008-010 and Phase 3 PRN1008-018 during the entire treatment period (Main/DB, OL, LTE, if applicable, cumulatively).
Table sorted by decreasing frequency of PT based on any TEAE in the Rilzabrutinib 400 mg BID group.
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/ae_dgabpt_iss_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_dgabpt_iss_s_t_j_i.rtf (10JUN2025 1:17)

リルザブルチニブは、希少疾患である ITP の治療薬として製造される予定である。生産量は疾患関連の需要に応じて調整されるため、誤用や適応外使用による製品転用の潜在的リスクは限定的である。

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

薬物乱用リスク評価を裏付ける関連データは、本申請資料の非臨床 Module に記載した。

6.6 離脱症状及び反跳現象

ITP 患者を対象とした臨床試験では、リルザブルチニブの離脱症状や反跳現象を示すデータはなかった。

ITP placebo-controlled pool 及び ITP rilzabrutinib pool においてリルザブルチニブ投与後（すなわち、投与終了／中止後約 28 日までの追跡調査期間）に発現した AE について、反跳現象の徴候及び症状を評価した。血小板減少症が 2 名（1.0%）、血小板数減少が 1 名（0.5%）に認められた。この内訳は、1 名に血小板減少症（PT）及び血小板数減少（PT）、もう 1 名に血小板数減少（PT）であった。また、硬膜下血腫、歯肉出血及び疲労が各 1 名（0.5%）に認められた（Module 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP, Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.8.1]）。このデータは反跳現象とは一致しなかった。

6.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

併合安全性データベースで、協調運動障害（例：傾眠）又は精神障害（例：意識障害）の可能性を示唆する AE について包括的なレビューを実施した。データは、リルザブルチニブが運転や機械操作の能力に影響を与えたり、精神障害につながることを示唆するものではなかった。

6.8 臨床薬理試験

健康被験者を対象とした第 1 相試験 13 試験を実施した（表 1）。

2024 年 3 月 14 日の本申請資料のデータカットオフ日までに、リルザブルチニブは完了した第 1 相試験 13 試験で 310 名の健康被験者に経口投与された（Module 2.7.2 [1.2.1 項]）。

本 Module に記載した完了した又は実施中の試験の概要を表 1 に示す。

6.8.1 被験者の内訳

データカットオフ日時点で完了した第 1 相試験 13 試験での被験者の内訳を表 44 に示す。第 1 相試験の詳細を表 1 に示す。

表 44 - Disposition of participants in completed clinical pharmacology studies

Study	Enrolled (n)	Received at least 1 dose of study drug (n)	Early withdrawal (n, reason)
PRN1008-001	SAD: 40 MAD: 40	SAD: 30 rilzabrutinib 10 placebo MAD: 32 rilzabrutinib 8 placebo	0
PRN1008-002	12	12	0
PRN1008-004	12	12	1, withdrew consent
PRN1008-006	12	12	0
PRN1008-008	16	16	3, lost to follow-up, withdrew consent
PRN1008-011	14	14	0
PRN1008-014	Part A: 12 Part B: 39	Part A: 12 Part B: 37	Part A: 1, physician decision Part B: 8, AE (2), withdrew consent, physician decision, protocol deviation, other (3)
PRN1008-015	18	18	0
PRN1008-020	29	29	0
PRN1008-022	10	10	0
PRN1008-023	23	23	0
PRN1008-024	Part A: 16 Part B: 16	Part A: 16 Part B: 16	Part A: 8, AEs (8) related to quinidine Part B: 0
PRN1008-025	25	24	0

6.8.2 曝露状況

2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日時点で、完了した第 1 相試験 13 試験において健康成人被験者 310 名にリルザブルチニブが経口投与された（表 44 及び Module 2.7.2 [1.2.1 項]）。

第 1 相試験は、本申請におけるリルザブルチニブの安全性情報に関する補足的な情報を提供した。第 1 相試験の完全な安全性情報は、個々の CSR に記載されている。

臨床安全性評価には、第 1 相試験 13 試験でいずれかの用量でリルザブルチニブが投与された合計 310 名の被験者が含まれた。

6.8.3 人口統計学

各第 1 相試験において、人口統計学及びその他のベースライン特性は、年齢（全て成人）、人種及び性別に関しておおむね均衡が取れていた。PRN1008-020 試験の被験者は軽度又は中等度の肝機能障害を有していた。PRN1008-022 試験では、健康な中国人の男性及び女性のみが組み入れられた。PRN1008-023 試験では、健康な日本人及び白人の成人男性及び女性のみが組み入れられた（表 1）。

6.8.4 臨床薬理試験からの有害事象の概観

全体として、健康被験者を対象とした第1相試験でリルザブルチニブの忍容性は良好であり、2024年3月14日のデータカットオフ日時点で重要な安全性所見はみられなかった。SOC「胃腸障害」に属するTEAEが最もよくみられ、比較的多く認められたTEAEは悪心、嘔吐及び下痢であった。TEAEのほとんどは、重症度が軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）であり、重篤と判断されたものはなかった。臨床薬理試験13試験から得られた安全性情報を以下に示した。

- **PRN1008-001**：本治験は、リルザブルチニブの液剤を用いた用量漸増単回投与（SAD）及び用量漸増反復投与（MAD）の用量漸増試験であった。MADパートに組み入れられた40名の健康被験者のうち、30名に1件以上のTEAEが認められた。全てのTEAEの重症度は軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）であった。MADパートで認められた治験薬との因果関係が否定できないTEAE（10%以上で発現）は、下痢（16名［40%］）、悪心（11名［28%］）、腹部膨満（7名［18%］）、咽喉刺激感（6名［15%］）、嘔吐（5名［13%］）、口腔咽頭痛及び腹部不快感（各4名［10%］）であった。

- **PRN1008-002**：本治験は、ミダゾラムとリルザブルチニブ液剤との薬物相互作用試験であった。健康被験者12名にリルザブルチニブ液剤600 mgを投与し、1時間後にミダゾラム2 mg内服液を投与した。鎮静（おそらくミダゾラムの作用に関連）の発現割合は、併用投与したときに25%高かった（ミダゾラムとリルザブルチニブの併用投与では83%、ミダゾラム単独投与では58%）。1名（8%）に異常感覚が認められた。TEAEの詳細については、Module 5.3.3.1[PRN1008-002]に記載されている。

- **PRN1008-004**：本治験では、リルザブルチニブカプセル300 mgと液剤300 mgを空腹時に単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価した。組み入れられた12名全員に1件以上のTEAEが認められ、比較的多く認められたTEAE（10%以上で発現）は、咽喉刺激感（7名［58%］）、下痢（5名［42%］）、悪心（4名［33%］）、頭痛（3名［25%］）、及び嘔吐（2名［17%］）であった。全てのTEAEの重症度は軽度から中等度（Grade 1又は2）であった。10名に1件以上の治験薬との因果関係が否定できないTEAEが認められ、比較的多く認められたTEAEは下痢及び悪心（各4名［33%］）並びに嘔吐（2名［17%］）であった。

- **PRN1008-006**：本治験では、健康被験者にリルザブルチニブのIR錠及び液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及び忍容性を比較した。組み入れられた12名全員に1件以上のTEAEが認められた。9名に投与後48時間以内に治験薬と因果関係が否定できないTEAEが1件以上認められた。10%以上の被験者に認められたTEAEは、悪心（6名［50%］）、咽喉刺激感（5名［42%］）、並びに下痢及び嘔吐（各2名［17%］）であった。全てのTEAEは軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）であった。錠剤の忍容性は液剤の忍容性より良好であり、36回の投与で（健康被験者12名×4期の試験デザイン）、治験薬との因果関係が否定できない治験薬投与下で発現した消化器系事象は悪心3件のみであった。

- **PRN1008-008**：本治験では、リルザブルチニブ錠 400 mg の単回投与を検討した。組み入れられた 16 名のうち 14 名に 1 件以上の TEAE が認められた。健康被験者の 10%以上に認められた TEAE は、下痢（7 名［44%］）、頭痛（6 名［38%］）、悪心（4 名［25%］）、腹部不快感及び上気道感染（各 3 名［19%］）、並びに嘔吐及び食欲減退（各 2 名［13%］）であった。大部分の TEAE の重症度は軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）であった。Grade 3（重度）の好中球減少症が 1 件発現した。当該被験者は、ベースラインの好中球数が 2,100/μL と低かったが、Day 33（第 4 期の Day 2、空腹時に IR 錠 400 mg を投与）に好中球数 1,200/μL を示し、その後 Day 39（追跡来院）に 800/μL、Day 43 に 1,900/μL を示した。その他の臨床検査値には、ベースラインから臨床的に意味のある変化は認められなかった。

- **PRN1008-011**：本試験は単回投与の比較バイオアベイラビリティ試験であり、14 名の健康被験者を対象として、2 種類の錠剤の相対的な経口バイオアベイラビリティを評価するとともに、シトクロム P450（CYP）3A4 基質であるミダゾラム及びヒスタミン H2 受容体拮抗薬であるファモチジンとの薬物相互作用の可能性を評価した。リルザブルチニブの 3 種類の製剤（試験製剤#1、試験製剤#2、及び参照製剤）とミダゾラム又はファモチジンの併用投与は安全であり、忍容性は良好であった。TEAE の発現割合は 3 種類の製剤（全てミダゾラムと併用）で同程度であり、各投与で 10 名（71.4%）に 1 件以上の TEAE が認められた。投与 4（参照製剤とファモチジン）では発現割合が僅かに低く、8 名（57.1%）に 1 件以上の TEAE が認められた。投与順序ごとの TEAE 又は治験薬との因果関係が否定できない TEAE に関連して注目すべき傾向はみられなかった。治験中に重度の TEAE は認められなかった。

- **PRN1008-014**：本治験は健康被験者を対象とした 2 パートの試験であり、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、また、リルザブルチニブが QTc 間隔に及ぼす影響をプラセボ及びモキシフロキサシンと比較して評価した。本治験のパート A は、リルザブルチニブの治療域を超える用量を設定するためにデザインされ、リルザブルチニブ 1,200 mg を単独投与、又はリルザブルチニブを強い CYP3A 阻害剤であるリトナビルと併用投与した。リルザブルチニブによる TEAE の大部分は投与 3（リルザブルチニブ 1,200 mg）で発現し、3 名（75.0%）で 9 件、次いで投与 2（リルザブルチニブ 100 mg + リトナビル 100 mg）で 5 名（45.5%）に 5 件、投与 1（リルザブルチニブ 100 mg）で 2 名（16.7%）に 2 件発現した。これらの TEAE のうち、8 件が治験薬との因果関係が否定できないと判断された（投与 2［リルザブルチニブ 100 mg + リトナビル 100 mg］投与後に 1 名［9.1%］で 1 件、投与 3［リルザブルチニブ 1,200 mg］投与後に 4 名中 3 名［75.0%］で 7 件［軽度 4 件、中等度 3 件］）。投与 1（リルザブルチニブ 100 mg）では治験薬との因果関係が否定できない TEAE は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の大部分は軽度であった。投与 3（リルザブルチニブ 1,200 mg 投与）では、1 名（25.0%）で中等度の治験薬との因果関係が否定できない TEAE が 3 件発現したが、治験薬との因果関係が否定できない重度の TEAE は認められなかった。1,200 mg を投与された 1 名で中等度の悪心及び嘔吐の事象が発現したが、これは先行試験（PRN1008-001 試験）で液剤を

用いた 1,200 mg 投与で認められた事象と一致していた。バイタルサイン、心電図パラメータ又は臨床検査値には、臨床的に意味のある変化又は治験薬に関連した変化は認められなかった。パート B では、パート A で確認されたとおり、治療域を超える用量のリルザブルチニブ 400 mg + リトナビルが投与された。TEAE の発現割合は、投与 1（リルザブルチニブ 400 mg）で 59.4%、投与 2（リルザブルチニブ 400 mg + リトナビル）で 55.9%と比較的高かった。投与 4（モキシフロキサシン 400 mg）では TEAE の発現割合は 38.9%と低く、プラセボ投与では 17.1%と最も低かった。TEAE の大部分は因果関係に関係なく軽度であり、重度の TEAE は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、プラセボ（11.4%）及びモキシフロキサシン（8.3%）を投与したときと比較して、リルザブルチニブを投与された被験者で比較的高かった（リルザブルチニブ 400 mg 投与で 43.8%、リルザブルチニブ 400 mg + リトナビル投与で 44.1%）。バイタルサイン、心電図パラメータ、臨床検査パラメータに臨床的に意味のある変化又は治験薬に関連した変化は認められなかった。

- **PRN1008-015**：本治験は、健康被験者を対象としてリルザブルチニブの吸収、分布、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 パートの第 1 相試験であった。パート 1 では、被験者にリルザブルチニブ錠剤を単回経口投与し、約 2 時間後に放射性標識[^{14}C]-リルザブルチニブを静脈内投与して絶対的バイオアベイラビリティを決定した。パート 2 では、被験者に[^{14}C]-リルザブルチニブを単回経口投与し、リルザブルチニブの吸収、分布、代謝、排泄特性及び代謝物プロファイルを検討した。いずれのパートでも、死亡、SAE、又は治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。パート 1 では、8 名中 3 名（37.5%）に 5 件の TEAE（下痢 2 件、悪心、筋骨格痛及び鼻出血各 1 件）が認められた。全ての TEAE の重症度は軽度であった。8 名中 2 名（25%）に治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された 3 件の TEAE（下痢 2 件、悪心 1 件）が認められた。パート 2 では、10 名中 7 名（70.0%）に 25 件の TEAE（下痢 6 件、腹部不快感、胃腸音異常、悪心及び処置による嘔吐各 2 件、腹痛、上腹部痛、口腔ヘルペス、上気道感染、ウイルス感染、処置後合併症、処置による疼痛、関節痛、浮動性めまい、頭痛及び尿異常各 1 件）が認められた。TEAE の重症度は、中等度の TEAE 1 件（ウイルス感染）を除き軽度であった。6 名（60.0%）に治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された軽度の TEAE が 13 件（下痢、腹部不快感、胃腸音異常、腹痛、悪心及び浮動性めまい）認められた。要約すると、予備的な結果に基づき、バイタルサイン、心電図パラメータ、臨床検査値に臨床的に意味のある傾向又は治験薬に関連した傾向は認められなかった。

- **PRN1008-020**：本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。本試験は完了している。具体的には、軽度（Child-Pugh クラス A）及び中等度（Child-Pugh クラス B）の肝機能障害を有する被験者と、対照となる年齢及び性別をマッチングさせた健康被験者を対象とした、リルザブルチニブ PK の非盲検、非ランダム化単回投与試験であった。リルザブルチニブ 400 mg を空腹時に単回投与し、投与後 0.5 時間から 30 時間までの 13 時点で血液

を採取し、血漿中の総リルザブルチニブ濃度を分析した。また、より少ない時点で非結合形の血漿中リルザブルチニブ及び代謝物濃度を分析した。本治験には、軽度の肝機能障害被験者 8 名、中等度の肝機能障害被験者 8 名、健康被験者 13 名が含まれた。軽度の肝機能障害被験者で認められた TEAE は下痢（2 名［25%］）、中等度の肝機能障害被験者で認められた TEAE は下痢（2 名［25%］）、腹部不快感、悪心及び嘔吐（各 1 名［13%］）であった。対照とした健康被験者 1 名（8%）にそう痒症が認められた。全ての TEAE は Grade 1 又は 2 であり、全て治験薬との因果関係が否定できないと判断された。SAE、生命を脅かす TEAE、又は死亡に至った TEAE は認められなかった。

- **PRN1008-022**：本試験では中国人健康被験者におけるリルザブルチニブ（400 mg 単回投与）の PK を評価した。全体として、本治験における TEAE の発現割合は低かった。10 名中 2 名（20.0%）に 4 件の軽度の TEAE が認められた。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Day 6 に発現）、血中尿酸増加、好塩基球数増加及び血中アルブミン減少であった。SAE、AESI、治験薬の投与中止、用量変更又は死亡に至った TEAE は認められなかった。

- **PRN1008-023**：本治験は PK ブリッジング試験であり、日本人と白人民族間の PK の違いを明らかにし、日本又は他のアジア諸国におけるリルザブルチニブの臨床試験を可能にすることを目的としていた。日本人被験者のコホートでは、リルザブルチニブを 3 期にわたって投与し、第 1 期は 100 mg 単回投与、第 2 期は 200 mg 単回投与、第 3 期は 400 mg BID の反復投与（BID 4 日間 + 5 日目の朝の計 9 回の投与）し、各投与期の間のウォッシュアウトは 4 日間とした。白人被験者のコホートでは、400 mg BID で反復投与（BID4 日間 + 5 日目の朝の計 9 回の投与）した。治験中に認められた全ての TEAE の発現割合は、日本人被験者と比較して白人被験者の方が高かった。最も多く認められた TEAE（SOC）は「胃腸障害」であり、日本人コホートでは 11 名中 1 名（9.1%）（第 2 期）、11 名中 4 名（36.4%）（第 3 期）、及び白人コホートでは 12 名中 10 名（83.3%）で発現した。「胃腸障害」のうち、PT では下痢が最も多く、日本人コホートでは 11 名中 1 名（9.1%）に 1 件（第 2 期）、11 名中 4 名（36.4%）に 5 件（第 3 期）認められた。下痢の発現割合は白人コホートで高く、12 名中 9 名（75.0%）に 10 件認められた。日本人コホートの被験者では、第 1 期に TEAE は認められなかった。嘔吐、頭痛、浮動性めまい及び痛風各 1 件を除く全ての TEAE が治験薬との因果関係が否定できないと判断された。これらの TEAE は、1 名（4%）で治験薬との因果関係がないと判断された Grade 2 の痛風を除き、全て Grade 1 であった。SAE、生命を脅かす TEAE 又は死亡に至った TEAE は認められなかった。

- **PRN1008-024**：本治験のパート A ではキニジン（P-糖タンパク質阻害剤）、パート B ではリファンピシン（CYP3A 誘導剤）を併用投与したときのリルザブルチニブの PK を検討した。被験者には Day 1 にリルザブルチニブ 400 mg を単回経口投与し、同じ被験者に Day 7 から 5 日間、キニジン 300 mg を 8 時間ごとに投与した（計 15 回投与）。Day 10 にはリルザブルチニブ 400 mg

を単回投与した。パートBでは、リルザブルチニブとリファンピシンとの相互作用を検討した。被験者にはDay 1にリルザブルチニブ400 mgを単回投与し、同じ被験者にDay 7からDay 17までの11日間、リファンピシン600 mg QDを投与した（計11回投与）。Day 16にはリルザブルチニブ400 mgを単回投与した。パートAのキニジン投与中、合計8名においてQTcFを用いて心拍数で補正したQTc間隔にベースラインから60 msec以上の延長が認められたため治験を中止した（Day 8に3名、Day 9に3名及びDay 10に2名）。治験を中止した8名において、最も長かったQTcFの平均値は476.5 msec（範囲：451～508 msec）であり、最も長かったQTcFのベースラインからの延長の平均値は65 msec（範囲：53～93 msec）であった。治験中止後、8名全てでQTcFはキニジン投与前の値に戻った。不整脈の症状や徴候は観察されなかった。これらの事象から、残りの被験者全てでキニジンの投与を中止することが決定された。パートAでは、全体で16名中11名（68.8%）に計20件のTEAEが認められた。比較的多く認められたTEAEには、SOC別に「臨床検査」、「胃腸障害」及び「心臓障害」、PT別に心電図QT延長（8名［50.0%］）、下痢（4名［25.0%］）及び動悸（4名［25.0%］）が含まれた。全てのTEAEは軽度（Grade 1）、回復、及び非重篤と報告された。治験の中止に至ったTEAE（QTc延長の心電図所見）が合計8名に発現し、うち7名はキニジンのみの投与期で中止され、1名は併用投与期で中止された。心電図QT延長のTEAEは全て軽度（Grade 1）、非重篤、及び後遺症なく回復したと報告され、全てキニジンの使用との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された（リルザブルチニブとの因果関係が否定できないと判断されたTEAEはなかった）。心電図QT延長はリルザブルチニブの投与後には認められなかった（Module 5.3.3.4 PRN1008-024 [Section 11.2.2.1]及び[Section 11.3.3.1]）。パートBでは、全体で16名中9名（56.3%）に計11件のTEAEが認められた。比較的多く認められたTEAEには、SOC別に「腎および尿路障害」及び「胃腸障害」、PT別に着色尿（6名［37.5%］）及び下痢（3名［18.8%］）が含まれた。全てのTEAEは軽度（Grade 1）、回復、及び非重篤と報告された。治験薬の投与中止又は治験の中止に至ったTEAEは認められなかった。死亡に至ったTEAE及びSAEは認められなかった。

- **PRN1008-025**：本治験は、食事がリルザブルチニブのPK及び標的占有率に及ぼす影響、並びにフィルムコーティング（FC）錠と[redacted]錠の2種類の新しい製剤について検討した。本治験は、健康被験者を対象とした非盲検、ランダム化、2パート（パート1及びパート2）の第1相試験であった。パート1は2期のクロスオーバーデザインであり、24名にリルザブルチニブの参照製剤を食後及び空腹時に単回投与した。パート2は1期の並行デザインであり、24名にリルザブルチニブの2つの試験製剤のうち1つを空腹時に単回投与した。パート1では、最も多く認められたTEAEはSOC「胃腸障害」に属するものであり、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」、「神経系障害」の順であった。少なくとも1つの投与群で2名以上に認められたTEAEは、下痢、次いでカテーテル留置部位疼痛、悪心、腹痛、頭痛、上腹部痛、カテーテル留置部位内出血、嗜眠及び挫傷であった。胃腸障害は、食後（4名［16.7%］

に 7 件）に比べ空腹時（14 名［58.3%］に 19 件）により多く発現した。TEAE の大部分（58 件）の重症度は軽度であった。5 件の TEAE が中等度と判断され、重度な TEAE は認められなかった。中等度の TEAE は、下痢 2 件、腹痛、頭痛及び体位性めまい各 1 件であった。5 件の中等度の TEAE が、全て空腹時でのリルザブルチニブ投与後に発現した。本治験のパート 1 では、死亡、重篤、又は生命を脅かす TEAE は認められず、TEAE により治験を中止した被験者はいなかった。パート 1 では、AESI は認められなかった。パート 2 では、最も多く認められた TEAE は、SOC「胃腸障害」に属するものであった。少なくとも 1 つの投与群で 2 名以上に認められた TEAE は、下痢、次いで悪心、上腹部痛及び腹痛であった。胃腸障害は、リルザブルチニブ [redacted]（3 名［25.0%］に 4 件）に比べリルザブルチニブ FC 錠（8 名［66.7%］に 12 件）の投与後により多く発現した。TEAE の大部分（28 件）の重症度は軽度であった。3 件の TEAE は中等度であったが、重度なものはなかった。中等度の TEAE は上腹部痛、悪寒及び冷感であり、リルザブルチニブ FC 錠が投与された各 1 名（8.3%）に 1 件の事象が認められた。本治験のパート 2 では、死亡、重篤又は生命を脅かす TEAE は認められなかった。TEAE により治験を中止した被験者はいなかった。パート 2 では、AESI は認められなかった。

TEAE は、全ての試験で同程度であった。

6.8.5 第 1 相試験における臨床検査の評価

臨床検査値及びバイタルサインの結果は、各試験の CSR に記載されており、要約はしていない。

心電図パラメータについては、検討した用量のリルザブルチニブは、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（Module 2.7.2 [3.3.2 項]）。

6.9 副作用

副作用は Module 1.8.1 添付文書案に記載した。

7　市販後データ

2025年5月時点では、リルザブルチニブはいかなる適応症についても、いずれの国の規制当局からも承認されていない。そのため市販後データは得られていない。

8　公表文献の安全性データ

リルザブルチニブに関する文献検索文字列には、以下の検索語を含む全ての出版物が含まれる。

- 安全性用語：耐性（tolerance）、安全性（safety）、副作用（ADRs）、有害作用（adverse effects）、AE（AEs）、毒性（toxicity）、薬物相互作用（drug interactions）、胚毒性（embryotoxicity）、胎児毒性（fetotoxicity）、生殖毒性（reprotoxicity）、遺伝毒性（genotoxicity）、妊婦・授乳婦における使用（use in pregnancy and lactation）
- 以下の薬剤との併用：BTK阻害剤（tolebrutinib、イブルチニブ、アカラブルチニブ、ザナブルチニブ）、リルザブルチニブ、PRN1008、SAR444671、チオシアネート

本項で示した検索用語を報告又は議論している非臨床及び臨床の科学論文及び医学論文について、Medline及びEmbaseの文献を検索した（2015年4月23日から2024年4月22日まで）。

このレビューの結果、興味深いと考えられた文献1報を以下に示す(36)。

Proskuriakova E, Shrestha DB, Jasaraj R, Reddy VK, Shtembari J, Raut A, et al. Cardiovascular adverse events associated with second-generation Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy: A systematic review and meta-analysis. Clin Ther. 2024;46(2):134-45.

要約：「第二世代BTK阻害剤による治療に伴う心血管系有害事象」と題した研究では、第二世代BTK阻害剤であるアカラブルチニブ及びザヌブルチニブの心血管に対する安全性を評価するため、2,938名の患者が参加した臨床試験8試験からのデータを系統的にレビューし、解析した。解析の結果、心血管死亡率、全死亡率、大出血、房室ブロック、心房細動／粗動、心不全、心筋梗塞などの主要な心血管系の事象について、これらの薬剤と標準治療との間に有意差は認められず、これらの新しいBTK阻害剤は心血管系のリスクを高めないことが示唆された。これらの知見はあるものの、著者らは、第二世代BTK阻害剤の優れた忍容性を確認するため、大規模な対照試験を追加することを推奨している。

企業見解：本論文は、リルザブルチニブは第2選択治療のBTK阻害剤であるが、可逆的なBTK阻害剤であるという点で他の第2選択治療のBTK阻害剤とは異なっているため、興味が持たれる。

公表データのレビューでは、リルザブルチニブの使用に関連する可能性のある新たな重大な安全性の問題は特定されなかった。

申請者は、リルザブルチニブの安全性プロファイルを臨床開発期間を通して継続的にレビューし、評価する予定である。また、報告頻度の要件に従って安全性定期報告を規制当局に提出する予定である。

9　全体的な安全性の結論

本 Module には、成人 ITP 患者の治療におけるリルザブルチニブ 400 mg BID の製造販売承認申請を支持する安全性データの概要を記載した。安全性データは、ピボタル試験である第 3 相 PRN1008-018 試験（DB 期間、OL 期間及び LTE 期間）及び第 1/2 相 PRN1008-010 試験（パート A 及び B）の 2 試験で構成されている。さらに、2 つの併合データである ITP placebo-controlled pool（PRN1008-018 試験の DB 期間でリルザブルチニブ又はプラセボを投与された全被験者のデータ）及び ITP rilzabrutinib pool（PRN1008-018 試験及び PRN1008-010 試験の全投与期間でいずれかの用量でリルザブルチニブを投与された被験者のデータ）で補足した。また、第 1 相試験の安全性データも提示した。注意すべき点として、第 1/2 相試験のデータカットオフ日は各試験の CSR と同一であるが、併合データセットのデータカットオフ日はより後に設定されていることである。これらの曝露状況及び安全性データは、ITP 患者におけるリルザブルチニブの安全性プロファイルを包括的かつ頑健な評価をするための根拠を提示している。

本 Module には、PRN1008-018 試験の 2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日での完了した OL 期間及び進行中の LTE 期間のデータ、並びに 2024 年 8 月 2 日のデータカットオフ日での更新された併合解析データが含まれており、ITP 患者におけるリルザブルチニブの長期的な安全性及び忍容性を支持する新たなエビデンスを提供している。

曝露

全体として、さまざまな適応症を対象とした臨床開発プログラム及び第 1 相試験において、1,000 名を超える被験者がリルザブルチニブを投与された。第 1/2 相試験及び第 3 相試験では、284 名の成人の ITP を有する被験者がリルザブルチニブを投与され、累積曝露は 290.6 人年であった。そのうち、278 名はリルザブルチニブ 400 mg BID が投与された。被験者の 10%以上が 2 年以上投与されており、治験は現在も進行中である。

PRN1008-018 試験の DB 期間の累積曝露は、リルザブルチニブ群で 44.3 人年であり、プラセボ群（17.9 人年）と比べ長かった。

リルザブルチニブ群のいずれかの用量を投与された被験者では、24 週間の主要投与期間又は DB 期間における治験薬の投与中止の割合は 48.9%であった。比較的多かった治験薬の投与中止理由（被験者の 5%以上）は、有効性の欠如（32.4%）、AE（8.2%）及び被験者の意思によるもの（5.9%）であった。

PRN1008-018 試験のリルザブルチニブ群では 67 名（50.4%）、プラセボ群では 59 名（85.5%）が Week 13 までに治験薬の投与を中止した。最も多かった中止理由は有効性の欠如であった（リルザブルチニブ群：54 名［40.6%］、プラセボ群：55 名［79.7%］）。

2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日時点で、180 名が OL 期間にリルザブルチニブ 400 mg BID 投与を受けた。60 名（52.2%）が 24 週間の DB 期間を全て終了して OL 期間に移行し、55 名（47.8%）

が DB 期間を中止して OL 期間に移行した（55 名全員が事前に定められた有効性の欠如の定義を満たしたために DB 期間に中止した。そのうち 54 名が Week 13 までに中止、1 名が Week 14 以降に中止した）。OL 期間に移行したプラセボ群 65 名のうち、10 名（15.4%）が OL 期間に移行する前に 24 週間の DB 期間を全て終了した。一方 55 名（84.6%）はプラセボが奏効しなかったため Week 13 で DB 期間を中止した後に OL 期間に移行した。OL 期間に移行した 180 名の被験者のうち、115 名（63.9%）が 28 週間の OL 期間を完了し、65 名（36.1%）が OL 期間に治験薬の投与を中止した。

有害事象

ほとんどの被験者に 1 件以上の TEAE が認められたが、投与期間が長くなるにつれ発現割合が減少する傾向が OL 期間及び LTE 期間のデータにより示された。ほとんどの TEAE は Grade 1 又は 2 であり、被験者は回復した。

PRN1008-018 試験の DB 期間では、ほとんどの TEAE は Grade 1 又は 2 であった（リルザブルチニブ群では Grade 1：35.3%、Grade 2：36.8%）。Grade 3 以上の TEAE の発現割合は、プラセボ群（10 名［14.5%］）と比較してリルザブルチニブ群（15 名［11.3%］）の方が低く、リルザブルチニブ群では各 TEAE の発現は 1 名のみであった。治験薬投与下で発現した SAE の発現割合は、リルザブルチニブ群（12 名［9.0%］）の方がプラセボ群（8 名［11.6%］）と比較して僅かに低かった。OL 期間に移行した 180 名のうち 115 名（63.9%）が 28 週間の OL 期間を完了し、65 名（36.1%）が OL 期間に治験薬の投与を中止した。

PT 別にリルザブルチニブ群で比較的多く認められた TEAE（10%以上で発現）は、下痢（43 名［32.3%］）、悪心（27 名［20.3%］）、頭痛（24 名［18.0%］）及び COVID-19（18 名［13.5%］）であった。

リルザブルチニブ群で比較的多く認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE（5%以上で発現）は、下痢（30 名［22.6%］）、悪心（23 名［17.3%］）、頭痛（10 名［7.5%］）、腹痛（8 名［6.0%］）及び嘔吐（7 名［5.3%］）であった。プラセボ群では、PT 別に最も多く認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE（5%以上で発現）は悪心（4 名［5.8%］）であった。

DB 期間にリルザブルチニブ群において、HLT「下痢（感染性を除く）」及び HLT「悪心および嘔吐症状」に含まれる TEAE の発現割合がプラセボ群に比べ高かった（リルザブルチニブ群及びプラセボ群でそれぞれ、「下痢（感染性を除く）」：43 名［32.3%］及び 7 名［10.1%］、「悪心および嘔吐症状」：30 名［22.6%］及び 4 名［5.8%］）。これらの事象のほとんどは治験薬との因果関係が否定できないと判断された。リルザブルチニブ群では 1 名（0.8%）が消化器系事象により治験薬の投与を中止したが、プラセボ群では消化器系事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。悪心、下痢及び嘔吐の大部分は Grade 1 であり、ほとんどの被験者が回復した。

PRN1008-018 試験のリルザブルチニブ群で認められた治験薬投与下で発現した消化器系事象（SOC で「胃腸障害」）の発現割合は、DB 期間で 71 名（53.4%）であったのに対し、OL 期間及び LTE 期間に約 25%減少し、OL 期間では 48 名（26.7%）、LTE 期間では 11 名（22.0%）であった。治験薬との因果関係が否定できない消化器系事象の TEAE も治験期間が長くなるにつれて減少した。

24 週間の DB 期間における TEAE の発現割合は、最初の 12 週間における発現割合と同程度であった（リルザブルチニブ群：24 週間では 111 名［83.5%］、12 週間では 106 名［79.7%］、プラセボ群：24 週では 52 名［75.4%］、12 週間では 51 名［73.9%］）。SOC 及び PT 別の発現割合も 24 週間と 12 週間で同程度であった。

DB 期間における治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は低く、リルザブルチニブ群では 8 名（6.0%）、プラセボ群では 0 名であった。PT 別に 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、PRN1008-018 試験の OL 期間及び LTE 期間では DB 期間よりも低かった。

臨床開発プログラムでは、重要な潜在的リスクである重篤な感染症、肝酵素上昇及びぶどう膜炎が評価された。これまでのデータに基づき、リルザブルチニブには重要な特定されたリスクは認められていない。Grade 2 以上の感染症の発現割合はリルザブルチニブ群（17.3%）とプラセボ群（14.5%）で同程度であったが、Grade 3 以上の感染症の発現割合は、リルザブルチニブ群で 3.8%、プラセボ群で 0%であった。死亡に至った肺炎 1 件を除き、ほとんどの感染症はリルザブルチニブの投与期間に回復した。この肺炎は交絡因子に関連したものであり、治験薬との因果関係はないと治験担当医師により判断された。全般的に、第 3 相試験中に観察された感染症はおおむね軽度（Grade 1 又は 2）であり、被験者は治験薬の投与を中止することなく回復した。高齢、脾臓摘出術の既往及びリルザブルチニブと CS の併用は感染症の発現割合を増加させる要因とはなっていない。

PRN1008-018 試験で、トランスアミナーゼ上昇に関連する TEAE（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇又は肝機能異常）が、リルザブルチニブ群の 5.3%、プラセボ群の 4.3%の被験者に認められた。これらの大部分は軽度又は中等度であり、臨床検査値に基づく肝機能検査の異常変動はほとんど認められなかった。Hy’s Law の基準を満たす異常はなかった。

PRN1008-010 試験で、潰瘍性大腸炎の被験者にぶどう膜炎（虹彩毛様体炎）が 1 件認められた。この事象は、ぶどう膜炎との関連が知られている潰瘍性大腸炎に関連したものであり、治験薬との因果関係はないと判断された。被験者は治験薬投与期間中に回復した。PRN1008-018 試験では、ぶどう膜炎は認められていない。

臨床開発プログラムにおいて、他の BTK 阻害剤に関連する事象として血球減少症（貧血及び好中球減少症）、出血性事象、心房細動及びその他の不整脈並びに悪性疾患をモニタリングし、以下に示すとおり評価した。なお、血小板減少症は対象疾患（ITP）の背景病態の一部であるため、血球減少症には含めなかった。

血球減少症は貧血と好中球減少について評価したが、リルザブルチニブが投与された被験者でシグナルは確認されなかった。第 3 相試験の DB 期間では、貧血の TEAE の発現割合はリルザブルチニブ群（3.8%）の方がプラセボ群（7.2%）と比較して低かった。好中球減少症の発現割合は、リルザブルチニブ群で 0.8%に対し、プラセボ群では 0%であった。

出血性事象は、Grade 2 以上及び Grade 3 以上の事象を評価した。Grade 2 以上の出血性事象は、リルザブルチニブ群（3.8%）の方がプラセボ群（11.6%）と比較して少なかった。出血性事象は ITP の病態に起因するため、おおむね治験薬との因果関係はないと判断された。

心房細動は、PRN1008-018 試験の DB 期間のリルザブルチニブ群及びプラセボ群とも認められなかった。PRN1008-010 試験では、リルザブルチニブが投与された 2 名に心房細動が認められた。両被験者とも心房細動の素因となる既往歴を有していた。

その他の不整脈については、DB 期間においてリルザブルチニブ群の 2 名（1.5%）に各 1 件の不整脈、期外収縮及び頻脈（各 1 名［0.8%］）が認められた。プラセボ群では、3 名（4.3%）に各 1 件の動悸、失神及び右脚ブロック（詳細不明）（各 1 名［1.4%］）が認められた。

悪性疾患は、PRN1008-018 試験の DB 期間では認められなかった。OL 期間では、卵巣チョコレート嚢腫の既往歴のある被験者に、リルザブルチニブ投与開始後 129 日目に卵巣明細胞癌が発現したが、治験薬との因果関係はないと判断された。PRN1008-010 試験では、黒色腫が 1 件及びボーエン病が 1 件発現した。これらのデータに基づき、リルザブルチニブに関連する悪性疾患について安全性の懸念は認められなかった。

ITP 患者を対象とした第 2 相試験及び第 3 相試験、主に第 3 相試験のプラセボ対照試験の DB 期間のデータに基づき、副作用として、下痢、悪心、頭痛、COVID-19、関節痛、浮動性めまい、腹痛、上咽頭炎、嘔吐、消化不良及び咳嗽を特定した。

要約

要約すると、ITP 患者におけるリルザブルチニブ 400 mg BID 経口投与の安全性プロファイルは、ピボタル試験である第 3 相試験、主に DB 期間の安全性データを中心に、完了した OL 期間及び 2024 年 10 月 15 日のデータカットオフ日での LTE 期間の安全性データ、さらに第 1/2 相試験並びに併合集団の補完的に用いた包括的なレビューに基づき、特徴が明らかとなった。これらの利用可能なデータは、リルザブルチニブの安全性評価のために意味のある十分なものである。

TEAE のほとんどは重症度が Grade 1 又は 2 であり、可逆的かつ管理可能であった。重要な潜在的リスクが認識され、モニタリング及び特性評価が行われており、いずれも重要な特定されたリスクではないと判断された。他の BTK 阻害剤に関連するリスクもモニタリング及び解析されたが、現時点で入手可能な安全性データに基づき、リルザブルチニブ特有のリスクとはみなされていない。

臨床開発プログラムから得られた安全性データから、ITP 患者に対するリルザブルチニブ 400 mg BID 投与がおおむね良好な忍容性を示し、許容可能な安全性プロファイルを有することが示された。

10　参考文献

1. Adelborg K, Kristensen NR, Nørgaard M, Bahmanyar S, Ghanima W, Kilpatrick K, et al. Cardiovascular and bleeding outcomes in a population-based cohort of patients with chronic immune thrombocytopenia. J Thromb Haemost. 2019;17(6):912-24.
2. 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.
3. 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.
4. Cooper N, Kruse A, Kruse C, Watson S, Morgan M, Provan D, et al. Immune thrombocytopenia (ITP) World Impact Survey (I-WISh): Impact of ITP on health-related quality of life. Am J Hematol. 2021;96(2):199-207.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Trotter P, Hill QA. Immune thrombocytopenia: improving quality of life and patient outcomes. Patient Relat Outcome Meas. 2018;9:369-84.
11. 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.
12. Cooper N, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia. N Engl J Med. 2019;381(10):945-55.
13. Kuter DJ. Novel therapies for immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2022;196(6):1311-28.
14. 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.
15. Singh A, Uzun G, Bakchoul T. Primary Immune Thrombocytopenia: Novel Insights into Pathophysiology and Disease Management. J Clin Med. 2021;10(4):789.

16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). J Clin Med. 2017;6(2):16.

29. 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.
30. 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.
31. 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;83:2367-76.
32. von Hundelshausen P, Siess W. Bleeding by Bruton Tyrosine Kinase-Inhibitors: Dependency on Drug Type and Disease. Cancers (Basel). 2021;13(5):1103.
33. Lipsky A, Lamanna N. Managing toxicities of Bruton tyrosine kinase inhibitors. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020;2020(1):336-45.
34. Erickson RI, Schutt, LK, Tarrant JM, McDowell M, Liu L, Johnson AR, et al. Bruton's Tyrosine Kinase Small Molecule Inhibitors Induce a Distinct Pancreatic Toxicity in Rats. J Pharmacol Exp Ther. 2017;360(1):226-38.
35. Bhaskaran M, Cornwell PD, Sorden SD, Elwell MR, Russell NR, Pritt ML, et al. Pancreatic Effects of a Bruton’s Tyrosine Kinase Small-molecule Inhibitor in Rats Are Strain-dependent. Toxicol Pathol. 2018;46(4):460-72.
36. Proskuriakova E, Shrestha DB, Jasaraj R, Reddy VK, Shtembari J, Raut A, et al. Cardiovascular Adverse Events Associated With Second-generation Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Ther. 2024;46(2):134-45.

11　付録

表 45 - Number (%) of participants with TEAE(s) by primary SOC and PT - Adult safety population

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
Any event	52 (75.4)	111 (83.5)	246 (86.6)
感染症および寄生虫症	14 (20.3)	44 (33.1)	131 (46.1)
ＣＯＶＩＤ－１９	3 (4.3)	18 (13.5)	42 (14.8)
上咽頭炎	2 (2.9)	9 (6.8)	31 (10.9)
上気道感染	3 (4.3)	5 (3.8)	31 (10.9)
インフルエンザ	0	4 (3.0)	7 (2.5)
肺炎	0	2 (1.5)	4 (1.4)
皮膚感染	0	2 (1.5)	2 (0.7)
尿路感染	1 (1.4)	2 (1.5)	17 (6.0)
気管支炎	1 (1.4)	1 (0.8)	4 (1.4)
慢性副鼻腔炎	0	1 (0.8)	1 (0.4)
慢性扁桃炎	0	1 (0.8)	1 (0.4)
結膜炎	0	1 (0.8)	2 (0.7)
膀胱炎	0	1 (0.8)	1 (0.4)
胃腸炎	1 (1.4)	1 (0.8)	3 (1.1)
中咽頭カンジダ症	0	1 (0.8)	1 (0.4)
急性中耳炎	0	1 (0.8)	2 (0.7)
骨盤内炎症性疾患	0	1 (0.8)	1 (0.4)
咽頭炎	0	1 (0.8)	2 (0.7)
腎膿瘍	0	1 (0.8)	1 (0.4)
鼻炎	0	1 (0.8)	2 (0.7)
敗血症	0	1 (0.8)	2 (0.7)
扁桃炎	0	1 (0.8)	2 (0.7)
歯感染	0	1 (0.8)	1 (0.4)
ウイルス感染	1 (1.4)	1 (0.8)	2 (0.7)
創傷感染	0	1 (0.8)	2 (0.7)
急性副鼻腔炎	0	0	2 (0.7)
抗生物質関連大腸炎	0	0	1 (0.4)
体部白癬	0	0	1 (0.4)
気管支肺アスペルギルス症	0	0	1 (0.4)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	0	1 (0.4)
カンジダ感染	0	0	1 (0.4)
サイトメガロウイルス血症	0	0	1 (0.4)
丹毒	0	0	1 (0.4)
皮膚真菌感染	0	0	1 (0.4)
ウイルス性胃腸炎	0	0	2 (0.7)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
歯肉炎	1 (1.4)	0	0
血腫感染	0	0	1 (0.4)
Ｂ型肝炎再活性化	0	0	1 (0.4)
Ｅ型肝炎	0	0	1 (0.4)
帯状疱疹	0	0	1 (0.4)
感染性皮膚潰瘍	0	0	1 (0.4)
限局性感染	0	0	1 (0.4)
下気道感染	0	0	2 (0.7)
無菌性髄膜炎	0	0	1 (0.4)
爪真菌症	0	0	1 (0.4)
口腔ヘルペス	1 (1.4)	0	3 (1.1)
骨髄炎	0	0	1 (0.4)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (0.4)
歯髄炎	2 (2.9)	0	0
腎盂腎炎	0	0	1 (0.4)
膿尿	1 (1.4)	0	0
ＲＳウイルス感染	0	0	1 (0.4)
気道感染	0	0	3 (1.1)
ウイルス性気道感染	0	0	1 (0.4)
副鼻腔炎	0	0	3 (1.1)
皮下組織膿瘍	0	0	1 (0.4)
白癬感染	0	0	1 (0.4)
足部白癬	0	0	1 (0.4)
尿路性敗血症	0	0	1 (0.4)
腟感染	0	0	1 (0.4)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	0	1 (0.4)
ウイルス性上気道感染	0	0	2 (0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	8 (2.8)
ボーエン病	0	0	1 (0.4)
骨髄過形成	0	0	1 (0.4)
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0	0	1 (0.4)
骨髄線維症	0	0	1 (0.4)
皮膚の新生物	0	0	1 (0.4)
卵巣明細胞癌	0	0	1 (0.4)
パラプロテイン血症	0	0	1 (0.4)
脂漏性角化症	0	0	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害	12 (17.4)	11 (8.3)	44 (15.5)
貧血	4 (5.8)	5 (3.8)	18 (6.3)
低色素性貧血	0	1 (0.8)	1 (0.4)
免疫性血小板減少症	1 (1.4)	1 (0.8)	3 (1.1)
鉄欠乏性貧血	3 (4.3)	1 (0.8)	3 (1.1)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
好中球減少症	0	1 (0.8)	2 (0.7)
好中球増加症	1 (1.4)	1 (0.8)	1 (0.4)
血小板減少症	2 (2.9)	1 (0.8)	12 (4.2)
抗リン脂質抗体症候群	0	0	1 (0.4)
自己免疫性溶血性貧血	0	0	1 (0.4)
凝血異常	1 (1.4)	0	1 (0.4)
好酸球増加症	0	0	1 (0.4)
エヴァンズ症候群	0	0	1 (0.4)
出血性素因	1 (1.4)	0	1 (0.4)
特発性好中球減少症	0	0	1 (0.4)
白血球増加症	1 (1.4)	0	2 (0.7)
白血球減少症	0	0	1 (0.4)
リンパ節炎	0	0	1 (0.4)
正色素性正球性貧血	1 (1.4)	0	0
有核赤血球症	0	0	1 (0.4)
血小板増加症	0	0	3 (1.1)
免疫系障害	0	1 (0.8)	9 (3.2)
季節性アレルギー	0	1 (0.8)	3 (1.1)
化学物質アレルギー	0	0	1 (0.4)
食物アレルギー	0	0	1 (0.4)
過敏症	0	0	3 (1.1)
サルコイドーシス	0	0	1 (0.4)
内分泌障害	0	1 (0.8)	5 (1.8)
甲状腺機能低下症	0	1 (0.8)	1 (0.4)
自己免疫性甲状腺炎	0	0	1 (0.4)
クッシング様症状	0	0	2 (0.7)
グルココルチコイド欠乏症	0	0	1 (0.4)
代謝および栄養障害	2 (2.9)	6 (4.5)	22 (7.7)
低カリウム血症	1 (1.4)	3 (2.3)	6 (2.1)
高血糖	0	2 (1.5)	2 (0.7)
食欲減退	0	1 (0.8)	4 (1.4)
異常体重減少	0	0	1 (0.4)
脱水	0	0	2 (0.7)
糖尿病	0	0	2 (0.7)
体液貯留	0	0	1 (0.4)
葉酸欠乏	0	0	1 (0.4)
痛風	0	0	1 (0.4)
高コレステロール血症	0	0	1 (0.4)
高脂血症	0	0	1 (0.4)
高トリグリセリド血症	0	0	1 (0.4)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
高尿酸血症	0	0	2 (0.7)
低リン血症	0	0	2 (0.7)
鉄欠乏	0	0	2 (0.7)
２型糖尿病	0	0	1 (0.4)
ビタミンD欠乏	1 (1.4)	0	0
精神障害	1 (1.4)	6 (4.5)	16 (5.6)
不眠症	1 (1.4)	3 (2.3)	7 (2.5)
うつ病	0	2 (1.5)	5 (1.8)
初期不眠症	0	1 (0.8)	1 (0.4)
易刺激性	0	1 (0.8)	1 (0.4)
異常な夢	0	0	1 (0.4)
不安	0	0	2 (0.7)
抑うつ気分	0	0	1 (0.4)
パニック発作	0	0	1 (0.4)
神経系障害	8 (11.6)	32 (24.1)	73 (25.7)
頭痛	5 (7.2)	24 (18.0)	52 (18.3)
浮動性めまい	1 (1.4)	11 (8.3)	18 (6.3)
末梢性ニューロパチー	0	2 (1.5)	2 (0.7)
顔面麻痺	0	1 (0.8)	2 (0.7)
感覚鈍麻	0	1 (0.8)	2 (0.7)
失神寸前の状態	0	1 (0.8)	3 (1.1)
坐骨神経痛	0	1 (0.8)	3 (1.1)
アカシジア	0	0	1 (0.4)
健忘	0	0	1 (0.4)
ベル麻痺	0	0	1 (0.4)
ブレインフォグ	0	0	1 (0.4)
手根管症候群	0	0	2 (0.7)
脳微小出血	0	0	1 (0.4)
レヴィ小体型認知症	0	0	1 (0.4)
注意力障害	0	0	1 (0.4)
頭部不快感	0	0	1 (0.4)
半盲	0	0	1 (0.4)
嗜眠	0	0	1 (0.4)
片頭痛	0	0	2 (0.7)
ミオクローヌス	0	0	1 (0.4)
神経痛	0	0	1 (0.4)
錯感覚	0	0	3 (1.1)
嗅覚錯誤	0	0	1 (0.4)
末梢性運動ニューロパチー	0	0	1 (0.4)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (0.4)
下肢静止不能症候群	0	0	1 (0.4)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
睡眠不足	0	0	1 (0.4)
傾眠	0	0	1 (0.4)
失神	1 (1.4)	0	1 (0.4)
一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.4)
振戦	1 (1.4)	0	2 (0.7)
尺骨神経炎	0	0	1 (0.4)
眼障害	2 (2.9)	5 (3.8)	19 (6.7)
眼瞼炎	0	1 (0.8)	1 (0.4)
ドライアイ	0	1 (0.8)	2 (0.7)
眼部不快感	0	1 (0.8)	1 (0.4)
眼瞼腫脹	0	1 (0.8)	1 (0.4)
視野欠損	0	1 (0.8)	1 (0.4)
白内障	1 (1.4)	0	0
結膜出血	1 (1.4)	0	6 (2.1)
上強膜炎	0	0	1 (0.4)
眼痛	0	0	1 (0.4)
眼瞼嚢胞	0	0	1 (0.4)
眼瞼下垂	0	0	1 (0.4)
虹彩毛様体炎	0	0	1 (0.4)
羞明	0	0	1 (0.4)
霧視	0	0	1 (0.4)
耳および迷路障害	0	2 (1.5)	8 (2.8)
耳痛	0	1 (0.8)	1 (0.4)
乗物酔い	0	1 (0.8)	1 (0.4)
耳漏	0	1 (0.8)	1 (0.4)
耳そう痒症	0	0	1 (0.4)
耳鳴	0	0	1 (0.4)
回転性めまい	0	0	3 (1.1)
頭位性回転性めまい	0	0	2 (0.7)
心臓障害	2 (2.9)	2 (1.5)	7 (2.5)
不整脈	0	1 (0.8)	1 (0.4)
期外収縮	0	1 (0.8)	1 (0.4)
心筋損傷	0	1 (0.8)	1 (0.4)
頻脈	0	1 (0.8)	2 (0.7)
心房細動	0	0	2 (0.7)
徐脈	0	0	1 (0.4)
右脚ブロック	1 (1.4)	0	0
動悸	1 (1.4)	0	3 (1.1)
心膜炎	0	0	1 (0.4)
血管障害	4 (5.8)	1 (0.8)	15 (5.3)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
末梢血管塞栓症	0	1 (0.8)	1 (0.4)
大動脈狭窄	0	0	1 (0.4)
深部静脈血栓症	0	0	1 (0.4)
血腫	0	0	2 (0.7)
出血	0	0	1 (0.4)
ほてり	0	0	1 (0.4)
高血圧	3 (4.3)	0	6 (2.1)
起立性低血圧	0	0	1 (0.4)
末梢静脈疾患	1 (1.4)	0	0
静脈瘤	0	0	1 (0.4)
血管炎	0	0	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (4.3)	15 (11.3)	46 (16.2)
咳嗽	0	6 (4.5)	13 (4.6)
口腔咽頭痛	1 (1.4)	3 (2.3)	7 (2.5)
発声障害	0	1 (0.8)	1 (0.4)
呼吸困難	0	1 (0.8)	6 (2.1)
鼻出血	0	1 (0.8)	10 (3.5)
鼻閉	0	1 (0.8)	3 (1.1)
湿性咳嗽	0	1 (0.8)	2 (0.7)
肺腫瘤	0	1 (0.8)	1 (0.4)
気道うっ血	0	1 (0.8)	1 (0.4)
声帯ポリープ	0	1 (0.8)	1 (0.4)
喘息	0	0	1 (0.4)
慢性気管支炎	1 (1.4)	0	0
労作性呼吸困難	0	0	3 (1.1)
間質性肺疾患	0	0	1 (0.4)
閉塞性睡眠時無呼吸症候群	0	0	1 (0.4)
肺塞栓症	0	0	2 (0.7)
逆流性喉頭炎	0	0	1 (0.4)
アレルギー性鼻炎	1 (1.4)	0	0
鼻漏	0	0	1 (0.4)
上気道の炎症	0	0	1 (0.4)
上気道咳症候群	0	0	1 (0.4)
胃腸障害	16 (23.2)	71 (53.4)	156 (54.9)
下痢	7 (10.1)	43 (32.3)	97 (34.2)
悪心	4 (5.8)	27 (20.3)	72 (25.4)
腹痛	1 (1.4)	10 (7.5)	18 (6.3)
嘔吐	1 (1.4)	9 (6.8)	21 (7.4)
上腹部痛	0	7 (5.3)	20 (7.0)
消化不良	0	7 (5.3)	17 (6.0)
腹部不快感	0	4 (3.0)	9 (3.2)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
腹部膨満	0	3 (2.3)	9 (3.2)
胃炎	0	3 (2.3)	7 (2.5)
便秘	1 (1.4)	2 (1.5)	6 (2.1)
口腔内痛	0	2 (1.5)	2 (0.7)
齲歯	0	1 (0.8)	1 (0.4)
口内乾燥	0	1 (0.8)	2 (0.7)
十二指腸炎	0	1 (0.8)	1 (0.4)
腸炎	0	1 (0.8)	1 (0.4)
軟便	0	1 (0.8)	2 (0.7)
胃腸障害	1 (1.4)	1 (0.8)	2 (0.7)
消化器痛	0	1 (0.8)	1 (0.4)
胃食道逆流性疾患	2 (2.9)	1 (0.8)	10 (3.5)
鼠径ヘルニア	0	1 (0.8)	2 (0.7)
嚥下痛	0	1 (0.8)	1 (0.4)
食道静脈瘤出血	0	1 (0.8)	1 (0.4)
食道炎	0	1 (0.8)	1 (0.4)
歯痛	0	1 (0.8)	5 (1.8)
下腹部痛	0	0	3 (1.1)
アフタ性潰瘍	0	0	1 (0.4)
セリアック病	0	0	1 (0.4)
便意切迫	0	0	1 (0.4)
小腸炎	0	0	1 (0.4)
心窩部不快感	0	0	1 (0.4)
鼓腸	0	0	1 (0.4)
食中毒	0	0	2 (0.7)
排便回数増加	0	0	1 (0.4)
胃腸出血	0	0	2 (0.7)
歯肉出血	1 (1.4)	0	5 (1.8)
歯肉痛	0	0	1 (0.4)
吐血	1 (1.4)	0	0
血便排泄	0	0	1 (0.4)
痔出血	0	0	1 (0.4)
痔核	0	0	1 (0.4)
裂孔ヘルニア	0	0	2 (0.7)
過敏性腸症候群	0	0	1 (0.4)
弛緩歯	0	0	1 (0.4)
口腔内出血	1 (1.4)	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	2 (0.7)
非感染性唾液腺炎	0	0	1 (0.4)
口腔血性水疱	0	0	2 (0.7)
膵臓障害	1 (1.4)	0	1 (0.4)
直腸出血	0	0	1 (0.4)
舌血腫	0	0	1 (0.4)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
肝胆道系障害	0	2 (1.5)	4 (1.4)
肝硬変	0	1 (0.8)	1 (0.4)
肝機能異常	0	1 (0.8)	1 (0.4)
脂肪肝	0	1 (0.8)	1 (0.4)
胆道仙痛	0	0	1 (0.4)
胆管嚢胞	0	0	1 (0.4)
胆石症	0	0	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	8 (11.6)	15 (11.3)	61 (21.5)
発疹	1 (1.4)	5 (3.8)	15 (5.3)
湿疹	1 (1.4)	2 (1.5)	3 (1.1)
ざ瘡	0	1 (0.8)	2 (0.7)
脱毛症	0	1 (0.8)	6 (2.1)
皮膚炎	1 (1.4)	1 (0.8)	3 (1.1)
接触皮膚炎	0	1 (0.8)	1 (0.4)
結節性紅斑	0	1 (0.8)	2 (0.7)
光線過敏性反応	0	1 (0.8)	1 (0.4)
そう痒症	1 (1.4)	1 (0.8)	8 (2.8)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.8)	5 (1.8)
そう痒性皮疹	0	1 (0.8)	2 (0.7)
蕁麻疹	1 (1.4)	1 (0.8)	1 (0.4)
光線角化症	0	0	1 (0.4)
血性水疱	0	0	2 (0.7)
蝶形皮疹	0	0	1 (0.4)
皮膚エリテマトーデス	0	0	1 (0.4)
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (0.4)
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.4)	0	1 (0.4)
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (0.4)
皮膚乾燥	0	0	1 (0.4)
紅斑	1 (1.4)	0	1 (0.4)
手皮膚炎	0	0	2 (0.7)
皮膚疼痛	0	0	1 (0.4)
脂肪織炎	0	0	1 (0.4)
丘疹	0	0	1 (0.4)
点状出血	0	0	8 (2.8)
乾癬	0	0	1 (0.4)
紫斑	2 (2.9)	0	2 (0.7)
紅斑性皮疹	0	0	1 (0.4)
丘疹性皮疹	0	0	1 (0.4)
痂皮	0	0	1 (0.4)
皮膚変色	0	0	1 (0.4)
皮膚剥脱	0	0	1 (0.4)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
皮膚病変	0	0	2 (0.7)
皮膚腫瘤	0	0	1 (0.4)
皮膚臭異常	0	0	1 (0.4)
皮膚線条	0	0	1 (0.4)
皮膚熱感	0	0	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	8 (11.6)	27 (20.3)	79 (27.8)
関節痛	3 (4.3)	12 (9.0)	32 (11.3)
背部痛	2 (2.9)	4 (3.0)	19 (6.7)
四肢痛	2 (2.9)	4 (3.0)	11 (3.9)
筋肉痛	1 (1.4)	3 (2.3)	8 (2.8)
筋骨格痛	0	2 (1.5)	5 (1.8)
頚部痛	0	2 (1.5)	4 (1.4)
椎間板突出	0	1 (0.8)	1 (0.4)
関節腫脹	0	1 (0.8)	3 (1.1)
筋痙縮	0	1 (0.8)	9 (3.2)
筋緊張	0	1 (0.8)	1 (0.4)
骨壊死	0	1 (0.8)	2 (0.7)
関節炎	0	0	1 (0.4)
骨病変	0	0	1 (0.4)
骨痛	0	0	2 (0.7)
滑液包炎	1 (1.4)	0	0
肋軟骨炎	0	0	3 (1.1)
側腹部痛	0	0	1 (0.4)
椎間板変性症	0	0	1 (0.4)
関節硬直	0	0	1 (0.4)
腰部脊柱管狭窄症	0	0	1 (0.4)
筋拘縮	0	0	1 (0.4)
筋骨格系胸痛	0	0	3 (1.1)
筋骨格硬直	1 (1.4)	0	0
骨粗鬆症	0	0	1 (0.4)
顎痛	0	0	1 (0.4)
側弯症	0	0	1 (0.4)
脊椎関節障害	0	0	1 (0.4)
脊椎すべり症	0	0	1 (0.4)
滑膜炎	0	0	1 (0.4)
腎および尿路障害	1 (1.4)	2 (1.5)	10 (3.5)
膀胱狭窄	0	1 (0.8)	1 (0.4)
夜間頻尿	0	1 (0.8)	1 (0.4)
慢性腎臓病	0	0	1 (0.4)
排尿困難	0	0	1 (0.4)
血尿	0	0	1 (0.4)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
尿意切迫	0	0	1 (0.4)
蛋白尿	0	0	2 (0.7)
腹圧性尿失禁	1 (1.4)	0	0
尿失禁	0	0	1 (0.4)
尿流量減少	0	0	1 (0.4)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	2 (0.7)
妊娠	0	0	2 (0.7)
生殖系および乳房障害	2 (2.9)	4 (3.0)	12 (4.2)
月経困難症	0	1 (0.8)	2 (0.7)
勃起不全	0	1 (0.8)	1 (0.4)
月経中間期出血	0	1 (0.8)	1 (0.4)
閉経期症状	0	1 (0.8)	1 (0.4)
腟出血	0	1 (0.8)	2 (0.7)
乳房嚢胞	0	0	1 (0.4)
子宮頚部上皮異形成	0	0	1 (0.4)
重度月経出血	2 (2.9)	0	5 (1.8)
外陰腟乾燥	0	0	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (13.0)	20 (15.0)	66 (23.2)
無力症	2 (2.9)	6 (4.5)	8 (2.8)
発熱	0	5 (3.8)	14 (4.9)
疲労	4 (5.8)	4 (3.0)	28 (9.9)
インフルエンザ様疾患	2 (2.9)	2 (1.5)	8 (2.8)
顔面浮腫	0	1 (0.8)	2 (0.7)
疾患	0	1 (0.8)	1 (0.4)
倦怠感	0	1 (0.8)	7 (2.5)
末梢性浮腫	0	1 (0.8)	5 (1.8)
口渇	0	1 (0.8)	1 (0.4)
胸痛	0	0	3 (1.1)
悪寒	0	0	2 (0.7)
顔面痛	0	0	1 (0.4)
歩行障害	0	0	1 (0.4)
全身性浮腫	0	0	1 (0.4)
非心臓性胸痛	0	0	2 (0.7)
浮腫	0	0	3 (1.1)
疼痛	0	0	1 (0.4)
末梢腫脹	0	0	4 (1.4)
顔面腫脹	1 (1.4)	0	0
体温調節障害	0	0	1 (0.4)
血管穿刺部位内出血	0	0	1 (0.4)
血管穿刺部位分泌	0	0	1 (0.4)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
臨床検査	6 (8.7)	12 (9.0)	42 (14.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.9)	3 (2.3)	9 (3.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.9)	3 (2.3)	9 (3.2)
クームス試験陽性	0	2 (1.5)	2 (0.7)
肝酵素上昇	1 (1.4)	1 (0.8)	2 (0.7)
血小板数減少	0	1 (0.8)	2 (0.7)
血小板数増加	0	1 (0.8)	2 (0.7)
血清フェリチン減少	0	1 (0.8)	1 (0.4)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.8)	1 (0.4)
体重減少	1 (1.4)	1 (0.8)	3 (1.1)
アデノウイルス検査陽性	0	0	1 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0	0	1 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	0	0	1 (0.4)
血中アルカリホスファターゼ異常	0	0	1 (0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	2 (0.7)
血中ビリルビン増加	0	0	3 (1.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	2 (0.7)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (0.4)
血中フィブリノゲン増加	0	0	1 (0.4)
血中ブドウ糖異常	0	0	1 (0.4)
血中鉄減少	0	0	2 (0.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (0.4)
血圧上昇	0	0	2 (0.7)
尿中血陽性	0	0	1 (0.4)
フィブリンＤダイマー増加	0	0	1 (0.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ異常	0	0	1 (0.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	3 (1.1)
心拍数不整	0	0	1 (0.4)
リンパ球数減少	1 (1.4)	0	1 (0.4)
リンパ球数増加	0	0	1 (0.4)
好中球数減少	0	0	1 (0.4)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0	0	3 (1.1)
ビタミンＤ減少	0	0	1 (0.4)
体重増加	1 (1.4)	0	3 (1.1)
白血球数増加	0	0	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	4 (5.8)	11 (8.3)	49 (17.3)
挫傷	0	2 (1.5)	24 (8.5)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
靱帯捻挫	0	2 (1.5)	3 (1.1)
労働災害	0	1 (0.8)	1 (0.4)
転倒	1 (1.4)	1 (0.8)	5 (1.8)
注入に伴う反応	0	1 (0.8)	1 (0.4)
関節損傷	0	1 (0.8)	2 (0.7)
四肢損傷	1 (1.4)	1 (0.8)	4 (1.4)
眼窩周囲血腫	0	1 (0.8)	1 (0.4)
皮膚擦過傷	0	1 (0.8)	2 (0.7)
皮膚裂傷	0	1 (0.8)	1 (0.4)
動物咬傷	0	0	1 (0.4)
節足動物咬傷	0	0	3 (1.1)
骨挫傷	0	0	1 (0.4)
眼挫傷	0	0	1 (0.4)
頭部損傷	0	0	1 (0.4)
上腕骨骨折	0	0	1 (0.4)
不適切な製品適用計画	0	0	1 (0.4)
靱帯損傷	0	0	1 (0.4)
腰椎骨折	0	0	1 (0.4)
半月板損傷	1 (1.4)	0	0
引っかき傷	0	0	1 (0.4)
漿液腫	0	0	1 (0.4)
皮膚損傷	0	0	1 (0.4)
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (0.4)
脾症	1 (1.4)	0	0
硬膜下血腫	0	0	1 (0.4)
腱断裂	0	0	1 (0.4)
熱傷	0	0	1 (0.4)
外傷性血腫	0	0	2 (0.7)

Abbreviations: BID = twice daily; COVID-19 = coronavirus disease 2019; DB = double-blind; ITP = immune thrombocytopenia; LTE = long term extension; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; OL = open-label; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
MedDRA dictionary version 26.1.
[a] ITP placebo-controlled pool (iSAF1) includes Phase 3 PRN1008-018 during the double-blind treatment period.
[b] ITP Rilzabrutinib pool (iSAF2) includes Phase 1/2 PRN1008-010 and Phase 3 PRN1008-018 during the entire treatment period (Main/DB, OL, LTE, if applicable, cumulatively).
Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT based on any TEAE in the Rilzabrutinib 400 mg BID group.
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_iss_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_iss_s_t_j_i.rtf (10JUN2025 1:18)

表 46 - Number (%) of participants with common TEAEs (preferred term ≥5% in any group) by primary SOC and PT - Adult safety population

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	ITP placebo-controlled pool[a]		ITP rilzabrutinib pool[b]
	Placebo (N=69)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)	Rilzabrutinib any dose (N=284)
Any event	52 (75.4)	111 (83.5)	246 (86.6)
感染症および寄生虫症	14 (20.3)	44 (33.1)	131 (46.1)
ＣＯＶＩＤ－１９	3 (4.3)	18 (13.5)	42 (14.8)
上咽頭炎	2 (2.9)	9 (6.8)	31 (10.9)
上気道感染	3 (4.3)	5 (3.8)	31 (10.9)
尿路感染	1 (1.4)	2 (1.5)	17 (6.0)
血液およびリンパ系障害	12 (17.4)	11 (8.3)	44 (15.5)
貧血	4 (5.8)	5 (3.8)	18 (6.3)
神経系障害	8 (11.6)	32 (24.1)	73 (25.7)
頭痛	5 (7.2)	24 (18.0)	52 (18.3)
浮動性めまい	1 (1.4)	11 (8.3)	18 (6.3)
胃腸障害	16 (23.2)	71 (53.4)	156 (54.9)
下痢	7 (10.1)	43 (32.3)	97 (34.2)
悪心	4 (5.8)	27 (20.3)	72 (25.4)
腹痛	1 (1.4)	10 (7.5)	18 (6.3)
嘔吐	1 (1.4)	9 (6.8)	21 (7.4)
上腹部痛	0	7 (5.3)	20 (7.0)
消化不良	0	7 (5.3)	17 (6.0)
皮膚および皮下組織障害	8 (11.6)	15 (11.3)	61 (21.5)
発疹	1 (1.4)	5 (3.8)	15 (5.3)
筋骨格系および結合組織障害	8 (11.6)	27 (20.3)	79 (27.8)
関節痛	3 (4.3)	12 (9.0)	32 (11.3)
背部痛	2 (2.9)	4 (3.0)	19 (6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (13.0)	20 (15.0)	66 (23.2)
疲労	4 (5.8)	4 (3.0)	28 (9.9)
傷害、中毒および処置合併症	4 (5.8)	11 (8.3)	49 (17.3)
挫傷	0	2 (1.5)	24 (8.5)

Abbreviations: BID = twice daily; COVID-19 = coronavirus disease 2019; DB = double-blind; ITP = immune thrombocytopenia; LTE = long term extension; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; OL = open-label; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
MedDRA dictionary version 26.1.
[a] ITP placebo-controlled pool (iSAF1) includes Phase 3 PRN1008-018 during the double-blind treatment period.
[b] ITP Rilzabrutinib pool (iSAF2) includes Phase 1/2 PRN1008-010 and Phase 3 PRN1008-018 during the entire treatment period (Main/DB, OL, LTE, if applicable, cumulatively).
Percentage is based on adult safety population.

