

審議結果報告書

令和 8 年 5 月 29 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ラブシド錠25mg
[一 般 名] レミブルチニブ
[申 請 者 名] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 6 月 26 日

[審 議 結 果]

令和 8 年 5 月 25 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

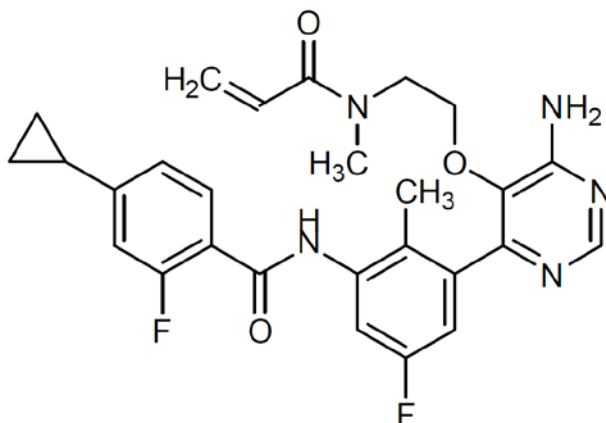
令和 8 年 5 月 12 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] ラプシド錠 25 mg
[一 般 名] レミブルチニブ
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 6 月 26 日
[剤形・含量] 1 錠中にレミブルチニブ 25 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式： $C_{27}H_{27}F_2N_5O_3$

分子量： 507.53

化学名：

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

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

[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の特発性の慢性蕁麻疹（既存治療で効果不十分な患者に限る）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

なお、本剤長期投与時の安全性等について、製造販売後の調査等においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

特発性の慢性蕁麻疹（既存治療で効果不十分な患者に限る）

[用法及び用量]

通常、成人にはレミブルチニブとして1回 25 mg を1日2回経口投与する。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告（1）

令和8年4月17日

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

申請品目

〔販 売 名〕 ラブシド錠 25 mg
〔一 般 名〕 レミブルチニブ
〔申 請 者〕 ノバルティスファーマ株式会社
〔申請年月日〕 令和7年6月26日
〔剤形・含量〕 1錠中にレミブルチニブ 25 mg を含有する錠剤

〔申請時の効能・効果〕

特発性の慢性蕁麻疹（既存治療で効果不十分な患者に限る）

〔申請時の用法・用量〕

通常、成人にはレミブルチニブとして1回 25 mg を1日2回経口投与する。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	12
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	19
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	29
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	39
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	60
9. 審査報告（1）作成時における総合評価.....	60
10. その他.....	60

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ラプシド錠 25 mg (本剤) は、スイス Novartis 社により創製された、ブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) に不可逆的に共有結合し、BTK 活性を阻害するレミブルチニブ (本薬) を有効成分とする経口剤である。

蕁麻疹は、皮膚のマスト細胞の脱顆粒により皮膚組織内に放出されたヒスタミン等の化学物質により、血管拡張 (紅斑)、血漿成分の漏出 (膨疹) 及び痒みが生じる疾患である。蕁麻疹の主たる病型として、特定の刺激、負荷等により症状が誘発される「刺激誘発型」、明らかな誘因なく自発的に膨疹が出現する「特発性」、皮膚又は粘膜の限局した範囲に出現する深部浮腫である「血管性浮腫」及び「蕁麻疹関連疾患¹⁾」に分類される。特発性の蕁麻疹は、発症からの期間が 6 週間以内のもの (急性蕁麻疹) と 6 週間を越えたもの (慢性蕁麻疹 (CSU)) に大別され (診療ガイドライン)、いずれについても治療に当たっては、第一選択薬として第二世代のヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬 (抗ヒスタミン薬) が用いられ、抗ヒスタミン薬の変更、増量等を行っても十分な効果が得られない場合に補助的治療薬 (ヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬、抗ロイコトリエン薬等) の併用や経口の副腎皮質ステロイド、オマリズマブ等の投与が行われる²⁾。また、診療ガイドラインには未掲載であるが、IL-4 受容体 α サブユニットに対するモノクローナル抗体であるデュピルマブが、2024 年 2 月に既存治療で効果不十分な CSU に係る効能・効果で承認されている。特発性の蕁麻疹は一般に生命予後は良いが、日常生活に支障を来すほど重篤化することもあり、特に抗ヒスタミン薬のみで症状が制御できない例では年余にわたり症状が続くことが多い (診療ガイドライン)。

マスト細胞、好塩基球等において BTK が FcεRI や FcγR を介した脱顆粒や IL-2、IL-3、IL-8、TNFα 等の炎症性サイトカイン産生に関与することが知られており (Front Cell Dev Biol 2021; 9: 668131)、本剤は、BTK を阻害することで、CSU に対する治療効果を発揮することが期待され開発が進められた。

本剤の CSU に対する臨床開発は、2019 年 6 月から開始され、今般、日本を含む国際共同試験の成績等に基づき、製造販売承認申請が行われた。

なお、本剤は特発性の慢性蕁麻疹 (既存治療で効果不十分な患者に限る) に対して、2025 年 9 月に米国で承認され、2026 年 3 月現在、欧州で審査中である。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～淡黄色の粉末であり、性状、溶解性、pH、融点、解離定数 (pKa)、分配係数、吸湿性、膜透過性、異性体及び結晶多形について検討されている。原薬には、3 つの無水結晶形 (結晶形 A、B 及び C) 及び 5 つの ████████ が認められているが、実生産における製造方法では結晶形 A (無水物) のみが生成され、通常の保存条件下で安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、MS、UV/VIS、IR、NMR (¹H-、¹³C-、¹⁹F-NMR)、粉末 X 線回折、単結晶 X 線構造解析、示差走査熱量測定及び熱質量分析により確認されている。

¹⁾ 蕁麻疹様血管炎、色素性蕁麻疹並びに Schnitzler 症候群及びクリオピリン関連周期熱症候群。

²⁾ 本邦では、ヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬及び抗ロイコトリエン薬は蕁麻疹に係る効能・効果を有しておらず、経口の副腎皮質ステロイドは慢性例の蕁麻疹に係る効能・効果を有していない。

2.1.2 製造方法

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

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

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

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験（IR、粉末 X 線回折）	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
アクリル酸	製造方法、規格及び試験方法
変異原性不純物（不純物A*）	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
リン含量	規格及び試験方法
水分	規格及び試験方法
強熱残分	製造方法、規格及び試験方法
微生物限度	製造方法、規格及び試験方法
粒子径	製造方法、規格及び試験方法

重要工程として、[REDACTED]

[REDACTED]を得る工程が設定されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、粉末 X 線回折）、純度試験（類縁物質（HPLC）、アクリル酸（GC）、変異原性不純物 不純物A*（LC-MS）、残留溶媒（GC）、不純物B*（GC）、リン（誘導結合プラズマ発光分光分析法））、水分（電量滴定法）、強熱残分、微生物限度、粒子径（レーザー回折・散乱法）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。なお、申請用安定性試験開始後に、ニトロソアミン原薬関連不純物（NDSRI）として不純物C*が特定され、原薬の製造方法の一部に改良が行われたことから、改良前の製造方法（改良前製法）で製造したロットを用いた安定性試験、改良後の製造方法（申請製法）で製造したロットを用いた安定性試験がそれぞれ実施された（2.R.1 項参照）。

表 2 原薬の主な安定性試験

	試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
改良前製法ロットを用いた安定性試験	長期保存試験	実生産スケール： 3 ロット	−20±5℃	－	低密度ポリエチレン袋 ＋ アルミラミネート袋 ^{a)}	■ カ月
	加速試験		30℃	75%RH		■ カ月
			40℃	75%RH		6 カ月
申請製法ロットを用いた安定性試験	長期保存試験	実生産スケール： 3 ロット	−20±5℃	－		12 カ月
	加速試験		30℃	75%RH		12 カ月
			40℃	75%RH		6 カ月

a) ポリエチレン／アルミニウム／ポリプロピレンの 3 層からなるアルミラミネート袋

以上より、原薬のリテスト期間は、低密度ポリエチレン製の袋に充てんしたものをポリエチレン／アルミニウム／ポリプロピレンの 3 層からなるアルミラミネート袋に入れ、■℃で■保存するとき、■カ月と設定された。なお、長期保存試験は■カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 錠中に原薬 25 mg を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。原薬は水溶性が低い化合物であることから、原薬を湿式粉碎しナノ粒子とすることにより溶解性が改善された。製剤には、D-マンニトール、結晶セルロース、コポビドン、ラウリル硫酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）*、マクロゴール*、タルク*、酸化チタン* 及び 三二酸化鉄* が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、湿式粉碎、流動層造粒、篩過、混合、打錠、フィルムコーティング、包装、保管、試験からなる工程により製造される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

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

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
変異原性不純物（不純物A*）	製造方法、規格及び試験方法
ニトロソアミン原薬関連不純物（不純物C*）	原薬の製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
粒子径	製造方法、規格及び試験方法

重要工程は■及び■工程とされ、■、■、■、■及び■工程に工程管理が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（保持時間及び吸収スペクトル（HPLC））、純度試験（類縁物質（HPLC）、変異原性不純物不純物A*（LC-MS）、ニトロソアミン原薬関連不純物 不純物C*

(LC-MS))、水分、製剤均一性(含量均一性試験(HPLC))、溶出性(UV/VIS)、粒子径(動的光散乱法)及び定量法(HPLC)が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表4のとおりであった。申請用安定性試験開始後に変異原性不純物である不純物A*が特定されたことから、申請用安定性試験の 6 カ月以降は純度試験(変異原性不純物 不純物A*)が試験項目に追加された³⁾。その結果、申請用安定性試験では長期保存試験の2ロットで不純物A*がICH M7(R2)ガイドラインの許容摂取限度値(30ppm)を上回ったこと以外は安定であった。

また、不純物A*が特定されたことを踏まえて製剤の製造方法の最適化が行われた(2.R.1 項参照)。最適化された製造方法で製造された製剤を用いて追加の安定性試験が実施され、結果は安定であった。

光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表4 製剤の主な安定性試験

	試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
申請用安定性試験 (最適化前)	長期保存試験	パイロットスケール:3ロット	25℃	60%RH	PTP(ポリアミド/アルミニウム/ポリ塩化ビニルフィルム及びアルミニウム箔)	6 カ月
	加速試験		40℃	75%RH		6 カ月
追加の安定性試験 (最適化後)	長期保存試験	実生産スケール:1ロット	25℃	60%RH	PTP(ポリアミド/アルミニウム/ポリ塩化ビニルフィルム及びアルミニウム箔)	6 カ月
	加速試験	パイロットスケール2ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、PTP(ポリアミド/アルミニウム/ポリ塩化ビニルフィルム及びアルミニウム箔)に包装して室温保存するとき、24 カ月と設定された。なお、追加の安定性試験の長期保存試験は 6 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

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

2.R.1 ニトロソアミン原薬関連不純物 不純物C*及び変異原性不純物 不純物A*の管理、原薬の貯法及びリテスト期間並びに製剤の有効期間について

本剤の開発後期において、ニトロソアミン原薬関連不純物(NDSRI)である不純物C*及び変異原性不純物 不純物A*が特定された。申請者は、これらの不純物の管理、原薬の貯法及びリテスト期間並びに製剤の有効期間の設定について、以下のように説明している。

① ニトロソアミン原薬関連不純物 不純物C*の管理について

原薬の製造及び保存中に生成する可能性のあるニトロソアミン類のリスク評価を行った結果、原薬及び製剤中にニトロソアミン原薬関連不純物の一つとして不純物C*が検出され、不純物C*はEnhanced Ames試験で変異原性が認められた(5.8.6 項参照)。

不純物C*は 2-アミノ-4-ニトロソフェニルアミンを前駆体とするニトロソアミン原薬関連不純物であったことから 2-アミノ-4-ニトロソフェニルアミンのニトロソ化を抑制するために、原薬の製造方法の改良を行い、一貫して1日摂取許容量(100 ng/日)の 10%未満に不純物C*が低減されることが確認されたことから、改良後の製法を申請製法とすることとした。

³⁾ 申請用安定性試験の加速試験では不純物A*は評価されていない。

ニトロソ化が進行する条件を考慮すると、単離・精製された原薬中並びに製剤の製造及び保存中に不純物C*が生成する可能性は低いこと等を踏まえ、不純物C*含量は、[]並びに製剤の規格及び試験方法 純度試験（ニトロソアミン原薬関連不純物 不純物C*）により管理する。

② 変異原性不純物 不純物A* の管理について

製剤の申請用安定性試験開始後に原薬の分解生成物である変異原性不純物 不純物A*が特定され、[]カ月時点において、ICH M7(R2)ガイドラインの許容摂取限度値（30 ppm）を上回り、原薬中よりも高レベルの不純物A*が製剤中に検出された。不純物A*の生成に関する評価を行った結果、不純物A*は主に製剤製造工程の[]工程で増加することが確認された。より詳細な検討の結果 []工程中で不純物A*の増加に影響を及ぼす工程パラメータを特定し、当該工程パラメータを開発段階の PAR 内で厳格化することにより 不純物A*を許容摂取限度値以下に低減可能であることが検証された。製剤の申請製法の[]工程の製造パラメータの一部は、当該検証ロット（[]）製造時よりもさらに厳格化したため、不純物A*を恒常的に低値に管理することが可能と考える。

なお、不純物A*については、原薬及び製剤の規格及び試験方法 純度試験（変異原性不純物 不純物A*）により管理する。

③ 原薬の貯法及びリテスト期間並びに製剤の有効期間について

上述のとおり、開発後期に認められた不純物C*及び不純物A*の低減措置として実施した製法改良及び最適化を踏まえ、製法変更後の原薬及び製剤を用いて追加の安定性試験をそれぞれ実施した（表 2 及び表 4）。その結果、原薬及び製剤ともに、製法変更後ロットを用いた安定性試験成績はそれぞれの申請用安定性試験成績と同様の安定性プロファイルを示した。

原薬について、安定性試験の結果、原薬は[]℃及び[]℃のいずれの条件でも安定であったが、原薬中の不純物A*含量の増加を抑制することを目的に、原薬をより安定な条件で保存するための予防措置として、原薬は $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 、遮光下で保存することとし、改良前製法で製造したロットを用いた安定性試験成績に基づき、原薬のリテスト期間を 24 カ月と設定する。

製剤について、[]を用いて実施した追加の安定性試験の結果、加速試験でわずかな 不純物A* 増加傾向が認められたが、摂取許容限度値である 30 ppm を十分に下回った。不純物A*について、統計解析を実施したところ、予測される有効期間は少なくとも []カ月であったことから、24 カ月の有効期間を通じて 30 ppm の範囲内に留まると判断した。以上を踏まえ、製剤の有効期間を 24 カ月と設定する。

機構は、提出された試験成績等を総合的に評価し、申請者の説明を了承した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、BTK に対する阻害作用、FcR シグナル抑制作用、BCR シグナル抑制作用、アナフィラキシーモデルマウスに対する作用を検討した試験の成績等が提出された。副次的薬理試験として、各酵素及び受容体等に対する作用、免疫系に対する作用を検討した試験の成績等が提出された。また、安全性薬理試験として、心血管系、中枢神経系及び呼吸器系に対する本薬の影響を検討した試験の成績が提出された。薬力学的薬物相互作用試験は実施されなかった。

なお、特に記載のない限り、薬理学的パラメータは平均値で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 TEC ファミリーキナーゼに対する阻害活性 (CTD 4.2.1.1-1)

ヒト BTK、TEC、BMX、ITK 及び TXK の基質リン酸化に対する本薬の阻害活性が、FITC 標識した基質を用いて基質のリン酸化を指標に検討された。BTK、TEC、BMX、ITK 及び TXK に対する本薬の IC₅₀ (n=1) は、それぞれ 0.6、124、141、>10,000 及び >10,000 nmol/L であり、本薬は BTK に対して選択性を示した。

3.1.2 FcεRI シグナルに対する抑制作用 (CTD 4.2.1.1-1)

ヒト末梢血由来の好塩基球を用いて、抗 IgE 抗体刺激による好塩基球活性化に対する本薬の抑制作用が、好塩基球の表面抗原である CD63 の発現を指標に、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬はヒト好塩基球の CD63 発現を抑制し、その IC₅₀ は 71.8 nmol/L であった。

ヒト皮膚組織由来マスト細胞を用いて、抗 IgE 抗体刺激によるマスト細胞活性化に対する本薬の抑制作用が、培養上清中のヒスタミン濃度を指標に、HTRF 法により検討された。その結果、本薬は皮膚組織由来マスト細胞からのヒスタミン遊離を抑制し、その IC₅₀ は 17.2 nmol/L であった。

3.1.3 FcγR シグナルに対する抑制作用 (CTD 4.2.1.1-1)

ヒト単球系白血病細胞株である THP-1 細胞を用いて、非特異的ヒト IgG 刺激による THP-1 細胞活性化に対する本薬の抑制作用が、培養上清中の IL-8 濃度を指標に、HTRF 法により検討された。その結果、本薬は THP-1 細胞の IL-8 産生を抑制し、その IC₅₀ は 2.5 nmol/L であった。

3.1.4 BCR シグナルに対する抑制作用 (CTD 4.2.1.1-1)

ヒト B リンパ腫細胞株である Ramos 細胞を用いて、抗 IgM 抗体及び H₂O₂ の刺激による Ramos 細胞活性化に対する本薬の抑制作用が、BTK の 551 位チロシン残基 (Y551) リン酸化を指標に、免疫染色及びフローサイトメトリー法によって検討された。その結果、本薬は BTK の Y551 リン酸化を阻害し、その IC₅₀ は 11.0 nmol/L であった。

ヒト希釈末梢血を用いて、抗 IgM 抗体刺激による CD20 陽性 B 細胞活性化に対する本薬の抑制作用が、CD20 陽性 B 細胞の表面抗原である CD69 及び CD86 の発現を指標に、フローサイトメトリー法によって検討された。その結果、本薬は CD20 陽性 B 細胞の CD69 及び CD86 の発現を抑制し、その IC₅₀ はそれぞれ 18.3 及び 7.0 nmol/L であった。SEB 刺激による CD4 陽性 T 細胞活性化に対する本薬の抑制作用が、CD4 陽性 T 細胞の表面抗原である CD69 の発現を指標に、フローサイトメトリー法によって検討され、本薬による T 細胞活性化への影響は認められなかった (IC₅₀ > 20,000 nmol/L)。

ラット希釈血液を用いて、抗 IgM 抗体刺激による CD45RA 陽性 B 細胞活性化に対する本薬の抑制作用が、CD45RA 陽性 B 細胞の表面抗原である CD86 の発現を指標に、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬は CD45RA 陽性 B 細胞の CD86 の発現を抑制し、その IC₅₀ は 1.8 nmol/L であった。

卵白リゾチーム特異的 B 細胞受容体を導入したトランスジェニックマウスの脾臓由来の B 細胞を用いて、卵白リゾチーム抗原刺激による B 細胞活性化に対する本薬の抑制作用が、培養上清中の IL-6 濃度並びに B 細胞の表面抗原である CD69 及び CD86 を指標に、それぞれ ELISA 法及びフローサイトメトリー法によって検討された。その結果、本薬は B 細胞の IL-6 産生を抑制し、その IC₅₀ は 1.2 nmol/L であった。

た。また、本薬は B 細胞の CD69 及び CD86 の発現を抑制し、その IC₅₀ はそれぞれ 1.4 及び 0.8 nmol/L であった。

3.1.5 BTK 占有率 (CTD 4.2.1.1-2)

雌性ラットに本薬 0.01、0.03、0.1、0.3、1、3 又は 10 mg/kg を単回経口投与したときの脾細胞及び血液における本薬の BTK 占有率が、ELISA 法により検討された。本薬 0.01～1 mg/kg 投与群において、本薬は用量依存的に脾細胞及び血液中の BTK を占有し、本薬 1、3 及び 10 mg/kg 投与群の本薬投与 5 時間後の脾細胞における BTK 占有率は、それぞれ 80.5、94.2 及び 99.3%であった。

また、本薬 3 mg/kg 投与群において BTK 占有率の経時的推移が検討され、脾細胞における本薬の BTK の占有は本薬投与 96 時間後までに消失した一方、血液における占有率は経時的に低下したものの本薬投与 196 時間後においても BTK の占有が認められた (24.6%)。これは脾細胞と比べて血液中の B 細胞及び単球のターンオーバーが遅いことが原因と考えられると申請者は説明している。

3.1.6 B 細胞における抗体産生に対する作用 (CTD 4.2.1.1-3)

雌性ラットに本薬 0.3、1 又は 3 mg/kg を 1 日 1 回 4 日間経口投与し、初回投与の 2 時間後に SRBC を静脈内投与した。本薬 4 回目投与の 24 時間後に剖検し採取した脾細胞に SRBC を添加してインキュベーションした後に、補体を添加したときの SRBC 特異的 IgM 介在性の SRBC 溶血に対する本薬の抑制作用が、プラーク数を指標に検討された。その結果、本薬投与群においてプラーク形成の抑制が認められ、その抑制率は、それぞれ 66、73 及び 96%であった。また、本薬 4 回目投与の 24 時間後の脾細胞における本薬の BTK 占有率は、それぞれ 31.0、47.1 及び 71.6%であった。

3.1.7 マウス皮膚受動的アナフィラキシー反応に対する作用 (CTD 4.2.1.1-4)

雌性マウスの耳に抗 DNP-IgE 抗体を皮内投与した 4 時間後及び 16 時間後に本薬 3、10、30 又は 100 mg/kg を経口投与し、2 回目の本薬投与 2 時間後に DNP-ヒト血清アルブミン及びエバンスブルー溶液を静脈内投与してアナフィラキシー反応を誘発したときの血管透過性亢進 (30 分後のエバンスブルー血管外漏出量) に対する本薬の抑制作用が検討された。その結果、本薬投与群においてエバンスブルー血管外漏出の抑制が認められ、その抑制率は、それぞれ 60.7、66.9、69.2 及び 87.4%であった。また、エバンスブルー溶液投与 30 分後の脾細胞における本薬の BTK 占有率はそれぞれ 89.1、98.4、98.7 及び 99.7%であった。

3.1.8 マウス逆受動アルサス反応に対する作用 (CTD 4.2.1.1-5)

雌性マウスに本薬 3、10、30 又は 100 mg/kg を経口投与した 2 時間後に、背部に抗卵白アルブミンウサギ IgG 抗体を皮内投与し、直後に卵白アルブミンを静脈内投与しアルサス反応を誘発したときの皮膚腫脹 (アルサス反応惹起 3 時間後の皮膚の厚さ) に対する本薬の抑制作用が検討された。その結果、本薬投与群において皮膚腫脹の抑制が認められ、その抑制率は、それぞれ 22.9、29.2、73.0 及び 61.2%であった。また、卵白アルブミン投与の 3 時間後の脾細胞における本薬の BTK 占有率は、それぞれ 68.1、82.1、91.3 及び 99.3%であった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 BTK 発現組織の確認 (CTD 4.2.1.2-1)

各種ヒト組織及び抗ヒト BTK 抗体を用いて、ヒト組織における BTK 発現が免疫組織学的染色法により検討された。その結果、疾患背景のないヒト組織においては、B 細胞、マスト細胞及びマクロファージに、背景に炎症性疾患を有する者のヒト組織⁴⁾においては、リンパ球、形質細胞、マクロファージ及びマスト細胞において BTK 発現が認められた。BTK は B 細胞から形質細胞の分化に関与するが、分化過程で発現量が減少し、長寿命形質細胞である骨髄形質細胞では BTK 発現は消失することが知られている (Eur J Immunol 1994; 24: 3100-5)。形質細胞において認められた BTK 発現は、B 細胞から短寿命形質細胞へと分化する過程でダウンレギュレーション中の BTK 発現をとらえた可能性があるとの申請者は説明している。

3.2.2 結核菌の再活性化及び休眠に対する影響 (CTD 4.2.1.2-2)

結核菌に感染させたヒト PBMC を、本薬 1、10、100 又は 300 nmol/L を含有する培地で培養したときの、結核菌の再活性化及び休眠が、それぞれオーラミン O 染色及びナイルレッド染色により検討された。その結果、本薬 10、100 及び 300 nmol/L において本薬添加によるオーラミン O 染色陽性結核菌割合の増加は認められず、用量依存的なナイルレッド染色陽性結核菌割合の増加が認められたことから、本薬は結核菌の再活性化を誘導せず、休眠を促進することが示唆された。

3.2.3 本薬のオフターゲット作用 (CTD 4.2.1.1-1)

キナーゼやプロテアーゼ等の酵素、イオンチャネル、受容体及びトランスポーターに対する本薬の阻害作用が、自社で作製したパネル等を用いて検討された⁵⁾。その結果、本薬 1 $\mu\text{mol/L}$ により 65%以上の阻害が認められたキナーゼは TEC であり、次いで BMX では 47%の阻害が認められた。また、比較的低値の IC_{50} が得られた標的外分子は、ヒトホスファチジルイノシトール 4-キナーゼ III β (IC_{50} : 3.1 $\mu\text{mol/L}$)、ヒトカテプシン S (IC_{50} : 21,000 nmol/L)、BSEP (IC_{50} : 6,400 nmol/L) 及び VMAT-2 (IC_{50} : 13,000 nmol/L) であり、心機能に関連するイオンチャネルについては、KCNQ1 (IC_{50} : 48,000 nmol/L)、Nav1.5 (IC_{50} : >50,000 nmol/L) 及び Cav1.2 (IC_{50} : >50,000 nmol/L) であった。

3.2.4 血小板に対する作用 (CTD 4.2.1.1-1)

ヒト血液から調製した多血小板血漿を用いて、コラーゲン 1、3 又は 10 $\mu\text{mol/L}$ の刺激による血小板凝集に対する本薬 1、3 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ 添加時の抑制作用が、透過光血小板凝集検査法により検討された。その結果、コラーゲン 1 $\mu\text{mol/L}$ の刺激による血小板凝集は、本薬 1 $\mu\text{mol/L}$ 添加によって部分的に阻害され、本薬 3 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ 添加によって完全に阻害された。また、コラーゲン 3 $\mu\text{mol/L}$ の刺激による血小板凝集は、本薬 1、3 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ 添加によって部分的に阻害された一方、コラーゲン 10 $\mu\text{mol/L}$ の刺激による血小板凝集は、本薬 1、3 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ 添加によって阻害されなかった。

3.2.5 リンパ球に対する作用 (CTD 4.2.1.1-1)

マウス脾細胞由来リンパ球及びヒト PBMC を用いて、混合リンパ球反応に対する本薬の抑制作用が、

⁴⁾ 関節リウマチ、気管支炎、潰瘍性大腸炎、クローン病及びアレルギー性鼻炎患者由来の組織が検討された。

⁵⁾ 64 種類のキナーゼパネル、395 種類の正常なキナーゼ及び 61 種類のヒトキナーゼ変異体パネル、27 種類のプロテアーゼパネル並びにキナーゼ以外の酵素、イオンチャネル、受容体及びトランスポーターを含む 85 種類の分子標的パネル

^3H チミジンの DNA への取込みを指標に検討された。その結果、本薬はマウス及びヒト混合リンパ球反応を抑制し、その IC_{50} はそれぞれ 3 及び $<4.6 \text{ nmol/L}$ であった。

3.2.6 一次免疫応答に対する作用 (CTD 4.2.1.2-3、4.2.1.2-4、4.2.1.2-5)

雌性マウスを DNP-KLH 腹腔内投与により感作し、本薬 30 mg/kg を感作 2 時間前又は感作 3 日後から 12 時間間隔で経口投与したときの、感作から 8 日後の血清中抗 DNP-IgM 抗体及び抗 DNP-IgG 抗体の産生量に対する本薬の作用が ELISA 法によって検討された。その結果、感作 2 時間前から本薬投与を開始した群では、血清中の抗 DNP-IgM 抗体及び抗 DNP-IgG 抗体の産生量が、溶媒投与群と比較しそれぞれ 76 及び 70%低下した。感作 3 日後から本薬投与を開始した群では、血清中の抗 DNP-IgM 抗体及び抗 DNP-IgG 抗体の産生量が、溶媒投与群と比較しそれぞれ 69 及び 28%低下した。本薬は一次応答として誘導される B 細胞における抗体産生を阻害する可能性が示唆された。

雌雄マウスを完全フロイントアジュバント中で乳化したヒト MOG の腰部皮下投与により感作し、感作当日及び感作 2 日後に百日咳毒素を腹腔内投与し、本薬 3 又は 30 mg/kg を感作 6 時間前から 12 時間間隔で経口投与したときの、感作から 28 日後の血清中抗 MOG-IgM 抗体及び抗 MOG-IgG 抗体の産生量に対する本薬の作用が ELISA 法により検討された。その結果、本薬投与群において抗 MOG-IgM 抗体産生量及び抗 MOG-IgG 抗体産生量のわずかな低下が認められたか、影響は認められなかった。また、雌雄マウスを完全フロイントアジュバント中で乳化したラット MOG の腰部皮下投与により感作し、感作当日及び感作 2 日後に百日咳毒素を腹腔内投与し、本薬 30 mg/kg を感作 4 時間前から 8/16 時間間隔で 1 日 2 回経口投与したときの、感作から 21 日後の血清中抗 MOG-IgM 抗体及び抗 MOG-IgG 抗体の産生量に対する本薬の作用が ELISA 法により検討された。その結果、本薬投与群において抗 MOG-IgM 抗体産生量及び抗 MOG-IgG 抗体産生量に影響は認められなかった。

以上の検討から、本薬の一次免疫応答に対する作用について、申請者は、抗原又はアジュバントの違いによって B 細胞の反応が異なっていた可能性が考えられると説明している。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表 5 のとおりであった。hERG 試験において、本薬濃度依存的な hERG 電流の阻害活性が認められた。また、イヌを用いた心電図評価において、投与 2 及び 3 日目に最大 7 ms の QTc 延長 (+3%) が認められ、投与 6 時間後までに回復した。イヌを用いた用量漸増単回投与毒性試験、2 週間反復投与毒性試験、13 週間反復投与毒性試験及び 39 週間反復投与毒性試験 (5.1 及び 5.2 項参照) において、心拍数及び心電図に対する本薬投与による影響は認められなかった。

