

医薬品リスク管理計画対象製品

日本標準商品分類番号 873999

市販直後調査

販売開始後6ヵ月

総合製品情報概要

ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤

薬価基準未収載



ウェイリス[®]錠 400mg

WAYRILZ[®] Tablets

リルザブルチニブ製剤

発売
準備中

劇薬 処方箋医薬品^注 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

サノフィ株式会社

sanofi

開発の経緯	4	薬効薬理	
特徴	5	作用機序	42
製品情報(ドラッグインフォメーション)		非臨床試験	44
禁忌	6	安全性薬理試験及び毒性試験	
組成・性状	6	安全性薬理試験	50
効能又は効果	6	毒性試験	51
効能又は効果に関連する注意	6	有効成分に関する理化学的知見	55
用法及び用量	6	製剤学的事項	
用法及び用量に関連する注意	6	製剤の安定性	55
重要な基本的注意	7	取扱い上の注意	56
特定の背景を有する患者に関する注意	7	包装	56
相互作用	8	関連情報	57
副作用	9	主要文献	58
適用上の注意	9	製造販売業者の氏名又は名称及び住所	59
その他の注意	9		
臨床成績			
LUNA 3試験:国際共同第Ⅲ相検証試験 (PRN1008-018/EFC17093試験)	10		
LUNA 2試験:海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (PRN1008-010/DF117124試験)	31		
薬物動態			
血中濃度	38		
吸収	39		
分布	39		
代謝	39		
排泄	39		
特定の背景を有する患者	40		
参考:年齢の影響	40		
薬物相互作用	41		

開発の
経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意/包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

開発の経緯

ウェイリス[®]錠400mg(一般名:リルザブルチニブ)は、経口投与可能な選択的かつ可逆的な共有結合型のブルトン型チロシンキナーゼ(以下、BTK)阻害剤です。免疫性血小板減少症(以下、ITP)における、多面的な免疫調節*を目的に、サノフィ社によって開発されました。

ITPは後天性の希少な自己免疫性血液疾患です。主に自己抗体による血小板破壊及び血小板産生障害を特徴とし、その結果、血小板減少、出血及び血栓症のリスク増加、生活の質(QoL)の低下並びに死亡率の上昇を引き起こします¹⁻³⁾。典型的な症状には、軽度又は重度の紫斑に加えて倦怠感が含まれます。ITPに伴う出血及び倦怠感は、患者のQoLに悪影響を及ぼします。出血の恐怖に起因する不安は一般的であり、患者は活動を制限され、治療及び症状の管理は大きな負担となります^{2,4,5)}。

2022年から開始されたLUNA 2試験(海外第I/II相試験:PRN1008-010/DFI17124試験)において、難治性又は再発のITP患者を対象にウェイリスの至適用量、有効性及び安全性が報告されました。そして2025年から開始されたLUNA 3試験(国際共同第III相検証試験:PRN1008-018/EFC17093試験)において、持続性及び慢性ITP患者を対象にウェイリスを投与したときの有効性が検証され、安全性が検討されました。

ウェイリスは2018年10月に米国、2020年6月に欧州でITPを対象とした希少疾病用医薬品の指定を受けています。米国では2020年11月にFDAによる迅速審査の対象とされ、2025年8月に承認を取得しました。その他、2025年7月にアラブ首長国連邦、2025年12月には欧州で承認を取得し、これまでに30カ国でITP治療薬として承認されています(2026年6月時点)。