Only SOCs with PT ≥5% in any group are presented.
Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT according to all TEAE summary.
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_5pct_iss_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_5pct_iss_s_t_j_i.rtf (10JUN2025 1:17)

表 47 - Number (%) of participants with TEAE(s) by primary SOC and PT by age group 1 - Adult safety population

	ITP placebo-controlled pool[a]				ITP rilzabrutinib pool[b]	
	Placebo (N=69)		Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)		Rilzabrutinib any dose (N=284)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	<65 (N=54)	≥65 (N=15)	<65 (N=112)	≥65 (N=21)	<65 (N=233)	≥65 (N=51)
Any event	39 (72.2)	13 (86.7)	92 (82.1)	19 (90.5)	199 (85.4)	47 (92.2)
感染症および寄生虫症	12 (22.2)	2 (13.3)	40 (35.7)	4 (19.0)	108 (46.4)	23 (45.1)
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (3.7)	1 (6.7)	16 (14.3)	2 (9.5)	35 (15.0)	7 (13.7)
上咽頭炎	1 (1.9)	1 (6.7)	9 (8.0)	0	28 (12.0)	3 (5.9)
上気道感染	3 (5.6)	0	5 (4.5)	0	30 (12.9)	1 (2.0)
インフルエンザ	0	0	4 (3.6)	0	7 (3.0)	0
肺炎	0	0	1 (0.9)	1 (4.8)	2 (0.9)	2 (3.9)
皮膚感染	0	0	2 (1.8)	0	2 (0.9)	0
尿路感染	1 (1.9)	0	2 (1.8)	0	10 (4.3)	7 (13.7)
気管支炎	1 (1.9)	0	1 (0.9)	0	3 (1.3)	1 (2.0)
慢性副鼻腔炎	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
慢性扁桃炎	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
結膜炎	0	0	1 (0.9)	0	2 (0.9)	0
膀胱炎	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
胃腸炎	1 (1.9)	0	1 (0.9)	0	3 (1.3)	0
中咽頭カンジダ症	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
急性中耳炎	0	0	1 (0.9)	0	2 (0.9)	0
骨盤内炎症性疾患	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
咽頭炎	0	0	1 (0.9)	0	2 (0.9)	0
腎膿瘍	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
鼻炎	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	1 (2.0)
敗血症	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	1 (2.0)
扁桃炎	0	0	1 (0.9)	0	2 (0.9)	0
歯感染	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
ウイルス感染	1 (1.9)	0	1 (0.9)	0	2 (0.9)	0
創傷感染	0	0	0	1 (4.8)	1 (0.4)	1 (2.0)
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	2 (0.9)	0
抗生物質関連大腸炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0
体部白癬	0	0	0	0	1 (0.4)	0
気管支肺アスペルギルス症	0	0	0	0	1 (0.4)	0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	0	0	0	0	1 (2.0)
カンジダ感染	0	0	0	0	1 (0.4)	0
サイトメガロウイルス血症	0	0	0	0	1 (0.4)	0

	ITP placebo-controlled pool[a]				ITP rilzabrutinib pool[b]	
	Placebo (N=69)		Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)		Rilzabrutinib any dose (N=284)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	<65 (N=54)	≥65 (N=15)	<65 (N=112)	≥65 (N=21)	<65 (N=233)	≥65 (N=51)
丹毒	0	0	0	0	1 (0.4)	0
皮膚真菌感染	0	0	0	0	1 (0.4)	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	2 (0.9)	0
歯肉炎	1 (1.9)	0	0	0	0	0
血腫感染	0	0	0	0	1 (0.4)	0
Ｂ型肝炎再活性化	0	0	0	0	0	1 (2.0)
Ｅ型肝炎	0	0	0	0	0	1 (2.0)
帯状疱疹	0	0	0	0	1 (0.4)	0
感染性皮膚潰瘍	0	0	0	0	1 (0.4)	0
限局性感染	0	0	0	0	0	1 (2.0)
下気道感染	0	0	0	0	2 (0.9)	0
無菌性髄膜炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0
爪真菌症	0	0	0	0	0	1 (2.0)
口腔ヘルペス	1 (1.9)	0	0	0	3 (1.3)	0
骨髄炎	0	0	0	0	0	1 (2.0)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0
歯髄炎	2 (3.7)	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0
膿尿	0	1 (6.7)	0	0	0	0
ＲＳウイルス感染	0	0	0	0	0	1 (2.0)
気道感染	0	0	0	0	1 (0.4)	2 (3.9)
ウイルス性気道感染	0	0	0	0	1 (0.4)	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	2 (0.9)	1 (2.0)
皮下組織膿瘍	0	0	0	0	0	1 (2.0)
白癬感染	0	0	0	0	0	1 (2.0)
足部白癬	0	0	0	0	0	1 (2.0)
尿路性敗血症	0	0	0	0	1 (0.4)	0
腟感染	0	0	0	0	1 (0.4)	0
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	0	0	0	1 (0.4)	0
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	2 (0.9)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	6 (2.6)	2 (3.9)
ボーエン病	0	0	0	0	1 (0.4)	0
骨髄過形成	0	0	0	0	1 (0.4)	0
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0	0	0	0	1 (0.4)	0
骨髄線維症	0	0	0	0	0	1 (2.0)
皮膚の新生物	0	0	0	0	1 (0.4)	0
卵巣明細胞癌	0	0	0	0	1 (0.4)	0
パラプロテイン血症	0	0	0	0	0	1 (2.0)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	ITP placebo-controlled pool[a] Placebo (N=69) <65 (N=54)	 ≥65 (N=15)	 Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133) <65 (N=112)	 ≥65 (N=21)	ITP rilzabrutinib pool[b] Rilzabrutinib any dose (N=284) <65 (N=233)	 ≥65 (N=51)
脂漏性角化症	0	0	0	0	1 (0.4)	0
血液およびリンパ系障害	10 (18.5)	2 (13.3)	10 (8.9)	1 (4.8)	38 (16.3)	6 (11.8)
貧血	3 (5.6)	1 (6.7)	5 (4.5)	0	16 (6.9)	2 (3.9)
低色素性貧血	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
免疫性血小板減少症	1 (1.9)	0	1 (0.9)	0	3 (1.3)	0
鉄欠乏性貧血	3 (5.6)	0	1 (0.9)	0	2 (0.9)	1 (2.0)
好中球減少症	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	1 (2.0)
好中球増加症	1 (1.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
血小板減少症	1 (1.9)	1 (6.7)	0	1 (4.8)	10 (4.3)	2 (3.9)
抗リン脂質抗体症候群	0	0	0	0	1 (0.4)	0
自己免疫性溶血性貧血	0	0	0	0	1 (0.4)	0
凝血異常	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0
好酸球増加症	0	0	0	0	1 (0.4)	0
エヴァンズ症候群	0	0	0	0	1 (0.4)	0
出血性素因	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0
特発性好中球減少症	0	0	0	0	0	1 (2.0)
白血球増加症	1 (1.9)	0	0	0	2 (0.9)	0
白血球減少症	0	0	0	0	1 (0.4)	0
リンパ節炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0
正色素性正球性貧血	1 (1.9)	0	0	0	0	0
有核赤血球症	0	0	0	0	0	1 (2.0)
血小板増加症	0	0	0	0	3 (1.3)	0
免疫系障害	0	0	0	1 (4.8)	8 (3.4)	1 (2.0)
季節性アレルギー	0	0	0	1 (4.8)	2 (0.9)	1 (2.0)
化学物質アレルギー	0	0	0	0	1 (0.4)	0
食物アレルギー	0	0	0	0	1 (0.4)	0
過敏症	0	0	0	0	3 (1.3)	0
サルコイドーシス	0	0	0	0	1 (0.4)	0
内分泌障害	0	0	1 (0.9)	0	4 (1.7)	1 (2.0)
甲状腺機能低下症	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
自己免疫性甲状腺炎	0	0	0	0	0	1 (2.0)
クッシング様症状	0	0	0	0	2 (0.9)	0
グルココルチコイド欠乏症	0	0	0	0	1 (0.4)	0
代謝および栄養障害	2 (3.7)	0	5 (4.5)	1 (4.8)	16 (6.9)	6 (11.8)
低カリウム血症	1 (1.9)	0	2 (1.8)	1 (4.8)	5 (2.1)	1 (2.0)
高血糖	0	0	2 (1.8)	0	2 (0.9)	0
食欲減退	0	0	1 (0.9)	0	3 (1.3)	1 (2.0)
異常体重減少	0	0	0	0	1 (0.4)	0

	ITP placebo-controlled pool[a]				ITP rilzabrutinib pool[b]	
	Placebo (N=69)		Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)		Rilzabrutinib any dose (N=284)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	<65 (N=54)	≥65 (N=15)	<65 (N=112)	≥65 (N=21)	<65 (N=233)	≥65 (N=51)
脱水	0	0	0	0	2 (0.9)	0
糖尿病	0	0	0	0	0	2 (3.9)
体液貯留	0	0	0	0	1 (0.4)	0
葉酸欠乏	0	0	0	0	1 (0.4)	0
痛風	0	0	0	0	1 (0.4)	0
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	1 (2.0)
高脂血症	0	0	0	0	0	1 (2.0)
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	1 (2.0)
高尿酸血症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (2.0)
低リン血症	0	0	0	0	2 (0.9)	0
鉄欠乏	0	0	0	0	2 (0.9)	0
２型糖尿病	0	0	0	0	1 (0.4)	0
ビタミンD欠乏	1 (1.9)	0	0	0	0	0
精神障害	1 (1.9)	0	6 (5.4)	0	14 (6.0)	2 (3.9)
不眠症	1 (1.9)	0	3 (2.7)	0	6 (2.6)	1 (2.0)
うつ病	0	0	2 (1.8)	0	4 (1.7)	1 (2.0)
初期不眠症	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
易刺激性	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
異常な夢	0	0	0	0	1 (0.4)	0
不安	0	0	0	0	2 (0.9)	0
抑うつ気分	0	0	0	0	1 (0.4)	0
パニック発作	0	0	0	0	1 (0.4)	0
神経系障害	7 (13.0)	1 (6.7)	29 (25.9)	3 (14.3)	61 (26.2)	12 (23.5)
頭痛	5 (9.3)	0	22 (19.6)	2 (9.5)	43 (18.5)	9 (17.6)
浮動性めまい	0	1 (6.7)	9 (8.0)	2 (9.5)	16 (6.9)	2 (3.9)
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (0.9)	1 (4.8)	1 (0.4)	1 (2.0)
顔面麻痺	0	0	1 (0.9)	0	2 (0.9)	0
感覚鈍麻	0	0	1 (0.9)	0	2 (0.9)	0
失神寸前の状態	0	0	1 (0.9)	0	3 (1.3)	0
坐骨神経痛	0	0	1 (0.9)	0	2 (0.9)	1 (2.0)
アカシジア	0	0	0	0	1 (0.4)	0
健忘	0	0	0	0	1 (0.4)	0
ベル麻痺	0	0	0	0	0	1 (2.0)
ブレインフォグ	0	0	0	0	1 (0.4)	0
手根管症候群	0	0	0	0	2 (0.9)	0
脳微小出血	0	0	0	0	1 (0.4)	0
レヴィ小体型認知症	0	0	0	0	0	1 (2.0)
注意力障害	0	0	0	0	0	1 (2.0)
頭部不快感	0	0	0	0	0	1 (2.0)
半盲	0	0	0	0	1 (0.4)	0

	ITP placebo-controlled pool[a]				ITP rilzabrutinib pool[b]	
	Placebo (N=69)		Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)		Rilzabrutinib any dose (N=284)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	<65 (N=54)	≥65 (N=15)	<65 (N=112)	≥65 (N=21)	<65 (N=233)	≥65 (N=51)
嗜眠	0	0	0	0	1 (0.4)	0
片頭痛	0	0	0	0	2 (0.9)	0
ミオクローヌス	0	0	0	0	0	1 (2.0)
神経痛	0	0	0	0	1 (0.4)	0
錯感覚	0	0	0	0	3 (1.3)	0
嗅覚錯誤	0	0	0	0	1 (0.4)	0
末梢性運動ニューロパチー	0	0	0	0	1 (0.4)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	0	1 (0.4)	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	1 (0.4)	0
睡眠不足	0	0	0	0	0	1 (2.0)
傾眠	0	0	0	0	1 (0.4)	0
失神	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (2.0)
一過性脳虚血発作	0	0	0	0	0	1 (2.0)
振戦	1 (1.9)	0	0	0	2 (0.9)	0
尺骨神経炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0
眼障害	1 (1.9)	1 (6.7)	4 (3.6)	1 (4.8)	16 (6.9)	3 (5.9)
眼瞼炎	0	0	0	1 (4.8)	0	1 (2.0)
ドライアイ	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	1 (2.0)
眼部不快感	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
眼瞼腫脹	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
視野欠損	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
白内障	0	1 (6.7)	0	0	0	0
結膜出血	1 (1.9)	0	0	0	6 (2.6)	0
上強膜炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0
眼痛	0	0	0	0	0	1 (2.0)
眼瞼嚢胞	0	0	0	0	1 (0.4)	0
眼瞼下垂	0	0	0	0	1 (0.4)	0
虹彩毛様体炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0
羞明	0	0	0	0	1 (0.4)	0
霧視	0	0	0	0	1 (0.4)	0
耳および迷路障害	0	0	2 (1.8)	0	4 (1.7)	4 (7.8)
耳痛	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
乗物酔い	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
耳漏	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
耳そう痒症	0	0	0	0	1 (0.4)	0
耳鳴	0	0	0	0	0	1 (2.0)
回転性めまい	0	0	0	0	1 (0.4)	2 (3.9)
頭位性回転性めまい	0	0	0	0	0	2 (3.9)
心臓障害	2 (3.7)	0	2 (1.8)	0	5 (2.1)	2 (3.9)

	ITP placebo-controlled pool[a]				ITP rilzabrutinib pool[b]	
	Placebo (N=69)		Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)		Rilzabrutinib any dose (N=284)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	<65 (N=54)	≥65 (N=15)	<65 (N=112)	≥65 (N=21)	<65 (N=233)	≥65 (N=51)
不整脈	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
期外収縮	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
心筋損傷	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
頻脈	0	0	1 (0.9)	0	2 (0.9)	0
心房細動	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (2.0)
徐脈	0	0	0	0	0	1 (2.0)
右脚ブロック	1 (1.9)	0	0	0	0	0
動悸	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	2 (3.9)
心膜炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0
血管障害	4 (7.4)	0	0	1 (4.8)	12 (5.2)	3 (5.9)
末梢血管塞栓症	0	0	0	1 (4.8)	0	1 (2.0)
大動脈狭窄	0	0	0	0	0	1 (2.0)
深部静脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.4)	0
血腫	0	0	0	0	2 (0.9)	0
出血	0	0	0	0	1 (0.4)	0
ほてり	0	0	0	0	1 (0.4)	0
高血圧	3 (5.6)	0	0	0	5 (2.1)	1 (2.0)
起立性低血圧	0	0	0	0	1 (0.4)	0
末梢静脈疾患	1 (1.9)	0	0	0	0	0
静脈瘤	0	0	0	0	1 (0.4)	0
血管炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.7)	1 (6.7)	10 (8.9)	5 (23.8)	35 (15.0)	11 (21.6)
咳嗽	0	0	3 (2.7)	3 (14.3)	9 (3.9)	4 (7.8)
口腔咽頭痛	1 (1.9)	0	3 (2.7)	0	7 (3.0)	0
発声障害	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
呼吸困難	0	0	1 (0.9)	0	5 (2.1)	1 (2.0)
鼻出血	0	0	0	1 (4.8)	8 (3.4)	2 (3.9)
鼻閉	0	0	1 (0.9)	0	2 (0.9)	1 (2.0)
湿性咳嗽	0	0	1 (0.9)	0	2 (0.9)	0
肺腫瘤	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
気道うっ血	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
声帯ポリープ	0	0	0	1 (4.8)	0	1 (2.0)
喘息	0	0	0	0	1 (0.4)	0
慢性気管支炎	0	1 (6.7)	0	0	0	0
労作性呼吸困難	0	0	0	0	2 (0.9)	1 (2.0)
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	1 (2.0)
閉塞性睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	0	1 (0.4)	0
肺塞栓症	0	0	0	0	2 (0.9)	0
逆流性喉頭炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0

	ITP placebo-controlled pool[a]				ITP rilzabrutinib pool[b]	
	Placebo (N=69)		Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)		Rilzabrutinib any dose (N=284)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	<65 (N=54)	≥65 (N=15)	<65 (N=112)	≥65 (N=21)	<65 (N=233)	≥65 (N=51)
アレルギー性鼻炎	1 (1.9)	0	0	0	0	0
鼻漏	0	0	0	0	1 (0.4)	0
上気道の炎症	0	0	0	0	1 (0.4)	0
上気道咳症候群	0	0	0	0	1 (0.4)	0
胃腸障害	10 (18.5)	6 (40.0)	60 (53.6)	11 (52.4)	127 (54.5)	29 (56.9)
下痢	4 (7.4)	3 (20.0)	36 (32.1)	7 (33.3)	81 (34.8)	16 (31.4)
悪心	2 (3.7)	2 (13.3)	25 (22.3)	2 (9.5)	62 (26.6)	10 (19.6)
腹痛	1 (1.9)	0	9 (8.0)	1 (4.8)	17 (7.3)	1 (2.0)
嘔吐	1 (1.9)	0	8 (7.1)	1 (4.8)	19 (8.2)	2 (3.9)
上腹部痛	0	0	7 (6.3)	0	15 (6.4)	5 (9.8)
消化不良	0	0	5 (4.5)	2 (9.5)	14 (6.0)	3 (5.9)
腹部不快感	0	0	3 (2.7)	1 (4.8)	8 (3.4)	1 (2.0)
腹部膨満	0	0	3 (2.7)	0	9 (3.9)	0
胃炎	0	0	3 (2.7)	0	6 (2.6)	1 (2.0)
便秘	0	1 (6.7)	1 (0.9)	1 (4.8)	4 (1.7)	2 (3.9)
口腔内痛	0	0	2 (1.8)	0	2 (0.9)	0
齲歯	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
口内乾燥	0	0	1 (0.9)	0	2 (0.9)	0
十二指腸炎	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
腸炎	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
軟便	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	1 (2.0)
胃腸障害	0	1 (6.7)	1 (0.9)	0	2 (0.9)	0
消化器痛	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
胃食道逆流性疾患	2 (3.7)	0	1 (0.9)	0	6 (2.6)	4 (7.8)
鼠径ヘルニア	0	0	1 (0.9)	0	2 (0.9)	0
嚥下痛	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
食道静脈瘤出血	0	0	0	1 (4.8)	0	1 (2.0)
食道炎	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
歯痛	0	0	1 (0.9)	0	5 (2.1)	0
下腹部痛	0	0	0	0	3 (1.3)	0
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	0	1 (2.0)
セリアック病	0	0	0	0	1 (0.4)	0
便意切迫	0	0	0	0	1 (0.4)	0
小腸炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0
心窩部不快感	0	0	0	0	1 (0.4)	0
鼓腸	0	0	0	0	1 (0.4)	0
食中毒	0	0	0	0	2 (0.9)	0
排便回数増加	0	0	0	0	1 (0.4)	0
胃腸出血	0	0	0	0	0	2 (3.9)
歯肉出血	1 (1.9)	0	0	0	5 (2.1)	0
歯肉痛	0	0	0	0	1 (0.4)	0

	ITP placebo-controlled pool[a]				ITP rilzabrutinib pool[b]	
	Placebo (N=69)		Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)		Rilzabrutinib any dose (N=284)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	<65 (N=54)	≥65 (N=15)	<65 (N=112)	≥65 (N=21)	<65 (N=233)	≥65 (N=51)
吐血	1 (1.9)	0	0	0	0	0
血便排泄	0	0	0	0	0	1 (2.0)
痔出血	0	0	0	0	1 (0.4)	0
痔核	0	0	0	0	1 (0.4)	0
裂孔ヘルニア	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (2.0)
過敏性腸症候群	0	0	0	0	0	1 (2.0)
弛緩歯	0	0	0	0	0	1 (2.0)
口腔内出血	0	1 (6.7)	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	2 (0.9)	0
非感染性唾液腺炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0
口腔血性水疱	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (2.0)
膵臓障害	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (2.0)
直腸出血	0	0	0	0	1 (0.4)	0
舌血腫	0	0	0	0	0	1 (2.0)
肝胆道系障害	0	0	1 (0.9)	1 (4.8)	2 (0.9)	2 (3.9)
肝硬変	0	0	0	1 (4.8)	0	1 (2.0)
肝機能異常	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
脂肪肝	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
胆道仙痛	0	0	0	0	1 (0.4)	0
胆管嚢胞	0	0	0	0	1 (0.4)	0
胆石症	0	0	0	0	0	1 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	6 (11.1)	2 (13.3)	13 (11.6)	2 (9.5)	52 (22.3)	9 (17.6)
発疹	1 (1.9)	0	4 (3.6)	1 (4.8)	13 (5.6)	2 (3.9)
湿疹	0	1 (6.7)	2 (1.8)	0	2 (0.9)	1 (2.0)
ざ瘡	0	0	1 (0.9)	0	2 (0.9)	0
脱毛症	0	0	1 (0.9)	0	6 (2.6)	0
皮膚炎	1 (1.9)	0	1 (0.9)	0	3 (1.3)	0
接触皮膚炎	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
結節性紅斑	0	0	1 (0.9)	0	2 (0.9)	0
光線過敏性反応	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
そう痒症	1 (1.9)	0	1 (0.9)	0	7 (3.0)	1 (2.0)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	1 (4.8)	3 (1.3)	2 (3.9)
そう痒性皮疹	0	0	1 (0.9)	0	2 (0.9)	0
蕁麻疹	1 (1.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
光線角化症	0	0	0	0	1 (0.4)	0
血性水疱	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (2.0)
蝶形皮疹	0	0	0	0	0	1 (2.0)
皮膚エリテマトーデス	0	0	0	0	1 (0.4)	0
褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	1 (0.4)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0

	ITP placebo-controlled pool[a]				ITP rilzabrutinib pool[b]	
	Placebo (N=69)		Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)		Rilzabrutinib any dose (N=284)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	<65 (N=54)	≥65 (N=15)	<65 (N=112)	≥65 (N=21)	<65 (N=233)	≥65 (N=51)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (0.4)	0
紅斑	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (2.0)
手皮膚炎	0	0	0	0	2 (0.9)	0
皮膚疼痛	0	0	0	0	1 (0.4)	0
脂肪織炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0
丘疹	0	0	0	0	0	1 (2.0)
点状出血	0	0	0	0	7 (3.0)	1 (2.0)
乾癬	0	0	0	0	1 (0.4)	0
紫斑	1 (1.9)	1 (6.7)	0	0	2 (0.9)	0
紅斑性皮疹	0	0	0	0	1 (0.4)	0
丘疹性皮疹	0	0	0	0	1 (0.4)	0
痂皮	0	0	0	0	1 (0.4)	0
皮膚変色	0	0	0	0	1 (0.4)	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	1 (0.4)	0
皮膚病変	0	0	0	0	0	2 (3.9)
皮膚腫瘤	0	0	0	0	1 (0.4)	0
皮膚臭異常	0	0	0	0	0	1 (2.0)
皮膚線条	0	0	0	0	1 (0.4)	0
皮膚熱感	0	0	0	0	1 (0.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (11.1)	2 (13.3)	22 (19.6)	5 (23.8)	62 (26.6)	17 (33.3)
関節痛	3 (5.6)	0	9 (8.0)	3 (14.3)	25 (10.7)	7 (13.7)
背部痛	1 (1.9)	1 (6.7)	4 (3.6)	0	15 (6.4)	4 (7.8)
四肢痛	1 (1.9)	1 (6.7)	3 (2.7)	1 (4.8)	7 (3.0)	4 (7.8)
筋肉痛	1 (1.9)	0	3 (2.7)	0	8 (3.4)	0
筋骨格痛	0	0	2 (1.8)	0	5 (2.1)	0
頚部痛	0	0	2 (1.8)	0	4 (1.7)	0
椎間板突出	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
関節腫脹	0	0	0	1 (4.8)	2 (0.9)	1 (2.0)
筋痙縮	0	0	1 (0.9)	0	7 (3.0)	2 (3.9)
筋緊張	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
骨壊死	0	0	1 (0.9)	0	2 (0.9)	0
関節炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0
骨病変	0	0	0	0	1 (0.4)	0
骨痛	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (2.0)
滑液包炎	1 (1.9)	0	0	0	0	0
肋軟骨炎	0	0	0	0	2 (0.9)	1 (2.0)
側腹部痛	0	0	0	0	1 (0.4)	0
椎間板変性症	0	0	0	0	1 (0.4)	0
関節硬直	0	0	0	0	1 (0.4)	0
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	1 (0.4)	0

	ITP placebo-controlled pool[a]				ITP rilzabrutinib pool[b]	
	Placebo (N=69)		Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)		Rilzabrutinib any dose (N=284)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	<65 (N=54)	≥65 (N=15)	<65 (N=112)	≥65 (N=21)	<65 (N=233)	≥65 (N=51)
筋拘縮	0	0	0	0	0	1 (2.0)
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	3 (1.3)	0
筋骨格硬直	0	1 (6.7)	0	0	0	0
骨粗鬆症	0	0	0	0	1 (0.4)	0
顎痛	0	0	0	0	0	1 (2.0)
側弯症	0	0	0	0	1 (0.4)	0
脊椎関節障害	0	0	0	0	1 (0.4)	0
脊椎すべり症	0	0	0	0	1 (0.4)	0
滑膜炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0
腎および尿路障害	0	1 (6.7)	1 (0.9)	1 (4.8)	7 (3.0)	3 (5.9)
膀胱狭窄	0	0	0	1 (4.8)	0	1 (2.0)
夜間頻尿	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
慢性腎臓病	0	0	0	0	0	1 (2.0)
排尿困難	0	0	0	0	1 (0.4)	0
血尿	0	0	0	0	1 (0.4)	0
尿意切迫	0	0	0	0	1 (0.4)	0
蛋白尿	0	0	0	0	2 (0.9)	0
腹圧性尿失禁	0	1 (6.7)	0	0	0	0
尿失禁	0	0	0	0	1 (0.4)	0
尿流量減少	0	0	0	0	0	1 (2.0)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	0	2 (0.9)	0
妊娠	0	0	0	0	2 (0.9)	0
生殖系および乳房障害	2 (3.7)	0	4 (3.6)	0	12 (5.2)	0
月経困難症	0	0	1 (0.9)	0	2 (0.9)	0
勃起不全	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
月経中間期出血	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
閉経期症状	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
腟出血	0	0	1 (0.9)	0	2 (0.9)	0
乳房嚢胞	0	0	0	0	1 (0.4)	0
子宮頚部上皮異形成	0	0	0	0	1 (0.4)	0
重度月経出血	2 (3.7)	0	0	0	5 (2.1)	0
外陰腟乾燥	0	0	0	0	1 (0.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (13.0)	2 (13.3)	20 (17.9)	0	54 (23.2)	12 (23.5)
無力症	2 (3.7)	0	6 (5.4)	0	7 (3.0)	1 (2.0)
発熱	0	0	5 (4.5)	0	13 (5.6)	1 (2.0)
疲労	4 (7.4)	0	4 (3.6)	0	20 (8.6)	8 (15.7)

	ITP placebo-controlled pool[a]				ITP rilzabrutinib pool[b]	
	Placebo (N=69)		Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)		Rilzabrutinib any dose (N=284)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	<65 (N=54)	≥65 (N=15)	<65 (N=112)	≥65 (N=21)	<65 (N=233)	≥65 (N=51)
インフルエンザ様疾患	1 (1.9)	1 (6.7)	2 (1.8)	0	8 (3.4)	0
顔面浮腫	0	0	1 (0.9)	0	2 (0.9)	0
疾患	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
倦怠感	0	0	1 (0.9)	0	6 (2.6)	1 (2.0)
末梢性浮腫	0	0	1 (0.9)	0	3 (1.3)	2 (3.9)
口渇	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
胸痛	0	0	0	0	3 (1.3)	0
悪寒	0	0	0	0	2 (0.9)	0
顔面痛	0	0	0	0	0	1 (2.0)
歩行障害	0	0	0	0	0	1 (2.0)
全身性浮腫	0	0	0	0	1 (0.4)	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	2 (0.9)	0
浮腫	0	0	0	0	3 (1.3)	0
疼痛	0	0	0	0	0	1 (2.0)
末梢腫脹	0	0	0	0	4 (1.7)	0
顔面腫脹	0	1 (6.7)	0	0	0	0
体温調節障害	0	0	0	0	1 (0.4)	0
血管穿刺部位内出血	0	0	0	0	1 (0.4)	0
血管穿刺部位分泌	0	0	0	0	1 (0.4)	0
臨床検査	6 (11.1)	0	9 (8.0)	3 (14.3)	34 (14.6)	8 (15.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.7)	0	3 (2.7)	0	7 (3.0)	2 (3.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.7)	0	3 (2.7)	0	7 (3.0)	2 (3.9)
クームス試験陽性	0	0	1 (0.9)	1 (4.8)	1 (0.4)	1 (2.0)
肝酵素上昇	1 (1.9)	0	0	1 (4.8)	1 (0.4)	1 (2.0)
血小板数減少	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	1 (2.0)
血小板数増加	0	0	1 (0.9)	0	2 (0.9)	0
血清フェリチン減少	0	0	0	1 (4.8)	0	1 (2.0)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
体重減少	1 (1.9)	0	1 (0.9)	0	2 (0.9)	1 (2.0)
アデノウイルス検査陽性	0	0	0	0	0	1 (2.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0	0	0	0	1 (0.4)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	0	0	0	0	1 (0.4)	0
血中アルカリホスファターゼ異常	0	0	0	0	1 (0.4)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (2.0)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (0.4)	2 (3.9)

	ITP placebo-controlled pool[a]				ITP rilzabrutinib pool[b]	
	Placebo (N=69)		Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)		Rilzabrutinib any dose (N=284)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	<65 (N=54)	≥65 (N=15)	<65 (N=112)	≥65 (N=21)	<65 (N=233)	≥65 (N=51)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	2 (0.9)	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	1 (0.4)	0
血中フィブリノゲン増加	0	0	0	0	1 (0.4)	0
血中ブドウ糖異常	0	0	0	0	0	1 (2.0)
血中鉄減少	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (2.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	1 (2.0)
血圧上昇	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (2.0)
尿中血陽性	0	0	0	0	1 (0.4)	0
フィブリンＤダイマー増加	0	0	0	0	1 (0.4)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ異常	0	0	0	0	1 (0.4)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.4)	2 (3.9)
心拍数不整	0	0	0	0	1 (0.4)	0
リンパ球数減少	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0
リンパ球数増加	0	0	0	0	1 (0.4)	0
好中球数減少	0	0	0	0	0	1 (2.0)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0	0	0	0	3 (1.3)	0
ビタミンＤ減少	0	0	0	0	1 (0.4)	0
体重増加	1 (1.9)	0	0	0	3 (1.3)	0
白血球数増加	0	0	0	0	1 (0.4)	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (5.6)	1 (6.7)	7 (6.3)	4 (19.0)	38 (16.3)	11 (21.6)
挫傷	0	0	1 (0.9)	1 (4.8)	19 (8.2)	5 (9.8)
靱帯捻挫	0	0	2 (1.8)	0	3 (1.3)	0
労働災害	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
転倒	0	1 (6.7)	0	1 (4.8)	1 (0.4)	4 (7.8)
注入に伴う反応	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
関節損傷	0	0	1 (0.9)	0	2 (0.9)	0
四肢損傷	1 (1.9)	0	1 (0.9)	0	4 (1.7)	0
眼窩周囲血腫	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
皮膚擦過傷	0	0	0	1 (4.8)	0	2 (3.9)
皮膚裂傷	0	0	0	1 (4.8)	0	1 (2.0)
動物咬傷	0	0	0	0	0	1 (2.0)
節足動物咬傷	0	0	0	0	3 (1.3)	0
骨挫傷	0	0	0	0	0	1 (2.0)
眼挫傷	0	0	0	0	1 (0.4)	0
頭部損傷	0	0	0	0	1 (0.4)	0
上腕骨骨折	0	0	0	0	1 (0.4)	0
不適切な製品適用計画	0	0	0	0	1 (0.4)	0

	ITP placebo-controlled pool[a]				ITP rilzabrutinib pool[b]	
	Placebo (N=69)		Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)		Rilzabrutinib any dose (N=284)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	<65 (N=54)	≥65 (N=15)	<65 (N=112)	≥65 (N=21)	<65 (N=233)	≥65 (N=51)
靱帯損傷	0	0	0	0	1 (0.4)	0
腰椎骨折	0	0	0	0	1 (0.4)	0
半月板損傷	1 (1.9)	0	0	0	0	0
引っかき傷	0	0	0	0	1 (0.4)	0
漿液腫	0	0	0	0	1 (0.4)	0
皮膚損傷	0	0	0	0	1 (0.4)	0
脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	1 (0.4)	0
脾症	1 (1.9)	0	0	0	0	0
硬膜下血腫	0	0	0	0	1 (0.4)	0
腱断裂	0	0	0	0	0	1 (2.0)
熱傷	0	0	0	0	1 (0.4)	0
外傷性血腫	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (2.0)

Abbreviations: BID = twice daily; COVID-19 = coronavirus disease 2019; DB = double-blind; ITP = immune thrombocytopenia; LTE = long term extension; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; OL = open-label; PT = preferred term; SARS = severe acute respiratory system; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
MedDRA dictionary version 26.1.
[a] ITP placebo-controlled pool (iSAF1) includes Phase 3 PRN1008-018 during the double-blind treatment period.
[b] ITP Rilzabrutinib pool (iSAF2) includes Phase 1/2 PRN1008-010 and Phase 3 PRN1008-018 during the entire treatment period (Main/DB, OL, LTE, if applicable, cumulatively).
Percentage is based on adult safety population in each subgroup.
Table sorted by SOC internationally agreed order and PT sorted by decreasing frequency according to all TEAE summary.
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_sub_ag1_iss_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_sub_ag1_iss_s_t_j_i.rtf (10JUN2025 1:18)

表 48 - Number (%) of participants with TEAE(s) by primary SOC and PT by age group 2 - Adult safety population

	ITP placebo-controlled pool[a]								ITP rilzabrutinib pool[b]			
	Placebo (N=69)				Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)				Rilzabrutinib any dose (N=284)			
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	<65 (N=54)	65 to <75 (N=12)	75 to <85 (N=3)	≥85 (N=0)	<65 (N=112)	65 to <75 (N=15)	75 to <85 (N=6)	≥85 (N=0)	<65 (N=233)	65 to <75 (N=40)	75 to <85 (N=11)	≥85 (N=0)
Any event	39 (72.2)	10 (83.3)	3 (100)	0	92 (82.1)	13 (86.7)	6 (100)	0	199 (85.4)	37 (92.5)	10 (90.9)	0
感染症および寄生虫症	12 (22.2)	2 (16.7)	0	0	40 (35.7)	2 (13.3)	2 (33.3)	0	108 (46.4)	17 (42.5)	6 (54.5)	0
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (3.7)	1 (8.3)	0	0	16 (14.3)	1 (6.7)	1 (16.7)	0	35 (15.0)	5 (12.5)	2 (18.2)	0
上咽頭炎	1 (1.9)	1 (8.3)	0	0	9 (8.0)	0	0	0	28 (12.0)	3 (7.5)	0	0
上気道感染	3 (5.6)	0	0	0	5 (4.5)	0	0	0	30 (12.9)	0	1 (9.1)	0
インフルエンザ	0	0	0	0	4 (3.6)	0	0	0	7 (3.0)	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (16.7)	0	2 (0.9)	1 (2.5)	1 (9.1)	0
皮膚感染	0	0	0	0	2 (1.8)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
尿路感染	1 (1.9)	0	0	0	2 (1.8)	0	0	0	10 (4.3)	6 (15.0)	1 (9.1)	0
気管支炎	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	3 (1.3)	0	1 (9.1)	0
慢性副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
慢性扁桃炎	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
結膜炎	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
膀胱炎	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胃腸炎	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	3 (1.3)	0	0	0
中咽頭カンジダ症	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
急性中耳炎	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
骨盤内炎症性疾患	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
腎膿瘍	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
鼻炎	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	1 (2.5)	0	0
敗血症	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	1 (2.5)	0	0
扁桃炎	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
歯感染	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

	ITP placebo-controlled pool[a]								ITP rilzabrutinib pool[b]			
	Placebo (N=69)				Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)				Rilzabrutinib any dose (N=284)			
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	<65 (N=54)	65 to <75 (N=12)	75 to <85 (N=3)	≥85 (N=0)	<65 (N=112)	65 to <75 (N=15)	75 to <85 (N=6)	≥85 (N=0)	<65 (N=233)	65 to <75 (N=40)	75 to <85 (N=11)	≥85 (N=0)
ウイルス感染	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
創傷感染	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (0.4)	1 (2.5)	0	0
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
抗生物質関連大腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
体部白癬	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
気管支肺アスペルギルス症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0	0
カンジダ感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
サイトメガロウイルス血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
丹毒	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚真菌感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
歯肉炎	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血腫感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Ｂ型肝炎再活性化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0
Ｅ型肝炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0
帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
感染性皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
限局性感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0	0
下気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
無菌性髄膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
爪真菌症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0
口腔ヘルペス	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.3)	0	0	0
骨髄炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
歯髄炎	2 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
膿尿	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ITP placebo-controlled pool[a]								ITP rilzabrutinib pool[b]			
	Placebo (N=69)				Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)				Rilzabrutinib any dose (N=284)			
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	<65 (N=54)	65 to <75 (N=12)	75 to <85 (N=3)	≥85 (N=0)	<65 (N=112)	65 to <75 (N=15)	75 to <85 (N=6)	≥85 (N=0)	<65 (N=233)	65 to <75 (N=40)	75 to <85 (N=11)	≥85 (N=0)
ＲＳウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0
気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (2.5)	1 (9.1)	0
ウイルス性気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	1 (2.5)	0	0
皮下組織膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0	0
白癬感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0	0
足部白癬	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0
尿路性敗血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腟感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (2.6)	2 (5.0)	0	0
ボーエン病	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
骨髄過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
骨髄線維症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0	0
皮膚の新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
卵巣明細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
パラプロテイン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0	0
脂漏性角化症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	10 (18.5)	1 (8.3)	1 (33.3)	0	10 (8.9)	1 (6.7)	0	0	38 (16.3)	4 (10.0)	2 (18.2)	0
貧血	3 (5.6)	0	1 (33.3)	0	5 (4.5)	0	0	0	16 (6.9)	1 (2.5)	1 (9.1)	0
低色素性貧血	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
免疫性血小板減少症	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	3 (1.3)	0	0	0

	ITP placebo-controlled pool[a]								ITP rilzabrutinib pool[b]			
	Placebo (N=69)				Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)				Rilzabrutinib any dose (N=284)			
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	<65 (N=54)	65 to <75 (N=12)	75 to <85 (N=3)	≥85 (N=0)	<65 (N=112)	65 to <75 (N=15)	75 to <85 (N=6)	≥85 (N=0)	<65 (N=233)	65 to <75 (N=40)	75 to <85 (N=11)	≥85 (N=0)
鉄欠乏性貧血	3 (5.6)	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	1 (9.1)	0
好中球減少症	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (9.1)	0
好中球増加症	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血小板減少症	1 (1.9)	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0	0	10 (4.3)	2 (5.0)	0	0
抗リン脂質抗体症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
自己免疫性溶血性貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
凝血異常	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
好酸球増加症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
エヴァンズ症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
出血性素因	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
特発性好中球減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0
白血球増加症	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
白血球減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
リンパ節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
正色素性正球性貧血	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
有核赤血球症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0	0
血小板増加症	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.3)	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	8 (3.4)	1 (2.5)	0	0
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	2 (0.9)	1 (2.5)	0	0
化学物質アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
食物アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
過敏症	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.3)	0	0	0
サルコイドーシス	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	4 (1.7)	1 (2.5)	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
自己免疫性甲状腺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0	0

	ITP placebo-controlled pool[a]								ITP rilzabrutinib pool[b]			
	Placebo (N=69)				Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)				Rilzabrutinib any dose (N=284)			
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	<65 (N=54)	65 to <75 (N=12)	75 to <85 (N=3)	≥85 (N=0)	<65 (N=112)	65 to <75 (N=15)	75 to <85 (N=6)	≥85 (N=0)	<65 (N=233)	65 to <75 (N=40)	75 to <85 (N=11)	≥85 (N=0)
クッシング様症状	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
グルココルチコイド欠乏症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
代謝および栄養障害	2 (3.7)	0	0	0	5 (4.5)	1 (6.7)	0	0	16 (6.9)	4 (10.0)	2 (18.2)	0
低カリウム血症	1 (1.9)	0	0	0	2 (1.8)	1 (6.7)	0	0	5 (2.1)	1 (2.5)	0	0
高血糖	0	0	0	0	2 (1.8)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
食欲減退	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	3 (1.3)	0	1 (9.1)	0
異常体重減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脱水	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
糖尿病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.0)	0	0
体液貯留	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
葉酸欠乏	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
痛風	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0	0
高脂血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0	0
高尿酸血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (2.5)	0	0
低リン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
鉄欠乏	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
２型糖尿病	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ビタミンＤ欠乏	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	1 (1.9)	0	0	0	6 (5.4)	0	0	0	14 (6.0)	1 (2.5)	1 (9.1)	0
不眠症	1 (1.9)	0	0	0	3 (2.7)	0	0	0	6 (2.6)	0	1 (9.1)	0
うつ病	0	0	0	0	2 (1.8)	0	0	0	4 (1.7)	1 (2.5)	0	0
初期不眠症	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
易刺激性	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
異常な夢	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

	ITP placebo-controlled pool[a]								ITP rilzabrutinib pool[b]			
	Placebo (N=69)				Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)				Rilzabrutinib any dose (N=284)			
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	<65 (N=54)	65 to <75 (N=12)	75 to <85 (N=3)	≥85 (N=0)	<65 (N=112)	65 to <75 (N=15)	75 to <85 (N=6)	≥85 (N=0)	<65 (N=233)	65 to <75 (N=40)	75 to <85 (N=11)	≥85 (N=0)
不安	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
抑うつ気分	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
パニック発作	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
神経系障害	7 (13.0)	1 (8.3)	0	0	29 (25.9)	1 (6.7)	2 (33.3)	0	61 (26.2)	7 (17.5)	5 (45.5)	0
頭痛	5 (9.3)	0	0	0	22 (19.6)	1 (6.7)	1 (16.7)	0	43 (18.5)	5 (12.5)	4 (36.4)	0
浮動性めまい	0	1 (8.3)	0	0	9 (8.0)	1 (6.7)	1 (16.7)	0	16 (6.9)	1 (2.5)	1 (9.1)	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (16.7)	0	1 (0.4)	0	1 (9.1)	0
顔面麻痺	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	3 (1.3)	0	0	0
坐骨神経痛	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	1 (9.1)	0
アカシジア	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
健忘	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ベル麻痺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0	0
ブレインフォグ	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
手根管症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
脳微小出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
レヴィ小体型認知症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0
注意力障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0
頭部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0
半盲	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
嗜眠	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
片頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
ミオクローヌス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0
神経痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
錯感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.3)	0	0	0
嗅覚錯誤	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

	ITP placebo-controlled pool[a]								ITP rilzabrutinib pool[b]			
	Placebo (N=69)				Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)				Rilzabrutinib any dose (N=284)			
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	<65 (N=54)	65 to <75 (N=12)	75 to <85 (N=3)	≥85 (N=0)	<65 (N=112)	65 to <75 (N=15)	75 to <85 (N=6)	≥85 (N=0)	<65 (N=233)	65 to <75 (N=40)	75 to <85 (N=11)	≥85 (N=0)
末梢性運動ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
睡眠不足	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0	0
傾眠	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
失神	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0
一過性脳虚血発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0
振戦	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
尺骨神経炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
眼障害	1 (1.9)	1 (8.3)	0	0	4 (3.6)	1 (6.7)	0	0	16 (6.9)	2 (5.0)	1 (9.1)	0
眼瞼炎	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (2.5)	0	0
ドライアイ	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	1 (2.5)	0	0
眼部不快感	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
眼瞼腫脹	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
視野欠損	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
白内障	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜出血	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	6 (2.6)	0	0	0
上強膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
眼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0
眼瞼嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
眼瞼下垂	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
虹彩毛様体炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
羞明	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
霧視	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	2 (1.8)	0	0	0	4 (1.7)	2 (5.0)	2 (18.2)	0
耳痛	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

	ITP placebo-controlled pool[a]								ITP rilzabrutinib pool[b]			
	Placebo (N=69)				Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)				Rilzabrutinib any dose (N=284)			
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	<65 (N=54)	65 to <75 (N=12)	75 to <85 (N=3)	≥85 (N=0)	<65 (N=112)	65 to <75 (N=15)	75 to <85 (N=6)	≥85 (N=0)	<65 (N=233)	65 to <75 (N=40)	75 to <85 (N=11)	≥85 (N=0)
乗物酔い	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
耳漏	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
耳そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
耳鳴	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (2.5)	1 (9.1)	0
頭位性回転性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (18.2)	0
心臓障害	2 (3.7)	0	0	0	2 (1.8)	0	0	0	5 (2.1)	0	2 (18.2)	0
不整脈	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
期外収縮	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
心筋損傷	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
頻脈	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
心房細動	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (9.1)	0
徐脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0
右脚ブロック	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動悸	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	2 (18.2)	0
心膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血管障害	4 (7.4)	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	12 (5.2)	2 (5.0)	1 (9.1)	0
末梢血管塞栓症	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (2.5)	0	0
大動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ほてり	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
高血圧	3 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0	5 (2.1)	1 (2.5)	0	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
末梢静脈疾患	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ITP placebo-controlled pool[a]								ITP rilzabrutinib pool[b]			
	Placebo (N=69)				Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)				Rilzabrutinib any dose (N=284)			
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	<65 (N=54)	65 to <75 (N=12)	75 to <85 (N=3)	≥85 (N=0)	<65 (N=112)	65 to <75 (N=15)	75 to <85 (N=6)	≥85 (N=0)	<65 (N=233)	65 to <75 (N=40)	75 to <85 (N=11)	≥85 (N=0)
静脈瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血管炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.7)	1 (8.3)	0	0	10 (8.9)	5 (33.3)	0	0	35 (15.0)	9 (22.5)	2 (18.2)	0
咳嗽	0	0	0	0	3 (2.7)	3 (20.0)	0	0	9 (3.9)	3 (7.5)	1 (9.1)	0
口腔咽頭痛	1 (1.9)	0	0	0	3 (2.7)	0	0	0	7 (3.0)	0	0	0
発声障害	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	5 (2.1)	1 (2.5)	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	8 (3.4)	2 (5.0)	0	0
鼻閉	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	1 (2.5)	0	0
湿性咳嗽	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
肺腫瘤	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
気道うっ血	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
声帯ポリープ	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (2.5)	0	0
喘息	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
慢性気管支炎	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	1 (2.5)	0	0
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0
閉塞性睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肺塞栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
逆流性喉頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻漏	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
上気道の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
上気道咳症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胃腸障害	10 (18.5)	4 (33.3)	2 (66.7)	0	60 (53.6)	7 (46.7)	4 (66.7)	0	127 (54.5)	22 (55.0)	7 (63.6)	0
下痢	4 (7.4)	2 (16.7)	1 (33.3)	0	36 (32.1)	5 (33.3)	2 (33.3)	0	81 (34.8)	12 (30.0)	4 (36.4)	0

	ITP placebo-controlled pool[a]								ITP rilzabrutinib pool[b]			
	Placebo (N=69)				Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)				Rilzabrutinib any dose (N=284)			
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **Preferred Term n(%)**	**<65 (N=54)**	**65 to <75 (N=12)**	**75 to <85 (N=3)**	**≥85 (N=0)**	**<65 (N=112)**	**65 to <75 (N=15)**	**75 to <85 (N=6)**	**≥85 (N=0)**	**<65 (N=233)**	**65 to <75 (N=40)**	**75 to <85 (N=11)**	**≥85 (N=0)**
悪心	2 (3.7)	1 (8.3)	1 (33.3)	0	25 (22.3)	0	2 (33.3)	0	62 (26.6)	7 (17.5)	3 (27.3)	0
腹痛	1 (1.9)	0	0	0	9 (8.0)	0	1 (16.7)	0	17 (7.3)	0	1 (9.1)	0
嘔吐	1 (1.9)	0	0	0	8 (7.1)	0	1 (16.7)	0	19 (8.2)	0	2 (18.2)	0
上腹部痛	0	0	0	0	7 (6.3)	0	0	0	15 (6.4)	4 (10.0)	1 (9.1)	0
消化不良	0	0	0	0	5 (4.5)	1 (6.7)	1 (16.7)	0	14 (6.0)	2 (5.0)	1 (9.1)	0
腹部不快感	0	0	0	0	3 (2.7)	1 (6.7)	0	0	8 (3.4)	1 (2.5)	0	0
腹部膨満	0	0	0	0	3 (2.7)	0	0	0	9 (3.9)	0	0	0
胃炎	0	0	0	0	3 (2.7)	0	0	0	6 (2.6)	1 (2.5)	0	0
便秘	0	0	1 (33.3)	0	1 (0.9)	0	1 (16.7)	0	4 (1.7)	1 (2.5)	1 (9.1)	0
口腔内痛	0	0	0	0	2 (1.8)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
齲歯	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
口内乾燥	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
十二指腸炎	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腸炎	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
軟便	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	1 (2.5)	0	0
胃腸障害	0	0	1 (33.3)	0	1 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
消化器痛	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	2 (3.7)	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	6 (2.6)	1 (2.5)	3 (27.3)	0
鼠径ヘルニア	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
嚥下痛	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
食道静脈瘤出血	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (2.5)	0	0
食道炎	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
歯痛	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	5 (2.1)	0	0	0
下腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.3)	0	0	0
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0	0
セリアック病	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
便意切迫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
小腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

	ITP placebo-controlled pool[a]								ITP rilzabrutinib pool[b]			
	Placebo (N=69)				Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)				Rilzabrutinib any dose (N=284)			
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **Preferred Term n(%)**	**<65 (N=54)**	**65 to <75 (N=12)**	**75 to <85 (N=3)**	**≥85 (N=0)**	**<65 (N=112)**	**65 to <75 (N=15)**	**75 to <85 (N=6)**	**≥85 (N=0)**	**<65 (N=233)**	**65 to <75 (N=40)**	**75 to <85 (N=11)**	**≥85 (N=0)**
心窩部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
鼓腸	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
食中毒	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
排便回数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胃腸出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	1 (9.1)	0
歯肉出血	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	5 (2.1)	0	0	0
歯肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
吐血	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血便排泄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0	0
痔出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
痔核	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
裂孔ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (2.5)	0	0
過敏性腸症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0	0
弛緩歯	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0	0
口腔内出血	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
非感染性唾液腺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
口腔血性水疱	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (9.1)	0
膵臓障害	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0
直腸出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
舌血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (6.7)	0	0	2 (0.9)	2 (5.0)	0	0
肝硬変	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (2.5)	0	0
肝機能異常	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脂肪肝	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胆道仙痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胆管嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

	ITP placebo-controlled pool[a]								ITP rilzabrutinib pool[b]			
	Placebo (N=69)				Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)				Rilzabrutinib any dose (N=284)			
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	<65 (N=54)	65 to <75 (N=12)	75 to <85 (N=3)	≥85 (N=0)	<65 (N=112)	65 to <75 (N=15)	75 to <85 (N=6)	≥85 (N=0)	<65 (N=233)	65 to <75 (N=40)	75 to <85 (N=11)	≥85 (N=0)
胆石症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0	0
皮膚および皮下組織障害	6 (11.1)	2 (16.7)	0	0	13 (11.6)	2 (13.3)	0	0	52 (22.3)	7 (17.5)	2 (18.2)	0
発疹	1 (1.9)	0	0	0	4 (3.6)	1 (6.7)	0	0	13 (5.6)	2 (5.0)	0	0
湿疹	0	1 (8.3)	0	0	2 (1.8)	0	0	0	2 (0.9)	1 (2.5)	0	0
ざ瘡	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
脱毛症	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	6 (2.6)	0	0	0
皮膚炎	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	3 (1.3)	0	0	0
接触皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
結節性紅斑	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
光線過敏性反応	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
そう痒症	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	7 (3.0)	1 (2.5)	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	3 (1.3)	2 (5.0)	0	0
そう痒性皮疹	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
蕁麻疹	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
光線角化症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血性水疱	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (9.1)	0
蝶形皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0	0
皮膚エリテマトーデス	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
紅斑	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0	0
手皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
皮膚疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脂肪織炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
丘疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0	0

	ITP placebo-controlled pool[a]								ITP rilzabrutinib pool[b]			
	Placebo (N=69)				Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)				Rilzabrutinib any dose (N=284)			
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	<65 (N=54)	65 to <75 (N=12)	75 to <85 (N=3)	≥85 (N=0)	<65 (N=112)	65 to <75 (N=15)	75 to <85 (N=6)	≥85 (N=0)	<65 (N=233)	65 to <75 (N=40)	75 to <85 (N=11)	≥85 (N=0)
点状出血	0	0	0	0	0	0	0	0	7 (3.0)	1 (2.5)	0	0
乾癬	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
紫斑	1 (1.9)	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
紅斑性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
丘疹性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
痂皮	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚変色	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚病変	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	1 (9.1)	0
皮膚腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚臭異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0	0
皮膚線条	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚熱感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (11.1)	1 (8.3)	1 (33.3)	0	22 (19.6)	4 (26.7)	1 (16.7)	0	62 (26.6)	12 (30.0)	5 (45.5)	0
関節痛	3 (5.6)	0	0	0	9 (8.0)	3 (20.0)	0	0	25 (10.7)	5 (12.5)	2 (18.2)	0
背部痛	1 (1.9)	1 (8.3)	0	0	4 (3.6)	0	0	0	15 (6.4)	4 (10.0)	0	0
四肢痛	1 (1.9)	0	1 (33.3)	0	3 (2.7)	0	1 (16.7)	0	7 (3.0)	3 (7.5)	1 (9.1)	0
筋肉痛	1 (1.9)	0	0	0	3 (2.7)	0	0	0	8 (3.4)	0	0	0
筋骨格痛	0	0	0	0	2 (1.8)	0	0	0	5 (2.1)	0	0	0
頚部痛	0	0	0	0	2 (1.8)	0	0	0	4 (1.7)	0	0	0
椎間板突出	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
関節腫脹	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	2 (0.9)	1 (2.5)	0	0
筋痙縮	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	7 (3.0)	1 (2.5)	1 (9.1)	0
筋緊張	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
骨壊死	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
関節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
骨病変	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

	ITP placebo-controlled pool[a]								ITP rilzabrutinib pool[b]			
	Placebo (N=69)				Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)				Rilzabrutinib any dose (N=284)			
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **Preferred Term n(%)**	**<65 (N=54)**	**65 to <75 (N=12)**	**75 to <85 (N=3)**	**≥85 (N=0)**	**<65 (N=112)**	**65 to <75 (N=15)**	**75 to <85 (N=6)**	**≥85 (N=0)**	**<65 (N=233)**	**65 to <75 (N=40)**	**75 to <85 (N=11)**	**≥85 (N=0)**
骨痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (2.5)	0	0
滑液包炎	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肋軟骨炎	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	1 (2.5)	0	0
側腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
椎間板変性症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
関節硬直	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
筋拘縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.3)	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
顎痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0
側弯症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脊椎関節障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脊椎すべり症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
滑膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腎および尿路障害	0	1 (8.3)	0	0	1 (0.9)	0	1 (16.7)	0	7 (3.0)	1 (2.5)	2 (18.2)	0
膀胱狭窄	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (9.1)	0
夜間頻尿	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
慢性腎臓病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0	0
排尿困難	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血尿	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
尿意切迫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
蛋白尿	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
腹圧性尿失禁	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿失禁	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
尿流量減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0

	ITP placebo-controlled pool[a]								ITP rilzabrutinib pool[b]			
	Placebo (N=69)				Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)				Rilzabrutinib any dose (N=284)			
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	**<65 (N=54)**	**65 to <75 (N=12)**	**75 to <85 (N=3)**	**≥85 (N=0)**	**<65 (N=112)**	**65 to <75 (N=15)**	**75 to <85 (N=6)**	**≥85 (N=0)**	**<65 (N=233)**	**65 to <75 (N=40)**	**75 to <85 (N=11)**	**≥85 (N=0)**
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
妊娠	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
生殖系および乳房障害	2 (3.7)	0	0	0	4 (3.6)	0	0	0	12 (5.2)	0	0	0
月経困難症	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
勃起不全	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
月経中間期出血	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
閉経期症状	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腟出血	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
乳房嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
子宮頚部上皮異形成	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
重度月経出血	2 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	5 (2.1)	0	0	0
外陰腟乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (13.0)	1 (8.3)	1 (33.3)	0	20 (17.9)	0	0	0	54 (23.2)	10 (25.0)	2 (18.2)	0
無力症	2 (3.7)	0	0	0	6 (5.4)	0	0	0	7 (3.0)	1 (2.5)	0	0
発熱	0	0	0	0	5 (4.5)	0	0	0	13 (5.6)	1 (2.5)	0	0
疲労	4 (7.4)	0	0	0	4 (3.6)	0	0	0	20 (8.6)	7 (17.5)	1 (9.1)	0
インフルエンザ様疾患	1 (1.9)	0	1 (33.3)	0	2 (1.8)	0	0	0	8 (3.4)	0	0	0
顔面浮腫	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
疾患	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	6 (2.6)	1 (2.5)	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	3 (1.3)	1 (2.5)	1 (9.1)	0
口渇	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胸痛	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.3)	0	0	0
悪寒	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0