表 5 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	用量	投与経路	所見	CTD
心血管系	hERG 導入 HEK293 細胞	hERG 電流	1、3、10、30 $\mu\text{mol/L}$	<i>in vitro</i>	1 : $7.3 \pm 6.1\%$ 阻害 3 : $14.5 \pm 8.0\%$ 阻害 10 : $46.7 \pm 6.9\%$ 阻害 30 : $57.8 \pm 6.4\%$ 阻害	4.2.1.3-1 GLP 非適用
	hERG 導入 HEK293 細胞	hERG 電流	0.3、1、3、10 $\mu\text{mol/L}$	<i>in vitro</i>	0.3 : $15.6 \pm 1.6\%$ 阻害 1 : $42.6 \pm 1.7\%$ 阻害 3 : $69.6 \pm 1.3\%$ 阻害 10 : $88.9 \pm 0.3\%$ 阻害	4.2.1.3-2
	雄性イス (4 例)	血圧、心拍数、心電図パラメータ、体温	50、200、450 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3-3
	雄性イス (4 例)	血圧、心拍数、心電図パラメータ、体温	400 mg/kg/day 1 日 1 回 3 日間	経口	投与 2 及び 3 日目に最大 7 ms の QTc 延長 (+3%) が認められ、投与 6 時間後までに回復した。	4.2.1.3-4 GLP 非適用
	雄性イス (各群 3 例)	心電図パラメータ、心拍数	100、200、250 mg/kg/day	経口	影響なし	4.2.3.2-5
	雌雄イス (各群 3 例)	心電図パラメータ、心拍数	50、200、450 mg/kg/day 1 日 1 回 2 週間	経口	影響なし	4.2.3.2-6
	雌雄イス (各群 3 例)	心電図パラメータ、心拍数	10、50、300 mg/kg/day 1 日 1 回 13 週間	経口	影響なし	4.2.3.2-7
	雌雄イス (各群 4 例)	心電図パラメータ、心拍数	10、50、300 mg/kg/day 1 日 1 回 39 週間	経口	影響なし	4.2.3.2-8
中枢神経系	雌性ラット (各群 10 例)	機能観察総合評価法による観察	100、1,000 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3-5
呼吸器系	雌性ラット (各群 8 例)	呼吸数、ピーク吸気流量、ピーク呼気流量、1 回換気量、分時換気量	100、1,000 mg/kg	経口	影響なし	

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 CSU に対する本薬の作用機序について

申請者は、CSU に対する本薬の作用機序について、以下のように説明している。

CSU の病態に関与する因子として、自己抗原に対する自己反応性 IgE 並びに IgE 及び FcεRI に対する IgG 自己抗体が知られ、いずれもマスト細胞及び好塩基球における FcεRI の架橋を誘発し、活性化シグナル伝達による脱顆粒が誘導され、病態形成に関与している。FcεRI の架橋による Lyn 及び Syk リン酸化により BTK が活性化し、PLCγ2 のリン酸化が促進され、脱顆粒が誘導される等、FcεRI の架橋による活性化を介したシグナル伝達に BTK が寄与することが報告されている (Front Cell Dev Biol 2021; 9: 668131、Allergy 2022; 77: 2355-66)。

本薬の薬理試験成績により、本薬の BTK 阻害作用、ヒトマスト細胞及びヒト好塩基球における抗 IgE 抗体刺激による脱顆粒に対する抑制作用、並びにマウス受動的アナフィラキシーモデルにおける血管透過性の亢進に対する抑制作用が認められたことから、本薬が BTK を阻害することによる CSU に対する有効性は期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了解し、提出された資料より、本薬の BTK 阻害作用は示されており、CSU に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

3.R.2 本薬のオフターゲット作用について

申請者は、本薬の臨床使用時にオフターゲット作用が誘発される可能性について、以下のように説明している。

TEC 及び BMX に対する本薬の IC₅₀ はそれぞれ 124 及び 141 nmol/L であり、BTK の IC₅₀ (0.6 nmol/L) より 200 倍以上大きく、A2201 試験の本薬 25 mg BID 投与群における投与 12 週時のヒト血漿中非結合型 C_{max} の最大値 (19.7 nmol/L) に対して 6.3 倍以上の安全域がある。これらの酵素の機能が阻害された場合、血小板機能への影響や出血リスク等が懸念されるが、本剤の臨床開発を通じて出血を注目すべき有害事象に設定し評価した結果、特段安全性の懸念は認められていない。加えて、TEC 及び BMX 以外の比較的低値の IC₅₀ が認められた標的外分子についても 157 倍以上の安全域があり、非臨床安全性試験 (5.1 及び 5.2 項参照) において本薬のオフターゲット作用によると考えられる所見は認められていない。以上の点等を踏まえ、本薬の臨床使用時にオフターゲット作用が誘発される可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明は理解可能であると考え、想定される懸念 (出血リスク等) については、臨床試験成績も踏まえて判断する必要があると考える (7.R.3 項参照)。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料として、マウス、ラット、ウサギ及びイヌを用いた経口及び静脈内投与時の試験成績等が提出された。薬物動態の検討には、本薬、本薬 ³H 標識体及び本薬 ¹⁴C 標識体が用いられ、血漿又は血液中的本薬濃度は LC-MS/MS 法 (定量下限: 1.00~30.0 ng/mL) により、試料中の放射能濃度は液体シンチレーションカウンター法又は定量的全身オートラジオグラフィ法により測定された。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD 4.2.2.2-1~5、4.2.2.2-9~10)

マウス、ラット及びイヌに本薬を単回経口、直腸内又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。

表 6 本薬単回投与時の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	CL (L/h/kg)	V _{ss} (L/kg)	t _{1/2} (h)	F (%)	CTD
マウス	静脈内	1	雌 4	—	173	—	5.82	1.0	1.0	—	4.2.2.2-1
	経口	3	雌 4	80.7	82.2	0.3	—	—	—	16	
ラット	静脈内	1	雌 4	—	108	—	9.3	2.7	0.3	—	4.2.2.2-4
	経口	3	雄 4	16.7	21.3	0.4	—	—	—	7	
	静脈内	1	雌 3	—	399	—	2.64	1.4	0.5	—	4.2.2.2-3
	経口	3	雌 3	225	343	0.3	—	—	—	29	
	静脈内	3	雄 3	—	364	—	8.52	1.89	0.234	—	4.2.2.2-5
	経口	10	雄 3	49.4	147	1.0 ^{a)}	—	—	3.92	12.6	
	結腸内	5	雄 6	19.2±9.80	80.6±32.0	0.5 ^{a)}	—	—	5.89	13.8 ^{b)}	4.2.2.2-2
	経口	5	雄 3	19.7±4.68	28.0±8.30	0.5 ^{a)}	—	—	1.91±0.556	4.98 ^{c)}	
イヌ	静脈内	1	雄 3	—	579	—	1.74	1.1	0.9	—	4.2.2.2-9
	経口	3	雄 3	28.9	83.7	0.8	—	—	—	5	
		30	雄 3	76.1	365	1.5	—	—	—	2	
	静脈内	3	雄 3	—	1650	—	1.89	1.27	6.83	—	4.2.2.2-10
	経口	10	雄 3	154	709	2.0 ^{a)}	—	—	19.5	13.5	

平均値又は平均値±標準偏差、—: 該当なし、算出なし又は記載省略

a) 中央値

b) 用量補正した AUC_{last} (結腸内投与時) 及びラット単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-5) における平均値で用量補正した AUC_{last} (静脈内投与時) をもとに算出された。

c) 用量補正した AUC_{inf} (経口投与時) 及びラット単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-5) における平均値で用量補正した AUC_{inf} (静脈内投与時) をもとに算出された。

4.1.2 反復投与（CTD 4.2.3.2-4、4.2.3.2-8、4.2.3.4.1-1、4.2.3.4.2-3）

マウス、ラット及びイヌに本薬を反復経口投与したときの薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。ラットでは雄よりも雌で曝露量が高い傾向が認められた。いずれの検討においても明らかな蓄積は認められなかった。

表 7 本薬反復経口投与時の薬物動態パラメータ

動物種	例数	測定時点	投与量 (mg/kg/日)	C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-24h} (ng・h/mL)		t _{max} (h)		CTD
				雄	雌	雄	雌	雄	雌	
マウス	雌雄 2 /時点	1 日目	150	5,700	5,390	8,600	10,400	0.5	0.5	4.2.3.4.2-3
			500	8,960	8,160	27,800	14,900	1.0	1.0	
			1,500	12,400	7,680	51,100	28,300	3.0	1.0	
		148 日目	150	1,840	4,000	3,580	9,390	1.0	0.5	
			500	1,280	2,400	15,600	4,180	1.0	1.0	
			1,500	3,410	4,410	22,600	56,200	3.0	3.0	
ラット	雌雄 2 /時点	1 日目	30	214	2,070	1,840	5,800	1.0	1.0	4.2.3.2-4
			300	619	4,950	8,160	63,100	4.0	2.0	
			1,000	2,770	11,600	32,900	140,000	4.0	4.0	
		182 日目	30	179	1,150	431	3,910	0.5	1.0	
			300	470	2,960	5,970	30,900	4.0	2.0	
			1,000	487	1,970	5,840	24,700	4.0	4.0	
ラット	雌雄 3	22 日目	30	187	2,190	667	5,070	0.5	0.5	4.2.3.4.1-1
			100	349	4,540	2,440	15,300	4.0	2.0	
			300	694	3,090	7,820	30,200	4.0	2.0	
		169 日目	30	107	2,070	346	5,390	2.0	0.5	
			100	173	4,450	1,060	16,800	4.0	2.0	
			300	211	4,470	2,990	38,200	8.0	2.0	
イヌ	雌雄 4	1 日目	10	957±296	1,270±609	1,800±678	1,920±513	0.50	0.50	4.2.3.2-8
			50	1,530±314	2,190±1,020	4,130±1,170	6,170±3,920	0.88	0.75	
			300	4,340±2,020	3,810±859	21,700±11,200	35,000±7,120	1.75	2.00	
		182 日目	10	1,320±673	1,290±201	3,080±1,840	2,280±455	1.13	0.63	
			50	2,250±722	1,830±615	6,500±1,860	5,760±2,920	0.88	0.88	
			300	5,230±4,300	2,630±1,910	20,300±14,800	34,600±30,400	1.25	2.00	
		267 日目	10	1,360±604	1,920±201	6,450±5,860	3,770±1,860	0.63	0.50	
			50	2,050±648	2,460±968	5,110±1,400	8,810±4,590	0.88	1.50	
			300	3,790±1,850	5,680±4,120	30,000±32,500	57,100±65,100	1.75	1.75	

平均値又は平均値±標準偏差

4.1.3 *in vitro* における膜透過性（CTD 5.3.2.2-6）

Caco-2 細胞を用いて、本薬の膜透過性が検討された。トランスポーター阻害剤⁶⁾の存在下での本薬 0.5 µmol/L の P_{app A→B} 及び P_{app B→A} は、それぞれ 70.01×10⁻⁵ 及び 76.07×10⁻⁵ cm/min であった。低膜透過性対照化合物（マンニトール 5 µmol/L）及び高膜透過性対照化合物（プロプラノロール 5 µmol/L）の P_{app A→B} は、それぞれ 2.88×10⁻⁵ 及び 40.90×10⁻⁵ cm/min であった。

4.2 分布

4.2.1 組織分布（CTD 4.2.1.2-4、4.2.2.2-5、4.2.2.3-1、4.2.2.3-4）

雄性白色ラット（各 1 例/時点）⁷⁾に本薬 ³H 標識体 10 mg/kg を経口投与したときの放射能の組織分布⁸⁾が検討され、標識体は速やかに全身の組織（45/53 組織）に分布し、投与後 0.5～2 時間に放射能が最

⁶⁾ Ko143（BCRP 阻害剤）1 µmol/L、LY335979（P-gp 阻害剤）5 µmol/L 及び MK571（MRP2 阻害剤）10 µmol/L

⁷⁾ 投与後 0.5、2、8、24、72、168 時間で測定された。

⁸⁾ 血液（液体シンチレーションカウンター法、定量的全身オートラジオグラフィ法）、副腎（皮質、髄質）、血管壁、骨髄、骨ミネラル、脳、軟骨、脈絡叢、精巣上皮、食道、眼（脈絡膜、毛様体、レンズ、硝子体）、脂肪（褐色、白色）、毛髪（毛包、触覚）、ハーダー腺、心臓、腸壁（結腸、小腸）、腎臓（皮髄境界部、皮質、髄質）、涙腺、肝臓、肺、リンパ節（下顎リンパ節）、髄膜、筋肉、すい

高濃度となった。特に、小腸の腸壁、胃、肝臓及び腎臓で高い放射能が検出された。投与後 24 時間までには大半の組織から放射能は消失し、投与後 168 時間に放射能が検出された組織は、血液、肝臓及び腎臓であった。脳では、検討した全ての時点で放射能は検出されなかった。

雌雄有色ラット（各 1 例/時点）⁹⁾に本薬 ¹⁴C 標識体 10 mg/kg を経口投与したとき、概ね前述の白色ラットと同様の分布を示したが、メラニン含有組織である色素含有皮膚及びブドウ膜/網膜では、投与後 336 時間まで放射能が検出された。いずれの組織においても放射能濃度は緩やかに減衰していることから、本薬は可逆的なメラニン結合性を持つと考えられた。

野生型マウスに本薬を経口投与して脳への移行を検討した試験では、脳及び脳脊髄液中に血液中濃度よりも低濃度の本薬が検出された。なお、血液脳関門の破綻を伴う EAE モデルマウスでは、本薬による BTK の占有が脳で確認された。

4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性 (CTD 4.2.2.3-2)

本薬 ³H 標識体（検討濃度 100~10,000 ng/mL）を用いてラット、イヌ及びヒトにおける血漿タンパク結合率及び血液/血漿中濃度比が検討された。各種動物における血漿タンパク結合率はそれぞれ 89.8、92.8 及び 95.4%であり、血液/血漿中濃度比はそれぞれ 0.915、0.668 及び 0.813 であった。

4.2.3 胎盤通過性 (CTD 4.2.2.2-8)

妊娠ウサギ（3 例）に、妊娠 17 日目に本薬 ¹⁴C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 168 時間の母体の血液中放射能濃度は 0.0643 ± 0.0182 µmol/L、胎児 3 例の組織中の放射能濃度は、2 例が検出限界（0.0200 µmol/L）未満で、1 例が 0.0325 µmol/L であった。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* 試験 (CTD 4.2.2.4-9, 5.3.2.2-8, 5.3.2.2-12)

本薬 ³H 標識体 10 µmol/L をマウス、ラット、イヌ及びヒトの肝細胞と 6 時間インキュベーションしたとき、6 時間後の本薬残存率は 0.15%（マウス）~10.2%（ヒト）であった。主要な代謝経路は、①N-脱メチル化に続くグルタチオン抱合又はシステイン付加、及び水素付加（M11、M17：マウス、ラット、ヒトにおける主要経路）、②O-脱アルキル化（M22：全ての動物種で主要経路）に続くグルクロン酸抱合や硫酸抱合（M7、M20）、③N-メチルアクリルアミド基の二重結合の修飾として、水素付加及びグルタチオン抱合（M12）とさらに代謝が進んだシステイン付加（M19：イヌ、ヒトでの主要経路）、グルタチオン抱合及び水付加（M9）、又はジヒドロジオール形成（M24：ヒトでの主要経路）と考えられた。また、本薬 ³H 標識体 10 µmol/L を、ヒト肝ミクロソームと 1 時間インキュベーションしたとき、主にアクリルアミド部分の酸化的代謝による N-脱メチル化/酸化代謝物（M23、M24、M28、M31）が生成した。検討の結果、代謝経路は図 1 のとおりと推定された。

臓、陰茎、松果体、下垂体、包皮腺、唾液腺（顎下腺）、精巣壁、精囊液、皮膚、皮下組織、脊髄、脾臓、胃（腺性、非腺性）、精巣、胸腺、甲状腺、舌、粘液腺、歯（歯髄）

⁹⁾ 投与後 0.5、2、8、24、48、72、96、168、336 時間で測定された。

ヒト肝ミクロソーム（16 例分）における、本薬 ^3H 標識体 $3\text{ }\mu\text{mol/L}$ の代謝物生成速度と各 CYP 分子種に特異的な基質の代謝速度との相関解析をしたところ、種々の代謝物はテストステロン 6β -水酸化活性及びミダゾラム $1'$ -水酸化活性（CYP3A4/5 特異的）と強い相関を示し、M15 は S-メフェニトイン $4'$ -水酸化（CYP2C19 特異的）とも相関を示し、全ての代謝物の生成は主にヒト肝ミクロソーム中の CYP3A によって触媒され、CYP2C19 も M15 の触媒的生成に寄与していることが示唆された。

4.3.2 *in vivo* 試験（CTD 4.2.2.2-5、4.2.2.4-1、4.2.2.4-2、4.2.2.4-5、4.2.2.4-6）

マウス、ラット、ウサギ及びイヌに、本薬、本薬 ^3H 標識体又は本薬 ^{14}C 標識体を単回若しくは反復経口投与又は単回静脈内投与したとき、各試料中で認められた代謝物は表 8 のとおりであった。

表 8 各種動物における代謝物プロファイル

動物種	用法・用量	例数	血液中	胆汁中	尿中	糞中	CTD
マウス	本薬 1500 mg/kg/日 反復経口	雌雄 2 /時点	投与 24 時間まで 未変化体、M19、 M24、M65	—	—	—	4.2.2.4-1
ラット	本薬 ^3H 標識体 3 mg/kg 単回静脈内	雄 3 ^{a)}	投与 168 時間まで 未変化体、M2、M4、 M5、M7、M14、M17、 M19、M20、M22、 M24、M28、M30、 M31、M37、M45、 P1.1、P10.7	投与 48 時間まで 未変化体 M2、M5、M7、 M8、M9、M12、M14、M17、 M19、M22、M23、M24、 M28、M30、M31、M32、 M33、M34、M35、M39、 M40、M41、M43、M45、 M48、P24.9、P51.0-56.0	投与 48 時間まで 未変化体 M2、M4、M5、 M7、M15、M20、M22、 M23、M24、M28、M30、 M32、M33、M36、M37、 M41、M45、M46、M47、 M48、M49、M56、P4.0、 P10.3	投与 48 時間まで 未変化体 M2、M4、M5、 M15、M19、M20、M22、 M23、M24、M28、M30、 M31、M33、M49、M50、 M52、M54、M55、P1.1、 P13.6、P51.0-56.0	4.2.2.2-5
	本薬 ^3H 標識体 10 mg/kg 単回経口	雄 3	投与 168 時間まで 未変化体、M2、M5、 M7、M14、M20、M22、 M24、M30、M31、 M37、M45、P1.1、 P10.7	—	投与 48 時間まで 未変化体 M2、M4、M5、 M7、M15、M20、M22、 M23、M24、M28、M30、 M33、M36、M37、M41、 M45、M46、M48、M49、 M56、P4.0、P10.3	投与 48 時間まで 未変化体 M2、M4、M5、 M15、M19、M20、M22、 M23、M24、M28、M30、 M31、M33、M38、M42、 M45、M47、M48、M49、 M50、M51、M52、M53、 M54、M55、P1.1、P10.3、 P16.2、P24.9、P51.0-56.0	4.2.2.2-5
	本薬 ^{14}C 標識 体 10 mg/kg 単回経口	雌 3	投与 2 時間まで 未変化体、M2、M4、 M19、M20、M22、 M24、M50、P0.9、 P3.4、P3.8、P5.5、 P11.8、P27.2	—	投与 72 時間まで 未変化体 M2、M4、M5、 M7、M15、M20、M22、 M23、M24、M28、M30、 M33、M36、M37、M41、 M45、M46、M48、M49、 M56、M68、M69、M71、 P0.9、P4.4、P7.5	投与 48 時間まで 未変化体 M2、M4、M5、 M15、M19、M20、M22、 M23、M24、M28、M30、 M31、M33、M38、M42、 M45、M47、M48、M49、 M50、M51、M52、M53、 M54、M55、M69、P0.9、 P4.0、P7.5、P21.8、P26、 P27、P32.2、P52.4、P53	4.2.2.4-2
ウサギ	本薬 ^{14}C 標識 体 10 mg/kg 単回経口	雌 3	投与 24 時間まで 未変化体、M1、M2、 M4、M15、M22、M24、 M28、M30、M31、 M32、M37、 M68aM68b、M71、 M72+M33、M77、P1	—	投与 120 時間まで 未変化体、M1、M2、M4、 M6+M57、M15、M24、 M32、M33、M37、M41、 M46、M49、M56、M65+ M22、M68aM68b、M69、 M71、M72、M77、P2	投与 120 時間まで 未変化体、M2、M15、 M21、M24、M37、M49、 M52、M57、M73、M74、 M75、M76、M77、P2、 P52	4.2.2.4-5
イヌ	本薬 ^{14}C 標識 体 10 mg/kg 単回経口	雄 3	投与 8 時間まで 未変化体、M1、M4、 M5、M6、M15、M17、 M19、M22、M24、 M28、M31、M60、P1	—	投与 120 時間まで 未変化体、M1、M4、M5、 M6、M15、M17、M19、 M22、M24、M28、M31、 M42、M60、M61、P1	投与 120 時間まで 未変化体、M4、M5、M6、 M14、M15、M17、M19、 M21、M22、M23、M24、 M28、M31、M38、M49、 M50、M51、M59、M60、 M61、M62、P1、P2	4.2.2.4-6

—：該当なし

a) 胆汁中代謝物は胆管カニューレ挿管ラットの結果を示す。

以上の検討より、本薬の代謝経路は各動物種で類似しており、アクリルアミド部分のエポキシ化に続くジヒドロジオールへのさらなる酸化又はグルタチオンとの抱合、アクリルアミド部分への直接的なグルタチオン抱合、O-脱アルキル化による M22 の生成並びにそれに続く第Ⅰ相及び第Ⅱ相代謝、並びにアミド加水分解による M2 の生成並びにそれに続く第Ⅰ相及び第Ⅱ相代謝の組合せからなると推定される。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.2-5～8、4.2.2.2-10、4.2.2.4-2、4.2.2.4-5、4.2.2.4-6)

ラット (雄 3 例) に本薬 ^3H 標識体 3 mg/kg を静脈内投与したとき、投与後 168 時間までの放射能の平均総回収率は 97.5%であり、尿中に 4.01%、糞中に 89.7%が排泄された。ラット (雄 3 例) に本薬 ^3H 標識体 3 mg/kg を経口投与したとき、投与後 168 時間までの放射能の平均総回収率は 98.2%であり、尿中に 5.90%、糞中に 90.6%が排泄された。なお、投与後 48 時間までの放射能は、静脈内投与時では尿中に 3.83%、糞中に 88.1%、経口投与時では尿中に 5.82%、糞中に 89.9%であり、投与経路によらず、排泄は速やかであった。

胆管カニューレ挿管ラット (雄 3 例) に本薬 ^3H 標識体 3 mg/kg を静脈内投与したとき、投与後 48 時間までの放射能の平均総回収率は 99.6%であり、尿中に 9.89%、胆汁中に 74.1%、糞中に 10.4%が排泄された。また、それぞれの試料中に存在した投与量に対する未変化体の量は、尿中 0.0475%、胆汁中 0.378%、糞中 2.3%であり、未変化体のまま排泄されることはほとんどなかった。

ラット (雌各 3 例) に本薬 ^{14}C 標識体 1 又は 10 mg/kg を経口投与したとき¹²⁾、投与後 168 時間までの放射能の平均総回収率は 98.6～102%であり、尿中に 6.36～12.6%、糞中に 84.2～92.0%が排泄された。

ウサギ (雌 3 例) に本薬 ^{14}C 標識体 10 mg/kg を経口投与したとき、投与後 168 時間までの放射能の平均総回収率は 97.1%であり、尿中に 17.0%、糞中に 77.2%が排泄された。

イヌ (雄 3 例) に本薬 ^{14}C 標識体 3 mg/kg を静脈内投与したとき、投与後 336 時間までの放射能の平均総回収率は 89.6%であり、尿中に 10.5%、糞中に 76.0%が排泄された。イヌ (雄 3 例) に本薬 ^{14}C 標識体 10 mg/kg を経口投与したとき、投与後 696 時間までの放射能の平均総回収率は 88.9%であり、尿中に 5.56%、糞中に 73.6%が排泄された。

4.5 薬物動態学的薬物相互作用

4.5.1 酵素阻害及び酵素誘導作用 (CTD 5.3.2.2-1、5.3.2.2-2、5.3.2.2-5、5.3.2.2-13、5.3.2.2-15)

ヒト肝ミクロソームを用いて本薬の各 CYP 分子種に対する阻害作用が検討され¹³⁾、CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5 に対する IC_{50} はそれぞれ 79.9 ± 6.3 、100 超、 38.3 ± 3.8 、 10.2 ± 0.3 、 11.8 ± 0.3 、 17.8 ± 0.8 、 77.6 ± 6.2 、100 超及び 29.9 ± 2.3 (又は 29.7 ± 1.4) $\mu\text{mol/L}$ であった。また、本薬とのプレインキュベーションにより、CYP3A4/5 では時間依存的阻害作用が認められたが ($K_{\text{I,u}}$: $6.9 \pm 2.0 \mu\text{mol/L}$ 、 k_{inact} : $0.0102 \pm 0.0010 \text{ min}^{-1}$)、その他の CYP 分子種では時間依存的阻害作用は認められなかった。

¹²⁾ 雌 3 例に本薬 ^{14}C 標識体 10 mg/kg を経口投与した 2 試験、雌 3 例に本薬 ^{14}C 標識体 1 mg/kg を経口投与した 1 試験の 3 試験で検討が行われている。

¹³⁾ 各 CYP 分子種の基質として用いられた化合物は次のとおりである。CYP1A2 : フェナセチン、CYP2A6 : クマリン、CYP2B6 : プロピオン、CYP2C8 : アモジアキン、CYP2C9 : ジクロフェナク、CYP2C19 : S-メフェニトイン、CYP2D6 : ブフラロール、CYP2E1 : クロルゾキサゾン、CYP3A4/5 : ミダゾラム及びテストステロン

ヒト肝細胞を用いて本薬による各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C9、3A4) の酵素活性及び mRNA 発現量に対する誘導作用が検討され、いずれの CYP 分子種でも誘導作用が認められた。

以上の結果及び本剤 25 mg を BID で経口投与したときの本薬曝露量に基づく静的薬物速度論モデルを用いた薬物相互作用リスク評価の結果、臨床において CYP3A4/5、1A2 及び 2C9 を介した相互作用のリスクが示唆された。

4.5.2 薬物トランスポーターの基質性 (CTD 5.3.2.2-6、5.3.2.2-7)

Caco-2 細胞と各トランスポーターの阻害剤⁹⁾を用いて、本薬の輸送に対する阻害作用が検討された。本薬 0.5 µmol/L の efflux ratio は 17.5 であり、P-gp 阻害剤存在下ではほぼ 1 まで低下したが、BCRP 及び MRP2 阻害剤存在下では変化が認められなかったことから、本薬は P-gp の基質であることが示唆された。

ヒト肝細胞において、本薬 0.380 及び 17.4 µmol/L どちらの濃度においても、本薬の取り込みクリアランスは温度 (4℃及び 37℃) による影響を受けなかったこと、また、OATP、OATP1B1、OAT、OCT 及び NTCP に対する阻害剤¹⁴⁾存在下でも本薬の取り込みクリアランスの低下は認められなかったことから、本薬の肝細胞への取り込みには能動輸送の関与は認められず、受動的に透過することが示され、本薬は OATP、OATP1B1、OAT、OCT 及び NTCP の基質ではないことが示唆された。

4.5.3 薬物トランスポーターの阻害作用 (CTD 5.3.2.2-9、5.3.2.2-14、5.3.2.2-16、5.3.2.2-18)

P-gp を発現させた LLC-PK 細胞、BCRP、MATE1 又は MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞、NTCP、BSEP、MRP2、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬による薬物トランスポーターの阻害作用が検討され¹⁵⁾、結果は表 9 のとおりであった。本剤 25 mg を BID で経口投与したときの本薬曝露量を踏まえた薬物相互作用リスク評価の結果、臨床において OATP1B1/3、P-gp 及び BCRP を介した相互作用のリスクが示唆された。

表 9 本薬の薬物トランスポーター阻害作用

細胞	トランス ポーター	本薬検討濃度 (µmol/L)	IC ₅₀ 値 (µmol/L) (最大阻害率)	細胞	トランス ポーター	本薬検討濃度 (µmol/L)	IC ₅₀ 値 (µmol/L) (最大阻害率)
LLC-PK	P-gp	0~73.43	29.4 (102%)	HEK293	OCT1	0~75	7.21 (97%)
MDCKII	BCRP	0~73.43	4.3 (118%)	HEK293		0~8.15	1.10 (88%)
HEK293	NTCP	0~58.73	>58.7 (33%)	HEK293	OCT2	0~75	68.9 (51%)
HEK293	MRP2	0~100	— (29%)	HEK293		0~8.15	9.41 ^{a)} (44%)
HEK293	BSEP	0~50	8.69 (97%)	HEK293	MATE1	0~75	14.4 (88%)
HEK293	OAT1	0~8.15	9.97 ^{a)} (41%)	MDCKII		0~7.40	1.71 (70%)
HEK293	OAT3	0~8.15	1.12 (90%)	HEK293	MATE2-K	0~75	68.8 (56%)
HEK293	OATP1B1	0~8.15	2.62 (83%)	MDCKII		0~7.40	— (32%)
HEK293	OATP1B3	0~8.15	7.81 ^{a)} (44%)				

— : 該当なし又は算出なし

a) 最大阻害率が 50%に達しなかったため、IC₅₀ 値は外挿による推定値。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された試験成績から、本薬の生体内挙動について一定の把握は可能と判断した。なお、本薬は、CYP 分子種の阻害又は誘導作用、薬物トランスポーターの阻害作用等が示唆されていることか

¹⁴⁾ OATP : リファマイシン SV 20 µmol/L、OATP1B1 : アトルバスタチン 10 µmol/L、OAT : *p*-アミノ馬尿酸 3,000 µmol/L、OCT : テトラエチルアンモニウム 3,000 µmol/L、NTCP : タウロコール酸 200 µmol/L

¹⁵⁾ P-gp : ジゴキシン、BCRP : PhIP、NTCP 及び BSEP : タウロコール酸、MRP2、OATP1B1 及び OATP1B3 : エストラジオール-17β-グルクロン酸、OAT1 : テノホビル、OAT3 : エストロン-3-硫酸、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K : メトホルミン

ら、本薬の臨床使用において問題となる薬物相互作用が惹起される可能性については、臨床試験成績も踏まえて検討する必要があると考える（6.2.3 及び 6.R 項参照）。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、幼若動物を用いた試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（皮膚感作性試験、止血機構に対する影響に関する試験、乱用性に関する評価、光安全性試験、代謝物の安全性評価及び不純物の安全性評価）の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、2% Kollidon VA64 及び 0.1% ラウリル硫酸ナトリウム水溶液にナノ粒子化した本薬を懸濁した製剤が投与された。

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されていない。本薬の急性毒性及び概略の致死量について、マウス及びラットを用いた反復投与毒性試験（5.2 項参照）、イヌを用いた反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-5 及び 5.2 項参照）並びにラット及びイヌを用いた安全性薬理試験（3.3 項参照）の初回投与時の結果に基づき評価された。マウス及びラットでは、急性症状及び死亡は認められず、経口投与時の概略の致死量はマウスで 1,500 mg/kg 超、ラットで 1,000 mg/kg 超と判断された。イヌでは、2 週間反復投与毒性試験（5.2 項参照）の最大 450 mg/kg の投与において、急性症状及び死亡は認められず、経口投与時の概略の致死量は 450 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

マウスを用いた 4 週間、ラットを用いた 2、13 及び 26 週間、イヌを用いた 2、13 及び 39 週間反復経口投与毒性試験が実施された（表 10）。主な変化として、ラットでは脾臓（線維化、色素沈着及び出血）、ラット及びイヌに共通して、血小板機能、腸間膜及び顎下リンパ節（胚中心形成低下及び洞赤血球増加）に本薬投与による影響が認められた。そのほかに、ラット及びイヌの肝臓（肝細胞及びクッパー細胞の褐色色素（リポフスチン）沈着）、ラットの肝臓（肝細胞肥大及び多核肝細胞）、甲状腺（濾胞細胞肥大及び過形成）及び副腎（単核細胞浸潤）で変化が認められた。ラット脾臓の変化は老齢ラット特異的な自然発生性病変であり、BTK 阻害剤投与によって増悪することが知られていることから、ヒトへの外挿性はない変化と考えられている（J Pharmacol Exp Ther 2017; 360: 226-38、Toxicol Pathol 2018; 46: 460-72）。ラット及びイヌで認められた腸間膜及び顎下リンパ節の胚中心形成低下については、先天性遺伝的 BTK 欠損で B 細胞の分化・増殖に対する影響が生じ、末梢血成熟 B 細胞の欠損及び低 γ グロブリン血症が発現すること（Front Cell Dev Biol 2021; 9: 668131、Annu Rev Immunol 2009; 27: 199-227）等が報告されていること、血小板機能の抑制については BTK 阻害により血小板機能に影響を及ぼすことが報告されていること（Arterioscler Thromb Vasc Biol 2015; 35: 2326-35、Am J Physiol Cell Physiol 2021; 320: C902-15 等）から、いずれも本薬の BTK 阻害に関連する変化と考えられている。リンパ節で認められた洞赤血球増加は、本薬の血小板機能抑制により生じた出血に関連する変化と考えられており、ラット 26 週間反復投与毒性試験では 1,000 mg/kg/日の雌 1 例で本薬の血小板機能抑制との関連が否定できない出血による死亡も認められている。ラット肝臓の肝細胞及びクッパー細胞で認められた褐色色素沈着は自然発生性変化（J Toxicol Pathol 2012; 25: 103-34、Background Lesions in Laboratory Animals: A Color Atlas. Saunders/Elsevier; 2012. p.17-36）、多核肝細胞は自然発生性変化又は生体の適応性変化（Background Lesions in Laboratory Animals: A Color Atlas. Saunders/Elsevier; 2012. p.17-36、Toxicologic pathology: nonclinical safety assessment.