本邦では、2022年12月に希少疾病用医薬品の指定を受け、「持続性及び慢性免疫性血小板減少症」に対する治療薬として2026年6月に製造販売承認を取得しました。

BTK:Bruton's tyrosine kinase/ブルトン型チロシンキナーゼ
ITP:immune thrombocytopenia/免疫性血小板減少症

1. ウェイリズは、多面的な免疫調節*を介してITPの病態に働きかける世界初のBTK阻害剤です。(P.42参照)
2. ウェイリズは、サノフィの持つTAILORED COVALENCY技術®[†]を応用することで標的とすべきBTKを選択的に阻害します[‡]。(P.43参照)
3. 通常、成人には1回400mgを1日2回経口投与します。(P.6参照)
4. 持続性及び慢性ITP患者を対象としたLUNA 3試験(国際共同第Ⅲ相検証試験: PRN1008-018/EFC17093試験)において、主要評価項目の二重盲検期間における持続的な血小板反応[‡]を達成した患者の割合は、プラセボ群に対してウェイリズ群で有意に高いことが検証されました(CMH検定、p値<0.0001、検証的解析結果)。患者の割合はウェイリズ群で23.3%(95%CI:16.12, 30.49)、プラセボ群で0%(95%CI:0.00, 0.00)で、プラセボ群とのリスク差は23.1%(95%CI:15.95, 30.31)でした。(P.14参照)
5. LUNA 3試験の重要な副次評価項目である13週目におけるITP-PAQ[§]項目10(身体的な倦怠感)のベースラインからの変化量(二重盲検期間)の最小二乗平均値(標準誤差)は、ウェイリズ群で+7.95(2.132)、プラセボ群で-0.13(2.861)でした。プラセボ群に対する最小二乗平均値の差(標準誤差)は8.08(3.194)で、ウェイリズ群でスコアが有意に改善しました[共分散分析(ANCOVA)モデル、p値=0.0114、多重性が調整されたp値、投与群間のスコア差の閾値は8~18とする]。(P.28参照)
6. 重大な副作用として、感染症、肝機能障害、間質性肺疾患が報告されています。主な副作用(発現率10%以上)は、頭痛、下痢、悪心、腹痛、上腹部痛、腹部不快感、消化器痛、関節痛でした。
詳細については、電子化された添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

*リルザブルチニブは、B細胞活性化の阻害、自己抗体産生の減少、脾臓および肝臓におけるFcγR媒介性貪食の抑制、そして迅速かつ持続的な抗炎症効果の誘導を含む、多面的な免疫調節作用を有します(Kuter DJ, Ghanima W. Immunotherapy. 2025; 17(11): 767-782.[利益相反:本試験はサノフィ社の支援により行われた])。

†TAILORED COVALENCY技術は、非共有結合と可逆的共有結合を組み合わせることにより、選択性と持続性の両立を目的とした創薬基盤技術です。
‡レスキュー治療未実施で、24週間の二重盲検期間の最後の12週間に週1回で予定された少なくとも8回の欠測のない血小板数測定のうち3分の2以上で5万/ μ L以上を達成した患者の割合と定義する。ただし、24週間の二重盲検期間の最後の6週間に週1回で予定された少なくとも2回の欠測のない血小板数測定で5万/ μ L以上であること(EU・EEA加盟国及び英国以外)。

§成人ITP患者のQoLを測定するために設計された疾患特異的な患者報告アウトカム評価法である。ITP-PAQでは各項目に対して、想起調査により4~7段階のリッカート尺度で回答し、スコアは0から100までの連続値に変換される。

製品情報 (ドラッグインフォメーション)

2. 禁忌

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ウェイリズ錠400mg
有効成分 (1錠中)	リルザブルチニブ400mg
添加剤	結晶セルロース、クロスポビドン、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリビニルアルコール、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、食用黄色5号アルミニウムレーキ

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

持続性及び慢性免疫性血小板減少症

5. 効能又は効果に関連する注意

以下の場合で、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

- ・他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合
- ・血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 投与開始後、血小板数が安定するまでは血小板数を週1回を目安に測定し、その後は血小板反応及び臨床症状に応じて定期的に測定すること。
- 7.2 本剤を12週間投与しても臨床的に重要な出血を回避するのに十分なレベルまで血小板数が増加しない場合、本剤の投与中止を検討すること。[17.1.1参照]
- 7.3 空腹時の投与は避けることが望ましい。[16.2.2参照]