	ITP placebo-controlled pool[a]								ITP rilzabrutinib pool[b]			
	Placebo (N=69)				Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)				Rilzabrutinib any dose (N=284)			
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	<65 (N=54)	65 to <75 (N=12)	75 to <85 (N=3)	≥85 (N=0)	<65 (N=112)	65 to <75 (N=15)	75 to <85 (N=6)	≥85 (N=0)	<65 (N=233)	65 to <75 (N=40)	75 to <85 (N=11)	≥85 (N=0)
顔面痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0	0
歩行障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0
全身性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.3)	0	0	0
疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0
末梢腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (1.7)	0	0	0
顔面腫脹	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体温調節障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血管穿刺部位内出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血管穿刺部位分泌	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
臨床検査	6 (11.1)	0	0	0	9 (8.0)	1 (6.7)	2 (33.3)	0	34 (14.6)	3 (7.5)	5 (45.5)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.7)	0	0	0	3 (2.7)	0	0	0	7 (3.0)	1 (2.5)	1 (9.1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.7)	0	0	0	3 (2.7)	0	0	0	7 (3.0)	1 (2.5)	1 (9.1)	0
クームス試験陽性	0	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (16.7)	0	1 (0.4)	0	1 (9.1)	0
肝酵素上昇	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (0.4)	1 (2.5)	0	0
血小板数減少	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	1 (2.5)	0	0
血小板数増加	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
血清フェリチン減少	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (9.1)	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
体重減少	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	1 (9.1)	0
アデノウイルス検査陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

	ITP placebo-controlled pool[a]								ITP rilzabrutinib pool[b]			
	Placebo (N=69)				Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)				Rilzabrutinib any dose (N=284)			
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	<65 (N=54)	65 to <75 (N=12)	75 to <85 (N=3)	≥85 (N=0)	<65 (N=112)	65 to <75 (N=15)	75 to <85 (N=6)	≥85 (N=0)	<65 (N=233)	65 to <75 (N=40)	75 to <85 (N=11)	≥85 (N=0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (2.5)	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (2.5)	1 (9.1)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血中フィブリノゲン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血中ブドウ糖異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0
血中鉄減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (9.1)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0
血圧上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (9.1)	0
尿中血陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
フィブリンＤダイマー増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (2.5)	1 (9.1)	0
心拍数不整	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
リンパ球数減少	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
リンパ球数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
好中球数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.3)	0	0	0
ビタミンＤ減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
体重増加	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.3)	0	0	0

	ITP placebo-controlled pool[a]								ITP rilzabrutinib pool[b]			
	Placebo (N=69)				Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)				Rilzabrutinib any dose (N=284)			
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	<65 (N=54)	65 to <75 (N=12)	75 to <85 (N=3)	≥85 (N=0)	<65 (N=112)	65 to <75 (N=15)	75 to <85 (N=6)	≥85 (N=0)	<65 (N=233)	65 to <75 (N=40)	75 to <85 (N=11)	≥85 (N=0)
白血球数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (5.6)	1 (8.3)	0	0	7 (6.3)	2 (13.3)	2 (33.3)	0	38 (16.3)	7 (17.5)	4 (36.4)	0
挫傷	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (6.7)	0	0	19 (8.2)	3 (7.5)	2 (18.2)	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	2 (1.8)	0	0	0	3 (1.3)	0	0	0
労働災害	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
転倒	0	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (0.4)	1 (2.5)	3 (27.3)	0
注入に伴う反応	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
関節損傷	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
四肢損傷	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	4 (1.7)	0	0	0
眼窩周囲血腫	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚擦過傷	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (2.5)	1 (9.1)	0
皮膚裂傷	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (2.5)	0	0
動物咬傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0	0
節足動物咬傷	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.3)	0	0	0
骨挫傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0
眼挫傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
頭部損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
上腕骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
不適切な製品適用計画	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
靭帯損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腰椎骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
半月板損傷	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
引っかき傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
漿液腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脾症	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ITP placebo-controlled pool[a]								ITP rilzabrutinib pool[b]			
	Placebo (N=69)				Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)				Rilzabrutinib any dose (N=284)			
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **Preferred Term n(%)**	**<65 (N=54)**	**65 to <75 (N=12)**	**75 to <85 (N=3)**	**≥85 (N=0)**	**<65 (N=112)**	**65 to <75 (N=15)**	**75 to <85 (N=6)**	**≥85 (N=0)**	**<65 (N=233)**	**65 to <75 (N=40)**	**75 to <85 (N=11)**	**≥85 (N=0)**
硬膜下血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腱断裂	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0
熱傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
外傷性血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (2.5)	0	0

Abbreviations: BID = twice daily; COVID-19 = coronavirus disease 2019; DB = double-blind; ITP = immune thrombocytopenia; LTE = long term extension; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; OL = open-label; PT = preferred term; SARS = severe acute respiratory system; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
MedDRA dictionary version 26.1.
[a] ITP placebo-controlled pool (iSAF1) includes Phase 3 PRN1008-018 during the double-blind treatment period.
[b] ITP Rilzabrutinib pool (iSAF2) includes Phase 1/2 PRN1008-010 and Phase 3 PRN1008-018 during the entire treatment period (Main/DB, OL, LTE, if applicable, cumulatively).
Percentage is based on adult safety population in each subgroup.
Table sorted by SOC internationally agreed order and PT sorted by decreasing frequency according to all TEAE summary.
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_sub_ag2_iss_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_sub_ag2_iss_s_t_j_i.rtf (10JUN2025 1:18)

表 49 - Number (%) of participants with TEAE(s) by primary SOC and PT by splenectomy status - Adult safety population

	ITP placebo-controlled pool[a]				ITP rilzabrutinib pool[b]	
	Placebo (N=69)		Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)		Rilzabrutinib any dose (N=284)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Yes (N=19)	No (N=50)	Yes (N=37)	No (N=96)	Yes (N=81)	No (N=203)
Any event	15 (78.9)	37 (74.0)	31 (83.8)	80 (83.3)	70 (86.4)	176 (86.7)
感染症および寄生虫症	4 (21.1)	10 (20.0)	12 (32.4)	32 (33.3)	39 (48.1)	92 (45.3)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (5.3)	2 (4.0)	5 (13.5)	13 (13.5)	15 (18.5)	27 (13.3)
上咽頭炎	0	2 (4.0)	3 (8.1)	6 (6.3)	8 (9.9)	23 (11.3)
上気道感染	3 (15.8)	0	0	5 (5.2)	9 (11.1)	22 (10.8)
インフルエンザ	0	0	1 (2.7)	3 (3.1)	2 (2.5)	5 (2.5)
肺炎	0	0	1 (2.7)	1 (1.0)	2 (2.5)	2 (1.0)
皮膚感染	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.0)
尿路感染	0	1 (2.0)	0	2 (2.1)	5 (6.2)	12 (5.9)
気管支炎	0	1 (2.0)	0	1 (1.0)	0	4 (2.0)
慢性副鼻腔炎	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)
慢性扁桃炎	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)
結膜炎	0	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.0)
膀胱炎	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)
胃腸炎	0	1 (2.0)	0	1 (1.0)	1 (1.2)	2 (1.0)
中咽頭カンジダ症	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)
急性中耳炎	0	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.0)
骨盤内炎症性疾患	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)
咽頭炎	0	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.0)
腎膿瘍	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)
鼻炎	0	0	1 (2.7)	0	1 (1.2)	1 (0.5)
敗血症	0	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.0)
扁桃炎	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.2)	1 (0.5)
歯感染	0	0	1 (2.7)	0	1 (1.2)	0
ウイルス感染	0	1 (2.0)	1 (2.7)	0	1 (1.2)	1 (0.5)
創傷感染	0	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.0)
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	2 (1.0)
抗生物質関連大腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)
体部白癬	0	0	0	0	0	1 (0.5)
気管支肺アスペルギルス症	0	0	0	0	1 (1.2)	0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)
カンジダ感染	0	0	0	0	0	1 (0.5)
サイトメガロウイルス血症	0	0	0	0	1 (1.2)	0
丹毒	0	0	0	0	0	1 (0.5)
皮膚真菌感染	0	0	0	0	0	1 (0.5)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	2 (2.5)	0

	ITP placebo-controlled pool[a]				ITP rilzabrutinib pool[b]	
	Placebo (N=69)		Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)		Rilzabrutinib any dose (N=284)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Yes (N=19)	No (N=50)	Yes (N=37)	No (N=96)	Yes (N=81)	No (N=203)
歯肉炎	0	1 (2.0)	0	0	0	0
血腫感染	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Ｂ型肝炎再活性化	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Ｅ型肝炎	0	0	0	0	1 (1.2)	0
帯状疱疹	0	0	0	0	0	1 (0.5)
感染性皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	1 (0.5)
限局性感染	0	0	0	0	0	1 (0.5)
下気道感染	0	0	0	0	0	2 (1.0)
無菌性髄膜炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)
爪真菌症	0	0	0	0	0	1 (0.5)
口腔ヘルペス	0	1 (2.0)	0	0	2 (2.5)	1 (0.5)
骨髄炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)
歯髄炎	0	2 (4.0)	0	0	0	0
腎盂腎炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)
膿尿	0	1 (2.0)	0	0	0	0
ＲＳウイルス感染	0	0	0	0	1 (1.2)	0
気道感染	0	0	0	0	0	3 (1.5)
ウイルス性気道感染	0	0	0	0	1 (1.2)	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	2 (2.5)	1 (0.5)
皮下組織膿瘍	0	0	0	0	1 (1.2)	0
白癬感染	0	0	0	0	0	1 (0.5)
足部白癬	0	0	0	0	0	1 (0.5)
尿路性敗血症	0	0	0	0	0	1 (0.5)
腟感染	0	0	0	0	0	1 (0.5)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	0	0	0	1 (1.2)	0
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	3 (3.7)	5 (2.5)
ボーエン病	0	0	0	0	1 (1.2)	0
骨髄過形成	0	0	0	0	0	1 (0.5)
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0	0	0	0	0	1 (0.5)
骨髄線維症	0	0	0	0	0	1 (0.5)
皮膚の新生物	0	0	0	0	1 (1.2)	0
卵巣明細胞癌	0	0	0	0	0	1 (0.5)
パラプロテイン血症	0	0	0	0	0	1 (0.5)
脂漏性角化症	0	0	0	0	1 (1.2)	0
血液およびリンパ系障害	3 (15.8)	9 (18.0)	1 (2.7)	10 (10.4)	10 (12.3)	34 (16.7)
貧血	1 (5.3)	3 (6.0)	0	5 (5.2)	3 (3.7)	15 (7.4)
低色素性貧血	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)

	ITP placebo-controlled pool[a]				ITP rilzabrutinib pool[b]	
	Placebo (N=69)		Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)		Rilzabrutinib any dose (N=284)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Yes (N=19)	No (N=50)	Yes (N=37)	No (N=96)	Yes (N=81)	No (N=203)
免疫性血小板減少症	0	1 (2.0)	0	1 (1.0)	1 (1.2)	2 (1.0)
鉄欠乏性貧血	2 (10.5)	1 (2.0)	1 (2.7)	0	1 (1.2)	2 (1.0)
好中球減少症	0	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.0)
好中球増加症	0	1 (2.0)	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)
血小板減少症	0	2 (4.0)	0	1 (1.0)	3 (3.7)	9 (4.4)
抗リン脂質抗体症候群	0	0	0	0	0	1 (0.5)
自己免疫性溶血性貧血	0	0	0	0	0	1 (0.5)
凝血異常	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.5)
好酸球増加症	0	0	0	0	1 (1.2)	0
エヴァンズ症候群	0	0	0	0	1 (1.2)	0
出血性素因	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.5)
特発性好中球減少症	0	0	0	0	0	1 (0.5)
白血球増加症	0	1 (2.0)	0	0	0	2 (1.0)
白血球減少症	0	0	0	0	0	1 (0.5)
リンパ節炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)
正色素性正球性貧血	0	1 (2.0)	0	0	0	0
有核赤血球症	0	0	0	0	0	1 (0.5)
血小板増加症	0	0	0	0	3 (3.7)	0
免疫系障害	0	0	0	1 (1.0)	4 (4.9)	5 (2.5)
季節性アレルギー	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.2)	2 (1.0)
化学物質アレルギー	0	0	0	0	1 (1.2)	0
食物アレルギー	0	0	0	0	0	1 (0.5)
過敏症	0	0	0	0	1 (1.2)	2 (1.0)
サルコイドーシス	0	0	0	0	1 (1.2)	0
内分泌障害	0	0	1 (2.7)	0	3 (3.7)	2 (1.0)
甲状腺機能低下症	0	0	1 (2.7)	0	1 (1.2)	0
自己免疫性甲状腺炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)
クッシング様症状	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.5)
グルココルチコイド欠乏症	0	0	0	0	1 (1.2)	0
代謝および栄養障害	1 (5.3)	1 (2.0)	0	6 (6.3)	6 (7.4)	16 (7.9)
低カリウム血症	0	1 (2.0)	0	3 (3.1)	0	6 (3.0)
高血糖	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.0)
食欲減退	0	0	0	1 (1.0)	2 (2.5)	2 (1.0)
異常体重減少	0	0	0	0	1 (1.2)	0
脱水	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.5)
糖尿病	0	0	0	0	0	2 (1.0)
体液貯留	0	0	0	0	0	1 (0.5)
葉酸欠乏	0	0	0	0	1 (1.2)	0
痛風	0	0	0	0	0	1 (0.5)

	ITP placebo-controlled pool[a]				ITP rilzabrutinib pool[b]	
	Placebo (N=69)		Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)		Rilzabrutinib any dose (N=284)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Yes (N=19)	No (N=50)	Yes (N=37)	No (N=96)	Yes (N=81)	No (N=203)
高コレステロール血症	0	0	0	0	1 (1.2)	0
高脂血症	0	0	0	0	0	1 (0.5)
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	1 (0.5)
高尿酸血症	0	0	0	0	0	2 (1.0)
低リン血症	0	0	0	0	0	2 (1.0)
鉄欠乏	0	0	0	0	2 (2.5)	0
２型糖尿病	0	0	0	0	1 (1.2)	0
ビタミンD欠乏	1 (5.3)	0	0	0	0	0
精神障害	0	1 (2.0)	3 (8.1)	3 (3.1)	7 (8.6)	9 (4.4)
不眠症	0	1 (2.0)	1 (2.7)	2 (2.1)	2 (2.5)	5 (2.5)
うつ病	0	0	1 (2.7)	1 (1.0)	1 (1.2)	4 (2.0)
初期不眠症	0	0	1 (2.7)	0	1 (1.2)	0
易刺激性	0	0	1 (2.7)	0	1 (1.2)	0
異常な夢	0	0	0	0	1 (1.2)	0
不安	0	0	0	0	2 (2.5)	0
抑うつ気分	0	0	0	0	1 (1.2)	0
パニック発作	0	0	0	0	1 (1.2)	0
神経系障害	5 (26.3)	3 (6.0)	8 (21.6)	24 (25.0)	26 (32.1)	47 (23.2)
頭痛	3 (15.8)	2 (4.0)	7 (18.9)	17 (17.7)	18 (22.2)	34 (16.7)
浮動性めまい	0	1 (2.0)	4 (10.8)	7 (7.3)	6 (7.4)	12 (5.9)
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (2.7)	1 (1.0)	1 (1.2)	1 (0.5)
顔面麻痺	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.2)	1 (0.5)
感覚鈍麻	0	0	1 (2.7)	0	2 (2.5)	0
失神寸前の状態	0	0	0	1 (1.0)	0	3 (1.5)
坐骨神経痛	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.2)	2 (1.0)
アカシジア	0	0	0	0	0	1 (0.5)
健忘	0	0	0	0	1 (1.2)	0
ベル麻痺	0	0	0	0	0	1 (0.5)
ブレインフォグ	0	0	0	0	1 (1.2)	0
手根管症候群	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.5)
脳微小出血	0	0	0	0	1 (1.2)	0
レヴィ小体型認知症	0	0	0	0	1 (1.2)	0
注意力障害	0	0	0	0	1 (1.2)	0
頭部不快感	0	0	0	0	0	1 (0.5)
半盲	0	0	0	0	1 (1.2)	0
嗜眠	0	0	0	0	0	1 (0.5)
片頭痛	0	0	0	0	2 (2.5)	0
ミオクローヌス	0	0	0	0	1 (1.2)	0
神経痛	0	0	0	0	1 (1.2)	0
錯感覚	0	0	0	0	3 (3.7)	0

	ITP placebo-controlled pool[a]				ITP rilzabrutinib pool[b]	
	Placebo (N=69)		Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)		Rilzabrutinib any dose (N=284)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Yes (N=19)	No (N=50)	Yes (N=37)	No (N=96)	Yes (N=81)	No (N=203)
嗅覚錯誤	0	0	0	0	0	1 (0.5)
末梢性運動ニューロパチー	0	0	0	0	1 (1.2)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	0	1 (1.2)	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	1 (1.2)	0
睡眠不足	0	0	0	0	1 (1.2)	0
傾眠	0	0	0	0	1 (1.2)	0
失神	1 (5.3)	0	0	0	0	1 (0.5)
一過性脳虚血発作	0	0	0	0	0	1 (0.5)
振戦	1 (5.3)	0	0	0	2 (2.5)	0
尺骨神経炎	0	0	0	0	1 (1.2)	0
眼障害	0	2 (4.0)	0	5 (5.2)	7 (8.6)	12 (5.9)
眼瞼炎	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)
ドライアイ	0	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.0)
眼部不快感	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)
眼瞼腫脹	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)
視野欠損	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)
白内障	0	1 (2.0)	0	0	0	0
結膜出血	0	1 (2.0)	0	0	2 (2.5)	4 (2.0)
上強膜炎	0	0	0	0	1 (1.2)	0
眼痛	0	0	0	0	1 (1.2)	0
眼瞼嚢胞	0	0	0	0	0	1 (0.5)
眼瞼下垂	0	0	0	0	1 (1.2)	0
虹彩毛様体炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)
羞明	0	0	0	0	1 (1.2)	0
霧視	0	0	0	0	1 (1.2)	0
耳および迷路障害	0	0	1 (2.7)	1 (1.0)	2 (2.5)	6 (3.0)
耳痛	0	0	1 (2.7)	0	1 (1.2)	0
乗物酔い	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)
耳漏	0	0	1 (2.7)	0	1 (1.2)	0
耳そう痒症	0	0	0	0	1 (1.2)	0
耳鳴	0	0	0	0	0	1 (0.5)
回転性めまい	0	0	0	0	0	3 (1.5)
頭位性回転性めまい	0	0	0	0	0	2 (1.0)
心臓障害	0	2 (4.0)	0	2 (2.1)	2 (2.5)	5 (2.5)
不整脈	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)
期外収縮	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)
心筋損傷	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)
頻脈	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.2)	1 (0.5)
心房細動	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.5)

	ITP placebo-controlled pool[a]				ITP rilzabrutinib pool[b]	
	Placebo (N=69)		Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)		Rilzabrutinib any dose (N=284)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Yes (N=19)	No (N=50)	Yes (N=37)	No (N=96)	Yes (N=81)	No (N=203)
徐脈	0	0	0	0	1 (1.2)	0
右脚ブロック	0	1 (2.0)	0	0	0	0
動悸	0	1 (2.0)	0	0	1 (1.2)	2 (1.0)
心膜炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)
血管障害	0	4 (8.0)	0	1 (1.0)	3 (3.7)	12 (5.9)
末梢血管塞栓症	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)
大動脈狭窄	0	0	0	0	0	1 (0.5)
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	1 (0.5)
血腫	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.5)
出血	0	0	0	0	1 (1.2)	0
ほてり	0	0	0	0	0	1 (0.5)
高血圧	0	3 (6.0)	0	0	2 (2.5)	4 (2.0)
起立性低血圧	0	0	0	0	0	1 (0.5)
末梢静脈疾患	0	1 (2.0)	0	0	0	0
静脈瘤	0	0	0	0	0	1 (0.5)
血管炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.3)	2 (4.0)	4 (10.8)	11 (11.5)	17 (21.0)	29 (14.3)
咳嗽	0	0	0	6 (6.3)	1 (1.2)	12 (5.9)
口腔咽頭痛	1 (5.3)	0	1 (2.7)	2 (2.1)	3 (3.7)	4 (2.0)
発声障害	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)
呼吸困難	0	0	0	1 (1.0)	2 (2.5)	4 (2.0)
鼻出血	0	0	1 (2.7)	0	6 (7.4)	4 (2.0)
鼻閉	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.2)	2 (1.0)
湿性咳嗽	0	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.0)
肺腫瘤	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)
気道うっ血	0	0	1 (2.7)	0	1 (1.2)	0
声帯ポリープ	0	0	1 (2.7)	0	1 (1.2)	0
喘息	0	0	0	0	1 (1.2)	0
慢性気管支炎	0	1 (2.0)	0	0	0	0
労作性呼吸困難	0	0	0	0	0	3 (1.5)
間質性肺疾患	0	0	0	0	1 (1.2)	0
閉塞性睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	0	1 (1.2)	0
肺塞栓症	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.5)
逆流性喉頭炎	0	0	0	0	1 (1.2)	0
アレルギー性鼻炎	0	1 (2.0)	0	0	0	0
鼻漏	0	0	0	0	0	1 (0.5)
上気道の炎症	0	0	0	0	1 (1.2)	0
上気道咳症候群	0	0	0	0	1 (1.2)	0
胃腸障害	4 (21.1)	12 (24.0)	19 (51.4)	52 (54.2)	47 (58.0)	109 (53.7)

	ITP placebo-controlled pool[a]				ITP rilzabrutinib pool[b]	
	Placebo (N=69)		Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)		Rilzabrutinib any dose (N=284)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Yes (N=19)	No (N=50)	Yes (N=37)	No (N=96)	Yes (N=81)	No (N=203)
下痢	1 (5.3)	6 (12.0)	13 (35.1)	30 (31.3)	33 (40.7)	64 (31.5)
悪心	2 (10.5)	2 (4.0)	8 (21.6)	19 (19.8)	26 (32.1)	46 (22.7)
腹痛	0	1 (2.0)	1 (2.7)	9 (9.4)	3 (3.7)	15 (7.4)
嘔吐	0	1 (2.0)	3 (8.1)	6 (6.3)	6 (7.4)	15 (7.4)
上腹部痛	0	0	1 (2.7)	6 (6.3)	6 (7.4)	14 (6.9)
消化不良	0	0	3 (8.1)	4 (4.2)	8 (9.9)	9 (4.4)
腹部不快感	0	0	1 (2.7)	3 (3.1)	1 (1.2)	8 (3.9)
腹部膨満	0	0	0	3 (3.1)	2 (2.5)	7 (3.4)
胃炎	0	0	1 (2.7)	2 (2.1)	1 (1.2)	6 (3.0)
便秘	1 (5.3)	0	1 (2.7)	1 (1.0)	2 (2.5)	4 (2.0)
口腔内痛	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.0)
齲歯	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)
口内乾燥	0	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.0)
十二指腸炎	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)
腸炎	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)
軟便	0	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.0)
胃腸障害	0	1 (2.0)	0	1 (1.0)	0	2 (1.0)
消化器痛	0	0	1 (2.7)	0	1 (1.2)	0
胃食道逆流性疾患	1 (5.3)	1 (2.0)	1 (2.7)	0	2 (2.5)	8 (3.9)
鼠径ヘルニア	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.2)	1 (0.5)
嚥下痛	0	0	1 (2.7)	0	1 (1.2)	0
食道静脈瘤出血	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)
食道炎	0	0	1 (2.7)	0	1 (1.2)	0
歯痛	0	0	0	1 (1.0)	0	5 (2.5)
下腹部痛	0	0	0	0	1 (1.2)	2 (1.0)
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	0	1 (0.5)
セリアック病	0	0	0	0	1 (1.2)	0
便意切迫	0	0	0	0	0	1 (0.5)
小腸炎	0	0	0	0	1 (1.2)	0
心窩部不快感	0	0	0	0	1 (1.2)	0
鼓腸	0	0	0	0	0	1 (0.5)
食中毒	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.5)
排便回数増加	0	0	0	0	0	1 (0.5)
胃腸出血	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.5)
歯肉出血	0	1 (2.0)	0	0	2 (2.5)	3 (1.5)
歯肉痛	0	0	0	0	1 (1.2)	0
吐血	0	1 (2.0)	0	0	0	0
血便排泄	0	0	0	0	0	1 (0.5)
痔出血	0	0	0	0	0	1 (0.5)
痔核	0	0	0	0	1 (1.2)	0
裂孔ヘルニア	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.5)

	ITP placebo-controlled pool[a]				ITP rilzabrutinib pool[b]	
	Placebo (N=69)		Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)		Rilzabrutinib any dose (N=284)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Yes (N=19)	No (N=50)	Yes (N=37)	No (N=96)	Yes (N=81)	No (N=203)
過敏性腸症候群	0	0	0	0	0	1 (0.5)
弛緩歯	0	0	0	0	0	1 (0.5)
口腔内出血	1 (5.3)	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.5)
非感染性唾液腺炎	0	0	0	0	1 (1.2)	0
口腔血性水疱	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.5)
膵臓障害	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.5)
直腸出血	0	0	0	0	0	1 (0.5)
舌血腫	0	0	0	0	0	1 (0.5)
肝胆道系障害	0	0	0	2 (2.1)	0	4 (2.0)
肝硬変	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)
肝機能異常	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)
脂肪肝	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)
胆道仙痛	0	0	0	0	0	1 (0.5)
胆管嚢胞	0	0	0	0	0	1 (0.5)
胆石症	0	0	0	0	0	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	4 (21.1)	4 (8.0)	2 (5.4)	13 (13.5)	21 (25.9)	40 (19.7)
発疹	0	1 (2.0)	1 (2.7)	4 (4.2)	5 (6.2)	10 (4.9)
湿疹	1 (5.3)	0	0	2 (2.1)	0	3 (1.5)
ざ瘡	0	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.0)
脱毛症	0	0	0	1 (1.0)	4 (4.9)	2 (1.0)
皮膚炎	0	1 (2.0)	0	1 (1.0)	1 (1.2)	2 (1.0)
接触皮膚炎	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)
結節性紅斑	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.2)	1 (0.5)
光線過敏性反応	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)
そう痒症	1 (5.3)	0	0	1 (1.0)	3 (3.7)	5 (2.5)
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (2.7)	0	3 (3.7)	2 (1.0)
そう痒性皮疹	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.2)	1 (0.5)
蕁麻疹	1 (5.3)	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)
光線角化症	0	0	0	0	1 (1.2)	0
血性水疱	0	0	0	0	2 (2.5)	0
蝶形皮疹	0	0	0	0	1 (1.2)	0
皮膚エリテマトーデス	0	0	0	0	1 (1.2)	0
褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	0	1 (0.5)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.5)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	1 (0.5)
紅斑	1 (5.3)	0	0	0	1 (1.2)	0
手皮膚炎	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.5)
皮膚疼痛	0	0	0	0	1 (1.2)	0

	ITP placebo-controlled pool[a]				ITP rilzabrutinib pool[b]	
	Placebo (N=69)		Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)		Rilzabrutinib any dose (N=284)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Yes (N=19)	No (N=50)	Yes (N=37)	No (N=96)	Yes (N=81)	No (N=203)
脂肪織炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)
丘疹	0	0	0	0	1 (1.2)	0
点状出血	0	0	0	0	6 (7.4)	2 (1.0)
乾癬	0	0	0	0	0	1 (0.5)
紫斑	0	2 (4.0)	0	0	1 (1.2)	1 (0.5)
紅斑性皮疹	0	0	0	0	1 (1.2)	0
丘疹性皮疹	0	0	0	0	0	1 (0.5)
痂皮	0	0	0	0	1 (1.2)	0
皮膚変色	0	0	0	0	1 (1.2)	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	1 (1.2)	0
皮膚病変	0	0	0	0	0	2 (1.0)
皮膚腫瘤	0	0	0	0	0	1 (0.5)
皮膚臭異常	0	0	0	0	0	1 (0.5)
皮膚線条	0	0	0	0	0	1 (0.5)
皮膚熱感	0	0	0	0	0	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	3 (15.8)	5 (10.0)	8 (21.6)	19 (19.8)	24 (29.6)	55 (27.1)
関節痛	0	3 (6.0)	2 (5.4)	10 (10.4)	9 (11.1)	23 (11.3)
背部痛	0	2 (4.0)	1 (2.7)	3 (3.1)	6 (7.4)	13 (6.4)
四肢痛	2 (10.5)	0	0	4 (4.2)	2 (2.5)	9 (4.4)
筋肉痛	0	1 (2.0)	2 (5.4)	1 (1.0)	3 (3.7)	5 (2.5)
筋骨格痛	0	0	1 (2.7)	1 (1.0)	3 (3.7)	2 (1.0)
頚部痛	0	0	1 (2.7)	1 (1.0)	1 (1.2)	3 (1.5)
椎間板突出	0	0	1 (2.7)	0	1 (1.2)	0
関節腫脹	0	0	0	1 (1.0)	0	3 (1.5)
筋痙縮	0	0	1 (2.7)	0	4 (4.9)	5 (2.5)
筋緊張	0	0	1 (2.7)	0	1 (1.2)	0
骨壊死	0	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.0)
関節炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)
骨病変	0	0	0	0	0	1 (0.5)
骨痛	0	0	0	0	0	2 (1.0)
滑液包炎	1 (5.3)	0	0	0	0	0
肋軟骨炎	0	0	0	0	1 (1.2)	2 (1.0)
側腹部痛	0	0	0	0	1 (1.2)	0
椎間板変性症	0	0	0	0	0	1 (0.5)
関節硬直	0	0	0	0	1 (1.2)	0
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	0	1 (0.5)
筋拘縮	0	0	0	0	0	1 (0.5)
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	2 (2.5)	1 (0.5)
筋骨格硬直	1 (5.3)	0	0	0	0	0
骨粗鬆症	0	0	0	0	0	1 (0.5)
顎痛	0	0	0	0	1 (1.2)	0

	ITP placebo-controlled pool[a]				ITP rilzabrutinib pool[b]	
	Placebo (N=69)		Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)		Rilzabrutinib any dose (N=284)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Yes (N=19)	No (N=50)	Yes (N=37)	No (N=96)	Yes (N=81)	No (N=203)
側弯症	0	0	0	0	0	1 (0.5)
脊椎関節障害	0	0	0	0	0	1 (0.5)
脊椎すべり症	0	0	0	0	0	1 (0.5)
滑膜炎	0	0	0	0	1 (1.2)	0
腎および尿路障害	0	1 (2.0)	2 (5.4)	0	3 (3.7)	7 (3.4)
膀胱狭窄	0	0	1 (2.7)	0	1 (1.2)	0
夜間頻尿	0	0	1 (2.7)	0	1 (1.2)	0
慢性腎臓病	0	0	0	0	0	1 (0.5)
排尿困難	0	0	0	0	0	1 (0.5)
血尿	0	0	0	0	0	1 (0.5)
尿意切迫	0	0	0	0	0	1 (0.5)
蛋白尿	0	0	0	0	0	2 (1.0)
腹圧性尿失禁	0	1 (2.0)	0	0	0	0
尿失禁	0	0	0	0	0	1 (0.5)
尿流量減少	0	0	0	0	1 (1.2)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	0	0	2 (1.0)
妊娠	0	0	0	0	0	2 (1.0)
生殖系および乳房障害	1 (5.3)	1 (2.0)	2 (5.4)	2 (2.1)	4 (4.9)	8 (3.9)
月経困難症	0	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.0)
勃起不全	0	0	1 (2.7)	0	1 (1.2)	0
月経中間期出血	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)
閉経期症状	0	0	1 (2.7)	0	1 (1.2)	0
腟出血	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.2)	1 (0.5)
乳房嚢胞	0	0	0	0	0	1 (0.5)
子宮頚部上皮異形成	0	0	0	0	0	1 (0.5)
重度月経出血	1 (5.3)	1 (2.0)	0	0	1 (1.2)	4 (2.0)
外陰腟乾燥	0	0	0	0	0	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (15.8)	6 (12.0)	6 (16.2)	14 (14.6)	24 (29.6)	42 (20.7)
無力症	1 (5.3)	1 (2.0)	3 (8.1)	3 (3.1)	5 (6.2)	3 (1.5)
発熱	0	0	1 (2.7)	4 (4.2)	3 (3.7)	11 (5.4)
疲労	2 (10.5)	2 (4.0)	0	4 (4.2)	9 (11.1)	19 (9.4)
インフルエンザ様疾患	0	2 (4.0)	1 (2.7)	1 (1.0)	3 (3.7)	5 (2.5)
顔面浮腫	0	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.0)
疾患	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)
倦怠感	0	0	0	1 (1.0)	2 (2.5)	5 (2.5)
末梢性浮腫	0	0	0	1 (1.0)	2 (2.5)	3 (1.5)
口渇	0	0	1 (2.7)	0	1 (1.2)	0
胸痛	0	0	0	0	1 (1.2)	2 (1.0)

	ITP placebo-controlled pool[a]				ITP rilzabrutinib pool[b]	
	Placebo (N=69)		Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)		Rilzabrutinib any dose (N=284)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Yes (N=19)	No (N=50)	Yes (N=37)	No (N=96)	Yes (N=81)	No (N=203)
悪寒	0	0	0	0	2 (2.5)	0
顔面痛	0	0	0	0	0	1 (0.5)
歩行障害	0	0	0	0	1 (1.2)	0
全身性浮腫	0	0	0	0	0	1 (0.5)
非心臓性胸痛	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.5)
浮腫	0	0	0	0	2 (2.5)	1 (0.5)
疼痛	0	0	0	0	1 (1.2)	0
末梢腫脹	0	0	0	0	2 (2.5)	2 (1.0)
顔面腫脹	0	1 (2.0)	0	0	0	0
体温調節障害	0	0	0	0	1 (1.2)	0
血管穿刺部位内出血	0	0	0	0	1 (1.2)	0
血管穿刺部位分泌	0	0	0	0	1 (1.2)	0
臨床検査	3 (15.8)	3 (6.0)	4 (10.8)	8 (8.3)	11 (13.6)	31 (15.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.3)	1 (2.0)	0	3 (3.1)	2 (2.5)	7 (3.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.3)	1 (2.0)	0	3 (3.1)	2 (2.5)	7 (3.4)
クームス試験陽性	0	0	1 (2.7)	1 (1.0)	1 (1.2)	1 (0.5)
肝酵素上昇	1 (5.3)	0	0	1 (1.0)	1 (1.2)	1 (0.5)
血小板数減少	0	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.0)
血小板数増加	0	0	1 (2.7)	0	1 (1.2)	1 (0.5)
血清フェリチン減少	0	0	1 (2.7)	0	1 (1.2)	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)
体重減少	0	1 (2.0)	1 (2.7)	0	2 (2.5)	1 (0.5)
アデノウイルス検査陽性	0	0	0	0	1 (1.2)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0	0	0	0	0	1 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	0	0	0	0	0	1 (0.5)
血中アルカリホスファターゼ異常	0	0	0	0	0	1 (0.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	2 (1.0)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (1.2)	2 (1.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	2 (1.0)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	1 (0.5)
血中フィブリノゲン増加	0	0	0	0	0	1 (0.5)
血中ブドウ糖異常	0	0	0	0	0	1 (0.5)
血中鉄減少	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	1 (1.2)	0
血圧上昇	0	0	0	0	0	2 (1.0)
尿中血陽性	0	0	0	0	1 (1.2)	0
フィブリンＤダイマー増加	0	0	0	0	0	1 (0.5)

	ITP placebo-controlled pool[a]				ITP rilzabrutinib pool[b]	
	Placebo (N=69)		Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)		Rilzabrutinib any dose (N=284)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Yes (N=19)	No (N=50)	Yes (N=37)	No (N=96)	Yes (N=81)	No (N=203)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ異常	0	0	0	0	0	1 (0.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (1.2)	2 (1.0)
心拍数不整	0	0	0	0	0	1 (0.5)
リンパ球数減少	1 (5.3)	0	0	0	0	1 (0.5)
リンパ球数増加	0	0	0	0	0	1 (0.5)
好中球数減少	0	0	0	0	0	1 (0.5)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0	0	0	0	1 (1.2)	2 (1.0)
ビタミンＤ減少	0	0	0	0	1 (1.2)	0
体重増加	0	1 (2.0)	0	0	0	3 (1.5)
白血球数増加	0	0	0	0	1 (1.2)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (10.5)	2 (4.0)	3 (8.1)	8 (8.3)	14 (17.3)	35 (17.2)
挫傷	0	0	0	2 (2.1)	6 (7.4)	18 (8.9)
靱帯捻挫	0	0	0	2 (2.1)	0	3 (1.5)
労働災害	0	0	1 (2.7)	0	1 (1.2)	0
転倒	0	1 (2.0)	1 (2.7)	0	2 (2.5)	3 (1.5)
注入に伴う反応	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)
関節損傷	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.2)	1 (0.5)
四肢損傷	1 (5.3)	0	0	1 (1.0)	2 (2.5)	2 (1.0)
眼窩周囲血腫	0	0	1 (2.7)	0	1 (1.2)	0
皮膚擦過傷	0	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.0)
皮膚裂傷	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)
動物咬傷	0	0	0	0	1 (1.2)	0
節足動物咬傷	0	0	0	0	0	3 (1.5)
骨挫傷	0	0	0	0	0	1 (0.5)
眼挫傷	0	0	0	0	1 (1.2)	0
頭部損傷	0	0	0	0	0	1 (0.5)
上腕骨骨折	0	0	0	0	0	1 (0.5)
不適切な製品適用計画	0	0	0	0	0	1 (0.5)
靱帯損傷	0	0	0	0	0	1 (0.5)
腰椎骨折	0	0	0	0	0	1 (0.5)
半月板損傷	0	1 (2.0)	0	0	0	0
引っかき傷	0	0	0	0	1 (1.2)	0
漿液腫	0	0	0	0	0	1 (0.5)
皮膚損傷	0	0	0	0	0	1 (0.5)
脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	0	1 (0.5)
脾症	1 (5.3)	0	0	0	0	0
硬膜下血腫	0	0	0	0	0	1 (0.5)
腱断裂	0	0	0	0	0	1 (0.5)

	ITP placebo-controlled pool[a]				ITP rilzabrutinib pool[b]	
	Placebo (N=69)		Rilzabrutinib 400 mg BID (N=133)		Rilzabrutinib any dose (N=284)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	**Yes (N=19)**	**No (N=50)**	**Yes (N=37)**	**No (N=96)**	**Yes (N=81)**	**No (N=203)**
熱傷	0	0	0	0	0	1 (0.5)
外傷性血腫	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.5)

Abbreviations: BID = twice daily; COVID-19 = coronavirus disease 2019; DB = double-blind; ITP = immune thrombocytopenia; LTE = long term extension; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; OL = open-label; PT = preferred term; SARS = severe acute respiratory system; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
MedDRA dictionary version 26.1.
[a] ITP placebo-controlled pool (iSAF1) includes Phase 3 PRN1008-018 during the double-blind treatment period.
[b] ITP Rilzabrutinib pool (iSAF2) includes Phase 1/2 PRN1008-010 and Phase 3 PRN1008-018 during the entire treatment period (Main/DB, OL, LTE, if applicable, cumulatively).
Percentage is based on adult safety population in each subgroup.
Table sorted by SOC internationally agreed order and PT sorted by decreasing frequency according to all TEAE summary.
PGM=PRODOPS/SAR444671/OVERALL/CTD_2024_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_sub_sple_iss_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_sub_sple_iss_s_t_j_i.rtf (10JUN2025 1:18)

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

2.7.5 参考文献（ITP）

Total number of pages: 2

参考文献は、Module 2.7.1、Module 2.7.2、Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 の参考文献の項にそれぞれ示した。

サノフィ株式会社

リルザブルチニブ

CTD 第二部－臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ（ITP）

Total number of pages: 143

目　　次

2.7.6 個々の試験のまとめ（ITP） **1**

目　　次 **2**

表 目 次 **5**

図 目 次 **6**

1　　臨床試験報告書一覧表 **7**

2　　個々の試験の概要 **8**

2.1　PRN1008-015：健康男性被験者を対象とした[^{14}C]-PRN1008 の吸収、代謝、排泄及び絶対的バイオアベイラビリティを検討する 2 パートの第 1 相、非盲検試験（最終報告書、海外試験／参考資料） 8

2.1.1　概要 8

2.2　PRN1008-004：男性及び女性の健康被験者を対象とした PRN1008 の薬物動態を評価する非盲検、単一施設、第 1 相試験（最終報告書、海外試験／参考資料） 14

2.2.1　概要 14

2.3　PRN1008-006：健康被験者を対象とした PRN1008 の相対的バイオアベイラビリティ並びに食事及びエソメプラゾールが PRN1008 の薬物動態に及ぼす影響（最終報告書、海外試験／参考資料） 18

2.3.1　概要 18

2.4　PRN1008-008：PRN1008 の 2 種類の錠剤処方の安全性及び薬物動態を評価する第 1 相、単一施設、非盲検試験（最終報告書、海外試験／参考資料） 24

2.4.1　概要 24

2.5　PRN1008-011：健康被験者を対象とした PRN1008 の 2 種類の錠剤の相対的バイオアベイラビリティ、PRN1008 がミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響、及びファモチジンが PRN1008 の薬物動態に及ぼす影響を検討する第 1 相試験（最終報告書、海外試験／参考資料） 32

2.5.1　概要 32

2.6　PRN1008-025：健康被験者を対象とした食事及び製剤がリルザブルチニブ（SAR444671［以前は PRN1008］）単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価するランダム化、非盲検、第 1 相試験（最終報告書、海外試験／参考資料） 42

2.6.1 概要 42

2.7 PRN1008-001：PRN1008 を経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する第 1 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験（最終報告書、海外試験／参考資料） 49

2.7.1 概要 49

2.8 PRN1008-002：健康成人を対象とした PRN1008 が CYP3A4 の基質であるミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を評価する第 1 相、単一施設、非盲検、固定順序試験（最終報告書、海外試験／参考資料） 54

2.8.1 概要 54

2.9 PRN1008-023：日本人及び白人の健康男性及び女性被験者を対象としたリルザブルチニブ（PRN1008）の薬物動態及び忍容性を評価する第 1 相、非盲検、単一施設、非盲検試験（最終報告書、海外試験／評価資料） 58

2.9.1 概要 58

2.9.2 有害事象 64

2.9.3 個別症例の詳細 64

2.10 PRN1008-020：軽度及び中等度の肝機能障害がリルザブルチニブ（PRN1008）単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価する非盲検、第 1 相試験（最終報告書、海外試験／参考資料） 65

2.10.1 概要 65

2.11 PRN1008-022：中国人の男性及び女性の健康被験者を対象としたリルザブルチニブ（PRN1008/SAR444671）の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する第 1 相、単一施設、非盲検試験（最終報告書、海外試験／参考資料） 75

2.11.1 概要 75

2.12 PRN1008-014：健康被験者を対象としたリトナビルの PRN1008 の薬物動態に及ぼす影響、並びにプラセボ及びモキシフロキサシンとの比較により PRN1008 が QTc 間隔に及ぼす影響を評価する 2 パート試験（最終報告書、海外試験／評価資料） 82

2.12.1 概要 82

2.12.2 有害事象 95

2.12.3 個別症例の詳細 95

2.13 PRN1008-024：健康男性及び女性被験者を対象としたキニジン及びリファンピシンがリルザブルチニブ（PRN1008）単回投与時の薬物動態及び安全性に及ぼす影響を評価する非盲検、第 1 相、2 パート、薬物相互作用試験（最終報告書、海外試験／参考資料） 96

2.13.1 概要 96

2.14 PRN1008-018：持続性又は慢性の免疫性血小板減少症（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（PRN1008）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（Principal Analysis Period CSR、日本を含む国際共同試験／評価資料） 102

2.14.1 概要 102

2.14.2 有害事象 110

2.14.3 個別症例の詳細 110

2.15 PRN1008-018：持続性又は慢性の免疫性血小板減少症（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（PRN1008）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（Open Label Period Interim CSR、日本を含む国際共同試験／評価資料） 111

2.15.1 概要 111

2.15.2 有害事象 120

2.15.3 個別症例の詳細 121

2.16 PRN1008-010 (Part A)：再発性免疫性血小板減少症患者を対象とした経口 BTK 阻害剤のリルザブルチニブ（PRN1008）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（パート A）（最終報告書、海外試験／参考資料） 122

2.16.1 概要 122

2.17 PRN1008-010 (Part B)：再発性免疫性血小板減少症患者を対象とした経口 BTK 阻害剤のリルザブルチニブ（PRN1008）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（パート B）（最終報告書、海外試験／参考資料） 136

2.17.1 概要 136

表　目　次

表 1 - Overview of adverse event profile: Treatment Emergent Adverse Events - Safety Analysis Set..... 78

表 2 - Descriptive statistics of plasma PK parameters for rilzabrutinib following a single oral administration 400 mg rilzabrutinib in healthy Chinese participants 80

表 3 - Primary Platelet Response by Starting Dose and Overall – Main Treatment Period (ITT Population)129

表 4 - Platelet Responses - At least 4 out of Final 8 Platelet Counts >= 50,000/uL by Starting Dose and Overall - Main Treatment Period (ITT Population) 130

表 5 - Platelet Responses - Percent of Weeks with Platelet Count >= 50,000/uL by Starting Dose Level and Overall - Main Treatment Period (ITT Population) 132

表 6 - Overview of adverse events profile: TEAEs by dose level and overall – main period (Safety population) 133

表 7 - Platelet overall response during 24-week treatment period - ITT population 141

表 8 - Overview of adverse event profile: Treatment emergent adverse events during main treatment emergent period - Safety population 143

図　目　次

図 1 - Mean (±SD) rilzabrutinib plasma concentration - time profiles following a single oral administration of rilzabrutinib (400 mg) in Chinese participants - Linear scale 79

図 2 - Mean (±SD) rilzabrutinib plasma concentration - time profiles following a single oral administration of rilzabrutinib (400 mg) in Chinese participants – semi-log scale 80

図 3 - Plot of Kaplan Meier Estimates for Time to First Platelet Count >= 50,000/uL Across All Dose Levels - Main Treatment Period (ITT Population) 131

1　臨床試験報告書一覧表

Module [5.2]に示す。

2 個々の試験の概要

2.1 PRN1008-015：健康男性被験者を対象とした[^{14}C]-PRN1008 の吸収、代謝、排泄及び絶対的バイオアベイラビリティを検討する 2 パートの第 1 相、非盲検試験（最終報告書、海外試験／参考資料）

Module [5.3.1.1-1]

2.1.1 概要

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-015

治験の標題：

A Two Part Phase 1, Open-Label Study of the Absorption, Metabolism, Excretion and Absolute Bioavailability of [^{14}C]-PRN1008 in Healthy Male Subjects

健康男性被験者を対象とした[^{14}C]-PRN1008 の吸収、代謝、排泄及び絶対的バイオアベイラビリティを検討する 2 パートの第 1 相、非盲検試験

治験責任医師又は治験調整医師：治験総括報告書の付録に記載。

治験実施医療機関：本治験は、米国の 1 施設で実施した。

公表文献：治験総括報告書作成時点で該当なし。

治験期間：

最初の被験者の同意取得日：2019 年 12 月 31 日

最後の被験者の完了日：2020 年 3 月 12 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的：

主要目的（パート 1）：

- 健康男性被験者における PRN1008 の絶対的経口バイオアベイラビリティを決定する。
- 健康男性被験者に[^{14}C]-PRN1008 を静脈内投与したときの薬物動態（PK）を明らかにする。

主要目的（パート 2）：

- 健康男性被験者に[^{14}C]-PRN1008 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。
- 健康男性被験者における[^{14}C]-PRN1008 の排泄経路及び排泄率を決定する。
- 健康男性被験者に[^{14}C]-PRN1008 を経口投与したときの PRN1008 の PK 及び総放射能を評価する。

副次目的：

- 健康男性被験者における PRN1008 の安全性及び忍容性を評価する（パート 1 及び 2）。
- 健康男性被験者に[^{14}C]-PRN1008 を経口投与したときの血漿、尿及び糞便中の代謝プロファイ

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-015

ルを検討する（パート 2 のみ）。

- 健康男性被験者に PRN1008 を経口投与したときの代謝物（PRN618、PRN834、PRN1186、及び該当する場合はその他）の PK を明らかにする（パート 2 のみ）。

探索的目的：

- 健康男性被験者に[^{14}C]-PRN1008 を経口投与したときの、血液、胆汁、尿及び糞便中に存在する主要／重要な代謝物（総放射能の 10%超を占める全ての形態の代謝物と定義する）の化学構造を決定する（パート 2 のみ）。

治験方法：

本治験は、単一施設、非盲検、非ランダム化、2 パートの試験であった。パート 1 の目的は、PRN1008 を単回経口投与したときの絶対的経口バイオアベイラビリティを静脈内マイクロトレーサー投与を用いて評価することであった。パート 2 の目的は、[^{14}C]-PRN1008 300 mg を単回経口投与したときの吸収、代謝及び排泄の特徴を明らかにすることであった。

被験者数：

予定：パート 1 で 8 名及びパート 2 で 10 名の健康男性被験者の組入れを計画した。

投与：計 18 名の被験者が組み入れられ、治験を完了した。

評価：本治験に組み入れられた全ての被験者のデータが PK 及び安全性の解析に含まれた。

診断及び選択基準：民族的出自を問わず、年齢 18～60 歳、体格指数 18～35 kg/m^2 の健康男性被験者。

治験治療：

<u>パート 1</u>

一晩（10 時間）の絶食後、Day 1 の朝に被験者に PRN1008 400 mg 錠を単回経口投与し、さらに 2 mL 中に PRN1008 約 100 µg を含む[^{14}C]-PRN1008 溶液（約 37.0 kBq［約 1 µCi］の[^{14}C]を含む）のマイクロトレーサーを約 2 分間かけて静脈内投与した。

<u>パート 2</u>

一晩（10 時間）の絶食後、Day 1 の朝に全ての被験者に 100 mL 中に PRN1008 約 300 mg を含む[^{14}C]-PRN1008 溶液（約 37.0 MBq［約 1000 µCi］の[^{14}C]を含む）を経口投与した。

治験薬以外の薬剤：該当なし。

投与期間：

両パートで PRN1008 を単回経口投与した。マイクロトレーサーの静脈内投与は、PRN1008 単回経口投与後 120 分に実施した。

評価基準：

薬物動態：

<u>パート 1 及び 2</u>

パート 1 では、血漿検体を採取し、PRN1008 及び[^{14}C]-PRN1008 濃度を分析した。パート 2 では、血漿検体を採取し、PRN1008（及び該当する場合は代謝物）濃度及び総放射能（血漿及び全血）を分析し、代謝物のプロファイリング及び同定を実施した。

パート 1 では、PRN1008 の経口投与後及び[^{14}C]-PRN1008 の静脈内投与後の血漿中濃度に基づいて以下の PK パラメータを算出した：最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、投与開

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-015

始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（$AUC_{0\text{-last}}$）、投与開始から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-inf}}$）、見かけの最終相における消失半減期（$t_{1/2}$、算出可能な場合）、絶対的バイオアベイラビリティ（F）、総クリアランス（CL、[^{14}C]-PRN1008 のみ）、分布容積（V_z、[^{14}C]-PRN1008 のみ）。

パート 2 のみ

胆汁検体を採取し（2 名）、総放射能、代謝物プロファイリング及び同定、並びに[^{14}C]-PRN1008 の分析を行った。また、連続尿及び糞便検体を採取し、総放射能の分析、代謝物のプロファイリング及び同定、並びに PRN1008 濃度（尿のみ）を測定した。総放射能の分析のため、他の偶発的な排泄物（例、吐瀉物）も採取した。

パート 2 では、PRN1008 の血漿中濃度、全血及び血漿中総放射能濃度から以下の PK パラメータを算出した：C_{max}、T_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-inf}}$、$t_{1/2}$、見かけの総血漿クリアランス（CL/F、PRN1008 のみ）、最終相における見かけの分布容積（Vz/F、PRN1008 のみ）、$AUC_{0\text{-inf}}$ の血液／血漿比、及び血漿中 PRN1008／総放射能の $AUC_{0\text{-inf}}$ 比。以下の PK パラメータは、尿中 PRN1008 及び可能な場合は代謝物の濃度に基づいて算出した：採尿間隔あたりの尿中排泄量（A_{eu}）、累積 A_{eu}、腎クリアランス（CL_R、PRN1008 のみ）、尿中排泄率（f_{eu}）、累積 f_{eu}。

パート 2 では、以下の代謝物プロファイリング及びパラメータの特定も実施した：f_{eu}、糞便中排泄率（f_{ef}）、及び胆汁中排泄率（f_{eb}、該当する場合）。

安全性：有害事象（AE）、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査及び身体所見

遺伝子検査：

ファーマコゲノミクス検査のため、本治験に組み入れられ、Day −1 に入院した全ての被験者から血液検体を採取した。

統計手法：

全ての濃度及び PK パラメータの一覧を作成し、要約した。血漿中濃度は、算術平均（+標準偏差）のプロット及び被験者ごとの濃度－時間プロファイルのグラフ（線形及び片対数スケール）により示した。回帰に関する PK パラメータを除く全ての PK パラメータについて要約表を作成した。排泄パラメータ及び累積排泄パラメータについては、パートごと及び時間間隔ごとに別の要約表を作成した。

パート 1 では、PRN1008 経口投与後及び[^{14}C]-PRN1008 静脈内投与後の $AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ については、対数変換し用量で標準化（dose-normalized［DN］）した値に混合効果分散分析モデルを適用した。モデルには、処方（経口又は静脈内）を固定効果、被験者をランダム効果として含めた。絶対的バイオアベイラビリティは、経口及び静脈内投与の幾何最小二乗平均値（GLSM）の比として、その 90%信頼区間（CI）とともに示した。

パート 2 では正式な統計解析は行わなかった。PRN1008、[^{14}C]-PRN1008、並びに血漿中及び全血中総放射能の全ての PK パラメータと濃度を要約し、一覧表を作成した。

安全性及び忍容性データについては推測統計解析は行わなかった。

要約：

薬物動態の結果：

パート 1 では、400 mg の単回経口投与後、PRN1008 は速やかに吸収及び排出され、T_{max} の中央値は 2.03 時間、$t_{1/2}$ の幾何平均値（変動係数［CV%］）は 3.20（51.0%）時間であった。[^{14}C]-PRN1008 マイクロトレーサー（約 100 μg、約 1 μCi）の単回静脈内投与後、[^{14}C]-PRN1008 の C_{max} は静脈内投与開始後 5 分以内に観察された。その後、[^{14}C]-PRN1008 の血漿中濃度は急速に低下し、$t_{1/2}$ の幾何平均値（CV%）は 1.78（37.6%）時間であった。予想されたとおり、DN AUC パラメータに基づく PRN1008 の吸収率

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-015

は、静注製剤よりも錠剤の方が低かった；錠剤と静注製剤間の DN $AUC_{0\text{-}last}$ 及び DN $AUC_{0\text{-}inf}$ の GLSM 比（90% CI）は、それぞれ 0.0473（0.0315～0.0713）及び 0.0471（0.0314～0.0707）であった。被験者内変動は中程度であった（DN $AUC_{0\text{-}last}$ では 45.3%、DN $AUC_{0\text{-}inf}$ では 45%）。

V_z の幾何平均値（CV%）は 149 L（28.4%）であった。

パート 2 では、PRN1008 の特徴として、[^{14}C]-PRN1008 300 mg の単回経口投与後の全身循環への速やかな吸収が認められ、血漿での T_{max} の中央値は 1.00 時間であった。その後急速な消失相が続き、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 2.45 時間であった。血漿中及び血液中総放射能は、PRN1008 の T_{max} の後にピークに達し、消失は著しく遅く、血漿中及び血液中の総放射能の $t_{1/2}$ の幾何平均値は、それぞれ 182 時間及び 176 時間であった。全ての被験者の $t_{1/2}$ は、結果として得られた $t_{1/2}$ の 2 倍未満の時間までの血漿中及び血液中放射能から算出された。したがって、総放射能の $t_{1/2}$ データは慎重に解釈する必要がある。

総放射能の $AUC_{0\text{-}last}$ の平均全血／血漿比は 0.786 であり、放射能の赤血球への移行は低かった。血漿中 PRN1008 の平均 $AUC_{0\text{-}last}$ は血漿中総放射能の約 0.3%であり、血漿中の総循環放射能の大部分は代謝物が占めていることが示唆された。

パート 2 のマスバランス及び排泄の検討では、経口投与後の総放射能の主な排泄経路は糞便中であり、胆汁を採取しなかった被験者では、投与した放射能の平均 87.0%が糞便中に回収され、5.25%が尿中に回収された。投与した放射能の大部分（92.1%）は、投与後 168 時間までに回収された。胆汁を採取した被験者では、投与した放射能の平均 72.7%が糞便中に、5.42%が尿中に、6.29%が胆汁中に回収された。投与した放射能の大部分（87.1%）は投与後 192 時間までに回収された。最終検体採取時点（8 名は退院前の最長 312 時間、2 名は 28 日間）までの尿、胆汁（該当する場合）、糞便及び吐瀉物検体全体での放射能の平均回収率は、92.9%（胆汁を採取しなかった被験者）及び 87.5%（胆汁を採取した被験者）であり、胆汁を採取しなかった被験者での回収率は 89.8%～94.2%の範囲であった。胆汁を採取した被験者の個々の回収率は、94.8%及び 80.4%であった。

[^{14}C]-PRN1008 の経口投与後、PRN1008 はヒトで広範な代謝を受けた。PRN1008 は脱アルキル化、酸化的 N-脱アルキル化及び酸化による一次代謝を受け、さらに還元、酸化、スルホン化及び硫酸化による二次代謝を受けた。この代謝により 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付けられた。血漿中では PRN1008 は微量放射性標識成分であり、血漿総放射能の 0.760%を占めていた。M1 は血漿中に最も多く存在する放射性標識成分であり、血漿中の総放射能の 94.2%を占めていた。PRN834 は血漿中の微量代謝物であり、血漿中総放射能の 1.09%を占めていた。累積では、血漿中の総放射能の約 95%を PRN1008 の代謝物が占めていた。

[^{14}C]-PRN1008 に由来する放射能は、主に糞便中に排泄され（投与量の約 86%）、尿（投与量の約 5%）及び胆汁（投与量の約 6%）への排泄は少なかった。胆汁を採取しなかった被験者の糞便中では、PRN1008 は微量成分（投与量の 9.02%）であり、胆汁中ではごく僅か（投与量の 0.239%）であった。PRN1008 は尿中には検出されなかった。一方、PRN1008 の代謝物は、尿中では投与量の約 3.8%、胆汁中では約 4.2%、糞便中では約 63.0%を占めていた。尿中では、M1 及び M28 が最も多く、それぞれ投与量の平均 2.09%及び 0.978%を占め、残りの代謝物はそれぞれ投与量の 0.5%未満であった。胆汁中では、全ての代謝物がごく僅かの量しか存在しなかった。糞便中（胆汁を採取しなかった被験者）では、M28、同時に溶出される代謝物 M41 及び M42、M35、M34、M37 並びに 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。

安全性の結果：

本治験の両パートで PRN1008 の忍容性は良好であった。パート 1 全体では、被験者 8 名中 2 名（25%）で合計 3 件の治験薬との因果関係が否定できない治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）が発現し、パート 2 では被験者 10 名中 6 名（60%）で合計 13 件の治験薬との因果関係が否定できない TEAE が報告された。最も多く報告された治験薬との因果関係が否定できない TEAE は器官別大分類別の「胃

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-015

腸障害」であり、パート 1 では 2 名（25%）、パート 2 では 6 名（60%）で報告された。

治験全体を通して、治験薬との因果関係はないと判断された中等度のウイルス感染（基本語）1 件を除き、全ての TEAE の重症度は軽度であった。AE により投与を中止したり、治験を中止した被験者はいなかった。臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、又は身体所見では、治験期間中に臨床的に意義のある所見は認められなかった。

結論：

薬物動態の結論：パート 1

- 400 mg の PRN1008 を単回経口投与し、その 120 分後に約 100 μg の[^{14}C]-PRN1008（約 1 μCi）のマイクロトレーサーを単回静脈内投与したとき、PRN1008 の吸収率は静注製剤よりも錠剤の方が低かった。錠剤と静注製剤間の DN $AUC_{0\text{-last}}$ 及び DN $AUC_{0\text{-inf}}$ の GLSM 比（90% CI）は、それぞれ 0.0473（0.0315～0.0713）及び 0.0471（0.0314～0.0707）であった。
- 単回経口投与後、PRN1008 は速やかに吸収及び排泄され、T_{max} の中央値は 2.03 時間、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 3.20 時間であった。
- 100 μg の[^{14}C]-PRN1008（約 1 μCi）によるマイクロトレーサーの単回静脈内投与後、[^{14}C]-PRN1008 は血漿中に速やかに出現し、T_{max} の中央値は 0.0583 時間であり、静脈内投与開始後 5 分以内であった。[^{14}C]-PRN1008 は速やかに消失し、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 1.78 時間であった。

薬物動態の結論：パート 2

- 300 mg の[^{14}C]-PRN1008 を単回経口投与したとき、PRN1008 は速やかに吸収及び排泄され、血漿中 T_{max} の中央値は 1.00 時間、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 2.45 時間であった。
- 血漿中及び血液中の総放射能は、PRN1008 のピーク後にピークに達した（各検体中の T_{max} の中央値は 3.50 時間）。総放射能の $t_{1/2}$ の幾何平均値は、血漿では 182 時間、全血では 176 時間であった。
- 総放射能の消失は血漿中 PRN1008 の消失より遅かったことから、持続性の代謝物の存在が示唆された。
- 全血／血漿中総放射能の $AUC_{0\text{-last}}$ 比の平均値は 0.786 であり、放射能の赤血球への移行が低いことが示唆された。
- 血漿中 PRN1008／総放射能の $AUC_{0\text{-last}}$ 比の平均値に基づき、血漿中の PRN1008 未変化体は血漿中総放射能の約 0.3%を占め、血漿中の総循環放射能の大部分は代謝物が占めていることが示唆された。
- 最終検体採取時点（8 名は退院前の最長 312 時間、2 名は 28 日間）までの尿、胆汁（該当する場合）、糞便及び吐瀉物検体全体の放射能回収率の平均値は 92.9%（胆汁を採取しなかった被験者）及び 87.5%（胆汁を採取した被験者）であった。放射能の大部分（92.1%）は投与後 168 時間までに回収された。
- 総放射能の主な排泄経路は糞便中であり、胆汁を採取しなかった被験者では投与放射能の平均 87.0%が糞便中に回収され、5.25%が尿中に回収された。
- 胆汁を採取した被験者では、投与放射能の平均 72.7%が糞便中に、5.42%が尿中に、6.29%が胆汁中に回収された。
- PRN1008 の尿中排泄は全ての被験者で少なかった。投与量の 3.02%が未変化体として回収され、全て投与後 0～24 時間以内に尿中に排泄された。

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-015

- PRN1008 は広範に代謝され、脱アルキル化、酸化的 N-脱アルキル化及び酸化による一次代謝を受け、さらに還元、酸化、スルホン化及び硫酸化による二次代謝を受けた。この代謝により 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。代謝物は主として糞便中に、また、尿中及び胆汁中にも少量存在することから、ヒトでは代謝が PRN1008 の主な排泄メカニズムであることが示された。

安全性の結論

本試験のいずれのパートにおいても、健康男性被験者に PRN1008 及び[^{14}C]-PRN1008 を投与したときの忍容性は良好であり、TEAE のプロファイルは許容可能なものであった。臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、又は身体所見では、治験期間中に臨床的に意義のある所見は認められなかった。

2.2 PRN1008-004：男性及び女性の健康被験者を対象とした PRN1008 の薬物動態を評価する非盲検、単一施設、第 1 相試験（最終報告書、海外試験／参考資料）

Module [5.3.1.2-1]

2.2.1 概要

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-004

治験の標題：

A Phase 1, Single-Center, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics of PRN1008 in Healthy Male and Female Volunteers

男性及び女性の健康被験者を対象とした PRN1008 の薬物動態を評価する非盲検、単一施設、第 1 相試験

治験責任医師又は治験調整医師：治験総括報告書の付録に記載。

治験実施医療機関：本治験は、オーストラリアの 1 施設で実施した。

公表文献：治験総括報告書作成時点でなし。

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：2015 年 6 月 3 日

最後の被験者の完了日：2015 年 7 月 1 日（最後の被験者の最終連絡：2015 年 7 月 7 日）

開発のフェーズ：第 1 相

目的：

主要目的：

- PRN1008 を液剤及びカプセル製剤として空腹時に単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する。

副次目的：

- PRN1008 を液剤及びカプセル製剤として健康被験者に単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