CRC Press; 2013. p.313-66)、副腎の単核炎症細胞浸潤は細胞変性を伴わない変化で自然発生性病変が増悪した変化 (Toxicologic pathology: nonclinical safety assessment. CRC Press; 2013. p.209-54) と考えられ、いずれも本薬の毒性ではないと判断されている。肝細胞肥大は本薬の投与により肝ミクロソーム酵素が誘導され (4.5.1 項参照)、甲状腺ホルモンの代謝及び排泄の亢進と代償性の甲状腺刺激ホルモンの増加が生じ、その結果甲状腺の濾胞上皮細胞肥大及び過形成が認められたものと考えられた。これらはげっ歯類に特異的な機序による変化と判断されている (Endocr Rev 1991; 12: 135-50)。

ラット 26 週間反復経口投与毒性試験の無毒性量は、30 mg/kg/日以上の本薬投与で認められた膵島の変化に鑑み、30 mg/kg/日未満 (雌雄) と判断された。本薬 30 mg/kg/日を反復投与したときの投与 182 日目における AUC_{0-24h} は雄で 431 ng・h/mL、雌で 3,910 ng・h/mL であり、ヒトにおける臨床曝露量¹⁶⁾のそれぞれ約 1.1 倍、約 10 倍であった。なお、膵臓の変化はヒトへの外挿性がない変化と考えることから、安全域の算出には 300 mg/kg/日の全身曝露量 AUC_{0-24h} (雄: 5,970 ng・h/mL、雌: 30,900 ng・h/mL) を用いることが妥当であり、ヒトにおける臨床曝露量のそれぞれ約 15 倍、約 79 倍と判断されている。イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験の無毒性量は 300 mg/kg/日と判断され、当該用量を反復投与した際の投与 182 日目における本薬の AUC_{0-24h} は雄で 30,000 ng・h/mL、雌で 57,100 ng・h/mL であり、ヒトにおける臨床曝露量のそれぞれ約 77 倍、約 146 倍であった。

表 10 マウス、ラット及びイヌ反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
雌雄野生型マウス (Tg rasH2)	強制経口	4 週間 (1 回/日)	0、250、750、1,500	【切迫剖検例】 250: 雄 1 例 ^{a)} 【生存例】 ≥250: 肝臓好酸性細胞質内封入体、脾臓胚中心形成低下 (雌雄)、脾臓重量低値、肝細胞壊死 (雄) 750: 血中 AST 高値 (雌) ≥750: 肝臓重量高値、腸間膜リンパ節細胞性低下 (雌雄)、血中 ALT 高値 (雌) 1,500: 脾臓重量低値 (雌)	1,500 ^{b)}	4.2.3.4.2-2
雌雄ラット (WI (Han))	強制経口	2 週間 (1 回/日) + 回復 2 週間	0、30、100、300、1,000	【死亡例】 100: 雌 1 例 ^{c)} 【生存例】 ≥30: 脾臓重量低値 (雄) ≥100: 白血球数・リンパ球数高値 (雌)、血中カリウム値低値、甲状腺重量高値 (雄) ≥300: 肝臓重量高値 (雌) 1,000: 甲状腺濾胞細胞肥大、顎下リンパ節胚中心形成低下 (雌雄)、脾臓・肝臓髓外造血低下 (雌)、肝臓重量高値、腸間膜リンパ節胚中心形成低下・傍皮質サイズ/細胞性低下・洞赤血球増加、脾臓辺縁帯・動脈周囲リンパ鞘のサイズ/細胞性低下 (雄)、 <止血機構評価> ≥30: 出血時間延長、ROTEM 線溶指数 (LI45) 高値 (雌雄)、コラーゲン誘発血小板凝集抑制 (雌) <イムノフェノタイピング> ≥100: B 細胞・T 細胞・ヘルパー T 細胞・細胞傷害性 T 細胞数高値 (雌雄) <肝臓組織中グルタチオン測定> 1,000: 総グルタチオン・還元型グルタチオン低値 (雌雄) 回復性: あり	30 未満 ^{d)}	4.2.3.2-2
雌雄ラット (WI (Han))	強制経口	13 週間 (1 回/日)	0、10、100、1,000	≥10: 顎下リンパ節・腸間膜リンパ節洞赤血球増加 (雌雄)、リンパ球数・好酸球数高値 (雌)、甲状腺濾胞細胞肥大 (雄) ≥100: 肝臓重量高値、甲状腺濾胞細胞肥大、脾臓辺縁帯・動脈周囲リンパ鞘のサイズ/細胞性低下 (雌) 1,000: 血中トリグリセリド低値 (雌雄)、肝細胞肥大、脾臓髓外造血増加傾向、顎下リンパ節・腸間膜リンパ節胚中心形成低下・細胞性低下・形質細胞低下 (雌)、甲状腺重量高値、赤血球数・ヘマトクリット・血色素量低値 (雄)	1,000	4.2.3.2-3

¹⁶⁾ AUC_{0-24h}: 390 ng・h/mL (日本人及び外国人 CSU 患者を対象とした第 II 相試験 (A2201 試験) において、本剤 25 mg を BID (50 mg/日) で 12 週間反復投与したときの定常状態における血中曝露量 (AUC_{0-12h}: 195 ng・h/mL) を 2 倍した値)

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
				<止血機構評価> ≥10：コラーゲン誘発血小板凝集抑制（雄） <イムノフェノタイピング> ≥10：未成熟 B 細胞低値（雌） 100：成熟 B 細胞低値（雌） ≥100：ナイーブ B 細胞低値（雄） 1,000：ナイーブ B 細胞低値（雌）、未成熟 B 細胞低値（雄）		
雌雄ラット (WI (Han))	強制経口	26 週間 (1 回/日) + 回復 4 週間	0、30、300、1,000	【死亡例】 1,000：雌 1 例 ^{e)} 【生存例】 ≥30：血中 AST・ALT・CK・トリグリセリド・カリウム低値、脾臓脾島線維化・色素沈着・出血、顎下リンパ節胚中心形成低下、腸間膜リンパ節洞赤血球増加（雌雄）、流涎過多、リンパ球数高値、顎下リンパ節洞赤血球増加・細胞性低下、GALT 胚中心形成低下、副腎単核細胞浸潤（雌）、赤色鼻汁（雄） ≥300：T 細胞・ヘルパー T 細胞・NKT 細胞高値、B 細胞・NK 細胞低値、甲状腺濾胞上皮細胞肥大（雌雄）、紅涙、赤血球数・血色素量・ヘマトクリット低値、肝臓重量高値、多核肝細胞、肝細胞肥大、肝細胞/クッパー細胞褐色色素沈着（雌）、投与液逆流、流涎過多、甲状腺重量高値（雄） 1,000：投与液逆流、赤色鼻汁、甲状腺重量高値（雌）、肝臓重量高値、多核肝細胞、顎下リンパ節洞赤血球増加・細胞性低下、GALT 胚中心形成低下（雄） <止血機構評価> ≥30：コラーゲン誘発血小板凝集抑制（雌雄） <イムノフェノタイピング> ≥10：未成熟 B 細胞低値（雌） 回復性：多核肝細胞、肝細胞肥大、肝細胞/クッパー細胞褐色色素沈着、甲状腺濾胞上皮細胞肥大（雌）、腸間膜リンパ節洞赤血球増加、脾臓脾島線維化・色素沈着（雄）を除き、回復性あり	30 未満	4.2.3.2-4
雌雄ビーグル犬	強制経口	2 週間 (1 回/日)	0、50、200、450	≥50：肝臓重量高値、脾臓胚中心形成低下、顎下・腸間膜リンパ節洞赤血球増加（雌雄）、血中コレステロール・トリグリセリド・カリウム高値（雄） 200：顎下リンパ節胚中心形成低下（雄） ≥200：血中カリウム高値（雌） 450：顎下リンパ節胚中心形成低下（雌） <止血機構評価> ≥50：ADP 誘発/コラーゲン誘発血小板凝集抑制（雌雄） 450：出血時間延長（雌雄）	450 ^{b)}	4.2.3.2-6
雌雄ビーグル犬	強制経口	13 週間 (1 回/日)	0、10、50、300	10：腸間膜リンパ節胚中心形成低下（雌）、流涎過多、顎下リンパ節黄褐色色素沈着（雄） ≥10：腸間膜リンパ節洞赤血球増加（雌雄）、顎下リンパ節黄褐色色素沈着、顎下リンパ節胚中心形成低下（雌）、顎下リンパ節洞赤血球増加、腸間膜リンパ節胚中心形成低下（雄） 50：流涎過多、顎下リンパ節洞赤血球増加（雌） ≥50：GALT 胚中心形成低下（雌雄） 300：嘔吐（雌雄）、流涎過多、顎下リンパ節黄褐色色素沈着（雄） <止血機構評価> ≥10：ADP 誘発/コラーゲン誘発血小板凝集抑制（雌雄） <イムノフェノタイピング> ≥10：B 細胞・活性化 B 細胞低値（雌雄）	300 ^{b)}	4.2.3.2-7
雌雄ビーグル犬	強制経口	39 週間 (1 回/日)	0、10、50、300	10：GALT 胚中心形成低下（雌）、顎下リンパ節黄褐色色素沈着、腸間膜リンパ節細胞性低下、腸骨リンパ節・胃リンパ節洞赤血球増加（雄）、 ≥10：顎下リンパ節・腸間膜リンパ節洞赤血球増加、腸間膜リンパ節胚中心形成低下（雌雄）、肝細胞/クッパー細胞褐色色素沈着（雌） ≥50：血中フィブリノゲン高値、GALT 胚中心形成低下、肝細胞/クッパー細胞褐色色素沈着（雄） 300：顎下リンパ節黄褐色色素沈着（雌雄）、血中フィブリノゲン高値（雌）、腸間膜リンパ節細胞性低下、腸骨リンパ節・胃リンパ節洞赤血球増加（雄）	300 ^{b)}	4.2.3.2-8

- a) 投与 8 日に瀕死のため切迫剖検された。瀕死に至った要因は明らかでなかったこと、750 及び 1,500 mg/kg/日群で死亡がみられないことから、本薬に関連した変化ではないと判断とされた。
- b) 認められた変化は、発現状況、関連事象等を踏まえ、有害性を示唆する変化とは判断されず、いずれも本薬の毒性ではないと判断された。
- c) 投与 12 日に死亡し、病理組織学的に急性かつ重度の小葉中心性肝細胞変性/壊死が認められた。出血時間測定検査で本薬投与により出血時間延長が認められたことから、出血に関連した虚血による死亡と考えられた。
- d) 30 mg/kg/日以上で出血時間の延長が認められたため、無毒性量は特定されなかった。
- e) 死因は採血手技の過誤によるものであったが、本薬の血小板機能への影響が関与している可能性は否定できない。

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 小核試験、ラット末梢血を用いた小核試験が実施され、いずれも陰性であったことから、本薬は遺伝毒性を有しないと判断された（表 11）。

表 11 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置時間)	濃度又は用量	試験 成績	CTD
in vitro	Ames 試験	ネズミチフス菌 :TA98、TA100、 TA1535、TA97a、TA102	S9-/+	0 ^{a)} 、5、16、50、160、500、1,600、 5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-2
	小核試験	ヒト末梢血リンパ球	S9- (28 時間)	0 ^{a)} 、75.7、105.6、147.4 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1-4
			S9- (3 時間)	0 ^{a)} 、147.4、205.6、286.7 ^{b)} µg/mL	陰性	
			S9+ (3 時間)	0 ^{a)} 、147.4、205.6、286.7 ^{b)} µg/mL	陰性	
in vivo	小核試験 ^{c)}	雌雄ラット (WI(Han)) 末梢血		0、30、100、300、1,000 mg/kg/日 (経口、2 週間反復)	陰性	4.2.3.2-2

a) 溶媒：ジメチルスルホキシド、b) 沈殿が観察された、c) ラットを用いた 2 週間反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-2）に組み込み実施された。

5.4 がん原性試験

ラットを用いた 104 週間がん原性試験及び Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間がん原性試験が実施された（表 12）。本薬投与に関連する腫瘍の発生率の増加は認められず、非発がん量はそれぞれ 300 mg/kg/日及び 1,500 mg/kg/日と判断された。

ラットを用いた 104 週間がん原性試験の非発がん量（300 mg/kg/日）を反復投与した際の投与 169 日目における本薬の AUC_{0-24h} は雄で 2,990 ng・h/mL、雌で 38,200 ng・h/mL であり、ヒトにおける臨床曝露量¹⁶⁾のそれぞれ約 7.7 倍、約 98 倍であった。Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間がん原性試験の非発がん量（1,500 mg/kg/日）を反復投与した際の投与 148 日目における本薬の AUC_{0-24h} は雄で 22,600 ng・h/mL、雌で 56,200 ng・h/mL であり、ヒトにおける臨床曝露量のそれぞれ約 58 倍、約 144 倍であった。

表 12 がん原性試験成績の概略

試験系	投与 経路	投与 期間	用量 (mg/kg/日) ^{a)}	例数	主な病変		非発がん量 (mg/kg/日)	CTD
雌雄 ラット (WI(Han))	強制 経口	104 週 (1 回/日)	0 ^{b)} 、0、30、 100、300	各用量 100 例（雌雄各 50 例）	腫瘍性変化	なし	300	4.2.3.4.1-1
					非腫瘍性変化	≥30：腸間膜・顎下・腋窩・膝窩・鼠経リンパ節の洞赤血球増加・洞拡張・巣状血管腫様過形成・びまん性細網内皮細胞肥大／過形成・色素沈着マクロファージ、 脾臓脾島線維化（雄又は雌） ≥100：甲状腺濾胞上皮細胞過形成（雌） 300：甲状腺濾胞上皮細胞過形成（雄）		
雌雄 マウス (Tg rasH2)	強制 経口	26 週 (1 回/日)	0 ^{b)} 、0、150、 500、1,500	各用量 50 例（雌雄各 25 例）	腫瘍性変化	なし	1,500	4.2.3.4.2-3
					非腫瘍性変化	≥150：脾臓胚中心細胞性低下（雄）、腸間膜リンパ節胚中心細胞性低下（雌雄） ≥500：肝臓好酸性細胞質内封入体、巨大核・多核肝細胞（雌雄） 1500：脾臓胚中心細胞性低下（雌）		

a) ラットに関しては 26 週間反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-4）、マウスに関しては 4 週間反復皮下投与用量設定試験（CTD 4.2.3.4.2-2）の成績に基づき、用量設定が行われた。

b) 精製水

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（FEED 試験）、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（EFD 試験）、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能

に関する試験（PPND 試験）が実施された（表 13）。

FEED 試験では、雌雄の授受胎能に対する本薬の影響は認められず、無毒性量は 1,000 mg/kg/日と判断された。保守的に、ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験の 300 mg/kg/日群の血中曝露量（雄：5,970 ng・h/mL、雌：30,900 ng・h/mL）を外挿した場合、ヒトにおける臨床曝露量¹⁶⁾の約 15～79 倍と推定された。

ラットの EFD 試験では妊娠及び胚・胎児発生に悪影響は認められず、無毒性量は 1,000 mg/kg/日と判断された。ラット EFD 試験の無毒性量を 17 日間反復投与したときの本薬の AUC_{0-24h} は 49,200 ng・h/mL であり、ヒトにおける臨床曝露量の約 126 倍であった。

ウサギの EFD 試験では、本薬 300 mg/kg/日以上で母動物毒性及び外表異常（眼開存、眼白濁、小顎、前肢過屈曲等）が認められた。ウサギ EFD 試験の無毒性量は 100 mg/kg/日と判断され、当該用量を 20 日間反復投与したときの本薬の AUC_{0-24h} は 8,990 ng・h/mL であり、ヒトにおける臨床曝露量の約 23 倍であった。

PPND 試験では、1,000 mg/kg/日の一部の母動物で摂餌量又は体重の低値及び妊娠期間の延長がみられ、当該母動物の F1 児に死産児数、死亡児数又は不明児数の高値、平均出生児数の低値が認められた。1,000 mg/kg/日群の生存 F1 児に眼瞼開裂、切歯萌出及び耳介開展の平均達成日数並びに性成熟達成日数の短縮が認められた。無毒性量は 300 mg/kg/日と判断され、ラット EFD 試験の同用量の血中曝露量（AUC_{0-24h}：26,200 ng・h/mL）を外挿した場合、ヒトにおける臨床曝露量の約 67 倍と推定された。

表 13 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (WI(Han))	強制経口	雄： 交配前 4 週間～ 剖検前日 (1 回/日) 雌： 交配 14 日前～ 妊娠 6 日 (1 回/日)	0、100、 300、1,000	親動物 ^{a)} 1,000：流産、耕作動作、体重増加量低値 授受胎能・初期胚発生 なし	親動物：1,000 授受胎能・初期胚発生：1,000	4.2.3.5.1-1
胚・胎児発生試験	雌ラット (WI(Han))	強制経口	妊娠 6 日～ 妊娠 17 日 (1 回/日)	0、100、 300、1,000	母動物 ^{a)} 100：咀嚼動作 ≥100：耕作動作 1000：咀嚼動作、淡色糞、床敷き摂取、呼吸不整、体重増加量・摂餌量低値 胚・胎児発生 なし	母動物：1,000 胚・胎児発生 1,000	4.2.3.5.2-1
	雌ウサギ (New Zealand White)	強制経口	妊娠 7 日～ 妊娠 20 日 (1 回/日)	0、100、 300、450	母動物 【切迫屠殺例】(450：20 例、300：1 例) 鎮静、活動性低下、冷触感、呼吸不整、糞量減少、耳介蒼白、半眼、赤色液状物質、流産徴候、体重、摂餌量減少、肝臓小葉構造明瞭、肝臓淡色化、腎臓変色等 【生存例】 300：摂餌量低値 胚・胎児発生 300：外表異常（眼開存、眼白濁、小顎、前肢過屈曲）	母動物：100 胚・胎児発生：100	4.2.3.5.2-3

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌 ラット (WI(Han))	強制 経口	妊娠 6 日 ～ 授乳 21 日 (1 回/日)	0、100、 300、1,000	母動物 【切迫屠殺例】(1,000 : 2 例) 妊娠期間延長、摂餌量低値、体重低値、円背位、四肢蒼白、鼻甲介・前肢被毛赤色化、被毛の汚れ、立毛、多臓器蒼白化、腎赤色巣を含む蒼白、肺暗赤色巣、心臓淡色領域、胸腔内粘調液、死産児数・死亡児^{b)}数・不明児数高値^{c)}、平均出生児数低値^{d)}等 【生存例】 1,000 : 妊娠期間延長、死産児数・死亡児数・不明児数高値^{c)}、平均出生児数低値^{d)} F1 出生児 ≥300 : 赤血球数・血色素量低値^{d)} 1,000 : リンパ球数・白血球数低値^{d)}、眼瞼開裂・切歯萌出・耳介開展平均達成日数短縮、性成熟達成日数(雄)短縮	母動物の一般毒性 : 300 F1 出生児発生及び発達・神経行動・生殖能 : 300	4.2.3.5.3-1

a) 認められた所見はいずれも発現頻度又は程度が低いことから、毒性とは判断されなかった。

b) 死亡児の胃内に乳汁は認められなかった。

c) 450 mg/kg/日群の切迫屠殺された母動物 (2 例) と同群の生存母動物 (1 例) に認められた。

d) 軽度かつ病理組織学的変化を伴わなかったことから、毒性とは判断されなかった。

5.6 幼若動物を用いた試験

幼若ラットの反復投与毒性試験が実施された (表 14)。本薬投与群の一部の個体で顕著な眼球膨大又は突出が認められたことから、本試験において無毒性量は決定されなかった。アルビノ系統である WI(Han)及び Sprague-Dawley ラットでは出生後の自然発生性眼内出血が一般的かつ生理的な現象であると報告されている (Comparative Medicine 2014; 64: 34-43)。本剤投与群で認められた眼球膨大又は突出は、房水排出障害が発現しやすいという発達中のラット眼に特異的な解剖学的特徴、及び自然発生性眼内出血が原因と考えられ、本薬の血小板機能阻害作用により眼内出血が増悪した可能性があるとして申請者は考察している。以上の考察に加え、ヒトでは眼の発達は出生時点ではほぼ完了していることから、ヒトへの外挿性は限定的であると判断されている。また、幼若ラットを用いた反復投与毒性試験では T 細胞依存性抗体産生 (TDAR) に対する評価が実施され、本薬投与群で投与期間中の KLH 感作により IgM 及び IgG 抗体産生の遅延又は抑制がみられたが、回復期間中の感作で抗体産生への影響は認められなかったことから、TDAR 関連の免疫機能の発達への影響は認められないと判断されている。

表 14 幼若動物を用いた反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
雌雄 ラット (WI(Han))	強制 経口	7 週間 (生後 19 日～ 68 日、1 回/ 日)	0、100、300、 1,000	【切迫屠殺例】(100 : 5 例、300 : 3 例、1,000 : 4 例)^{a)} 片側性眼球膨大・突出、眼内出血、前眼部形成不全 【生存例】 ≥100 : 片側性眼球膨大・突出^{b)}、前眼部形成不全、眼未成熟 (硝子体血管遺残)、肝臓重量高値^{c)}、TDAR 試験での KLH 感作後の一次抗体・二次抗体 (IgG・IgM) 産生遅延・抑制 回復性 : あり	100 未満	4.2.3.5.4-2

a) 顕著な片側性眼球膨大・突出が投与 3～42 日 (生後 22～61 日) に認められ、投与 9～58 日 (生後 28～77 日) に切迫屠殺された。

b) 生存例では軽度の眼球膨大・突出が投与 30～51 日 (生後 49～70 日) に認められ、対照群の 1 例、100 mg/kg/日群の 5 例、300 mg/kg/日群の 8 例、1,000 mg/kg/日群の 2 例で片側性、対照群の 1 例で両側性の変化が認められた。

c) 雌のみ

5.7 局所刺激性試験

in vitro ヒト表皮モデルを用いた皮膚刺激性試験が実施され、本薬に皮膚刺激性は認められなかった（表 15）。

表 15 局所刺激性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	CTD
局所刺激性試験	<i>in vitro</i> 三次元組織ヒト表皮モデル (EPISKIN SM™)	本薬 0 ^{a)} 又は 10 mg を 15 分間塗布し、42±1 時間の培養後、MTT (3-(4,5-ジメチル-2-チアゾリル)-2,5-ジフェニル-2H-テトラゾリウムブロミド) から生成されるホルマザンの定量により細胞生存率を評価	生存率の低下なし (皮膚刺激性なしと判断されている)	4.2.3.6-1

a) 溶媒：リン酸緩衝生理食塩水

5.8 その他の試験

5.8.1 皮膚感作性試験

マウスを用いた局所リンパ節試験が実施され、本薬に皮膚感作性は認められなかった（表 16）。

表 16 皮膚感作性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	CTD
局所リンパ節試験	雌マウス (BALB/c)	両耳介背部に 0 ^{a)} 、0.5、5 及び 50%濃度の本薬溶液 25 µL を、1 日 1 回 3 日間塗布	なし (皮膚感作性なしと判断されている)	4.2.3.6-2

a) 溶媒：N,N-ジメチルホルムアミド

5.8.2 止血機構に対する影響に関する試験

ラットを用いた 2 週間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-2) で認められた本薬の止血機構に対する影響の機序を検討するために、4 つの探索的試験が実施され、本薬の止血機能に対する影響は、血小板機能障害に起因し、血餅退縮抑制による可能性が高いことが示唆された（表 17）。本薬投与による血小板機能障害は、他の BTK 阻害剤で確認されている血餅退縮抑制 (Arterioscler Thromb Vasc Biol 2015; 35: 2326-35) 及びフィブリノゲンによる GPIIb/IIIa 活性への影響 (Arterioscler Thromb Vasc Biol 2015; 35: 2326-35、Am J Physiol Cell Physiol 2021; 320: C902-15) が関与すると考えられた。

表 17 本薬の止血機構に対する機序検討試験の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	CTD
<i>in vivo</i> 反復投与試験	雌ラット (WI(Han))	本薬 0 ^{a)} 、0.15、1.5、10、30 mg/kg/日を 3 日間反復経口投与したときの最終投与 2 時間後 (全群)、24 時間後 (30 mg/kg/日) 及び 72 時間後 (1.5 及び 30 mg/kg/日) の出血時間、血小板数、コラーゲン誘発血小板凝集能、ROTEM 線溶指数、血液及び脾臓中 BTK 占有率等を評価	- 本薬投与群で出血時間延長、コラーゲン誘発血小板凝集抑制、ROTEM 線溶指数 (LI45 及び LI60) の高値が認められ、凝固機構への明らかな影響あり - 投与 2 時間後の血中及び脾臓中 BTK 占有率はそれぞれ 0.15 mg/kg/日群で 73.4%及び 10%であり、いずれも 1.5 mg/kg/日以上で飽和 1.5 mg/kg/日群では休薬により出血時間延長の回復傾向及びコラーゲン誘発血小板凝集抑制の回復が認められたが、ROTEM 線溶指数の回復性は認められず	4.2.3.7.3-1
<i>in vitro</i> 止血機構検討試験	ラット及びイヌ全血試料	ラット及びイヌ全血試料に本薬 0 ^{b)} 、0.01、0.03、0.1、1 µmol/L (最終濃度) を 1 時間処理したときのコラーゲン誘発血小板凝集及び ROTEM 線溶指数を評価	ラット及びイヌの全血試料において、0.01 又は 0.03 µmol/L から、コラーゲン誘発血小板凝集抑制及び ROTEM 線溶指数の高値を観察	4.2.3.7.3-2
<i>in vitro</i> 止血機構検討試験	ヒト全血試料	ヒト全血試料に最終濃度 1 µmol/L 以下の本薬を 1 時間処理し、以下のとおり各項目を評価 ①コラーゲン誘発血小板凝集能測定 (本薬 0 ^{b)} 、0.01、0.03、0.1、0.3、1 µmol/L)	①0.1 µmol/L 以上で本薬濃度依存的なコラーゲン誘発血小板凝集を抑制 ②本薬は血小板機能を障害したが、止血機能を完全には障害せず	4.2.3.7.3-3

		②PFA-100 による血小板粘着能及び凝集能評価（本薬 0 ^{b)} 、1 µmol/L） ③TEG による止血機能評価（本薬 0 ^{b)} 、0.01、0.03、0.1、1 µmol/L） ④ROTEM による止血機能評価（本薬 0 ^{b)} 、0.03、0.1、1 µmol/L）	③④血小板機能が保たれた条件下では線溶指数の上昇が認められたが、血小板機能が不活化された条件下では線溶指数に変化が認められず	
<i>in vitro</i> 止血機構検討試験（追加検討）	ヒト全血試料	ヒト全血試料に本薬 0 ^{b)} 、0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1、10 µmol/L（最終濃度）を 1 時間処理したときのコラーゲン誘発血小板凝集及び ROTEM 線溶指数を評価	本薬によりコラーゲン誘発血小板凝集の抑制及び ROTEM 線溶指数の高値を観察（IC ₅₀ はそれぞれ 0.18 µmol/L、EC ₅₀ は 0.04 µmol/L）	4.2.3.7.3-4

a) 溶媒：0.5%メチルセルロース及び0.1%ラウリル硫酸ナトリウム水溶液、b) 溶媒：ジメチルスルホキシド

5.8.3 乱用性に関する評価

本薬の薬物乱用に係る非臨床試験は実施されていない。EAE モデルでは、中枢神経系において本薬の薬理学的作用量で BTK 占有が確認されたことから（CTD 4.2.1.2-4）、血液脳関門が破綻している環境下において本薬は中枢神経系に移行し、薬理作用を発揮する可能性が考えられるものの、以下の点から、本薬をヒトに投与した際に身体依存性及び精神依存性を生じるリスクは低いと判断されている。