8. 重要な基本的注意

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

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

9.1.2 先天性QT短縮症候群の患者

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

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者(eGFR<30mL/min/1.73m²未満)

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

9.3 肝機能障害患者

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

可能な限り投与を避けること。やむを得ず投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれることがある。なお、重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

製品情報 (ドラッグインフォメーション)

10. 相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い又は中程度のCYP3A阻害剤 リトナビル フルコナゾール エリスロマイシン ベラパミル等 [16.7.1参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。これらの薬剤を短期間使用する場合は、本剤の中断を考慮すること。	これらの薬剤との併用により、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
グレープフルーツ含有食品	本剤服用時は飲食を可能な限り避けること。	
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 フェニトイン リファンピシン カルバマゼピン等 [16.7.2参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。	これらの薬剤との併用により、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。
プロトンポンプ阻害薬 エソメプラゾール オメプラゾール ボノプラザンフマル酸塩等 [16.7.3参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。	
H ₂ 受容体拮抗薬 ファモチジン ラニチジン シメチジン等 [16.7.3参照]	H ₂ 受容体拮抗薬投与の2時間前に本剤を投与すること。	
制酸剤 炭酸カルシウム 水酸化マグネシウム 水酸化アルミニウム等 [16.7.3参照]	制酸剤投与の2時間前に本剤を投与すること。	
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム シンバスタチン タクロリムス等 [16.7.4参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
治療域の狭いP-gpの基質となる薬剤 ジゴキシン シクロスポリン タクロリムス等 [16.7.5参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	<i>In vitro</i> 試験において、本剤はP-gpを阻害する可能性が示されている。
OATP1B1/3又はBCRPの基質となる薬剤 ロスバスタチン プラバスタチン ピタバスタチン等 [16.7.5参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症

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

11.1.2 肝機能障害(5.1%)

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

11.1.3 間質性肺疾患(0.5%)

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

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

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

LUNA 3試験

国際共同第Ⅲ相検証試験 (PRN1008-018/EFC17093試験) ⁷⁻⁹⁾

7) 社内資料:国際共同第Ⅲ相検証試験 (PRN1008-018/EFC17093試験) (承認時評価資料)

8) Kuter DJ, et al. Ther Adv Hematol. 2023; 14: 20406207231205431. [利益相反:本試験はサノフィ社の支援により行われた]

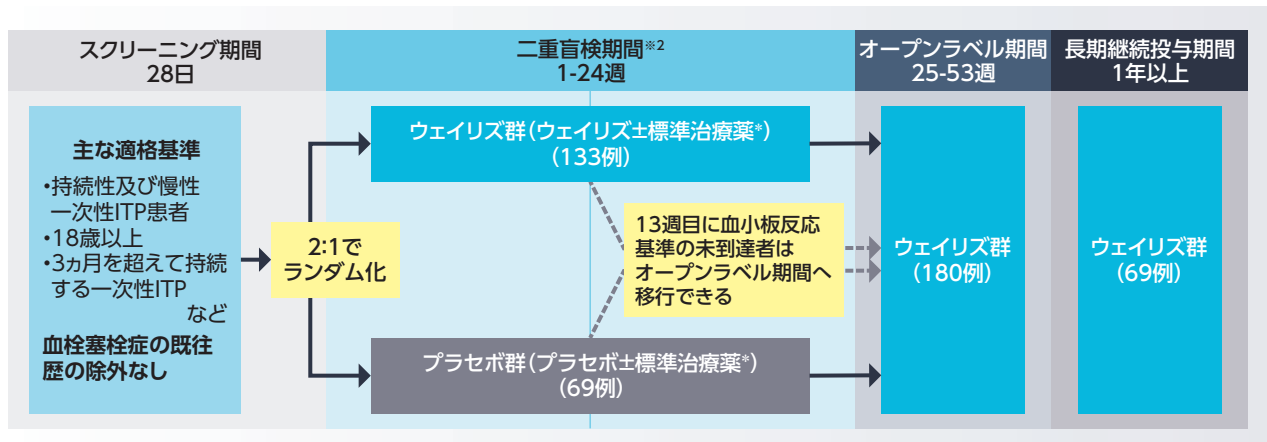
9) Kuter DJ, et al. Blood. 2025; 145(24): 2914-2926. [利益相反:本試験はサノフィ社の支援により行われた]