治験方法：

本治験は、PRN1008 300 mg を液剤及びカプセル製剤として単回投与したときの薬物動態（PK）を比較検討するための単一施設、2 期間、非盲検試験であった。

被験者は、治験薬投与前 28 日以内に本治験への参加についてスクリーニングを受けた。

被験者は、投与前日（Day −1）に実施医療機関に入院し、Day 1 及び Day 3 の朝に治験薬を投与され、最後の PK 検体を採取した後、Day 4 まで実施医療機関に滞在した。

被験者は、以下の 2 種類の投与（投与 A、投与 B）を行う投与順序（A→B、B→A）のうちのどちらかにランダムに割り付けられた。各投与の間隔は、約 48 時間とした。

- 投与 A：
  PRN1008 液剤 300 mg を単回経口投与し、投与直前及び投与後に、PK 測定用の血液検体を 24 時間にわたって採取した。

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-004

- 投与 B：
  PRN1008 カプセル製剤 300 mg を単回経口投与し、投与直前及び投与後に、PK 測定用の血液検体を 24 時間にわたって採取した。

投与 A 及び投与 B は、治験実施計画書では投与 1 及び投与 2 と記載されていることに留意すること。治験総括報告書（CSR）では、投与順序（A→B、B→A）を明確にするために「投与 A」及び「投与 B」と表記した。

被験者は、実施医療機関からの退院後、治験薬の最終投与後 7 ± 2 日に追跡調査のために来院した。

被験者数：

予定：健康被験者 12 名

評価：

安全性解析対象集団：12 名

PK 解析対象集団（カプセル製剤）：12 名

PK 解析対象集団（液剤）：11 名

診断及び選択基準：

本治験は、40 歳以上 75 歳以下であり、体格指数（BMI）が 18.0 kg/m^2 以上 35.0 kg/m^2 以下、体重が 45 kg 以上である健康な男性又は妊娠中若しくは授乳中ではない健康な女性を対象とした。全ての被験者は、本治験の手順及び制限に従う意思がある必要があった。

治験治療：

投与 A：PRN1008 液剤 300 mg の単回経口投与。

投与 B：PRN1008 カプセル製剤 300 mg の単回経口投与。

治験薬以外の薬剤：該当なし

投与期間：Day 1 及び Day 3 にそれぞれ単回投与

評価基準：

安全性：治験薬の安全性を評価するため、有害事象（AE）の発現割合、重症度及び種類、臨床検査、身体所見、12 誘導心電図、バイタルサイン、並びに併用薬を調査した。

薬物動態：液剤（参照製剤）に対するカプセル製剤（試験製剤）の PRN1008 の相対的経口バイオアベイラビリティ（血漿中濃度－時間曲線下面積［AUC］、最高血漿中濃度［C_{max}］）及び PRN1008 の単回投与時の C_{max}、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、AUC、消失半減期（$t_{1/2}$）を PK 評価指標とした。

統計手法：

全ての安全性解析は、本治験を早期中止したか否かに関わらず、PRN1008 を少なくとも 1 回投与された全ての被験者を対象に行った。

PK 解析は、ランダム化され治験実施計画書を遵守した全ての被験者を対象に行った。選択基準又は除外基準に著しく反する被験者、治験実施計画書から著しく逸脱した被験者、又はデータが利用できない若しくは不完全なため解析に影響を与える可能性がある被験者は、PK 解析対象集団から除外した。除外した被験者は、除外理由とともに記録した。

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-004

被験者数の設定：

被験者数の決定に、統計学的な計算は行わなかった。被験者数は実務的な面を考慮して決定したものであり、これは本治験のような試験では一般的に行われている方法である。PRN1008 の実施済みの治験で観察された PK のばらつきを考慮すると、本剤の単回投与時の PK を評価するには 12 名の被験者で十分であると考えられた。

安全性及び忍容性：

安全性の定量的なデータは、製剤ごとに記述統計量（測定値、算術平均、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を用いて要約した。また、適切な場合には、ベースラインからの変化についても要約した。

薬物動態：

PRN1008 について、血漿中濃度及び PK パラメータの一覧を示した。経時的な個別及び平均濃度は、線形及び片対数スケール上にプロットした。PK パラメータの要約統計（主要評価項目及び副次評価項目）は、必要に応じて、平均、幾何平均、標準偏差、変動係数（CV）、中央値及び範囲を製剤ごとに示した。

血漿 PK パラメータは、検証済みのソフトウェアを使用した標準的なノンコンパートメント法を使用して推定した（CSR Appendix 16.5 PK Analysis Report 参照）。

製剤ごとの AUC 及び C_{max} の幾何平均比及び 90%信頼限界を算出した。分散分析（ANOVA）は、対数変換された主要な PK パラメータに適用した。必要に応じて、追加の要約又は解析を行った。

血漿 PK パラメータとして、C_{max}、無限大時間まで外挿した AUC（$AUC_{0-\infty}$）、時間 0 から定量加減以上の濃度が得られた最終時点までの AUC（AUC_{0-last}）、T_{max}、$t_{1/2}$、及び必要に応じてその他の PK パラメータを算出した。

要約：

薬物動態の結果：

PRN1008 の T_{max} の中央値は、液剤（1.55 時間）及びカプセル製剤（1.50 時間）ともに約 1.5 時間であった。PRN1008 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の算術平均は、液剤と比較してカプセル製剤の方がそれぞれ約 16%及び約 15%低かった。PRN1008 カプセル剤の液剤と比較した $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last} 及び C_{max} の幾何平均比は、それぞれ 67.6%、65.1%及び 60.7%であった。

安全性の結果：

本治験に組み入れられた 12 名の全ての被験者が安全性解析対象集団に含まれた。全ての被験者が PRN1008 300 mg を少なくとも 1 回投与された。11 名が PRN1008 液剤を 1 回投与され、12 名が PRN1008 カプセル製剤を 1 回投与された。

本治験実施中に、12 名の全ての被験者（100%）に合計 38 件の治験薬投与下で発現した AE（TEAE）が発現した。治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE は、10 名（83%）に 22 件発現した。本治験では、死亡、重篤な AE（SAE）又は AE による治験中止はなかった。

TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、PRN1008 液剤 300 mg の投与後（それぞれ 91%及び 64%）の方が、PRN1008 カプセル製剤 300 mg の投与後（それぞれ 67%及び 42%）よりも高かった。中等度の TEAE は 8 件発現した。そのうち 3 件は PRN1008 液剤 300 mg 投与後、5 件は PRN1008 カプセル製剤 300 mg 投与後に発現したものであった。中等度の TEAE のうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断されたのは 1 件（悪心）のみであった。当該事象は PRN1008 カプセル製剤の投与後に発現し、処置なしで回復した。その他の全ての TEAE は軽度と判断された。

PRN1008 液剤 300 mg 投与後、咽喉刺激感が 7 名（64%）、頭痛が 3 名（27%）、下痢及び悪心が各 2

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-004

名（18%）に発現した。これらのうち咽喉刺激感 7 件、頭痛 1 件及び悪心 2 件は、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。その他の全ての TEAE は 1 名のみに発現した。

PRN1008 カプセル製剤 300 mg 投与後、頭痛及び下痢が各 3 名（25%）、悪心が 2 名（17%）に発現した。これらのうち下痢 1 件及び悪心 2 件は、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。その他の全ての TEAE は 1 名のみに発現した。

治験期間を通して、血液学的検査、血液生化学検査及び血液凝固検査を実施した。臨床的に意義のある異常所見はみられなかった。いずれかの臨床検査値で基準範囲より低値又は高値であった被験者数は、いずれの PRN1008 製剤の投与後も少なく、各測定値のベースラインからの平均変化量は、いずれの PRN1008 製剤の投与後も小さかった。

PRN1008 液剤又は PRN1008 カプセル製剤の投与後 3 時間以内に、心拍数に特筆すべき変化はみられなかった（PRN1008 液剤の併合集団：投与後 1.5、2 及び 3 時間でベースラインからの平均変化量はそれぞれ −0.7、−2.3 及び−3.5 bpm。PRN1008 カプセル製剤の併合集団：同様にそれぞれ +0.1、+2.0 及び −0.8 bpm)。いずれの製剤も、投与後 24 時間で心拍数の軽度の増加を引き起こしたが、その時点で PRN1008 の血漿中濃度はごく低値であった。両製剤ともに、投与前と比較して投与後 2 時間で RR 間隔が延長した（PRN1008 液剤：+37.4 ms、PRN1008 カプセル製剤：+24.7 ms）。その他のバイタルサイン、心電図及び身体所見の異常はごく僅かであり、いずれの製剤でも臨床的に意義のある所見はみられなかった。

全体として、PRN1008 液剤 300 mg 及び PRN1008 カプセル製剤 300 mg は、本治験の健康被験者集団において安全であり忍容性も良好であった。PRN1008 液剤の投与後に咽喉刺激感 7 名をはじめ 91%の被験者に TEAE が発現したのに対し、PRN1008 カプセル製剤の投与後には咽喉刺激感の発現がなく TEAE 発現割合が 64%であったことを考慮すると、概して PRN1008 300 mg の忍容性はカプセル製剤の方が良好と考えられた。

結論：

全体として、本治験の被験者については、PRN1008 300 mg は、剤形を問わず安全であり、忍容性は良好であった。概して、PRN1008 300 mg の忍容性は液剤と比較してカプセル製剤の方が良好であった。幾何平均比の比較に基づくと、液剤と比較したカプセル製剤の相対的バイオアベイラビリティは約 67%であることが示された。

2.3 PRN1008-006 : 健康被験者を対象とした PRN1008 の相対的バイオアベイラビリティ並びに食事及びエソメプラゾールが PRN1008 の薬物動態に及ぼす影響（最終報告書、海外試験／参考資料）

Module [5.3.1.2-2]

2.3.1 概要

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-006

治験の標題：

Relative Bioavailability and Effect of Food and Esomeprazole on the Pharmacokinetics of PRN1008 in Healthy Volunteers

健康被験者を対象とした PRN1008 の相対的バイオアベイラビリティ並びに食事及びエソメプラゾールが PRN1008 の薬物動態に及ぼす影響

治験責任医師又は治験調整医師：治験総括報告書の付録に記載。

治験実施医療機関：本治験は、オーストラリアの 1 施設で実施した。

公表文献：治験総括報告書作成時点で該当なし。

治験期間：39 日

最初の被験者の組入れ日：2015 年 8 月 14 日

最後の被験者の完了日：2015 年 9 月 22 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的：

主要目的：

- 空腹時に PRN1008 錠剤を単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティを PRN1008 液剤を単回経口投与したときと比較し評価する。
- PRN1008 錠剤の薬物動態（PK）に対する食事の影響を比較する。
- PRN1008 錠剤の PK に対するプロトンポンプ阻害剤（エソメプラゾール）の影響を評価する。

副次目的：

- 健康被験者を対象に PRN1008 の液剤及び錠剤を単回経口投与した場合、並びにプロトンポンプ阻害剤との併用下で単回経口投与した場合の安全性及び忍容性を評価する。

治験方法：

本治験は、空腹時における PRN1008 液剤 300 mg 及び PRN1008 錠剤 300 mg の単回投与時の PK を比較する、単一施設、4 期間、非盲検、クロスオーバー試験であった。また、本治験では、PRN1008 錠剤の単回投与時の PK に対する食事の影響、及び PRN1008 錠剤の単回投与時の PK に対するプロトンポンプ阻害剤（エソメプラゾール）の事前投与の影響を評価した。

被験者は、投与前 28 日以内に本治験への参加についてスクリーニングを受けた。被験者は投与前日（Day −1）に実施医療機関に入院し、Day 1、3、5 及び 10 の朝に治験薬を投与され、PK 測定用検体

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-006

採取完了後、Day 11 まで実施医療機関に滞在した。

被験者は、6 パターンある投与順序（全 4 期間のうち最初の 3 期間について、投与 1、投与 2 及び投与 3 の組み合わせとして可能な全ての順序）のうちのいずれかひとつにランダムに割り付けられた。その後、全ての被験者は投与 4 を最後に投与された（全 4 期間のうち最後の期間は全ての被験者が同じ投与を受ける）。各投与の間は約 48 時間空けることとし、各投与の内容は以下のとおりとした。

- 投与 1：
  PRN1008 液剤 300 mg を空腹時に単回経口投与し、投与直前及び投与後に、PRN1008 の PK プロファイルを評価するための血液検体を 24 時間にわたって採取した。
- 投与 2：
  PRN1008 錠剤 300 mg を空腹時に単回経口投与し、投与直前及び投与後に、PRN1008 の PK プロファイルを評価するための血液検体を 24 時間にわたって採取した。
- 投与 3：
  PRN1008 錠剤 300 mg を食後に単回経口投与し、投与直前及び投与後に、PRN1008 の PK プロファイルを評価するための血液検体を 24 時間にわたって採取した。
- 投与 4：
  第 3 期の PK 測定用検体採取完了後、Day 6～10 の間、エソメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回午前中に投与した。Day 10 に、PRN1008 錠剤 300 mg を空腹時に単回経口投与し、投与直前及び投与後に、PRN1008 の PK プロファイルを評価するための血液検体を 24 時間にわたって採取した。

投与順序は、以下の 6 パターンとした。

- 1234
- 1324
- 2134
- 2314
- 3124
- 3214

実施医療機関から退院した後、被験者は追跡調査のために治験薬の最終投与後 7 ± 2 日に来院することとした。

被験者数：

予定：健康被験者 12 名

評価：

安全性解析対象集団：12 名

PK 解析対象集団（液剤）：12 名

PK 解析対象集団（錠剤、空腹時）：12 名

PK 解析対象集団（錠剤、食後）：12 名

PK 解析対象集団（錠剤、空腹時、1 日 1 回 40 mg のエソメプラゾールを 5 日間前投与）：12 名

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-006

診断及び選択基準：

本治験は、18 歳以上 75 歳以下であり、体格指数（BMI）が 18.0 kg/m^2 以上 35.0 kg/m^2 以下、体重が 45 kg 以上である健康な男性又は妊娠中若しくは授乳中ではない健康な女性を対象とした。全ての被験者は、本治験の手順及び制限に従う意思がある必要があった。

治験治療：

投与 1：PRN1008 液剤 300 mg の単回経口投与（空腹時）。

投与 2：PRN1008 錠剤 300 mg の単回経口投与（空腹時）。

投与 3：PRN1008 錠剤 300 mg の単回経口投与（食後）。

投与 4：エソメプラゾール 40 mg の反復経口投与（Day 6～10 に 1 日 1 回投与、計 5 回投与）。PRN1008 錠剤 300 mg の単回経口投与（Day 10、空腹時）。

治験薬以外の薬剤：該当なし

投与期間：PRN1008：Day 1、3、5 及び 10。エソメプラゾール：Day 6、7、8、9 及び 10。

評価基準：

安全性：

治験薬の安全性を評価するため、有害事象（AE）の発現割合、重症度及び種類、臨床検査、身体所見、12 誘導心電図、バイタルサイン、並びに併用薬を調査した。

薬物動態：

主要評価項目である PK パラメータとして、無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）、時間 0 から定量加減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_{0-last}）及び最高血漿中濃度（C_{max}）を PRN1008 の製剤別に算出した。また、幾何平均比（90%信頼区間）を算出し、錠剤（試験製剤）の液剤（参照製剤）に対する相対的バイオアベイラビリティを評価した。その他の PK パラメータは、副次評価項目とした。本治験の副次評価項目は、身体所見、心電図、バイタルサイン、臨床検査及び AE の評価を含む安全性及び忍容性の評価であった。

統計手法：

全ての安全性解析は、本治験を早期中止したか否かに関わらず、PRN1008 を少なくとも 1 回投与された全ての被験者を対象に行った。

PK 解析は、ランダム化され治験実施計画書を遵守した全ての被験者を対象に行った。

被験者数の設定：

被験者数の決定に、統計学的な計算は行わなかった。被験者数は実務的な面を考慮して決定したものであり、これは本治験のような試験では一般的に行われている方法である。PRN1008 の実施済みの治験で観察された PK のばらつきを考慮すると、本剤の単回投与時の PK を評価するには 12 名の被験者で十分であると考えられた。

安全性及び忍容性：

安全性の定量的なデータは、投与（1～4）ごとに記述統計量（測定値、算術平均、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を用いて要約した。また、適切な場合には、ベースラインからの変化についても要約した。

薬物動態：

PRN1008 について、血漿中濃度及び PK パラメータの一覧を示した。経時的な個別及び平均濃度デー

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-006

タは、線形及び片対数スケール上にプロットした。PK パラメータの要約統計（主要評価項目及び副次評価項目）は、必要に応じて、平均、幾何平均、標準偏差、変動係数（CV）、中央値及び範囲を投与（1～4）ごとに示した。血漿 PK パラメータは、検証済みのソフトウェアを使用した標準的なノンコンパートメント法を使用して推定した（治験総括報告書 Appendix 16.5 PK Analysis Report 参照）。

血漿 PK パラメータとして、C_{max}、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、及び必要に応じてその他の PK パラメータを算出した。

製剤ごとの AUC 及び C_{max} の幾何平均比及び 90%信頼限界を算出した。分散分析（ANOVA）は、対数変換された主要な PK パラメータに適用した。必要に応じて、追加の要約又は解析を行った。

要約：

薬物動態の結果：

PRN1008 錠剤のバイオアベイラビリティは、PRN1008 液剤と比較して低かった。空腹時では、PRN1008 錠剤の液剤に対する $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last} 及び C_{max} の幾何平均比は、それぞれ 70.8%、70.5%及び 69.6%であった。

PRN1008 の T_{max} の中央値は、空腹時の全ての投与では約 1.5 時間であったが、PRN1008 錠剤の食後投与では 2.25 時間であった。しかしながら、PRN1008 の曝露に対する食事の影響は僅かなものであった。PRN1008 錠剤の空腹時投与に対する食後投与での $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-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。

PRN1008 とエソメプラゾールの併用投与により、PRN1008 の曝露量は減少した。PRN1008 錠剤を空腹時に単独投与したときに比べ、エソメプラゾールと併用投与したときの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-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。

安全性の結果：

本治験に組み入れられた 12 名の全ての被験者が安全性解析集団に含まれた。全ての被験者が投与 1、投与 2、投与 3 及び投与 4 の全ての投与を受けたため、一人当たり 1200 mg の PRN1008 及び 200 mg のエソメプラゾールが投与された。

治験薬投与後 48 時間以内に、12 名の全ての被験者（100%）に合計 43 件の治験薬投与下で発現した AE（TEAE）が発現した。治験期間全体では、12 名に 48 件の TEAE が発現した。治験薬投与後 48 時間以内に、治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE が 9 名（75%）に 19 件発現した。本治験では、死亡、重篤な AE（SAE）又は AE による治験中止はなかった。

空腹時投与において、治験薬投与後 48 時間以内に発現した TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE の発現割合は、PRN1008 錠剤 300 mg 投与時（投与 2、それぞれ 67%及び 25%）と比較して、PRN1008 液剤 300 mg 投与時（投与 1、それぞれ被験者の 83%及び 75%）の方が高かった。一方、治験薬投与後 48 時間以内に発現した TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE の発現割合は、PRN1008 錠剤 300 mg を食後投与（投与 3）したときは、それぞれ 17%及び 0%であり、エソメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回 5 日間投与した後に PRN1008 錠剤 300 mg を空腹時投与（投与 4）したときは、それぞれ 33%及び 0%であった。

1 件の TEAE（ALT 増加）は中等度に分類された。当該 TEAE は、全ての投与が完了した後の追跡調査で発現し、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。当該 TEAE は処置なしで回復した。その他の全ての TEAE は軽度と判断された。

投与 1（液剤）の後に 2 名以上に発現した TEAE は、咽喉刺激感 5 名（42%）、悪心 4 名（33%）、下痢 2 名（17%）、嘔吐 2 名（17%）、カテーテル留置部位疼痛 2 名（17%）であった。これらのうち、カテーテル留置部位疼痛のみ治験薬との因果関係が否定された。投与 2（錠剤）の後には咽喉刺激感の発現はなく、悪心が 3 名（25%）、カテーテル留置部位疼痛が 2 名（17%）に発現した。これらの

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-006

うち、悪心のみ治験薬との因果関係が否定できないと判断された。投与 3 及び投与 4 では、治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE はなかった。

本治験期間中、SAE 及び死亡はなかった。

治験期間を通して、血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固検査及び尿検査を実施した。血液学的検査、血液凝固検査及び尿検査には、臨床的に意義のある異常所見はみられなかった。血液生化学検査で 1 件、臨床的に意義のある異常所見がみられた（追跡調査時の ALT 増加：治験薬との因果関係あり、処置なしで回復）。

治験全体を通して、いずれかの臨床検査値で基準範囲より低値又は高値であった被験者数は少なく、各測定値のベースラインからの平均変化量は小さかった。

治験全体を通してバイタルサインの個々の変動は僅かであり、臨床的意義があると判断された変化はなかった。PRN1008 液剤又は PRN1008 錠剤の空腹時投与後 3 時間以内に、脈拍数に特筆すべき変化はみられなかった（投与 1：投与後 1.5、2 及び 3 時間でベースラインからの平均変化はそれぞれ 0.4、−0.6 及び−0.8 bpm、投与 2：同様にそれぞれ+2.3、+1.5 及び+0.4 bpm）。投与 3 では、投与後 1.5、2 及び 3 時間でそれぞれ+6.5、+6.9 及び+4.1 bpm の脈拍数増加がみられた。一方、投与 4 では、投与後 1.5、2 及び 3 時間でそれぞれ−2.8、−4.3 及び−5.4 bpm の脈拍数減少がみられた。投与後 24 時間では、全ての投与で、ベースラインと比較して脈拍数の増加がみられた（投与 1、2、3 及び 4 でそれぞれ +12.4、+6.0、+12.4 及び+8.9 bpm）。収縮期血圧及び拡張期血圧、呼吸数、並びに体温については、いずれの投与でも、治験薬投与後 1.5、2、3 及び 24 時間で、特筆すべきベースラインからの平均変化はみられなかった。

投与後に異常と判断された心電図所見は 1 件のみ（投与 1 の投与後 2 時間で PR 間隔延長）であったが、投与前と比較すると変化は認められなかった。平均 RR 間隔及び QT 間隔は、治験薬の初回投与後の全ての時点で、ベースラインと比較して、追跡調査時にそれぞれ最大 156.4 ms 及び 22.2 ms 短縮した。また、投与期間全体を通じて心拍数及び QTcB には僅かな変化しかみられなかったが、追跡調査時にそれぞれ 11.1 bpm 増加及び 12.0 ms 延長した。心電図測定値に対する治験薬特有の影響は僅かであった。

身体所見では異常はみられなかった。

全体として、本治験の健康被験者集団における PRN1008 液剤 300 mg 及び PRN1008 錠剤 300 mg は、空腹時及び食後のいずれでも安全であり忍容性も良好であった。また、PRN1008 錠剤 300 mg は、エソメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回 5 日間投与した後に空腹時投与した場合でも忍容性が良好であった。PRN1008 液剤の空腹時投与（投与 1）では咽喉刺激感 5 名をはじめ 83%の被験者に TEAE が発現し血液学的検査の測定値が基準範囲外となる被験者が増加したのに対し、PRN1008 錠剤の食後投与（投与 2）では咽喉刺激感の発現がなく TEAE 発現割合が 67%であったことを考慮すると、概して PRN1008 300 mg の忍容性は錠剤の方が良好と考えられた。PRN1008 の安全性プロファイルは、PRN1008 錠剤を食後投与することにより更に改善した。投与 4 で PRN1008 投与後 48 時間以内に治験薬との因果関係が否定できない TEAE が発現しなかったことを考慮すると、エソメプラゾールの併用による安全性の懸念はないと考えられた。

結論：

全体として、PRN1008 300 mg（液剤及び錠剤）は、健康被験者に空腹時、食後、及びエソメプラゾールの前投与後に投与したとき、いずれも安全であり忍容性が良好であった。概して、PRN1008 300 mg は、錠剤を食後投与したとき忍容性が高く、エソメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回 5 日間投与した後に空腹時投与しても安全性に関する懸念は生じなかった。PRN1008 300 mg の経口投与における PK プロファイルは、別途報告書で報告されている（治験総括報告書 Appendix 16.5 参照）。幾何平均比の比較に基づき、空腹時における錠剤の相対的バイオアベイラビリティは、液剤（参照製剤）と比較して約

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-006

71%であることが示された。PRN1008 錠剤投与時の PK に対する食事の影響は僅かであった。PRN1008 の曝露はプロトンポンプ阻害剤（エソメプラゾール）の存在下で減少した。

2.4 PRN1008-008：PRN1008 の 2 種類の錠剤処方の安全性及び薬物動態を評価する第 1 相、単一施設、非盲検試験（最終報告書、海外試験／参考資料）

Module [5.3.1.2-3]

2.4.1 概要

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-008

治験の標題：

A Phase 1, Single-Center, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Two Tablet Formulations of PRN1008

PRN1008 の 2 種類の錠剤処方の安全性及び薬物動態を評価する第 1 相、単一施設、非盲検試験

治験責任医師又は治験調整医師：治験総括報告書の付録に記載。

治験実施医療機関：本治験は、オーストラリアの 1 施設で実施した。

公表文献：治験総括報告書作成時点で該当なし。

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：2016 年 8 月 26 日

最後の被験者の完了日：2016 年 10 月 24 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的：

主要目的：

- PRN1008 を即放（IR）錠及び徐放（DR）錠として空腹時に単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する。
- DR 錠剤の単回経口投与時の薬物動態（PK）に対する食事の影響を評価する。

副次目的：

- PRN1008 を IR 錠及び DR 錠として健康被験者に単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- IR 錠及び DR 錠として投与したときの PRN1008 の薬力学的（PD）効果（ブルトン型チロシンキナーゼ［BTK］占有率）を評価する。

治験方法：

本治験は、PRN1008 を IR 錠及び DR 錠として空腹時及び食後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するための単一施設、非盲検、4 期間の試験であった。

被験者は、治験薬投与前 28 日以内に本治験への適格性についてスクリーニングを受けた。

第 1 期

第 1 期の目的は、100 mg DR 錠を 200 mg 投与したとき（投与 1）の PK を評価することであった。第 1 期で示された PK プロファイルにより、本治験の相対的バイオアベイラビリティのクロスオーバー部分（第 2 期～第 4 期）で投与するのに適切な DR 錠の用量を決定した。

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-008

適格な被験者は、第 1 期の投与前日（Day −1）に実施医療機関に入院した。一晩絶食した後、被験者は DR 錠を 200 mg 単回経口投与され（投与 1）、Day 2 の朝に PK 及び PD 用検体の採取が完了するまで実施医療機関に滞在した。

退院後、第 1 期の治験薬投与後 7 ± 2 日に被験者に電話し、被験者の安全性を確認し、有害事象（AE）の情報を収集することとした。

第 2 期、第 3 期、第 4 期

治験薬の初回投与後、最大 28 日間のウォッシュアウト期間を設け、第 1 期で投与された DR 錠の安全性及び忍容性に関するデータ、並びに PK 及び PD パラメータを確認した。データ確認後、治験依頼者及び治験責任医師（PI）は、第 2 期、第 3 期及び第 4 期で投与する DR 錠の用量を 400 mg に決定した。決定された第 2 期、第 3 期及び第 4 期での PRN1008 DR 錠の用量は、以前に確立された耐用量レベルである 800 mg を超えず、IR 錠（参照製剤）の予測曝露量（無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積［$AUC_{0-\infty}$］）に近似するよう選択された。

被験者は、第 2 期の投与前日（Day −1）に実施医療機関に再入院し、依然として適格であった被験者は、ランダム化により決定した投与順序（投与順序 A～F）に従って、約 72 時間間隔で投与 2、投与 3 及び投与 4 を受けた（下表参照）。

投与 2（試験製剤、空腹時投与）

PRN1008 400 mg を DR 錠（100 mg 錠 × 4 錠）として空腹時に単回経口投与。

投与 3（試験製剤、食後投与）

PRN1008 400 mg を DR 錠（100 mg 錠 × 4 錠）として食後に単回経口投与。

投与 4（参照製剤、空腹時投与）

PRN1008 400 mg を IR 錠（300 mg 錠 + 100 mg 錠）として空腹時に単回経口投与。

Treatment Sequence	Period 1	Period 2	Period 3	Period 4
Sequence A	Treatment 1 DR 200 mg Fasted	Treatment 2 DR 400 mg Fasted	Treatment 3 DR 400 mg Fed	Treatment 4 IR 400 mg Fasted
Sequence B	Treatment 1 DR 200 mg Fasted	Treatment 2 DR 400 mg Fasted	Treatment 4 IR 400 mg Fasted	Treatment 3 DR 400 mg Fed
Sequence C	Treatment 1 DR 200 mg Fasted	Treatment 4 IR 400 mg Fasted	Treatment 2 DR 400 mg Fasted	Treatment 3 DR 400 mg Fed
Sequence D	Treatment 1 DR 200 mg Fasted	Treatment 4 IR 400 mg Fasted	Treatment 3 DR 400 mg Fed	Treatment 2 DR 400 mg Fasted
Sequence E	Treatment 1 DR 200 mg Fasted	Treatment 3 DR 400 mg Fed	Treatment 4 IR 400 mg Fasted	Treatment 2 DR 400 mg Fasted
Sequence F	Treatment 1 DR 200 mg Fasted	Treatment 3 DR 400 mg Fed	Treatment 2 DR 400 mg Fasted	Treatment 4 IR 400 mg Fasted

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-008

PRN1008 の PK 及び PD パラメータ解析用の血液検体を、投与後 24 時間ごとに採取した。
第 4 期の後に実施医療機関から退院した後、治験薬の最終投与後 7±2 日に追跡調査のために来院した。

被験者数：

本治験では、14 名の男性及び女性の健康な成人被験者の組入れを計画した。
合計 51 名の被験者候補がスクリーニングされ、16 名の被験者が本治験に組み入れられた。
2 名の被験者は追跡不能であり、1 名の被験者は同意を撤回した。

データ解析は以下の集団で行った。

安全性解析対象集団：16 名

PK **解析対象集団**

投与 1：13 名
投与 2：14 名
投与 3：13 名
投与 4：14 名

PD **解析対象集団**

投与 1：13 名
投与 2：9 名
投与 3：7 名
投与 4：9 名

診断及び選択基準：

本治験は、スクリーニング時に 18 歳以上 65 歳以下であり、体格指数（BMI）が 18.0 kg/m^2 以上 35.0 kg/m^2 以下、体重が 45 kg 以上である健康な男性又は妊娠中若しくは授乳中ではない健康な女性を対象に実施した。

被験者は、規定の全ての選択基準を満たし、いずれの除外基準にも該当しなかった。

被験者の臨床検査値及びパラメータは正常であったが、現在又は過去のその他のメディカルコンディションのために本治験に不適格と PI により判断された場合は除外された。

全ての被験者は、本治験の手順及び制限に従う意思があった。被験者は、本治験で計画された検査又は手順を実施される前に、同意文書を提出した。

被験薬、用法・用量：

徐放（DR）錠

PRN1008 DR 錠を経口投与した。

各 PRN1008 DR 錠には、PRN1008 の成分が 100 mg 含まれた。また、錠剤には[redacted]が含まれた。100 mg DR 錠は[redacted]であり、[redacted]されていた。

PRN1008 DR 錠剤は、小児誤飲防止用誘導シールで密封された白色高密度ポリエチレン（HDPE）ボトルに包装され、2～8℃で保管された。

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-008

投与期間：

被験者は、第 1 期の Day 1 に PRN1008 DR 錠を単回投与された（投与 1）。

初回投与後、最大 28 日間のウォッシュアウト期間に移行した。

第 2 期～第 4 期については、約 72 時間間隔で各投与期の Day 1 に PRN1008 DR 錠又は IR 錠を単回投与された（投与 2、投与 3、投与 4）。

各投与期の投与日は以下のとおりであった。

- 第 1 期：2016 年 9 月 12 日
- 第 2 期：2016 年 10 月 7 日
- 第 3 期：2016 年 10 月 10 日
- 第 4 期：2016 年 10 月 13 日

参照薬、用法・用量：

本治験では、実施済みの第 1 相及び第 2 相試験で評価された PRN1008 IR 製剤と比較した、PRN1008 DR 製剤の相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価した。

即放（IR）錠

PRN1008 IR 錠を経口投与した。

各 PRN1008 フィルムコーティング錠には、PRN1008 の成分が 100 mg 又は 300 mg 含まれた。また、錠剤には[redacted]、[redacted]、[redacted]が含まれた。100 mg 錠は[redacted]であり、[redacted]であった。300 mg 錠は[redacted]であり、[redacted]であった。

IR 錠のボトルは 2～8℃で保管された。

評価基準：

PK 及び PD：

PRN1008 の PK 及び PD 特性を、IR 又は DR 錠投与後に測定した。DR 錠については、食後投与時及び空腹時投与時の PRN1008 の相対的バイオアベイラビリティの比較を評価した。

<u>PK 評価指標</u>

血漿中 PRN1008 の PK 測定用の血液検体を、以下の各投与期に採取した。

第 1 期：PRN1008 DR 錠 200 mg（100 mg 錠 × 2 錠）を、8 時間以上の夜間絶食後、Day 1 にコップ 1 杯の水とともに単回経口投与した。

第 2 期、第 3 期及び第 4 期：PRN1008 DR 錠 400 mg（100 mg 錠 × 4 錠）又は PRN1008 IR 錠 400 mg（300 mg 錠 × 1 錠、100 mg 錠 × 1 錠）を、8 時間以上の夜間絶食後（投与 2、投与 4）又は中等度脂肪食の摂取後（投与 3）、Day 1 にコップ 1 杯の水とともに単回経口投与した。

PK 用検体は、評価スケジュールの規定のとおり、投与前（投与前 15 分未満）及び投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、8、10、12、24 時間に採取した。検体は、検証済みの分析方法（液体クロマトグラフィータンデム質量分析法［LC/MS/MS］）を使用して分析した。

治験実施計画書で定義された探索的評価である血漿中又は全血液中の PRN1008 代謝物及び／又は異性体の評価は実施しなかった。

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-008

PD 評価指標

PD 効果の探索的評価（末梢血単核細胞［PBMC］の BTK 占有率）用の検体を、投与前（投与前 15 分未満）及び投与後 4、8、12、24 時間に採取した。

治験実施計画書で定義された探索的副次評価項目及び BTK 占有率による PRN1008 の評価などの関連の解析は、本治験総括報告書（CSR）に要約し、詳細は別途報告書（DVR0293）に記載した。

安全性：

PRN1008 の IR 錠及び DR 錠の安全性及び忍容性は、身体所見、バイタルサイン、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、ウイルス血清学的検査）、心電図及び AE によって評価した。

AE 又は重篤な有害事象（SAE）の定義を満たす AE の検出、記録及び報告は、PI 及び実施医療機関のスタッフが実施した。AE 及び SAE は、被験者からの聴取により情報を得た。各 AE 又は SAE に関する情報には、期間（開始日、終了日、及びそれらの時刻）、重症度、処置、転帰、及び治験薬との因果関係が含まれた。

各投与期に得られた利用可能な全ての安全性及び忍容性データ、並びに PK 及び PD パラメータは、治験依頼者のモニター、臨床薬理担当者及び統計担当者、並びに PI が確認した。

統計手法：

統計解析計画書（SAP）に従い統計解析を実施した。本治験で収集されたデータについて、治験実施計画書の規定どおり、かつ SAP の定義どおりにデータ一覧に示した。

統計解析には、記述統計量による要約を含めた。連続変数の場合、記述統計量には、観測数、平均、中央値、標準偏差、最小値、最大値を含めた。カテゴリ変数の場合、記述統計量には、頻度及び百分率を含めた。

治験完了前に本治験から何らかの理由で脱落した被験者については、治験実施期間に関係なく、中止時までのデータを解析した。

特に指定がない限り、欠損データは補完しなかった。

本治験では、解析対象集団を以下のとおり定義した。

安全性解析対象集団：

本治験を早期中止したか否かに関わらず、PRN1008 を少なくとも 1 回投与された全ての被験者を安全性解析に含めた。

PK 解析対象集団：

PK 解析対象集団には、PRN1008 を投与され、治験実施計画書の遵守状況、適切な検体数及び分析結果に基づき、評価可能な PK データを有する全ての被験者が含まれた。

PD 解析対象集団：

PD 解析対象集団には、PRN1008 を投与され、治験実施計画書の遵守状況、適切な検体数及び分析結果に基づき、評価可能な PD データ（PBMC の BTK 占有率）を有する全ての被験者が含まれた。

PK

PK パラメータは標準的なノンコンパートメント法によって決定した。

推定された PK パラメータは以下のとおりであった。

- C_{max}：PRN1008 の最高血漿中濃度
- T_{max}：PRN1008 の最高血漿中濃度到達時間

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-008

- $t_{1/2}$：PRN1008 の最終相における消失半減期
- $AUC_{0-\infty}$：無限大時間まで外挿した PRN1008 の血漿中濃度－時間曲線下面積
- AUC_{0-last}：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 PRN1008 の血漿中濃度－時間曲線下面積
- CL/F：PRN1008 の見かけの経口クリアランス
- Vz/F：PRN1008 の見かけの分布容積

各投与について、経時的な個別及び平均血漿中 PRN1008 濃度は、線形及び片対数スケール上にプロットした。記述統計量（算術平均、標準偏差［SD］、変動係数［CV］、被験者数［N］、最小値、最大値及び中央値）を用いて、投与ごとの PK パラメータを要約した。各名目時点での個別の血漿中 PRN1008 濃度にも、同様の解析を適用した。製剤ごとの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last} 及び C_{max} の幾何平均比及び 90%信頼限界を、Phoenix WinNonlin v7.0（Pharsight Corporation、ノースカロライナ州ケアリー）で対数変換パラメータを使用した混合モデルによって計算した。

PD

治験実施計画書に定義された探索的副次評価項目及び関連する解析（BTK 占有率による PRN1008 の PD 効果の評価など）を、本治験 CSR に要約し、詳細は別途報告書（DVR0293）に示した。

PD パラメータは、記述統計量（算術平均、SD、CV、N、最小値、最大値、中央値）を用いて投与別に要約した。

必要に応じて、PK/PD 関係の追加の探索的解析を実施した。

安全性

AE、臨床検査、尿検査及びその他の安全性に関するデータは、個々の被験者について一覧表（該当する場合、異常及び臨床的意義の評価を含む）で示した。

全ての AE は、国際医薬用語集（MedDRA）Version 18.0 を用いてコーディングした。被験者ごとに、AE の発現割合、重症度、治験薬との因果関係、転帰及び処置を示した。また、該当する場合、治験の中止に至った AE、SAE 及び死亡の一覧を示した。

治験薬投与下で発現した AE（TEAE）は、投与ごとに一覧として示すとともに要約した。各 AE の発現割合は、重症度及び治験薬との因果関係ごとに要約した。また、TEAE について、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別でも用量ごとに発現割合を示した。

臨床検査所見、心電図、バイタルサインは、製剤別に、及び両製剤を併合して解析した。

第 1 期のデータ確認：

第 1 期の投与後、治験依頼者は PI と協議し、PRN1008 DR 錠 200 mg の PK、PD 及び臨床安全性データを PRN1008 IR 錠の過去のデータと比較するレビューを実施した。第 2 期、第 3 期及び第 4 期は最大用量である 400 mg の PRN10068 DR 錠で継続することが決定された。第 2 期、第 3 期及び第 4 期の用量選択は、以下に基づいて行った。

- 第 1 期で得られた予備的 PK データでは、DR 錠の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）の平均値は、同用量の IR 錠よりも僅かに低いと推定され、DR 錠の C_{max} は、同用量の IR 錠よりも大幅に低いことが判明した。したがって、第 2～4 期の 400 mg の用量を支持するのに十分な安全性マージンが存在すると考えられた。
- 第 2 期、第 3 期及び第 4 期で 400 mg の DR 錠を投与することにより、第 2 期、第 3 期及び第 4 期で投与された 400 mg IR 錠との相対的バイオアベイラビリティの直接比較が容易になる。

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-008

要約

薬物動態の結果：

- 14 名の被験者が投与 2（PRN1008 DR 錠 400 mg、空腹時）及び投与 4（PRN1008 IR 錠 400 mg、空腹時）の PK 解析に含まれ、13 名の被験者が投与 1（PRN1008 DR 錠 200 mg、空腹時）及び投与 3（PRN1008 DR 錠 400 mg、食後）の PK 解析に含まれた。
- 空腹時では、PRN1008 DR 錠及び IR 錠の両製剤の T_{max} の中央値は約 2 時間であった。PRN1008 DR 錠の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の算術平均は、IR 錠と比較してそれぞれ約 58.4%及び 47.7%減少した。
- 幾何平均比の比較から、DR 錠（試験製剤）空腹時投与の相対的バイオアベイラビリティは、IR 錠（参照製剤）空腹時投与と比較して約 52%と決定された。
- PRN1008 DR 錠を食後に投与した場合、空腹時投与と比較して、AUC_{0-last} 及び C_{max} はそれぞれ 79.7%及び 70.7%に減少した。また、T_{max} の遅延（空腹時 2 時間から食後 5 時間）は、PRN1008 DR 錠の食後における吸収速度の低下を示唆するものであった。

薬力学の結果：

PRN1008 の投与後、製剤や投与量にかかわらず、PBMC における BTK の占有が示された。平均 BTK 占有率は、他の全ての投与と比較して食後の 400 mg DR 錠の投与後 4 時間及び 8 時間で最も低かった。しかし、全ての投与で投与後 24 時間にわたる評価期間のうちいくつかの時点で少なくとも 70%の平均ピーク BTK 占有率が達成された。

安全性の結果：

PRN1008 を IR 錠及び DR 錠として食後又は空腹時に投与したとき、健康被験者における忍容性は良好であった。

- 全ての投与を通して、合計 14 名（87.5%）に少なくとも 1 件の TEAE が認められ、合計 47 件の事象が報告された。このうち 10 名（62.5%）に治験責任医師が因果関係が否定できないと判断した 29 件の TEAE が認められた。
- TEAE の発現割合が最も高かったのは投与 1（DR 錠 200 mg、空腹時）で、8 名（61.5%）に 16 件の TEAE が発現したが、因果関係が否定できないと判断されたのは 3 名（23.1%）の 5 件のみであった。
- 投与 2（DR 錠 400 mg、空腹時）では、投与 3（DR 錠 400 mg、食後［中等度脂肪食摂取後］）に比べ、より多くの TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE が報告された。
- 投与 4（IR 錠 400 mg、空腹時）では、半数の被験者に TEAE が発現し、7 名に合計 14 件の TEAE が報告された。このうち、5 名（35.7%）に認められた 8 件の TEAE は因果関係が否定できないと判断され、これは投与 2（DR 錠 400 mg、空腹時）の発現割合と同程度であった。
- 試験期間中に SAE や死亡例はなく、投与中止や被験者の試験中止に至った TEAE もなかった。
- 全ての投与で、因果関係に関係なく比較的よく見られた TEAE は、SOC 別に「胃腸障害」、「神経系障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「感染症および寄生虫症」、「代謝および栄養障害」、「精神障害」であった。全ての投与で SOC 別のその他の TEAE は、全て 1 名の被験者で発現した。
- 因果関係が否定できない下痢は、投与 4（IR 錠 400 mg、空腹時）で最も多く発現し（5 名［35.7%］に 5 件）、投与 2（DR 錠 400 mg、空腹時）では 3 名（21.4%）に 3 件、投与 1（DR 錠 200 mg、空腹時）及び投与 3（DR 錠 400 mg、食後）ではそれぞれ 1 名に 1 件発現した。因果関係が否

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-008

定できない悪心は、投与 2（DR 錠 400 mg、空腹時）では 2 名に 2 件、投与 4（IR 錠 400 mg、空腹時）で 1 名に発現した。因果関係が否定できない腹部不快感は、投与 2（DR 錠 400 mg、空腹時）、投与 3（DR 錠 400 mg、食後）及び投与 4（IR 錠 400 mg、空腹時）で各 1 名に 1 件ずつ発現した。因果関係が否定できない嘔吐は投与 4（IR 錠 400 mg、空腹時）でのみ発現した。

- 因果関係が否定できない重度の TEAE は認められなかった。因果関係が否定できない SOC「胃腸障害」の TEAE の大部分は軽度（Grade 1）であり、全て処置なしで消失したが、1 名に因果関係が否定できない重症度 Grade 2（中等度）の嘔吐が認められ、もう 1 名に因果関係が否定できない中等度の腹部不快感及び下痢が認められた。因果関係が否定できない Grade 2（中等度）の TEAE は、全て投与 4（IR 錠 400 mg、空腹時）で発現した。
- 全体として、因果関係が否定できない胃腸障害の TEAE は、DR 錠と比較して IR 錠で発現割合が高かった。さらに、因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、高用量の DR 錠と比較して低用量の DR 錠で低かったが、胃腸に対する忍容性は、食後に投与（投与 3［DR 錠 400 mg、食後］）したとき改善した。
- 因果関係が否定できない SOC「神経系障害」の TEAE は、DR 錠でのみ発現した。因果関係が否定できない軽度の頭痛、浮動性めまい、失神寸前の状態、及び錯感覚が発現したのはそれぞれ各投与で 2 名以下であり、全て処置なしで消失した。
- SOC 及び PT 別のその他の因果関係が否定できない TEAE は、全て各投与の 1 名のみに発現し、重症度は軽度（Grade 1）で、処置なしで消失した。
- 重症度 Grade 3 の好中球減少症が投与 4（IR 錠 400 mg、空腹時）で 1 名に発現した。この TEAE は治験薬との因果関係はないと判断され、特別な処置は必要とせず消失した。
- 因果関係のない Grade 3 の好中球減少症が発現した 1 名を除く大部分の被験者で、血液学的パラメータに臨床的に意義のある変化は生じず、DR 錠を食後又は空腹時に投与したときは全ての被験者で認められなかった。
- 血液生化学パラメータに、PRN1008 の用量や製剤による臨床的に意義のある異常や検査値の変化パターンは認められず、尿検査でも治験期間中に臨床的に意義のある異常所見は認められなかった。
- バイタルサイン、心電図評価及び身体所見に関しては、投与期間にかかわらず、健康被験者で顕著な所見は認められなかった。

結論：

全体として、本第 1 相試験の結果では、IR 錠及び DR 錠での PRN1008 の経口投与が健康被験者において安全かつ忍容性が良好であり、DR 錠の消化管に対する忍容性が食後に投与することで改善することが示された。空腹時では、IR 錠と比較した DR 錠の相対的バイオアベイラビリティは低下し、空腹時と比較して食後では曝露量の減少が示された。しかし、ex vivo の PBMC の分析では、全ての投与で臨床的に意義のある範囲の BTK 占有率が示された。これらの所見は、自己免疫疾患及び炎症性疾患の治療における PRN1008 DR 錠の有用性を検討するためのさらなる試験を支持しており、この健康被験者を対象とした試験から得られたデータは、提案されている第 2 相試験において、PR1008 DR 錠で最適な血漿中曝露量を達成するための今後の投与レジメンに情報を与えるものである。

2.5 PRN1008-011 : 健康被験者を対象とした PRN1008 の 2 種類の錠剤の相対的バイオアベイラビリティ、PRN1008 がミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響、及びファモチジンが PRN1008 の薬物動態に及ぼす影響を検討する第 1 相試験（最終報告書、海外試験／参考資料）

Module [5.3.1.2-4]

2.5.1 概要

治験実施計画書の識別コード： PRN-1008-011

治験の標題：

A Phase I Study of the Relative Bioavailability of Two PRN1008 Tablet Formulations, Effect of PRN1008 on Midazolam Pharmacokinetics, and Impact of Famotidine on PRN1008 Pharmacokinetics in Healthy Subjects

健康被験者を対象とした PRN1008 の 2 種類の錠剤の相対的バイオアベイラビリティ、PRN1008 がミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響、及びファモチジンが PRN1008 の薬物動態に及ぼす影響を検討する第 1 相試験

治験責任医師又は治験調整医師： 治験総括報告書の付録に記載。

治験実施医療機関： 本治験は、オーストラリアの 1 施設で実施した。

公表文献： 治験総括報告書作成時点で該当なし。

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：2018 年 2 月 22 日

最後の被験者の完了日：2018 年 4 月 19 日

開発のフェーズ： 第 1 相

目的：

主要目的：

- PRN1008 の 2 種類の新規錠剤及び 1 種類の参照製剤を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比較評価する。
- PRN1008 がシトクロム P450（CYP）3A のプローブ基質であるミダゾラムの経口投与時の薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する。
- H2 受容体拮抗薬であるファモチジンが PRN1008 の PK に及ぼす影響を検討する。

副次目的：

- 健康被験者に PRN1008 の 2 種類の新規錠剤及び 1 種類の参照錠剤を空腹時に単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- PRN1008 をミダゾラム及びファモチジンと併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- 製剤がブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）占有率に及ぼす潜在的な影響を検討する。

治験実施計画書の識別コード：PRN-1008-011

治験方法：

本治験は、健康成人被験者を対象とし、PRN1008 の 2 種類の新規製剤（試験製剤 1 及び試験製剤 2）を空腹時に被験者に単回経口投与し、既存の錠剤（PRN1008 参照製剤）に対する相対的バイオアベイラビリティを比較する単一施設、4 期、非盲検、ランダム化、クロスオーバー試験であった。本治験は、PRN1008 がミダゾラム経口投与時の PK に及ぼす潜在的な影響を評価し、ファモチジンが PRN1008 の PK に及ぼす影響を検討することも目的としていた。PRN1008 参照製剤と比較した試験製剤 1 及び試験製剤 2 の安全性及び忍容性を評価した。さらに、PRN1008 とミダゾラム及びファモチジンとの併用投与の安全性及び忍容性も評価した。製剤が BTK 占有率に及ぼす潜在的な影響も評価した。

治験参加に同意した被験者は、投与前 29 日以内にスクリーニングを受けた。適格性基準を満たした被験者は、Day −1 に組み入れられ、それぞれ 4 つの投与期に 4 種類の投与を含む 6 つの投与順序の 1 つにランダムに割り付けられた。被験者は Day −2 に実施医療機関に入院し、Day 8 の最後の PK 検体の採取まで実施医療機関に入院した。Day 15（± 2 日）に治験終了（EOS）後の最後の追跡調査来院を実施した。

被験者全員に、Day −1 にミダゾラム 2 mg（1 mg/mL 溶液）を単回経口投与した。PRN1008（試験製剤 1、試験製剤 2、又は参照製剤）は、割り付けられた投与順序（A～F）に従って、以下の投与 1～4 のいずれかを Day 1、3、5 及び 7 に投与した。

投与 1：PRN1008（参照製剤）400 mg 及びミダゾラム 2 mg を単回経口投与した。

投与 2：PRN1008（試験製剤 1）400 mg 及びミダゾラム 2 mg を単回経口投与した。

投与 3：PRN1008（試験製剤 2）400 mg を単回経口投与し、その 2 時間後にミダゾラム 2 mg を単回経口投与した。

投与 4：Day 5、6 及び 7 の夕方にファモチジン 20 mg を単回経口投与した。Day 7 には、被験者に PRN1008（参照製剤）400 mg を 2 回、1 回目は朝、2 回目は夕方（朝の投与から約 12 時間後）に経口投与した。その後、夕方の PRN1008 投与から 2 時間後にファモチジンを最終投与した。第 4 期には、全ての被験者が一晩絶食後に投与 4 の投与を受けた。

全ての投与は、一晩（10 時間以上）の絶食後に実施され、最初の 3 回は約 48 時間間隔で投与された。

被験者は 4 種類の投与全てを受けることで、治験完了とした。

被験者は、以下のいずれかの投与順序にランダムに割り付けられ、Day 1 から投与順序に従って投与を受けた。

Sequence	**Dosing Period**			
	1	**2**	**3**	**4**
	Treatment			
A	1	2	3	4
B	1	3	2	4
C	2	1	3	4
D	2	3	1	4
E	3	1	2	4
F	3	2	1	4

被験者の安全性は、有害事象（AE）の評価、臨床検査、尿検査、血液学的検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見を含め、治験期間を通してモニタリングした。妊娠可能な女性被験者（WOCBP）

治験実施計画書の識別コード：PRN-1008-011

については、スクリーニング、Day −2 及び追跡調査時に妊娠検査を実施した。閉経後の状態は、スクリーニングでの卵胞刺激ホルモン（FSH）濃度の検査により確認した。スクリーニングでは尿中薬物スクリーニング及び呼気アルコール検査を実施した。

PRN1008 の PK プロファイルを解析するため、投与後 12 時間（投与 1、2 及び 4）又は 14 時間（投与 3）にわたって血液検体を採取した。ミダゾラムの PK 解析のため、投与 1 及び 2 では投与後 12 時間、投与 3 では投与後 14 時間にわたって血液検体を採取した。

被験者数：

予定：14 名（完了例として 12 名）

解析：14 名

スクリーニング：34 名

組入れ：14 名

治験実施計画書どおりに完了：14 名

早期中止：0 名

データは以下の解析対象集団について報告された。

ランダム化集団：14 名

安全性解析対象集団：14 名

PK 解析対象集団：14 名

PD 解析対象集団：14 名

診断及び選択基準：

以下の主な選択基準を満たす被験者を本治験に適格とした。

- 18〜75 歳の健康成人男性又は女性（妊娠中又は授乳中でない）。
- 治験責任医師の見解により、全体的に健康で、本治験に不適となるような既往歴や現病歴がない。
- 体格指数（BMI）が 18 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 以下で、体重が 45 kg 以上。
- スクリーニング及び入院時（Day −2）の尿中薬物検査及び呼気アルコール検査が陰性。
- Day −14 から EOS まで、グレープフルーツ又はセビルオレンジを含む製品の摂取を控える意思がある。

被験者全員が治験の要件及び治療手順を理解し、全ての制限事項を遵守する意思を有していた。被験者は、治験で計画された検査や処置を実施される前に、同意文書を提供した。

治験薬、用法及び用量

PRN1008（参照製剤）

PRN1008 参照錠剤は、PRN1008 原薬を 100 mg 又は 300 mg 含んでいた。PRN1008 参照錠剤（100 mg 及び 300 mg）は、小児誤飲防止用のインダクションシールで密封された 75 mL 白色高密度ポリエチレン（HDPE）ボトル中に 35 錠と乾燥剤 1 g 入りで包装されていた。ボトルは 2〜8°C で保管した。

治験実施計画書の識別コード：PRN-1008-011

PRN1008（**試験製剤 1、[redacted]原薬から製造**）

PRN1008 試験錠剤 1 は、[redacted] PRN1008 原薬を 400 mg 含んでいた。さらに、錠剤は[redacted]、[redacted]、及び[redacted]を含んでいた。400 mg 錠剤は、[redacted]で[redacted]のフィルムコーティング錠で、小児誤飲防止用のインダクションシールで密封された 75 mL 白色 HDPE ボトル中に 35 錠と乾燥剤 2 g 入りで包装されていた。ボトルは 2～8°C で保管した。

PRN1008（**試験製剤 2、[redacted]原薬から製造**）

PRN1008 試験錠剤 2 は、[redacted] PRN1008 原薬を 400 mg 含んでいた。さらに、錠剤は[redacted]、[redacted]、及び[redacted]を含んでいた。400 mg 錠剤は、[redacted]で[redacted]のフィルムコーティング錠で、小児誤飲防止用のインダクションシールで密封された 75 mL HDPE ボトル中に 35 錠と乾燥剤 2 g 入りで包装されていた。ボトルは 2～8°C で保管した。

用法及び用量：

投与 1、2 及び 3

Day 1、3 及び 5 に、一晩（10 時間以上）絶食後、被験者に 400 mg の PRN1008 を該当する製剤（割付けに従って試験製剤 1、試験製剤 2 又は参照製剤）で単回経口投与した。投与前 1 時間は水分摂取を制限し、その後、治験薬（IP）を約 240 mL の非炭酸水とともに投与した。投与後 3 時間は、水を少量ずつ、140 mL まで飲んでよいこととし、投与後 4 時間は食事を制限した。投与 1 及び 2 ではミダゾラムを PRN1008 と同時に投与し、投与 3 ではミダゾラムを PRN1008 の投与後 2 時間に投与した。

投与 4

Day 7 の朝に、一晩（10 時間以上）絶食後、PRN1008（参照製剤）を投与した。投与前 1 時間は水分摂取を制限し、PRN1008（参照製剤）を約 240 mL の非炭酸水とともに投与した。投与後 3 時間は、水を少しずつ、140 mL まで飲んでよいこととし、投与後 4 時間は食事を制限した。

Day 7 の夕方に、朝の投与から 12 時間後かつ夕食から少なくとも 4 時間後、さらにファモチジン投与前 2 時間に PRN1008（参照製剤）を投与した。投与前 1 時間は水分摂取を制限し、PRN1008（参照製剤）を約 240 mL の非炭酸水とともに投与した。投与後 3 時間は 140 mL まで（ファモチジン投与時に摂取した水を除く）の水を少量ずつ飲んでよいこととし、投与後 4 時間（ファモチジン投与後 2 時間）は食事を制限した。

被験者は、以下に示すように PRN1008 とミダゾラム又はファモチジンの経口投与を受けた。

Treatment	Treatment dose
1	PRN1008 (Reference Formulation) 400 mg + midazolam 2 mg (days 1, 3, or 5 as randomized)
2	PRN1008 (Test Formulation #1) 400 mg + midazolam 2 mg (days 1, 3, or 5 as randomized)
3	PRN1008 (Test Formulation #2) 400 mg + midazolam 2 mg (days 1, 3, or 5 as randomized)
4	2 × doses of PRN1008 (Reference Formulation) 400 mg (day 7: morning and evening) + 3 × doses of famotidine 20 mg (evenings of days 5, 6, and 7)

治験実施計画書の識別コード：PRN-1008-011

投与期間：

スクリーニングから治験完了まで最長 44 日（±2 日）

併用薬、用法及び用量

ミダゾラム

ミダゾラムはオーストラリアで市販されており、[redacted]から供給された。第 1～3 期の Day −1 並びに Day 1、3 及び 5 に、空腹時に 2 mg の溶液（1 mg/mL 溶液）を 240 mL の非炭酸水とともに投与した。

用量：2 mg

投与経路：経口

ファモチジン

ファモチジンはオーストラリアで市販されており、[redacted]から供給された。第 4 期に、空腹時に 20 mg の錠剤を 240 mL の非炭酸水とともに投与した。

用量：20 mg

投与経路：経口

評価基準：

安全性：

PRN1008 の安全性及び忍容性は、以下の特定の評価に従って検討した：バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、心拍数、体温、呼吸数）、臨床検査（血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学検査、尿検査）、身体所見及び AE の評価。

スクリーニングでは、B 型肝炎表面抗原（HBsAg）、C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体、抗ヒト免疫不全ウイルス（HIV-1 及び HIV-2）抗体の血清学的検査を実施した。

WOCBP の被験者に対しては、スクリーニング、Day −2 及び追跡調査時に妊娠検査を実施した。スクリーニングで FSH 濃度を検査することにより閉経後状態を確認した。スクリーニングでは尿中薬物スクリーニング及び呼気アルコール検査も実施した。

バイタルサインは、スクリーニング、入院時（Day −2）並びに投与後 2、4、6、8 時間及び EOS の朝に測定した。また、Day 1、3、5 及び 7 の PRN1008 投与前 60 分及び投与後 4 時間にバイタルサインを測定した。さらに、Day −1、1、3 及び 5 のミダゾラム投与前 60 分及び投与後 60 分にもバイタルサインを測定した。血圧及び心拍数は、座位又は半仰臥位で 5 分間安静にした後に測定した。

臨床検査のため、スクリーニング、Day −2、4 及び 7、並びに EOS に、血液生化学検査、血液学的検査、血液凝固検査、尿検査用の血液及び／又は尿検体を採取した。いずれかの検査結果が基準値範囲外であった場合、又は臨床症状により被験者の安全性をモニターするために追加の検査が必要になった場合は、治験責任医師の判断により追加の血液又は尿検体を採取した。

治験期間を通して、10 分間以上半仰臥位を保った後、複数の時点で標準 12 誘導心電図を記録した。治験責任医師は、心拍数、QT 間隔、PR 間隔、QRS 幅、RR 間隔及び QTc（補正）を評価した。

スクリーニング、入院時（Day −2）及び EOS では、詳細な身体検査（以下の器官のチェック：全身の様子、皮膚、目、耳、鼻、喉、心臓、腹部、神経系、リンパ節、脊椎及び四肢［骨格系］）を実施し、被験者からの報告により必要な場合は症状に応じた胸部／乳房の検査を実施した。Day 1、2、3、4、5、6、7 及び 8 には簡易な身体検査（全身の様子、腹部、心肺機能検査）を実施した。

身体所見、バイタルサイン及び臨床検査の結果を記録し、基準値範囲外の値は、その臨床的意義に関

治験実施計画書の識別コード：PRN-1008-011

する治験責任医師のコメントとともに記録した。

AE 及び重篤な有害事象（SAE）を被験者から聴取し、同意取得時点から投与後の追跡調査終了まで、又はベースライン状態に戻るか安定するまで記録した。各 AE 又は SAE に関する情報には、発現期間（開始及び終了日時）、重症度、処置、転帰及び治験薬との因果関係が含まれた。

本治験の安全性及び忍容性の評価項目には、以下のものが含まれる。

- 身体所見、心電図、バイタルサイン、臨床検査及び AE の結果

薬物動態：

PRN1008（試験製剤 1、試験製剤 2 及び参照製剤）並びにミダゾラム PK の分析用の血液検体を、投与前 15 分未満、及び投与後 4 時間までは予定時刻の± 5 分以内、その後は予定時刻の± 10 分以内に採取した。ミダゾラム及び PRN1008 の PK 検体採取時刻が同時の場合（すなわち、第 1 期と第 2 期のみ）、両方の分析に必要な 4 mL の血液検体を採取した。

PK の評価項目には以下が含まれる。

- PRN1008 の参照製剤と比較した試験製剤 1 及び 2 の相対的経口バイオアベイラビリティ（時間ゼロから無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積［$AUC_{0-\infty}$］及び時間ゼロ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_{0-last}］、最高血漿中濃度［C_{max}］）。
- 試験製剤 1 及び 2 を単回投与したときの参照製剤と比較した PRN1008 の PK（C_{max}、最高血漿中濃度到達時間［T_{max}］、AUC、及び血漿中消失半減期［$t_{1/2}$］を含む）。
- PRN1008 がミダゾラムの PK に及ぼす影響（PRN1008 の投与後 2 時間にミダゾラムを投与した場合の影響も含む）。ミダゾラム及びその代謝物である α-ヒドロキシミダゾラムの主な PK パラメータには、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$ が含まれる。
- ファモチジンを PRN1008 の投与前の晩に投与したときと PRN1008 の投与後 2 時間に投与したときの、ファモチジンが PRN1008 の PK（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$）に及ぼす影響。

薬力学：

第 1～3 期のみ、末梢血単核細胞（PBMC）での BTK 占有率測定のための血液検体を、Day 1、3 及び 5 の PRN1008 投与前及び投与後 4、8 及び 12 時間に採取した。全ての BTK 占有率測定用検体は、投与前 15 分未満、投与後 4 時間までは予定時刻の± 5 分以内、4 時間後以降は予定時刻の± 10 分以内に採取した。

PD の評価項目は以下のとおりである。

- PRN1008 が PBMC での BTK 占有率に及ぼす影響を評価する。

統計手法：

統計解析計画書（SAP）に従い統計解析を実施した。治験実施計画書に規定し、SAP で定義した本治験で収集したデータについては、一覧表を作成した。統計解析は、被験者の内訳及び安全性データの解析、並びに PD データの一覧及び要約を実施した。PK データ及び標準的な記述統計量以外の PD データの解析に関する統計手法は、別の SAP に詳述した。本治験の目標症例数は約 14 名であった。本治験は、投与群間の統計学的な差を示すことを目的としたものではない。