- 本薬のオフターゲット作用に関する評価（3.2.2 項参照）において、VMAT-2 阻害が認められたが、その IC₅₀ 値（13 µmol/L）と本薬のヒトにおける臨床曝露量（非結合型 C_{max}：0.0073 µmol/L）との曝露量比は 1,781 倍であること。
- 乱用が知られている薬物と本薬との類似性を化学構造、物理的・化学的性質及びファーマコフォアの特徴を *in silico* 解析した結果（CTD 4.2.3.7.4-1）、類似性は示唆されなかったこと。
- 正常動物を用いた検討ではあるが、ラットを用いた本薬の分布試験及びマウスに本薬を経口投与して脳への移行を検討した試験の脳ホモジネート及び脳脊髄液の測定結果（4.2.1 項参照）の結果から、中枢神経系への分布又は移行は軽微であったこと。また、ラットの中枢神経系に係る安全性薬理試験（3.3 項参照）、ラット（最長 26 週間）及びイヌ（最長 39 週間）の反復投与毒性試験（5.2 項参照）で、本薬の中枢神経系に対する影響は認められていないこと。

5.8.4 光安全性試験

本薬は 400 nm 超の波長領域で光吸収はみられなかったが、紫外線波長領域で光吸収が認められ、最大モル吸光係数は 290 nm で 18,087 L/mol/cm であったことから、マウス 3T3 線維芽細胞株を用いた *in vitro* 光毒性試験が実施され、光毒性はないと判断された（表 18）。

表 18 光毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	CTD
光毒性試験	マウス線維芽細胞 (Balb/c 3T3)	本薬 0 ^{a)} 、0.265、0.84、2.65、8.4、26.5、84、265、840 µg/mL UV-A（5 J/cm ² ）及び UV-B（10 mJ/cm ² ）を 50 分間照射	光毒性係数：1 ^{b)} 光毒性なし	4.2.3.7.7-2

a) 溶媒：1%ジメチルスルホキシド含有ハンス平衡塩溶液

b) 沈殿の見られない最高濃度（84 µg/mL）の細胞生存率は 50%を上回ったため、本薬の IC₅₀ 値を求めることができず、光毒性係数は 1 と算出された。

5.8.5 代謝物の安全性評価

本薬 ¹⁴C 標識体をヒトに経口単回投与したときに、本薬に関連する全ての物質の総曝露量の 10%を超える代謝物は同定されなかった。なお、開発過程で見いだされたアニリン基を有する代謝物（M2 及び M68）について、M2 に対してはネズミチフス菌（TA98 及び TA100）を用いた探索的な *in vitro* 変異原性試験

(Miniscreen Ames、CTD 4.2.3.7.5-1)、M68 に対しては ICH M7(R2)ガイドラインに基づく *in silico* (Q)SAR 解析 (CTD 4.2.3.7.5-2) が実施され、いずれも変異原性は陰性と判断された。

5.8.6 不純物の安全性評価

原薬及び製剤中に ICH Q3A(R2)及び ICH Q3B(R2)ガイドラインで規定された安全性確認の閾値を超える不純物として不純物D* 及び不純物E* が認められた。ICH M7(R2)ガイドラインに基づき実施された *in silico* (Q)SAR 解析 (CTD 4.2.3.7.6-1) において、不純物D* 及び不純物E* は非変異原性不純物と確認されており、当該不純物の規格値上限から算出される 1 日最大投与量はいずれも 1 mg を下回ることから、不純物D* 及び不純物E* の曝露に係る更なる遺伝毒性試験は不要と判断された。ヒトの代謝物でもある不純物D* の安全性は当該代謝物が検出されるラットを用いた本薬の26週間反復投与毒性試験¹⁷⁾ (CTD 4.2.3.2-4)により評価され、不純物E* の安全性はラット及びイヌの本薬の2週間反復投与毒性試験¹⁸⁾ (CTD 4.2.3.2-2 及び CTD 4.2.3.2-6)により評価された。これらの試験成績に基づき、申請用法・用量の本薬をヒトに投与したときの原薬及び製剤の不純物D* 及び不純物E* の規格値上限において安全性上の懸念はないと判断された。

原薬及び製剤の製造及び保存期間中に生じる可能性がある、実際の又は潜在的な不純物 92 種について、Ames 試験、(Q)SAR 解析、公表文献等により変異原性評価を行った結果、ICH M7(R2)ガイドラインにおけるクラス 1 の変異原性不純物 1 種 (不純物F*)、クラス 2 の変異原性不純物 9 種類 (不純物G*、不純物H*、不純物I*、不純物J*、不純物K*、不純物L*、不純物M*、不純物A*、不純物N*)、クラス 3 の変異原性不純物 1 種 (不純物O*) が特定された。

不純物A* は原薬の分解生成物であり、XXXXXXXXXX 及び製剤製造中に生成する不純物であることから、原薬及び製剤の規格及び試験方法にて個別に 1 日最大投与量 50 mg に対する TTC に基づく許容限度値よりも低い規格値で管理がされる。不純物A* 以外の不純物は原材料由来の不純物、副生成物等であるが、いずれも原薬製造工程中で除去されることから、本剤の臨床使用において 1 日最大投与量を 200 mg とし、保守的に設定した場合の TTC に基づく許容限度値 (7.5 ppm) を超えることはないとの申請者は説明している。

その他、ニトロソアミン原薬関連不純物である不純物C* が特定されている。不純物C* は原薬及び製剤の製造中に生成する不純物であり、Ames 試験 (CTD 4.2.3.7.6-2) で陰性であったが、Enhanced Ames 試験 (CTD 4.2.3.7.6-3) 及び Muta マウスを用いた *in vivo* 変異原性試験 (CTD 4.2.3.7.6-13) で変異原性を示したため、サロゲート分子 XXXXXXXXXX を用いたリードアクロス法に基づく許容摂取量が設定され、原薬中間体、製剤の規格及び試験方法にて管理される (2.R.1 項参照)。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 血小板機能への影響について

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、血小板機能抑制に伴う出血時間の延長が認められ、ラットでは一部採血手技に伴う死亡について本薬の血小板機能抑制による出血がその要因と考察さ

¹⁷⁾ 最高用量 (1,000 mg/kg/日) 投与時の LTP763 の曝露量は、規格値上限までの不純物由来及び臨床用量投与時の代謝物由来の LTP763 を合算したヒトでの推定曝露量の少なくとも 368 倍以上であった。1,000 mg/kg/日投与時においても忍容性が認められた。

¹⁸⁾ 規格値上限を超える量の SQE991 が含まれた原薬を用いた毒性試験の最高用量 (ラットで 1,000 mg/kg/日、イヌで 450 mg/kg/日) 投与時の SQE991 の曝露量は、規格値上限の SQE991 が本薬に含まれた時の臨床用量投与時のヒトでの曝露量の少なくとも 75 倍以上であった。ラットで 1,000 mg/kg/日投与時においても忍容性が認められ、イヌにおける無毒性量は 450 mg/kg/日であった。

れている（5.2 項参照）ことから、本薬は血小板機能抑制に関連した出血リスクを有する可能性があると考えられる。本薬の血小板機能抑制に関連した出血リスクに関するヒトでの安全性については、臨床試験における出血に関連する有害事象の発現状況を踏まえ、7.R.3.2 項で議論する。

5.R.2 免疫抑制作用の影響について

申請者は、本薬の BTK 阻害に起因した免疫抑制作用による発がん懸念について、以下のように説明している。

マウス、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、本薬投与により血中 B 細胞減少及びリンパ組織中のリンパ球減少が認められ（5.2 項参照）、本薬の BTK 阻害による免疫抑制作用が示唆されたが、以下の点等から、本薬がヒトで悪性腫瘍の発現を誘発する可能性は低いと考える。したがって、本薬の添付文書において、悪性腫瘍の発現リスクについて注意喚起を行う必要はないと考える。

- BTK 阻害薬は B 細胞の分化過程に影響を及ぼす一方、分化した形質細胞には BTK は発現していないこと（J Med Chem 2020; 63: 5102-18）。
- 本薬はオンターゲット作用の選択性が高く、オフターゲット作用の発現可能性が乏しいこと（3.1.1 及び 3.2.3 項参照）
- 本薬のがん原性試験において催腫瘍作用は示唆されていないこと（5.4 項参照）
- 第Ⅲ相臨床試験である A2301 及び A2302 試験において感染症に関連する有害事象の発現増加は認められなかったこと（7.R.3.1 項参照）。また、A2301 試験において CSU 患者の総 B 細胞数及び B 細胞サブセット、IgG 及び IgM の産生に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかったこと（CTD 5.3.5.1-2）
- A2301 及び A2302 試験において、MedDRA 器官別大分類「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）」で定義される新生物の発現割合にプラセボ群と本薬群の間で統計学的有意差は認められなかったこと（CTD 5.3.5.1-2 及び 5.3.5.1-3）。

機構は、上述の申請者の説明及び注意喚起に係る対応に特段の問題はないと考えるが、臨床試験における本剤の投与期間は限られていることから、悪性腫瘍関連の事象については、製造販売後も引き続き情報収集する必要があると考える。

5.R.3 生殖発生毒性について

申請者は、本薬のウサギ EFD 試験で認められた外表異常について、以下のように説明している。

ウサギ EFD 試験の本薬 300 mg/kg/日以上群で外表異常（眼開存、眼白濁、小顎、前肢過屈曲等）等の変化が認められた（5.5 項参照）。認められた外表異常の発現機序は明らかではないが、*Btk* ノックアウトマウスで身体的発達の異常は報告されていないことから（Immunity 1995; 3: 283-99）、本薬の薬理作用が関連する可能性は低く、300 mg/kg/日での母動物の一般毒性に係る所見として摂餌量低値は認められているが体重低値は認められておらず、母動物毒性の二次的変化である可能性も低いと考える。なお、催奇形性等が認められた用量（300 mg/kg/日）を反復投与したときの妊娠 20 日目における AUC_{0-24h} は 55,100 ng・h/mL であり、ヒトにおける臨床曝露量¹⁶⁾の約 141 倍であった。また、無毒性量（100 mg/kg/日）を反復投与したときの妊娠 20 日目における AUC_{0-24h} は 8,990 ng・h/mL であり、ヒトにおける臨床曝露量

の約 23 倍であった。以上を踏まえ、妊娠可能な女性については本薬投与中及び最終終了後 1 週間¹⁹⁾は適切な避妊を行うよう指導する旨、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨、授乳婦には治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する旨を注意喚起する。

機構は、上述の申請者の説明及び注意喚起に係る対応に特段の問題はないと考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

生物薬剤学試験として、絶対的バイオアベイラビリティ試験、食事の影響を検討した試験等の成績が提出された。

本剤の臨床開発では、硬ゼラチンカプセル剤及びフィルムコーティング錠（FCT）が用いられた²⁰⁾。市販予定製剤は、臨床試験で用いられた FCT とフィルム層の色が異なる FCT であり、*in vitro* 溶出試験により両製剤間の溶出挙動は同等であることが確認されている。

血液中及び尿中本薬濃度は LC-MS/MS 法（定量下限：0.03、0.100 又は 1.00 ng/mL）により測定された。

6.1.1 絶対的バイオアベイラビリティ試験（CTD 5.3.3.4-3：X2103 試験（20██年██月～20██年██月））

外国人健康成人 17 例を対象とした非盲検クロスオーバー試験において、本薬 50 mg を QD で 2 日間反復経口投与（Lead-in 期）後に、本薬 50 mg を経口投与又は本薬の ¹³C かつ ¹⁵N 標識体 100 µg を静脈内投与したときの薬物動態が検討された。薬物動態パラメータは表 19 のとおりであり、本薬 50 mg を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 33.8%であった。

表 19 本薬の ¹³C かつ ¹⁵N 標識体の静脈内投与又は本薬の経口投与時の薬物動態パラメータ

投与条件	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
本薬の ¹³ C かつ ¹⁵ N 標識体 100 µg 静脈内投与	17	3.89±2.24	1.45±0.317	0.05 [0.02, 0.15]	0.725±0.151 ^{a)}
本薬 50 mg 経口投与	17	139±68.9	244±118 ^{b)}	1.00 [0.52, 2.50]	6.58±1.77 ^{c)}

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値〔最小値、最大値〕

a) 14 例、b) 16 例、c) 11 例

6.1.2 食事の影響試験（CTD 5.3.1.2-1：A02104 試験（2022 年 8 月～2022 年 11 月））

外国人健康成人 40 例を対象とした無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験において本薬 25 又は 100 mg を空腹時又は高脂肪食後²¹⁾に BID で反復経口投与したときの定常状態（投与開始後 3 日以降）での薬物動態が検討され、薬物動態パラメータは表 20 のとおりであった。

¹⁹⁾ 外国人健康成人を対象とした臨床薬理試験（X2104 試験）において、本薬 100 mg をヒトに経口単回投与したときの血中半減期は 3.29 時間であり、本薬は血中からは速やかに消失するが、組織中の BTK に共有結合した本薬の消失が完全に消失するまでの期間（3.1.5 項参照）を避妊期間の指標とすることが適切とし、組織（脾臓）における本薬の BTK 占有率のシミュレーション結果から、BTK に結合した本剤が組織から消失するのに十分な期間として 1 週間が設定された。

²⁰⁾ 各製剤を用いた臨床試験は以下のとおり。

硬ゼラチンカプセル剤（0.5、5、10、20、25 及び 50 mg）：第 I 相（X1101、X2101、X2102、X2103、X2104 及び A02103 試験）及び第 II 相／第 IIb 相（A2201 及び A2201E1 試験）、FCT（10、25、50 及び 100 mg）：第 I 相（A2101、A02104 及び F12101 試験）及び第 III 相試験（A1301、A2301、A2302 及び A2305 試験）

²¹⁾ 10 時間以上絶食した後、朝食に総カロリー約 800～1,000 カロリー（その約 50%が脂肪）を 30 分以内に摂取し、食事終了後 5 分以内に本薬を経口投与する。

表 20 本剤 25 又は 100 mg 経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	食事	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng・h/mL)	t _{max} (h)	最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] (高脂肪食後/空腹時) ^{a)}	
						C _{max}	AUC _{0-12h}
25 mg	高脂肪食後	20	66.6±30.1	178±63.9	2.00 [0.50, 6.00]	0.951 [0.763, 1.19]	1.33 [1.19, 1.49]
	空腹時	20	65.8±24.7	133±53.1	1.00 [0.50, 2.00]		
100 mg	高脂肪食後	19	246±76.8	760±190	3.00 [1.50, 4.00]	0.845 [0.723, 0.988]	1.43 [1.22, 1.69]
	空腹時	20	285±91.0	534±185	0.50 [0.50, 2.00]		

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [最小値、最大値]

a) 対数変換した本剤の薬物動態パラメータを、投与（食後及び空腹時）、投与期及び投与順序を固定効果とし、投与順序内でネストした治験参加者を変量効果とした混合効果モデルにより解析された。算出された投与間の平均値の差及びその 90%CI を逆対数変換して幾何平均値の比及び 90%CI が算出された。

6.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験として、健康成人、肝機能障害を有する者及び CSU 患者を対象とした臨床試験及び母集団薬物動態解析等の成績が提出された。

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1 : X1101 試験 (20 年 月～20 年 月))

日本人健康成人に本薬 5、30、100、200 又は 400 mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態が検討され、薬物動態パラメータは表 21 のとおりであった。C_{max} 及び AUC_{inf} は概ね用量の増加に伴い増加したものの、対数変換した曝露量パラメータと投与量との回帰分析による検討 ²⁾では用量比例性は示されなかった。

表 21 本薬単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng・h/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	t _{max} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)	t _{1/2} (h)
5	6	12.2±6.51	7.87±1.54	—	0.750 [0.500, 2.00]	—	—	—
30	6	60.8±24.4	95.2±38.5	97.3±39.0	1.00 [0.500, 1.50]	363±170	411±144	0.841±0.308
100	6	209±133	320±128	327±173 ^{a)}	1.25 [0.500, 2.00]	395±240 ^{a)}	1,340±926 ^{a)}	3.34±4.01 ^{a)}
200	6	404±173	705±273	682±254 ^{b)}	0.500 [0.500, 1.50]	321±113 ^{b)}	1,230±688 ^{b)}	2.59±0.706 ^{b)}
400	6	798±424	2,000±923	1,310、2,140	1.50 [0.500, 4.00]	187、306	5,320、12,700	19.7、28.9

平均値±標準偏差 (2 例の場合は個別値)、t_{max} は中央値 [最小値、最大値]、—：算出なし

a) 4 例、b) 3 例

日本人健康成人に本薬 100 mg を BID で 5 日間反復経口投与したときの薬物動態が検討され、薬物動態パラメータは表 22 のとおりであった。投与 2 日目には定常状態に到達し、投与 1 日目に対する投与 5 日目の C_{max} 及び AUC_{0-12h} の累積係数はそれぞれ 1.25 及び 1.24 であった。

表 22 本薬 100 mg 反復投与時の薬物動態パラメータ

測定日	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng・h/mL)	t _{max} (h)	CL/F (L/h)
1 日目	6	199±105	392±151	1.00 [0.500, 3.00]	299±146
5 日目	6	227±71.6	479±174	0.750 [0.500, 3.00]	256±166

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [最小値、最大値]

日本人健康成人に本薬 5、30、100、200、400 mg 又はプラセボ（本薬群各 6 例、プラセボ群 10 例）を単回経口投与したときの血液中 BTK 占有率及び血液中遊離 BTK 濃度推移は、図 2 のとおりであり、BTK 占有率は、比較的初期の時点（投与後 0.25 時間及び 0.5 時間）で用量依存的に増加し、本薬 30 mg 投与において投与後 0.5 時間で平均 99%超に達し、投与後 48 時間まで維持された。

²⁾ 傾きの 90%CI が事前規定した基準と比較された。

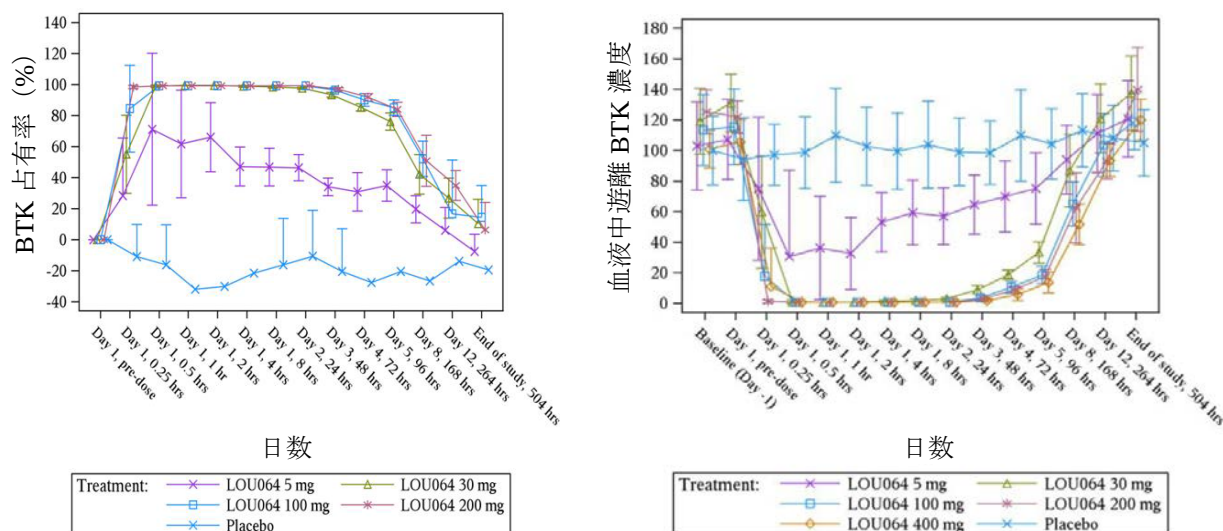


図2 本薬単回経口投与時の血液中 BTK 占有率（左）及び血液中遊離 BTK 濃度推移（右）（平均値±標準偏差）

6.2.1.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-2：X2101 試験（2016 年 8 月～2020 年 1 月））

外国人健康成人（60 例）に本薬 0.5、1.5、5、15、30、60、100、200、400 又は 600 mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態が検討され、薬物動態パラメータは表 23 のとおりであった。 C_{max} 及び AUC は用量の増加に伴い増加したものの、対数変換した曝露量パラメータと投与量との回帰分析による検討²²⁾では用量比例性は示されなかった。

表 23 本薬単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)	$t_{1/2}$ (h)
1.5	6	1.26±1.12	0.315±0.280	—	0.500 [0.500, 0.500] ^{a)}	—	—	—
5	6	5.86±3.37	2.77±1.89	—	0.525 [0.500, 1.02]	—	—	—
15	6	24.8±14.6	25.1±25.7	41.3±30.8 ^{b)}	0.500 [0.483, 1.02]	511±313 ^{b)}	397±229 ^{b)}	0.613±0.278 ^{b)}
30	6	64.8±34.3	75.1±45.9	77.5±45.9	0.500 [0.483, 3.00]	523±303	617±276	0.916±0.318
60	6	138±65.3	206±118	245±87.6 ^{c)}	1.01 [1.00, 1.50]	280±130 ^{c)}	430±183 ^{c)}	1.09±0.166 ^{c)}
100	6	141±85.7	269±124	333±143 ^{b)}	1.03 [1.00, 1.50]	335±126 ^{b)}	469±204 ^{b)}	0.985±0.310 ^{b)}
200	6	245±147	624±302	693±330 ^{c)}	1.25 [0.983, 3.00]	343±147 ^{c)}	3,710±3,620 ^{c)}	8.92±11.4 ^{c)}
400	6	432±334	1,060±937	1,080±935	1.24 [0.950, 2.00]	543±279	8,260±6,300	10.9±4.90
600	6	511±225	1,160±356	1,180±403 ^{c)}	1.02 [1.00, 1.52]	564±200 ^{c)}	14,800±6,310 ^{c)}	19.3±9.26 ^{c)}

平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値〔最小値、最大値〕、—：算出不能

a) 4 例、b) 3 例、c) 5 例

投与量 0.5 mg では、全例の全測定時点で血液中本薬濃度は検出限界未満であった。

外国人健康成人（48 例）に本薬 10、25、50、100、400 若しくは 600 mg を QD、又は 100 若しくは 200 mg を BID で 12 日間経口投与したときの薬物動態が検討され、薬物動態パラメータは表 24 のとおりであった。本薬 100 及び 200 mg を BID 投与した群では、投与 3 日目には定常状態に到達し、投与 1 日目に対する投与 12 日目の C_{max} の累積係数はそれぞれ 1.70 及び 1.47、 AUC_{0-12h} の累積係数はそれぞれ 1.47 及び 1.92 であった。

表 24 本薬反復投与時の薬物動態パラメータ

投与群	例数	測定日	C _{max} (ng/mL)	AUC _{tau} (ng·h/mL) ^{a)}	t _{max} (h)	CL/F (L/h)
10 mg QD	6	1 日目	8.40±2.02	4.94±1.35	0.517 [0.500, 1.00]	—
		12 日目	18.2±5.90	24.0±3.60	0.625 [0.500, 1.00]	425±64.8
25 mg QD	6	1 日目	40.9±21.6	44.9±25.2	0.875 [0.283, 1.50]	—
		12 日目	85.9±31.5	117±60.9	0.750 [0.500, 1.00]	307±253
50 mg QD	6	1 日目	76.5±22.0	116±32.9	0.500 [0.483, 2.00]	—
		12 日目	102±22.0	209±80.2	1.00 [0.533, 1.50]	268±92.8
100 mg QD	6	1 日目	187±85.0	315±91.5	0.742 [0.500, 1.95]	—
		12 日目	233±84.1	485±179	0.867 [0.733, 1.50]	198±88.7 ^{b)}
400 mg QD	6	1 日目	518±89.1	977±378	0.750 [0.500, 1.50]	—
		12 日目	551±263	1,280±577	0.758 [0.700, 1.50]	366±150
600 mg QD	6	1 日目	550±87.6	1,080±377	0.750 [0.500, 3.00]	—
		12 日目	563±229	1,230±356	0.883 [0.500, 3.00]	521±131
100 mg BID	6	1 日目	180±83.4	337±147	1.50 [0.467, 2.97]	—
		12 日目	306±202	496±306	0.775 [0.500, 2.00]	255±153 ^{c)}
200 mg BID	6	1 日目	236±134	464±211	0.875 [0.500, 1.52]	—
		12 日目	347±112	890±416	0.992 [0.517, 2.50]	267±126

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [最小値、最大値]、—：該当なし

a) QD では 0～24 時間、BID では 0～12 時間、b) 3 例、c) 5 例

6.2.1.3 マスバランス試験 (CTD 5.3.3.1-3 : X2104 試験 (20 年 月～20 年 月))

外国人健康成人 (7 例) に本薬 100 mg を BID 反復経口投与、本薬 ¹⁴C 標識体 100 mg を単回経口投与²³⁾又は本薬 ¹⁴C 標識体 100 µg を単回静脈内投与²⁴⁾したときの薬物動態が検討され、薬物動態パラメータは表 25 のとおりであった。

表 25 血液中本薬及び血液中又は血漿中総放射能の薬物動態パラメータ

投与群	例数	測定対象	C _{max} (ng/mL 又は ng eq/mL)	AUC _{tau} (ng·h/mL)又は AUC _{inf} (ng eq·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
経口投与	5	血液中本薬	745±116	901±258	0.50 [0.25, 0.50]	3.29±1.02
		血液中総放射能	1,140±403	12,700±7,000	0.50 [0.50, 0.75]	366±377
		血漿中総放射能	1,600±507	14,900±3,820	0.50 [0.50, 0.75]	275±42.8
静脈内投与 A	1	血液中本薬	89.5	266	1.33	1.85
		血液中総放射能	1.37	16.9	0.08	374
		血漿中総放射能	2.24	18.5	0.08	291
静脈内投与 B	1	血液中本薬	59.3	140	1.13	2.06
		血液中総放射能	1.03	13.2	0.13	435
		血漿中総放射能	1.62	12.8	0.13	363

平均値±標準偏差 (1 例の場合は個別値)、t_{max} は中央値 [最小値、最大値]

経口投与群では、総放射能の血液中 AUC_{inf} は血漿中 AUC_{inf} の 85%であった。また、投与後 192 時間までの放射能の総回収率は 56.2%であり、尿中に 24.4%、糞中に 31.8%が排泄された。

静脈内投与 A 及び B では、総放射能の血液中 AUC_{inf} は血漿中 AUC_{inf} の 91 及び 103%であった。また、投与後 168 時間までの放射能の総回収率は 96.8 及び 97.2%であり、それぞれ尿中に 29.7 及び 25.5%、糞中に 67.1 及び 71.7%が排泄された。

血液中、糞中及び尿中の代謝物プロファイルは表 26 のとおりであり、総放射能の曝露量に占める割合が単独で 10%を超える代謝物はなかった。

²³⁾ 経口投与群 (5 例) では、本薬 100 mg を BID で 5 日間反復経口投与のうち、投与 2 日目の朝のみ、本薬ではなく本薬 ¹⁴C 標識体 100 mg が経口投与された。

²⁴⁾ 静脈内投与 A (1 例) では、本薬 100 mg を BID で 5 日間反復経口投与のうち、投与 2 日目の朝のみ、本薬 ¹⁴C 標識体 100 µg も静脈内投与された。静脈内投与 B (1 例) では、本薬 100 mg を BID で 9 日間反復経口投与のうち、投与 6 日目の朝のみ本薬 ¹⁴C 標識体 100 µg も静脈内投与された。

表 26 血液中、糞中及び尿中における代謝物プロファイル^{a)}

	血液中	糞中	尿中
経口投与	投与 24 時間後まで 未変化体 (16.7)、M68a/M68b (11.2)、M24 (6.33)、M2 (4.95)、M70 (4.14)、M7+M57 (3.57)、M28 (3.05)、M15 (2.30)、M19 (1.87)、M31 (1.82)、M1 (1.78)、P2 (1.67)、M25 (1.12)、P1 (1.03) 等	投与 144 時間後まで M24 (7.22)、M31 (2.29)、M54 (1.93)、M57 (1.70)、M49 (1.45)、M51 (1.44)、M23 (1.24)、未変化体 (1.21)、M67 (1.14) 等	投与 48 時間後まで M24 (3.49)、M68a/M68b (2.99)、M15+M65 (2.71)、M2 (2.62)、M23+M19 (1.50) 等
静脈内投与	投与 12 時間後まで 未変化体 (21.7)、M68a/M68b (6.79)、M15 (5.70)、M19 (3.71)、M24 (3.13)、M2 (2.71)、P2 (2.66)、M7+M57 (1.77)、M70 (1.65)、M6 (1.24)、M28 (1.03) 等	投与 24~96 時間 M24 (16.9)、M57 (5.51)、M19 (5.14)、M23 (4.84)、M2 (3.84)、M15+M22 (3.81)、M31 (3.43)、M67 (2.99)、M21 (2.06)、M49+M66 (1.86)、M54 (1.61) 等	投与 48 時間後まで M15+M22+M65 (4.48)、M2 (3.74)、未変化体 (2.93)、M23+M19 (2.93)、M24+M21 (2.75)、M72 (1.12)、M70 (1.03) 等

検出された代謝物（総放射能の曝露量に占める割合 (%)）

a) 各試料中、総放射能の曝露量に占める割合が 1%以上のものを示す。

6.2.2 内因性要因の検討

6.2.2.1 肝機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した試験（CTD 5.3.3.3-1：A2101 試験（2022 年 10 月～2023 年 12 月））

肝機能障害を有する外国人成人（軽度及び中等度（Child-Pugh 分類 A 及び B）各 8 例、重度（Child-Pugh 分類 C）7 例）及び正常な肝機能を有する外国人成人（15 例）を対象に、本剤 25 mg を BID で反復経口投与したときの薬物動態が検討され、薬物動態パラメータは表 27 のとおりであった。