試験概要

目的: 持続性及び慢性ITP患者を対象にウェイリズを投与したときの有効性及び安全性の評価

対象: 持続性及び慢性ITP患者202例(日本人9例) ^{※1}

試験デザイン: 国際、第Ⅲ相、多施設共同、ランダム化、二重盲検(24週間)、プラセボ対照、並行群間試験



層別因子:脾臓摘出術の有無及び血小板減少症の重症度(血小板数 $1.5万/\mu\text{L}$ 未満又は $1.5万/\mu\text{L}$ 以上)

投与方法:ウェイリズ400mg又はプラセボを1日2回投与

※1 本試験は12歳以上の持続性及び慢性ITP患者を対象に行われたが、12歳以上18歳未満については本邦承認外のため、解析結果を省略する。

※2 二重盲検期間の13週目に血小板反応を評価し、血小板反応の定義を満たした患者は、24週間の二重盲検期間を継続した。血小板反応の定義を満たさなかった患者(治療投与から8週間より後にレスキュー治療[†]を受けた患者を含む)は、二重盲検期間の最初の12週間の終了時点で試験を中止するか、又は28週間のオープンラベル期間に移行した。

血小板反応とは、a)最初の12週間のいずれかの時点で血小板数が $5万/\mu\text{L}$ 以上、又は血小板数が $3万/\mu\text{L}$ 以上 $5万/\mu\text{L}$ 未満かつベースラインの2倍以上、かつ、b)血小板反応の定義を満たさず血小板数増加の直前4週間以内のレスキュー治療[†]未実施と定義した。