AE の発現及び消失日時を除き、欠測データは補完しなかった。

カテゴリ／離散変数については、変数の各クラスの集団のサイズ（標本サイズの場合は N、得られたデータ数は n）とパーセンテージ（得られたデータ数に対する）を示した。連続変数は、n、平均、標

治験実施計画書の識別コード：PRN-1008-011

準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値などの記述統計量を用いて要約した。

特に指定しない限り、全ての人口統計学、ベースライン、薬剤使用及び安全性の概要表については、割り付けられた投与順序ごとにデータを要約した。

データ処理、全ての安全性データ、被験者の内訳及び被験者データに関する一覧、表及び図の作成、並びに安全性データの統計解析は、SAS Software Enterprise Guide バージョン 7.15 を使用して実施した。

本治験では、以下の解析対象集団を定義した。

ランダム化解析対象集団：

ランダム化解析対象集団には、ランダム化された全ての被験者が含まれた。ランダム化解析対象集団は、被験者が実際に受けた投与ではなく、被験者に割り付けられた投与順序に基づいている。

安全性解析対象集団：

安全性解析対象集団には、治験を早期に中止したかどうかにかかわらず、治験薬を投与された全ての被験者が含まれた。

PK 解析対象集団：

PK 解析対象集団には、PRN1008 を投与され、治験実施計画書の遵守状況、適切な検体数及び分析結果に基づき、評価可能な PK データを有する全ての被験者が含まれた。

PD 解析対象集団：

PD 解析対象集団には、PRN1008 を投与され、評価可能な PD データ（PBMC での BTK 占有率）を有する全ての被験者が含まれた。

安全性

安全性解析対象集団に含まれる全ての被験者について、安全性データを提示した。

被験者の内訳、人口統計学的特性、ベースライン特性、既往歴、前治療薬及び併用薬、AE、臨床検査、バイタルサイン、心電図並びにその他の安全性変数に関する個々の被験者のデータは、一覧表（該当する場合は異常の有無及び臨床的意義の評価を含む）で示した。

前治療薬及び併用薬は、世界保健機関医薬品辞書拡張版（WHO-DDE）2017 年 3 月版を用いてコード化した。前治療薬及び併用薬は別々に一覧にし、要約した。前治療薬は割り付けられた投与順序ごとに要約し、併用薬は投与ごとに要約した。

全ての AE は、国際医薬用語集（MedDRA 20.1）を用いてコード化した。各被験者について、AE の発現、重症度、治験薬との因果関係、転帰及び処置を示した。さらに、該当する場合は治験の中止に至った AE、SAE 及び死亡の一覧を作成した。

各 AE は、発現時期によって 6 つの投与（ミダゾラムのみ、投与 1、2、3、4、及びファモチジンのみ）のいずれかに割り当てた。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、重症度及び治験薬との因果関係ごとに、各投与期で全体並びに器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別の一覧にし、要約した。また、PRN1008、ミダゾラム及びファモチジンとの因果関係が否定できない TEAE を、重症度ごとに、全体並びに SOC 及び PT 別に要約した。

臨床検査所見、バイタルサイン及び心電図パラメータの結果は、投与及び治験実施計画書で規定した評価時点ごとに一覧にし、記述的に要約した。臨床検査所見、バイタルサイン及び心電図について、ベースラインから予定した評価時点までの変化量を記述的に要約した。臨床検査所見、バイタルサイン及び心電図の臨床評価（正常、臨床的に意義のない異常［NCS］、臨床的に意義のある異常［CS］）は、頻度表を用いて、投与及び治験実施計画書で規定した評価時点ごとに要約した。また、投与順序ごとの臨床検査所見、バイタルサイン及び心電図のベースラインからのシフトを示した。

治験実施計画書の識別コード：PRN-1008-011

薬物動態

治験実施計画書で定義した PK の評価項目及び関連する解析は、本治験総括報告書で要約し、詳細は別の PK 報告書（最終版）に記載した。

PRN1008 の PK パラメータは、適切なソフトウェア（Phoenix WinNonlin Version 8）を用い、標準的なノンコンパートメント法により決定した。PK パラメータの計算には名目上の時間を用いた。定量下限を下回る濃度は、PK パラメータの計算では 0 として扱った。

PRN1008 の主な PK パラメータには、製剤ごとの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$ を含めた。ミダゾラムとその代謝物である α-ヒドロキシミダゾラムの主な PK パラメータには、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}、T_{max}、及び $t_{1/2}$ を含めた。

平均濃度－時間データは、線形及び片対数スケールでプロットした。PK パラメータの要約統計は、各投与期について、必要に応じて平均、幾何平均、SD、変動係数（CV）、中央値及び範囲を提示した。

参照製剤（100 mg 錠及び 300 mg 錠各 1 錠）に対する 2 種類の試験製剤（400 mg 錠）の相対的バイオアベイラビリティを算出するため、製剤ごとの AUC 及び C_{max} の幾何平均比及び 90%信頼限界を算出した。主要な PK パラメータを対数変換し、分散分析（ANOVA）を適用した。必要に応じて、データを追加で要約又は解析した。

ファモチジンと併用したときの PRN1008 の PK を要約したが、正式な統計学的比較は行わなかった。

各製剤について、PRN1008 の併用あり又はなしでのミダゾラム及び α-ヒドロキシミダゾラムの AUC 及び C_{max} の幾何平均比及び 90%信頼区間を算出した。

薬力学

BTK 占有率アッセイにおける PRN1008 の PD 作用の評価を含め、治験実施計画書で定義した探索的な副次評価項目及び関連する解析は、本治験総括報告書で要約し、詳細は別の PD 報告書（DVR0382）に記載した。

薬力学的パラメータは、記述統計（算術平均、SD、標本数［N］）を用いてコホートごとに要約した。

要約：

薬物動態の結果：

本治験の結果は、PRN1008 試験製剤 1 及び試験製剤 2 の相対的経口バイオアベイラビリティが、いずれも参照製剤（PRN1008 錠剤）とほぼ同程度であることを示した。

また、H2 受容体拮抗薬の投与 2 時間以上前に PRN1008 を投与することで、胃内 pH を低下させる薬剤に関連して認められる軽度の曝露量の減少は十分に緩和された。夕方にファモチジンを投与した後、翌朝 PRN1008 を投与すると、PRN1008 の曝露量はやや減少した。これらの結果は、PRN1008 の曝露量の減少に関し、H2 受容体拮抗薬が及ぼす影響が、プロトンポンプ阻害剤であるエソメプラゾールを用いた以前の結果（PRN1008-006 試験）と比較してより小さいことも示しており、これは、プロトンポンプ阻害剤の方が胃内 pH を上昇させる作用が強いことと関係している可能性が高い。

PRN1008 の投与により、CYP3A のプローブ基質であるミダゾラムの曝露量が増加した。これらの結果は、PRN1008 が CYP3A の阻害剤であることを示した in vitro 肝ミクロソームのデータと一致している。ミダゾラムへの影響は、PRN1008 を同時投与したときと比べ、ミダゾラムを PRN1008 の 2 時間後に投与したときにより顕著であった。PRN1008 400 mg の 2 時間後にミダゾラムを投与したとき、ミダゾラムの曝露量は約 2 倍増加した。現在の米国食品医薬品局（FDA）の基準に基づくと、用量 400 mg の PRN1008 は、CYP3A により代謝される薬剤に対する弱い阻害剤に分類される。

また、夕方にファモチジンを投与した翌朝に PRN1008 を投与したとき、曝露量の僅かな減少が認められたが、ファモチジンの投与前 2 時間に PRN1008 を投与した場合、PRN1008 の PK に臨床的に意味の

治験実施計画書の識別コード：PRN-1008-011

ある影響はなかった。

安全性の結果：

PRN1008 の 3 種類の製剤（試験製剤 1、試験製剤 2 及び参照製剤）を健康成人被験者に投与したとき、また、ミダゾラム又はファモチジンと併用投与したとき、PRN1008 は安全で忍容性は良好であった。これらの結論は、組み入れられた 14 名の被験者全員から得られた以下の所見に基づいている。

- 治験全体を通して、SAE、生命を脅かす事象及び死亡はなかった。
- 治験の早期中止に至った TEAE や、治験薬の投与中止に至った TEAE はなかった。
- TEAE の発現割合は投与 1、2 及び 3（それぞれ PRN1008 参照製剤、試験製剤 1、試験製剤 2、いずれもミダゾラムと併用）で同程度であり、各投与で 10 名（71.4%）に 1 件以上の TEAE が報告された。投与 4（参照製剤とファモチジン）では発現割合は僅かに低く、8 名（57.1%）に 1 件以上の TEAE が報告された。
- 投与順序による TEAE 又は治験薬との因果関係が否定できない TEAE に関連して注目すべき所見はみられなかった。
- 8 名（57.1%）に認められた合計 20 件の事象が PRN1008 との因果関係が否定できないと治験責任医師により判断された。PRN1008 との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、投与 3（試験製剤 2 とミダゾラム）で僅かに高く、投与 2 及び 4（それぞれ試験製剤 1 とミダゾラム、参照製剤とファモチジン）で同程度、投与 1（参照製剤とミダゾラム）で最も低かった。
- 各投与での SOC 及び PT 別の PRN1008 との因果関係が否定できない TEAE のうち注目すべき唯一の所見は、投与 3（PRN1008 の試験製剤 2 とミダゾラム）及び投与 4（PRN1008 の参照製剤とファモチジン）における消化管の TEAE の発現割合の増加であった。特に、投与 3（PRN1008 の試験製剤 2 とミダゾラム）は、他の投与と比較して忍容性が僅かに低いと考えられた。
- 投与を受けた被験者の大多数で、TEAE の最大の重症度は軽度であった。例外として、ミダゾラム単独（PRN1008 投与前）での投与中に、1 名（7.1%）に中等度の TEAE（血管穿刺部位疼痛）が報告されたが、ミダゾラムとの因果関係はないと判断された。また、投与 4（PRN1008 参照製剤とファモチジン）の投与後に 1 名（7.1%）に中等度の TEAE（視力低下）が報告されたが、本事象はファモチジンとの因果関係は否定できないと判断された。本治験では重度の TEAE は報告されなかった。
- 本治験では、心電図や臨床検査に関連した AE は認められず、心電図や個々の検査値の異常は、全て臨床的意義はないと治験責任医師により判断された。
- バイタルサインパラメータは、全ての被験者で正常又は臨床的意義はないと評価された。
- 1 名の被験者においてベースラインでは認められなかった身体検査の異常所見が報告されたが、本所見は治験薬との因果関係はないと判断された TEAE に関連したものであった。

結論：

結論として、本第 1 相試験の結果は、健康成人被験者にミダゾラム及びファモチジンを併用投与したとき、PRN1008（試験製剤 1、試験製剤 2 及び参照製剤）の単回経口投与は安全で忍容性が良好であったことを示している。

本治験の PK データは、PRN1008 の 2 種類の新製剤（試験製剤 1 及び試験製剤 2）の相対的経口バイオアベイラビリティが、いずれも参照製剤（PRN1008 錠剤）とおおむね同程度であることを示し、両新製剤とも将来の臨床試験で使用できると考えられる。この健康被験者での試験データは、関連する

治験実施計画書の識別コード：PRN-1008-011

自己免疫疾患及び炎症性疾患の治療におけるPRN1008の有用性を検討するために将来実施される試験での投与計画に役立てることができる。

2.6 PRN1008-025：健康被験者を対象とした食事及び製剤がリルザブルチニブ（SAR444671［以前は PRN1008］）単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価するランダム化、非盲検、第 1 相試験（最終報告書、海外試験／参考資料）

Module [5.3.1.2-5]

2.6.1 概要

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-025（PKM17098）

治験の標題：

A randomized, open-label, Phase I study to assess the effects of food and formulation on the pharmacokinetics of a single dose of rilzabrutinib (SAR444671 [formerly PRN1008]) in healthy male and female participants

健康被験者を対象とした食事及び製剤がリルザブルチニブ（SAR444671［以前は PRN1008］）単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価するランダム化、非盲検、第 1 相試験

治験責任医師又は治験調整医師：治験総括報告書の付録に記載。

治験実施医療機関：本治験は、オーストラリアの 1 施設で実施した。

公表文献：治験総括報告書作成時点で該当なし。

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：2021 年 4 月 7 日

最後の被験者の完了日：2021 年 5 月 20 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的：

主要目的

- 健康被験者にリルザブルチニブ 400 mg を単回経口投与したとき、食事がリルザブルチニブの薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する。
- 健康被験者にリルザブルチニブ 400 mg を単回経口投与したとき、製剤がリルザブルチニブの PK に及ぼす影響を評価する。

副次目的

- 健康被験者にリルザブルチニブ 400 mg を空腹時及び食後に単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

探索的目的

- 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末梢血単核細胞（PBMC）におけるブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）の占有率を評価する。

治験方法：

本治験は、健康成人の男性及び女性を対象とした、単一又は多施設共同、非盲検、ランダム化、2 パート（パート 1 及び 2）、第 1 相試験であった。パート 1 は 2 期のクロスオーバーデザインで、被験者にリルザブルチニブの参照製剤 400 mg を空腹時及び食後に単回投与し、パート 2 は 1 期の並行群デザインで、リルザブルチニブの 2 種類の試験製剤 400 mg のいずれかを被験者に空腹時に単回投与した。

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-025（PKM17098）

最大 24 名の 18 歳から 65 歳までの健康成人の男性及び女性を組み入れることとした。

パート 1 では、被験者をランダム化し、クロスオーバーデザインにより、空腹時（A）又は食後（B）にリルザブルチニブの参照製剤 400 mg を単回経口投与した。空腹時（A）では、一晩（約 10 時間）絶食後、240 mL の水とともにリルザブルチニブ 400 mg を被験者に単回経口投与した。食後投与（B）では、被験者は一晩（約 10 時間）絶食後、治験薬投与前 30 分に高脂肪の朝食を開始し、30 分以内に終えた。その後、240 mL の水とともにリルザブルチニブ 400 mg を被験者に単回経口投与した。

パート 2 では、パート 1 を完了した被験者をパート 1 での投与順序（AB 又は BA）により層別化してランダム化し、一晩（約 10 時間）絶食後、2 つの試験製剤 400 mg（投与 C 及び D）のいずれかを単回経口投与した。

各投与の間には、4 日間の休薬期間を設けた。

投与 A、B、C 及び D では血漿中リルザブルチニブ（PRN1008）及び代謝物の PK を測定するため、また、投与 A、C 及び D では PBMC における BTK 占有率を測定するため、評価スケジュールに示した時点で血液検体を採取した。

治験薬の初回投与前の 28 日以内に、本治験への参加について被験者をスクリーニングした。

スクリーニング手順を実施し、ランダム化前 28 日以内に適格性を確認した。全ての適格な被験者をランダム化し、Day 1、6 及び 11 に治験薬を単回投与した。被験者は投与前日（Day −1）に実施医療機関に入院し、パート 2 の最後の治験評価が完了する Day 12 まで、約 12 日間実施医療機関に入院した。実施医療機関から退院した後、実施医療機関の担当者は追跡調査のため Day 15 ± 1 に被験者に電話連絡し、最終来院以降の有害事象（AE）の発現の有無を確認した。

被験者数：

予定：24 名（投与順序当たり 12 名）

ランダム化：25 名

投与：24 名

評価：

薬物動態：リルザブルチニブ（PRN1008）及び PRN834：24 名（投与 A、B とも）
チオシアネート（SCN）：投与 A で 10 名、投与 B で 11 名

安全性：24 名

診断及び選択基準：

被験者は、年齢が 18～65 歳、体格指数（BMI）が 18～31 kg/m^2、及び体重が 45 kg 以上で、同意が得られた健康男性又は妊娠中／授乳中ではない女性であった。

治験治療：

治験薬：

投与 A：リルザブルチニブ（PRN1008）400 mg カプレット、空腹時投与

投与 B：リルザブルチニブ（PRN1008）400 mg カプレット、高脂肪食後投与

剤形：カプレット

投与経路：経口

用法・用量：単回投与

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-025（PKM17098）

投与 C：リルザブルチニブ（PRN1008）400 mg フィルムコート（FC）錠、空腹時投与

剤形：FC 錠

投与経路：経口

用法・用量：単回投与

投与 D：リルザブルチニブ（PRN1008）400 mg（2 × 200 mg）[redacted]錠、空腹時投与

剤形：[redacted]錠

投与経路：経口

用法・用量：単回投与

投与期間：

パート 1 では、Day 1 及び 6 にリルザブルチニブ 400 mg を単回経口投与し、続いてパート 2 の Day 11 にリルザブルチニブ 400 mg FC 錠又は[redacted]錠を単回経口投与した。

観察期間：

被験者は投与前日（Day −1）に実施医療機関に入院し、パート 2 の Day 12 に最後の治験評価が完了するまで約 12 日間入院した。実施医療機関から退院した後、実施医療機関の担当者は追跡調査のため Day 15 ± 1 に被験者に電話連絡し、最終来院以降の AE の発現の有無を確認した。

評価基準：

薬物動態：リルザブルチニブ及び代謝物の血漿中濃度から、以下の血漿中 PK パラメータを個別に算出した：投与開始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（$AUC_{0\text{-}last}$）、無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、消失速度定数（K_{el}）、見かけの全身クリアランス（CL/F）、最終相における見かけの分布容積（Vz/F）。

安全性：身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査（臨床生化学検査、血液学的検査、血液凝固検査及び尿検査）、並びに AE 又は重篤な有害事象（SAE）。

有効性／薬力学：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 PBMC における BTK 占有率。

薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び生物学的分析法：

各被験者のリルザブルチニブ及び代謝物の血漿中濃度を測定するため、Day 1、6 及び 11 の投与前（投与前約 0.5 時間）、並びに投与後 0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、16 及び 24 時間に全血検体を採取した。

各被験者の PBMC における BTK 占有率を測定するため、投与 A、C 及び D のみで、Day 1、6 及び 11 の投与前（投与前約 0.5 時間）並びに投与後 1、2、4、12 及び 24 時間に全血検体を採取した。

血漿中薬物濃度は、生物学的分析報告書に詳述したバリデートされた生物学的分析法を用いて分析した。

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-025（PKM17098）

統計手法：

以下の解析対象集団を用いた。

スクリーニング集団：スクリーニング集団は、同意書に署名した全ての被験者と定義した。

ランダム化集団：ランダム化集団は、投与されたかどうかに関わらず、各投与順序に割り付けられたスクリーニング集団の全ての被験者と定義した。

Intent-to-treat（ITT）集団：ITT 集団は、ランダム化された全ての被験者と定義した。被験者は、ランダム化によって割り付けられた投与に従って解析した。

安全性解析対象集団：安全性解析対象集団は、治験薬を少なくとも 1 回投与された全ての被験者と定義した。被験者は、実際に受けた投与に従って解析された。

PK 解析対象集団：PK 解析対象集団には、投与及び検体採取日時が適切に記録され、少なくとも 1 つのベースライン後の PK 検体を有し、ランダム化後投与された全ての被験者（安全性対象集団）が含まれる。被験者は、実際に受けた投与に従って解析された。

PD 解析対象集団：PD 解析対照集団には、投与及び検体採取日時が適切に記録され、少なくとも 1 つのベースライン後の PD 検体を有し、ランダム化後投与された全ての被験者（安全性解析対象集団）が含まれる。被験者は、実際に受けた投与に従って解析された。

治験結果は、投与及び時点ごとに要約統計量を用いて記述した。

身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査（臨床生化学検査、血液学的検査、血液凝固検査及び尿検査）、AE 又は SAE などの安全性データは、個別に一覧にし、投与ごとに要約した。

血漿中 PK パラメータは、投与 A～D ごとに一覧にし、記述的に要約した。血漿中 PK パラメータの記述統計量（算術平均値及び幾何平均値、標準偏差［SD］、変動係数［CV%］、最小値、最大値、中央値）は、PK 解析対象集団に基づいて示した。PK パラメータの $AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-inf}}$ 及び C_{max} については、投与 B と投与 A、投与 C と投与 A、投与 D と投与 A、投与 C と投与 D の間で、また、可能な場合は代謝物についても統計学的に比較した。リルザブルチニブについては、SAS の線形混合モデルを用い、対数変換した $AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-inf}}$ 及び C_{max} について有意水準 α を 0.05 として分散分析（ANOVA）を実施した。$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-inf}}$ 及び C_{max} について、対数変換したデータの ANOVA から得られた最小二乗平均に基づく幾何平均比（B/A、C/A、D/A、C/D）及び幾何平均比の 90%信頼区間（CI）も算出した。

個々の BTK 占有率及び平均 BTK 占有率は、投与群ごとに記述的に要約した。個々の BTK 占有率及び平均 BTK 占有率の記述統計量（算術平均値及び幾何平均値、SD、CV%、最小値、最大値及び中央値）は、PD 解析対象集団に基づいて示した。個々の BTK 占有率データはパート 1 とパート 2 で別々に一覧にした。

要約：

集団の特性：

パート 1 及びパート 2

24 名の被験者は、18～66 歳の健康な男性及び女性で、大多数は白人（66.7%）、非ヒスパニック系又はラテン系（70.8%）であった。

薬物動態の結果：

パート 1

リルザブルチニブ（PRN1008）400 mg のカプレット製剤を空腹時及び食後に単回投与したとき、$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-inf}}$ 及び C_{max} の幾何最小二乗平均比（食後／空腹時［B/A］）及び 90% CI は、それぞれ 81.75%（69.40%

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-025（PKM17098）

～96.29%）、78.70%（67.27%～92.06%）及び 69.04%（55.36%～86.11%）であった。T_{max} の中央値は、空腹時と比べて食後で 1.5 時間遅くなることが示された（空腹時で 1.5 時間、食後では 3.0 時間）。

代謝物 PRN834 については、リルザブルチニブを食後に投与したとき、平均曝露量（$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$）並びに C_{max} は、空腹時に投与したときと比較してそれぞれ約 36%、36%及び 35%高く、T_{max} の中央値は 3 時間遅くなった。

代謝物 SCN については、PK パラメータは食後と空腹時で類似していた。

パート 2

空腹時の投与 C（リルザブルチニブ FC 錠）と投与 A（参照カプレット製剤）、及び投与 D（リルザブルチニブ [redacted] 錠）と投与 A の比較について、対数変換したリルザブルチニブ（PRN1008）並びに代謝物の PK パラメータに対して実施した ANOVA の主解析結果の要約（$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-inf}}$ 及び C_{max} の幾何最小二乗平均比及び 90% CI）を以下に示す。被験者をランダム効果として ANOVA モデルに含めた post-hoc の感度分析の結果についても示した。

		Main ANOVA	Sensitivity ANOVA
	Parameter (unit)	Geometric LSM Ratio (90% CI) (%)	Geometric LSM Ratio (90% CI) (%)
Treatment C vs. Treatment A			
Analyte: PRN1008	$AUC_{0\text{-last}}$ (h•ng/mL)	144.62 (97.14, 215.32)	142.96 (114.95, 177.80)
	$AUC_{0\text{-inf}}$ (h•ng/mL)	182.67 (127.14, 262.45)	152.82 (120.94, 193.11)
	C_{max} (ng/mL)	148.91 (97.97, 226.32)	148.45 (117.97, 186.79)
Analyte: PRN834	$AUC_{0\text{-last}}$ (h•ng/mL)	93.59 (72.23, 121.28)	90.34 (73.53, 111.00)
	$AUC_{0\text{-inf}}$ (h•ng/mL)	94.49 (73.22, 121.95)	91.06 (74.98, 110.58)
	C_{max} (ng/mL)	98.52 (75.41, 128.71)	92.27 (74.40, 114.43)
Analyte: SCN	$AUC_{0\text{-last}}$ (h•ng/mL)	75.23 (59.15, 95.68)	88.10 (77.68, 99.93)
	C_{max} (ng/mL)	69.12 (54.55, 87.58)	77.07 (62.23, 95.46)
Treatment D vs. Treatment A			
Analyte: PRN1008	$AUC_{0\text{-last}}$ (h•ng/mL)	112.19 (79.18, 158.97)	113.50 (79.49, 162.05)
	$AUC_{0\text{-inf}}$ (h•ng/mL)	109.48 (77.91, 153.85)	110.26 (76.25, 159.43)
	C_{max} (ng/mL)	110.72 (77.27, 158.64)	111.06 (82.91, 148.76)
Analyte: PRN834	$AUC_{0\text{-last}}$ (h•ng/mL)	73.29 (56.16, 95.64)	75.92 (55.96, 103.00)
	$AUC_{0\text{-inf}}$ (h•ng/mL)	74.04 (57.04, 96.10)	76.83 (57.56, 102.55)
	C_{max} (ng/mL)	72.03 (53.79, 96.45)	76.91 (54.60, 108.33)
Analyte: SCN	$AUC_{0\text{-last}}$ (h•ng/mL)	94.37 (74.01, 120.33)	84.33 (74.16, 95.90)
	C_{max} (ng/mL)	93.78 (74.73, 117.69)	86.94 (69.76, 108.35)

安全性の結果：

パート 1

全体として、リルザブルチニブ 400 mg カプレットの単回投与は安全で、忍容性も良好であった。パート 1 では、死亡、重篤又は生命を脅かす AE はなかった。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）により治験を中止した被験者はいなかった。パート 1 では特に注目すべき有害事象（AESI）は報告されなかった。治験終了時には全ての TEAE が回復／消失しており、併用薬は 2 件の TEAE に対しての

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-025（PKM17098）

み使用された。

リルザブルチニブを空腹時に投与したとき、食後投与と比較し TEAE の発現割合が高かった。

本治験中に比較的多く報告された TEAE は器官別大分類（SOC）では「胃腸障害」に属するもので、最も多く報告された TEAE は下痢であった。これら事象の発現割合は食後投与に比べ空腹時投与の方が高かった。

TEAE の大部分（58 件）は軽度で、5 件の中等度の TEAE は、全てリルザブルチニブを空腹時に投与したときに報告された。

全体として、TEAE の 60.3%は治験薬と関連があるかもしれない、おそらく関連あり又は明らかに関連ありと治験責任医師により判断され、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、薬剤を空腹時に投与したときの方が食後に投与したときに比べ高かった（58.3%対 29.2%）。

治験中に心電図及び身体所見に関連した TEAE はなかった。1 名の被験者で臨床検査値及びバイタルサインの異常値がみられ、これらは他の TEAE（腹痛、下痢、ウイルス感染、頭痛、カテーテル留置部位刺激感）と同時に報告された。本被験者は、空腹時及び食後投与の両方で同様の事象を発現した。

パート 2

全体として、リルザブルチニブ 400 mg FC 錠及び [redacted] 錠の単回投与は安全で、忍容性も良好であった。パート 2 では、死亡、重篤又は生命を脅かす AE はなかった。TEAE により治験を中止した被験者はいなかった。パート 2 では、AESI は報告されなかった。3 件を除く全ての TEAE は治験終了時に回復／消失していた。1 件の TEAE（血管穿刺部位内出血）は軽快、1 件の TEAE（カテーテル留置部位疼痛）は未回復／未消失、1 件の TEAE（血管穿刺部位疼痛）は治験終了時に転帰不明であった。パート 2 では、併用薬は 2 件の TEAE に対してのみ使用された。

TEAE の発現割合は、リルザブルチニブ FC 錠投与時の方が [redacted] 錠投与時に比べ高かった。

本治験中に比較的多く報告された TEAE は SOC では「胃腸障害」に属するもので、最も多く報告された TEAE は下痢であった。これらの事象の発現割合は、リルザブルチニブ FC 錠投与時（25.0%）の方が、リルザブルチニブ [redacted] 錠投与時（8.3%）よりも高かった。

TEAE の大部分（28 件）は軽度であったが、リルザブルチニブ FC 錠の投与後に中等度の TEAE が 3 件報告された。

全体として、TEAE の 67.7%は治験薬と関連があるかもしれない、おそらく関連あり又は明らかに関連ありと治験責任医師により判断され、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、リルザブルチニブ FC 錠投与時（66.7%）の方がリルザブルチニブ [redacted] 錠投与時（41.7%）よりも高かった。

治験中に心電図、バイタルサイン及び身体所見に関連した TEAE はなかった。1 名の被験者で臨床的に意義があると判断された複数の検査値異常がみられた。

結論：

本治験では、リルザブルチニブを食後に投与したとき、空腹時投与と比較して曝露量（AUC）が約 20%低下し、C_{max} が約 30%低下し、T_{max} が 1.5 時間遅延することが示された。空腹時に FC 錠を投与したとき、リルザブルチニブの曝露量（$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何最小二乗平均値）並びに最高血漿中濃度（C_{max} の幾何最小二乗平均値）は、参照製剤であるカプレットと比較してそれぞれ約 45%、83%及び 49%高かった。空腹時に [redacted] 錠を投与したとき、リルザブルチニブの曝露量（$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何最小二乗平均値）並びに最高血漿中濃度（C_{max} の幾何最小二乗平均値）は、参照製剤と比較してそれぞれ約 12%、9%及び 11%高かったが、統計学的に有意な差は認められなかった。

全体として、リルザブルチニブは健康被験者集団において安全であり、忍容性も良好であった。本治験のパート 1 で比較的多く報告された AE は、下痢、カテーテル留置部位疼痛、悪心、腹痛、頭痛で

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-025（PKM17098）

あり、おおむね軽度なものであった。パート 1 では、リルザブルチニブを食後に投与したときの方が空腹時に投与したときに比べ AE の発現割合が低かったが、これは主に SOC「胃腸障害」に属する AE の発現割合が低かったことによるものであった。パート 2 で比較的多く報告された AE は、下痢、悪心、上腹部痛、腹痛であり、おおむね軽度なものであった。パート 2 では、リルザブルチニブ [redacted] 錠投与時のほうが FC 錠投与時に比べ AE の発現割合が低かったが、これは主に SOC「胃腸障害」に属する AE の発現割合が低かったことによるものであった。

2.7 PRN1008-001：PRN1008 を経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する第 1 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験（最終報告書、海外試験／参考資料）

Module [5.3.3.1-1]

2.7.1 概要

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-001

治験の標題：

A Phase 1, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Ascending-dose Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Orally Administered PRN1008

PRN1008 を経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する第 1 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験

治験責任医師又は治験調整医師：治験総括報告書の付録に記載。

治験実施医療機関：本治験は、オーストラリアの 1 施設で実施した。

公表文献：治験総括報告書作成時点で該当なし。

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：2014 年 4 月 23 日

最後の被験者の完了日：2014 年 12 月 7 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的：

パート A：単回投与

主要目的

- 健康成人被験者に PRN1008 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。

副次目的

- 健康成人被験者に PRN1008 を単回経口投与したときの薬物動態（PK）を評価する。
- PRN1008 が薬力学（PD）マーカーに及ぼす影響を評価する。

パート B：反復投与

主要目的

- 健康成人被験者に PRN1008 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。

副次目的

- 健康成人被験者に PRN1008 を反復経口投与したときの PK を評価する。
- PRN1008 の PK に及ぼす食事の影響を評価する。
- PRN1008 が PD マーカーに及ぼす影響を評価する。

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-001

治験方法：

パート A：PRN1008 の初期安全性、忍容性及び PK/PD を評価する二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、用量漸増単回投与試験であった。各被験者は PRN1008 経口液剤の単回投与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（実薬：プラセボ＝6：2、各コホート 8 名）。最大で 6 用量コホートを評価することとした。

パート B：PRN1008 の安全性、忍容性及び PK を評価する二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、用量漸増反復投与試験であった。各被験者は PRN1008 経口液剤の反復投与又は対応するプラセボの反復投与のいずれかにランダムに割り付けられた（実薬：プラセボ＝8：2、各コホート 10 名）。パート B の最初のコホートでは、Day −1 に PRN1008 の PK に及ぼす食事の影響を評価した。

被験者数：

予定：最大で 98 名（パート A：48 名、パート B：50 名）の健康被験者を組み入れることとした。

解析対象集団：全体で 80 名の被験者が本治験に組み入れられた。パート A では、5 つのコホート（50、150、300、600 及び 1200 mg、それぞれコホート A1、A2、A3、A4 及び A5）に 40 名が組み入れられた。パート B では、5 つのコホート（300 mg 1 日 1 回［QD］、300 mg 1 日 2 回［BID］、600 mg QD、450 mg BID 及び 600 mg BID、それぞれコホート B1、B2、B3、B4 及び B5）のコホートのうち最初の 4 つのコホートに 40 名が組み入れられた。本治験に組み入れられた 80 名の被験者のうち、62 名が PRN1008 の投与を受け、PK 解析対象集団に含まれた。80 名の被験者全員が安全性解析対象集団に含まれた。

診断及び選択基準：

年齢が 18～55 歳で、体格指数（BMI）が 18～30.5 kg/m^2 の健康な男性被験者及び外科的不妊手術を受けた、又は閉経後の女性被験者。

治験治療：

治験薬：PRN1008 液剤及び PRN1008 プラセボ液剤

用法・用量：

パート A：50、150、300、600 及び 1200 mg の単回経口投与

パート B：300 mg QD、300 mg BID、600 mg QD 及び 450 mg BID の反復経口投与

PRN1008 は絶食下で投与された。ただし、コホート B1 の Day −1 では、PRN1008 は中等度脂肪食の摂取後 30 分以内に投与された。

治験薬以外の薬剤：該当なし

投与期間：

パート A では、組み入れられた被験者ごとの治験期間（スクリーニングから治験完了まで）は最大 39 日間であった。パート B では、治験期間は最大で 47 日間（スクリーニングから治験完了まで）であった。

用量漸増：

パート A

パート A の各コホートの用量漸増時には、コホートの残りの被験者に投与する 23 時間以上前に、最初の 2 名の適格な被験者（センチネル被験者）に投与した。Day 1 に、1 名のセンチネル被験者に予定された用量の PRN1008 を投与し、もう 1 名のセンチネル被験者にプラセボを投与した。これらのセンチネル被験者から得られた安全性及び忍容性のデータを確認した後、そのコホートの残りの被験者に

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-001

予定された用量の PRN1008 又はプラセボを投与した。安全性モニタリング委員会（SMC）による少なくとも 6 名の評価可能な被験者から得られた安全性及び忍容性データ（利用可能な PK 及び PD データを含む）の検討結果に従って、そのコホートの追跡調査来院の完了後に、次のコホートでの用量漸増を行った。

パート B

パート B は、パート A のその時点での最高用量のコホートで少なくとも 6 名の評価可能な被験者から得られた安全性、忍容性及び利用可能な PK/PD データの SMC による検討に従って、それらの被験者の追跡調査来院の完了後に、パート A の後半のコホートと並行して開始された。コホート B1～B4 では、8 名の適格な被験者を PRN1008、2 名の被験者をプラセボにランダム化し、1 日 1 回又は 1 日 2 回で 10 日間反復投与した。コホート B1 のみ、PK に及ぼす食事の影響を評価するため、Day −1 に PRN1008 を食事とともに単回投与した。各コホートの少なくとも 8 名の評価可能な被験者から得られた 17 日間の安全性、忍容性及び利用可能な PK/PD データの SMC による検討に従って、次のコホートでの用量漸増を行った。

評価基準：

薬物動態／薬力学：事前に規定した時点で血液検体を採取し、PRN1008 の血漿中濃度及び末梢血単核細胞（PBMC）におけるブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）受容体の占有率を測定した。

パート A：PRN1008 単回投与時の血漿中 PK パラメータ（最高血漿中濃度［C_{max}］、最高血漿中濃度到達時間［T_{max}］、血漿中濃度－時間曲線下面積［AUC］、消失半減期を含む）、尿中 PK パラメータ（1 コホートのみ、腎クリアランス及び未変化体の尿中排泄量を含む）、及び PRN1008 の PD（PBMC における BTK 受容体占有率）の評価。

パート B：PRN1008 反復投与時の定常状態における血漿中 PK パラメータ（C_{max}、T_{max}、投与間隔での AUC［AUC_{tau}］、消失半減期及び蓄積比を含む）、PRN1008 の PK に及ぼす食事の影響（コホート B1）、及び PRN1008 の PD（PBMC における BTK 受容体占有率）の評価。

安全性：試験全体を通して、有害事象（AE）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン測定、身体所見、12 誘導心電図、併用薬を評価した。

統計手法：

PRN1008 の PK パラメータは、Phoenix WinNonlin（Pharsight 社）を用い、標準的なノンコンパートメント法で算出した。安全性解析には、治験薬が少なくとも 1 回投与され、投与後少なくとも 1 回の安全性評価が行われた全ての被験者の評価を含めた。安全性解析では、AE、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、バイタルサイン、心電図のデータを提示した。AE は国際医薬用語集（MedDRA）Version 16.1 を用いてコーディングし、AE の重症度は軽度、中等度又は重度のいずれかに分類した。

要約：

薬物動態の結果：

パート A

- PRN1008 液剤の単回経口投与後、無限大時間まで外挿した AUC［$AUC_{0-\infty}$］の平均値は 50 mg から 600 mg の用量範囲において用量比を上回る増加を示した。投与量を 600 mg から 1200 mg に増やしても $AUC_{0-\infty}$は増加しなかったことから、本治験で投与した液剤では、600 mg を超える用量で吸収がプラトーに達したことが示唆された。

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-001

- PRN1008 の C_{max} の平均値は、600 mg まで投与量の増加に伴って上昇した。C_{max} の増加は 50 mg から 300 mg の用量範囲で用量比例性を示したが、300 mg から 600 mg の用量範囲では用量比を上回った。投与量を 600 mg から 1200 mg まで増やしても、実質的な C_{max} の増加は認められなかった。
- PRN1008 の見かけの最終相での消失半減期の平均値は約 1.5～4 時間であった。
- PRN1008 の T_{max} の中央値は、投与量 50 mg から 1200 mg への増加に伴って、0.5 時間から 2.5 時間に延長した。

パート B

- PRN1008 を反復経口投与したとき、Day 10 の血漿中 $AUC_{0-\infty}$ の平均値は 300 mg から 600 mg の用量範囲で用量に比例して増加した。
- Day 10 の見かけの最終相での消失半減期の平均値は、全コホートで 3.82～4.50 時間の範囲であり、用量変化に伴う変動はみられなかった。
- PRN1008 を反復経口投与したときの PRN1008 の蓄積はごく僅かであった。
- PRN1008 を食事とともに投与すると、C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 40%及び 51%に低下したことから、臨床試験で PRN1008 を食事とともに経口投与すると曝露量が減少する可能性があることが示唆された。

安全性の結果：

パート A

- 健康成人に PRN1008 を 50 mg から 1200 mg の範囲で単回経口投与したとき、PRN1008 はおおむね安全で良好な忍容性を示した。
- PRN1008 の 1200 mg までの用量で、バイタルサイン、心電図パラメータ又は臨床検査値に臨床的に意義のある変化は認められなかった。
- 重篤な有害事象（SAE）又は治験薬投与中止や治験中止に至った AE は報告されなかった。
- PRN1008 を単回投与したときの安全性及び忍容性プロファイルは、50～600 mg の用量範囲ではプラセボと同様であった。1200 mg の投与を受けた 6 名全ての被験者で、軽度から中等度の消化器系の有害事象が報告された。

パート B

- 健康成人に PRN1008 を 300 mg QD（300 mg/day）から 450 mg BID（900 mg/day）の範囲で反復経口投与したとき、PRN1008 はおおむね安全で良好な忍容性を示した。
- PRN1008 の 450 mg BID までの用量で、バイタルサイン、心電図パラメータ又は臨床検査値に臨床的に意義のある変化は認められなかった。
- SAE 及び因果関係の否定できない AE による治験中止は報告されなかった。
- PRN1008 を反復投与したときの安全性及び忍容性プロファイルは、300 mg QD から 450 mg BID までの用量範囲ではプラセボと同様であった。600 mg QD 又は 450 mg BID の投与を受けた複数の被験者で軽度から中等度の消化器系の有害事象が報告され、600 mg QD の投与を受けた数名の被験者で軽度の咽喉刺激感が報告された。

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-001

結論：

- PRN1008 の液剤は、150 mg から 600 mg の用量範囲で用量比例的又は用量比を上回る PK を示した。用量を 1200 mg に増やしても曝露量の更なる増加は認められなかった。
- PRN1008 の血漿中の最終相での消失半減期は約 1.5～4 時間であり、QD 又は BID で 10 日間反復投与したとき、顕著な蓄積は認められなかった。
- PRN1008 の液剤は、健康被験者に QD 又は BID で 10 日間まで投与したとき、安全で良好な忍容性を示した。1200 mg の単回投与及び 600 mg を QD で反復経口投与したとき、軽度から中等度の消化器系の有害事象が認められた。

2.8 PRN1008-002：健康成人を対象とした PRN1008 が CYP3A4 の基質であるミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を評価する第 1 相、単一施設、非盲検、固定順序試験（最終報告書、海外試験／参考資料）

Module [5.3.3.1-2]

2.8.1 概要

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-002

治験の標題：

A Phase 1, Single-Center, Open-label, Fixed-Sequence Study to Assess the Effects of PRN1008 on the Pharmacokinetics of Midazolam, a CYP3A4 Substrate, in Healthy Adults

健康成人を対象とした PRN1008 が CYP3A4 の基質であるミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を評価する第 1 相、単一施設、非盲検、固定順序試験

治験責任医師又は治験調整医師：治験総括報告書の付録に記載。

治験実施医療機関：本治験は、オーストラリアの 1 施設で実施した。

公表文献：治験総括報告書作成時点で該当なし。

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：2014 年 12 月 7 日（最初の被験者の来院日）

最後の被験者の完了日：2014 年 12 月 19 日（最後の被験者の最終来院日）

開発のフェーズ：第 1 相

目的：

主要目的：

- 健康被験者に PRN1008 を単回経口投与したときのシトクロム P450（CYP）3A4 の基質であるミダゾラム単回投与の薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する。

副次目的：

1. PRN1008 単回経口投与時の尿中 PK を評価する。
2. 健康被験者に PRN1008 をミダゾラムと併用して単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

治験方法：

本治験は健康被験者において、PRN1008 が CYP3A4 の基質であるミダゾラムの PK に及ぼす影響を評価する、単一施設、非盲検、固定順序試験である。被験者は以下の 2 期から成る固定順序試験を完了した。

- 第 1 期：Day 1～3

  Day 1 にミダゾラム 2 mg を単回経口投与し、ミダゾラムとその代謝物である α-ヒドロキシミダゾラムの PK 評価用の血液検体を投与後 24 時間まで採取した。

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-002

- 第 2 期：Day 4～5

  Day 4 に PRN1008 600 mg を単回経口投与し、その 1 時間後にミダゾラム 2 mg を単回経口投与した。PRN1008、ミダゾラム及び α-ヒドロキシミダゾラムの PK 評価用の血液及び尿検体を PRN1008 の投与後 25 時間まで採取した。

被験者数：

被験者 12 名を組み入れ、全員が男性であった。本治験は女性被験者の参加も可能であったが、スクリーニングされた女性は全員、組入れ基準に合致しなかった。

診断及び選択基準：

スクリーニング時点で、年齢が 18 歳以上 55 歳以下、体格指数（BMI）が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下、体重が 45 kg 以上の健康成人

治験治療：

治験薬：

剤形：PRN1008 経口液剤

用法・用量：600 mg

投与経路：経口投与

治験薬以外の薬剤：

剤形：ミダゾラム塩酸塩溶液（1 mg/mL）

用法・用量：2 mg

投与経路：本治験では静脈投与用のミダゾラム溶液を使用し、経口投与用シリンジで経口投与した後に 240 mL の水を摂取した。

観察期間：

組み入れられた各被験者について最大 43 日間（スクリーニングから治験完了まで）

- スクリーニング：最大 28 日間
- 入院：Day −1～5
- 追跡調査：治験薬の最終投与後 7～10 日（治験完了）

評価基準：

主要評価項目：

- ミダゾラム及び α-ヒドロキシミダゾラムの最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）

副次評価項目：

- ミダゾラム及び α-ヒドロキシミダゾラムの最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、血漿中消失半減期（$t_{1/2}$）、ミダゾラム及び α-ヒドロキシミダゾラムの代謝物／未変化体（M/P）AUC 比
- PRN1008 の C_{max}、AUC、T_{max}、$t_{1/2}$、腎クリアランス（CLr）及び尿中未変化体排泄量（Ae）

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-002

- 安全性及び忍容性：身体所見、12 誘導心電図、バイタルサイン、臨床検査及び有害事象（AE）の評価

安全性及び忍容性の評価項目：

AE の発現割合及び種類、臨床検査、12 誘導心電図並びにバイタルサイン

薬物動態用検体の採取：

Day 1 及び Day 4 の以下の時点でミダゾラムとその主要な代謝物である α-ヒドロキシミダゾラムの PK 評価用の血液検体（4 mL）を採取した。

- ミダゾラム投与前、投与後 0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、10、12 及び 24 時間

Day 4 の以下の時点で PRN1008 の PK 評価用の血液検体（4 mL）を採取した。

- PRN1008 投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12 及び 24 時間

Day 4 及び Day 5 の以下の時点で PRN1008 の PK 評価用の尿を採取した。

- 投与前（投与前 60 分以内）、投与後 0～4、4～8、8～12 及び 12～24 時間

統計手法：

安全性及び忍容性：

定量的安全性データは記述統計量（算術平均、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を用いて投与期ごとに要約した。適宜、ベースラインからの変化量も要約して示した。

薬物動態：

PRN1008、ミダゾラム及び α-ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度並びに標準的なノンコンパートメント法を用いて算出した PK パラメータの一覧表を作成した。個々の値及び平均値について血漿中濃度-時間プロットを線形及び片対数スケールで示した。各投与期について PK パラメータの記述統計量（算術平均、幾何平均、標準偏差、変動係数、中央値及び範囲）を適宜示した。投与期ごとのミダゾラムの AUC 及び C_{max} の幾何平均の比及びその 90%信頼区間を算出した。

要約：

薬物動態の結果：

- PRN1008 液剤及びミダゾラム液剤を経口で併用投与すると、ミダゾラムの曝露量が約 3 倍増加し、PRN1008 が CYP3A の中程度の阻害薬であることが示唆された。
- PRN1008 液剤及びミダゾラム液剤を経口で併用投与すると、AUC_{0-24} の α-ヒドロキシミダゾラム／ミダゾラム比は約 56%減少した。
- ミダゾラムの平均 $t_{1/2}$ は、ミダゾラム単独投与時の 1.86 時間と比較して、PRN1008 とミダゾラムの併用時では 2.54 時間に延長した。
- 腎排泄は PRN1008 のクリアランスに大きくは関与していないと考えられた。
- 異なる投与条件（例：低用量、固形製剤、時間差投与）での PRN1008 経口投与の CYP3A 基質に対する影響は不明である。

安全性の結果：

PRN1008 600 mg 単回投与は安全で、良好な忍容性を示した。PRN1008 投与との因果関係が否定できない AE は大半が軽度で、自然に治癒した。AE により治験を中止した被験者はいなかった。治験期間

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-002

中に死亡、重篤な AE、又は臨床的に重要な AE は、臨床検査値異常も含め認められなかった。有害な身体所見はなく、心電図パラメータは正常範囲内であった。主に喉、胃腸及び神経系の特定の AE がミダゾラムと PRN1008 の併用時に多く認められ、PRN1008 と直接又は間接的に関連すると考えられた。悪心及び下痢は PRN1008 の過去の試験で認められ、PRN1008 と直接関連している可能性が高い。PRN1008 によりミダゾラムの曝露量が 3 倍に増加したことを考慮すると、ミダゾラムと PRN1008 の併用時の鎮静及び傾眠の発現割合の上昇は、ミダゾラムの鎮静効果が PRN1008 により増強されたことによるものである可能性が高い。

結論：

健康成人集団への PRN1008 とミダゾラムの併用投与は安全で、良好な忍容性を示した。本治験の結果から、PRN1008 液剤及びミダゾラム液剤を経口で併用投与すると、ミダゾラムの AUC の幾何平均が約 3 倍増加することが示された。米国食品医薬品局（FDA）の基準によると、液剤として経口投与したとき、PRN1008 は中程度の CYP3A 阻害薬である。低用量や、固形製剤、時間差投与などの異なる投与条件下での PRN1008 の CYP3A 基質に対する影響は現時点で不明だが、相互作用の程度は小さくなる可能性がある。

2.9 PRN1008-023：日本人及び白人の健康男性及び女性被験者を対象としたリルザブルチニブ（PRN1008）の薬物動態及び忍容性を評価する第 1 相、非盲検、単一施設、非盲検試験（最終報告書、海外試験／評価資料）

Module [5.3.3.3-1]

2.9.1 概要

治験の標題：

A Phase 1, Single-Center, Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Tolerability of Rilzabrutinib (PRN1008) in Japanese and Caucasian Healthy Male and Female Subjects

日本人及び白人の健康男性及び女性被験者を対象としたリルザブルチニブ（PRN1008）の薬物動態及び忍容性を評価する第 1 相、単一施設、非盲検試験

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-023（PKM17089）

開発のフェーズ：第 1 相

治験責任医師又は治験調整医師：治験総括報告書の付録に記載。

治験実施医療機関：

本治験は米国の 1 施設で実施し、被験者 23 名を組み入れた。

公表文献：治験総括報告書作成時点で該当なし。

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：2021 年 1 月 4 日

最後の被験者の完了日：2021 年 4 月 12 日

観察期間：

コホート 1（日本人健康被験者）：18 日間（投与期間 1～3：13 日間、追跡調査期間：5 日間）

コホート 2（白人健康被験者）：10 日間（投与期間 1：5 日間、追跡調査期間：5 日間）

本治験の実施根拠：

日本人及び白人の健康被験者を対象としたリルザブルチニブの民族ブリッジング薬物動態（PK）試験

目的及び評価項目：本治験の目的及び評価項目を以下に示す。

目的	評価項目
主要	
• 日本人及び白人の健康被験者にリルザブルチニブを単回及び反復投与したときの PK を評価する。	リルザブルチニブ単回又は反復投与後のリルザブルチニブの以下の血漿中 PK パラメータを算出した。 • 最高血漿中濃度（C_{max}） • 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}） • 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

目的	評価項目
	曲線下面積（$AUC_{0\text{-last}}$） • 無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-inf}}$） • 投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}\tau}$） • 最終相における消失半減期（$t_{1/2}$） • 経口投与後の血漿における見かけの全身クリアランス（CL/F） • 経口投与後の見かけの分布容積（V_d/F） • 用量比例性 • 蓄積比（R_{ac}）
副次	
• 日本人及び白人健康被験者にリルザブルチニブを単回及び反復投与したときの安全性及び忍容性を評価する。	• 安全性：12 誘導心電図、バイタルサイン、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固検査、尿検査）、有害事象（AE）又は重篤な有害事象（SAE）及び身体所見
• リルザブルチニブを単回及び反復投与したときのブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）の占有率を評価する。	• 薬力学：規定した時点でのリルザブルチニブの末梢血単核細胞（PBMC）における BTK 占有率
• リルザブルチニブを投与したときのリルザブルチニブ代謝物の PK を評価する。	• 血漿中 PK パラメータ（C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-inf}}$、$AUC_{0\text{-}\tau}$及び $t_{1/2}$ 等）

治験方法：

本治験は、日本人及び白人の健康被験者を対象に、リルザブルチニブの単回及び反復投与時の PK、薬力学、安全性及び忍容性を評価する単一施設、非盲検試験である。米国の 1 施設において、23 名の健康被験者を 2 つのコホートのいずれかに組み入れた（コホート 1［日本人コホート］：11 名、コホート 2［白人コホート］：12 名）。コホート 1 は、ウォッシュアウト期間を 4 日間とした連続した 3 つの投与期間で構成され、祖先が日本人の被験者を組み入れた。コホート 2 は、1 つの投与期間から成り、祖先が白人の被験者を組み入れた。被験者は、本治験への組入れのために、リルザブルチニブ初回投与前 28 日以内にスクリーニングを受けた。

両コホートの被験者は、投与前日（Day −1）に実施医療機関に入院し、評価終了（コホート 1 : Day 15、コホート 2：Day 7）まで実施医療機関に滞在した。実施医療機関から退院後、コホート 1 は Day 18（± 1 日）、コホート 2 は Day 10（± 1 日）に、治験スタッフは追跡調査のために被験者に電話連絡し、最終来院時以降に発現した AE の有無を確認した。

PK 解析、PBMC の BTK 占有率評価用の血液検体を、治験薬投与前及び投与後の規定した時点に採取した。
安全性は、AE の発現、臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査、血液凝固検査、尿検査）、バイタルサイン測定、12 誘導心電図、身体所見により評価した。

被験者数：
米国の 1 施設において健康被験者 24 名（コホート 1［日本人被験者］：12 名、コホート 2［白人被験者］：12 名）の組入れが予定された。健康被験者 23 名（コホート 1［日本人被験者］：11 名、コホート 2［白人被験者］：12 名）が組み入れられた。

診断及び選択基準: スクリーニング時点で18～75歳の祖先が日本人及び白人（ヒスパニック系を含む）の被験者

治験薬、用法・用量：
リルザブルチニブは、小児誤飲防止用シールが施された白色プラスチックボトル中の 100 mg 錠及び 400 mg カプレットとして供給された。
用法・用量及び投与期間：
コホート 1（日本人健康被験者）：

- 投与期間 1（Day 1 に 100 mg 単回投与）
- 投与期間 2（Day 5 に 200 mg 単回投与）
- 投与期間 3（Day 9～12 の 4 日間は 400 mg 1 日 2 回及び Day 13 は 400 mg 朝のみ投与の反復投与）

コホート 2（白人健康被験者）：

- 投与期間 1（Day 1～4 の 4 日間は 400 mg 1 日 2 回及び Day 5 は 400 mg 朝のみ投与の反復投与）

統計手法：
PK パラメータは、血漿中リルザブルチニブ濃度より標準的なノンコンパートメント法を用いて C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}\tau}$、$t_{1/2}$、CL/F、V_d/F、用量比例性及び R_{ac} を適宜算出した。
血漿中リルザブルチニブ濃度の一覧表を作成し、PK パラメータを算出した。PK パラメータの一覧表を作成し、記述統計量を用いて用量及びコホート別に要約した。平均及び個々の血漿中濃度の経時推移を図で示した。
臨床安全性データは、記述統計量を用いて要約した。安全性データは、用量及びコホート別に作表し、個々の被験者のデータの一覧表を作成した。正式な仮説検定は計画しなかった。定量的な安全性データについて、適切な記述統計量を用いてベースラインからの変化量を要約した。さらに、臨床検査、バイタルサインの測定値及び心電図について、シフトテーブルを作成した。
治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は国際医薬品用語集（MedDRA）Version 23.1 を用いてコーディングし、TEAE が発現した被験者数及び TEAE の発現件数をコホート別に要約した。被験者別

の AE データの一覧表（報告者の用語、器官別大分類及び基本語［PT］、投与、重症度、並びに治験薬との因果関係を含む）を作成した。

要約：

曝露及び集団の特性：

組み入れられた全ての被験者は治験実施計画書に従って予定された全ての用量のリルザブルチニブを投与された。

全体として、日本人被験者の大半は男性で（8 名［72.7%］）、白人被験者の大半は女性であった（7 名［58.3%］）。白人被験者の民族は、大半がヒスパニック系又はラテン系であった（8 名［66.7%］）。平均体格指数（BMI）は、日本人被験者で 24.55 kg/m^2、白人被験者で 27.58 kg/m^2 であった。人口統計学的特性はコホート間で均衡していた。

有効性の結果：

本治験では有効性を解析しなかった。

安全性の結果：

治験中に報告された全ての TEAE の発現割合は、日本人被験者と比較して白人被験者で高かった。器官別大分類別で最も多く認められた TEAE は胃腸障害で、日本人コホート（コホート 1）の投与期間 2 で 11 名中 1 名（9.1%）、投与期間 3 で 11 名中 4 名（36.4%）、白人コホート（コホート 2）で 12 名中 10 名（83.3%）に認められた。胃腸障害のうち、最も多く認められた TEAE（PT）は下痢で、日本人コホートの投与期間 2 で 11 名中 1 名（9.1%）に 1 件、投与期間 3 で 11 名中 4 名（36.4%）に 5 件、白人コホートで 12 名中 9 名（75.0%）に 10 件認められ、日本人コホートと比較して白人コホートで発現割合が高かった。日本人コホート（コホート 1）の投与期間 1 では TEAE は報告されなかった。リルザブルチニブとの因果関係が否定できない TEAE は、日本人コホート（コホート 1）の投与期間 2 の 11 名中 2 名で報告された 2 件の TEAE のうち 1 件、投与期間 3 の 11 名中 4 名で報告された 9 件の TEAE のうち 8 件、及び白人コホート（コホート 2）の 12 名中 11 名で報告された 26 件の TEAE のうち 24 件であった。日本人コホート（コホート 1）の投与期間 2 で 1 名に報告された重症度が中等度の痛風 1 件を除き、全ての TEAE の重症度は軽度であった。

治験期間中に死亡、SAE、又はリルザブルチニブの投与中止に至った AE は認められなかった。

薬物動態の結果：

<u>単回投与</u>

日本人被験者にリルザブルチニブ 100、200 及び 400 mg を単回投与したとき、リルザブルチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC）は、用量比例性より僅かに大きく増加した。変動性は比較的大きく、幾何変動係数%の範囲は 67%～136%であった。リルザブルチニブの $t_{1/2}$ の幾何平均の範囲は 100 及び 200 mg 投与で 2～3 時間で同程度であった。V_d/F の幾何平均は、リルザブルチニブの 3 用量いずれにおいても同程度であった。

日本人被験者にリルザブルチニブ 100、200 及び 400 mg を単回投与したとき、代謝物 PRN834 の曝露量（C_{max} 及び AUC）は、おおむね用量比例的に増加した。変動性は大きく、幾何変動係数%の範囲は

リルザブルチニブ 100、200 及び 400 mg 投与で 53%～121%であった。代謝物 PRN834 の $t_{1/2}$ の幾何平均は、リルザブルチニブ 100 及び 200 mg 投与で約 5～6 時間であった。$AUC_{0\text{-}inf}$ の代謝物比（$Rmet_AUC_{inf}$）の幾何平均は、リルザブルチニブ 100 及び 200 mg 投与でそれぞれ 3.11 及び 2.51 であった。
日本人被験者にリルザブルチニブ 100、200 及び 400 mg を単回投与したとき、代謝物 SCN の生成量は、代謝物 PRN834 や未変化体のリルザブルチニブと比較して非常に多かった。SCN の曝露量のパラメータが報告されたが、それは典型的な単調パターンの PK プロファイルからの真の測定を反映したものではない。SCN の最終相における消失速度定数（λz）の推定値は得られなかったため、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び $t_{1/2}$ は推定されなかった。
<u>反復投与</u>
日本人及び白人被験者にリルザブルチニブ 400 mg を 1 日 2 回反復投与したとき、初回投与後又は反復投与後のリルザブルチニブの t_{max} の中央値の範囲は 1.5～2.3 時間であった。初回投与後のリルザブルチニブの C_{max} の幾何平均は、白人被験者と比較して日本人被験者で僅かに高く、AUC パラメータの幾何平均は白人被験者と比較して日本人被験者でやや低かった。反復投与後のリルザブルチニブの C_{max} 及び AUC パラメータの幾何平均は白人被験者と比較して日本人被験者でそれぞれ約 19%及び 33%低かった。リルザブルチニブの初回投与後及び反復投与後の日本人及び白人の曝露パラメータ（C_{max} 及び AUC）の幾何変動係数%の範囲は 68%～136%であり、変動性が高かった。最終投与後のリルザブルチニブの $t_{1/2}$ の幾何平均は、日本人及び白人被験者でそれぞれ 8.28 時間及び 7.01 時間と推定された。最終投与後の見かけのクリアランス及び見かけの分布容積の幾何平均は、日本人被験者で白人被験者と比較して約 50%高かった。いずれのコホートでも、経時的なリルザブルチニブの蓄積が認められた。C_{max} 及び AUC_{tau} の R_{ac} の幾何平均は、日本人被験者で 1.60 及び 1.74、白人被験者で 2.28 及び 2.42 であった。
日本人及び白人被験者にリルザブルチニブ 400 mg を 1 日 2 回反復投与したとき、初回投与後又は反復投与後の代謝物 PRN834 の t_{max} の中央値の範囲は 2.5～3.0 時間であった。初回投与後の PRN834 の C_{max} 及び AUC パラメータの幾何平均は、日本人被験者と白人被験者で同程度であった。反復投与後の PRN834 の C_{max} 及び AUC パラメータの幾何平均は、日本人被験者と比較して白人被験者で高かった。初回及び反復投与後の日本人及び白人での曝露パラメータ（C_{max} 及び AUC）の幾何変動係数%の範囲は 32%～121%であった。最終投与後の PRN834 の $t_{1/2}$ の幾何平均は、日本人及び白人被験者で約 8 時間と推定され、未変化体のリルザブルチニブと同程度であった。初回及び反復投与後の日本人及び白人での PRN834 の AUC パラメータの未変化体に対する代謝物比の幾何平均の範囲は、リルザブルチニブのそれぞれ約 1.5～2.7 であった。
日本人及び白人被験者にリルザブルチニブ 400 mg を 1 日 2 回反復投与したとき、初回投与後又は反復投与後の代謝物 SCN の t_{max} の中央値の範囲は 0.57～2.5 時間であった。初回投与後及び最終投与後の SCN の C_{max} の幾何平均は、日本人被験者と白人被験者で同程度であったが、SCN の PK プロファイルは複数のピークを示し、真の C_{max} ではないと考えられた。各来院時（初回及び反復投与後）及び各民族（日本人及び白人）での C_{max} の幾何変動係数%の範囲は 15%～29%であった。一方、初回投与及び

反復投与後の AUC は日本人及び白人で同程度であり、幾何変動係数%の範囲は 4%～176%であった。SCN の最終相における λz の推定値は得られなかったため、AUC_{inf} 及び $t_{1/2}$ は推定されなかった。初回及び反復投与後の日本人及び白人での AUC パラメータの未変化体に対する代謝物比の幾何平均の範囲は 143～662 であった。

薬力学の結果：

全体として、PBMC における BTK 占有率の解析結果から、リルザブルチニブ 400 mg 1 日 2 回投与の初回投与後 1.5 時間及び 12 時間では、BTK 占有率は、白人被験者で日本人被験者より 15%高いことが示唆された。日本人被験者の BTK 占有率の結果はばらつきが大きかった（変動係数%：80%超）。リルザブルチニブ 400 mg 1 日 2 回投与の最終投与時（定常状態）では、BTK 占有率は白人被験者と日本人被験者で同程度であった。PBMC における BTK 占有率は、いずれのコホートでも各投与後最初は増加し、その後徐々に減少した。

その他の結果：

該当なし

結論：

- 日本人及び白人被験者にリルザブルチニブ 400 mg を 1 日 2 回反復投与したとき、初回投与後のリルザブルチニブの最高血漿中濃度（C_{max}）の幾何平均は日本人被験者で僅かに高く（16%）、総曝露量（$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}tau}$）は白人被験者で僅かに高かった（7%）。
- 日本人及び白人被験者にリルザブルチニブ 400 mg を 1 日 2 回反復投与したとき、リルザブルチニブの C_{max} 及び AUC の幾何平均は白人被験者と比較して日本人被験者でそれぞれ 19%及び 33%低かった。
- リルザブルチニブを 1 日 2 回反復投与すると、軽度から中等度のリルザブルチニブの蓄積が認められた。C_{max} 及び AUC_{tau} の R_{ac} の幾何平均は、日本人被験者でそれぞれ 1.60 及び 1.74、白人被験者でそれぞれ 2.28 及び 2.42 であった。
- リルザブルチニブ 400 mg 1 日 2 回反復投与後の見かけの消失半減期の幾何平均は日本人及び白人被験者で同程度であり、それぞれ 8.28 時間及び 7.01 時間であった。
- リルザブルチニブ単回投与及び 400 mg 反復投与のいずれにおいても、代謝物濃度は日本人及び白人被験者でおおむね同程度であった。リルザブルチニブ 400 mg 1 日 2 回反復投与後（最終投与時）、代謝物 PRN834 の $AUC_{0\text{-}tau}$ 代謝物比は日本人及び白人被験者でそれぞれ 2.08 及び 1.74 であった。代謝物 SCN の濃度は PRN834 より一貫性が低かった。リルザブルチニブ 400 mg 1 日 2 回反復投与後（最終投与時）の代謝物 SCN の $AUC_{0\text{-}tau}$ 代謝物比は日本人及び白人被験者でそれぞれ 240 及び 143 であった。
- リルザブルチニブ 400 mg の単回及び反復投与における体重で標準化した曝露パラメータは、標準化していないパラメータと同様の結果を示した。