表 27 本剤の薬物動態パラメータに対する肝機能の影響

肝機能障害 の程度	例数	C _{max,ss} (ng/mL)	AUC _{tau} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] (肝機能障害／正常肝機能)	
					C _{max,ss}	AUC _{tau}
重度	7	62.3±15.9	208±48.4	16.9±9.75	1.99 [1.24, 3.19]	3.12 [1.98, 4.94]
中等度	7	67.3±40.3	163±77.1	14.8±6.86	1.65 [0.93, 2.92]	2.07 [1.37, 3.12]
軽度	8	77.5±49.2	180±127	13.9±5.71	1.85 [1.22, 2.80]	2.15 [1.53, 3.04]
正常	15	36.7±19.1	71.6±36.6	9.70±5.56		

平均値±標準偏差

6.2.3 薬物動態学的相互作用の検討²⁵⁾

本薬と他の薬剤等を併用したときの相互作用を検討することを目的として健康成人を対象に 4 試験が実施され、結果は表 28 及び表 29 のとおりであった。

得られた結果を踏まえ、申請者は、以下のように説明している。

- 本薬は CYP3A で代謝される（4.3.1 項参照）。強い CYP3A4 誘導薬であるカルバマゼピンとの併用時に本薬の曝露量が減少しており、有効性に係る曝露－反応解析で検討した曝露量の範囲（6.4 項参照）を下回る可能性がある。また、強い CYP3A4 阻害薬であるリトナビルとの併用時に本薬の曝露量が増加し、国際共同第Ⅱ相試験で安全性及び忍用性が確認された本薬 100 mg BID 投与時の曝露量よりも高値を示している（表 28）。以上を踏まえ、添付文書においてこれらの薬剤との併用について注意喚起を行う。
- 本薬の P-gp 及び BCRP の阻害作用により、P-gp の基質であるジゴキシン並びに BCRP、OATP1B1/3 及び OAT3 の基質であるロスバスタチンの曝露量は、本薬との併用時に増加した（表 29）。P-gp 及

²⁵⁾ CTD 5.3.3.4-1：A02103 試験（20 年 月～20 年 月）、CTD 5.3.3.4-2：X2102 試験（20 年 月～20 年 月）、CTD 5.3.3.4-3：X2103 試験（20 年 月～20 年 月）

びBCRPの基質のうち治療域の狭い薬剤を本剤と併用する際は注意が必要と考え、添付文書において注意喚起を行う。

表 28 本薬の薬物動態パラメータに及ぼす併用薬等の影響

用法・用量		例数	最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] (併用投与／本薬単独投与)	
併用薬等	本薬		$C_{max,ss}$	AUC_{tau}
カルバマゼピン 300 mg BID	100 mg BID	22	0.26 [0.21, 0.33]	0.23 [0.19, 0.28]
リトナビル 100 mg 単回	20 mg 単回	16	3.32 [2.81, 3.93]	4.27 [3.84, 4.74]
グレープフルーツジュース 単回	20 mg 単回	16	1.24 [1.05, 1.46]	1.29 [1.16, 1.43]
ラベプラゾール 20 mg QD (空腹時) ^{a)}	100 mg BID	23	0.67 [0.57, 0.79]	0.94 [0.82, 1.06]
オメプラゾール 40 mg QD (空腹時) ^{a)}	100 mg BID	25	0.59 [0.49, 0.70]	0.92 [0.80, 1.06]
オメプラゾール 40 mg QD (食後) ^{a)}	100 mg BID	25	0.81 [0.71, 0.91]	0.98 [0.90, 1.07]

a) 継続中の A02105 試験における予備的な検討結果を示す。

表 29 併用薬等の薬物動態パラメータに及ぼす本薬の影響

用法・用量		例数	最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] (併用投与／併用薬等単独投与)	
併用薬等	本薬		血中濃度 ^{a)}	AUC_{last}
ジゴキシン 0.25 mg 単回	100 mg BID	22	2.08 [1.81, 2.40]	1.45 [1.36, 1.54]
ロスバスタチン 10 mg 単回	100 mg BID	22	1.56 [1.35, 1.81]	1.65 [1.47, 1.84]
エチニルエストラジオール 30 µg 単回	100 mg BID	27	1.28 [1.19, 1.39]	1.16 [1.10, 1.22]
レボノルゲストレル 150 µg 単回	100 mg BID	30	1.36 [1.24, 1.50]	1.39 [1.30, 1.49]
ミダゾラム 2 mg 単回	100 mg BID	28	1.36 [1.26, 1.47]	1.43 [1.35, 1.51]
トルブタミド 500 mg 単回	100 mg BID	28	1.27 [1.18, 1.36]	—
カフェイン 200 mg 単回	100 mg BID	28	0.970 [0.92, 1.02]	—

—：算出なし

a) トルブタミドは投与 24 時間後の血漿中濃度、カフェインは投与 6 時間後の血漿中濃度、その他の薬剤は C_{max} がそれぞれ検討された。

6.2.4 ワクチン反応応答性試験 (CTD 5.3.3.4-4 : F12101 試験 (20 年 月～20 年 月))

外国人健康成人 107 例を対象としてワクチン接種²⁶⁾と同時に本剤を投与した場合及びワクチン接種の 1 週間前から接種後 2 週間まで本剤投与を中断した場合²⁷⁾を比較し、ワクチン接種後の免疫応答に対する本剤投与の影響が検討された。

ワクチンに対する免疫応答は、ワクチン接種後 28 日目に評価され、表 30～表 32 のとおりであった。インフルエンザ B オーストリア抗原、PPV-23 及び KLH ワクチン (IgG 濃度に基づく場合) では、同時投与群ではプラセボ群と比較してワクチンの免疫応答が低下したのに対し、投与中断群は、プラセボ群と比較してワクチンの免疫応答に大きな違いは認められなかった。インフルエンザ A ダーウィン抗原では、同時投与群、投与中断群ともにワクチンの免疫応答はプラセボ群と同程度であったのに対し、インフルエンザ A ビクトリア抗原、インフルエンザ B プーケット抗原及び KLH ワクチン (IgM 濃度に基づく場合) では、同時投与群、投与中断群ともにプラセボ群と比較してワクチンの免疫応答は低下した。

²⁶⁾ 季節性 4 価インフルエンザワクチン (インフルエンザ A ダーウィン抗原、インフルエンザ A ビクトリア抗原、インフルエンザ B オーストリア抗原、インフルエンザ B プーケット抗原) 0.5 mL を上腕部利き腕に筋肉内注射し、PPV-23 0.5 mL を上腕部利き腕の逆に筋肉内注射し、KLH ワクチン 1 mg を前腕部利き腕の逆に皮下注射する。

²⁷⁾ 各群の用法・用量は、以下のとおり。

同時投与群：投与 1～7 日目にプラセボを BID 経口投与、投与 8～42 日目に本剤 100 mg を BID 経口投与し、投与 15 日目の本剤投与 3 時間後に 3 種のワクチンを接種。

投与中断群：投与 1～7 日目に本剤 100 mg を BID 経口投与、投与 8～28 日目にプラセボを BID 経口投与し、投与 15 日目のプラセボ投与 3 時間後に 3 種のワクチンを接種。投与 29～42 日に本剤 100 mg を BID 経口投与。

プラセボ群：投与 1～42 日目にプラセボを BID 経口投与し、投与 15 日目のプラセボ投与 3 時間後に 3 種のワクチンを接種。

表 30 季節性 4 価インフルエンザワクチンに対する免疫応答

抗原	投与群	例数	レスポナー数 (割合)	レスポナーの割合のプラセボとの差 [95%CI]
インフルエンザ A ダーウィン抗原	同時投与	31	13 (41.9)	-0.01 [-0.26, 0.23]
	投与中断	32	12 (37.5)	-0.06 [-0.30, 0.19]
	プラセボ	30	13 (43.3)	
インフルエンザ A ビクトリア抗原	同時投与	31	19 (61.3)	-0.12 [-0.36, 0.12]
	投与中断	32	18 (56.3)	-0.17 [-0.41, 0.07]
	プラセボ	30	22 (73.3)	
インフルエンザ B オーストリア抗原	同時投与	31	3 (9.7)	-0.27 [-0.48, -0.06]
	投与中断	32	13 (40.6)	0.04 [-0.20, 0.28]
	プラセボ	30	11 (36.7)	
インフルエンザ B ブーケット抗原	同時投与	31	7 (22.6)	-0.14 [-0.37, 0.09]
	投与中断	32	8 (25.0)	-0.12 [-0.35, 0.11]
	プラセボ	30	11 (36.7)	

レスポナー：ベースライン（投与 15 日目のワクチン接種前）のヘマグルチニン抗体価が 1:10 以上の場合、ワクチン接種後 28 日目のヘマグルチニン抗体価がベースラインから 4 倍以上増加した者。ベースラインのヘマグルチニン抗体価が 1:10 未満の場合、ワクチン接種後 28 日目のヘマグルチニン抗体価が 1:40 以上に増加した者。

表 31 PPV-23 に対する免疫応答

投与群	例数	レスポナー数 (割合)	レスポナーの割合のプラセボとの差 [95%CI]
同時投与	31	3 (9.7)	-0.60 [-0.85, -0.36]
投与中断	32	21 (65.6)	-0.04 [-0.28, 0.19]
プラセボ	30	21 (70.0)	

レスポナー：50%（12/23）以上の血清型においてワクチン接種後 28 日目の IgG 抗体価がベースラインから 2 倍以上増加した者。

表 32 KLH ワクチンに対する免疫応答

抗体	投与群	例数	抗体濃度の幾何平均値 (U/mL)	幾何平均値のプラセボ群に対する比 [95%CI]
抗 KLH IgG 抗体	同時投与	31	94.58	0.79 [0.54, 1.15]
	投与中断	32	130.22	1.09 [0.74, 1.60]
	プラセボ	30	119.72	
抗 KLH IgM 抗体	同時投与	31	61.55	0.75 [0.53, 1.08]
	投与中断	32	62.61	0.77 [0.56, 1.05]
	プラセボ	30	81.68	

対数変換した抗 KLH 抗体濃度のデータを、投与群を固定効果とした線形モデルにより解析された。

6.2.5 CSU 患者における検討

6.2.5.1 国際共同第 II b 相試験（CTD 5.3.5.1-1：A2201 試験（2019 年 6 月～2021 年 4 月））

CSU 患者（外国人 267 例、日本人 38 例）に一定用量の第二世代抗ヒスタミン薬の投与を行った上で、本薬 10、35 若しくは 100 mg を QD 又は 10、25 若しくは 100 mg を BID で 12 週間経口投与したときの薬物動態が検討され、投与 4 及び 12 週時の薬物動態パラメータは表 33 のとおりであった。

表 33 本薬反復投与時の薬物動態パラメータ

用法	集団	C _{max} (ng/mL)		AUC _{tau} (ng・h/mL)		t _{max} (h)	
		4 週	12 週	4 週	12 週	4 週	12 週
10 mg QD	全体	27.6±13.7 (32)	26.1±14.5 (33)	70.0±32.3 (6)	49.6±15.2 (9)	1.00 [0.00, 4.00] (32)	1.00 [0.00, 4.08] (33)
	日本人	32.8±12.8 (6)	38.3±20.0 (6)	84.1 (1)	33.1, 74.3 (2)	1.09 [0.50, 2.00] (6)	0.542 [0.43, 1.08] (6)
35 mg QD	全体	67.2±32.7 (30)	80.3±53.9 (28)	229±115 (6)	184±104 (7)	1.19 [0.00, 4.00] (30)	1.09 [0.50, 4.00] (28)
	日本人	76.7±40.7 (5)	77.2±36.4 (6)	80.9 (1)	152 (1)	1.97 [1.00, 2.00] (5)	1.11 [0.50, 2.00] (6)
100 mg QD	全体	194±142 (30)	199±137 (29)	942±780 (15)	779±465 (11)	1.14 [0.50, 3.00] (30)	1.07 [0.00, 4.00] (29)
	日本人	184±142 (5)	293±73.1 (4)	829±809 (4)	1050±594 (3)	1.92 [0.50, 1.95] (5)	1.01 [0.53, 1.12] (4)
10 mg BID	全体	32.2±18.7 (35)	31.2±16.0 (35)	65.3±36.8 (26)	70.7±30.7 (21)	1.00 [0.00, 2.00] (35)	1.00 [0.50, 4.00] (35)
	日本人	35.2±15.7 (7)	25.0±6.26 (7)	66.0±24.2 (5)	35.4±8.08 (3)	0.917 [0.48, 2.00] (7)	1.12 [0.63, 2.07] (7)
25 mg BID	全体	55.5±34.7 (32)	64.9±42.3 (29)	183±97.5 (19)	195±126 (14)	1.00 [0.00, 3.02] (32)	1.00 [0.00, 4.00] (29)
	日本人	57.4±20.9 (6)	70.7±42.8 (6)	166±73.7 (5)	177±70.1 (4)	1.16 [1.03, 3.02] (6)	1.55 [1.02, 3.03] (6)
100 mg BID	全体	196±144 (28)	219±125 (25)	685±368 (17)	761±357 (17)	1.08 [0.00, 3.08] (28)	1.03 [0.50, 4.00] (25)
	日本人	365±209 (6)	350±103 (7)	850±471 (6)	825±229 (7)	1.05 [0.58, 1.95] (6)	1.13 [0.53, 2.02] (7)

平均値±標準偏差（例数）、t_{max} は中央値〔最小値、最大値〕（例数）

2 例以下の場合には個別値

6.2.5.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2：A2301 試験（2021 年 11 月～2024 年 1 月））、海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3：A2302 試験（2021 年 12 月～2024 年 1 月））及び国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-2：A1301 試験（2022 年 1 月～2023 年 12 月））

CSU 患者に一定用量の第二世代抗ヒスタミン薬の投与を行った上で、本剤 25 mg を BID で 52 週間経口投与したときの投与 2、12 並びに 52 週時の投与後 45 分及び 90 分における血液中本薬濃度は表 34 のとおりであった。

表 34 本剤反復投与時の血液中本薬濃度（ng/mL）

試験名		2 週		12 週		52 週	
		投与後 45 分	投与後 90 分	投与後 45 分	投与後 90 分	投与後 45 分	投与後 90 分
A2301 試験	全体集団	57.1±42.8 (266)	44.6±29.0 (264)	54.5±42.6 (252)	43.4±27.8 (253)	47.6±43.0 (219)	42.5±36.5 (218)
	日本人集団	81.3±44.3 (19)	57.8±28.1 (19)	81.2±35.8 (19)	56.1±31.3 (19)	79.3±45.2 (16)	54.8±36.4 (17)
A2302 試験		54.7±43.9 (251)	47.7±33.3 (250)	54.9±46.6 (237)	47.4±33.4 (232)	48.4±43.1 (191)	40.4±31.3 (193)
A1301 試験		70.6±49.3 (70)	52.0±28.5 (69)	69.5±51.2 (71)	54.7±31.2 (71)	67.2±59.1 (68)	53.7±32.8 (68)

平均値±標準偏差（例数）

6.3 母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5-1）

健康成人又は CSU 患者を対象とした国内外の臨床試験 7 試験²⁸⁾から得られた血液中本薬データ (1,152 例 (7,088 測定点)) を用いて、母集団薬物動態解析 (MONOLIX 2021R2) が実施された。

本薬について、ラグタイムがある 1 次吸収を伴う線形の 2-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、共変量探索²⁹⁾の結果、CL/F に対して体組成 (FM 及び FFM) と民族、V₁/F に対して体組成 (FM) がそれぞれ共変量として選択され、最終モデルとされた。

最終モデルにより推定された、本薬 25 mg を BID 経口投与したときの定常状態での本薬の薬物動態パラメータは、表 35 のとおりであった。

²⁸⁾ 健康成人を対象とした第Ⅰ相試験 (X1101、X2101、A02104 試験)、CSU 患者を対象とした第Ⅱ相試験 (A2201 試験) 及び第Ⅲ相試験 (A2301、A2302、A1301 試験)

²⁹⁾ 共変量として、年齢、性別、体重、BMI、CL_{cr}、性別、体組成 (FM、FFM)、民族 (日本人、中国人、その他のアジア人、アジア人以外)、制酸剤併用有無の影響が評価された。

表 35 最終モデルにより推定された本薬 25 mg BID 投与時の本薬の薬物動態パラメータ

	C _{max,ss} (ng/mL)	C _{ave,ss} (ng/mL)	C _{trough,ss} (ng/mL)	AUC _{ss} (ng・h/mL)
日本人 ^{a)}	64	19	5.8	232
中国人 ^{a)}	64	19	5.9	234
その他のアジア人 ^{a)}	67	21	6.4	250
アジア人以外 (FM 23 kg、FFM 47 kg)	57	16	4.6	193
アジア人以外 (FM 23 kg、FFM 34 kg)	67	21	6.3	249
アジア人以外 (FM 23 kg、FFM 68 kg)	48	12	3.1	144
アジア人以外 (FM 12 kg、FFM 47 kg)	55	13	3.5	161
アジア人以外 (FM 50 kg、FFM 47 kg)	60	20	6.2	239

平均値

a) 日本人、中国人及びその他のアジア人では、体組成は FM 23 kg、FFM 47 kg として算出された。

6.4 曝露－反応解析 (CTD 5.3.5.3-4)

A2201、A2301 及び A2302 試験に参加した 1,221 例から得られた本薬の C_{ave,ss} と、投与 12 週時の UAS7、ISS7 及び HSS7 のベースラインからの変化量並びに投与 12 週時の UAS7 が 0 又は UAS7 が 6 以下を達成した患者の割合を用いて、曝露と有効性の関係が検討された (表 36)。本薬 25 mg BID 投与において C_{ave,ss} の中央値 [5 パーセンタイル値, 95 パーセンタイル値] は 11.7 [4.7, 28.4] ng/mL であり、検討した全ての有効性指標でプラトーに達する曝露量が得られることが示唆された。

表 36 本薬の C_{avg,ss} と投与 12 週時の各評価項目の成績

	プラセボ群	本剤群			
	—	Q1	Q2	Q3	Q4
C _{avg,ss} の範囲 (ng/mL)	0	0.7 以上 7.3 以下	7.3 超 11.4 以下	11.4 超 17.6 以下	17.6 超 196.1 以下
例数	312	198	197	197	197
UAS7 の変化量	−12.4 [−13.8, −11.0]	−21.0 [−22.7, −19.3]	−21.2 [−22.8, −19.5]	−21.4 [−23.1, −19.7]	−19.1 [−20.8, −17.5]
ISS7 の変化量	−6.0 [−6.7, −5.4]	−9.7 [−10.6, −8.9]	−9.8 [−10.6, −9.0]	−9.8 [−10.7, −9.0]	−8.6 [−9.4, −7.8]
HSS7 の変化量	−6.4 [−7.2, −5.6]	−11.3 [−12.3, −10.3]	−11.3 [−12.3, −10.4]	−11.5 [−12.5, −10.6]	−10.6 [−11.5, −9.6]
UAS7=0 達成割合 (%)	9.9 [6.9, 13.8]	34.3 [27.8, 41.4]	35.0 [28.4, 42.1]	32.5 [26.0, 39.5]	28.4 [22.2, 35.3]
UAS7≤6 達成割合 (%)	24.7 [20.0, 29.9]	56.1 [48.8, 63.1]	52.8 [45.6, 59.9]	50.8 [43.6, 57.9]	46.7 [39.6, 53.9]

平均値 [95%CI]、Q1/2/3/4：第 1/2/3/4 四分位

全有害事象、重篤な有害事象、及び本剤の薬理作用を踏まえて設定された特に注目すべき有害事象 (感染症、出血、血球減少症) について曝露と安全性の関係も検討され、曝露量と発現割合との間に統計学的に有意な関連が認められた事象はなかった (表 37)。

表 37 本薬の C_{avg,ss} と有害事象の発現割合

	プラセボ群	本剤群			
	—	Q1	Q2	Q3	Q4
C _{avg,ss} の範囲 (ng/mL)	0	0.7 以上 7.38 以下	7.38 超 11.5 以下	11.5 超 17.5 以下	17.5 超 198 以下
例数	348	219	218	218	218
全有害事象	46.84 [41.50, 52.23]	54.34 [47.49, 61.06]	50.92 [44.08, 57.73]	48.62 [41.82, 55.47]	54.59 [47.72, 61.32]
重篤な有害事象	1.15 [0.31, 2.92]	2.28 [0.75, 5.25]	1.83 [0.28, 3.97]	1.38 [0.28, 3.97]	1.38 [0.28, 3.97]
感染症	18.10 [14.20, 22.56]	20.09 [14.99, 26.02]	20.64 [15.47, 26.63]	21.56 [16.29, 27.62]	23.85 [18.36, 30.07]
出血	2.59 [1.19, 4.85]	4.11 [1.90, 7.66]	8.72 [5.33, 13.28]	10.09 [6.43, 14.88]	7.80 [4.61, 12.19]
血球減少症	1.44 [0.47, 3.32]	2.28 [0.75, 5.25]	2.29 [0.75, 5.27]	1.83 [0.50, 4.63]	2.29 [0.75, 5.27]

発現割合 (%) [95%CI]、Q1/2/3/4：第 1/2/3/4 四分位

また、QT 間隔延長リスクの評価として、第 I 相試験 (X1101 試験、X2101 試験) 及び第 II 相試験 (A2201 試験) のデータを用いて、線形混合効果モデルに基づく曝露－反応解析が実施された。本薬 25 mg を BID 経口投与したときの C_{max,ss} の幾何平均値 (56.6 ng/mL) におけるプラセボで補正した ΔQTcF の平均値 [90%CI] は 0.67 [0.46, 0.89] ms と推定された。また、臨床使用において想定される最大の C_{max,ss} の幾

何平均値 (290 ng/mL) ³⁰⁾におけるプラセボで補正した $\Delta QTcF$ の両側 90%CI の上限は 4.54 ms と推定され、10 ms を下回った。

申請者は、当該解析結果並びに非臨床試験及び臨床試験においていずれの用量でも心電図に重大な影響は認められなかったことから CSU 患者に臨床用量の本剤を経口投与したときの QT 間隔延長リスクは低いと説明している。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、以下の検討を行った。また、薬物相互作用に対する注意喚起及び QT 間隔延長リスクの評価 (6.2.3 及び 6.4 項参照) について、申請者の説明を了承した。

6.R.1 本剤の薬物動態における民族差について

申請者は、本剤の薬物動態における民族差について、以下のとおり説明している。

日本人健康成人を対象とした X1101 試験では、本薬を単回投与したときの C_{max} (投与量 100~400 mg) 及び AUC_{last} (投与量 400 mg) は、外国人健康成人 (X2101 試験) と比較してやや高い傾向が見られたが、 AUC_{inf} では大きな差は認められなかった (6.2.1.1 及び 6.2.1.2 項参照)。また、本薬 100 mg を BID 投与したとき、日本人健康成人と外国人健康成人で薬物動態パラメータは類似していた。CSU 患者を対象とした A2201 及び A2301 試験においても、日本人集団における本薬曝露量は概ね全体集団の範囲内であった (6.2.5.1 及び 6.2.5.2 項参照)。

母集団薬物動態解析において、体組成に加えて民族 (日本人、中国人及びその他のアジア人) が CL/F に対する統計学的に有意な共変量とされたがその差は僅かであったこと (6.3 項参照)、本剤の薬物動態は個体間変動が大きいこと ³¹⁾を考慮すると、民族が薬物動態に及ぼす影響の程度は小さいと考える。なお、特定された民族差について、地域的及び環境的要因が寄与している可能性はあるが、現時点ではアジア人とアジア人以外の間で BTK 発現に明確な差を示す報告は認められておらず、本薬の主な消失経路である CYP3A4 の遺伝子多型も報告されていない。

異なる試験間の比較であることから評価に限界はあるものの、国内第Ⅲ相試験 (A1301 試験) の血液中本薬濃度は、国際共同第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験 (A2301 及び A2302 試験) の全体集団の血液中本薬濃度と大きく異ならず、顕著な傾向や一貫した差は認められなかったことに加え、安全性の曝露-反応解析の結果、本剤は十分な安全域が確保されていることから (表 37)、他の集団と比較して日本人 CSU 患者における本薬の曝露量が高くなったとしても安全性の懸念は低いと考える。

以上より、民族が薬物動態へ及ぼす影響は臨床的に重要ではないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 腎機能障害又は肝機能障害を有する患者での用量調節について

申請者は、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者での用量調節について、以下のように説明している。

³⁰⁾ 重度の肝機能障害を有する者が、本剤と強い CYP3A4 阻害薬とを併用した場合が想定された。

³¹⁾ 母集団薬物動態モデルにより、日本人以外及び日本人 (いずれも体組成は FM 23 kg、FFM 47 kg) に本剤 25 mg BID 経口投与したときの AUC 中央値 [90%予測区間] は、それぞれ 155 [54, 459] 及び 187 [65, 552] (ng・h/mL) と予測された。

腎機能障害を有する患者での用量調節の要否については、母集団薬物動態解析（6.3 項参照）により検討を行った。解析に用いた一部の臨床試験³²⁾では腎機能に関する選択基準は設定されておらず、母集団薬物動態解析に用いられた 1,152 例の腎機能の内訳は、重度（eGFR：15～30 mL/min/1.73 m²）1 例、中等度（eGFR：45～60 mL/min/1.73 m²）25 例、軽度（eGFR：60～90 mL/min/1.73 m²）222 例、正常（eGFR：90 mL/min/1.73 m² 以上）904 例であった。解析の結果、CL_{cr} は共変量として選択されず、腎機能の程度によって本薬の薬物動態に臨床的に意味のある差は認められないと考えられた。本薬の腎クリアランスは低く、主に肝臓での代謝により消失することを踏まえると、腎機能障害を有する患者に対する用量調節は不要と考える。

重度肝機能障害（Child-Pugh C）を有する者では本剤の AUC が 3.12 倍に増加したが（6.2.2.1 項参照）、臨床的な安全性の懸念は認められなかった。また、CSU 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験において、本剤 100 mg BID 投与時の安全性及び忍用性は良好であり、臨床的に注目すべき有害事象、投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象の発現率又は重症度に用量依存的な傾向は認められなかったこと（7.1.1 項参照）を踏まえると、重度肝機能障害を有する者で認められた曝露量の上昇は安全性の観点から許容され、重度肝機能障害を有する患者に対する用量調節も不要と考える。

機構は、以上の説明を了承し、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者での用量調節は不要と判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 38 に示す 5 試験の成績が提出された。

表 38 主な有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

相	試験名 (jRCT 番号等)	実施 地域	対象患者	登録例数	用法・用量の概略 (全て経口投与)	主な評価項目 【主要評価項目】
Ⅱb	A2201 試験 (jRCT2080224713)	国際 共同	抗ヒスタミン薬で 効果不十分な CSU 患者	①44 ②44 ③47 ④44 ⑤44 ⑥45 ⑦43	①本剤 10 mg QD ②本剤 35 mg QD ③本剤 100 mg QD ④本剤 10 mg BID ⑤本剤 25 mg BID ⑥本剤 100 mg BID ⑦プラセボ	有効性・安全性 【投与 4 週時における UAS7 のベース ラインからの変化量】
Ⅱ	A2201E1 試験 (jRCT2031210538)	国際 共同	A2201 試験において、投与 12 週時の UAS7 が 16 以上 であった又は投与 16 週（追 跡調査完了時）の来院を完 了した CSU 患者	194	本剤 100 mg BID	安全性
Ⅲ	A2301 試験 (jRCT2031210408)	国際 共同	抗ヒスタミン薬で 効果不十分な CSU 患者	①313 ②157	①本剤 25 mg BID ②プラセボ ^{a)}	有効性・安全性 【投与 12 週時における UAS7 のベースラインからの変化量】
Ⅲ	A2302 試験 (NCT05032157)	海外	抗ヒスタミン薬で 効果不十分な CSU 患者	①300 ②155	①本剤 25 mg BID ②プラセボ ^{a)}	有効性・安全性 【投与 12 週時における UAS7 のベースラインからの変化量】
Ⅲ	A1301 試験 (jRCT2061210066)	国内	抗ヒスタミン薬で 効果不十分な CSU 患者	71	本剤 25 mg BID	安全性

a) 投与 24 週以降は本剤 25 mg BID

³²⁾ X1101、X2101 及び A02104 試験では正常な腎機能の者が組み入れられていたが、A2201、A1301、A2301 及び A2302 試験では腎機能に関する選択基準は設けられていなかった。

7.1 第Ⅱ相試験

7.1.1 国際共同第Ⅱb相試験（CTD 5.3.5.1-1：A2201 試験（2019年6月～2021年4月））

第二世代抗ヒスタミン薬で効果不十分な成人 CSU 患者（表 39）（目標症例数 308 例（各群 44 例）³³⁾）を対象に、本剤の CSU に対する有効性、安全性及び臨床至適用量を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、ポーランド、米国等の 17 の国又は地域で実施された。

表 39 主な選択・除外基準

＜主な選択基準＞	
1.	18 歳以上
2.	スクリーニングの 6 カ月以上前に CSU と診断された
3.	第二世代抗ヒスタミン薬投与にもかかわらず、そう痒及び膨疹が 6 週間以上持続し、無作為化前 7 日間の UAS7 が 16 以上かつ HSS7 が 8 以上
4.	無作為化前 3 カ月以内に、膨疹が出現したことが記録されている
＜主な除外基準＞	
1.	慢性蕁麻疹の誘発因子が特定されている
2.	蕁麻疹又は血管性浮腫の症状を呈する可能性がある、CSU 以外の疾患を有する
3.	慢性的なそう痒を伴う、CSU 以外の皮膚疾患を有する

本試験は、投与期（12 週間）及び追跡調査期（4 週間）から構成され、用法・用量は、試験期間中の基礎治療として、各国の承認用法・用量に従い一定用量の第二世代抗ヒスタミン薬の投与を行った上で、本剤（10 mg QD、35 mg QD、100 mg QD、10 mg BID、25 mg BID、100 mg BID）又はプラセボを 12 週間経口投与することと設定された。試験期間中は、全身性の免疫抑制薬／免疫調節薬等³⁴⁾の併用は禁止され、救済治療として、基礎治療薬と異なる第二世代抗ヒスタミン薬の追加投与が可能とされた。

無作為化³⁵⁾された 311 例（本剤 10 mg QD 群 44 例、35 mg QD 群 44 例、100 mg QD 群 47 例、10 mg BID 群 44 例、25 mg BID 群 44 例、100 mg BID 群 45 例、プラセボ群 43 例）のうち、誤って無作為化された 2 例³⁶⁾を除く 309 例が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