*標準治療として副腎皮質ステロイド及び/又はTPO-RAの併用は許容された。

†レスキュー治療には、静注用ヒト免疫グロブリン、高用量副腎皮質ステロイド、血小板輸血又は抗Dヒト免疫グロブリン薬[‡]注入が含まれる。

‡本邦適応外

TPO-RA:Thrombopoietin Receptor Agonists/トロンボポエチン受容体アゴニスト

評価項目とその定義

評価項目	定義
主要評価項目 (検証的解析項目)	
持続的な血小板反応 (二重盲検期間)	レスキュー治療未実施で、24週間の二重盲検期間の最後の12週間に週1回で予定された少なくとも8回の欠測のない血小板数測定のうち3分の2以上で5万/ μ L以上を達成した患者の割合と定義する。ただし、24週間の二重盲検期間の最後の6週間に週1回で予定された少なくとも2回の欠測のない血小板数測定で5万/ μ L以上であること (EU・EEA加盟国及び英国以外)
重要な副次評価項目	
持続的な血小板反応が認められた期間 (二重盲検期間)	①:24週間の二重盲検期間において、レスキュー治療未実施で、血小板数が5万/ μ L以上、又は3万/ μ L以上5万/ μ L未満かつベースラインの2倍以上である期間 (週数) ②:24週間の二重盲検期間において、レスキュー治療未実施で、血小板数が3万/ μ L以上かつベースラインの2倍以上である期間 (週数)
血小板反応を達成するまでの期間 (二重盲検期間)	血小板数が最初に5万/ μ L以上になるまでの時間、又は血小板数が最初に3万/ μ L以上5万/ μ L未満かつベースラインの2倍以上になるまでの時間
レスキュー治療を必要とした患者の割合 (二重盲検期間)	
13週目におけるITP-PAQ項目10 (身体的な倦怠感) のベースラインからの変化量 (二重盲検期間)	
25週目におけるIBLSスコアのベースラインからの変化量 (二重盲検期間)	
副次評価項目	
血小板反応の安定性 (全期間に適用)	最初の血小板反応 (本治験でのウェイリズ投与開始から12週間以内の血小板数が5万/ μ L以上とする) を達成した後の24週間以内に、4週間以上間隔の空いた2回の予定来院で血小板数が5万/ μ L未満にならず、その間の血小板数が5万/ μ L以上であること
25週目におけるITP-PAQの活動、悩み・身体的健康及び症状領域のベースラインからの変化量	
探索的評価項目	
血小板反応 (二重盲検期間)	5日以上の間隔を空けた2回連続の来院で血小板数が5万/ μ L以上で、この2回の来院時及びその間にレスキュー治療を使用しなかった患者の割合
持続的な血小板反応が認められた期間 (オープンラベル期間)	28週間のオープンラベル期間において、血小板数が5万/ μ L以上、又は3万/ μ L以上5万/ μ L未満かつベースラインの2倍以上であった期間 (週数)。 なお、二重盲検期間中にプラセボを投与され、オープンラベル期間に持続的な血小板反応を達成した患者 (オープンラベル期間) は、28週間のオープンラベル期間の最後の16週間で、レスキュー治療未実施で、週1回で予定された少なくとも10回の欠測のない血小板数測定の3分の2以上で5万/ μ L以上と定義する。ただし、28週間のオープンラベル期間の最後の8週間に週1回で予定された少なくとも3回の欠測のない血小板数測定で5万/ μ L以上であることを条件とする。
25週目におけるITP-PAQ項目10 (身体的な倦怠感)、社会活動、女性の生殖機能に関連する健康、心理的健康、不安及び仕事領域のベースラインからの変化量	
ITP-PAQ項目10 (身体的な倦怠感) のベースラインからの変化量 (二重盲検期間/オープンラベル期間)	
IBLSスコアのベースラインからの変化量 (オープンラベル期間)	
TPO-RAを減量又は中止した患者の割合 (長期継続投与期間)	
副腎皮質ステロイドをベースラインから50%超減量した患者の割合 (長期継続投与期間)	

IBLSは、一定期間の出血歴及び身体所見に基づき、9つの解剖学的部位における出血の程度を評価する指標である。部位別に0 (出血無し) から2 (著しい出血) の3段階で評価される。9部位 (男性及び閉経後の女性は8部位) における11項目 (男性及び閉経後の女性は10項目) の平均値を算出し、0~2の範囲で評価し、スコアが低いほど出血が少ないことを示す。

開発
経緯

特徴

製品
情報

臨床
成績

薬物
動態

薬効
薬理

安全性
薬理試験
及び
毒性試験

有効
成分に
関する
理化学
的知見

製剤
学的
事項

取
扱
上
の
注
意
/
包
装

関
連
情
報

主
要
文
献

製
造
販
売
者
の
氏
名
又
は
名
称
及
び
住
所

主な選択基準

- 18歳以上で、3ヵ月を超えて持続する一次性ITP
- 過去に静注用ヒト免疫グロブリン/抗Dヒト免疫グロブリン*又は副腎皮質ステロイドに対して反応(血小板数5万/ μ L以上を達成)したものの持続せず、さらにITPの標準治療に対して不耐、反応不十分、又は何らかの禁忌がある
- スクリーニング期間中に5日間以上の間隔を空けて測定した2回の血小板数の平均が3万/ μ L未満、かつ治験薬初回投与前14日以内の測定で血小板数が3.5万/ μ Lを超えたことが一度もない など