- 日本人被験者にリルザブルチニブ 100 mg、200 mg 及び 400 mg を単回投与したとき、リルザブルチニブの用量比例性の評価では、C_{max} は用量に比例して上昇し（パワーモデルにおける回帰係数：1.258［90% CI：0.799～1.718］）、$AUC_{0\text{-}inf}$ は用量比例性より大きく増加した（パワーモデルにおける回帰係数：1.515［90% CI：1.082～1.949］）。
- 日本人及び白人健康被験者に対するリルザブルチニブの単回又は反復投与の忍容性は良好であった。白人コホートでは軽度の胃腸障害の AE（主に下痢）の発現割合が高かった。安全性シグナルは特定されなかった。
- リルザブルチニブ 400 mg 1 日 2 回の最終投与時（定常状態）では、BTK 占有率の平均値は白人被験者と日本人被験者で同程度であった。

2.9.2 有害事象

全ての AE 及び治験薬との因果関係が否定できない AE を Module 5.3.5.4 [M2.7.6 Appendix]に示す。

2.9.3 個別症例の詳細

該当なし

2.10 PRN1008-020：軽度及び中等度の肝機能障害がリルザブルチニブ（PRN1008）単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価する非盲検、第 1 相試験（最終報告書、海外試験／参考資料）

Module [5.3.3.3-2]

2.10.1 概要

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-020

治験の標題：

An Open-Label, Phase 1 Study to Evaluate the Effect of Mild and Moderate Hepatic Impairment on the Single-Dose Pharmacokinetics of Rilzabrutinib (PRN1008)

軽度及び中等度の肝機能障害がリルザブルチニブ（PRN1008）単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価する非盲検、第 1 相試験

治験責任医師又は治験調整医師：治験総括報告書の付録に記載。

治験実施医療機関：本治験は、米国の 2 施設で実施した。

公表文献：治験総括報告書作成時点で該当なし。

治験期間：

最初の被験者の同意取得日：2020 年 11 月 2 日

最後の被験者の完了日：2021 年 3 月 23 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的：

主要目的：

- 軽度及び中等度の肝機能障害を有する成人被験者、並びに正常な肝機能を有する被験者におけるリルザブルチニブの薬物動態（PK）を比較する。
- 肝機能障害を有する被験者におけるリルザブルチニブの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的：

- 軽度及び中等度の肝機能障害を有する成人被験者、並びに正常な肝機能を有する被験者におけるリルザブルチニブ代謝物の PK を比較する。

治験方法：

本治験は、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非盲検、非ランダム化、単回投与試験であった。

被験者のスクリーニングは、治験薬投与の前 28 日以内に行った。

最大 32 名の男性及び女性の成人被験者を 3 コホートに組み入れる予定であった。内訳は、軽度の肝機能障害を有する被験者が 8 名、中等度の肝機能障害を有する被験者が 8 名、正常な肝機能を有する健康被験者が 8～16 名であった。実際には全体で 29 名の被験者が組み入れられた。

コホート 1：軽度の肝機能障害（Child-Pugh A：Child-Pugh スケールのスコアが 5～6）を有する被験者

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-020

8 名が組み入れられた。

コホート 2：中等度の肝機能障害（Child-Pugh B：Child-Pugh スケールのスコアが 7～9）を有する被験者 8 名が組み入れられた。

コホート 3：正常な肝機能を有する健康被験者 13 名が組み入れられた。

各健康被験者を、少なくとも 1 名の肝機能障害を有する被験者とマッチングした。ただし、健康被験者 1 名を、同一の肝機能障害コホート内で 2 名以上の肝機能障害被験者とペアにすることは不可とした。マッチングの際は、年齢（± 10 歳）、体格指数（± 15%）及び性別を考慮した。

コホート 1 及び 2 は並行して実施した。Day 1 に、全ての被験者にリルザブルチニブ 400 mg を空腹時単回投与した。総リルザブルチニブ、非結合型リルザブルチニブ、及びリルザブルチニブ代謝物を測定するための血漿検体を、治験実施計画書に規定された時間に採取した。定期的な臨床評価及び臨床検査により治験期間を通して安全性を確認した。

被験者数（予定例数及び解析例数）：

計 29 名の被験者を本治験に組み入れた。そのうち健康対照コホートに 13 名、軽度肝機能障害及び中等度肝機能障害のコホートに各 8 名を組み入れた。29 名の被験者全員が治験を完了し、安全性解析に含まれた。28 名の被験者が PK 解析に含まれた（中等度の肝機能障害を有する被験者 1 名は、リルザブルチニブの T_{max} の中央値の 2 倍以内の時間に嘔吐したため PK 解析対象から除外した。当該被験者とマッチングされていた健康対照被験者は解析対象に含めた）。

診断及び選択基準：

本治験に組み入れられた全ての健康対照被験者は、全ての選択基準を満たし、いずれの除外基準にも該当しない正常で健康なボランティアであると治験責任医師によって判断された。全ての肝機能障害を有する被験者も同様に、全ての選択基準を満たし、いずれの除外基準にも該当しないボランティアであると治験責任医師によって判断された。

治験治療：

被験薬はリルザブルチニブ（PRN1008）400 mg 錠であった。

各被験者に対し、少なくとも 10 時間の夜間絶食後、Day 1 の 0 時間に約 240 mL の水とともにリルザブルチニブ 400 mg（400 mg 錠 1 錠）を単回経口投与した。

投与期間：

各被験者の治験期間は合計で約 2 日間であった。被験者は、Day −1 の規定の時間（実施医療機関に指示された時間）から治験薬投与後 30 時間の採血後まで実施医療機関に入院した。

治験薬以外の薬剤：該当なし。

評価基準：

薬物動態：

血漿中総リルザブルチニブ及びリルザブルチニブ代謝物（PRN834）測定用の血液検体は、Day 1 の投与前（0 時間）及び投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、16、24、30 時間に採取した。リルザブルチニブ代謝物（チオシアネート）測定用の血液検体は、投与前及び投与後 4、12、24 時間に採取した。

血漿中総リルザブルチニブ及び PRN834 について、ノンコンパートメント解析を用いて、PK パラメータとして、0 時間から最後に観測／測定された非ゼロ濃度までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、0 から無限大時間まで外挿した AUC（AUC_{0-inf}）、AUC_{0-inf} の推定値の割合（$AUC_{\%extrap}$）、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、見かけの消失半減期（$t_{1/2}$）、及び見かけの一次消

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-020

失速度定数（K_{el}）を算出した。総リルザブルチニブについては、血管外投与後の見かけの総血漿クリアランス（CL/F）及び血管外投与後の最終消失相における見かけの分布容積（Vz/F）も算出した。また、血漿中チオシアネートについては、PK パラメータとして AUC_{0-t}、T_{max}、及び C_{max} を算出した。さらに、PRN834 及びチオシアネートについて、代謝物対親化合物比（分子量で補正した AUC_{0-t} に基づく比［MRAUC］及び C_{max} に基づく比［MRC_{max}］）を算出した。

血漿中リルザブルチニブの非結合型分率（%fu）を測定するための血液検体を、投与前及び投与後 2、4、12、24 時間に採取した。また、100 ng/mL のリルザブルチニブを事前に添加した投与前検体について、総リルザブルチニブ及び非結合型リルザブルチニブを測定した。非結合型リルザブルチニブ／総リルザブルチニブ × 100 を%fu とし、投与後の各評価時点（%fu,2h、%fu,4h、%fu,12h、%fu,24h）及び事前にリルザブルチニブを添加した検体（スパイク%fu）について算出した。スパイク%fu を総リルザブルチニブの PK パラメータで乗算（又は除算）することにより、非結合型リルザブルチニブの PK パラメータ（$AUC_{0-t,u}$、$AUC_{0-inf,u}$、$C_{max,u}$、$CL_{,u}/F$、$V_{z,u}/F$）を算出した。

安全性：

安全性は、12 誘導心電図、バイタルサイン、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固検査、尿検査）、有害事象（AE）及び／又は重篤な有害事象（SAE）、並びに身体所見によって評価した。

統計手法：

薬物動態：

総リルザブルチニブ、非結合型リルザブルチニブ、PRN834 及びチオシアネートの血漿中濃度及び PK パラメータを、記述統計を用いて要約した。

分散分析（ANOVA）を用いて、総リルザブルチニブ及び PRN834 の自然対数（ln）変換された PK パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、C_{max}）について、肝機能障害の各状態（マッチングした健康対照に対する軽度肝機能障害又は中等度肝機能障害）に対して統計学的に比較した。ANOVA モデルには、肝機能障害の状態（軽度肝機能障害、中等度肝機能障害、健康対照）を固定効果として含めた。各 ANOVA では、最小二乗平均（LSM）、肝機能障害を有する被験者（コホート 1 又は 2）と健康対照被験者（コホート 3a［コホート 1 に対応］又はコホート 3b［コホート 2 に対応］）との間の LSM の差、並びに差の標準誤差及び 90%信頼区間（CI）を算出した。これらの結果（LSM、LSM 間の差及び差の 90% CI）は、指数変換により元のスケールに戻した。幾何 LSM、幾何平均比（GMR）及び 90% CI を算出した。GMR 及び 90% CI は、健康対照被験者（コホート 3a 又は 3b）に対する百分率で算出した。ln 変換された血漿非結合型リルザブルチニブの PK パラメータ（$AUC_{0-t,u}$、$AUC_{0-inf,u}$ 及び $C_{max,u}$）の統計学的比較は、上記のモデルに従って行った。事後解析として、併合された健康対照コホート（コホート 3）を用いた探索的な ANOVA が追加された。健康対照コホートの定量可能なデータが不十分であったため、チオシアネートの PK パラメータの統計学的比較は実施しなかった。

散布図を用いて、血漿中の総リルザブルチニブの PK パラメータ（AUC_{0-inf}、C_{max} など）と肝機能障害の測定値（Child-Pugh スコア、アルブミン値、ビリルビン値、プロトロンビン時間［PT］など）との関係を評価するための探索的解析を実施した。各プロットには、95% CI の回帰線を含め、両軸に線形スケールを使用した。

安全性：

本治験中に発現した全ての AE は、国際医薬用語集（MedDRA）Version 23.0 を用いてコード化した。治験薬投与下で発現した AE（TEAE）は、器官別大分類（SOC）及び基本語別に表で示した。要約表には、AE を発現した被験者数及び AE の発現割合をコホート別に表示した。AE の発現件数も表で示した。臨床検査、心電図、バイタルサインパラメータの記述統計量を評価時点及びコホート別に示した。これらの安全性パラメータのベースラインからの変化量も要約した。治験中に記録された全ての

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-020

併用薬は、世界保健機関（WHO）の Drug Dictionary March 2020 b3 Global を使用してコード化し一覧表で示した。全ての安全性データの結果は個別の一覧表に示した。安全性評価を目的とした推論統計は計画も実行もしなかった。

要約：

薬物動態の結果：

総リルザブルチニブ

総リルザブルチニブの PK パラメータの要約を下表に示す。

Pharmacokinetic Parameters	Mild HI	Moderate HI	Healthy-Matched Control to Mild HI	Healthy-Matched Control to Moderate HI	Healthy-Matched Control (Pooled)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	683.4 (75.5) [n=8]	2049 (99.4) [n=7]	445.9 (111.3) [n=8]	412.6 (75.4) [n=8]	418.4 (91.9) [n=13]
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	693.6 (76.9) [n=8]	2075 (99.2) [n=7]	513.6 (106.4) [n=7]	466.5 (69.6) [n=7]	452.6 (89.0) [n=12]
$AUC_{\%extrap}$ (%)	1.426 ± 3.0691 [n=8]	1.203 ± 1.4413 [n=7]	1.186 ± 1.6807 [n=7]	0.4668 ± 0.43532 [n=7]	0.8384 ± 1.3169 [n=12]
C_{max} (ng/mL)	217.1 (59.2) [n=8]	487.1 (67.6) [n=7]	141.8 (128.1) [n=8]	114.1 (91.0) [n=8]	121.3 (106.2) [n=13]
T_{max} (hr)	2.000 (1.50, 3.00) [n=8]	2.000 (0.50, 4.00) [n=7]	2.000 (0.50, 3.00) [n=8]	2.250 (1.00, 4.00) [n=8]	2.000 (0.50, 4.00) [n=13]
$T_{1/2}$ (hr)	5.786 ± 1.9886 [n=8]	6.656 ± 2.9549 [n=7]	7.526 ± 2.8297 [n=7]	5.813 ± 2.0179 [n=7]	6.484 ± 2.5160 [n=12]
K_{el} (1/hr)	0.1299 ± 0.034942 [n=8]	0.1187 ± 0.039136 [n=7]	0.1047 ± 0.040291 [n=7]	0.1295 ± 0.037434 [n=7]	0.1204 ± 0.040208 [n=12]
CL/F (L/hr)	699.8 ± 440.50 [n=8]	242.8 ± 142.85 [n=7]	1207 ± 1599.7 [n=7]	1024 ± 695.13 [n=7]	1217 ± 1261.9 [n=12]
Vz/F (L)	5825 ± 3907.4 [n=8]	2436 ± 1751.8 [n=7]	15790 ± 26085 [n=7]	8206 ± 5409.3 [n=7]	13030 ± 19916 [n=12]

One subject in the moderate HI group was excluded from the summary statistics due to vomiting within 2 times the median T_{max} for total rilzabrutinib.
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean (geometric CV%).
T_{max} is presented as Median (Minimum, Maximum).
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD.
HI = Hepatic impairment
Source: Tables 14.2.1.1.6 through 14.2.1.1.10
Program: /CA31901/sas_prg/pksas/adam_intext_pkparam.sas 29JUL2021 16:46

軽度の肝機能障害又は中等度の肝機能障害を有する被験者と、それぞれに対応する健康対照被験者とを比較した総リルザブルチニブの PK パラメータの統計学的比較の要約を下表に示す。

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-020

	Mild HI (Test)		Healthy-Matched Control to Mild HI (Reference)				
Parameter	**Geometric LSM**	**n**	**Geometric LSM**	**n**	**Geometric Mean Ratio (%)**	**90% Confidence Interval**	***Intra-subject CV%**
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	683.4	8	445.9	8	153.25	76.25 - 308.02	93.52
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	693.6	8	513.6	7	135.04	66.41 - 274.61	90.64
C_{max} (ng/mL)	217.1	8	141.8	8	153.15	75.88 - 309.10	94.27

Parameters were ln-transformed prior to analysis.
Geometric Mean Ratio = 100 × (test/reference)
Intra-subject CV% = 100 × (square root (exp[MSE]-1)), where MSE = Residual variance from ANOVA.
*Intra-subject CV% is the within pair variability of the HI patient and her/his matched healthy subject.
HI = Hepatic impairment
Source: Table 14.2.1.1.12
Program: /CA31901/sas_prg/pksas/adam_intext_statsmixed.sas 06AUG2021 9:39

	Moderate HI (Test)		Healthy-Matched Control to Moderate HI (Reference)				
Parameter	**Geometric LSM**	**n**	**Geometric LSM**	**n**	**Geometric Mean Ratio (%)**	**90% Confidence Interval**	***Intra-subject CV%**
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	1997	7	412.6	8	484.00	265.22 - 883.25	65.14
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	2040	7	455.4	7	447.98	219.11 - 915.93	73.77
C_{max} (ng/mL)	482.6	7	114.1	8	423.06	224.43 - 797.51	70.39

One subject in the moderate HI group was excluded from the statistical analysis due to vomiting within 2 times the median T_{max} for total rilzabrutinib.
Parameters were ln-transformed prior to analysis.
Geometric Mean Ratio = 100 × (test/reference)
Intra-subject CV% = 100 × (square root (exp[MSE]-1)), where MSE = Residual variance from ANOVA.
*Intra-subject CV% is the within pair variability of the HI patient and her/his matched healthy subject.
HI = Hepatic impairment
Source: Table 14.2.1.1.13
Program: /CA31901/sas_prg/pksas/adam_intext_statsmixed.sas 06AUG2021 9:39

総リルザブルチニブの曝露量（AUC 及び C_{max}）は、健康対照コホート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。併合された健康対照コホートを用いた探索的 ANOVA の結果も同様であった。被験者内変動係数（CV）%（ペア内変動に基づく）は比較的高く（65%超）、軽度の肝機能障害を有する被験者とそれぞれの健康対照コホートの個々の総リルザブルチニブの曝露量に大きな重なりがみられた。

T_{max} の中央値及び $t_{1/2}$ の平均値はコホート間で同程度であった。CL/F 及び Vz/F の平均値は肝機能障害の増加とともに減少する傾向にあったが、軽度肝機能障害被験者と健康対照被験者の個々の値には大きな重なりがあった。

探索的散布図からは、総リルザブルチニブの曝露量（AUC_{0-inf} 及び C_{max} に基づく）と肝機能障害の測定値（例：Child-Pugh スコア、アルブミン値、ビリルビン値、PT）との関係性を確立することはできなかった。

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-020

非結合型リルザブルチニブ

非結合型リルザブルチニブの PK パラメータの要約を下表に示す。

Pharmacokinetic Parameters	Mild HI	Moderate HI	Healthy-Matched Control to Mild HI	Healthy-Matched Control to Moderate HI	Healthy-Matched Control (Pooled)
$AUC_{0\text{-}t,u}$ (ng·hr/mL)	7.842 (112.7) [n=8]	57.22 (113.9) [n=7]	11.09 (124.2) [n=8]	10.16 (88.6) [n=8]	10.26 (105.1) [n=13]
$AUC_{0\text{-}inf,u}$ (ng·hr/mL)	7.959 (113.0) [n=8]	57.92 (114.2) [n=7]	12.75 (121.5) [n=7]	11.45 (85.9) [n=7]	11.07 (103.7) [n=12]
$C_{max,u}$ (ng/mL)	2.491 (122.2) [n=8]	13.60 (78.4) [n=7]	3.527 (145.0) [n=8]	2.809 (108.3) [n=8]	2.973 (123.1) [n=13]
$CL_{,u}/F$ (L/hr)	69080 ± 57094 [n=8]	9524 ± 7994.6 [n=7]	54210 ± 81447 [n=7]	45360 ± 39670 [n=7]	54730 ± 65658 [n=12]
$V_{z,u}/F$ (L)	594900 ± 504200 [n=8]	91280 ± 74342 [n=7]	735400 ± 1313400 [n=7]	364600 ± 306820 [n=7]	601500 ± 1006600 [n=12]
Spiked %fu (%)	1.496 ± 1.1717 [n=8]	2.868 ± 0.7105 [n=7]	2.520 ± 0.4341 [n=8]	2.489 ± 0.3825 [n=8]	2.480 ± 0.3908 [n=13]
%fu,2h (%)	0.341 ± 0.1125 [n=3]	0.485 ± 0.1568 [n=6]	0.202 ± 0.0529 [n=3]	0.163 ± . [n=1]	0.202 ± 0.0529 [n=3]
%fu,4h (%)	0.339 ± 0.0726 [n=2]	0.531 ± 0.0655 [n=5]	.	.	.
%fu,12h (%)	.	0.745 ± . [n=1]	.	.	.

One subject in the moderate HI group was excluded from the summary statistics due to vomiting within 2 times the median T_{max} for total rilzabrutinib.
AUCs and $C_{max,u}$ are presented as geometric mean (geometric CV%).
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD.
%fu = (unbound rilzabrutinib/total rilzabrutinib) × 100; where Spiked %fu was based on predose samples prespiked with rilzabrutinib at 100 ng/mL.
$AUC_{0\text{-}t,u}$, $AUC_{0\text{-}inf,u}$, and $C_{max,u}$ were calculated as: unbound parameter = (total rilzabrutinib parameter) × Spiked %fu.
CL,u/F and Vz,u/F were calculated as: unbound parameter = (total rilzabrutinib parameter) / Spiked %fu.
. = Value missing or not reportable
HI = Hepatic impairment
Source: Tables 14.2.2.1.6 through 14.2.2.1.10
Program: /CA31901/sas_prg/pksas/adam_intext_pkparam.sas 29JUL2021 16:46

解析した投与後の検体では、特に軽度肝機能障害コホート及び健康対照コホートで、定量可能な非結合型リルザブルチニブ濃度データが限られており、濃度が定量限界を下回る（BLQ）場合、%fu は算出できなかった。そのため、非結合型リルザブルチニブ PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}t,u}$、$AUC_{0\text{-}inf,u}$、$C_{max,u}$、$CL_{,u}/F$ 及び $V_{z,u}/F$）の算出にはスパイク%fu を用いた。リルザブルチニブは血漿タンパク質に高い割合で結合しており、平均スパイク%fu 濃度は、軽度肝機能障害コホート（平均スパイク%fu 濃度：約 1.5%）を除く全てのコホートで、予測値である 2.5%に近かった。軽度肝機能障害コホートのスパイク%fu 値が明らかに低かったのは、軽度肝機能障害の被験者 5 名で予測値より低かったためと考えられる。投与後の非結合型リルザブルチニブ濃度が定量可能であった場合、関連する平均%fu 値は平均スパイク%fu 値よりも低かった（範囲：約 0.2%～0.7%）。後半の時点の大部分で%fu が算出不能（非結合型濃度が BLQ のため）であったため、%fu への時間経過の影響は評価できなかった。軽度の肝機能障害を有する被験者 5 名に対するスパイク%fu が予測値より低かったこと、また、投与後の定量可能な非結合型

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-020

リルザブルチニブ濃度が限られていることから、これらの結果は慎重に解釈する必要がある。

PRN834

PRN834 の PK パラメータの要約を下表に示す。

Pharmacokinetic Parameters	Mild HI	Moderate HI	Healthy-Matched Control to Mild HI	Healthy-Matched Control to Moderate HI	Healthy-Matched Control (Pooled)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	513.0 (53.7) [n=8]	781.2 (65.7) [n=7]	424.0 (73.6) [n=8]	413.5 (55.1) [n=8]	414.2 (64.1) [n=13]
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	548.7 (56.2) [n=8]	868.4 (71.1) [n=7]	450.1 (72.3) [n=8]	432.3 (54.0) [n=8]	435.2 (63.3) [n=13]
$AUC_{\%extrap}$ (%)	6.399 ± 4.7608 [n=8]	9.862 ± 6.1433 [n=7]	5.778 ± 2.4912 [n=8]	4.324 ± 2.2319 [n=8]	4.799 ± 2.3271 [n=13]
C_{max} (ng/mL)	64.38 (36.0) [n=8]	85.27 (49.9) [n=7]	49.57 (81.6) [n=8]	47.75 (62.0) [n=8]	47.12 (69.5) [n=13]
T_{max} (hr)	3.500 (1.50, 4.00) [n=8]	3.000 (2.50, 4.00) [n=7]	3.000 (2.50, 6.00) [n=8]	4.000 (2.50, 6.00) [n=8]	4.000 (2.50, 6.00) [n=13]
$T_{1/2}$ (hr)	7.856 ± 1.7882 [n=8]	9.913 ± 2.9187 [n=7]	8.326 ± 1.4868 [n=8]	7.084 ± 1.6135 [n=8]	7.497 ± 1.5948 [n=13]
K_{el} (1/hr)	0.09289 ± 0.023979 [n=8]	0.07556 ± 0.023083 [n=7]	0.08553 ± 0.014614 [n=8]	0.1016 ± 0.018987 [n=8]	0.09601 ± 0.018411 [n=13]
MRAUC	1.142 ± 0.47127 [n=8]	0.5668 ± 0.20623 [n=7]	1.511 ± 0.81679 [n=8]	1.479 ± 0.42408 [n=8]	1.515 ± 0.65072 [n=13]
MRC_{max}	0.4639 ± 0.21657 [n=8]	0.2603 ± 0.094368 [n=7]	0.5698 ± 0.31172 [n=8]	0.6391 ± 0.25300 [n=8]	0.6112 ± 0.27718 [n=13]

One subject in the moderate HI group was excluded from the summary statistics due to vomiting within 2 times the median T_{max} for total rilzabrutinib.
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean (geometric CV%).
T_{max} is presented as Median (Minimum, Maximum).
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD.
HI = Hepatic impairment
Source: Tables 14.2.4.1.6 through 14.2.4.1.10
Program: /CA31901/sas_prg/pksas/adam_intext_pkparam.sas 29JUL2021 16:46

軽度の肝機能障害又は中等度の肝機能障害を有する被験者と、それぞれに対応する健康対照被験者とを比較した PRM834 の PK パラメータの統計学的比較の要約を下表に示す。

	Mild HI (Test)		Healthy-Matched Control to Mild HI (Reference)				
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	Geometric Mean Ratio (%)	90% Confidence Interval	*Intra-subject CV%
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	513.0	8	424.0	8	120.99	72.21 - 202.71	64.01
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	548.7	8	450.1	8	121.90	72.54 - 204.85	64.45
C_{max} (ng/mL)	64.38	8	49.57	8	129.90	79.16 - 213.14	60.99

Parameters were ln-transformed prior to analysis.
Geometric Mean Ratio = 100 × (test/reference)

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-020

Intra-subject CV% = 100 × (square root (exp[MSE]-1)), where MSE = Residual variance from ANOVA.
*Intra-subject CV% is the within pair variability of the HI patient and her/his matched healthy subject.
HI = Hepatic impairment
Source: Table 14.2.4.1.12
Program: /CA31901/sas_prg/pksas/adam_intext_statsmixed.sas 06AUG2021 9:39

	Moderate HI (Test)		Healthy-Matched Control to Moderate HI (Reference)				
Parameter	**Geometric LSM**	**n**	**Geometric LSM**	**n**	**Geometric Mean Ratio (%)**	**90% Confidence Interval**	***Intra-subject CV%**
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)	767.1	7	413.5	8	185.53	122.05 - 282.01	43.17
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	853.2	7	432.3	8	197.37	127.54 - 305.43	45.23
C_{max} (ng/mL)	82.22	7	47.75	8	172.19	119.92 - 247.25	36.44

One subject in the moderate HI group was excluded from the statistical analysis due to vomiting within 2 times the median T_{max} for total rilzabrutinib.
Parameters were ln-transformed prior to analysis.
Geometric Mean Ratio = 100 × (test/reference)
Intra-subject CV% = 100 × (square root (exp[MSE]-1)), where MSE = Residual variance from ANOVA.
*Intra-subject CV% is the within pair variability of the HI patient and her/his matched healthy subject.
HI = Hepatic impairment
Source: Table 14.2.4.1.13
Program: /CA31901/sas_prg/pksas/adam_intext_statsmixed.sas 06AUG2021 9:39

PRN834 曝露量（AUC 及び C_{max}）は、それぞれの健康対照コホートと比較して、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。併合された健康対照コホートを用いた探索的 ANOVA の結果も同様であった。被験者内 CV%（ペア内変動に基づく）は比較的高く（36%超）、軽度の肝機能障害を有する被験者とそれぞれの健康対照被験者の個々の PRN834 曝露量に大きな重なりがみられた。T_{max} の中央値及び $t_{1/2}$ の平均値はコホート間でおおむね同程度であった。MRAUC 及び MRC_{max} の平均値は、健康対照被験者と比較して、中等度の肝機能障害を有する被験者では低く、軽度の肝機能障害を有する被験者では僅かに低かったが、個々の被験者間では大きなばらつきがあった。

チオシアネート

チオシアネートの PK パラメータの要約を下表に示す。

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-020

Pharmacokinetic Parameters	Mild HI	Moderate HI	Healthy-Matched Control to Mild HI	Healthy-Matched Control to Moderate HI	Healthy-Matched Control (Pooled)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	103100 (134.6) [n=6]	103800 (59.0) [n=5]	26800 (20.5) [n=3]	95080 (.) [n=1]	36780 (73.1) [n=4]
C_{max} (ng/mL)	4797 (132.6) [n=6]	4961 (54.6) [n=5]	1404 (7.5) [n=3]	4510 (.) [n=1]	1880 (64.1) [n=4]
T_{max} (hr)	14.000 (4.00, 24.00) [n=6]	4.000 (4.00, 24.00) [n=5]	24.000 (24.00, 24.00) [n=3]	24.000 (24.00, 24.00) [n=1]	24.000 (24.00, 24.00) [n=4]
MRAUC	3352 ± 5084.2 [n=6]	931.1 ± 915.28 [n=5]	1833 ± 2616.3 [n=3]	1221 ± . [n=1]	1680 ± 2158.0 [n=4]
MRC_{max}	500.7 ± 700.01 [n=6]	163.5 ± 120.36 [n=5]	293.6 ± 412.13 [n=3]	232.9 ± . [n=1]	278.4 ± 337.87 [n=4]

One subject in the moderate HI group was excluded from the summary statistics due to vomiting within 2 times the median T_{max} for total rilzabrutinib.
AUC_{0-t} and C_{max} are presented as geometric mean (geometric CV%).
T_{max} is presented as Median (Minimum, Maximum).
MRAUC and MRC_{max} are presented as arithmetic mean ± SD.
. = Value missing or not reportable
HI = Hepatic impairment
Source: Tables 14.2.3.1.6 through 14.2.3.1.10
Program: /CA31901/sas_prg/pksas/adam_intext_pkparam.sas 29JUL2021 16:46

代謝物であるチオシアネートの投与前（ベースライン）血漿中濃度の平均は、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者では健康な対照被験者よりも高かった。また、チオシアネートの幾何平均 AUC_{0-t} 及び C_{max} は、軽度肝機能障害及び中等度肝機能障害の被験者間で同程度であり、健康対照被験者よりも高かった（算出可能な場合）。しかしながら、全コホートでは、リルザブルチニブ投与後にチオシアネートの曝露が顕著に増加することはなかった。MRAUC 及び MRC_{max} の平均値が高く（≥163.5）、投与後の血漿中濃度と比較してベースラインの血漿中濃度がおおむね高かったことは、内因性チオシアネートが総曝露の大部分を占めていることと一致している。しかしながら、数人の被験者でチオシアネートの血漿中濃度が検出できなかったため、利用できるデータは限られている。そのため、チオシアネートのデータは慎重に解釈する必要がある。

安全性の結果：

本治験実施期間中の死亡、SAE、AE による被験者の治験中止はなかった。

本治験全体で、肝機能障害を有する被験者 5 名（31%）に 7 件の TEAE（軽度の肝機能障害を有する被験者 2 名に 2 件、中等度の肝機能障害を有する被験者 3 名に 5 件）が、健康対照被験者 2 名（15%）に 2 件の TEAE が発現した。最も発現割合が高かった TEAE は下痢であった。中等度肝機能障害コホートで報告された 1 件の Grade 2（中等度）の TEAE（下痢）を除き、全ての TEAE の重症度は Grade 1（軽度）であった。全ての TEAE が治験薬との因果関係が否定できないと治験責任医師により判断された。

本治験では、被験者の安全性について、臨床検査、バイタルサイン、心電図又は身体所見に関する特筆すべき所見はみられなかった。

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-020

結論：

- リルザブルチニブ 400 mg を単回経口投与したとき、総リルザブルチニブのピーク時及び総曝露量は、健康対照被験者と比較して、軽度の肝機能障害を有する被験者で 1.4～1.5 倍、中等度の肝機能障害を有する被験者で 4.2～4.8 倍高かった。
- リルザブルチニブ 400 mg を単回経口投与したとき、PRN834 のピーク時及び総曝露量は、健康対照被験者と比較して、軽度の肝機能障害を有する被験者で 1.2～1.3 倍、中等度の肝機能障害を有する被験者で 1.7～2.0 倍高かった。
- 代謝物であるチオシアネートのベースライン血漿中濃度は、健康対照被験者と比較して、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者で高かったが、チオシアネート濃度は 13 名の健康対照被験者のうち 4 名のみ定量下限を超えていた。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にチオシアネート濃度の顕著な増加はみられなかった。また、数名の被験者で血漿中濃度が検出できなかったため、利用できるデータは限られている。そのため、チオシアネートのデータは慎重に解釈する必要がある。
- リルザブルチニブは全てのコホートで血漿タンパク結合率が高く（コホート全体で平均%fu は 3%未満）、肝機能障害を有する被験者で平均%fu が有意に増加することはなかった。
- 総リルザブルチニブの PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}inf}$、C_{max}）と肝機能障害の測定値（例 : Child-Pugh スコア、アルブミン値、ビリルビン値、PT）との間の関係性を確立することはできなかった。
- 本治験では、軽度から中等度の肝機能障害を有する男性及び女性の成人被験者に対するリルザブルチニブの単回経口投与は安全であり、忍容性は良好であった。

2.11 PRN1008-022：中国人の男性及び女性の健康被験者を対象としたリルザブルチニブ（PRN1008/SAR444671）の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する第 1 相、単一施設、非盲検試験（最終報告書、海外試験／参考資料）

Module [5.3.3.3-3]

2.11.1 概要

治験の標題：

A Phase 1, Single-center, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Rilzabrutinib (PRN1008/ SAR444671) in Chinese Healthy Male and Female Subjects

中国人の男性及び女性の健康被験者を対象としたリルザブルチニブ（PRN1008/SAR444671）の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する第 1 相、単一施設、非盲検試験

開発のフェーズ：第 1 相

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-022/PKM17088

治験実施医療機関：本治験は、中国の 1 施設で実施した。

公表文献：治験総括報告書作成時点で該当なし。

治験期間：

治験開始日：2023 年 3 月 23 日（同意取得日）

治験完了日：2023 年 4 月 6 日（最後の被験者の最終来院日）

本治験の実施根拠：

治験依頼者は､様々な自己免疫疾患及び炎症性疾患の治療薬としてリルザブルチニブを開発している。開発の全段階にわたって現在進行中及び完了した臨床試験から得られたデータに基づき、リルザブルチニブは良好なベネフィット･リスクプロファイルを示しており､臨床開発の継続が支持されている。治験依頼者は、臨床試験を実施できる国を拡大し、中国人被験者と他の民族の被験者との間で生じ得る内因性又は外因性の民族的差異に関する潜在的な懸念を評価するため本治験を実施する。これにより、中国本土への臨床データベースの外挿を可能にする薬物動態（PK）及び安全性データを提供する（ICH ガイドライン E5［R1］1998）。

目的及び評価項目：

目的	評価項目
主要	
• 中国人の健康被験者におけるリルザブルチニブ単回投与の PK を評価する。	リルザブルチニブ単回投与後の以下の PK パラメータを算出する。 • 最高血漿中濃度（C_{max}） • 最高血漿中濃度到達時間（T_{max}） • 投与開始から定量下限以上の濃度が得られた

目的	評価項目
	最終時点までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}） • 投与開始から無限大時間まで外挿した濃度－時間曲線下面積（AUC） • 最終相における消失半減期（$t_{1/2}$） • 経口投与後、血漿からの薬物の見かけの全身クリアランス（CL/F）
副次	
• 中国人の健康被験者におけるリルザブルチニブ単回投与の安全性及び忍容性を評価する。	• 12 誘導心電図、バイタルサイン、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固検査及び尿検査）、有害事象（AE）又は重篤な有害事象（SAE）及び身体所見

治験方法：

本治験は、中国人の健康被験者におけるリルザブルチニブ単回投与の PK、安全性及び忍容性を検討するための単一施設、非盲検試験であった。

本治験では、約 10 名の健康被験者を予定していた。

被験者は、治験薬の投与前 28 日以内にスクリーニングを受けた。組み入れられた各被験者は、投与前日（Day −1）に実施医療機関に入院し、一晩（10 時間以上）の絶食後、Day 1 の朝に投与を受けた。被験者は、Day 2 の評価が完了するまで実施医療機関に入院した。実施医療機関から退院した後、治験担当者は、Day 5 ±1 に追跡調査のために被験者に電話連絡し、前回の来院以降の AE の発現有無、及び併用薬の服用の有無を確認した。

PK 測定用の血液検体は、リルザブルチニブ投与前及び投与後の事前に規定した時点で採取した。

安全性は、AE 又は SAE の発現、臨床検査（血清生化学検査、血液学的検査、血液凝固検査及び尿検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体検査により評価した。

被験者数（予定及び解析）：

予定被験者数：10 名

組入れ被験者数：10 名

安全性解析対象集団：10 名

PK 解析対象集団：10 名

診断及び選択基準：

中国人の健康な男性及び女性、年齢 18 歳以上 45 歳以下、体格指数（BMI）19 kg/m^2 以上 26 kg/m^2 以下、体重が女性では 45 kg 以上、男性では 50 kg 以上。

治験治療及び用法・用量：

組み入れられた全ての被験者に、一晩（10 時間以上）の絶食の後、Day 1 の朝にリルザブルチニブ 400 mg が単回投与された。

治験薬：リルザブルチニブ 400 mg、改変カプセル型錠剤

観察期間：

観察期間は 2 日間で、各被験者は Day 1 にリルザブルチニブ 400 mg を単回投与された。追跡調査の電話連絡は Day 5 ± 1 に実施した。

統計手法：

被験者数

正式な被験者数の計算は行わなかった。中国本土の 1 施設で、約 10 名の健康被験者を組み入れる予定であった。

評価可能な PK データを有する被験者が 8 名以上になるよう、実施計画書不遵守又は個人的な理由による脱落の場合は被験者の置換えを可能とした。

安全性及び忍容性

臨床的安全性の解析は、治験薬の初回投与から治験終了時（EOS）までの期間として定義される治験薬投与下（TE）に焦点を当てた。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合及び発現件数を要約した。臨床検査結果、バイタルサイン及び心電図の potentially clinically significant abnormalities（PCSA）を特定し、要約した。

薬物動態

標準的なノンコンパートメント法を用いて、血漿中リルザブルチニブ濃度から PK パラメータ（C_{max}、T_{max}、AUC_{last}、AUC、$t_{1/2}$ 及び CL/F を含むが、これらに限定されない）を計算した。PK パラメータは、記述統計量を用いて要約した。平均血漿中濃度－時間データはグラフで示した。

結果の要約：

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性：

全体として、中国人被験者のほとんど（10 名中 8 名、80%）が男性で、年齢は 22～40 歳であった。中国人被験者における BMI の平均値（標準偏差［SD］）は 22.35 (1.73) kg/m^2 で、平均体重（SD）は 66.510 (9.205) kg であった。

曝露：

全被験者が Day 1 にリルザブルチニブ 400 mg の単回投与を受けた。

安全性の結果：

全体として、本治験における TEAE の発現割合は低かった。治験期間中、10 名のうち 2 名（20.0%）に 4 件の TEAE が認められた。Grade 3 以上の TEAE が認められた被験者はいなかった（表 1）。

表 1 - Overview of adverse event profile: Treatment Emergent Adverse Events - Safety Analysis Set

	Rilzabrutinib 400 mg (N=10) n (%) m
Participants with any TEAE	2 (20.0%) 4
Participants with any grade>=3 TEAE	0
Participants with any treatment emergent SAE	0
Participants with any TEAE leading to death	0
Participants with any TEAE leading to permanent study discontinuation	0
Participants with any treatment emergent AESI	0

An adverse event is considered as treatment emergent if it occurred from the time of the first investigational medicinal product administration up to the end of study(included).
SAE: Serious adverse event, AESI: Adverse event of special interest
If a participant has multiple occurrences of a TEAE, the participant is presented only once in the Participant count (n) column.
Occurrences are counted each time in the mentions/Occurrence (m) column.
Percentages are calculated (the denominator used for the calculation) based on the number of participants in the Safety Analysis Set.
Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 26.0.
Program: D01T006.sas, Output Name: D01T006.rtf, Creation Date/Time: 2023-06-06/14:35

本治験で報告された基本語（PT）別の 4 件の TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、好塩基球数増加、血中アルブミン減少及び血中尿酸増加であった。これらの 4 件の AE は、2 名の被験者で 2 件ずつ報告された。全ての TEAE の重症度は Grade 1 であった。

1 名の被験者で、Day 6 の規定外来院でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の AE が報告された。本被験者のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値は 53U/L であった（基準範囲上限［ULN］は 50 U/L）。この ALT 増加に伴うアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又はアルブミンの増加は認められなかった。本被験者の追跡調査の結果は得られていない。

全体として、本治験の血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、バイタルサイン、心電図、又はその他の安全性に関連する観察において、臨床的に意義のある所見はみられなかった。

薬物動態の結果：

Day 1 から Day 2（投与後 24 時間）までの 12 時点の血液検体を採取し、定量下限（LLOQ）0.100 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）法を用いて、血漿中リルザブルチニブ濃度を定量した。

中国人の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血漿中リルザブルチニブ濃度の平均値（±SD）－時間プロファイルを、線形スケール及び片対数スケールで、それぞれ図 1 及び図 2 に示す。

リルザブルチニブの血漿中 PK パラメータの記述統計量を表 2 に要約する。

リルザブルチニブ 400 mg を単回経口投与したとき、T_{max} の中央値は投与後 1.50 時間で、$t_{1/2}$ の平均値は 3.10 時間であった。全身曝露パラメータであるリルザブルチニブの C_{max} 及び AUC の平均値は、そ

れぞれ 221 ng/mL 及び 614 h•ng/mL であり、変動は比較的大きかった（C_{max} の変動係数［CV%］は 64.6%、AUC の CV%は 63.2%）。

図 1 - Mean (±SD) rilzabrutinib plasma concentration - time profiles following a single oral administration of rilzabrutinib (400 mg) in Chinese participants - Linear scale

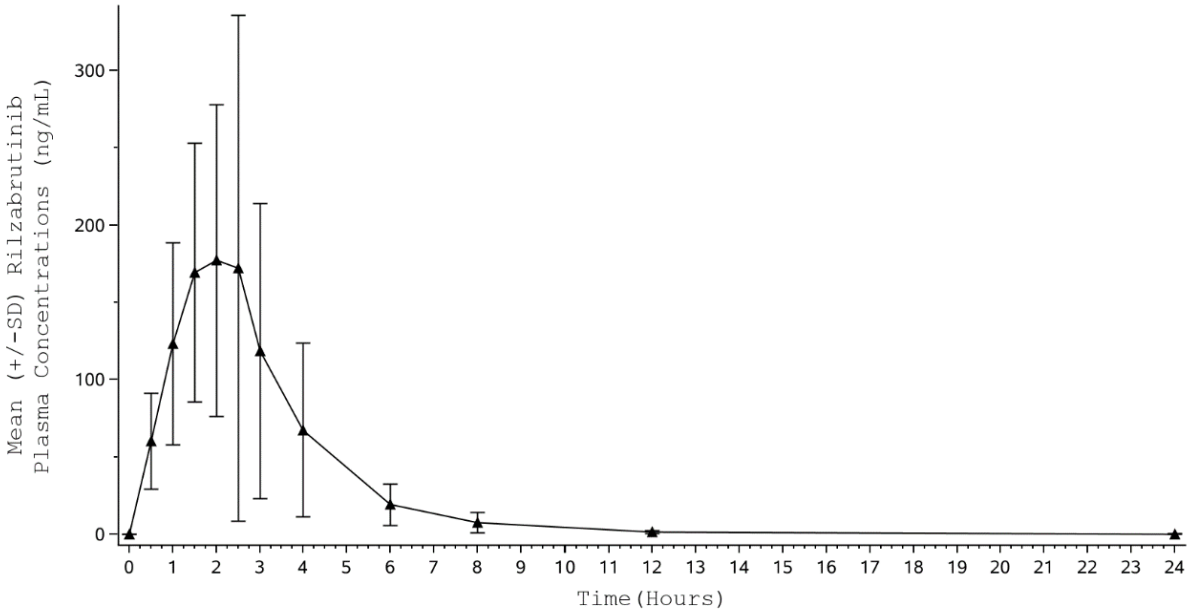
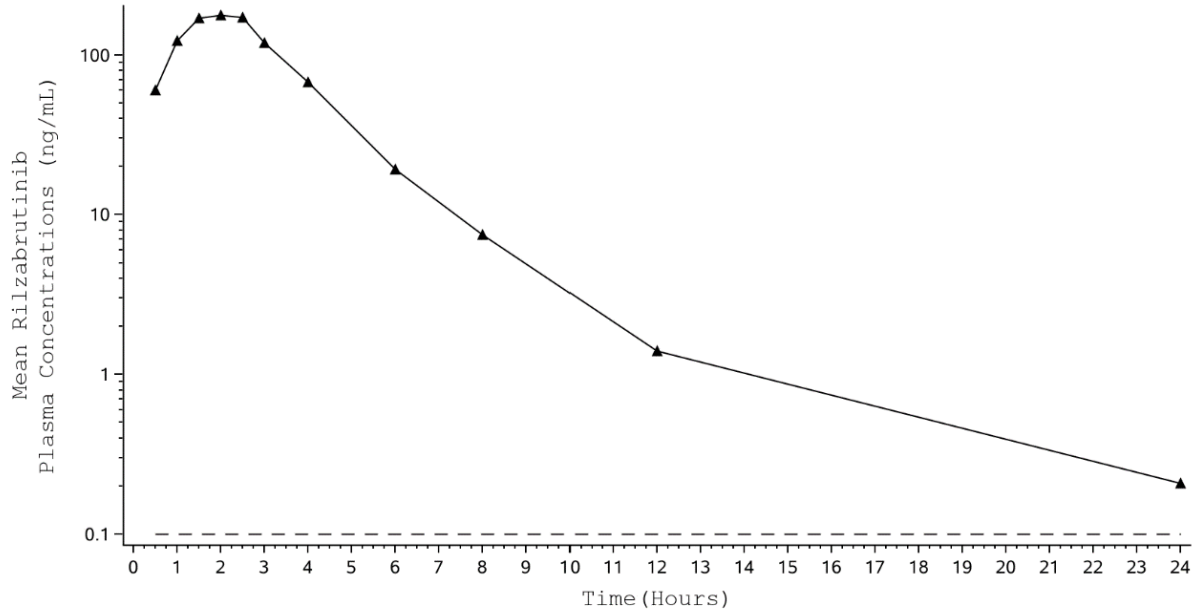


図 2 - Mean (±SD) rilzabrutinib plasma concentration - time profiles following a single oral administration of rilzabrutinib (400 mg) in Chinese participants – semi-log scale



Note: LLOQ of rilzabrutinib is 0.100 ng/mL.

表 2 - Descriptive statistics of plasma PK parameters for rilzabrutinib following a single oral administration 400 mg rilzabrutinib in healthy Chinese participants

PK Parameter	N, Mean ± SD (Geometric Mean) [CV%]
	Rilzabrutinib
C_{max} (ng/mL)	10 221±143 (192) [64.6]
T_{max} (h)[a]	10 1.50 (1.00, 3.00)
AUC_{last} (h•ng/mL)	10 613±388 (532) [63.4]
AUC (h•ng/mL)	10 614±388 (533) [63.2]
$t_{1/2}$ (h)	10 3.10±1.07 (2.92) [34.6]
CL/F (L/h)	10 836±364 (749) [43.6]

NA = Not Applicable; NC = Not Calculable; SD = Standard Deviation; CV% = Coefficient of Variation.
a Median (Minimum - Maximum)

結論：

- リルザブルチニブ 400 mg を単回経口投与したとき、T_{max} の中央値は 1.50 時間、$t_{1/2}$ の平均値は 3.10 時間であった。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。
- 重度（Grade 3 以上）の AE、SAE 及び特に注目すべき有害事象は報告されなかった。また、新たな安全性シグナルは認められなかった。
- 中国人の健康被験者において、リルザブルチニブ 400 mg の単回経口投与は、安全で忍容性も良好であった。

2.12 PRN1008-014：健康被験者を対象としたリトナビルのPRN1008の薬物動態に及ぼす影響、並びにプラセボ及びモキシフロキサシンとの比較によりPRN1008がQTc間隔に及ぼす影響を評価する2パート試験（最終報告書、海外試験／評価資料）

Module [5.3.3.4-1]

2.12.1 概要

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-014

治験の標題：

A Two-Part Study to Assess the Effects of Ritonavir on PRN1008 Pharmacokinetics, and the Effects of PRN1008 on QTc Interval Compared to Placebo and Moxifloxacin in Healthy Participants

健康被験者を対象としたリトナビルの PRN1008 の薬物動態に及ぼす影響、並びにプラセボ及びモキシフロキサシンとの比較により PRN1008 が QTc 間隔に及ぼす影響を評価する 2 パート試験

治験責任医師又は治験調整医師：治験総括報告書の付録に記載。

治験実施医療機関：本治験は、オーストラリアの 1 施設で実施した。

公表文献：治験総括報告書作成時点で該当なし。

治験期間：

パート A

最初の被験者の組入れ日：2018 年 6 月 14 日

最後の被験者の完了日：2018 年 7 月 23 日

パート B

最初の被験者の組入れ日：2018 年 7 月 26 日

最後の被験者の完了日：2018 年 12 月 17 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的：

主要目的：

- リトナビルが PRN1008 の薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する。
- 治療用量及び治療用量を超える用量の PRN1008 が心拍数（HR）で補正した Fridericia 補正 QT 間隔（QTcF）に及ぼす影響を評価する。

副次目的：

- PRN1008 単独及びリトナビル併用時の PRN1008 単回経口投与の安全性及び忍容性を評価する。
- モキシフロキサシン 400 mg 単回経口投与の補正 QC 間隔（QTc）に及ぼす影響を評価する。

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-014

評価項目：

パート A：

主要評価項目：

PK パラメータに関する評価項目：

- 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}）
- 無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）
- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）
- 見かけの最終相における消失半減期（$t_{1/2}$）

PRN1008 を単独投与又はリトナビルと併用投与したときの血漿中 PRN1008 について、上記の主要な PK パラメータを算出した。幾何平均の比及び 90%信頼区間も算出した。本治験のパート A の PK 解析結果を治験総括報告書 Appendix 16.1.9 PK Report（Part A, Final Version 1.0）に含めた。

安全性の評価項目：

- 有害事象（AE）のモニタリング及び報告
- 臨床的に意義のある 12 誘導心電図のベースラインからの変化の評価
- 臨床検査値（血液学、血液生化学及び尿検査）
- バイタルサイン測定値（血圧［BP］、HR、呼吸数［RR］及び口腔内体温）
- 身体所見

副次評価項目：なし

パート B

主要評価項目：

心電図評価に関する評価項目：

- プラセボで補正した QTcF のベースラインからの変化量（ΔΔQTcF）
- 投与中の HR への影響が大きい場合（ピーク平均ΔΔHR が 10 bpm 超）は、その他の QT 間隔の補正方法を検討する

心電図データはホルター心電図で収集し、心電図の中央検査機関である [redacted] が解析した（治験総括報告書 Appendix 16.1.9 [redacted] Cardiac Safety Report, Version 1.0）。

安全性の評価項目：

- AE のモニタリング及び報告
- ホルター心電図により評価し、心電図の中央検査機関である [redacted] が解析した臨床的に意義のあるベースラインからの変化の発現割合及び程度。12 誘導心電図は各投与期間中の安全性評価用にデータを収集した。
- 臨床検査値（血液学、血液生化学及び尿検査）
- バイタルサイン測定値（BP、HR、RR 及び口腔内体温）

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-014

- 身体所見

副次評価項目：

ホルター心電図により評価し、心電図の中央検査機関である [redacted] が解析した心電図評価及び PK に関する評価項目：

- HR、QTcF（HR への影響が大きい場合、被験者ごとに Day −1 の仰臥位レスト期間の QT/RR で補正した QTc 間隔［QTcS］及び Day −1 の 24 時間記録で利用可能な全ての QT/RR で補正した QTc 間隔［QTcI］）、PR 間隔及び QRS 間隔のベースラインからの変化量（ΔHR、ΔQTcF、ΔPR 及びΔQRS）
- プラセボで補正したΔHR（HR への影響が大きい場合、主要評価項目で選択されていない補正法の QTc）、ΔPR 及びΔQRS（ΔΔHR、ΔΔPR 及びΔΔQRS）
- QTc、HR、PR 間隔及び QRS 間隔のカテゴリ外れ値
- T 波の形態及び U 波の有無
- $AUC_{0\text{-}last}$
- $AUC_{0\text{-}\infty}$
- 治験薬の C_{max}
- T_{max}
- $t_{1/2}$

PRN1008 及びモキシフロキサシンについて血漿中 PK パラメータを算出した。

本治験のパート B の PK 解析結果を治験総括報告書 Appendix 16.1.9 PK Report（Part B, Final Version 1.0）に含めた。

治験方法：

PRN1008-014 試験は健康成人被験者を対象とした単一施設、2 パート試験であった。Day 1 投与前 29 日以内に被験者をスクリーニングした。

<u>パート A</u>

パート A は、ランダム化、非盲検、3 期間、クロスオーバー試験で、各投与期間（第 1～3 期）には 7 日間のウォッシュアウト期間があった。パート A では、被験者は 3 つの投与期間を完了することとし、各投与期間で以下の投与 1～3 から 1 つを投与するように被験者をランダム化した。

- 投与 1：空腹時に PRN1008 錠 100 mg を単回経口投与する。
- 投与 2：空腹時に PPRN1008 錠 100 mg 及びリトナビル錠 100 mg を単回経口投与し、初回投与から 12 時間後にリトナビル錠 100 mg のみ 2 回目投与する。
- 投与 3：空腹時に PPRN1008 1200 mg（300 mg 錠を 4 錠）単回経口投与する。

注：パート A の第 1 期に投与 3 の 1200 mg の PRN1008 錠を投与した 4 名中 3 名に胃腸系の AE（悪心、めまい、嘔吐及び下痢）が発現し、その後の治験責任医師（PI）との相談により残りの第 2 期及び第 3 期では投与 3（PRN1008 1200 mg 投与）を除くことが推奨された。そのため、残りの被験者 8 名は第 2 期及び第 3 期に投与 3（PRN1008 1200 mg 投与）を実施しなかった。第 1 期に PRN1008 1200 mg を投与された 4 名は残りの投与期間及び治験を完了した。

パート A では、被験者は各投与期間の Day −1 に実施医療機関に入院し、適格性を確認した。適格と

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-014

判断された被験者は一晩絶食後、第 1～3 期の Day 1 にランダム化され、投与 1、2 又は 3 の投与を受けた。投与後 24 時間まで PRN1008 の PK 解析用血液検体を採取した。被験者は Day 2 に最終の PK 検体を採取後に実施医療機関を退院した。

被験者は退院から 4 日後に実施医療機関に戻り、安全性の追跡調査を実施し、次の投与期間に移行した。

被験者は第 3 期の終了時に治験薬最終投与後 7 日（±1 日）に実施医療機関に戻り、追跡調査を完了した。

パート A の PK データを解析し、パート B の用量を選択した。心電図解析はパート B のみで実施した。

パート B

パート B は、ランダム化、盲検化、単回投与、プラセボ対照、ダブルダミー、4 期間、クロスオーバー試験で、各投与期間（第 1～4 期）には 7 日間のウォッシュアウト期間があった。投与 1～3 は盲検下で実施し、投与 4 は非盲検で実施した。パート B の PRN1008 の投与量は、パート A のデータに基づいて選択、決定された。パート A での 1200 mg の投与量は忍容性が低く、その後パート A から除外された。パート B の最初の被験者 4 名に対しては、センチネル投与アプローチが実施された。被験者（各投与につき 1 名）は投与後、48 時間の安全性評価が行われた。48 時間の安全性評価後、次の被験者 8 名（各投与につき 2 名）に投与し、再び 48 時間の安全性評価が行われた。残りの被験者への投与はランダム化スケジュールに従って実施した。

投与 1～3 では、被験者への盲検化のためリトナビルをカプセル化した。実薬とプラセボの重量を一致させるため、リトナビルのプラセボには PRN1008 プラセボ錠（300 mg）をカプセル化して使用した。

パート B では、被験者が 4 つの投与期間を完了することとし、各投与期間で投与 1～4 のいずれかの投与を受けるようにランダム化を実施した。

- 投与 1（治療用量）：PRN1008 400 mg（100 mg 錠 1 錠及び 300 mg 錠 1 錠）及びリトナビルプラセボ（カプセル化した 300 mg PRN1008 プラセボ錠）を空腹時に投与する。朝の投与から 12 時間後にリトナビルプラセボの 2 回目投与（カプセル化した 300 mg PRN1008 プラセボ錠）を実施した。
- 投与 2（超治療用量）：PRN1008 400 mg（100 mg 錠 1 錠及び 300 mg 錠 1 錠）及びカプセル化したリトナビル錠 100 mg を空腹時に投与する。パート A のデータレビュー後に超治療用量を決定した。朝の投与から 12 時間後にカプセル化したリトナビル錠 100 mg の 2 回目投与を実施した。
- 投与 3（プラセボ）：PRN1008 プラセボ（100 mg プラセボ錠 1 錠及び 300 mg プラセボ錠 1 錠）並びにリトナビルプラセボ（カプセル化した 300 mg PRN1008 プラセボ錠）を空腹時に投与する。朝の投与から 12 時間後にリトナビルプラセボの 2 回目投与（カプセル化した 300 mg PRN1008 プラセボ錠）を実施した。
- 投与 4（非盲検陽性対照）：モキシフロキサシン 400 mg（400 mg 錠）を空腹時に単回経口投与する。

心電図の中央検査機関（[redacted]）は、投与割付けについて盲検下で評価を実施した。

被験者はパート B の第 1 期の Day −2 に実施医療機関に入院した。Day −1 に適格性を確認し、被験者を投与順序にランダム化し、ホルター心電図モニターを用いてベースラインの投与前心電図データを収集した。各投与期間の Day 1 の夜間の絶食後、被験者に投与 1、2、3 又は 4 を投与し、PRN1008 の PK 解析用の血液検体を投与後 24 時間まで採取した。被験者は実施医療機関に留まり、Day 2 の最後の PK 検体採取後に退院した。退院後、被験者は 4 日後（Day 6／次の投与期間の Day −1）に実施医療

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-014

機関に戻り、安全性の追跡調査を実施し、次の投与期間（第 2～4 期）に移行した。

パート B は、確実に 28 名の被験者が 4 つの投与期間全てを完了するように約 40 名を組み入れる予定とし、4 つの投与期間全てを完了する前に予想以上の中止率となった場合は、人数を 10%まで増加することも可能とした。第 1～4 期の投与順序のいずれかに被験者をランダム化した。被験者は第 4 期の完了後、治験薬の最終投与後 7 日（± 1 日）に来院し、追跡調査を完了した。

被験者数：

パート A

予定：12 名

スクリーニング：39 名

組入れ：12 名

投与順序へのランダム化：12 名

全ての投与期間及び追跡調査完了：11 名

早期中止／中断：1 名

解析対象集団

Intent-to-treat（ITT）集団：12 名

安全性解析対象集団：12 名

PK 解析対象集団：12 名

パート B

予定：40 名（4 つの投与期間を全て完了する 28 名を確保するため）

スクリーニング：78 名

組入れ：39 名

投与順序へのランダム化：39 名*

4 つの投与期間全て及び追跡調査完了：29 名*

早期中止/中断：10 名*

* 2 名は、第 1 期の投与前に基準を満たさなかったため、ランダム化されたが治験薬を投与されなかった。理由は、1 名は静脈投与のアクセス不良のため、もう 1 名は除外基準 14 を満たさなかったためであった。残りの 8 名は投与期間を 1 つ以上完了したが、4 つの投与期間全てを完了しなかった。

解析対象集団

Intent-to-treat（ITT）集団：39 名

安全性解析対象集団：37 名

PK 解析対象集団：37 名

QT/QTc 解析対象集団：PRN1008 400 mg、PRN1008 400 mg 及びリトナビルの併用、モキシフロキサシン並びにプラセボについて、それぞれ 32 名、33 名、36 名及び 35 名

PK/QTc 解析対象集団：PRN1008 400 mg、PRN1008 400 mg 及びリトナビルの併用、モキシフロキサシン並びにプラセボについて、それぞれ 32 名、33 名、36 名及び 35 名

診断及び選択基準：

- スクリーニング時に 18～55 歳の健康な成人男性又は妊娠及び授乳していない成人女性

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-014

- 体格指数（BMI）が 18 以上 30 以下（kg/m^2）、体重が 45 kg 以上
- 妊娠可能な女性被験者は、妊娠検査が陰性であり、通常及び好ましいライフスタイルの一環として異性間性交を控えていない場合、投与期間中は 2 つの効果的な避妊方法（排卵を抑制するホルモン避妊法、子宮内避妊具、子宮内ホルモン放出システム、パートナーの精管切除、コンドーム）の使用に同意しなければならない。外科的に不妊でない限り、閉経後の女性は卵胞刺激ホルモン（FSH）検査によって閉経が確認された。
- スクリーニング時及び各投与期間の移行時（Day −1 又は Day −2）における尿薬物検査及びアルコール呼気検査が陰性
- 治験薬の初回投与 14 日前から追跡調査時までグレープフルーツ又はセビルオレンジを含む製品の摂取を控えることに同意する、又は控えていた。

全ての被験者は治験に要求される事項及び投与手順を理解し、全ての制限に従う意思があった。被験者は、治験に特有の検査や手順が実施される前に同意説明文書 同意文書を提出した。

治験治療：

治験薬：

PRN1008（100 mg 及び 300 mg 錠剤）

PRN1008 錠には、PRN1008 が 100 mg 又は 300 mg 含まれた。全ての錠剤は、[redacted]、[redacted]を含む、機能性のないフィルムコーティング錠であった。この製剤は、PRN1008 原薬の即時放出を目的として設計された。PRN1008 の推奨保管条件は 2～8℃ である。PRN1008 錠は、60 mL の白色高密度ポリエチレン（HDPE）ボトル内に包装され、1 ボトル中に 35 錠と 1 g の乾燥剤を含む。

投与経路及び用法・用量：

パート A

空腹時に PRN1008 100 mg 又は 1200 mg のいずれかを以下に示したとおり単回経口投与。

Treatment	PRN1008 Dose	Reference Therapy
Treatment 1	PRN1008 100 mg (1 x 100 mg tablet)	-
Treatment 2	PRN1008 100 mg (1 x 100 mg tablet)	2 x single 100 mg oral doses of ritonavir (second dose administered 12 hours after the first)
Treatment 3*	PRN1008 1200 mg (4 x 300 mg tablets)	-

*Treatment 3 was dropped from further dosing due to intolerance after the first 4 participants received treatment. The remaining 8 participants did not receive Treatment 3.