試験中止例は本剤 10 mg QD 群 6.8%（3/44 例）、35 mg QD 群 6.8%（3/44 例）、100 mg QD 群 4.3%（2/47 例）、10 mg BID 群 9.1%（4/44 例）、25 mg BID 群 9.1%（4/44 例）、100 mg BID 群 20.0%（9/45 例）、プラセボ群 11.6%（5/43 例）に認められ、主な試験中止理由は同意撤回（本剤 10 mg QD 群 1 例、35 mg QD 群 1 例、100 mg QD 群 1 例、100 mg BID 群 1 例、プラセボ群 3 例）及び有害事象（本剤 10 mg BID 群 3 例、25 mg BID 群 1 例、100 mg BID 群 3 例）であった。

有効性解析対象集団のうち、日本人部分集団は 44 例（本剤 10 mg QD 群 6 例、35 mg QD 群 6 例、100 mg QD 群 6 例、10 mg BID 群 7 例、25 mg BID 群 6 例、100 mg BID 群 7 例、プラセボ群 6 例）であり、試験中止例は認められなかった。

有効性の主要評価項目である投与 4 週時における UAS7 のベースラインからの変化量（定義は 10 項参照）は表 40 のとおりであった。なお、事前規定された一般化 MCP-Mod 法により、少なくとも一部の

³³⁾ 主要評価項目である、投与 4 週時における UAS7 のベースラインからの変化量について、プラセボ群の平均値を -10、本剤群における最大の平均値を -18、共通の標準偏差を 14 と仮定し、片側有意水準 5% の下で、QD 群又は BID 群のいずれかにおいて MCP-Mod 法における複数の候補モデルに対する最小の検出力が 85% となる症例数は 266 例（各群 38 例）と算出された。脱落率を 12% と仮定し、目標症例数は 308 例（各群 44 例）と設定された。

³⁴⁾ 全身性の免疫抑制薬／免疫調節薬（全身性ステロイド薬（連日又は隔日で 5 日間以上の定期的な使用）、シクロスポリン A、ミコフェノール酸 モフェチル等）、CSU 治療を目的とした生物製剤、ロイコトリエン拮抗薬、第一世代抗ヒスタミン薬、規定された基礎療法及び救済治療以外の第二世代抗ヒスタミン薬、ドキシセピン（経口）、アセチルサリチル酸以外の抗血小板薬又は抗凝固薬、免疫グロブリン療法並びに血漿交換療法の併用は禁止され、これらによる治療を受けた場合には治験薬の投与を中止することとされた。

³⁵⁾ CSU 治療を目的とした抗 IgE 抗体製剤の投与歴（オマリズマブ及び ligelizumab を含む）の有無及び地理的地域（日本、米国、ラテンアメリカ／カナダ、欧州）が層別因子とされた。なお、試験の全体集団に占める CSU 治療を目的とした抗 IgE 抗体製剤の投与歴を有する患者の割合は最大約 40% とされた。

³⁶⁾ 本剤 25 mg BID 群 1 例、プラセボ群 1 例。治験薬は投与されなかった。

用量群でプラセボ群とは異なる反応があることが示された³⁷⁾。また、日本人部分集団における成績は表 41 のとおりであった。

表 40 有効性の主要評価項目 (UAS7) の成績 (有効性解析対象集団)

投与群	10 mg QD 群	35 mg QD 群	100 mg QD 群	10 mg BID 群	25 mg BID 群	100 mg BID 群	プラセボ群
ベースライン時 ^{a)}	31.42±7.061(44)	31.18±7.218(44)	28.50±7.006(47)	29.84±6.693(44)	29.30±7.919(43)	29.27±5.956(45)	27.73±7.665(42)
投与 4 週時 ^{a)}	10.28±9.395(44)	10.21±9.573(43)	13.39±12.584(47)	12.60±12.586(44)	8.18±10.644(42)	9.99±10.616(41)	23.00±12.101(40)
変化量 ^{b) c)}	-19.10±1.686	-19.08±1.690	-14.65±1.624	-15.99±1.686	-20.02±1.708	-18.06±1.691	-5.44±1.739
プラセボ群との 差 ^{b) d)}	-13.66 [-17.51, -9.81]	-13.64 [-17.49, -9.78]	-9.21 [-12.97, -5.45]	-10.55 [-14.38, -6.72]	-14.58 [-18.43, -10.73]	-12.62 [-16.45, -8.78]	

治験薬の早期投与中止、救済薬の投与及び禁止薬の投与に対して実測値が使用された。

a) 平均値±標準偏差 (例数)

b) 投与群、ベースライン値、抗 IgE 抗体製剤の投与歴の有無、地理的地域 (日本、米国、ラテンアメリカ/カナダ、欧州)、週、投与群と週の交互作用、及びベースライン値と週の交互作用を固定効果とした MMRM

c) 最小二乗平均値±標準誤差

d) 最小二乗平均値 [90%CI]

表 41 有効性の主要評価項目 (UAS7) の成績 (有効性解析対象集団、日本人部分集団)

投与群 (例数)	10 mg QD 群 (6 例)	35 mg QD 群 (6 例)	100 mg QD 群 (6 例)	10 mg BID 群 (7 例)	25 mg BID 群 (6 例)	100 mg BID 群 (7 例)	プラセボ群 (6 例)
ベースライン時	30.17±5.768	31.92±7.915	29.25±4.204	25.64±6.342	25.92±9.723	26.79±6.613	25.50±6.340
投与 4 週時	6.83±7.285	10.67±6.616	17.42±14.417	14.31±9.520	11.83±15.776	11.71±12.469	24.33±13.648
変化量	-23.33±11.613	-21.25±9.827	-11.83±14.077	-11.33±9.781	-14.08±15.484	-15.07±8.956	-1.17±10.930

平均値±標準偏差

治験薬の早期投与中止、救済薬の投与及び禁止薬の投与に対して実測値が使用された。

有害事象は、本剤 10 mg QD 群 65.9% (29/44 例)、35 mg QD 群 52.3% (23/44 例)、100 mg QD 群 57.4% (27/47 例)、10 mg BID 群 47.7% (21/44 例)、25 mg BID 群 60.5% (26/43 例)、100 mg BID 群 64.4% (29/45 例)、プラセボ群 42.9% (18/42 例) に認められ、主な事象は表 42 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤 10 mg QD 群 2.3% (1/44 例、リンパ節症)、10 mg BID 群 4.5% (2/44 例、尿管結石症及び CSU 各 1 例)、25 mg BID 群 4.7% (2/43 例、腎膿瘍及び CSU 各 1 例) に認められ、10 mg BID 群に認められた CSU 及び 25 mg BID 群に認められた腎膿瘍については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤 10 mg BID 群 6.8% (3/44 例、CSU、COVID-19 及び腎臓痛各 1 例)、25 mg BID 群 2.3% (1/43 例、腎膿瘍/尿路感染)、100 mg BID 群 6.7% (3/45 例、徐脈、血尿及び点状出血各 1 例) に認められ、本剤 10 mg BID 群で認められた CSU、25 mg BID 群で認められた腎膿瘍/尿路感染、並びに 100 mg BID 群で認められた血尿及び点状出血については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、本剤 10 mg QD 群 18.2% (8/44 例)、35 mg QD 群 18.2% (8/44 例)、100 mg QD 群 17.0% (8/47 例)、10 mg BID 群 11.4% (5/44 例)、25 mg BID 群 23.3% (10/43 例)、100 mg BID 群 22.2% (10/45 例)、プラセボ群 14.3% (6/42 例) に認められた。

³⁷⁾ QD 群及び BID 群に対してそれぞれ 5 つの候補モデル ($E_{\max}$ 3 種、Sigmoid $E_{\max}$ 2 種) を設定した一般化 MCP-Mod 法のグローバル検定において、最大対比統計量に対応する調整片側 p 値が 0.0001 未満となり、片側有意水準 5% を下回った。

表 42 いずれかの群で 5%以上に発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	10 mg QD 群 (44 例)	35 mg QD 群 (44 例)	100 mg QD 群 (47 例)	10 mg BID 群 (44 例)	25 mg BID 群 (43 例)	100 mg BID 群 (45 例)	プラセボ群 (42 例)
上咽頭炎	7 (15.9)	2 (4.5)	2 (4.3)	4 (9.1)	4 (9.3)	4 (8.9)	3 (7.1)
CSU	3 (6.8)	2 (4.5)	3 (6.4)	4 (9.1)	2 (4.7)	2 (4.4)	1 (2.4)
発熱	3 (6.8)	0	0	2 (4.5)	1 (2.3)	0	0
悪心	2 (4.5)	3 (6.8)	1 (2.1)	1 (2.3)	1 (2.3)	2 (4.4)	0
血中クレアチニン増加	2 (4.5)	1 (2.3)	0	0	1 (2.3)	0	1 (2.4)
下痢	2 (4.5)	0	0	4 (9.1)	0	1 (2.2)	2 (4.8)
頭痛	1 (2.3)	7 (15.9)	4 (8.5)	3 (6.8)	6 (14.0)	5 (11.1)	6 (14.3)
上気道感染	1 (2.3)	2 (4.5)	2 (4.3)	0	3 (7.0)	0	1 (2.4)
関節痛	1 (2.3)	0	2 (4.3)	0	1 (2.3)	2 (4.4)	1 (2.4)
浮動性めまい	1 (2.3)	0	2 (4.3)	0	0	0	0
上腹部痛	1 (2.3)	0	0	2 (4.5)	0	0	0
好中球減少症	0	2 (4.5)	1 (2.1)	0	0	1 (2.2)	0
接触皮膚炎	0	2 (4.5)	0	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0
失神寸前の状態	0	2 (4.5)	0	0	0	0	0
扁桃炎	0	2 (4.5)	0	0	0	0	2 (4.8)
胃腸炎	0	1 (2.3)	0	1 (2.3)	1 (2.3)	2 (4.4)	1 (2.4)
膀胱炎	0	0	2 (4.3)	0	1 (2.3)	2 (4.4)	0
点状出血	0	0	1 (2.1)	0	1 (2.3)	2 (4.4)	0
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (2.1)	0	0	2 (4.4)	0
四肢痛	0	0	0	2 (4.5)	2 (4.7)	1 (2.2)	0
血管浮腫	0	0	0	2 (4.5)	1 (2.3)	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	2 (4.7)	0	0
頸部痛	0	0	0	0	0	2 (4.4)	0
高血圧	0	0	0	0	0	2 (4.4)	0

例数 (%)

日本人部分集団において、有害事象は本剤 10 mg QD 群 83.3% (5/6 例)、35 mg QD 群 50.0% (3/6 例)、100 mg QD 群 50.0% (3/6 例)、10 mg BID 群 28.6% (2/7 例)、25 mg BID 群 50.0% (3/6 例)、100 mg BID 群 71.4% (5/7 例)、プラセボ群 33.3% (2/6 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象はなかった。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

副作用は、本剤 10 mg QD 群 33.3% (2/6 例)、100 mg QD 群 33.3% (2/6 例)、10 mg BID 群 14.3% (1/7 例) に認められた。

7.1.2 継続投与試験（CTD 5.3.5.2-1：A2201E1 試験（2019 年 10 月～2022 年 9 月））

先行する A2201 試験において、投与 12 週時の UAS7 が 16 以上であった又は投与 16 週（追跡調査完了時）の来院を完了した CSU 患者を対象に、本剤長期投与時の安全性を検討するため、非盲検非対照試験が日本、ポーランド、米国等の 15 の国又は地域で実施された。

本試験は、観察期（最長 12 週間）、投与期（52 週間）及び追跡調査期（4～16 週間）から構成された。A2201 試験の追跡調査期完了時（投与 16 週時）に UAS7 が 16 未満であった患者は観察期から開始し、症状が再燃（UAS7 $\geq$ 16）するまで本剤非投与下で追跡調査され、再燃時に投与期に移行することとされた。A2201 試験の投与期完了時（投与 12 週時）又は追跡調査期完了時に UAS7 が 16 以上であった患者は投与期から開始することとされた。用法・用量は、投与期に本剤 100 mg BID を 52 週間経口投与することと設定された。試験期間中の基礎治療として、治験担当医師の判断で、各国の承認用法・用量に従い一定用量の第二世代抗ヒスタミン薬の投与が可能とされた。ただし、観察期では UAS7 が 6 以下の場合には基礎治療薬を中断することとされ、また、投与期では最初の 4 週間は基礎治療薬を禁止することと

された。試験期間中は、全身性の免疫抑制薬／免疫調節薬等³⁴⁾の併用は禁止され、治験責任医師等の判断で救済治療として、基礎治療薬と異なる第二世代抗ヒスタミン薬の追加投与が可能とされた。

組み入れられた 230 例のうち、投与期へ移行し治験薬が 1 回以上投与された 194 例が安全性解析対象集団とされた。

試験中止例は 19.6% (38/194 例) に認められ、主な試験中止理由は同意撤回 6.2% (12/194 例)、有害事象 5.7% (11/194 例) 及び有効性の欠如 5.7% (11/194 例) であった。

安全性解析対象集団のうち、日本人部分集団は 34 例であり、試験中止例は 11.8% (4/34 例) に認められ、試験中止理由は有害事象 5.9% (2/34 例)、有効性の欠如 2.9% (1/34 例) 及び同意撤回 2.9% (1/34 例) であった。

治験薬投与下での有害事象は、71.6% (139/194 例) に認められ、主な事象は表 43 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、3.1% (6/194 例、COVID-19 肺炎 2 例、メレナ、胸痛、虫垂炎、脛骨骨折及び卵巣嚢胞各 1 例、重複あり) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

投与中止に至った有害事象は、5.7% (11/194 例、下痢 2 例、メレナ、COVID-19 肺炎、高トランスアミナーゼ血症、発作性不整脈、皮脂欠乏性湿疹、上腹部痛、紫斑、2 型糖尿病、味覚消失及び無嗅覚各 1 例、重複あり) に認められ、高トランスアミナーゼ血症、下痢、上腹部痛及び紫斑各 1 例については治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、11.9% (23/194 例) に認められた。

表 43 3%以上に発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (194 例)	事象名	本剤群 (194 例)
CSU	22 (11.3)	下痢	9 (4.6)
COVID-19	16 (8.2)	上咽頭炎	8 (4.1)
頭痛	13 (6.7)	背部痛	7 (3.6)
湿疹	10 (5.2)	例数 (%)	

日本人部分集団において、有害事象は 82.4% (28/34 例) に認められ、2 例以上に発現した有害事象は、CSU 8 例、湿疹 5 例、下痢 4 例、膀胱炎 3 例、接触皮膚炎、頭痛、発熱及びワクチン接種部位疼痛各 2 例であった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、1 例（卵巣嚢胞）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、2 例（下痢、皮脂欠乏性湿疹）に認められ、下痢については治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、8.8% (3/34 例) に認められた。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2：A2301 試験（2021 年 11 月～2024 年 1 月））

第二世代抗ヒスタミン薬で効果不十分な成人 CSU 患者（表 44）（目標症例数 450 例（本剤群 300 例、プラセボ群 150 例）³⁸⁾）を対象に、本剤の CSU に対する有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国、インド等の 18 の国又は地域で実施された。

表 44 主な選択・除外基準

＜主な選択基準＞	
1.	18 歳以上
2.	スクリーニングの 6 カ月以上前に CSU と診断された
3.	第二世代抗ヒスタミン薬投与にもかかわらず、そう痒及び膨疹が 6 週間以上持続し、無作為化前 7 日間の UAS7 が 16 以上、ISS7 が 6 以上かつ HSS7 が 6 以上
4.	無作為化前 3 カ月以内に、膨疹が出現したことが記録されている
＜主な除外基準＞	
1.	慢性蕁麻疹の誘発因子が特定されている
2.	蕁麻疹又は血管性浮腫の症状を呈する可能性がある、CSU 以外の疾患を有する
3.	慢性的なそう痒を伴う、CSU 以外の皮膚疾患を有する

本試験は、二重盲検期（24 週間）、非盲検期（28 週間）及び追跡調査期（4 週間）から構成され、用法・用量は、試験期間中、各国の承認用法・用量に従い、一定用量³⁹⁾の第二世代抗ヒスタミン薬の投与を行った上で、二重盲検期は本剤 25 mg 又はプラセボを BID、非盲検期は本剤 25 mg を BID で経口投与することと設定された。オマリズマブを含む CSU 治療を目的とした生物製剤、全身性の免疫抑制薬／免疫調節薬や光線療法等⁴⁰⁾の併用は禁止され、治験責任医師等の判断で救済治療として、基礎治療薬と異なる第二世代抗ヒスタミン薬の追加投与が可能とされた⁴¹⁾。また、投与 12 週の評価完了後は、CSU の耐え難い症状の再燃に対して、推奨用量として prednisone 換算で 20～50 mg/日の OCS 投与が 30 日間で 3 日間、40 週間で最大 9 日間許容された。

無作為化⁴²⁾された 470 例（本剤群 313 例、プラセボ群 157 例）のうち、誤って無作為化された 7 例⁴³⁾及び GCP 不遵守のため逸脱した 1 例を除く 462 例が、有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

二重盲検期の試験中止例は本剤群 12.5%（39/313 例）、プラセボ群 12.7%（20/157 例）に認められ、主な試験中止理由は同意撤回（本剤群 6.7%（21/313 例）、プラセボ群 8.3%（13/157 例））及び有害事象（本剤群 3.5%（11/313 例）、プラセボ群 1.9%（3/157 例））であった。

有効性解析対象集団のうち、日本人部分集団は 27 例（本剤群 19 例、プラセボ群 8 例）であり、二重盲検期における中止例は本剤群 5.3%（1/19 例、有害事象）に認められた。

³⁸⁾ 本剤長期投与時の安全性評価に十分な症例数を確保する観点から、本剤群 300 例及びプラセボ群 150 例と設定された。主要評価項目である、投与 12 週時における UAS7 のベースラインからの変化量について、A2201 試験の結果を基に群間差を 10 及び標準偏差を 12 と仮定し、脱落率約 10%を考慮して本剤群及びプラセボ群の評価対象例数がそれぞれ 270 例及び 135 例のとき、片側有意水準 2.5%の下、検出力は 99%超と算出された。

³⁹⁾ 投与 12 週以降は、治験責任医師等により医学的に必要と判断された場合に限り、変更が可能とされた。

⁴⁰⁾ 全身性の免疫抑制薬／免疫調節薬（全身性ステロイド薬（OCS については、5 日で 3 回を超える定期的な使用）、シクロスポリン A、ミコフェノール酸 モフェチル等）、生物製剤、光線療法、ロイコトリエン拮抗薬、第一世代抗ヒスタミン薬、規定された基礎療法及び救済治療以外の第二世代抗ヒスタミン薬、蕁麻疹の治療を目的とした他の治療法（ハーブ療法等）、免疫グロブリン療法並びに血漿交換療法の併用は禁止された。アセチルサリチル酸又はクロピドグレル以外の抗血小板薬及び抗凝固薬は、医学的に妥当と判断される場合に限り、抗血小板薬及び抗凝固薬を中止し、薬理作用が消失するまで治験薬の投与を中断することとされたが、それ以外の場合は治験薬の投与を中止することとされた。なお、抗血小板薬 2 剤の併用は禁止された。

⁴¹⁾ 承認用量の 4 倍量まで許容された。

⁴²⁾ CSU 治療を目的とした抗 IgE 抗体製剤の投与歴の有無及び地理的地域（ラテンアメリカ／カリブ海諸国／カナダ、欧州、日本、米国、アジア／中東／アフリカ）が層別因子とされた。なお、試験の全体集団に占める CSU 治療を目的とした抗 IgE 抗体製剤の投与歴を有する患者の割合は最大約 30%とされた。

⁴³⁾ 本剤群 4 例、プラセボ群 3 例。治験薬は投与されなかった。

有効性の主要評価項目である投与 12 週時における UAS7 のベースラインからの変化量（定義は 10 項参照）は表 45 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。

表 45 有効性の主要評価項目（UAS7）の成績（有効性解析対象集団）

		本剤群	プラセボ群
全体集団	ベースライン時 ^{a)}	30.82±7.708 (309)	29.84±7.611 (153)
	投与 12 週時 ^{a)}	9.28±10.966 (284)	15.70±11.875 (139)
	変化量 ^{b)c)}	-20.02±0.716	-13.79±0.980
	プラセボ群との差 ^{b)d)} p 値	-6.22 [-8.45, -4.00] <0.001	
日本人部分集団	ベースライン時 ^{a)}	28.84±7.350 (19)	25.19±5.431 (8)
	投与 12 週時 ^{a)}	11.13±11.980 (19)	17.88±8.987 (8)
	変化量 ^{b)c)}	-17.17±3.697	-8.58±4.959
	プラセボ群との差 ^{b)d)}	-8.58 [-17.94, 0.77]	

中間事象として、強力に交絡する禁止薬（投与 12 週時までの生物製剤、投与 8 週以降のシクロスポリン及び全身性ステロイド薬）の投与に対しては UAS7 の最悪値（42）が補完され、投与 12 週時までの治験薬の投与中止、救済薬の投与、基礎治療薬の切換え、他の禁止薬の投与及び治療不遵守に対しては実測値が使用された。欠測値は多重補完法を用いて補完された。

a) 平均値±標準偏差（例数）

b) 投与群、ベースライン値、抗 IgE 抗体製剤の投与歴の有無、地理的地域（ラテンアメリカ／カリブ海諸国／カナダ、欧州、日本、米国、アジア（日本以外）／中東／アフリカ）、週、投与群と週の交互作用、及びベースライン値と週の交互作用を固定効果とした MMRM。片側有意水準 2.5%。なお、日本人部分集団の解析では地理的地域は固定効果から除外された。

c) 最小二乗平均値±標準誤差

d) 最小二乗平均値 [95%CI]

二重盲検期における有害事象は、本剤群 60.8%（188/309 例）、プラセボ群 56.2%（86/153 例）に認められ、主な事象は表 46 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 3.2%（10/309 例、狭心症、消化管壁肥厚、虫垂炎、COVID-19、顔面損傷、糖尿病性ケトアシドーシス、低カリウム血症、背部痛、脊椎すべり症、虫垂粘液腺癌及び CSU 各 1 例、重複あり）、プラセボ群 0.7%（1/153 例、胆嚢炎）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 3.6%（11/309 例、血小板減少症、COVID-19、顔面損傷、血圧上昇、肝酵素上昇、脊椎すべり症、アレルギー性皮膚炎、湿疹、点状出血、皮膚臭異常及び蕁麻疹各 1 例）、プラセボ群 2.0%（3/153 例、蕁麻疹、血管浮腫及び蕁麻疹様血管炎各 1 例）が認められ、本剤群で認められた血小板減少症、血圧上昇、肝酵素上昇、アレルギー性皮膚炎、点状出血、皮膚臭異常及び蕁麻疹は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、本剤群 15.5%（48/309 例）、プラセボ群 5.9%（9/153 例）に認められた。

表 46 いずれかの群で 3%以上に発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団、二重盲検期）

事象名	本剤群 (309 例)	プラセボ群 (153 例)	事象名	本剤群 (309 例)	プラセボ群 (153 例)
COVID-19	22 (7.1)	14 (9.2)	悪心	10 (3.2)	3 (2.0)
頭痛	21 (6.8)	11 (7.2)	インフルエンザ	10 (3.2)	2 (1.3)
上咽頭炎	14 (4.5)	5 (3.3)	蕁麻疹	8 (2.6)	8 (5.2)
尿路感染	13 (4.2)	4 (2.6)	下痢	7 (2.3)	7 (4.6)
点状出血	11 (3.6)	1 (0.7)	関節痛	6 (1.9)	5 (3.3)

例数 (%)

日本人部分集団において、二重盲検期における有害事象は本剤群 78.9%（15/19 例）、プラセボ群 62.5%（5/8 例）に認められ、主な有害事象は表 47 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 1 例（消化管壁肥厚）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 5.3%（1/19 例、湿疹）で認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、本剤群 31.6%（6/19 例）に認められた。

表 47 いずれかの群で 2 例以上に発現が認められた有害事象
（安全性解析対象集団、二重盲検期、日本人部分集団）

事象名	本剤群（19 例）	プラセボ群（8 例）
点状出血	4 (21.1)	0
免疫反応	3 (15.8)	1 (12.5)
咳嗽	2 (10.5)	0
斑状出血	2 (10.5)	0
湿疹	2 (10.5)	0
COVID-19	1 (5.3)	2 (25.0)

例数 (%)

全試験期間における有害事象は、本剤群 70.6%（218/309 例）、プラセボ群⁴⁴⁾ 46.6%（62/133 例）に認められ、主な事象は表 48 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 4.2%（13/309 例、狭心症、うっ血性心不全、消化管壁肥厚、虫垂炎、COVID-19、顔面損傷、糖尿病性ケトアシドーシス、低カリウム血症、背部痛、脊椎すべり症、腎臓の良性新生物、虫垂粘液腺癌、小腸腺癌、胸膜痛及び CSU 各 1 例、重複あり）、プラセボ群 0.8%（1/133 例、自然流産）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 4.9%（15/309 例、血小板減少症、COVID-19、顔面損傷、血圧上昇、肝酵素上昇、脊椎すべり症、アレルギー性皮膚炎、湿疹、点状出血、皮膚臭異常、蕁麻疹、狭心症、ベル麻痺、小腸腺癌及び高血圧クリーゼ各 1 例）、プラセボ群 1.5%（2/133 例、異常感覚、無力症、歯膿瘍及び自然流産各 1 例、重複あり）に認められ、本剤群で認められたベル麻痺及びプラセボ群で認められた無力症については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、本剤群 17.5%（54/309 例）、プラセボ群 3.0%（4/133 例）に認められた。

表 48 いずれかの群で 3%以上に発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団、全試験期間）

事象名	本剤群 (309 例)	プラセボ群 ^{a)} (133 例)	事象名	本剤群 (309 例)	プラセボ群 ^{a)} (133 例)
COVID-19	32 (10.4)	6 (4.5)	下痢	11 (3.6)	2 (1.5)
頭痛	25 (8.1)	3 (2.3)	点状出血	11 (3.6)	2 (1.5)
上咽頭炎	22 (7.1)	6 (4.5)	悪心	11 (3.6)	0
尿路感染	17 (5.5)	1 (0.8)	インフルエンザ	10 (3.2)	4 (3.0)
上気道感染	12 (3.9)	3 (2.3)	背部痛	10 (3.2)	2 (1.5)
咳嗽	12 (3.9)	0	発熱	10 (3.2)	1 (0.8)
蕁麻疹	11 (3.6)	2 (1.5)			

例数 (%)

a) 投与 24 週以降は本剤が投与された。

日本人部分集団において、全試験期間における有害事象は本剤群 100%（19/19 例）、プラセボ群⁴⁴⁾ 75.0%（6/8 例）に認められ、2 例以上に発現した有害事象は、本剤群では免疫反応及び点状出血各 4 例、

⁴⁴⁾ 投与 24 週以降は本剤が投与された。

湿疹 3 例、COVID-19、上咽頭炎、関節痛、咳嗽及び斑状出血各 2 例、プラセボ群では、上腹部痛及び上咽頭炎各 2 例であった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 1 例（小腸腺癌）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 10.5%（2/19 例、小腸腺癌及び湿疹）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、本剤群 31.6%（6/19 例）に認められた。

7.2.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3：A2302 試験（2021 年 12 月～2024 年 1 月））

第二世代抗ヒスタミン薬で効果不十分な成人 CSU 患者（表 49）（目標症例数 450 例（本剤群 300 例、プラセボ群 150 例）³⁸⁾）を対象に、本剤の CSU に対する有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、中国、ドイツ等の 18 の国又は地域で実施された。

表 49 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

1. 18 歳以上
2. スクリーニングの 6 カ月以上前に CSU と診断された
3. 第二世代抗ヒスタミン薬投与にもかかわらず、そう痒及び膨疹が 6 週間以上持続し、無作為化前 7 日間の UAS7 が 16 以上、ISS7 が 6 以上かつ HSS7 が 6 以上
4. 無作為化前 3 カ月以内に、膨疹が出現したことが記録されている

<主な除外基準>

1. 慢性蕁麻疹の誘発因子が特定されている
2. 蕁麻疹又は血管性浮腫の症状を呈する可能性がある、CSU 以外の疾患を有する
3. 慢性的なそう痒を伴う、CSU 以外の皮膚疾患を有する

本試験は、A2301 試験（7.2.1 項参照）と同一の試験デザインで実施された。

無作為化⁴⁵⁾された 455 例（本剤群 300 例、プラセボ群 155 例）のうち、誤って無作為化された 5 例⁴⁶⁾を除く 450 例が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

二重盲検期の試験中止例は本剤群 12.7%（38/300 例）、プラセボ群 15.5%（24/155 例）に認められ、主な試験中止理由は同意撤回（本剤群 7.7%（23/300 例）、プラセボ群 5.2%（8/155 例））及び有害事象（本剤群 1.7%（5/300 例）、プラセボ群 3.9%（6/155 例））であった。

有効性の主要評価項目である投与 12 週時における UAS7 のベースラインからの変化量（定義は 10 項参照）は表 50 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。

⁴⁵⁾ CSU 治療を目的とした抗 IgE 抗体製剤の投与歴の有無及び地理的地域（ラテンアメリカ／カリブ海諸国／カナダ、欧州、中国、米国、アジア／中東／アフリカ）が層別因子とされた。

⁴⁶⁾ 本剤群 3 例、プラセボ群 2 例。治験薬は投与されなかった。

表 50 有効性の主要評価項目（UAS7）の成績（有効性解析対象集団）

	本剤群	プラセボ群
ベースライン時 ^{a)}	30.33±7.943 (297)	29.52±7.552 (153)
投与 12 週時 ^{a)}	9.39±10.231 (264)	17.32±11.722 (134)
変化量 ^{b)c)}	-19.41±0.702	-11.73±0.948
プラセボ群との差 ^{b)d)} p 値	-7.68 [-9.91, -5.46] <0.001	

中間事象として、強力に交絡する禁止薬（投与 12 週時までの生物製剤、投与 8 週以降のシクロスポリン及び全身性ステロイド薬）の投与に対しては UAS7 の最悪値（42）が補完され、投与 12 週時までの治験薬の投与中止、救済薬の投与、基礎治療薬の切換え、他の禁止薬の投与及び治療不遵守に対しては実測値が使用された。欠測値は多重補完法を用いて補完された。

a) 平均値±標準偏差（例数）

b) 投与群、ベースライン値、抗 IgE 抗体製剤の投与歴の有無、地理的地域（ラテンアメリカ／カリブ海諸国／カナダ、欧州、中国、米国、アジア（中国以外）／中東／アフリカ）、週、群と週の交互作用、及びベースライン値と週の交互作用を固定効果とした MMRM。片側有意水準 2.5%。

c) 最小二乗平均値±標準誤差

d) 最小二乗平均値 [95%CI]

二重盲検期における有害事象は、本剤群 69.0%（205/297 例）、プラセボ群 73.2%（112/153 例）に認められ、主な事象は表 51 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 3.4%（10/297 例、冠動脈硬化症、食中毒、消化管感染、創部膿瘍、挫傷、頭部損傷、椎間板変性症、椎間板突出、脊柱管狭窄症、血尿、鼻茸及び血管浮腫各 1 例、重複あり）、プラセボ群 3.9%（6/153 例、前庭障害、薬物過敏症、虫垂炎、肺炎、乳癌及び CSU 各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 2.0%（6/297 例、頻脈、甲状腺機能亢進症、挫傷、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、γ-GT 増加、片頭痛、紫斑及び高血圧各 1 例、重複あり）、プラセボ群 3.9%（6/153 例、蕁麻疹 2 例、洞性頻脈、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、筋力低下、乳癌及び CSU 各 1 例、重複あり）に認められ、本剤群で認められた全ての事象並びにプラセボ群で認められた蕁麻疹、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び筋力低下各 1 例については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、本剤群 22.6%（67/297 例）、プラセボ群 19.6%（30/153 例）に認められた。

表 51 いずれかの群で 3%以上に発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団、二重盲検期）

事象名	本剤群 (297 例)	プラセボ群 (153 例)	事象名	本剤群 (297 例)	プラセボ群 (153 例)
COVID-19	43 (14.5)	21 (13.7)	COVID-19 の疑い	9 (3.0)	5 (3.3)
上咽頭炎	26 (8.8)	9 (5.9)	蕁麻疹	7 (2.4)	7 (4.6)
頭痛	17 (5.7)	8 (5.2)	副鼻腔炎	3 (1.0)	6 (3.9)
点状出血	12 (4.0)	0	ざ瘡	1 (0.3)	5 (3.3)
上気道感染	10 (3.4)	4 (2.6)	例数 (%)		

全試験期間における有害事象は、本剤群 76.8%（228/297 例）、プラセボ群⁴⁴⁾ 55.0%（71/129 例）に認められ、主な事象は表 52 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 4.0%（12/297 例、冠動脈硬化症、食中毒、消化管感染、創部膿瘍、挫傷、頭部損傷、椎間板変性症、椎間板突出、脊柱管狭窄症、平滑筋腫、膵癌、血尿、鼻茸及び血管浮腫各 1 例）、プラセボ群 1.6%（2/129 例、大腸ポリープ及び急性胆嚢炎各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 4.4% (13/297 例、内出血発生の増加傾向、頻脈、甲状腺機能亢進症、胆嚢炎、伝染性軟属腫、腎盂腎炎、上気道感染、尿路感染、挫傷、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、 γ -GT 増加、好中球数減少、プロトロンビン時間延長、膵癌、片頭痛、月経障害、紫斑及び高血圧各 1 例、重複あり)、プラセボ群 1.6% (2/129 例、蕁麻疹及びヘノッホ・シェーンライン紫斑病各 1 例) に認められ、本剤群で認められた内出血発生の増加傾向、頻脈、甲状腺機能亢進症、伝染性軟属腫、胆嚢炎、腎盂腎炎、上気道感染、挫傷、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、 γ -GT 増加、好中球数減少、プロトロンビン時間延長、片頭痛、月経障害、紫斑及び高血圧各 1 例、並びにプラセボ群で認められたヘノッホ・シェーンライン紫斑病については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、本剤群 25.3% (75/297 例)、プラセボ群 10.1% (13/129 例) に認められた。

表 52 いずれかの群で 3%以上に発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団、全試験期間)

事象名	本剤群 (297 例)	プラセボ群 ^{a)} (129 例)	事象名	本剤群 (297 例)	プラセボ群 ^{a)} (129 例)
COVID-19	62 (20.9)	13 (10.1)	高尿酸血症	10 (3.4)	2 (1.6)
上咽頭炎	33 (11.1)	3 (2.3)	蕁麻疹	9 (3.0)	5 (3.9)
上気道感染	22 (7.4)	8 (6.2)	関節痛	9 (3.0)	0
頭痛	22 (7.4)	1 (0.8)	リパーゼ増加	9 (3.0)	0
COVID-19 の疑い	16 (5.4)	4 (3.1)	インフルエンザ	8 (2.7)	4 (3.1)
点状出血	13 (4.4)	5 (3.9)	高脂血症	6 (2.0)	6 (4.7)
尿路感染	11 (3.7)	3 (2.3)			

例数 (%)

a) 投与 24 週以降は本剤が投与された。

7.2.3 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : A1301 試験 (2022 年 1 月～2023 年 12 月))

第二世代抗ヒスタミン薬で効果不十分な成人 CSU 患者 (表 53) (目標症例数 70 例⁴⁷⁾) を対象に、本剤の CSU 患者における安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

表 53 主な選択・除外基準

<主な選択基準> 1. 18 歳以上 2. スクリーニングの 6 カ月以上前に CSU と診断された 3. 第二世代抗ヒスタミン薬投与にもかかわらず、そう痒及び膨疹が 6 週間以上持続し、ベースライン前 7 日間の UAS7 が 16 以上、ISS7 が 6 以上かつ HSS7 が 6 以上 4. ベースライン前 3 カ月以内に、膨疹が出現したことが記録されている <主な除外基準> 1. 慢性蕁麻疹の誘発因子が特定されている 2. 蕁麻疹又は血管性浮腫の症状を呈する可能性がある、CSU 以外の疾患を有する 3. 慢性的なそう痒を伴う、CSU 以外の皮膚疾患を有する
--

本試験は、非盲検期 (52 週間) 及び追跡調査期 (4 週間) から構成され、用法・用量は、試験期間中、本邦の承認用法・用量に従い、一定用量³⁹⁾の第二世代抗ヒスタミン薬の投与を行った上で、非盲検期に本剤 25 mg を BID で経口投与することと設定された。全身性の免疫抑制薬/免疫調節薬や光線療法等⁴⁸⁾

⁴⁷⁾ 「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」(平成 7 年 5 月 24 日付薬審第 592 号)に基づき、本剤を 1 年間投与された日本人症例として少なくとも 100 例の安全性データを開発プログラム全体で確保する目的で設定された。A2201E1 及び A2301 試験においてそれぞれ日本人 CSU 患者約 33 例及び約 15 例の組入れが予定されていたことを踏まえ、本試験の完了例として 60 例を収集する計画とされた。脱落率を約 15%と仮定し、目標症例数は 70 例と設定された。

⁴⁸⁾ 全身性の免疫抑制薬/免疫調節薬 (全身性ステロイド薬 (OCS については、5 日で 3 回を超える定期的な使用)、シクロスポリン A、ミコフェノール酸 モフェチル等)、CSU 治療を目的とした生物製剤、光線療法、ロイコトリエン拮抗薬、第一世代抗ヒスタミン薬、規定された基礎療法及び救済治療以外の第二世代抗ヒスタミン薬、蕁麻疹の治療を目的とした他の治療法 (ハーブ療法等)、免疫グロ

の併用は禁止され、治験責任医師等の判断で救済治療として、基礎治療薬と異なる第二世代抗ヒスタミン薬の追加投与が可能とされた⁴⁾。また、投与 12 週時の評価完了後は、CSU の耐え難い症状の再燃に対して、推奨用量として prednisone 換算で 20～50 mg/日の OCS 投与が 30 日間で 3 日間、40 週間中最大 9 日間許容された。

組み入れられた 71 例全例に治験薬が 1 回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。

試験中止例は 4.2% (3/71 例) に認められ、主な試験中止理由は同意撤回 2.8% (2/71 例)、有害事象 1.4% (1/71 例) であった。

有害事象は、87.3% (62/71 例) に認められ、主な事象は表 54 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、4.2% (3/71 例、メニエール病、網膜上膜及び裂孔原性網膜剥離各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、1.4% (1/71 例、アトピー性皮膚炎) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、26.8% (19/71 例) に認められた。

表 54 3%以上に発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (71 例)	事象名	本剤群 (71 例)
COVID-19	14 (19.7)	皮脂欠乏性湿疹	4 (5.6)
頭痛	9 (12.7)	紫斑	4 (5.6)
アトピー性皮膚炎	7 (9.9)	発熱	4 (5.6)
上咽頭炎	7 (9.9)	上腹部痛	3 (4.2)
下痢	6 (8.5)	節足動物刺傷	3 (4.2)
湿疹	6 (8.5)	背部痛	3 (4.2)
ざ瘡	5 (7.0)	アレルギー性結膜炎	3 (4.2)
扁桃炎	5 (7.0)	浮動性めまい	3 (4.2)
膀胱炎	4 (5.6)	胃腸炎	3 (4.2)
接触皮膚炎	4 (5.6)	好中球数減少	3 (4.2)
脂質異常症	4 (5.6)	点状出血	3 (4.2)

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、本剤の開発計画について、以下のように説明している。

CSU は特定の誘因が認められず、6 週間以上持続する蕁麻疹であり、定義及び診断は国内外で同様である（国際ガイドライン、診療ガイドライン）。CSU の治療法についても国内外で大きな違いはなく、ともに第二世代抗ヒスタミン薬が第一選択薬とされており、効果不十分な場合は抗ヒスタミン薬の増量やオマリズマブの追加等が推奨されている（国際ガイドライン、診療ガイドライン）。また、国内外のガイドライン発出以降、国内外でデュピルマブが CSU に対して適応を取得している。

また、健康成人を対象とした国内外の第 I 相試験（6.2.1.1 及び 6.2.1.2 項参照）において、本薬の安全性、薬物動態、薬力学に明らかな民族差は認められていない。

以上より、本邦を含めた国際共同第 III 相試験である A2301 試験の成績を中心に臨床データパッケージを構築し、日本人の CSU 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することとした。

ブリン療法並びに血漿交換療法の併用は禁止された。アセチルサリチル酸又はクロピドグレル以外の抗血小板薬及び抗凝固薬については、医学的に妥当と判断される場合に限り、抗血小板薬及び抗凝固薬を中止し、薬理作用が消失するまで治験薬の投与を中断することとされたが、それ以外の場合は治験薬の投与を中止することとされた。なお、抗血小板薬 2 剤の併用は禁止された。

また、申請者は、A2301 試験の対象患者、主要評価項目及び用法・用量については、以下のように説明している。

● 対象患者について

CSU の治療体系 (1 項参照) を踏まえると、本剤は抗ヒスタミン薬に追加して使用されるものと考え、第二世代抗ヒスタミン薬を使用しても症状が持続する CSU 患者を A2301 試験の対象とした。

また、抗ヒスタミン薬でコントロール可能とされる軽度の CSU 患者を除外し、中等度以上の活動性を有する CSU 患者を対象とするために UAS7 が 16 以上の患者を対象とした。加えて、ISS7 と HSS7 の MCID はそれぞれ 4.5～5.0 及び 5.0～5.5 と報告されている (Ann Allergy Asthma Immunol 2012; 108: 20-4、Allergy Asthma Proc 2015; 36: 394-8) ことを踏まえ、そう痒及び膨疹の症状に対する本剤の有効性を適切に評価が可能となるよう、いずれのスコアも 6 以上であることを選択基準とした。

● 主要評価項目について

CSU の治療目標はそう痒及び膨疹の両者をコントロールすることであることから、そう痒及び膨疹の両方を複合的に評価可能なスコアであり、CSU の重症度評価に使用される国際的な指標である UAS7 を A2301 試験の主要評価項目とした。

なお、A2201 試験の結果、主要評価時点である投与 4 週時と同様に、副次評価時点である投与 12 週時においてもプラセボ群と比較して本剤 25 mg BID 投与群の良好な有効性が確認されたこと、蕁麻疹の治療継続又は変更の判断は 3～6 カ月ごとに行うことが推奨されていること (国際ガイドライン) 等から、主要評価項目の評価時期を投与 12 週時とした。

● 用法・用量について

A2201 試験成績 (7.1.1 項参照) を踏まえ、以下の検討から至適と考えられた 25 mg BID 投与を、A2301 試験の用法・用量とした。

- 投与 4 週時の UAS7 のベースラインからの変化量に基づき、一般化 MCP-Mod 法により検定したところ、少なくとも一部の用量群でプラセボ群とは異なる反応があることが示されたこと³⁷⁾。また、UAS7 のベースラインからの変化量について、用量反応性を検討したところ、QD 投与時は 10 mg QD 付近、BID 投与時は 25 mg BID 付近で概ね最大になると考えられたこと。
- 投与 12 週における UAS7 ≤ 6 達成割合及び UAS7 = 0 達成割合は、25 mg BID が他のいずれの用法・用量よりも高く、投与 2 週から投与 12 週の間で 25 mg BID が他の用法・用量よりも一貫して治療効果が大きかったこと。
- 用量依存性の有害事象の発現は認められず、25 mg BID 投与時の忍容性は良好であったこと。

機構は、開発計画に関する以上の申請者の説明を了承し、日本人 CSU 患者が参加した A2301 試験の成績を中心に、提出された臨床データパッケージにより本剤の CSU 患者に対する有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

第二世代抗ヒスタミン薬で効果不十分な成人 CSU 患者を対象とした A2301 及び A2302 試験において、主要評価項目である投与 12 週時における UAS7 のベースラインからの変化量は表 45 及び表 50 のとおりであり、いずれの試験においても、本剤群とプラセボ群との比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された（7.2.1 及び 7.2.2 項参照）。また、主な有効性評価項目の成績は表 55 のとおりであり、いずれの評価項目でも概ね本剤群でプラセボ群を上回る成績が認められ、投与期間を通じて持続した。症例数が限られるため結果の解釈には注意を要するものの、日本人部分集団においても全体集団と概ね同様の傾向が認められた。

表 55 主な有効性評価項目の成績（A2301 及び A2302 試験、有効性解析対象集団）

評価項目	評価時期	A2301 試験				A2302 試験	
		全体集団		日本人部分集団		全体集団	
		本剤群	プラセボ群 ^{a)}	本剤群	プラセボ群 ^{a)}	本剤群	プラセボ群 ^{a)}
UAS7	BL	30.82±7.708 (309)	29.84±7.611 (153)	28.84±7.350 (19)	25.19±5.431 (8)	30.33±7.943 (297)	29.52±7.552 (153)
	4 週	11.05±10.841 (295)	19.33±11.176 (144)	13.47±11.646 (19)	19.88±8.417 (8)	12.28±11.642 (287)	22.63±10.993 (147)
	12 週	9.28±10.966 (284)	15.70±11.875 (139)	11.13±11.980 (19)	17.88±8.987 (8)	9.39±10.231 (264)	17.32±11.722 (134)
	24 週	8.18±10.766 (262)	13.29±11.809 (131)	11.47±11.958 (19)	17.56±10.122 (8)	8.40±11.057(246)	15.20±12.942 (125)
	52 週	8.00±11.115 (248)	6.65±9.510 (117)	9.94±12.286 (17)	8.16±7.192 (8)	7.59±10.462 (222)	7.07±9.742 (109)
ISS7	BL	14.83±4.129 (309)	14.37±4.004 (153)	12.34±3.701 (19)	10.88±2.722 (8)	14.35±4.335 (297)	13.85±4.086 (153)
	4 週	5.63±5.363 (295)	9.00±5.191 (144)	6.11±5.057 (19)	8.69±3.741 (8)	6.22±5.642 (287)	10.30±5.228 (147)
	12 週	4.61±5.378 (284)	7.28±5.704 (139)	4.61±5.149 (19)	8.38±4.181 (8)	4.69±4.917 (264)	7.90±5.745 (134)
	24 週	4.08±5.199 (262)	6.08±5.563 (131)	5.48±4.909 (19)	7.25±4.928 (8)	4.13±5.227 (246)	7.13±6.142 (125)
	52 週	3.91±5.311 (248)	3.14±4.505 (117)	4.35±5.024 (17)	4.40±5.058 (8)	3.78±5.085 (222)	3.61±4.877 (109)
HSS7	BL	15.99±4.507 (309)	15.47±4.517 (153)	16.50±5.063 (19)	14.31±3.835 (8)	15.98±4.597 (297)	15.67±4.450 (153)
	4 週	5.42±5.905 (295)	10.33±6.532 (144)	7.37±7.605 (19)	11.19±5.490 (8)	6.06±6.404 (287)	12.33±6.525 (147)
	12 週	4.67±6.054 (284)	8.42±6.914 (139)	6.53±7.781 (19)	9.50±6.216 (8)	4.70±5.758 (264)	9.42±6.795 (134)
	24 週	4.10±5.919 (262)	7.21±6.969 (131)	5.99±7.889 (19)	10.31±5.958 (8)	4.27±6.226 (246)	8.06±7.325 (125)
	52 週	4.08±6.162 (248)	3.52±5.400 (117)	5.59±8.369 (17)	3.76±3.578 (8)	3.81±5.676 (222)	3.45±5.375 (109)
UAS7=0 達成割合	4 週	21.4 (63/295)	2.1 (3/144)	10.5 (2/19)	0 (0/8)	19.5 (56/287)	0.7 (1/147)
	12 週	32.7 (93/284)	11.5 (16/139)	15.8 (3/19)	0 (0/8)	30.3 (80/264)	6.7 (9/134)
	24 週	40.1 (105/262)	21.4 (28/131)	26.3 (5/19)	12.5 (1/8)	40.2 (99/246)	19.2 (24/125)
	52 週	44.8 (111/248)	42.7 (50/117)	41.2 (7/17)	37.5 (3/8)	45.9 (102/222)	42.2 (46/109)
UAS7≤6 達成割合	2 週	33.8 (103/305)	3.3 (5/150)	15.8 (3/19)	0 (0/8)	29.8 (88/295)	5.3 (8/151)
	4 週	41.7 (123/295)	11.1 (16/144)	31.6 (6/19)	12.5 (1/8)	38.3 (110/287)	6.8 (10/147)
	12 週	52.1 (148/284)	25.9 (36/139)	47.4 (9/19)	0 (0/8)	50.4 (133/264)	21.6 (29/134)
	24 週	59.2 (155/262)	36.6 (48/131)	42.1 (8/19)	12.5 (1/8)	56.5 (139/246)	31.2 (39/125)
ISS7=0 達成割合	52 週	62.9 (156/248)	64.1 (75/117)	52.9 (9/17)	37.5 (3/8)	62.2 (138/222)	62.4 (68/109)
	4 週	23.1 (68/295)	2.8 (4/144)	10.5 (2/19)	0 (0/8)	21.6 (62/287)	0.7 (1/147)
	12 週	33.8 (96/284)	12.9 (18/139)	15.8 (3/19)	0 (0/8)	31.8 (84/264)	11.2 (15/134)
	24 週	41.6 (109/262)	24.4 (32/131)	26.3 (5/19)	25.0 (2/8)	41.9 (103/246)	20.8 (26/125)
HSS7=0 達成割合	52 週	46.0 (114/248)	44.4 (52/117)	41.2 (7/17)	50.0 (4/8)	46.4 (103/222)	44.0 (48/109)
	4 週	26.8 (79/295)	4.2 (6/144)	15.8 (3/19)	0 (0/8)	26.1 (75/287)	2.0 (3/147)
	12 週	38.0 (108/284)	13.7 (19/139)	15.8 (3/19)	12.5 (1/8)	35.2 (93/264)	11.2 (15/134)
	24 週	46.2 (121/262)	22.9 (30/131)	31.6 (6/19)	12.5 (1/8)	48.8 (120/246)	23.2 (29/125)
UCT7	52 週	48.0 (119/248)	48.7 (57/117)	41.2 (7/17)	37.5 (3/8)	51.8 (115/222)	53.2 (58/109)
	BL	4.72±3.146 (300)	5.21±3.040 (146)	7.37±2.629 (19)	8.00±2.070 (8)	5.14±3.281 (293)	5.23±3.194 (150)
	4 週	11.28±4.036 (278)	8.54±4.057 (136)	11.94±2.999 (18)	9.13±3.227 (8)	11.16±4.081 (277)	7.74±4.033 (143)
	12 週	11.58±4.030 (278)	9.08±4.097 (131)	11.84±2.500 (19)	10.50±2.878 (8)	11.24±4.173 (262)	9.16±4.407 (133)
AAS7	24 週	11.80±4.209 (265)	9.90±4.380 (132)	11.89±3.650 (19)	11.38±2.615 (8)	12.09±3.665 (244)	9.82±4.309 (125)
	52 週	11.76±4.140 (254)	11.75±3.895 (121)	12.44±3.365 (18)	13.63±2.326 (8)	12.28±3.864 (240)	11.88±4.184 (120)
	BL	28.19±30.948 (309)	23.63±28.868 (153)	10.47±26.037 (19)	3.13±8.839 (8)	25.26±30.881 (296)	19.59±27.610 (153)
	4 週	5.57±13.426 (285)	10.96±20.430 (139)	3.89±8.698 (19)	3.25±6.985 (8)	6.44±17.054 (278)	14.96±24.843 (143)
AAS7=0 達成割合	12 週	5.05±13.864 (279)	8.98±19.278 (134)	1.16±2.930 (19)	2.63±5.878 (8)	4.06±12.790 (252)	9.46±20.381 (131)
	24 週	4.62±14.489 (251)	7.93±19.322 (120)	4.67±19.799 (18)	0.88±2.475 (8)	4.11±14.026 (236)	8.39±19.786 (122)
	52 週	4.72±16.052 (242)	4.36±15.775 (111)	4.36±17.996 (17)	0.00±0.000 (8)	4.53±16.459 (213)	2.46±8.708 (107)
	4 週	73.0 (208/285)	58.3 (81/139)	78.9 (15/19)	62.5 (5/8)	79.2 (221/279)	56.6 (81/143)
AAS7=0 達成割合	12 週	77.1 (215/279)	65.7 (88/134)	84.2 (16/19)	62.5 (5/8)	84.2 (213/253)	73.3 (96/131)
	24 週	83.7 (210/251)	74.2 (89/120)	94.4 (17/18)	87.5 (7/8)	85.2 (202/237)	72.1 (88/122)
	52 週	86.0 (208/242)	87.4 (97/111)	94.1 (16/17)	100.0 (8/8)	90.2 (193/214)	89.7 (96/107)

評価項目	評価時期	A2301 試験				A2302 試験	
		全体集団		日本人部分集団		全体集団	
		本剤群	プラセボ群 ^{a)}	本剤群	プラセボ群 ^{a)}	本剤群	プラセボ群 ^{a)}
DLQI	BL	14.23±6.988 (300)	13.53±6.847 (146)	7.79±4.379 (19)	4.50±3.117 (8)	14.02±7.546 (293)	13.58±6.701 (149)
	4 週	4.88±5.623 (280)	8.65±6.466 (137)	2.67±2.849 (18)	3.63±4.307 (8)	5.74±6.310 (277)	9.16±7.005 (143)
	12 週	4.43±5.392 (278)	7.15±6.730 (131)	2.74±2.922 (19)	2.63±2.875 (8)	5.57±6.538 (262)	7.39±6.691 (132)
	24 週	4.34±6.192 (265)	6.14±6.212 (132)	3.42±5.037 (19)	2.25±1.832 (8)	4.48±5.845 (244)	7.24±6.555 (124)
	52 週	4.59±6.000 (256)	4.13±5.509 (121)	1.67±2.787 (18)	1.00±1.309 (8)	4.25±5.491 (239)	4.97±6.392 (120)
DLQI≤1 達成割合	4 週	38.8 (111/286)	14.6 (21/144)	44.4 (8/18)	50.0 (4/8)	33.9 (95/280)	12.3 (18/146)
	12 週	41.0 (116/283)	23.4 (32/137)	47.4 (9/19)	50.0 (4/8)	37.4 (99/265)	20.0 (27/135)
	24 週	50.2 (136/271)	29.9 (41/137)	63.2 (12/19)	37.5 (3/8)	44.5 (110/247)	22.8 (29/127)
	52 週	48.5 (127/262)	45.2 (57/126)	61.1 (11/18)	87.5 (7/8)	49.0 (119/243)	42.6 (52/122)

平均値±標準偏差（例数）、達成割合：％（例数）、BL：ベースライン

a) 投与 24 週以降は本剤が投与された。

患者背景別の部分集団の投与 12 週時における UAS7 のベースラインからの変化量は表 56 のとおりであり、一部の人種の集団（黒人又はアフリカ系アメリカ人、アメリカ又はアラスカ先住民、その他）及び年齢の集団（65 歳以上 85 歳未満）では評価例数が限られるため結果の解釈には注意を要するものの、いずれの部分集団においてもプラセボ群と比較して本剤群で改善する傾向が認められた。

表 56 患者背景別の部分集団における投与 12 週時における UAS7 のベースラインからの変化量
（A2301 及び A2302 試験の併合データ、有効性解析対象集団）

背景因子		本剤群	プラセボ群
全体集団		-19.93±0.490 (606)	-12.98±0.673 (306)
性別	男性	-19.38±0.821 (203)	-10.83±1.142 (102)
	女性	-20.18±0.586 (403)	-14.02±0.817 (204)
年齢	18 歳以上 65 歳未満	-19.98±0.536 (553)	-12.91±0.719 (282)
	65 歳以上 85 歳未満	-20.40±1.567 (53)	-15.18±2.315 (24)
体重 ^{a)}	72 kg 未満	-19.54±0.687 (310)	-13.74±0.968 (148)
	72 kg 以上	-20.36±0.673 (296)	-12.23±0.922 (157)
地域	ラテンアメリカ、カリブ海諸国及びカナダ	-20.28±1.293 (77)	-12.48±1.797 (40)
	欧州	-21.91±0.952 (142)	-12.58±1.359 (70)
	アメリカ	-20.64±1.011 (133)	-13.97±1.445 (67)
	日本を含むその他の地域	-17.83±0.743 (254)	-12.33±1.020 (129)
人種	白人	-21.25±0.650 (341)	-12.95±0.937 (163)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	-20.59±2.726 (19)	-13.19±5.005 (6)
	アジア人	-16.38±1.098 (223)	-11.48±1.304 (117)
	アメリカ又はアラスカ先住民	-22.38±3.295 (12)	-15.94±3.130 (14)
	その他	-24.40±3.377 (11)	-14.45±4.565 (6)
民族 ^{a)}	ヒスパニック又はラテン系	-18.91±1.260 (90)	-13.12±1.792 (47)
	非ヒスパニック又はラテン系	-20.26±0.565 (516)	-13.10±0.753 (258)
オマリズマブ治療歴	あり	-18.78±0.840 (187)	-12.13±1.171 (98)
	なし	-20.72±0.575 (419)	-13.66±0.800 (208)

最小二乗平均値±標準誤差（例数）

体重のカットオフ値は、A2301 及び A2302 試験の安全性評価用の併合データセットのベースラインの体重の中央値（71.80 kg）に基づき設定された。

a) プラセボ群 1 例は欠測のため除外

機構は、以下のように考える。

第二世代抗ヒスタミン薬で効果不十分な成人 CSU 患者を対象とした A2301 及び A2302 試験において、主要評価項目である投与 12 週時における UAS7 のベースラインからの変化量について、プラセボに対する本剤の優越性が検証され、そう痒及び膨疹に係る評価項目等のその他の有効性評価項目についてもプラセボ群と比較して本剤群で良好な成績が得られたことから、本剤の CSU に対する有効性は示されていると判断した。また、日本人部分集団においても全体集団と概ね同様の傾向が認められており、日本人 CSU 患者に対する本剤の有効性も期待できると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は、CSU 患者における本剤の安全性について、A2301、A2302 及び A1301 試験の成績等に基づき、以下のように説明している。

各試験における本剤の安全性の概要及び注目すべき有害事象（感染症、出血及び血球減少症）の発現状況は、二重盲検期及び全試験期間でそれぞれ表 57 及び表 58 のとおりであった。重篤な有害事象の発現割合はいずれの群でも低く、全ての事象は治験薬との因果関係が否定された。副作用の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で高く、高頻度で認められた事象は点状出血（二重盲検期における発現割合：本剤群 3.3%（20/606 例）、プラセボ群 0.3%（1/306 例））であった。その他の事象について、本剤群とプラセボ群で有害事象の発現状況に明らかな違いは認められなかった。また、A2301 試験の日本人部分集団及び A1301 試験において、日本人部分集団に特有の安全性上の懸念は認められなかった。

表 57 本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団、二重盲検期）

	A2301 試験				A2302 試験	
	全体集団		日本人部分集団		本剤群	プラセボ群
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群		
例数	309	153	19	8	297	153
総観察期間（人・年）	135.2	66.5	8.6	3.7	129.8	66.0
全有害事象	188 (60.8) 238.2	86 (56.2) 209.0	15 (78.9) 380.2	5 (62.5) 185.2	205 (69.0) 324.1	112 (73.2) 358.5
重篤な有害事象	10 (3.2) 7.5	1 (0.7) 1.5	1 (5.3) 11.8	0	10 (3.4) 7.8	6 (3.9) 9.3
死亡	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	11 (3.6) 8.2	3 (2.0) 4.5	1 (5.3) 12.1	0	6 (2.0) 4.6	6 (3.9) 9.2
副作用	48 (15.5) 39.8	9 (5.9) 14.2	6 (31.6) 96.2	0	67 (22.6) 61.8	30 (19.6) 51.6
注目すべき有害事象						
感染症	84 (27.2) 75.1	42 (27.5) 74.0	3 (15.8) 38.5	4 (50.0) 125.1	119 (40.1) 118.3	63 (41.2) 125.2
重篤な感染症	2 (0.6) 1.5	0	0	0	3 (1.0) 2.3	2 (1.3) 3.0
結核	0	0	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	2 (0.6) 1.5	1 (0.7) 1.5	0	0	4 (1.3) 3.1	0
日和見感染症	0	0	0	0	0	1 (0.7) 1.5
ウイルス再活性化	0	0	0	0	0	1 (0.7) 1.5
B 型肝炎ウイルスの再活性化	0	0	0	0	0	0
皮膚感染	0	1 (0.7) 1.5	0	0	2 (0.7) 1.5	1 (0.7) 1.5
出血	26 (8.4) 20.4	4 (2.6) 6.1	5 (26.3) 72.6	0	38 (12.8) 32.4	12 (7.8) 19.1
点状出血	11 (3.6) 8.3	1 (0.7) 1.5	4 (21.1) 54.1	0	12 (4.0) 9.6	0
斑状出血	3 (1.0) 2.2	0	2 (10.5) 25.1	0	6 (2.0) 4.7	1 (0.7) 1.5
血球減少症	12 (3.9) 9.0	3 (2.0) 4.6	0	0	10 (3.4) 7.8	3 (2.0) 4.6
白血球減少症	6 (1.9) 4.5	1 (0.7) 1.5	0	0	6 (2.0) 4.7	1 (0.7) 1.5
赤血球減少症	6 (1.9) 4.5	2 (1.3) 3.0	0	0	2 (0.7) 1.5	1 (0.7) 1.5
血小板減少症	1 (0.3) 0.7	0	0	0	2 (0.7) 1.5	1 (0.7) 1.5