パート B

前日から 10 時間以上絶食後に PRN1008 400 mg を単独又はリトナビルと併用投与のいずれかを以下に示したとおり単回経口投与。

Treatment	PRN1008 Dose	Reference Therapy
Treatment 1	PRN1008 400 mg (1 x 100 mg and 1 x 300 mg tablet)	2 x single oral doses of ritonavir placebo (1 x 300 mg PRN1008 placebo tablet encapsulated) (second dose administered

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-014

		12 hours after the first)
Treatment 2	PRN1008 400 mg (1 x 100 mg and 1 x 300 mg tablet)	2 x single oral 100 mg doses of ritonavir (second dose administered 12 hours after the first)
Treatment 3	PRN1008 placebo (1 x 100 mg placebo tablet and 1 x 300 mg placebo tablet)	2 x single oral doses of ritonavir placebo (1 x 300 mg PRN1008placebo tablet encapsulated) (second dose administered 12 hours after the first)
Treatment 4	-	Single oral 400 mg moxifloxacin dose

パートB（投与1、2及び3）では、盲検下で被験者に治験薬を投与した。盲検下で被験者に投与するためにリトナビルプラセボとして、PRN1008プラセボ300 mg錠をカプセル化して使用した。投与4は非盲検で実施した。PRN1008又はプラセボを240 mLの非炭酸水で経口投与した。投与前後1時間の飲水を制限した。朝の投与では、投与後4時間まで食事を制限した（夕方のリトナビル投与では適用せず）。被験者は投与後少なくとも2時間は直立姿勢を保った。

投与期間：

パートA

最長50日間（±1日、スクリーニング開始から治験終了まで）

パートB

最長57日間（±1日、スクリーニング開始から治験終了まで）

治験薬以外の薬剤：

PRN1008 **プラセボ**（100 mg **錠及び** 300 mg **錠**）

PRN1008プラセボ錠は、[redacted]を含み、機能性のないフィルムコーティング錠であった。PRN1008プラセボ錠は、60 mLのHDPEボトル内に包装され、1ボトル中に35錠と1 gの乾燥剤を含む。

リトナビル

本治験では、リトナビル（ノービア）100 mgを使用した。リトナビル（ノービア）は市販薬を購入し、治験実施医療機関により提供された。

リトナビル錠には、リトナビル100 mg、コポビドン、ソルビタンラウレート、リン酸水素カルシウム（無水）、シリカ（無水コロイド状）及びフマル酸ステアリルナトリウムが含まれた。

リトナビル100 mg錠は、ヒプロメロース、二酸化チタン（E171）、マクロゴール、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、シリカ（無水コロイド状）及びポリソルベート80によるフィルムコーティング錠であった。

ノービア錠は、ポリプロピレンキャップ付きのHDPEボトルで供給された。この製品には特別な保管条件はない。

リトナビルプラセボ

リトナビルプラセボとしてカプセル化した300 mg PRN1008プラセボ錠を使用した。

モキシフロキサシン

本治験では、モキシフロキサシン（アベロックス）400 mgを使用した。モキシフロキサシン（アベロックス）は市販薬を購入し、治験実施医療機関により提供された。

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-014

モキシフロキサシン錠には、モキシフロキサシン 400 mg、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、乳糖一水和物及びステアリン酸マグネシウムが含まれた。

モキシフロキサシン 400 mg 錠は凸形で、ヒプロメロース、マクロゴール 4000、酸化鉄（E172）及び二酸化チタン（E171）による赤色フィルムコーティング錠である。

アベロックス錠は、無色又は白色不透明のポリプロピレン／アルミニウムブリスターを含むカートンで供給された。本剤は 25°C 以下で保管する。

評価基準：

安全性：

PRN1008 の安全性及び忍容性は、以下に特定する評価項目により確認した。
バイタルサイン（収縮期及び拡張期 BP、脈拍数、体温及び RR）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固検査、血清学的検査及び尿検査）、12 誘導心電図、身体所見及び AE の評価。

B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）、C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体、並びにヒト免疫不全ウイルス（HIV）-1 及び HIV-2 抗体の血清学的検査はスクリーニング時に実施された。

妊娠検査は、スクリーニング時、各投与期間の Day −1 及び追跡調査時に妊娠可能な女性に対して実施した。閉経後の状態はスクリーニング時の卵胞刺激ホルモン濃度検査で確認した。薬物及びアルコール検査は、スクリーニング時及び各投与期間の Day −1 に実施した。

バイタルサインは、スクリーニング時、各投与期間の入院時（Day −1 又は Day −2）、各投与期間の投与後 2 時間（Day 1）、Day 2 及び追跡調査時に測定した。バイタルサインは、少なくとも 10 分仰臥位での安静後に測定した。

血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査用の血液及び／又は尿検体は、スクリーニング時、各投与期間の入院後（Day −1 又は Day −2）、Day 2 の投与後及び追跡調査時に採取した。

全身の身体所見（一般的外観、皮膚、目、耳、鼻、喉、心臓、腹部、神経系、リンパ節、脊椎及び四肢［骨格］）はスクリーニング時及び追跡調査時に確認した。被験者の報告により必要とされた場合、症状に基づく胸部／乳房検査が実施された。簡略化した身体所見（一般的外観、腹部及び心肺検査）は各投与期間の入院時（Day −1 又は Day −2）に確認した。

身体所見、バイタルサイン及び臨床検査の結果を記録した。基準範囲外の臨床検査値は、臨床的意義に関する治験責任医師のコメントもともに記録した。

パート A では、スクリーニング時に心電図を 1 回記録し、入院時（Day −1）、投与前（Day 1）、各投与期間の投与後 2、4 及び 8 時間、並びに追跡調査時に心電図を 3 回記録した。

パート B では、スクリーニング時に心電図を 1 回記録した。「安全性評価用の心電図」は入院後（投与期 1 の Day −2 及び投与 2〜4 の Day −1）、投与前（Day 1）、各投与期間の投与後 2、4 及び 8 時間、並びに追跡調査時に 1 回記録した。心電図測定は、少なくとも 10 分仰臥位での安静後に実施した。

安全性評価用の心電図は、記録期間の前又は期間中に記録され、ホルター心電図による記録の開始前に安全性評価用の電極を装着することが必要とされた。

パート B では、心電図による心臓力学的評価は心電図の中央検査機関（[redacted]）が連続 12 誘導心電図記録（ホルター心電図）により実施した。連続ホルター心電図は各投与期間の Day 1 に第 1 期の Day −1 と同時刻に実施した。

心電図は、治験薬投与に関連する時間に記録した：投与前−1.0、−0.75 及び−0.5 時間及び投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、7、8、10、12、13、14、16 及び 24 時間。心電図記録時には、被験者は予定時刻の少なくとも 10 分前及び 5 分後まで仰臥位で安静にすることとした。

心臓力学的評価の結果は、心電図の中央検査機関である [redacted] が分析した。パート B は 4 期クロスオー

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-014

バーデザインで、健康な被験者に対し PRN1008 400 mg、PRN1008 400 mg とリトナビルの併用、プラセボ及びモキシフロキサシン（陽性対照）投与を別々にランダム化して投与した（治験総括報告書 Appendix16.1.9 [redacted] Cardiac Safety Report, Version 1.0）。

各投与により発現した AE は、同意取得時から投与後の追跡調査終了時まで記録された。各 AE の情報には、発現期間（開始及び終了時間並びに日付）、重症度、AE に対する措置、転帰及び因果関係を含めた。

薬物動態：

パート A では、血漿中 PRN1008 の PK を決定するため、投与前 15 分以内、投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12 及び 24 時間に血液検体（各約 4 mL）を採取した。

パート B では、血漿中 PRN1008 及びモキシフロキサシンの PK を決定するため、投与前 15 分以内、投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、7、8、10、12 及び 24 時間に血液検体（各約 4 mL）を採取した。

血漿検体は、バリデートされた分析法を使用して分析した。代謝物及び／又は異性体の探索的評価はこの報告書に含めていない。

統計手法：

統計解析計画書（SAP）に従い統計解析を実施した。治験実施計画書の要求事項及び SAP の定義に従って本治験で収集したデータの一覧表を作成した。パート B では、心電図による心臓力学的評価及び解析のための解析計画書を [redacted] が別途作成した。

AE の発現及び消失の日付及び時刻を除き、欠測データは補完しなかった。

治験完了前に中止した被験者については、中止理由や投与した期間によらず、中止時までのデータを解析した。

パート A の解析対象集団の定義を以下に示す。

ITT 集団

ITT 集団には、治験薬投与有無にかかわらず全てのランダム化された被験者が含まれた。これらの被験者は実際に受けた投与によらず、割り付けられた投与順序に従って解析された。全体的に、全ての一覧表は本集団を使用して作成した。

安全性解析対象集団

安全性解析対象集団には、投与量にかかわらず治験薬を投与された全ての被験者が含まれた。安全性解析対象集団は、全体の症例構成図、人口統計、前治療薬、併用薬及び安全性データの要約に使用した。

PK 解析対象集団

PK 解析対象集団には、PRN1008 を 1 回投与され、PK 解析が可能となる評価可能な血漿中濃度データが少なくとも 1 件収集された全ての被験者が含まれた。

パート B の解析対象集団の定義を以下に示す。

ITT 集団

ITT 集団には、治験薬投与有無にかかわらず全てのランダム化された被験者が含まれた。これらの被験者は実際に受けた投与によらず、割り付けられた投与順序に従って解析された。全体的に、全ての一覧表は本集団を使用して作成した。

安全性解析対象集団

安全性解析対象集団には、投与量にかかわらず治験薬を投与された全ての被験者が含まれた。安全性

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-014

解析対象集団は、全体の症例構成図、人口統計、前治療薬、併用薬及び安全性データの要約に使用した。

PK 解析対象集団

PK 解析対象集団には、PRN1008 又はモキシフロキサシンを 1 回投与され、PK 解析が可能となる評価可能な血漿中濃度データが少なくとも 1 件収集された全ての被験者が含まれた。

QT/QTc 解析対象集団

パート B での QT/QTc 解析対象集団には、パート B の安全性解析対象集団のうち、ベースラインの測定値及び治験薬の投与後少なくとも 1 時点で有効な QTcF のベースラインからの変化値（ΔQTcF）を有する全ての被験者が含まれた。

PK/QTc 解析対象集団

パート B での PK/QTc 解析対象集団には、パート B の PK 及び QT/QTc 解析対象集団の両方に含まれ、同じ時点で少なくとも 1 組の投与後の PK 及び QTcF データを有する全ての被験者が含まれた。PK/QTc 解析対象集団は、PRN1008 及びモキシフロキサシンそれぞれについて定義した。

安全性

安全性（パート A 及びパート B）

安全性解析対象集団の全ての被験者について安全性データを示した。

AE は、国際医薬用語集（MedDRA）Version 21.0 を使用してコーディングした。被験者ごとの AE 一覧表には、報告用語、基本語（PT）、器官別大分類（SOC）、AE に対する治療、重症度及び治験薬との因果関係を含めた。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）を発現した被験者数及び個々の TEAE の件数は、投与、SOC 及び PT ごとに要約した。重症度及び治験薬との因果関係別でも TEAE を要約した。

臨床検査の評価では、各被験者について国際単位系（SI 単位）を使用して一覧表を作成し、割り付けられた投与順序及び治験実施計画書で規定した時点ごとに要約し、同様に割り付けられた投与順序及び治験実施計画書で規定した各時点におけるベースラインからの変化量の要約も示した。

ベースラインからのシフトも、割り付けられた投与順序及び治験実施計画書で規定した時点ごとに示した。

前治療薬及び併用薬の被験者ごとの一覧表を作成し、World Health Organization Drug Dictionary（WHO-DD）Version MAR-2018 を使用してコーディングした。前治療薬は、投与順序ごとに解剖治療化学（ATC）分類レベル 2 及び一般名で要約した。一方、併用薬は、投与ごとに ATC レベル 2 及び一般名で要約した。

身体所見の結果及び病歴について、被験者ごとの一覧表を作成した。

パート A：

バイタルサイン及び心電図パラメータの被験者ごとの一覧表を作成し、投与及び治験実施計画書で規定した時点ごとに要約した。パート A では、治験実施計画書で規定した各時点でのベースラインからの変化量も要約した。心電図パラメータ及びそのベースラインからの変化量を割り付けられた投与順序ごとに要約した。心電図の臨床評価のシフトを投与ごと及び割り付けられた投与順序ごとに示した。

パート B：

バイタルサイン評価及び心電図パラメータについて、被験者ごとの一覧表を作成し、投与及び治験実施計画書で規定した時点ごとに要約した。

心電図評価（パート B のみ）：

[redacted]による主要な心臓力学的解析は、臨床的に関連する PRN1008 血漿中濃度における PRN1008 とプ

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-014

ラセボで補正したベースラインからの QTcF の変化量（ΔΔQTcF）（10 ミリ秒を超える効果を除く）の関係についての曝露反応モデリングに基づいて実施した。PRN1008 投与中に顕著な心拍数への影響（ピーク平均 ΔΔHR が 10 bpm を超える）が観察された場合、被験者ごとの QT 補正方法を作成するため、広範囲の HR にわたる薬物非投与 QT/RR データを収集することとした。Day −1 の仰臥位安静期間中の QT/RR ペア（QTcS）及び 24 時間記録中の全ての評価可能な QT/RR ペア（QTcI）から QTc を算出した。

これらのデータは、QTcS 及び QTcI を導出できるように RR 間隔（HR）及び QT データを取得するために使用された。

PRN1008 及びプラセボについて、傾きの平均二乗偏差の和が最も 0 に近い補正方法が、最も適切な HR 補正方法と見なされ、主要な結果の評価に使用された。

分析感度は、ΔΔQTcF への影響の曝露反応解析によって評価した。分析感度は、曝露反応関係の傾きが両側検定において有意水準 10%で統計学的に有意とされ、予測される QT 効果（すなわち、両側 90%信頼区間の下限）がモキシフロキサシン 400 mg で観察された幾何平均 C_{max} で 5 ミリ秒を超える場合、基準を満たすと判断された。

さらに、PRN1008 の ΔΔQTcF への影響は、Intersection Union Test を使用して各投与後の時点（時点ごとの解析）で評価された。

HR、PR、QRS、QTcF、T 波形態及び U 波の有無の変化について、外れ値のカテゴリ解析を実施した。

薬物動態

薬物動態データは、PK 解析対象集団の全ての被験者について示した。

血漿中濃度及び算出された PK パラメータについて、PRN1008（パート A 及びパート B）及びモキシフロキサシン（パート B のみ）の一覧表を作成した。個別及び平均の濃度－時間データは、線形及び片対数スケールでプロットした。PK パラメータ（主要及び副次）の要約統計量は、各投与について、平均、幾何平均、標準偏差（SD）、変動係数（CV）、中央値及び範囲等を適宜示した。血漿 PK パラメータは、標準的なノンコンパートメント解析法を使用して推定した。主要 PK パラメータは、C_{max}、T_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び $t_{1/2}$ であった。他の PK パラメータは必要に応じて決定した。

リトナビルの有無による PRN1008 の曝露量を比較するため、AUC 及び C_{max} の幾何平均比及びその 90%信頼限界を算出した。対数変換した主要 PK パラメータついて、分散分析（ANOVA）を実施した。

要約：

薬物動態の結果：

<u>パート A</u>

本治験のパート A 終了後、以下の PK の結論が得られた。

- 治療用量の PRN1008 100 mg 経口投与では、投与後約 1 時間で C_{max} に達した。$t_{1/2}$ の中央値は短く、約 1.6 時間と推定された。
- 超治療用量の PRN1008 1200 mg 投与では、PRN1008 の T_{max} の中央値は約 3 時間、$t_{1/2}$ の中央値は約 3.2 時間と推定された。これらの結果は非常に変動が大きいが、この用量レベルで以前に得られた結果と一致していると考えられる。
- 低用量の PRN1008 100 mg と強いシトクロム P450（CYP）3A4 及び／又は P-糖タンパク質（P-gp）阻害剤であるリトナビルの併用投与では、PRN1008 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$はそれぞれ約 7.5 倍及び 17.7 倍に増加し、PRN1008 が CYP3A4 及び／又は P-gp の基質であることが確認された。

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-014

パート B

本治験のパート B 終了後、以下の PK の結論が得られた。

- 治療用量の PRN1008 400 mg 経口投与では、投与後約 2.1 時間で C_{max} に達した。$t_{1/2}$ の中央値は短く約 3.1 時間と推定された。
- PRN1008 400 mg と強い CYP3A4 及び／又は P-gp 阻害剤であるリトナビルの併用投与では、PRN1008 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ約 5.2 倍及び 8.3 倍に増加し、PRN1008 が CYP3A4 及び／又は P-gp の基質であることが確認された。リトナビルと PRN1008 400 mg の併用投与時の血漿中 PRN1008 濃度は、臨床で患者に対する PRN1008 曝露の最悪時の想定（すなわち PRN1008 400 mg を超える治療域以上の曝露レベル）を代表するものであると予想される。
- 空腹時のモキシフロキサシン 400 mg の経口投与では、約 2.08 時間で T_{max} に達した。消失は二相性が見られ、$t_{1/2}$ の中央値は約 10 時間であった。

安全性の結果：

パート A

本治験のパートの完了後、健康な男女の被験者に PRN1008 100 mg を単独又はリトナビル 100 mg（初回投与後 12 時間に 2 回目投与）と併用で空腹時に単回経口投与したとき、いずれの投与でも、PRN1008 は安全で、忍容性が良好であることが示された。第 1 期で PRN1008 1200 mg の錠剤製剤を投与された被験者 4 名中 3 名が、悪心、浮動性めまい、嘔吐及び下痢の消化器系の AE を発現し、治験責任医師との相談の結果、PRN1008 1200 mg は第 2 期及び第 3 期の残りの投与から除外することが推奨された。消化器系（GI）での忍容性不良は、以前の試験（PRN1008-001）での液剤の PRN1008 1200 mg の報告と一致していた。悪心及び嘔吐が心拍数の解釈に影響を与える可能性があると判断された。したがって、パート B で PRN1008 の QT に及ぼす影響を評価するための超治療用量としての 1200 mg は実行不可能であると判断された。1200 mg で観察された GI での忍容性不良に加えて、治験後の PRN1008 の PK 評価により、400 mg と 1200 mg の間の曝露の増加が用量比例性を下回ることが示されたため、1200 mg はパート B での心臓力学的評価に十分な超治療用量の曝露を得るためには不十分であると考えられた。

これらの結論は、組み入れられた 12 名全ての被験者から得られた以下の所見に基づくものであった。

- 本治験のパート A では、重篤な有害事象（SAE）、生命を脅かす TEAE、又は死亡に至る TEAE は報告されなかった。
- パート A では、治験薬の投与中断又は投与中止に至った TEAE はなく、本治験を中止した被験者もいなかった。第 1 期で PRN1008 1200 mg を投与された被験者 4 名は、残りの投与期間及び治験を完了した。
- 投与 1～3 の全ての投与において、66.7%の被験者が少なくとも 1 件の TEAE を報告した。投与別では、投与 3（PRN1008 1200 mg）後の割合が 75.0%で最も高く、次いで投与 2（PRN1008 100 mg 及びリトナビル 100 mg）が 45.5%、投与 1（PRN1008 100 mg）が 16.7%であった。
- TEAE の大部分は因果関係に関わらず軽度で、重度の TEAE は報告されなかった。第 1 期で PRN1008 1200 mg 投与の被験者 1 名では、中等度の悪心、嘔吐が発現したが、静脈内（IV）輸液により 6 時間以内に消失した。
- 第 1 期で PRN1008 1200 mg を投与した被験者 4 名中 3 名で報告された AE は、以前の試験（PRN1008-001）での液剤の PRN1008 1200 mg で報告された事象と一致しており、観察された GI での忍容性不良は、その後の第 2 期及び第 3 期での投与から PRN1008 1200 mg を除外するのに十分なものであり、パート B の目的を達成するための超治療用量として PRN1008 1200 mg

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-014

は投与されなかった。TEAE について、割り付けられた投与又は投与順序に関わらず、その他の注目すべき傾向は認められなかった。

- PRN1008 との因果関係が否定できないと判断された TEAE の大部分は、投与 3（PRN1008 1200 mg）の投与後に発現し、被験者 3 名（75.0%）に 5 件発現し、投与 2（PRN1008 100 mg 及びリトナビル 100 mg）の投与後では被験者 1 名（9.1%）に 1 件発現した。投与 1（PRN1008 100 mg）では PRN1008 と因果関係の否定できない TEAE は報告されなかった。
- PRN1008 との因果関係が否定できない TEAE の大部分は軽度で、PRN1008 との因果関係が否定できない重度の TEAE はなかった。投与 3（PRN1008 1200 mg）の投与後のみ、PRN1008 との因果関係が否定できない中等度の TEAE が被験者 1 名（25.0%）に 3 件認められた。
- 臨床的に重要な及び／又は治験薬との因果関係が否定できないバイタルサイン、心電図パラメータ、又は臨床検査値の変化はなかった。

パート B

プラセボ及びモキシフロキサシンと比較して、PRN1008 は胃腸障害の SOC で忍容性が低く、PRN1008 400 mg 及び PRN1008 400 mg とリトナビルの併用時の下痢及び悪心の発現割合はプラセボ及びモキシフロキサシンよりも高かった。

本治験のパート B の完了後、健康な男女の被験者に PRN1008 400 mg を単独又はリトナビル 100 mg（初回投与後 12 時間に 2 回目投与）と併用で空腹時に単回経口投与したとき、PRN1008 は安全で、忍容性が良好であることが示された。これらの結論は、全ての投与被験者 37 名から得られた以下の所見に基づくものであった。

- 本治験のパート B では、SAE、生命を脅かす TEAE、又は死亡に至る TEAE は報告されなかった。
- 治験薬の投与中断に至った TEAE（PT：歯痛）及び治験薬の投与中止に至った TEAE（PT：上気道感染）が各 1 名に 1 件認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係が否定された。いずれの被験者もその後の再入院時に治験責任医師によって除外基準違反とされ治験を中止した。
- 投与 1～4 の全ての投与において、TEAE の発現割合は、投与 1（PRN1008 400 mg）及び投与 2（PRN1008 400 mg + リトナビル）の投与後で最も高く、それぞれ 59.4%及び 55.9%であった。TEAE の発現割合は、投与 4（モキシフロキサシン 400 mg）の投与後で低く、プラセボ投与後で最も低かった（それぞれ 38.9%及び 17.1%）。
- TEAE の大部分は因果関係に関わらず軽度で、重度の TEAE は報告されなかった。
- 全体として、2 名以上の被験者に発現した TEAE のプロファイルより、PRN1008（400 mg 単独又はリトナビル併用）の胃腸障害の SOC での忍容性がモキシフロキサシン及びプラセボよりも低いことが示唆された。
- 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、PRN1008 を投与された被験者で最も高く（PRN1008 400 mg 及び PRN1008 400 mg + リトナビルでそれぞれ 43.8%及び 44.1%）、プラセボ（11.4%）及びモキシフロキサシン（8.3%）と比較して高かった。
- 臨床的に重要な及び／又は治験薬との因果関係が否定できないバイタルサイン、心電図パラメータ、又は臨床検査値の変化はなかった。

本治験のパート B の完了後、以下の心臓力学的評価の結論が得られた。

- プラセボで補正した HR のベースラインからの変化の平均値（ΔΔHR）は、全ての投与において投与後の全時点で−1.9～2.2 bpm の範囲で変動し、PRN1008 は本治験の用量において心拍数

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-014

に影響を与えなかったことを示した。

- PRN1008 は本治験の用量において心臓伝導（すなわち PR 及び QRS 間隔）に臨床的に重要な影響を与えなかった。
- 平均ΔQTcF は、PRN1008 及びプラセボ投与では、投与後 16 時間を除く全時点で負の値であり、その傾向は投与後 3 時間までは PRN1008 投与の方がより顕著に認められた。
- モキシフロキサシン投与では、平均ΔQTcF の顕著な増加が認められた。
- プラセボで補正した平均ΔQTcF（ΔΔQTcF）は、PRN1008 投与後はほぼ負の値であり、ΔΔQTcF の最大の負の値は PRN1008 400 mg 及びリトナビル投与後 2 時間の−10.2 ミリ秒であった。

要約すると、PRN1008 は本治験の用量において評価した心電図パラメータに臨床的に重要な影響を与えなかった。

結論：

結論として、本治験の結果より、健康な成人被験者に PRN1008 100 mg 及び 400 mg を単回経口投与したとき、リトナビルの有無にかかわらず、PRN1008 は安全で、忍容性が良好であることが示された。PRN1008 1200 mg の超治療用量では消化器系の忍容性不良が認められた。PRN1008 は速やかに吸収され、用量の増加に伴い血漿中濃度及び曝露が増加した。リトナビルとの併用により、PRN1008 が CYP3A4 及び／又は P-gp の基質であることが確認された。心臓力学的評価及び分析のデータより、PRN1008 が本治験の用量で本治験の心電図パラメータに臨床的に重要な影響を与えなかったことが示された。健康被験者を対象とした本治験のデータは、PRN1008 の安全性評価を支持し、将来の臨床試験のデザインに役立つものである。

2.12.2 有害事象

全ての AE 及び治験薬との因果関係が否定できない AE を Module 5.3.5.4 [M2.7.6 Appendix]に示す。

2.12.3 個別症例の詳細

該当なし

2.13 PRN1008-024：健康男性及び女性被験者を対象としたキニジン及びリファンピシンがリルザブルチニブ（PRN1008）単回投与時の薬物動態及び安全性に及ぼす影響を評価する非盲検、第 1 相、2 パート、薬物相互作用試験（最終報告書、海外試験／参考資料）

Module [5.3.3.4-2]

2.13.1 概要

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-024（INT17090）

治験の標題：

An Open-Label, Phase I, Two-Part Drug-Drug Interaction Study to Evaluate the Effects of Quinidine and Rifampin on the Single-Dose Pharmacokinetics and Safety of Rilzabrutinib (PRN1008) in Healthy Male and Female Volunteers

健康男性及び女性被験者を対象としたキニジン及びリファンピシンがリルザブルチニブ（PRN1008）単回投与時の薬物動態及び安全性に及ぼす影響を評価する非盲検、第 1 相、2 パート、薬物相互作用試験

治験責任医師又は治験調整医師：治験総括報告書の付録に記載。

治験実施医療機関：本治験は、米国の 1 施設で実施した。

公表文献：治験総括報告書作成時点で該当なし。

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：2020 年 12 月 18 日

最後の被験者の完了日：2021 年 2 月 15 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的：

主要目的

- キニジンの併用投与がリルザブルチニブの薬物動態に及ぼす影響を評価する（パート A）。
- リファンピシンの併用投与がリルザブルチニブの薬物動態に及ぼす影響を評価する（パート B）。

副次目的

- リルザブルチニブを単剤又はキニジン若しくはリファンピシンとの併用で単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- リルザブルチニブの存在下及び非存在下でのキニジンの PK を明らかにする（パート A）。

治験方法：

本治験は、強いシトクロム P450 3A（CYP3A）の誘導剤であるリファンピシンと P-糖タンパク質（P-gp）排出ポンプの阻害剤であるキニジンが、リルザブルチニブの薬物動態（PK）及び安全性に及ぼす影響を評価するための、単一施設、2 パートの試験であった。

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、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。両パートは、健康被験者を対象とした、非盲検、固定順序、2 期 2 群の試験であった。スクリーニング期間は、Day −28～−1 であった。組入れ

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-024（INT17090）

の適格性は、Day 1 の投与前に確認した。適格と判断され治験に組み入れられた全ての被験者は、Day −1 から第 2 期の最終評価が完了するまで実施医療機関に入院した。両パートで全ての被験者が、2 つの期間を完了した。

リルザブルチニブは、パート A では第 1 期の Day 1 及び第 2 期の Day 10 に、パート B では第 1 期の Day 1 及び第 2 期の Day16 に投与した。キニジン又はリファンピシンとの併用の有無にかかわらず、一晩（10 時間）の絶食後に投与した。第 1 期と第 2 期の間には 4 日間（Day 3～6）の休薬期間を設けた。

キニジンは第 2 期の Day 7～11 に 8 時間おきに、リファンピシンは第 2 期の Day 7～17 に 1 日 1 回、食事の 1 時間前又は 2 時間後に投与した。投与した。リルザブルチニブが投与された日には、1 回目のキニジン及びリファンピシンは一晩絶食後に投与した。パート A に参加した被験者は、パート B には参加できないこととした。

被験者数：

予定：パート A では 16 名、パート B では 16 名

ランダム化：パート A では 16 名、パート B では 16 名

投与：パート A では 16 名、パート B では 16 名

評価：

有効性／薬力学：該当なし

安全性／薬物動態：
パート A

安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団には、第 1 期のリルザブルチニブ単独投与で 16 名、第 2 期のキニジン単独投与で 16 名、及び第 2 期のリルザブルチニブとキニジン併用投与で 9 名の被験者が含まれた。

パート B：

安全性解析対象集団には、第 1 期のリルザブルチニブ単独投与で 16 名、第 2 期のリファンピシン単独投与で 16 名、及び第 2 期のリルザブルチニブとリファンピシン併用投与で 16 名の被験者が含まれた。PK 解析対象集団には、第 1 期のリルザブルチニブ単独投与で 16 名、第 2 期のリファンピシン単独投与で 0 名、及び第 2 期のリルザブルチニブとリファンピシン併用投与で 16 名の被験者が含まれた。

診断及び選択基準：

1. 同意書に署名する時点で 18～65 歳の非喫煙者、ベイプ・タバコ非使用者で健康な男性及び妊娠又は授乳中でない女性。
2. 体格指数（BMI）が 18.0～35.0 kg/m^2 の範囲であること。

治験治療：

治験薬：リルザブルチニブ 400 mg

剤形：錠剤

投与経路：経口投与

用法・用量：400 mg 単回投与

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-024（INT17090）

治験薬以外の薬剤：

パート A：キニジン

剤形：錠剤

投与経路：経口投与

用法・用量：300 mg を 8 時間ごとに 5 日間投与

パート B：リファンピシン

剤形：カプセル

投与経路：経口投与

用法・用量：600 mg、1 日 1 回を 11 日間投与

投与期間：上記のとおり。

観察期間：治験期間は、スクリーニング期間を含め約 50 日

評価基準：

有効性／薬力学：該当なし。

安全性：被験者が報告した又は治験責任医師が記録した有害事象。標準の血液学的検査及び血液生化学検査。

薬物動態：

パート A

併用薬（キニジン）あり及びなしでのリルザブルチニブの血漿薬物動態パラメータ（最高血漿中濃度［C_{max}］、最高血漿中濃度到達時間［T_{max}］、投与開始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［$AUC_{0\text{-}last}$］、無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積［$AUC_{0\text{-}inf}$］、見かけの全身クリアランス［CL/F］、最終相における見かけの分布容積［Vz/F］及び消失半減期［$t_{1/2}$］）。C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均比及び 90%信頼区間（CI）を算出した（パート A）。

パート B

併用薬（リファンピシン）あり及びなしでのリルザブルチニブの血漿薬物動態パラメータ（C_{max}、T_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、CL/F、V_Z/F 及び $t_{1/2}$）。C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均比及び 90% CI を算出した（パート B）。

薬物動態用検体の採取時間及び生物学的分析法：

分析対象	マトリックス	LLOQ	分析方法
リルザブルチニブ（PRN1008）	血漿	0.100 ng/mL	HPLC-MS/MS
SCN	血漿	1000 ng/mL	
PRN834	血漿	0.100 ng/mL	
キニジン	血漿	100 ng/mL	

LLOQ = 定量下限、HPLC-MS/MS = 高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-024（INT17090）

統計手法：

血漿中リルザブルチニブ濃度から、標準的なノンコンパートメント法を用いて PK パラメータ（C_{max}、T_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、CL/F、Vz/F 及び $t_{1/2}$）を算出した。その他の PK パラメータは必要に応じて算出した。血漿中濃度及び算出された PK パラメータは、投与薬剤及び時点ごとに一覧にし、記述的に要約した。個別及び平均の血漿中濃度－時間データはグラフで示した。

リルザブルチニブについては、2 つの個別の解析を実施した。パート A では、キニジンの併用投与が血漿中リルザブルチニブ濃度に及ぼす影響を評価するため、対数スケールでの平均値（LS Mean）の差の点推定値（キニジン及びリルザブルチニブ［test］－リルザブルチニブ単独［reference］）及びその 90% CI を算出した。パート B では、リファンピシンの併用投与が血漿中リルザブルチニブ濃度に及ぼす影響を評価するため、対数スケールでの平均の差の点推定値（リファンピシン及びリルザブルチニブ［test］－リルザブルチニブ単独［reference］）及びその 90% CI を算出した。

各主要 PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max}）について、test と reference の比較のための調整幾何平均比（GMR）の点推定値は、推定最小二乗平均の差を累乗して算出した。同様に、推定平均差の 90% CI を逆対数変換し、元のスケールでの結果を得た（すなわち、GMR の 90% CI を算出した)。

要約：

集団の特性：

パート A

パート A には、合計 16 名の健康被験者が組み入れられた。このうち 8 名が治験を完了し、8 名が AE（QTc 延長）のため早期に治験を中止した。被験者の多くは女性（56.3%）、白人（87.5%）、ヒスパニック又はラテン系（81.3%）であった。平均年齢は 46.3 歳、（範囲：21～64 歳）であった。平均 BMI は 26.87 kg/m^2 であった。

パート B

パート B には、合計 16 名の健康被験者が組み入れられた。16 名全員が治験を完了した。被験者の多くは女性（81.3%）、白人（93.8%）、ヒスパニック又はラテン系（100.0%）であった。平均年齢は 51.4 歳（範囲：27～65 歳）であった。平均 BMI は 29.13 kg/m^2 であった。

安全性の結果：

パート A

全体として、16 名中 11 名（68.8%）で合計 20 件の治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）が報告された。最も多く報告された TEAE は、器官別大分類（SOC）別の「臨床検査」、「胃腸障害」及び「心臓障害」に分類されるもので、心電図 QT 延長（16 名中 8 名、50.0%）、下痢（16 名中 4 名、25.0%）及び動悸（16 名中 4 名、25.0%）が含まれていた。いずれも軽度（Grade 1）及び非重篤であり、回復したと報告された。合計 8 名で治験の中止に至った TEAE（心電図所見で QTc 延長）が報告され、そのうち 7 名はキニジン単体投与期で中止し、1 名はリルザブルチニブとキニジンの併用投与期で中止した。心電図 QT 延長の TEAE は、いずれも軽度（Grade 1）及び非重篤で、後遺症なく回復したと報告されたが、全てキニジンとの因果関係が否定できないと判断された（リルザブルチニブとの因果関係が否定できないと報告された TEAE はなかった）。

パート B

全体として、16 名中 9 名（56.3%）で合計 11 件の TEAE が報告された。最も多く報告された TEAE は、SOC 別の「腎および尿路障害」及び「胃腸障害」に分類されるもので、着色尿（16 名中 6 名、37.5%）及び下痢（16 名中 3 名、18.8%）が含まれていた。いずれも軽度（Grade 1）及び非重篤で、回復したと報告された。治験薬の投与中止又は治験の中止に至った TEAE は報告されなかった。死亡又は重篤な有害事象（SAE）は報告されなかった。

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-024（INT17090）

薬物動態の結果：

Part A: Summary of Plasma Rilzabrutinib Relative Bioavailability (PK Analysis Set)

Parameter	n	Geometric LSMean[a]	Ratio [(Rilzabrutinib + Quinidine)/ Rilzabrutinib Only]	
			Geometric LSMean Ratio[a]	90% CI[a]
C_{max} (ng/mL)				
Rilzabrutinib + Quinidine	9	92.2949	0.864	0.647, 1.154
Rilzabrutinib Only	9	106.7823		
$AUC_{0\text{-}last}$ (hr•ng/mL)				
Rilzabrutinib + Quinidine	9	384.5	1.069	0.803, 1.423
Rilzabrutinib Only	9	359.7		
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (hr•ng/mL)				
Rilzabrutinib + Quinidine	6	340.6	1.127	0.919, 1.382
Rilzabrutinib Only	6	302.3		

a From an ANOVA model for the log transformed parameter results with fixed effect treatment and random effect subject.
Source: CSR Section 15.4, Table 14.2.5.1

Part B: Summary of Plasma Rilzabrutinib Relative Bioavailability (PK Analysis Set)

Parameter	n	Geometric LSMean[a]	Ratio [(Rilzabrutinib + Quinidine)/ Rilzabrutinib Only]	
			Geometric LSMean Ratio[a]	90% CI[a]
C_{max} (ng/mL)				
Rilzabrutinib + Rifampin	16	25.8616	0.195	0.165, 0.231
Rilzabrutinib Only	16	132.4346		
$AUC_{0\text{-}last}$ (hr•ng/mL)				
Rilzabrutinib + Rifampin	16	86.63	0.199	0.166, 0.239
Rilzabrutinib Only	16	434.6		
$AUC_{0\text{-}\infty}$(hr•ng/mL)				
Rilzabrutinib + Rifampin	16	101.6	0.205	0.167, 0.251
Rilzabrutinib Only	16	496.7		

治験実施計画書の識別コード：PRN1008-024（INT17090）

a From an ANOVA model for the log transformed parameter results with fixed effect treatment and random effect subject.
Source: CSR Section 15.4, Table 14.2.5.2

結論：

パート A

- リルザブルチニブを、強い P-gp 阻害剤でクラス IA の抗不整脈薬であるキニジンと併用投与したとき、リルザブルチニブの曝露量の僅かな増加が認められたが、これは臨床的に意義があるものではないと考えられた。
  - リルザブルチニブの曝露量（$AUC_{0\text{-}inf}$及び$AUC_{0\text{-}last}$）は、リルザブルチニブ 400 mg 単独投与と比較して、それぞれ 12.7%及び 6.9%増加した。リルザブルチニブ 400 mg 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、リルザブルチニブ 400 mg 単独投与と比較して 13.6%減少した。
  - 統計学的な検定は行っていないが、リルザブルチニブ存在下におけるキニジンの曝露量は、キニジン単独の場合よりも 16.3%高かった（13990 vs 12030 ng·hr/mL）。この影響は臨床的に意義があるものではないと考えられた。
- 全体として、16 名のうち 11 名（68.8%）で合計 20 件の TEAE が報告された。最も多く報告された TEAE は、SOC 別の「臨床検査」、「胃腸障害」及び「心臓障害」に分類されるもので、心電図 QT 延長（8 名、50.0%）、下痢（4 名、25.0%）及び動悸（4 名、25.0%）が含まれていた。TEAE は、いずれも軽度（Grade 1）及び非重篤であり、回復したと報告された。
- 合計 8 名が、有害事象により治験を中止した。8 名は全て心電図 QT 延長により治験を中止し、うち 7 名はキニジンのみの投与期で中止し、1 名は併用投与期で中止した。心電図 QT 延長の全ての TEAE は、軽度（Grade 1）、非重篤、後遺症なく消失したと報告され、全てキニジンとの因果関係は否定できないと判断された（リルザブルチニブとの因果関係は否定できないと報告された TEAE はなかった）。
- 全体として、臨床検査やバイタルサインに臨床的に重要な所見は認められなかった。
- 死亡及びその他の SAE は報告されなかった。

パート B

- リルザブルチニブを強い CYP3A4 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の大幅な減少が認められた。
  - リルザブルチニブの曝露量（C_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$及び$AUC_{0\text{-}last}$）は、それぞれ約 80.5%、79.5%及び 80.1%減少した。
- 全体として、16 名のうち 9 名（56.3%）で合計 11 件の TEAE が報告された。最も多く報告された TEAE は、SOC 別の「腎および尿路障害」及び「胃腸障害」に分類されるもので、着色尿（6 名、37.5%）及び下痢（3 名、18.8%）が含まれていた。
- TEAE は、いずれも軽度（Grade 1）及び非重篤であり、回復したと報告された。治験薬の投与中止又は治験の中止に至った TEAE は報告されなかった。死亡又は SAE は報告されなかった。
- 全体として、臨床検査、バイタルサイン及び心電図に臨床的に重要な所見は認められなかった。

2.14 PRN1008-018：持続性又は慢性の免疫性血小板減少症（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（PRN1008）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（Principal Analysis Period CSR、日本を含む国際共同試験／評価資料）

Module [5.3.5.1-1]

2.14.1 概要

治験の標題：

A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study with an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Rilzabrutinib (PRN1008) in Adults and Adolescents with Persistent or Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP)

持続性又は慢性の免疫性血小板減少症（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（PRN1008）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

治験実施計画書番号：PRN1008-018（EFC17093）

開発のフェーズ：第 3 相

治験実施医療機関及び実施国の数：本治験は、25 か国の 92 施設で実施した。

公表文献：

Kuter DJ, Bussel JB, Ghanima W, Cooper N, Gernsheimer T, Lambert MP, et al. Rilzabrutinib versus placebo with persistent or chronic immune thrombocytopenia: LUNA 3 phase III study. Ther Adv Hematol 2023;14:1-14.

治験期間：

2020 年 12 月 14 日～2024 年 3 月 14 日（二重盲検期間の最後の被験者の最終来院）。本治験総括報告書（CSR）に示した解析は、2024 年 4 月 16 日付のデータベース固定日（最後の成人被験者が二重盲検［DB］投与期間を完了した日）に基づく。

本治験の実施根拠：

本治験は、免疫グロブリン静脈療法（IVIg）又はコルチコステロイド（CS）のいずれかに反応したものの持続しなかった免疫性血小板減少症（ITP）患者を対象に経口ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害薬リルザブルチニブ（PRN1008、SAR444671）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った。本治験総括報告書（CSR）では、本治験の成人被験者の DB 投与期間終了までの最終結果を示し、現在進行中の非盲検（OL）投与期間及び長期継続投与（LTE）期間についてはカットオフ日までのデータの概要を示す。

目的及び評価項目：

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。 • 定義 2（欧州連合［EU］・欧州経済領域［EEA］加盟国及び英国で特有の定義）：持続的な血小板反応は、レスキュー治療未実施で、24 週間の DB 期間の最後の 12 週間のうち、8 週間以上で血小板数が 50,000/μL 以上を達成した被験者の割合と定義する。
有効性の重要な副次目的（DB 期間）	
• 24 週間の DB 期間において、レスキュー治療未実施で、血小板数が 50,000/μL 以上、又は 30,000/μL 以上 50,000/μL 未満かつベースラインの 2 倍以上である期間（週数）について、プラセボと比較したリルザブルチニブの効果を評価する。	• 24 週間の DB 期間において、レスキュー治療未実施で、血小板数が 50,000/μL 以上、又は 30,000/μL 以上 50,000/μL 未満かつベースラインの 2 倍以上である期間（週数）
• 24 週間の DB 期間において、レスキュー治療未実施で、血小板数が 30,000/μL 以上かつベースラインの 2 倍以上である期間（週数）について、プラセボと比較したリルザブルチニブの効果を評価する。	• 24 週間の DB 期間において、レスキュー治療未実施で、血小板数が 30,000/μL 以上かつベースラインの 2 倍以上である期間（週数）
• 血小板数が最初に 50,000/μL 以上になるまでの時間、又は血小板数が最初に 30,000/μL 以上 50,000/μL 未満かつベースラインの 2 倍以上になるまでの時間について、プラセボと比較したリルザブルチニブの効果を評価する。	• 血小板数が最初に 50,000/μL 以上になるまでの時間、又は血小板数が最初に 30,000/μL 以上 50,000/μL 未満かつベースラインの 2 倍以上になるまでの時間
• レスキュー治療を必要とした被験者の割合について、プラセボと比較したリルザブルチニブの効果を評価する。	• 24 週間の DB 期間にレスキュー治療を必要とした被験者の割合
• Week 13 における成人被験者（18 歳以上）での ITP-Patient Assessment Questionnaire（ITP-PAQ）の項目 10（physical fatigue）のベースラインからの変化量について、プラセボと比較したリルザブルチニブの効果を評価す	• 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

目的	評価項目
る。	
• ITP 出血スケール（IBLS）のベースラインからの変化量を評価する（EU・EEA 加盟国及び英国に適用）。	• Week 25 における IBLS 評価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）
その他の副次目的（全期間に適用）	
有効性	有効性
• 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。
安全性	安全性
• 難治性／再発性 ITP を有する小児被験者（18 歳未満）及び成人被験者（18 歳以上）におけるリルザブルチニブの安全性及び忍容性を評価する。	• 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合及び重症度 • 出血性 TEAE の発現割合及び重症度 • 身体所見、心電図、バイタルサイン及び臨床検査結果（生化学検査及び血液学的検査［有効性の主要評価項目に含まれる血小板数を除く］）のベースラインからの変化量
薬物動態（PK）	PK
• 難治性／再発性 ITP を有する小児被験者（18 歳未満）及び成人被験者（18 歳以上）におけるリルザブルチニブの PK を明らかにする。	• リルザブルチニブの血漿中濃度
生活の質（QoL）	QoL
• 難治性／再発性 ITP を有する成人被験者（18 歳以上）の一般的及び疾患特有の QoL についてリルザブルチニブの効果を評価する。 • 難治性／再発性 ITP を有する小児被験者の疾患特有の QoL について、リルザブルチニブの効果を評価する	• 成人被験者（18 歳以上）における ITP-PAQ の Symptoms、Bother-Physical Health 及び Activity の領域のベースラインからの変化量 • 小児被験者における Kids' ITP ツール（ITP-KIT）スコアにより測定した疾患特有の QoL のベースラインからの変化量

治験方法：

本治験は、最長 24 週間の DB 期間（被験者はリルザブルチニブ 400 mg 1 日 2 回［BID］又はプラセボに 2：1 の比でランダム化された）、それに続く 28 週間の OL 期間及び LTE 期間を含む 3 つの期間から成る国際共同、ランダム化、並行群間、二重盲検、多施設共同試験である。OL 期間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。

DB 期間の最初の 12 週間の終了時（Week 13）に、被験者が血小板反応を達成したか評価した。血小板反応とは、a）最初の 12 週間のいずれかの時点で血小板数が 50,000/μL 以上、又は血小板数が 30,000/μL 以上 50,000/μL 未満かつベースラインの 2 倍以上、かつ、b）血小板反応の定義を満たす血小板数増加の直前 4 週間以内のレスキュー治療未実施、と定義した。血小板反応の定義を満たした被験者は、OL 期間に移行する前に合計 24 週間の 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、DB 期間の最初の 12 週間の終了時点（Week 13）で治験を中止するか、又は 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。

被験者数（予定数及び解析対象者数）：

成人（18 歳以上）の予定被験者数は約 194 名であった。全体として、202 名の成人被験者がランダム化され、133 名がリルザブルチニブ 400 mg BID の投与を受け、69 名がプラセボの投与を受けた。
ランダム化された被験者 202 名全員が、intent-to-treat（ITT）集団及び安全性解析対象集団に含まれた。
PK 解析対象集団には合計 202 名の被験者が含まれた。
カットオフ日時点で、OL 解析対象集団には 180 名、LTE 解析対象集団には 50 名が含まれた。

診断及び主な選択／除外基準：

本治験では、次の罹患期間を有する一次性 ITP 患者を組み入れた：18 歳以上の成人については診断から 3 か月超、12 歳以上 18 歳未満の小児患者（ただし、各国の規制要件で認められている EU・EEA 加盟国では、10 歳以上 12 歳未満の小児被験者の組入れが許容された）については診断から 6 か月超。被験者は、過去に IVIg／抗 D 人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。

治験薬、用法・用量及び投与経路：

リルザブルチニブの用量は 400 mg BID であった。リルザブルチニブ錠又はプラセボは経口で服用し、食事の有無にかかわらず服用可能とした。

治験薬投与期間：

各成人被験者は、スクリーニング期間の開始から治験終了時来院まで治験を継続した。これには、スクリーニング期間（最長 4 週間）と 12～24 週間の DB 期間、その後の 28 週間の OL 期間及び 4 週間の投与後追跡調査期間が含まれる。成人被験者では、LTE の最長期間は、最後の成人被験者が LTE 期間へ移行した日から 12 か月間とした。

統計手法：

有効性の統計学的検定は、有効性の主要及び重要な副次評価項目について名目上 5%の有意水準での両側検定とした。有効性解析は ITT 集団を対象に実施した。本治験の有効性の主要及び重要な副次評

価項目の解析は、最後の成人被験者が24週間のDB期間を完了した時点での成人被験者集団に基づく。成人においては本早期解析の結果を最終とみなす。
有効性の主要評価項目の解析では、成人ITT集団において持続的な血小板反応を達成した被験者の割合をリルザブルチニブとプラセボで比較した。この解析は、EU・EEA加盟国及び英国で特有の持続した血小板反応の定義を適用して再度実施した。投与群間差がないという帰無仮説を棄却するためには、成人ITT集団においてランダム化層別因子で調整したCochran Mantel-Haenszel（CMH）検定に基づく両側p値が5%未満であることとした。Mantel-Haenszelの層別重み及びSato分散推定量に基づき、血小板の反応割合の共通のリスク差のMantel-Haenszel推定値及びその95%信頼区間（CI）を報告した。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、又は盲検期間で初回投与後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DB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。
Family-wiseの第一種の過誤確率を制御するため、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。

- DB期間に血小板反応が認められた期間（週数）の比較（2つの反応閾値を使用）：二値の目的変数に投与群、ランダム化層別因子、週及び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）アプローチを用いて、p値、血小板反応が認められた週数の最小二乗平均（LSM）及び95% CIを求めた。
- DB期間の最初の血小板反応までの時間の比較：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てp値を求めた。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。
- DB期間にレスキュー治療を必要とした被験者の割合の比較：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てp値を求めた。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。Kaplan-Meier法に基づくWeek 25までにレスキュー治療を受けた被験者の割合の推定値を求めた。
- Week 13における成人被験者のITP-PAQの項目10（physical fatigue）のベースラインからの変化量の比較：投与群、ランダム化層別因子及び地域を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いてp値、LSMの差及び95% CIを求めた。
- Week 25におけるIBLSのベースラインからの変化量の比較：投与群、ランダム化層別因子及び地域を固定効果、ベースライン値を共変量としたANCOVAを用いてp値を求めた（EU・EEA加盟国及び英国特有の評価項目）。

結果の要約：

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性：

被験者の人口統計学的特性は投与群間でおおむね均衡していた。全体として、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。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。平均年齢は 46.9 歳で、ほとんどの被験者は 65 歳未満であった。被験者のベースラインの疾患特性は投与群間で均衡しており、治療困難な疾患を有する ITP 患者集団で予想される疾患特性とおおむね一致していた。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）であった（平均 10.89 年）。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、複数のコルチコステロイドを 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。

曝露：

DB 期間において、成人被験者での曝露期間の中央値は、リルザブルチニブ 400 mg BID 投与で 98.0 日（範囲：22～182 日）、プラセボ投与で 84.0 日（範囲：17～173 日）であった。DB 期間における累積曝露期間は、プラセボ群（17.9 人年）と比較してリルザブルチニブ群（44.3 人年）で長かった。

本 CSR のデータカットオフ日時点で、180 名が OL 期間でリルザブルチニブ 400 mg BID 投与を受け、曝露期間の中央値は 191.0 日（範囲：1～208 日）であった。OL 期間における累積曝露期間は 67.6 人年であった。

データカットオフ日時点で、50 名が LTE 期間でリルザブルチニブ 400 mg BID 投与を受け、曝露期間の中央値は 290.5 日（範囲：2～695 日）であった。LTE 期間における累積曝露期間は 38.9 人年であった。

有効性の結果：

本治験は主要評価項目を達成した。持続的な血小板反応を達成した被験者の割合は、プラセボ群（0 名）と比較してリルザブルチニブ群で高かった（31 名［23.3%（95% CI：16.12%～30.49%）］）。両群間の差は統計学的に有意であった（p<0.0001）。リルザブルチニブのプラセボに対するリスク差の Mantel-Haenszel 推定値は 23.1%であった。持続的な血小板反応は、別の定義（EU 及び英国特有の定義）を用いても同じであり、リスク差は 23.1%（p<0.0001）であった。

全ての重要な副次評価項目も達成された。

- 二重盲検期間において血小板反応（血小板数が 50,000/μL 以上、又は血小板数が 30,000/μL 以上 50,000/μL 未満かつベースラインの 2 倍以上と定義）が認められた期間（週数）は、リルザブルチニブ群の方がプラセボ群よりも有意に大きかった（プラセボに対する LS 平均の差：6.46 週間［95% CI：4.923～7.990 週］、p<0.0001）。この差は、もう一つの血小板反応の定義である血小板数が 30,000/μL 以上かつベースラインの 2 倍以上を用いても認められた（プラセボに対する LS 平均の差：6.31 週間［95% CI：4.787～7.831 週］、p<0.0001）。

- 血小板反応（血小板数が 50,000/μL 以上、又は血小板数が 30,000/μL 以上 50,000/μL 未満かつベースラインの 2 倍以上と定義）を達成するまでの時間は、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。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は 36.0 日であり、プラセボ群では中央値に達しなかった（プラセボ群では血小板反応を達成した被験者は半数未満だったのに対し、リルザブルチニブ群では被験者の 50%が Day 36 までに血小板反応を達成した）。血小板反応に達成するまでの時間についてのリルザブルチニブ群のプラセボ群に対するハザード比は、3.10（95% CI：1.948～4.934、p<0.0001）であり、プラセボ群と比較してリルザブルチニブ群の被験者は血小板反応を達成する確率が 3.1 倍高かった。血小板反応を達成したリルザブルチニブ群の被験者（86 名）における血小板反応を達成するまでの時間の平均値は 22.2 日、中央値は 15.0 日であった。
- リルザブルチニブはレスキュー治療の必要性を有意に減少させ、リルザブルチニブ群ではプラセボ群と比較してレスキュー治療までの時間の中央値が長かった（二重盲検期間に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では 50%未満であり、中央値に達しなかったのに対し、プラセボ群のレスキュー治療までの時間の中央値は 56.0 日であり、50%の被験者が Day 56 までにレスキュー治療を必要とした）。ハザード比は 0.48（95% CI：0.309～0.733、p=0.0007）であり、レスキュー治療の必要性が 52%減少した。24 週間の二重盲検期間のいずれかの時点でレスキュー治療を必要とした被験者の割合は、リルザブルチニブ群の方がプラセボ群よりも低かった（リルザブルチニブ群：44 名［33.1%］、プラセボ群：40 名［58.0%］）。
- リルザブルチニブ群では、プラセボと群と比較して、Week 13 における ITP-PAQ の項目 10 で測定した physical fatigue が有意に改善し、プラセボに対する LS 平均の差は 8.08（95% CI：1.818～14.337、p=0.0114）であった。
- リルザブルチニブ群ではプラセボ群と比較して、Week 25 における IBLS で測定した出血評価スコア（EU 及び英国に特有の重要な副次評価項目）が有意に減少し、プラセボに対する LS 平均の差は−0.087（95% CI：−0.1358～−0.0373、p=0.0006）であった。

その他の副次評価項目も達成された。

- OL 期間に移行しリルザブルチニブを 1 年以上投与された被験者 43 名のうち、22 名（51.2%）は安定した血小板反応を達成することができ、反応の持続期間の平均値は 73.82 週であった。
- ITP-PAQ の各領域のスコアで測定する Symptoms、Bother-Physical Health 及び Activity（副次評価項目）並びに Sleep/Fatigue、Fear、Psychological Health、Social Activity 及び Women's Reproductive Health（探索的評価項目）に関して、二重盲検期間の Week 13 及び Week 25 で、プラセボ群と比較してリルザブルチニブ群で QoL の改善傾向が認められた。
- OL 期間において、二重盲検期間でプラセボ群の 11 名（18.3%）が、OL 期間でのリルザブルチニブ投与後に持続的な血小板反応を達成した。さらに、二重盲検期間でリルザブルチニブ群の

7 名（9.6%）は、Week 13 で事前に規定した血小板数を満たさなかったため二重盲検期間では持続的な血小板反応を達成したとはみなされなかったが、OL 期間で持続的な血小板反応を達成した。したがって、リルザブルチニブ群の 133 名のうち、合計 38 名（28.6%）が最終的に二重盲検期間又は OL 期間で持続的な血小板反応を達成した。

安全性の結果：

- 全体として、TEAE（リルザブルチニブ群：83.5%、プラセボ群：75.4%、以下同順）、重篤な有害事象（SAE）（9.0%、11.6%）及び Grade 3 以上の TEAE（11.3%、14.5%）の発現割合は、リルザブルチニブ群とプラセボ群で同程度であった。
- 治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は概して低かったが、プラセボ群（0%）と比較してリルザブルチニブ群で高かった（6.0%）。
- 比較的多く報告された TEAE は、下痢（リルザブルチニブ群：32.3%、プラセボ群：10.1%、以下同順）、悪心（20.3%、5.8%）、及び頭痛（18.0%、7.2%）であり、これらの発現割合はプラセボ群と比較してリルザブルチニブ群で高かった。これらの TEAE は概して軽度（Grade 1 又は 2）で一過性であった。
- リルザブルチニブの胃腸に対する忍容性プロファイルとして、胃腸障害の有害事象（AE）は被験者が二重盲検期間から OL 期間に移行すると減少を示し、LTE 期間に移行すると更に改善した。胃腸障害による治験薬の投与中止はほとんどなく、1 名（0.8%）の被験者のみが高位語で「下痢」、「悪心及び嘔吐症状」の AE によりリルザブルチニブの投与を中止した。
- Grade 2 以上の出血性 TEAE（リルザブルチニブ群：5 名［3.8%］、プラセボ群：8 名［11.6%］、以下同順）、及び重篤な出血性 TEAE（5 名［3.8%］、6 名［8.7%］）の発現割合は、プラセボ群と比較してリルザブルチニブ群で低かった。
- リルザブルチニブ群の 1 名で重篤な末梢血管塞栓症が発現し、治験薬の投与は中止され、被験者は回復した。リルザブルチニブ群の 1 名で肺炎が発現し、死亡に至った。
- 肝機能検査パラメータの平均値に臨床的に意義のある経時的な変化は認められなかった。リルザブルチニブ群の 1 名及びプラセボ群の 1 名に、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準範囲上限（ULN）の 3 倍以上及び総ビリルビンが ULN の 2 倍以上の potentially clinically significant abnormality （PCSA）基準を満たす肝機能検査異常が認められた。これらの事象により各被験者の治験薬の投与は中止された。肝酵素増加（ALT が ULN の 3 倍以上）に関する TEAE が、リルザブルチニブ群の 4 名（3.0%、全て治験薬との因果関係はないと治験責任医師により判断された）及びプラセボ群の 1 名（1.4%、治験薬との因果関係は否定できないと治験責任医師により判断された）で報告された。リルザブルチニブが投与された被験者では、Hy's law に該当する症例はなかった。

- 悪性腫瘍の治療に使用されるBTK阻害剤で報告されているAE（すなわち、心房細動／不整脈、血球減少症［貧血／好中球減少症と定義］、又は出血）は、散発的に発現したか全く発現しなかった。心房細動又はリルザブルチニブに関連した出血はなかった。貧血（MedDRA標準検索式［SMQ］により特定）の発現割合は、リルザブルチニブ群の方がプラセボ群と比較して低かった（リルザブルチニブ群：5名［3.8%］、プラセボ群：5名［7.2%］）。リルザブルチニブ群の1名（0.8%）で好中球減少症（MedDRA個別対応検索式［CMQ］による）が報告されたが、プラセボ群では報告されなかった。OL期間に、1件の悪性腫瘍（卵巣明細胞癌）が、関連する既往歴を有する被験者1名で報告されたが、リルザブルチニブとの因果関係はないと治験責任医師により判断された。
- リルザブルチニブの長期投与による（すなわち、データカットオフ日時点でのLTE期間において）安全性の懸念は生じなかった。OL期間及びLTE期間におけるTEAEのプロファイルは二重盲検期間と同様であり、特に、認められたAEの発現割合は二重盲検期間より低かった。

薬物動態の結果：
リルザブルチニブ400 mg BID投与後、Day 1及びWeek 25の投与2時間後のリルザブルチニブ濃度の中央値は、それぞれ144.00及び193.00 ng/mLであり、Day 1とWeek 25の間に1.3倍の蓄積が認められた。Week 13及び25におけるリルザブルチニブのトラフ濃度の中央値は、それぞれ5.61及び4.22 ng/mLであった。

結論：
本治験で認められた安全性の所見は、認められた臨床的有効性と併せて、持続性又は慢性のITPの治療におけるリルザブルチニブの好ましいベネフィット・リスク及び臨床的有用性を支持するものであった。

2.14.2 有害事象
全ての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象をModule 5.3.5.4 [M2.7.6 Appendix]に示す。

2.14.3 個別症例の詳細
- 死亡例の個別症例の詳細をModule 5.3.5.1 PRN1008-018 [Section 8.3.3.2]に示す。
- その他の重篤な有害事象の個別症例の詳細をModule 5.3.5.1 PRN1008-018 PAP [Section 8.3.3.3]に示す。

2.15 PRN1008-018：持続性又は慢性の免疫性血小板減少症（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（PRN1008）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（Open Label Period Interim CSR、日本を含む国際共同試験／評価資料）

Module [5.3.5.1-1a]

2.15.1 概要

治験の標題：

A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study with an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Rilzabrutinib (PRN1008) in Adults and Adolescents with Persistent or Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP)

持続性又は慢性の免疫性血小板減少症（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（PRN1008）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

治験実施計画書番号：PRN1008-018（EFC17093）

開発のフェーズ：第 3 相

治験実施医療機関及び実施国の数：本治験は、25 か国の 92 施設で実施した。

公表文献：

Kuter DJ, Bussel JB, Ghanima W, Cooper N, Gernsheimer T, Lambert MP, et al. Rilzabrutinib versus placebo with persistent or chronic immune thrombocytopenia: LUNA 3 phase III study. Ther Adv Hematol 2023;14:1-14.