上段：例数（%）、下段：曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現率

表 58 本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団、全試験期間）

	A2301 試験				A2302 試験		A1301 試験
	全体集団		日本人部分集団		本剤群	プラセボ群 ^{a)}	本剤群
	本剤群	プラセボ群 ^{a)}	本剤群	プラセボ群 ^{a)}			
例数	309	133	19	8	297	129	71
総観察期間（人・年）	282.4	73.4	18.6	4.7	268.7	68.5	75.6
全有害事象	218 (70.6) 173.4	62 (46.6) 118.4	19 (100) 408.0	6 (75.0) 256.3	228 (76.8) 234.0	71 (55.0) 179.7	62 (87.3) 322.5
重篤な有害事象	13 (4.2) 4.7	1 (0.8) 1.4	1 (5.3) 5.5	0	12 (4.0) 4.6	2 (1.6) 2.9	3 (4.2) 4.1
死亡	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	15 (4.9) 5.3	2 (1.5) 2.7	2 (10.5) 11.1	0	13 (4.4) 4.9	2 (1.6) 2.9	1 (1.4) 1.3
副作用	54 (17.5) 21.9	4 (3.0) 5.6	6 (31.6) 46.1	0	75 (25.3) 35.0	13(10.1) 20.6	19 (26.8) 32.0
注目すべき有害事象							
感染症	116 (37.5) 55.7	29 (21.8) 45.2	7 (36.8) 46.3	3 (37.5) 73.4	161 (54.2) 97.4	40 (31.0) 75.3	42 (59.2) 91.0
重篤な感染症	2 (0.6) 0.7	0	0	0	3 (1.0) 1.1	0	0
結核	0	0	0	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	3 (1.0) 1.1	1 (0.8) 1.4	1 (5.3) 5.4	1 (12.5) 22.5	7 (2.4) 2.6	2 (1.6) 3.0	4 (5.6) 5.5
日和見感染症	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス再活性化	0	0	0	0	0	0	0
B 型肝炎ウイルスの再活性化	0	0	0	0	0	0	0
皮膚感染	0	0	0	0	3 (1.0) 1.1	1 (0.8) 1.5	1 (1.4) 1.3
出血	28 (9.1) 10.7	5 (3.8) 7.0	5 (26.3) 35.0	1 (12.5) 23.3	43 (14.5) 18.1	13 (10.1) 20.6	13 (18.3) 20.0
点状出血	11 (3.6) 4.0	2 (1.5) 2.8	4 (21.1) 26.1	1(12.5) 23.3	13 (4.4) 5.0	5 (3.9) 7.6	3 (4.2) 4.1
斑状出血	3 (1.0) 1.1	0	2 (10.5) 11.7	0	7 (2.4) 2.6	0	0
血球減少症	20 (6.5) 7.3	3 (2.3) 4.2	0	0	16 (5.4) 6.2	1 (0.8) 1.5	5 (7.0) 7.0
白血球減少症	9 (2.9) 3.2	2 (1.5) 2.7	0	0	9 (3.0) 3.4	1 (0.8) 1.5	5 (7.0) 7.0
赤血球減少症	9 (2.9) 3.2	1 (0.8) 1.4	0	0	5 (1.7) 1.9	0	0
血小板減少症	3 (1.0) 1.1	1 (0.8) 1.4	0	0	2 (0.7) 0.7	0	0

上段：例数（%）、下段：曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現率

a) 投与 24 週以降は本剤が投与された。

機構は、本剤の薬理作用、臨床試験における有害事象の発現状況、類薬で報告されている安全性情報等を踏まえ、以下に示す事象について、重点的に検討した。

7.R.3.1 感染症

申請者は、本剤投与時の感染症の発現状況について、以下のように説明している。

非臨床薬理試験での検討において、本薬投与により、抗原を感作させたマウスでの抗原特異的 IgM 又は IgG の産生が抑制され、本剤投与による感染症のリスクが示唆された（3.2.6 項参照）。

A2301 及び A2302 試験の二重盲検期における感染症の発現状況は表 57 のとおりであり、感染症に係る有害事象の発現割合は、本剤群とプラセボ群とで同程度であった。重篤な感染症は、本剤群で 0.8%（5/606 例、虫垂炎、COVID-19、消化管感染、創部膿瘍及び食中毒各 1 例）、プラセボ群で 0.7%（2/306 例、肺炎及び虫垂炎各 1 例）に認められたが、治験薬の投与中止に至った事象はなく、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

また、A2301 及び A2302 試験の全試験期間における感染症の発現状況は表 58 のとおりであり、非盲検投与開始後に重篤な感染症の発現は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、本剤による感染症の発現リスクの明らかな増加傾向は認められていないものの、本薬は免疫細胞等に発現する BTK を阻害すること、本剤群において複数の重篤な感染症の発現が認められていることから、本剤の投与時には感染症の発現に十分注意する必要がある。感染症については添付文書のその他の副作用の項において注意喚起するとともに、医薬品リスク管理計画における安全性検討事項に設定した上で、製造販売後も引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、適宜医療現場に情報提供を行う必要がある。

7.R.3.2 出血

申請者は、本剤投与時の出血の発現状況について、以下のように説明している。

BTK は血小板活性に関わることが知られている (Crit Rev Immunol 2018; 38: 17-62)。非臨床試験において、本薬による血小板凝集の阻害が確認されており (3.2.4 項参照)、ラット及びイヌへの本薬投与により、出血時間の延長、血餅退縮抑制、血小板凝集抑制等が認められた (5.2 及び 5.8.2 項参照)。

A2301 及び A2302 試験の二重盲検期における出血の発現状況は表 57 のとおりであり、出血に係る有害事象の発現割合は、いずれの試験においてもプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められたが、本剤群で認められた出血の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。本剤群 2 例に重篤な出血が認められたが、それぞれ事故による胸部の挫傷及び慢性膀胱炎に伴い膀胱手術を実施した患者で認められた血尿であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

また、A2301 及び A2302 試験の全試験期間における出血の発現状況は表 58 のとおりであり、非盲検投与開始後に重篤な出血の発現は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、本剤投与による重篤な出血の副作用の発現は認められていないものの、軽度又は中等度の出血の発現は、プラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められていることから、本剤投与時には出血の発現に十分注意する必要がある。出血については添付文書のその他の副作用の項において注意喚起するとともに、重篤な出血事象を医薬品リスク管理計画における安全性検討事項に設定した上で、出血関連事象について製造販売後も引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、適宜医療現場に情報提供を行う必要がある。

7.R.3.3 血球減少

申請者は、本剤投与時の血球減少症の発現状況について、以下のように説明している。

A2301 及び A2302 試験の二重盲検期における血球減少症の発現状況は表 57 のとおりであり、血球減少症の発現は、いずれの試験においても本剤群とプラセボ群とで同程度であった。本剤群で認められた血球減少症の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、重篤な血球減少症の発現は認められなかった。

A2301 及び A2302 試験の全試験期間における血球減少症の発現状況は表 58 のとおりであり、全試験期間においても重篤な血球減少症の発現は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、本剤投与時に重篤な血球減少症の発現は認められていないものの、軽度又は中等度の血球減少症の発現は、プラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められている。BTK 阻害作用を有する他の薬剤では血球減少又は骨髄抑制が重要な特定されたリスクとされていることを踏まえ、血球減少を医薬品リスク管理計画の安全性検討事項に設定した上で、製造販売後も引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、適宜医療現場に情報提供を行う必要がある。

7.R.3.4 消化管腫瘍

申請者は、本剤投与時の消化管腫瘍の発現状況について、以下のように説明している。

A2301 及び A2302 試験において、本剤投与時に 4 例の消化管腫瘍（虫垂粘液腺癌、膵癌、小腸腺癌及び消化管間質性腫瘍⁴⁹⁾）の発現が認められた。本剤投与開始前から胃痛を認めていた患者において本剤初回投与から 329 日目に発現した転移性の膵癌 1 例を除き、本剤の初回投与から当該事象発現までの期間は 92 日～210 日であり、がんの潜伏期間に関する報告（血液がんでは数カ月、固形腫瘍では数年（Ann Epidemiol 2023; 84: 25-32 等））と比較して短いことから、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されている。

機構は、以下のように考える。

臨床試験で本剤投与時に認められた消化管腫瘍について、本剤投与開始から当該事象発現までの期間に基づき治験薬との因果関係は否定されているものの、現時点では、本剤と消化管腫瘍発現との関連は明らかではない。本剤投与と消化管腫瘍の発現との関連については、製造販売後も引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、適宜医療現場に情報提供を行う必要がある。

7.R.3.5 肝機能障害

申請者は、本剤投与時の肝機能障害の発現状況について、以下のように説明している。

A2301 及び A2302 試験の二重盲検期における肝機能障害の発現状況は、「薬剤に関連する肝障害一包括的検索 (SMQ)」が本剤群 3.3% (20/606 例) 及びプラセボ群 4.9% (15/306 例) で認められ、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状 (SMQ)」が本剤群 2.0% (12/606 例) 及びプラセボ群 3.9% (12/306 例) で認められた。プラセボ群と比較して本剤群で高い傾向は認められず、「薬剤に関連する肝障害一包括的検索 (SMQ)」に含まれる PT の多くは臨床検査値の異常であった。

A2301 及び A2302 試験の全試験期間における「薬剤に関連する肝障害一包括的検索 (SMQ)」の本剤群での発現割合は 4.0% (24/606 例) であり、二重盲検期と比較して投与期間が長期になることに伴う発現割合の増加は認められなかった。なお、Hy's law の臨床検査値基準に該当した患者はいなかった。

機構は、以下のように考える。

現時点では、本剤投与と肝機能障害発現との明確な関連は示唆されていないと判断する。しかしながら、悪性リンパ腫患者において、BTK 阻害作用を有する薬剤ではまれに致死的な肝不全が発生するとの報告がある (Hemasphere 2019; 3: e307) ことを踏まえ、本剤投与と肝機能障害の発現との関連について、

⁴⁹⁾ 胃黄色腫の良性所見（大腸ポリープに関連して報告された横行結腸の管状腺腫の所見）が報告された。

製造販売後も引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、適宜医療現場に情報提供を行う必要がある。

以上の 7.R.3.1～7.R.3.5 項における検討を含め、機構は、本剤の CSU 患者における安全性について、以下のように考える。

提出された臨床試験成績を踏まえると、CSU 患者における本剤の安全性上の重大な懸念は示されておらず、日本人部分集団の安全性情報からも、日本人 CSU 患者で特に留意すべき事象は示唆されていないことから、認められた有害事象は添付文書における注意喚起等を行うことで管理可能であると判断した。しかしながら、本剤は長期投与が想定される薬剤であり、長期間にわたる本剤投与による感染症、血球減少、出血等の本剤の薬理作用による副作用の発現リスクは現時点では明確ではないことから、CSU の治療に精通している医師のもとで本剤を使用する旨の注意喚起を行う等の安全対策を実施するとともに、製造販売後も引き続き本剤の安全性情報を収集し、得られた情報を適切に医療現場に情報提供するとともに、追加の安全対策の必要性を検討することが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、CSU 治療における本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本邦における CSU の治療体系を踏まえ、本剤は、第一選択薬である抗ヒスタミン薬で十分な効果が得られない患者に対して、経口投与可能な新たな治療選択薬となり得ると考える。

機構は、以下のように考える。

現時点における CSU の治療体系（1 項参照）を踏まえて対象患者等を設定した A2301 及び A2302 試験で得られた本剤の有効性（7.R.2 項参照）及び安全性（7.R.3 項参照）を踏まえると、本剤は抗ヒスタミン薬による適切な治療を行っても効果不十分な CSU 患者に対する治療選択肢の一つになり得ると考える。また、A2301 及び A2302 試験においては、抗ヒスタミン薬による治療を行っても効果不十分な場合に使用される薬剤の一つであるオマリズマブによる治療歴のある CSU 患者も一部組み入れられており、部分集団解析の結果からオマリズマブの治療歴の有無にかかわらず一定の有効性が示唆された。

以上を踏まえ、本剤の効能・効果を申請のとおり「特発性の慢性蕁麻疹（既存治療で効果不十分な患者に限る）」と設定することは可能と判断した。また、本剤の投与対象が的確に判断、選択されるよう、蕁麻疹の診断及び治療に精通している医師が本剤を使用するよう注意喚起するとともに、本剤の投与対象について、食物、物理的刺激等の蕁麻疹を誘発する原因が特定されている患者は投与対象としない旨及び抗ヒスタミン薬による適切な治療を行っても日常生活に支障をきたすほどの重度のそう痒を伴う膨疹が継続する患者に対して本剤を投与する旨を、添付文書に記載し、適切に医療現場に情報提供する必要があると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 用法・用量について

機構は、提出された臨床試験成績並びに 7.R.2 及び 7.R.3 項での検討を踏まえ、CSU 患者に対する本剤の用法・用量を、申請のとおり「通常、成人にはレミブルチニブとして 1 回 25 mg を 1 日 2 回経口投与する。」と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項及び安全対策について

申請者は、製造販売後において、本剤を CSU 患者における本剤長期投与時の安全性、有効性等に関する情報を収集するため、先行する第Ⅲ相試験（A2301、A2302、A1301 又は A2305 試験⁵⁰⁾）を完了した CSU 患者を対象とした製造販売後臨床試験（A2303B 試験）の実施を計画している。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 項における検討のとおり、CSU 患者を対象とした投与 52 週までの臨床試験成績からは、CSU 患者における本剤の安全性は許容可能である。しかしながら、他の疾患領域で用いられている BTK 阻害剤において感染症、肝機能障害等のリスクが懸念されており、本剤の臨床試験においても認められていることから、使用実態下における本剤投与時の安全性等に係る情報収集は重要であり、申請者が計画している製造販売後臨床試験等において新たな情報が得られた場合には、速やかに医療現場に提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.7 小児開発について

申請者は、本剤の小児開発について、以下のように説明している。

現在、12 歳以上 18 歳未満の小児 CSU 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（F12301 試験）を実施中であり、本邦からも参加している。また、6 歳以上 12 歳未満の小児 CSU 患者を対象とした開発について、海外では、F12301 試験成績が得られ次第、モデリング&シミュレーションにより 6 歳以上 12 歳未満の小児に対する用法・用量を検討し、6 歳以上 12 歳未満の小児 CSU 患者を対象とした第Ⅲ相試験（F12302 試験）の実施を計画している。当該試験計画が作成され次第、本邦におけるニーズ及び試験実施可能性を評価し、当該試験へ参加することを検討する。なお、6 歳未満の小児 CSU 患者については、免疫機能が発達中であり、感染症に対する液性免疫に本剤が影響する可能性があることから、米国及び欧州において開発が免除されており、本邦においても開発予定はない。

機構は、以下のように考える。

小児における CSU の罹患状況等を踏まえると、12 歳以上 18 歳未満の小児 CSU 患者に対する本剤の開発意義はあると判断する。また、6 歳以上 12 歳未満の小児 CSU 患者に対する開発についても、その必要性及び妥当性に応じて速やかに行うことが適切である。「成人を対象とした医薬品の開発期間中に

⁵⁰⁾ A2305 試験：第二世代抗ヒスタミン薬で効果不十分な成人 CSU 患者を対象に、本剤の投与が収縮期血圧に及ぼす影響を検討した海外第Ⅲ相試験。

行う小児医薬品の開発計画の策定について」（令和6年1月12日付け医薬薬審発0112第3号）に基づき、申請者から提示された本薬の小児CSU患者に対する開発計画を確認した。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-2）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の特発性の慢性蕁麻疹（既存治療で効果不十分な患者に限る）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。本品目は、CSUにおける新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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

10. その他

本品目の臨床試験における有効性評価方法、評価項目の定義は以下のとおりである。

項目	定義
ISS	患者が1日2回朝と夜に、そう痒の程度を、0「なし（完全な消失）」～3「重度（日常生活や睡眠に影響する）」の4段階で評価し、朝と夜の平均値をISSの1日スコアとした。
ISS7	直近7日間のISS（1日スコア）を合計したスコア（範囲：0～21）
HSS	患者が1日2回朝と夜に、過去12時間における膨疹数を、0「なし」～3「12個を超える」の4段階で評価し、朝と夜の平均値をHSSの1日スコアとした。
HSS7	直近7日間のHSS（1日スコア）を合計したスコア（範囲：0～21）
UAS	同日に評価されたISS及びHSSを合計したスコア
UAS7	直近7日間のUASを合計したスコア（範囲：0～42、6以下でコントロール良好 ⁵¹⁾ ）
UCT7	過去7日間の蕁麻疹の症状による苦痛の程度、QOLへの影響、蕁麻疹の症状をコントロールできなかった治療の頻度及び全般的な蕁麻疹のコントロールの状態の4項目について、患者が5段階で評価したスコア（範囲：0～16、スコアが高いほど蕁麻疹の管理が良好）。
AAS	患者が1日1回夜に、過去24時間における血管性浮腫の有無を評価し、有の場合、発現した時間帯、重症度、日常生活への影響、血管性浮腫の外見、総合評価の5項目について、0～3の4段階で評価したスコア
AAS7	直近7日間のAASを合計したスコア（範囲：0～105、スコアが高いほど血管性浮腫の活動性が高い）
DLQI	患者自身が過去1週間の皮膚症状や生活への影響を評価する方法で、10項目の質問に対し4段階で評価したスコア（範囲：0～30、スコアが高いほどQOLが低い）。DLQI=0又は1をQOLへの影響なしと定義した。

⁵¹⁾ Am J Clin Dermatol 2018; 19: 267-74

また、7.R.3 項に記載した各事象の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
感染症	感染症および寄生虫症（SOC）
重篤な感染症	感染症および寄生虫症（SOC）のうち重篤な事象
結核	マイコバクテリア感染症（HLGT）
ヘルペスウイルス感染	ヘルペスウイルス感染（HLT）
日和見感染	日和見感染（SMQ、狭域）
ウイルス再活性化	ウイルス感染症（HLGT）のうち「再活性化」を含む PT
B 型肝炎ウイルスの再活性化	B 型肝炎再活性化（PT）
皮膚感染	皮膚組織および軟部組織感染（HLT）
出血	出血（SMQ、広域）、血小板凝集異常（PT）、血小板凝集抑制（PT）、血小板凝集低下（PT）、血小板機能異常症（PT）、血小板機能検査異常（PT）、血小板毒性（PT）
点状出血	点状出血（PT）
斑状出血	斑状出血（PT）
血球減少症	造血障害による血球減少症（SMQ）
白血球減少症	造血障害による白血球減少症（SMQ）
赤血球減少症	造血障害による赤血球減少症（SMQ）
血小板減少症	造血障害による血小板減少症（SMQ）

以上

審査報告（2）

令和8年5月12日

申請品目

[販 売 名] ラプシド錠 25 mg
[一 般 名] レミブルチニブ
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和7年6月26日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の有効性、安全性、臨床的位置付け及び効能・効果、用法・用量、並びに製造販売後の検討事項及び安全対策に関する機構の判断は支持された。

機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表59に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表60に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。製造販売後臨床試験（A2303B試験）については、申請者の提示する計画（表61）は許容可能と判断した。

表59 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
該当なし	・重篤な出血事象 ・催奇形性 ・感染症 ・肝機能障害 ・血球減少	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表60 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・製造販売後臨床試験（A2303B試験）	該当なし	・市販直後調査による情報提供

表 61 製造販売後臨床試験の骨子（案）

目 的	本剤長期投与時の安全性及び有効性の評価
試験デザイン	二重盲検プラセボ対照無作為化治療中止試験、非盲検投与試験、及び長期継続投与試験
対象患者	A2301、A2302 又は A1301 試験（以下、「コア試験」）を完了した CSU 患者をエポック 1 に組み入れる。また、A2305 試験を完了した CSU 患者をエポック 2 に組み入れる。
用法・用量	<エポック 1> コア試験の投与 52 週時点で UAS7 が 16 未満の患者は、本剤 25 mg 又はプラセボ（割付け比 1 : 1）を BID で 24 週間投与を受け（無作為化治療中止期）、再燃（UAS7 が 16 以上）が認められた場合には、本剤 25 mg を BID で 24 週間投与を受ける（再投与期）。コア試験の投与 52 週時点で UAS7 が 16 以上の患者は、本剤 25 mg を BID で 24 週間投与を受ける（非盲検投与期）。 その後は、エポック 2 に移行する。 <エポック 2> 24 週間単位のサイクルで、本剤 25 mg BID 投与又は無治療下での観察を受ける（長期継続投与期）。
投与期間	最長約 160 週間
予定症例数	約 700 例
主な評価項目	有効性評価項目： UAS7（HSS7+ISS7）、週間睡眠障害度スコア、週間日常生活動作障害度スコア、AAS7、DLQI、UCT7、レスキュー薬の抗ヒスタミン薬の使用等 安全性評価項目： 有害事象、バイタルサイン、臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査等）、心電図等

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。また、本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年と判断する。

[効能・効果]

特発性の慢性蕁麻疹（既存治療で効果不十分な患者に限る）

（申請時より変更なし）

[用法・用量]

通常、成人にはレミブルチニブとして 1 回 25 mg を 1 日 2 回経口投与する。

（申請時より変更なし）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AAS	Angioedema activity score	血管性浮腫活動性スコア
ADP	Adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration versus time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	AUC from time 0 to infinity	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC _{last}	AUC from time 0 to the last measurable time	投与 0 時間後から最終測定可能時点までの AUC
AUC _{0-t}	AUC from time 0 to time t	投与後 0 時間から t 時間までの AUC
AUC _{tau}	AUC over the dosing interval	投与間隔における AUC
BCR	B cell antigen receptor	B 細胞受容体
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性たん白質
BID	Bis in die/twice a day	1 日 2 回
BMX	Bone marrow expressed kinase	X 染色体上の骨髄チロシンキナーゼ
BSEP	Bile salt export pump	－
BTK	Bruton's tyrosine kinase	ブルトン型チロシンキナーゼ
Caco-2	Human colorectal adenocarcinoma	－
Cav1.2	Voltage-dependent L type calcium channel subunit alpha-1C	電位依存性 L 型カルシウムチャネル アルファ 1C サブユニット
C _{ave,ss}	Average concentration at steady state	定常状態における平均濃度
CD	Cluster of differentiation	分化抗原群
CI	Confidence interval	信頼区間
CK	Creatinine kinase	クレアチニンキナーゼ
CL	Clearance	クリアランス
CL _{cr}	Creatinine clearance	クレアチニークリアランス
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
C _{max,ss}	Maximum concentration at steady state	定常状態における C _{max}
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CSU	Chronic spontaneous urticaria	特発性の慢性蕁麻疹
C _{trough,ss}	Trough concentration at steady state	定常状態におけるトラフ濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DETC	Diethyldithiocarbamate	ジエチルジチオカルバメート
DLQI	Dermatology quality of life index	－
DNP	Dinitrophenyl	ジニトロフェニル
EAE	Experimental autoimmune encephalomyelitis	実験的自己免疫性脳脊髄炎
EC ₅₀	Half-maximal effective concentration	50%有効濃度
EFD	Embryo-fetal development	胚・胎児発生
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
F1	First filial generation	交配第一世代

FcγR	Receptor for the Fc domain of IgG	Fc ガンマ受容体
FcεR	Receptor for Fc domain of IgE	Fc イプシロン受容体
FCT	Film coated tablet	フィルムコーティング錠
FEED	Fertility and early embryonic development	受胎能及び初期胚発生
FFM	Fat free mass	除脂肪体重
FITC	Fluorescein isothiocyanate	フルオレセインイソチオシアネート
FM	Fat mass	脂肪量
FMO	Flavin-containing mono-oxygenase	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
GALT	Gut-associated lymphoid tissue	腸管関連リンパ節
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GPIIb/IIIa	Glycoprotein IIb/IIIa	糖タンパク質 IIb/IIIa
γ-GT	Gamma-glutamyl-transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HEK293	Human embryonic kidney 293	ヒト胎児腎臓由来 293
hERG	Human ether-à-go-go-related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HLGT	High-level group term	高位グループ用語
HLT	High-level term	高位用語
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HSS	Hives severity score	膨疹重症度スコア
HTRF	Homogeneous time-resolved fluorescence	均一系時間分解蛍光
IC ₅₀	Concentration leading to 50% inhibition	50%阻害濃度
ICH M7(R2) ガイドライン	—	「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドラインについて」の一部改正について」（令和 6 年 2 月 14 日付け医薬薬審発 0214 第 1 号）
ICH Q3A(R2) ガイドライン	—	「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001 号、平成 18 年 12 月 4 日付け一部改正）
ICH Q3B(R2) ガイドライン	—	「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号、平成 18 年 7 月 3 日付け一部改正）
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	Interleukin	インターロイキン
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ISS	Itch severity score	そう痒重症度スコア
ITK	Inducible T cell kinase	IL-2 誘導性 T 細胞キナーゼ
jRCT	Japan registry of clinical trials	臨床研究等提出・公開システム
KCNQ1	Potassium voltage-gated channel subfamily Q member 1	電位依存性カリウムチャネルサブファミリー Q メンバー1
k _{inact}	Unbound inhibition constant	非結合型阻害定数
K _{i,u}	Maximal inactivation rate constant	最大不活化速度定数
KLH	Keyhole limpet hemocyanin	キーホールリッペットヘモシアニン
LC-MS	Liquid chromatography-Mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LLC-PK	Lilly laboratory culture-porcine kidney	ブタ腎由来上皮

MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤・毒性化合物排出タンパク
MCID	Minimum clinically important difference	最小臨床的重要度
MCP-Mod	Multiple comparison procedure – modelling	多重比較法モデリング
MDCK	Madin-darby canine kidney	Madin-Darby イヌ腎臓
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	国際医薬用語集
MMRM	Mixed model with repeated measures	反復測定混合モデル
MOG	Myelin-oligodendrocyte glycoprotein	ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質
MRP	Multidrug resistance protein	多剤耐性タンパク
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
MTT	3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide	3-(4,5-ジメチル-2-チアゾリル)-2,5-ジフェニル-2H-テトラゾリウムブロミド
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
Nav1.5	Sodium channel protein type 5 subunit alpha	ナトリウムチャネルタンパク質 5 型アルファサブユニット
NDSRI	Nitrosamine drug substance-related impurities	ニトロソアミン原薬関連不純物
NK	Natural killer	ナチュラルキラー
NKT	Natural killer T	ナチュラルキラーT
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NTCP	Sodium-taurocholate cotransporting polypeptide	タウロコール酸ナトリウム共輸送ポリペプチド
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCS	Oral corticosteroid	経口コルチコステロイド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
$P_{app\ A \rightarrow B}$	Apical-to-basolateral apparent permeability coefficient	頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数
$P_{app\ B \rightarrow A}$	Basolateral-to-apical apparent permeability coefficient	基底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数
PAPS	3'-phosphoadenosine-5'-phosphosulfate	3'-ホスホアデノシン-5'-ホスホ硫酸
PAR	Proven acceptable range	立証された許容範囲
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球細胞
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PhIP	2-Amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridin	2-アミノ-1-メチル-6-フェニルイミダゾ[4,5-b]ピリジン
PLCy2	Phospholipase C gamma 2	ホスホリパーゼ C γ 2
PPND	Pre- and postnatal development	出生前及び出生後の発生
PPV-23	23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine	23 価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン
PT	Preferred term	基本語
PTP	Press through packaging	—
QD	Once a day	1 日 1 回
QOL	Quality of life	生活の質
(Q)SAR	(Quantitative) Structure-activity relationship	(定量的) 構造活性相関
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数補正 QT 間隔
QTcF	QTc according to Fridericia's formula	Fridericia 式を用いた QTc

RH	Relative humidity	相対湿度
ROTEM	Rotational thromboelastometry	—
SEB	Staphylococcal enterotoxin B	—
SMQ	Standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
SRBC	Sheep red blood cells	ヒツジ赤血球
Syk	Spleen tyrosine kinase	脾臓チロシンキナーゼ
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
TDAR	T-cell dependent antibody response	T 細胞依存性抗体産生
TEC	Tec protein tyrosine kinase	TEC ファミリータンパク質チロシンキナーゼ
TEG	Thromboelastography	トロンボエラストグラフィ
Tg rasH2	CByB6F1/Tg(HRAS)2Jic	—
THP-1	Human monocytic leukemia cell line	ヒト単球系白血病細胞株
t_{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TNF α	Tumor necrosis factor α	腫瘍壊死因子アルファ
TTC	Threshold of toxicological concern	毒性学的懸念の閾値
TXK	Tyrosine protein kinase	TXK チロシンキナーゼ
UAS	Urticaria activity score	蕁麻疹活動性スコア
UCT	Urticaria control test	蕁麻疹コントロールテスト
UDPGA	Uridine-5'-diphosphoglucuronic acid	ウリジン-5'-ジホスホグルクロン酸
UV	Ultraviolet	紫外
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
V_1/F	Apparent central compartment volume of Distribution	中心コンパートメントの見かけの分布容積
VMAT-2	Vesicular monoamine transporter 2	小胞モノアミントランスポーター2
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
V_z/F	Apparent distribution volume	見かけの分布容積
WI(Han)	Wistar Hannover	—
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
抗ヒスタミン薬	—	ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬
国際ガイドライン	The international EAACI/GA α LEN/EuroGuiDerm/APAAA CI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria (Allergy 2022; 77: 734-66)	—
診療ガイドライン	—	蕁麻疹診療ガイドライン 2018 日本皮膚科学会蕁麻疹診療ガイドライン改定委員会 編 (日皮会誌 2018; 128: 2503-624)
本剤	—	ラプシド錠 25 mg
本薬	—	レミブルチニブ

※ 生物製剤の一般名については、「(遺伝子組換え)」を省略して記載した。また、臨床試験番号については、「CLOU064」を省略して記載した。