治験期間：

2020 年 12 月 14 日～2024 年 10 月 15 日（最後の成人被験者の非盲検期間の完了日）。本治験総括報告書（CSR）に示した解析は、2024 年 11 月 5 日付のデータベース固定日に基づく。

本治験の実施根拠：

本治験は、免疫グロブリン静脈療法（IVIg）又はコルチコステロイド（CS）のいずれかに反応したものの持続しなかった ITP 患者を対象に経口ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害薬リルザブルチニブ（PRN1008、SAR444671）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った。本 CSR では、本治験の成人被験者の非盲検（OL）投与期間終了時までの最終結果を示し、現在進行中の長期継続投与（LTE）期間についてはカットオフ日までのデータの概要を示す。

目的及び評価項目：

目的	評価項目
有効性の主要目的（盲検［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。 • 定義 2（欧州連合［EU］・欧州経済領域［EEA］加盟国及び英国で特有の定義）：持続的な血小板反応は、レスキュー治療未実施で、24 週間の DB 期間の最後の 12 週間のうち、8 週間以上で血小板数が 50,000/μL 以上を達成した被験者の割合と定義する。
有効性の重要な副次目的（DB 期間）	
• 24 週間の DB 期間において、レスキュー治療未実施で、血小板数が 50,000/μL 以上、又は 30,000/μL 以上 50,000/μL 未満かつベースラインの 2 倍以上である期間（週数）について、プラセボと比較したリルザブルチニブの効果を評価する。	• 24 週間の DB 期間において、レスキュー治療未実施で、血小板数が 50,000/μL 以上、又は 30,000/μL 以上 50,000/μL 未満かつベースラインの 2 倍以上である期間（週数）。
• 24 週間の DB 期間において、レスキュー治療未実施で、血小板数が 30,000/μL 以上かつベースラインの 2 倍以上である期間（週数）について、プラセボと比較したリルザブルチニブの効果を評価する。	• 24 週間の DB 期間において、レスキュー治療未実施で、血小板数が 30,000/μL 以上かつベースラインの 2 倍以上である期間（週数）。
• 血小板数が最初に 50,000/μL 以上になるまでの時間、又は血小板数が最初に 30,000/μL 以上 50,000/μL 未満かつベースラインの 2 倍以上になるまでの時間について、プラセボと比較したリルザブルチニブの効果を評価する。	• 血小板数が最初に 50,000/μL 以上になるまでの時間、又は血小板数が最初に 30,000/μL 以上 50,000/μL 未満かつベースラインの 2 倍以上になるまでの時間
• レスキュー治療を必要とした被験者の割合について、プラセボと比較したリルザブルチニブの効果を評価する。	• 24 週間の DB 期間にレスキュー治療を必要とした被験者の割合
• Week 13 における成人被験者（18 歳以上）での ITP-Patient Assessment Questionnaire（ITP-PAQ）の項目 10（physical fatigue）のベースラインからの変化量について、プラセボ	• 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

目的	評価項目
と比較したリルザブルチニブの効果を評価する。	
• ITP 出血スケール（IBLS）のベースラインからの変化量を評価する（EU・EEA 加盟国及び英国に適用）。	• Week 25 における IBLS 評価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）
その他の副次目的（全期間に適用）	
有効性	有効性
• 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。
安全性	安全性
• 難治性／再発性 ITP を有する小児被験者（10 歳以上 18 歳未満）及び成人被験者（18 歳以上）におけるリルザブルチニブの安全性及び忍容性を評価する。	• 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合及び重症度 • 出血性 TEAE の発現割合及び重症度 • 身体所見、心電図、バイタルサイン及び臨床検査結果（生化学検査及び血液学的検査［有効性の主要評価項目に含まれる血小板数を除く］）のベースラインからの変化量
薬物動態（PK）	PK
• 難治性／再発性 ITP を有する小児被験者（18 歳未満）及び成人被験者（18 歳以上）におけるリルザブルチニブの PK を明らかにする。	• リルザブルチニブの血漿中濃度
生活の質（QoL）	QoL
• 難治性／再発性 ITP を有する成人被験者（18 歳以上）の一般的及び疾患特有の QoL についてリルザブルチニブの効果を評価する。 • 難治性／再発性 ITP を有する小児被験者の疾患特有の QoL について、リルザブルチニブの効果を評価する。	• 成人被験者（18 歳以上）における ITP-PAQ の Symptoms、Bother-Physical Health 及び Activity の領域のベースラインからの変化量 • 小児被験者における Kids' ITP ツール（ITP-KIT）スコアにより測定した疾患特有の QoL のベースラインからの変化量
探索的目的（DB 期間）	
	• 24 週間の DB 期間の最後の 8 週間のうち 4 週間で血小板数 50,000/μL 以上を達成した被験者の割合

目的	評価項目
	• 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 倍以上であった週の割合 • 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）が得られた被験者の割合 • 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 • 血小板数が 250,000/μL 又は 450,000/μL を超えた被験者の割合（トロンボポエチン受容体アゴニスト［TPO-RA］で治療中の患者について） • Week 13 及び Week 25 における IBLS 評価のベースラインからの変化量 • Week 25 における成人被験者（18 歳以上）での ITP-PAQ の Fatigue（項目 10；physical fatigue）、Psychological Health、Fear、Social Activity、Women's Reproductive Health 及び Work 領域のベースライン及び Week 13 からの変化量 • Week 13 における成人被験者（18 歳以上）での ITP-PAQ の Psychological Health、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 • 成人被験者（18 歳以上）での EuroQol グループの 5 項目 5 水準からなる生活の質質問票（Euroqol-5D-5L）で評価した QoL のベースラインからの変化量 • Patient Global Impression of Severity（PGIS）スケールで評価した疾患関連症状の重症度のベースラインからの変化量 • Patient Global Impression of [Fatigue] Severity（PGIS-Fatigue）スケールで評価した疾患関連の疲労の重症度のベースラインからの変化量 • Patient Global Impression of Change（PGIC）スケールで評価した疾患関連症状の改善度に関する被験者の認識

目的	評価項目
	• 母集団 PK 解析で評価した PK パラメータ • BTK 占有率 • トロンボポエチン（TPO）濃度、T リンパ球／B リンパ球／ナチュラルキラー細胞（T/B/NK）数及び免疫グロブリン（IgG、IgG1、IgG4、IgM、IgE）濃度のベースラインからの変化量 • （任意）投与期間中のワクチン特異的 IgG 反応
探索的目的（OL 期間及び LTE 期間）	以下の探索的評価項目は、OL 期間終了時（Week 53）及び 12 か月の LTE 期間後に評価する。 • 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 2/3 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 週間で、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。 • 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 • 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 • 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） • 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 Health、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 評価のベースラインからの変化量 • 成人被験者（18 歳以上）での ITP-PAQ の Psychological Health、Fear、Social Activity、

目的	評価項目
	Women's Reproductive Health 及び Work 領域のベースラインからの変化量 • 成人被験者（18 歳以上）での Euroqol-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 • LTE 期間の最初の 1 年間にリルザブルチニブ単剤療法に切り替えた被験者の割合 • LTE 期間の最初の 1 年間に CS の用量がベースラインに比べ 50%超減少した被験者の割合 • LTE 期間の最初の 1 年間に TPO-RA の用量を減量又は TPO-RA を中止した被験者の割合

治験方法：

本治験は、最長 24 週間の DB 期間（被験者はリルザブルチニブ 400 mg 1 日 2 回［BID］又はプラセボに 2：1 の比でランダム化された）及びそれに続く 28 週間の OL 期間を含む 3 つの期間から成る国際共同、ランダム化、並行群間、二重盲検、多施設共同試験である。OL 期間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。

DB 期間の最初の 12 週間の終了時（Week 13）に、被験者が血小板反応を達成したか評価した。血小板反応とは、a）最初の 12 週間のいずれかの時点で血小板数が 50,000/μL 以上、又は血小板数が 30,000/μL 以上 50,000/μL 未満かつベースラインの 2 倍以上、かつ、b）血小板反応の定義を満たす血小板数増加の直前 4 週間以内のレスキュー治療未実施、と定義した。血小板反応の定義を満たした被験者は、OL 期間に移行する前に合計 24 週間の 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、DB 期間の最初の 12 週間の終了時点（Week 13）で治験を中止するか、又は 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。

被験者数（予定数及び解析対象者数）：

成人（18 歳以上）の予定被験者数は約 194 名であった。全体として、202 名の成人被験者がランダム化され、133 名がリルザブルチニブ 400 mg BID 投与を受け、69 名がプラセボの投与を受けた。

ランダム化された被験者 202 名全員が、intent-to-treat（ITT）集団及び安全性解析対象集団に含まれた。PK 解析対象集団には合計 202 名の被験者が含まれた。

最終被験者の OL 期間の完了日（2024 年 10 月 15 日）に対応する本 CSR のカットオフ日時点で、OL 解析対象集団には 180 名（DB 期間にリルザブルチニブが投与された 115 名の被験者及びプラセボが投与された 65 名の被験者）及び LTE 解析対象集団には 69 名が含まれた。

診断及び主な選択／除外基準：

本治験では、次の罹患期間を有する一次性 ITP 患者を組み入れた：18 歳以上の成人については診断から 3 か月超、12 歳以上 18 歳未満の小児患者（ただし、各国の規制要件で認められている EU・EEA 加盟国では、10 歳以上 12 歳未満の小児被験者の組入れが許容された）については診断から 6 か月超。被験者は、過去に IVIg／抗 D 人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。

治験薬、用法・用量及び投与経路：

リルザブルチニブの用量は 400 mg BID であった。リルザブルチニブ錠又はプラセボは経口で服用し、食事の有無にかかわらず服用可能とした。

治験薬投与期間：

各成人被験者は、スクリーニング期間の開始から治験終了時来院まで治験を継続した。これには、スクリーニング期間（最長 4 週間）と 12～24 週間の DB 期間、その後の 28 週間の OL 期間及び 4 週間の投与後追跡調査期間が含まれる。成人被験者では、LTE の最長期間は、最後の成人被験者が LTE 期間へ移行した日から 12 か月間とした。

統計手法：

本報告書での解析は主として探索的なものであり、記述統計量を用い、検定は行わなかった。

結果の要約：

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性：

ランダム化集団の成人のベースラインの人口統計学的特性、ベースラインの疾患特性及び既往歴は、初回 CSR に示されている。

曝露：

本 CSR のデータカットオフ日時点で、180 名が OL 期間にリルザブルチニブ 400 mg BID 投与を受け、曝露期間の中央値は 196.0 日（範囲：14～215 日）であった。OL 期間における累積曝露期間は 75.6 人年であった。

データカットオフ日時点で、69 名が LTE 期間にリルザブルチニブ 400 mg BID 投与を受け、曝露期間の中央値は 331.0 日（範囲：20～910 日）であった。LTE 期間における累積曝露期間は 69.3 人年であった。

リルザブルチニブ安全性解析対象集団では、合計 198 名の成人被験者が本治験でリルザブルチニブ 400 mg BID の投与を受け、投与期間の中央値は 232.5 日（範囲：14～1279 日）であった。本治験でのリルザブルチニブの累積曝露期間は 189.2 人年であった。

有効性の結果：

OL 期間に持続的な血小板反応を示した被験者の割合は、二重盲検期間にリルザブルチニブ群にランダム化された被験者では 115 名中 35 名（30.4%［95% CI：22.03%～38.84%］）であったのに対し、プラセボ群にランダム化された被験者では 65 名中 14 名（21.5%［95% CI：11.54%～31.53%］）であった。二重盲検期間に持続的な血小板反応を示したリルザブルチニブ群の 31 名中 25 名（80.6%）が、OL 期間でも反応を維持した。さらに、リルザブルチニブ群の 84 名中 10 名（11.9%）が、二重盲検期間では持続的な血小板反応とみなされなかったにもかかわらず、OL 期間に持続的な血小板反応を達成した。さらに、プラセボ群の 65 名中 14 名（21.5%）が、OL 期間にリルザブルチニブを投与された後、持続的な血小板反応を達成した。全体として、二重盲検期間にリルザブルチニブにランダム化された 133 名の被験者のうち、最終的に合計 41 名（30.8%）が二重盲検期間又は OL 期間に持続的な血小板反応を達成した。198 名の被験者（二重盲検期間に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、最終的に合計 55 名（27.8%）が二重盲検期間又は OL 期間に持続的な血小板反応を達成した。二重盲検期間及び OL 期間にリルザブルチニブを投与された 198 名の被験者のうち、合計 46 名（23.2%）が安定した血小板反応を達成することができた（95% CI：17.35%～29.11%）。このうち、31 名（23.3%）は二重盲検期間にリルザブルチニブ群にランダム化され、15 名（23.1%）は OL 期間でリルザブルチニブを投与される前はプラセボ群にランダム化されていた。

探索的な血小板反応の評価

- OL 期間に 74 名（41.1%）の被験者がレスキュー治療を必要とした。
- OL 期間に完全な血小板反応を達成した被験者の割合は 23.3%であり、二重盲検期間のリルザブルチニブ群の結果（21.8%）と同程度であった。
- TPO-RA が併用投与されていた被験者において、OL 期間に血小板数 250,000/μL 超を達成した被験者の割合は 22.6%であり、二重盲検期間のリルザブルチニブ群の血小板数 250,000/μL 超を達成した被験者の割合（21.7%）と同程度であった。
- TPO-RA が併用投与されていた被験者において、OL 期間に血小板数 450,000/μL 超を達成した被験者の割合は 13.2%であったのに対し、二重盲検期間のリルザブルチニブ群で血小板数 450,000/μL 超を達成した被験者の割合は 4.3%であった。
- 28 週間の固定期間の結果に基づき、OL 期間に血小板反応（血小板数が 50,000/μL 以上、又は 30,000/μL 以上 50,000/μL 未満かつベースラインから少なくとも 2 倍増加）が認められた週数の割合の平均値（SD）は 33.2%（39.37）であった。
- 二重盲検期間にリルザブルチニブにランダム化された被験者において安定した血小板反応が得られた期間の平均値（SD）は 67.72 週（25.09）であった。

安全性の結果：

- OL 期間に 1 件以上の TEAE が被験者の 75.0%に、重度（Grade 3 以上）の TEAE が 13.9%に発現した。重篤な有害事象（SAE）が被験者の 9.4%に、治検薬との因果関係が否定できない SAE が 1.1%に認められた。治検薬との因果関係が否定できない TEAE が 25.6%に認められた。
- 基本語（PT）別に比較的多く報告された TEAE は下痢（12.8%）、悪心（11.7%）及び上咽頭炎（10.0%）であった。下痢及び悪心は治験薬との因果関係が否定できないと判断されたものが多かった（各 9.4%）のに対し、上咽頭炎は因果関係が否定できないと判断されたものはなかった。
- 器官別大分類（SOC）別の「感染症および寄生虫症」が被験者の 37.8%で報告され、うち 3.9%が治験薬との因果関係が否定できないと判断された。比較的多く発現した感染症は上咽頭炎（10.0%）、COVID-19（6.7%）及び上気道感染（6.7%）であった。
- SOC「胃腸障害」が被験者の 28.3%で報告され、うち 16.1%が治験薬との因果関係が否定できないと判断された。SOC「皮膚および皮下組織障害」が被験者の 11.1%で報告され、うち 3.3%が治験薬との因果関係が否定できないと判断された。SOC「筋骨格系および結合組織障害」が被験者の 15.6%で報告され、うち 1.7%が治験薬との因果関係が否定できないと判断された。
- OL 期間に死亡例はなかった。2 名で発現した SAE（気管支肺アスペルギルス症及びサイトメガロウイルス血症並びに間質性肺疾患）がリルザブルチニブとの因果関係が否定できないと判断された。治験薬の投与中止に至った TEAE の 3 件（B 型肝炎再活性化、間質性肺疾患及び悪心）は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。
- LTE 期間では、PT 別に比較的多く報告された TEAE は上気道感染（11.6%）、上咽頭炎（10.1%）及び尿路感染（10.1%）であった。LTE 期間ではリルザブルチニブとの因果関係が否定できないと判断された SAE はなかった。2 名が妊娠及び肺腺癌によりリルザブルチニブの投与を中止したが、いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。
- 好中球減少症が 2 名（1.1%）に報告され、OL 期間の最大の重症度は Grade 3 であった。一方、貧血が 8 名（4.4%）で報告されたが、全て Grade 1 又は 2 で、治験薬との因果関係はないと判断され、リルザブルチニブ投与に変更はなかった。LTE 期間に貧血が 4 名（5.8%）に報告されたが、好中球減少症を伴うものはなかった。
- 血栓塞栓症が OL 期間に 2 名（1.1%）に報告され、最大の重症度は Grade 3 であった。LTE 期間では血栓塞栓症は報告されなかった。
- 下痢及び悪心・嘔吐の消化器系事象が、OL 期間にそれぞれ 23 名（12.8%）及び 25 名（13.9%）に報告された。LTE 期間では、下痢が 5 名（7.2%）、悪心・嘔吐が 7 名（10.1%）に報告された。

- Grade 2 以上の出血性事象が OL 期間に 12 名（6.7%）に報告され、SAE が 6 名（3.3%）、死亡例はなく、治験薬の投与中止に至った AE が 2 名（1.1%）であった。LTE 期間では、SAE と判断された出血性事象が 1 名（1.4%）に認められた。
- Grade 2 以上の感染症の TEAE が OL 期間に 45 名（25.0%）に報告され、SAE が 2 名（1.1%）、死亡例はなく、治験薬の投与中止に至った AE が 1 名（0.6%）であった。LTE 期間では、感染症の TEAE が 26 名（37.7%）で報告されたが、Grade 4 又は 5 の事象は認められなかった。
- OL 期間及び LTE 期間とも、ぶどう膜炎及び不整脈は報告されなかった。
- OL 期間にリルザブルチニブと因果関係のない卵巣明細胞癌が 1 名（0.6%）に発現した。LTE 期間では肺腺癌が 1 名に発現したが、これもリルザブルチニブとの因果関係はないと判断された。
- OL 期間では、収縮期血圧のベースラインからの上昇が被験者の 3.3%で、potentially clinically significant abnormality（PCSA）に該当する体重減少及び体重増加がそれぞれ 26.1%及び 20.6%で認められた。OL 期間及び LTE 期間とも、バイタルサイン及び体重に臨床的に意味のある経時的な変化は認められなかった。
- OL 期間及び LTE 期間とも、心電図評価について臨床的に意味のある経時的な変化は認められず、心電図パラメータに関連する AE は報告されなかった。OL 期間の PCSA に該当する心電図異常として、心拍数 90 bpm 超が 9.7%、PR 間隔 200 msec 超が 6.9%、QRS 幅 110 msec 超が 8.0%、QTcF 間隔 450 msec 超が 9.3%、QTcF 間隔のベースラインから 30～60 msec の延長が 12.9%で認められた。

薬物動態の結果：

Week 53（Study Date は Day 365）の OL 期間の終了時／LTE 期間の開始時にランダムな時点（投与前又は投与後）で追加の PK 検体を採取した。Week 53 でのリルザブルチニブの濃度は定量下限（LLOQ）未満から 708 ng/mL であった。

結論：

リルザブルチニブの効果の継続的な評価として、本治験の OL 期間では、有効性及び安全性に関して、以前の DB 期間と一貫した結果が示され、ITP 治療に対するリルザブルチニブの使用を支持する結果であった。ITP 患者におけるリルザブルチニブの安全性プロファイルは良好なままであった。全体として、リルザブルチニブは成人の ITP 患者において頑健な有効性をもたらし、ベネフィットーリスクバランスは引き続き良好であった。

2.15.2 有害事象

全ての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象を Module 5.3.5.4 [M2.7.6 Appendix] に示す。

2.15.3 個別症例の詳細

カットオフ日時点で、本治験の OL 期間及び LTE 期間で死亡例はなかった。その他の重篤な有害事象の個別症例の詳細を Module 5.3.5.1 PRN1008-018 OL [Section 8.3.3.3]に示す。

2.16 PRN1008-010 (Part A)：再発性免疫性血小板減少症患者を対象とした経口 BTK 阻害剤のリルザブルチニブ（PRN1008）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（パート A）（最終報告書、海外試験／参考資料）

Module [5.3.5.2-1]

2.16.1 概要

治験の標題：

An Adaptive, Open-Label, Dose-Finding, Phase 1/2 Study Investigating the Safety, Pharmacokinetics, and Clinical Activity of Rilzabrutinib (PRN1008), an Oral BTK Inhibitor, in Patients with Relapsed Immune Thrombocytopenia

再発性免疫性血小板減少症患者を対象とした経口 BTK 阻害剤のリルザブルチニブ（PRN1008）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

治験実施計画書番号：PRN1008-010（DFI17124）

開発のフェーズ：第 1/2 相

治験実施医療機関及び実施国の数：

本治験は、オーストラリア、ブルガリア、カナダ、チェコ、オランダ、ノルウェー（パート A のみ）、英国及び米国の 26 施設で実施した。

公表文献：

Kuter D, Tzvetkov N, Efraim M, Kaplan Z, Mayer J, Choi P, et al. Updated phase I/II safety and efficacy results for oral bruton tyrosine inhibitor rilzabrutinib in patients with relapsed/refractory immune thrombocytopenia. Blood 2021; 138 (Supplement 1): 14.

Kuter D, Tzvetkov N, Efraim M, Kaplan Z, Mayer J, Choi P, et al. Phase I/II ongoing study of rilzabrutinib, and oral bruton tyrosine kinase inhibitor, in immune thrombocytopenia: extended follow-up and long-term analyses with optimal dose. [abstract], Res Pract Thromb Haemost. 2021;5 (Suppl 2).

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：2018 年 3 月 22 日

最後の被験者の完了日：2021 年 5 月 4 日（本報告書のデータカットオフ日）

本治験の実施根拠：

リルザブルチニブは、これまで第 1 相及び第 2 相試験で 170 名を超える健康被験者及び患者に投与されている。リルザブルチニブの臨床使用経験の詳細は、治験薬概要書に記載されている。

本治験のパート A は、患者内用量漸増デザインを用い、各患者内で予想される“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る。このデザインにより、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る。並行用量反応試験と比較すると、このデザインは効

果のない用量に曝される被験者の数が少なく、計画された被験者集団に適している。本治験の用量設定パート（パート A）は終了しており、新たに組み入れられた被験者は、全てリルザブルチニブの推奨用量である 400 mg、1 日 2 回投与（BID）で有効な治療を開始する。
パート B は、選択された用量である 400 mg BID についてのみ安全性及び有効性を評価する拡大試験である。パート B では、再発又は前治療で効果不十分であった免疫性血小板減少症（ITP）患者を組み入れる。
本中間報告書では、用量設定パート（パート A）の 2021 年 5 月 4 日のデータカットオフ日に基づく解析の結果を示す。

目的及び評価項目：本治験の目的を及び評価項目を以下に示す。

目的	評価項目
主要	
有効性	
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。 • 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。	• 用量レベルごとの、血小板数上昇前の直近の 4 週間において、レスキュー治療未実施で、少なくとも 5 日間の間隔を空けて 2 回以上連続して血小板数が 50,000/μL 以上かつベースラインから 20,000/μL 以上の増加を達成できた被験者の割合
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 BID 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。	• 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
安全性	
パート A	
• 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。	• 身体所見、臨床検査値、心電図、バイタルサインの臨床的に意義のある変化を含め、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合、重症度及び治験薬との因果関係 • 治療後の追跡調査期間中の TEAE とそれらのリルザブルチニブ治療との関係の可能性

目的	評価項目
パート B	
• ITP 患者におけるリルザブルチニブ 400 mg BID の安全性及び忍容性を明らかにする。	• 身体所見、臨床検査値、心電図、バイタルサインの臨床的に意義のある変化を含め、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合、重症度及び治験薬との因果関係 • 治療後の追跡調査期間中の TEAE とそれらのリルザブルチニブ治療との関係の可能性
副次	
有効性 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。	• 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	
• 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 BID の臨床活性及び反応の持続性を更に評価する。	• 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） • 血小板数上昇前の直近の 4 週間において、レスキュー治療未実施で、少なくとも 5 日間の間隔を空けて 2 回以上連続して血小板数 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 週間の投与期間中、血小板数が 30,000/μL 以上かつベースラインから 2 倍以上増加した

目的	評価項目
	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 • ITP出血評価ツール（ITP-BAT）のベースラインからの変化量
安全性 パートA • 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評価する。	• 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 • 各用量レベル及び全体でGrade 2以上の出血イベントがあった被験者の割合 • 各用量レベルで、投与期間終了時の出血スケール（ITP-BAT）
薬物動態 パートA及びパートB • ITP患者におけるリルザブルチニブの薬物動態を明らかにする。	• 用量レベルを上げて初回投与する際のDay 1の頻回サンプリングに基づき、各被験者のリルザブルチニブの血漿中PKパラメータ（最高血漿中濃度［C_{max}］、最高血漿中濃度到達時間［T_{max}］、血漿中濃度－時間曲線下面積［AUC］、消失半減期［$t_{1/2}$］、見かけの分布容積［Vz/F］、見かけの全身クリアランス［CL/F］）を、用量ごと及び該当する場合は全体として報告する。探索的解析では、これらのデータをリルザブルチニブの他の試験データと併合する。

治験方法：

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、2パート（パートA及びパートB）から成るリルザブルチニブ経口投与の多施設共同、アダプティブ、非盲検、用量設定試験である。

本治験は8か国（オーストラリア、ブルガリア、カナダ、チェコ、オランダ、ノルウェー［パートAのみ］、英国及び米国）の実施医療機関で実施された。

パートA

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長期継続投与（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。実施医療機関で最初に使用された治験実施計画書改訂第 7.0 版では、リルザブルチニブを 12 週間投与すると規定していたが、治験実施計画書改訂第 8.0 版で、投与期間を 24 週間に延長した。

リルザブルチニブは、3+3 デザインを用いた被験者内用量漸増法により経口投与した。センチネルコホートに対し、4 つの用法・用量（200 mg 1 日 1 回［QD］、400 mg QD、300 mg BID［600 mg/day］、400 mg BID［800 mg/day］）で投与を開始した。主要評価項目で定義した血小板反応又は用量制限毒性（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。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。用量漸増の詳細については治験実施計画書（Section 4.4）に記載した。

特定の用量で、センチネルコホートの 3 名の被験者での 28 日間の投与で血小板反応が認められなかった場合、次の高用量を開始用量とみなした。低用量の 3 名中 1 名で血小板反応が認められた場合、更に 3 名の被験者をコホートに追加した。血小板反応が認められた被験者では、次のサイクルでも投与量は維持することとした。

リルザブルチニブの忍容性が悪く、かつ被験者が低用量で十分な血小板反応を示した場合は、治験責任医師の判断により用量の漸減を可とした。

DLT が発現した被験者、又は血小板数減少のためにレスキュー治療を必要とする被験者は、試験を中止することとした。安全上の理由で中断された用量を最大用量とみなし、被験者はこの用量まで漸減することとした。最大用量が 200 mg であった場合、治験は中断することとした。DLT の基準は治験実施計画書（Section 4.3）に記載されている。

治験実施計画書改訂第 9.0 版では、被験者には 400 mg BID を 24 週間投与することとした。そのため、全ての被験者がリルザブルチニブ 400 mg BID に漸増された後、本改訂により被験者は 400 mg BID を 24 週間継続することとした。

本試験の用量設定パート（パート A）は終了している。全ての用量が評価され、400 mg BID がパート B で更に調査するための安全かつ有効な用量として選択された。

<u>パート B</u>

治験実施計画書改訂第 13.0 版で追加されたパート B は、再発又は前治療で効果不十分な ITP 患者でリルザブルチニブを評価する非盲検試験であった。投与開始前 15 日以内に、少なくとも 7 日間の間隔を空けた 2 回の測定において、血小板数が 30,000/μL 未満かつ Day 1 の血小板数が 35,000/μL 以下の患者を適格とした。本中間報告のデータカットオフ時点では、本治験のパート B は進行中であったため、パート B の結果は本報告には含めない。

パート B 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 400 mg を BID で経口投与する 24 週間の投与期間、及び 4 週間の安全性追跡調査で構成され、合計期間は 32 週間である。パート A と同様に、リルザブルチニブに反応した被験者は、投与期間終了時に LTE に移行することが可能で、その場合被験者スクリーニングを含め 28 週間パート B に参加することになる。

長期継続投与

治験実施計画書改訂第 9.0 版により、血小板反応が得られた被験者における有効性及び安全性を更に評価するために LTE 試験が追加された。リルザブルチニブ投与（パート A 又はパート B）で血小板反応が得られた被験者は、LTE に参加するオプションを選択できた。血小板反応とは、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 以上でベースライン（ベースライン値は、選択基準 4［治験実施計画書 Section 3.3.1］に従い、組入れに用いた血小板数の平均値として計算される）の 2 倍以上になった場合と定義した。

LTE に関する詳細は治験実施計画書（Section 4.2）に記載されている。

被験者数（予定数及び解析対象者数）：

パート A では約 60 名、パート B では約 25 名の被験者の組入れを計画した。パート A の完了時点で 60 名の被験者が組み入れられ、リルザブルチニブを少なくとも 1 回投与された。60 名全てが intent-to-treat（ITT）集団及び安全性解析対象集団に含まれた。

診断及び主な選択／除外基準：

本第 1/2 相試験のパート A では、使用できる／承認された治療選択肢がない男性及び女性の再発／難治性 ITP 患者で、投与開始前 15 日間に 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 未満の患者を組み入れた。

パート B（データカットオフ日時点で継続中）では、現在のガイドラインで定義される免疫関連 ITP（原発性及び二次性）が少なくとも 3 か月持続している男性及び女性の成人患者を組み入れた。具体的には、免疫グロブリン静注療法（IVIg）／抗 D 抗体又はコルチコステロイドに対する反応（血小板数 50,000/μL 以上を達成）が持続せず、少なくとも 1 つの他の ITP 治療（IVIg 又はコルチコステロイドを除く）が無効で、投与開始 15 日前までに 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 未満であり、Day 1 の血小板数が 35,000/μL を超えなかった患者を組み入れた。

治験薬、用法・用量及び投与経路：

リルザブルチニブの用法・用量は、200 mg QD、400 mg QD、300 mg BID 及び 400 mg BID とした。錠剤は、食事有り又は無しで経口服用した。選択した用量の妥当性については、治験実施計画書の用量設定の根拠（パート A は Section 2.1.1、パート B は Section 2.2）に記載されている。

治験薬投与期間：

実施医療機関で最初に使用された治験実施計画書改訂第 7.0 版では、リルザブルチニブを 12 週間投与すると規定していたが、治験実施計画書改訂第 8.0 版、投与期間を 24 週間に延長した。

統計手法：

有効性解析

パート A：有効性の定性的データは、頻度及びパーセンテージにより要約した。有効性の定量的データは、記述統計量（算術平均、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）により要約した。データは、用量レベルごと及び全体について経時的に要約した。血小板数の平均変化量の経時的変化も、用量レベルの注釈付きでグラフで示した。全ての解析は、ITT 集団に基づいている。パート A の解析の詳細は、統計解析計画書（SAP）に記載されている。

安全性及び忍容性の解析

TEAE の発現割合、重症度及び治験薬との因果関係、並びに臨床検査、レスキュー治療の実施、バイタルサインについて記述的に要約した。安全性の定性的データは、各用量レベルの時間的境界を用いて、各用量レベルでの頻度及びパーセンテージにより要約した（パート A のみ）。安全性の定量的データは、パート A では各用量レベル及びパート B では全体について記述統計量（算術平均、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）により要約した。適切な場合は、ベースラインからの変化量についても要約を示した。Grade 2 以上の出血イベントが発現した被験者の割合も要約した。非 TEAE は別の一覧表に記載した。

薬物動態の解析

パート A：薬物動態（PK）データは、記述統計量により要約し、表及び必要に応じてグラフで表示した。ノンコンパートメント解析を用いて、各被験者の PK パラメータを算出した。薬物動態データは、母集団 PK モデリングのため他試験のデータと統合する可能性がある。本治験内の個々の被験者の PK 値は、曝露と反応の探索的解析に使用する可能性がある。

結果の要約：

人口統計学的特性及び他のベースライン特性：

全体では、被験者の年齢の中央値は 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。被験者の体格指数の平均値（標準偏差［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%］）は原発性 ITP であった。二次性 ITP とされた 3 名は、再評価の結果、原発性 ITP に分類されるべき被験者であった。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、過去に受けた 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、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。

曝露：

データカットオフ日の時点で、組み入れられた全ての被験者が 1 回以上リルザブルチニブの投与を受け、実際のリルザブルチニブの投与期間の中央値は 167.5 日（範囲：4～293 日）であった。平均 1 日投与量の中央値は 790.6 mg/day（範囲：200～800 mg/day）であった。9 名が最低用量（200 mg QD）か

らリルザブルチニブを開始し、このうち 7 名は最大用量の 300 mg BID 又は 400 mg BID まで漸増した。1 名はリルザブルチニブを 400 mg QD で開始し、その後最大用量の 400 mg BID まで漸増した。リルザブルチニブを 300 mg BID で開始した 5 名のうち、2 名は同用量を維持し、3 名は最大用量の 400 mg BID に漸増した。400 mg BID で投与を開始した 45 名全員がその用量を維持した。服薬遵守率の平均値は全体で 98.50%であり、80%未満の被験者はいなかった。

有効性の結果：

有効性の主要評価項目及び反応の持続

主要評価項目（レスキュー治療を実施せず、少なくとも 5 日間の間隔を空けて 2 回以上連続して血小板数が 50,000/μL 以上かつベースラインから 20,000/μL 以上増加）は、24 名（40.0%）で達成された（表 3）。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。

表 3 - Primary Platelet Response by Starting Dose and Overall – Main Treatment Period (ITT Population)

	Starting Dose 200 mg QD (N=9)	Starting Dose 400 mg QD (N=1)	Starting Dose 300 mg BID (N=5)	Starting Dose 400 mg BID (N=45)	Overall (N=60)
Responder – n (%)	4 (44.4)	0 (0.0)	2 (40.0)	18 (40.0)	24 (40.0)
95% CI	13.70, 78.80	0.00, 97.50	5.27, 85.34	25.70, 55.67	27.56, 53.46

Percentages are based on the number of ITT patients in each starting dose level and overall.

95% Confidence Interval is based on the Clopper-Pearson method.

Primary platelet response: Proportion of patients able to achieve two or more consecutive platelet counts, separated by at least 5 days, of >= 50,000/uL AND an increase of platelet count of >= 20,000/uL from baseline, by dose level, without use of rescue medication in the 4 weeks prior to the latest elevated platelet count.

Included platelet counts up to one day after the date of last dose of study drug.

PGM=t_primeff_plat.sas OUT=S:\694\PRINCIPIA\PRN1008\PRN1008-010A\csr\output\t_primeff_plat_stdose_main_itt_i.rtf (20SEP2021 12:47)

ITP 患者にとって重要な治療因子は、反応が長期にわたって維持されるかどうか（反応の持続性）である。ITT 集団の主要投与期間における持続的反応（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）を表 4 に要約する。全体で 17 名（28.3%）が持続的反応の基準を達成し、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。

表 4 - Platelet Responses - At least 4 out of Final 8 Platelet Counts >= 50,000/uL by Starting Dose and Overall - Main Treatment Period (ITT Population)

	Starting Dose 200 mg QD (N=9)	Starting Dose 400 mg QD (N=1)	Starting Dose 300 mg BID (N=5)	Starting Dose 400 mg BID (N=45)	Overall (N=60)
At least 4 out of final 8 platelet counts >=50,000/uL					
Responder – n (%)	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (40.0)	14 (31.1)	17 (28.3)
95% CI	0.28, 48.25	0.00, 97.50	5.27, 85.34	18.17, 46.65	17.45, 41.44

Percentages are based on the number of ITT patients in each starting dose and overall.

The final 8 scheduled platelet counts are the measurements performed in the last 8 weeks of study treatment (depending on the treatment duration, not necessarily at Weeks 19-24) in the main treatment period and including missing result(s). Excluded platelet counts on or after date of rescue, if applicable.

Patients with less than 4 platelet counts will be considered as non-responders.

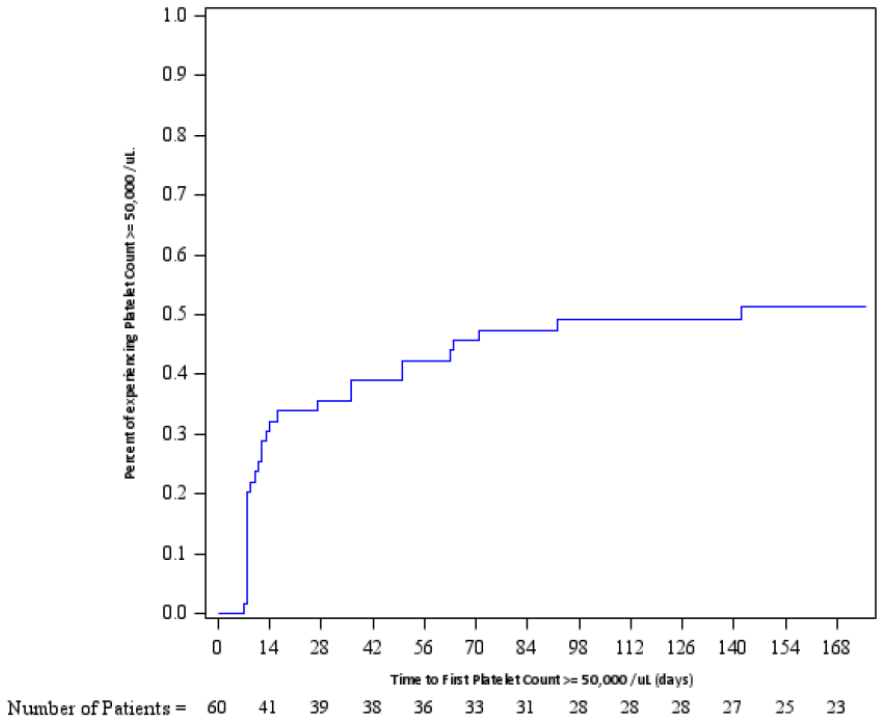
95% Confidence Interval is based on the Clopper-Pearson method.

PGM=t_resp_ci.sas OUT=S:\694\PRINCIPIA\PRN1008\PRN1008-010A\csr\output\t_resp_ci_af08fl_itt_i.rtf (20SEP2021 12:48)

有効性の副次評価項目

リルザブルチニブ投与により、急速な血小板反応が認められた。図 3 に示すように、全 60 名の被験者のうち血小板数 50×10^9/L 以上を達成した被験者は、Day 11 までに 25%、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。

図 3 - Plot of Kaplan Meier Estimates for Time to First Platelet Count >= 50,000/uL Across All Dose Levels - Main Treatment Period (ITT Population)



Time to first platelet count >= 50,000/uL in days is calculated as:

Date of first occurrence of platelet count >= 50,000/uL – Date of first study drug + 1.

Included platelet counts up to one day after the date of last dose of study drug and excluded platelet counts on or after date of rescue, if applicable.

For Kaplan-Meier estimates, patients who did not have any platelet counts >= 50,000/uL are censored:

(1) at the end of the main on-treatment period for those who completed the main treatment period, (2) at Week 25 (ie, 1 week after the protocol scheduled Week 24 visit) for those who prematurely discontinued the main treatment due to any AE or lack of response or need of rescue medication, and (3) at the time of discontinuation for those who prematurely discontinued the main treatment due to other reasons.

PGM=f_tte.sas OUT=S:\694\PRINCIPIA\PRN1008\PRN1008-010A\csr\output\f_tte_first50_i.rtf (20SEP2021 12:48)

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（表 5）。

表 5 - Platelet Responses - Percent of Weeks with Platelet Count >= 50,000/uL by Starting Dose Level and Overall - Main Treatment Period (ITT Population)

	Starting Dose 200 mg QD (N=9)	Starting Dose 400 mg QD (N=1)	Starting Dose 300 mg BID (N=5)	Starting Dose 400 mg BID (N=45)	Overall (N=60)
n	8	1	5	45	59
Mean (SD)	27.92 (29.42)	0.00 (NA)	39.58 (41.30)	28.14 (36.41)	28.60 (35.39)
Median	25.00	0.00	33.33	0.00	4.17
Min, Max	0.0, 83.3	0.0, 0.0	0.0, 83.3	0.0, 100.0	0.0, 100.0

The percent of weeks is based on the number of scheduled weekly assessments, by study day. Only weeks with non-missing platelet counts are included. Included platelet counts up to one day after the date of last dose of study drug and excluded platelet counts on or after date of rescue, if applicable.

Subject 0211-001 started with 200 BID and has screening and C1D1 platelet counts only is excluded.

PGM=t_plat_pctwk.sas OUT=S:\694\PRINCIPIA\PRN1008\PRN1008-010A\csr\output\t_plat_pctwk_stdose_itt_i.rtf (20SEP2021 12:47)

安全性の結果：

主要投与期間の用量レベルごと及び全体での TEAE の概略を表 6 に示す。TEAE の発現割合は、概して 400 mg BID が他の用量よりも高かったが、この用量の被験者数（52 名）は他の用量よりも多かった。

被験者の大多数（全体で 48 名［80.0%］）で、主要投与期間中に少なくとも 1 件の TEAE が発現した。基本語（PT）別で比較的多く報告された TEAE（全体で被験者の 15%以上）は、下痢（22 名［36.7%］）、悪心（21 名［35.0%］）、疲労（12 名［20.0%］）、及び挫傷（11 名［18.3%］）であった。

ほとんどの TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。全体で 8 名（13.3%）に重度の TEAE（Grade 3 以上）が発現し、31 名（51.7%）に治験薬との因果関係が否定できない TEAE が発現した。

8 名（13.3%）に治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（SAE）が認められ、その内訳は 400 mg BID で 7 名（13.5%）、300 mg BID で 1 名（8.3%）であった。これらの SAE は治験薬との因果関係はないと判断された。

1 名の被験者で、治験中止 4 か月後に転帰死亡となった治験薬投与下の Grade 4 の SAE（エヴァンス症候群）が発現した。BID 400 mg で 7 名（13.5%）の被験者が TEAE により治験を中止した。

Grade 2 以上の出血性 TEAE が 10 名（16.7%）で報告されたが、これらは治験薬との因果関係はないと判断された。10 名（19.2%）に器官別大分類（SOC）別の「感染症および寄生虫症」の TEAE が発現したが、重症度は全て軽度又は中等度（Grade 1 又は 2）であった。

用量漸増期間中に、用量制限毒性は認められなかった。

表 6 - Overview of adverse events profile: TEAEs by dose level and overall – main period (Safety population)

	200 mg QD (N=9)	400 mg QD (N=8)	300 mg BID (N=12)	400 mg BID (N=52)	Overall (N=60)
Total patient-months	7.8	11.0	21.0	214.6	254.4
Patients with any TEAE	3 (33.3)	3 (37.5)	5 (41.7)	44 (84.6)	48 (80.0)
Patients with any intensity Grade >=3 TEAE	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	7 (13.5)	8 (13.3)
Patients with any treatment emergent SAE	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	7 (13.5)	8 (13.3)
Patients with any treatment-related treatment emergent SAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients with any TEAE leading to death [1]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.7)
Patients with any TEAE leading to study drug discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (13.5)	7 (11.7)
Patients with any treatment-related TEAE	2 (22.2)	2 (25.0)	2 (16.7)	29 (55.8)	31 (51.7)
Patients with 1 to 3 TEAEs	3 (33.3)	3 (37.5)	2 (16.7)	17 (32.7)	19 (31.7)
Patients with 4 or more TEAEs	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (25.0)	27 (51.9)	29 (48.3)

Total patient-months = the cumulative duration of study drug exposure in days /30.4.

Percentages are based on the number of safety population patients in each dose level and overall.

Patients are evaluable in the dose level(s) if the dose level was received during main treatment period. A given patient can be classified into multiple dose levels.

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event

TEAEs started on or after the first dose of study drug in the main period are included.

[1] Patient enrolled on 2020-09-10, discontinued treatment on 2020-09-21 due to exacerbation of Evans syndrome (onset on 2020-09-17), discontinued study on 2020-09-24, died on 2021-1-22.

PGM=t_over_ae.sas OUT=S:\694\PRINCIPIA\PRN1008\PRN1008-010A\csr\output\t_over_ae_main_i.rtf (15NOV2021 12:42)

薬物動態の結果：

リルザブルチニブは経口投与後速やかに吸収され、T_{max} の中央値は 0.5～2 時間であった。サイクル 1 の Day 1 の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}）及び C_{max} は、200～400 mg の間でほぼ用量に比例していた。被験者は前のサイクルとは異なる用量で投与されたため、蓄積は算出せず、頻回の PK 検体採取は、新しい用量でのサイクルの Day 1 にのみ実施した。$t_{1/2}$ の平均値は 1.34～2.18 時間、Vz/F の平均値は 656～2520 L、CL/F の平均値は 246～911 L/hr であった。曝露量（C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{INF}）の変動は、全ての用量及びサイクルにわたって中程度～高度（変動係数［CV%］50%超）であった。

リルザブルチニブの経口投与後、PRN834（リルザブルチニブの不活性な微量代謝物）が急速に生成され、T_{max} の中央値は 2.5～3.0 時間であった。リルザブルチニブをサイクル 1 の Day 1 に 200～400 mg

の用量で投与したとき、PRN834 の AUC_{last} 及び C_{max} はほぼ用量に比例していた。PRN834 の $t_{1/2}$ の平均値は 3.90 時間であった。PRN834 の曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）の変動は、全ての用量及びサイクルにわたって中程度であった（CV%の範囲：7.0%～64.9%）。C_{max} の代謝比の平均値は 0.36～0.82 の範囲、AUC_{last} の代謝比の平均値は 0.59～1.35 の範囲であった。

PRN4400（リルザブルチニブの不活性な主要代謝物）については、ベースラインの変動が大きく、ベースラインの平均値は用量全体で 1930～4350 ng/mL の範囲であった。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 までにほぼ定常状態に達し、サイクル 5 の Day 1 の平均濃度は用量全体で 1810～6630 ng/mL の範囲であった。400 mg BID での PRN4400 濃度の変動は中程度であった（CV%の範囲：44%～55%）。

結論：

- 有効性の結果：有効性の主要評価項目及び反応の持続
  - 有効性を評価した主要投与期間の被験者 60 名のうち、24 名が主要評価項目（レスキュー治療未実施で、2 回以上連続して血小板数が 50×10^9/L 以上かつベースラインから 20×10^9/L 以上増加）を達成した（40%、95%信頼区間［CI］：27.6%～53.5%）。リルザブルチニブを 400 mg BID で開始し、その用量を維持した被験者のうち、40.0%が血小板反応の主要評価項目を達成した（95% CI：25.7%～55.7%）。
  - ITP 患者にとって重要な治療因子は、反応が長期にわたって維持されるかどうか（反応の持続性）である。全体（60 名）で 17 名（28.3%、95% CI：17.5%～41.4%）が持続的反応の基準（投与期間の最後 8 回の測定のうち 4 回以上で血小板数が 50,000/μL 以上）を達成し、これには 400 mg BID から投与を開始した 14 名（31.1%、95% CI：18.1%～46.7%）が含まれていた。
- 有効性の結果：有効性の副次評価項目
  - リルザブルチニブの投与は迅速な血小板反応をもたらし、全ての被験者（60 名）の 25.0%で、Day 11 までに血小板数が 50×10^9/L 以上に達した。
  - 全ての被験者（60 名）及びリルザブルチニブを 400 mg BID で開始した被験者（45 名）で、血小板数が 50×10^9/L 以上であった週の割合の平均値（SD）は、それぞれ 29%（35%）及び 28%（36%）であった。
- 安全性の結果
  - 24 週間の主要投与期間中、48 名（80%）に 1 件以上の TEAE が発現した。
  - PT別で比較的多く報告されたTEAE（全体の被験者の15%以上で発現）は、下痢（22名［36.7%］）、悪心（21 名［35.0%］）、疲労（12 名［20.0%］）、及び挫傷（11 名［18.3%］）であった。
  - 報告された TEAE の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。31 名（51.7%）に 1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE が発現した。8 名（13.3%）に 1 件以上の Grade 3

以上の TEAE が発現した。8 名（13.3%）に治験薬投与下で発現した SAE が認められたが、いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。

- 10 名（16.7%）に Grade 2 以上の出血性 TEAE が報告されたが、全て治験薬との因果関係はないと判断された。10 名（19.2%）に SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE が発現したが、重症度はいずれも軽度又は中等度（Grade 1 又は 2）であった。

- 薬物動態の結果

  - リルザブルチニブは経口投与後速やかに吸収され、T_{max} の中央値は 0.5～2 時間であった。サイクル 1 の Day 1 の C_{max} 及び AUC_{INF} は、200～400 mg の間でほぼ用量に比例して増加した。$t_{1/2}$ の平均値は短く、1.34～2.18 時間の範囲であった。全ての用量及びサイクルにわたって、曝露量の変動は中程度～高度であった。

  - リルザブルチニブの経口投与後、PRN834 が急速に生成され、T_{max} の中央値は 2.5～3.0 時間であった。サイクル 1 の Day 1 の AUC_{last} 及び C_{max} は、200～400 mg の間でほぼ用量に比例していた。$t_{1/2}$ の平均値は 3.90 時間であった。曝露量の変動は中程度であった。PRN834 のリルザブルチニブに対する代謝比は、C_{max} については 1 未満であり、AUC_{last} については変動した。

  - PRN4400 についてはベースラインレベルが変動し、ベースラインの平均値は用量全体で 1930～4350 ng/mL の範囲であった。リルザブルチニブの反復投与により、PRN4400 濃度はサイクル 5 の Day 1 までにほぼ定常状態に達し、サイクル 5 の Day 1 の平均濃度は用量全体で 1810～6630 ng/mL の範囲であった。400 mg BID での PRN4400 濃度の変動は中程度であった。

全体の結論：

本治験では、再発／難治性 ITP 患者 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%）の被験者は、目標用法・用量の 400 mg BID で投与を開始した。

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。本治験の結果は、現在検証的試験で更に評価されている 400 mg BID の推奨用法・用量を裏付けるものである。

2.17 PRN1008-010 (Part B)：再発性免疫性血小板減少症患者を対象とした経口 BTK 阻害剤のリルザブルチニブ（PRN1008）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（パート B）（最終報告書、海外試験／参考資料）

Module [5.3.5.2-2]

2.17.1 概要

治験の標題：

An Adaptive, Open-Label, Dose-Finding, Phase 1/2 Study Investigating the Safety, Pharmacokinetics, and Clinical Activity of Rilzabrutinib (PRN1008), an Oral BTK Inhibitor, in Patients with Relapsed Immune Thrombocytopenia

再発性免疫性血小板減少症患者を対象とした経口 BTK 阻害剤のリルザブルチニブ（PRN1008）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

治験実施計画書番号：PRN1008-010（DFI17124）

開発のフェーズ：第 1/2 相

治験実施医療機関及び実施国の数：

本治験は計 30 施設で実施された。そのうち 14 施設はパート A の被験者のみを組み入れ、5 施設はパート B の被験者のみを組み入れ、11 施設はパート A とパート B の両方の被験者を組み入れた。被験者は、オーストラリア、ブルガリア、カナダ、チェコ共和国、オランダ、ノルウェー、英国、米国で組み入れられた。

公表文献：

Kuter D, Tzvetkov N, Efraim M, Kaplan Z, Mayer J, Choi P, et al. Updated phase I/II safety and efficacy results for oral bruton tyrosine inhibitor rilzabrutinib in patients with relapsed/refractory immune thrombocytopenia. Blood 2021; 138 (Supplement 1): 14.

Kuter D, Tzvetkov N, Efraim M, Kaplan Z, Mayer J, Choi P, et al. Phase I/II ongoing study of rilzabrutinib, and oral bruton tyrosine kinase inhibitor, in immune thrombocytopenia: extended follow-up and long-term analyses with optimal dose. [abstract], Res Pract Thromb Haemost. 2021;5 (Suppl 2).

Kuter DJ, Efraim M, Mayer J, Trněný M, McDonald V, Bird R, et al. Rilzabrutinib, an Oral BTK Inhibitor, in Immune Thrombocytopenia. N Engl J Med. 2022;386(15):1421-31.

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：2018 年 3 月 22 日

最後の被験者の完了日：2023 年 1 月 31 日（本報告書のデータカットオフ日）

本治験の実施根拠：

パート B は、選択された用法・用量であるリルザブルチニブ 400 mg の 1 日 2 回投与（BID）の安全性及び有効性を検討する拡大パートである。パート B は、再発性又は前治療で効果不十分であった免疫性血小板減少症（ITP）の患者を組み入れるようデザインされた。

目的及び評価項目：

目的	評価項目
主要	
有効性	
• 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 の臨床活性及び反応の持続性を更に評価する。	• 投与開始後 10 週間以降にレスキュー治療未実施で、24 週間の治験薬投与期間の最後の 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
安全性	
• ITP 患者におけるリルザブルチニブ 400 mg BID の安全性及び忍容性を明らかにする。	• 身体所見、臨床検査値、心電図、バイタルサインの臨床的に意義のある変化を含め、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合、重症度及び治験薬との因果関係 • 投与後の追跡調査期間中の TEAE とそれらのリルザブルチニブ治療との関係の可能性
副次	
有効性	
• 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 の臨床活性及び反応の持続性を更に検討する。	• 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） • 血小板数上昇前の直近の 4 週間において、レスキュー治療未実施で、少なくとも 5 日間の間隔を空けて 2 回以上連続して血小板数 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患者の割合 • 24 週間の治験薬投与期間中、血小板数が 30,000/μL 以上かつベースラインから 2 倍以上増加した週数（レスキュー治療を実施した場合、その後 4 週間の血小板数は打ち切りとする） • レスキュー治療を受けた被験者の割合

目的	評価項目
	• ITP 出血スケール（IBLS）のベースラインからの変化量
薬物動態	
• ITP 患者におけるリルザブルチニブの薬物動態（PK）を明らかにする。	• 少数時点採血及び母集団 PK モデリングに基づき、各 ITP 患者でリルザブルチニブの血漿中 PK パラメータを評価する。
探索的	
• 再発又は前治療で効果不十分であった ITP 患者における、選択された用法・用量であるリルザブルチニブ 400 mg BID の臨床活性及び反応の持続性を更に検討する。*a* • リルザブルチニブが溶血マーカーに及ぼす影響を検討する。 • リルザブルチニブが TPO 濃度に及ぼす影響を検討する。 • 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検討する。 • EQ-5D VAS 及び ITP-PAQ を用いて、リルザブルチニブが QOL に及ぼす影響を検討する。 • 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。	• 24 週間の治験薬投与を完了し、投与期間の最後の 8 週間のうち 4 週間以上で血小板数 50,000/μL 以上と定義した血小板反応を示した被験者の割合 • 血小板数が 250,000/μL 又は 450,000/μL を超える被験者の割合（TPO-RA を併用している被験者の場合) • 血小板数が最初に 50,000/μL 以上になるまでの時間 • 血小板数が 30,000/μL 以上又はベースラインから 20,000/μL 以上増加した時間の割合 • リルザブルチニブが溶血マーカーに及ぼす影響 • リルザブルチニブが IgG、IgG1、IgG4、IgM、及び IgE 濃度に及ぼす影響 • リルザブルチニブが TPO 濃度に及ぼす影響 • リルザブルチニブが QOL に及ぼす影響 • 主要有効性評価項目である最初の 8 週間の血小板数反応の陽性的中率及び陰性的中率 *b*

略語：BID = 1 日 2 回、EQ-5D-5L = EuroQol グループの 5 項目 5 水準からなる生活の質質問票、IBLS = 免疫性血小板減少症出血スケール、Ig = 免疫グロブリン、ITP = 特発性血小板減少性紫斑病／免疫性血小板減少症、ITP-PAQ = ITP Patient Assessment Questionnaire、PK = 薬物動態、QOL = 生活の質、SAP = 統計解析計画書、TEAE = 治験薬投与下で発現した有害事象、TPO = トロンボポエチン、TPO-RA = トロンボポエチン受容体アゴニスト、VAS = 視覚的アナログ尺度

a この目的は、治験実施計画書では主要目的に含まれていたが、SAP では探索的目的に含まれていた。

b この評価項目は治験実施計画書では特定されていなかったが、SAP には含まれていた。

治験方法：

PRN1008-010（DFI17124）試験は、承認された使用可能な治療選択肢がない難治性又は再発 ITP 患者を対象とした、リルザブルチニブ経口投与の国際共同、2 パート（パート A 及びパート B）、多施設共同、アダプティブ、非盲検の用量設定試験である。

パート A の治験方法は、パート A の治験総括報告書（CSR）に要約されている。
治験実施計画書改訂第 13.0 版で追加されたパート B 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 未満である患者を適格とした。パート B の主要投与期間が終了したため、本 CSR で報告する。パート B は、28 日間のスクリーニング期間（Day −28～−1）と 24 週間の主要投与期間から構成される。パート B に続き、長期継続投与（LTE）が実施されている。LTE の参加基準を満たさないと判断された被験者のみ、リルザブルチニブ最終投与後 4 週間の安全性追跡期間を設定した。

長期継続投与

パート A 及びパート B の被験者は、適格と判断された場合 LTE に参加することが認められた。LTE は本 CSR のデータカットオフ日時点で進行中であり、LTE の完全な結果はここでは報告しない。

LTE は、血小板反応を達成した被験者における有効性及び安全性を更に評価するため、治験実施計画書改訂第 9.0 版で追加された。リルザブルチニブ投与（パート A 又はパート B）で血小板反応を達成した被験者は LTE に参加するオプションを選択できる。血小板反応とは、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。ベースライン値は、選択基準 4（治験実施計画書 Section 3.3.1）に従い、組入れに用いた血小板数の平均値として計算した。

LTE の詳細は、治験実施計画書 Section 4.2 に記載されている。

被験者数（予定数及び解析対象者数）：

パート B の組入れ予定被験者数は約 23 名であった。パート B 終了時点で、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。26 名全てが intent-to-treat（ITT）集団及び安全性解析対象集団に含まれた。

診断及び主な選択／除外基準：

本治験には、現在のガイドラインで定義される免疫性 ITP（原発性及び二次性の両方）が少なくとも 3 か月以上持続している男性及び女性の成人患者が組み入れられた。具体的には、免疫グロブリン静注療法（IVIg）／抗 D 人免疫グロブリン又はコルチコステロイド療法で血小板反応（血小板数 50,000/μL 以上の達成）が得られたが持続せず、少なくとも 1 種類の他の ITP 治療（IVIg 又はコルチコステロイド以外）に失敗し、投与開始前の 15 日間に 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 未満であり、Day 1 の血小板数が 35,000/μL を超えない患者を適格とした。

治験薬、用法・用量及び投与経路：

リルザブルチニブの用法・用量は 400 mg BID とした。錠剤は、食事の有無にかかわらず経口服用された。選択した用量の妥当性については、治験実施計画書の用量設定の根拠（Section2.2）に記載されている。

治験薬投与期間：パート B の投与期間は 24 週間であった（LTE を含まない）。

統計手法：

有効性の解析

有効性の定性的データは頻度及びパーセンテージにより要約した。有効性の定量的データは記述統計量（算術平均、標準偏差、中央値、最小値、最大値）により要約した。データは用量ごと及び全体について経時的に要約した。血小板数の平均変化量の経時変化をグラフで示した。全ての解析は ITT 集団に基づいて行った。パート B の解析の詳細は統計解析計画書に記載されている。

安全性及び忍容性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合、重症度及び治験薬との因果関係、臨床検査値、レスキュー治療の使用、並びにバイタルサインを記述的に要約した。安全性の定性的データは頻度及びパーセンテージにより要約した。安全性の定量的データは、全体的に記述統計量（算術平均、標準偏差、中央値、最小値、最大値）により要約した。適切な場合には、ベースラインからの変化量についても要約を示した。Grade 2 以上の出血イベントを発現した患者の割合も要約した。非 TEAE については CSR とは別に記載した。

薬物動態の解析

PK データは、記述統計量を用いて要約し、表及び必要に応じてグラフにより示した。ノンコンパートメント解析を用いて各被験者の PK パラメータを算出した。PK データは母集団 PK モデリングのために他の試験データと併合する可能性があるが、これについては別途報告する。本治験の個々の被験者の PK パラメータは、探索的な曝露－反応解析に使用する可能性があるが、これについては別途報告する。

結果の要約：

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性：

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、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。被験者の体格指数の平均値（標準偏差）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、複数のコルチコステロイドを 1 つ、脾臓摘出術を 1 つとして計数）の中央値は 6.0（範囲：3～17）であった。合計で 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 13.17 × 10^9/L（範囲：1.7～23.7 × 10^9/L）であった。

曝露：

組み入れられた被験者全員にリルザブルチニブが少なくとも 1 回投与され、パート B の 24 週間の主要投与期間における実際のリルザブルチニブの曝露期間の中央値は 167.0 日（範囲：7～169 日）であった。治験薬（IMP）の累積曝露期間は 115.6 か月であった。LTE 期間中の IMP 曝露期間の中央値は 182.0 日（範囲：2～435 日）であった。LTE 期間の累積投与期間は 78.6 か月であった。

IMPの服薬遵守率の中央値は、パートBの24週間の主要投与期間では98.78%（範囲：69.64%～100.00%）、LTE期間では97.49%であった。被験者の大多数は、IMP服薬遵守率が80%以上100%未満（11名中7名［63.6%］）又は100%以上（11名中3名［27.3%］）であった。

有効性の結果：

有効性の主要評価項目

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8週間以上で血小板数50,000/μL以上を達成でき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%信頼区間［CI］：17.21%～55.67%）が有効性の主要評価項目の血小板反応を達成した（表7）。

表7 - Platelet overall response during 24-week treatment period - ITT population

	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=26)
At least 8 out of the last 12 platelet counts >= 50,000/μL	
n (%)	9 (34.6)
95% CI[a]	17.21 to 55.67

Abbreviations: BID = twice daily; CI = confidence interval.
a 95% CI is calculated using the Clopper-Pearson exact method.
PGM=PRODOPS/SAR444671/DFI17124/CSR_B_01/REPORT/PGM/eff_plat_resp_24w_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_plat_dur_resp_24w_i_t_i.rtf (30MAR2023 21:13)

有効性の副次評価項目

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倍以上となる血小板反応が認められた週数、及び血小板数30,000/μL以上かつベースラインの2倍以上となる血小板反応が認められた週数は、いずれも9.3週（95% CI：5.25～13.44週、中央値：4週）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は13.5週（95% CI：8.74～18.26週、中央値：18.5週）であった。

11名（42.3%）の被験者が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以上の増加を示した。

主要投与期間中に3名（11.5%）がレスキュー治療を実施した。

ベースラインからWeek 25まで、解剖学的部位を通してIBLSスコアの平均値の減少（すなわち改善）が観察された。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、出血の減少を示していた。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を示した。

ITP-PAQの10領域のスケールのスコアについては、Work領域を除き、ベースラインから25週目までおおむね数値的な改善がみられ、Fatigue、Activity、Women's Reproductive Health及び全体的なQOLの領域では臨床的に意義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 以上を達成した。

安全性の結果：

主要投与期間

主要投与期間における TEAE の概要を表 8 に示す。大多数の患者（22 名［84.6%］）で、主要投与期間中に少なくとも 1 件の TEAE が発現した。比較的多く報告された TEAE（基本語[PT]、全体の 15%以上）は、下痢（12 名［46.2%］）、頭痛（9 名［34.6%］）、悪心（6 名［23.1%］）、挫傷、コロナウイルス性疾患 2019、消化不良及び上腹部痛（各 5 名［19.2%］）、胃食道逆流性疾患及び上気道感染（各 4 名［15.4%］）であった。

合計 16 名（61.5%）に治験薬との因果関係が否定できないと治験責任医師により判断された TEAE が発現した。2 名以上の被験者で報告された治験薬との因果関係が否定できない TEAE（PT）は、下痢（9 名［34.6%］）、頭痛（6 名［23.1%］）、悪心（4 名［15.4%］）、消化不良及び胃食道逆流性疾患（各 2 名［7.7%］）であった。

主要投与期間中、4 名（15.4%）に Grade 3 以上の TEAE が発現した。器官別大分類で 2 名以上の被験者で報告された Grade 3 以上の TEAE は、「血液およびリンパ系障害」（2 名［7.7%］）のみであった。2 名以上の被験者で報告された Grade 3 以上の TEAE（PT 別）はなかった。Grade 3 以上の事象のうち 1 件（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

致死的な有害事象は発現しなかった。3 名（11.5%）に治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（SAE）が発現したが、治験薬との因果関係ありと判断されたものはなかった。

治験薬の投与中止に至った TEAE が 2 名（7.7%）に認められ、1 名は皮下組織膿瘍の SAE、1 名は胃炎及び胃食道逆流性疾患の TEAE であった。

Grade 2 以上の出血性 TEAE が 4 名（15.4%）で報告された。これらの事象には、Grade 2 の鼻出血、Grade 3 の処置後出血（SAE として報告された）、Grade 2 の尿中血陽性、Grade 2 の挫傷（2 件）が含まれる。全ての事象は消失と報告され、リルザブルチニブとの因果関係はないと治験責任医師により判断された。

LTE

パート B の主要投与期間終了後、合計 11 名の被験者が LTE に参加し、リルザブルチニブ 400mg BID を投与された。データカットオフ日時点で、同じ 11 名（42.3%）が LTE を継続している。

LTE では、8 名（72.7%）で少なくとも 1 件の TEAE が発現した。LTE では、1 名（9.1%）に治験薬との因果関係が否定できない TEAE が発現した。1 名で重症度が Grade 3 以上の TEAE が 2 件（PT : 胆石症及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加）発現したが、これらは SAE ではなく、治験薬との因果関係なしと報告された。

LTE では致死的な TEAE は報告されなかった。一過性脳虚血発作、心筋梗塞、2 型糖尿病、高血圧、及び高コレステロール血症の既往歴がある 75 歳の被験者 1 名に、LTE の投与期間に治験薬投与下で発

現した SAE（一過性脳虚血発作、治験薬との因果関係はないと治験責任医師に判断された）が発現した。

また、LTE において治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した被験者はいなかった。

表 8 - Overview of adverse event profile: Treatment emergent adverse events during main treatment emergent period - Safety population

n (%)	Rilzabrutinib 400 mg BID (N=26)
Participants with any TEAE	22 (84.6)
Participants with any Grade ≥3 TEAE	4 (15.4)
Participants with any treatment emergent SAE	3 (11.5)
Participants with any TEAE leading to death	0
Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation	2 (7.7)
Participants with any treatment-related TEAE	16 (61.5)
Participants with any bleeding event of Grade 2 or higher	4 (15.4)
Participants with any infection[a] of Grade 2 or higher	8 (30.8)

Abbreviations: BID = twice daily; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
n (%) = number and percentage of participants with at least 1 TEAE.
a Infection identified based on primary SOC = 'Infections and infestations'.
PGM=PRODOPS/SAR444671/DFI17124/CSR_B_01/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_main_i.rtf (30MAR2023 21:13)

薬物動態の結果：

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、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 と 57 のリルザブルチニブのトラフ濃度の中央値は、それぞれ 2.91 及び 4.15 ng/mL であった。主要代謝物であるチオシアネート（PRN4400）濃度の中央値は、Day 1、29 及び 57 の投与前においてそれぞれ 1000、3645 及び 4530 ng/mL であり、曝露量は Day 1 と 29 及び Day 29 と 57 の間でそれぞれ 3.6 倍及び 1.2 倍増加した。PRN4400 の投与後 2 時間の濃度についても同様の蓄積傾向（それぞれ 3.7 及び 1.1 倍）が認められた。

結論：

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。この試験結果は、現在検証的第 3 相試験で更に評価中である 400 mg BID の用法・用量の使用を裏付けるものである。