*本邦適応外

主な除外基準

- 二次性ITP、妊娠中又は授乳中の女性
- 心電図所見[QTcF>450ms(男性)又は>470ms(女性)、コントロール不良の心房細動(症状がある又は心室拍数>100拍/分)、その他臨床的に重要な異常]
- 治験薬開始前2週間以内の輸血又は血小板数増加を目的としたレスキュー治療の実施、副腎皮質ステロイド及び/又はTPO-RA用量の変更(>10%の変動)
- 副腎皮質ステロイド以外の免疫抑制剤を、薬剤の消失半減期の5倍以内、又は治験薬開始前2週間以内のいずれか長い期間使用
- 治験薬開始前3ヵ月以内にリツキシマブ治療又は脾臓摘出を受けた
- 非黒色腫皮膚がんを除き、試験開始日から過去5年以内に化学療法又は外科的治療を必要とする、又は試験期間中に必要とする可能性のある活動性悪性腫瘍の病歴、骨髄異形成症候群
- 治験薬開始前14日以内、及び治療終了までアスピリン(100mg/日までの低用量を除く)、NSAIDs、チエノピリジンなどの抗凝固薬・血小板凝集阻害薬の併用 など

解析計画

- Intent-to-Treat (ITT) 集団には、ランダム化された全ての患者が含まれた。ランダム化により割り付けられた治験薬に基づいて患者を解析した。有効性はITT集団に基づいて解析した。なお統計解析計画手順書に則り、血小板数の連続データは入手可能な観測数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を用いて要約し、中央値の推移を図示した。
- 主要評価項目である持続的な血小板反応について、投与群間差を検出するために、両側有意水準0.05のFisherの正確確率検定を用いて検出力が95%となるように必要な症例数を算出した。帰無仮説を棄却する基準として、ランダム化層別因子で調整したCochran Mantel-Haenszel (CMH) 検定に基づく両側p値が5%未満と設定した。Mantel-Haenszelの層別重み及びSato分散推定量に基づき、リスク差のMantel-Haenszel推定値及びその95%CIを算出した。有効性の欠如又は因果関係が否定できない有害事象により25週目より前に投与を中止した患者、又は二重盲検期間で初回投与後8週間以降にレスキュー治療を受けた患者は、血小板反応無しとみなした。有効性の欠如又は因果関係が否定できない有害事象以外の理由により二重盲検投与を中止した患者については、欠測データは補完しなかった。
- 重要な副次評価項目の解析は、帰無仮説の第一種過誤を制御するため、固定順序法を適用し、主要評価項目が両側5%の有意水準で統計学的に有意であることが判明した後、重要な副次評価項目を両側5%の有意水準で以下の優先順位で検定した。

1. 持続的な血小板反応が認められた期間(二重盲検期間) (①)
2. 持続的な血小板反応が認められた期間(二重盲検期間) (②)
3. 血小板反応を達成するまでの期間(二重盲検期間)
4. レスキュー治療を必要とした患者の割合(二重盲検期間)
5. 13週目におけるITP-PAQ項目10(身体的な倦怠感)のベースラインからの変化量(二重盲検期間)
6. 25週目におけるIBLSスコアのベースラインからの変化量(二重盲検期間)。

重要な副次評価項目の持続的な血小板反応が認められた期間(二重盲検期間)は、mixed-effect model with repeated measures (MMRMモデル)を用いて、投与群、ランダム化層別因子、週(2-25週)、投与群と週の交互作用を固定効果として解析した。

血小板反応を達成するまでの期間(二重盲検期間)及びレスキュー治療を必要とした患者の割合(二重盲検期間)は、ランダム化層別因子で調整した層別log-rank検定と投与群及びランダム化層別因子を共変量としたCox回帰モデルを用いてハザード比及び95%CIを求めた。

13週目におけるITP-PAQ項目10(身体的な倦怠感)のベースラインからの変化量(二重盲検期間)及び25週目におけるIBLSスコアのベースラインからの変化量(二重盲検期間)は、投与群、ランダム化層別因子及び地域を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析(ANCOVA)モデルを使用して解析した。

ITP-PAQ項目10(身体的な倦怠感)及びIBLSのベースラインからの変化量の最小二乗平均値の患者内での臨床的意義を解釈するために、心理測定分析を実施した。ITP-PAQについては3つの項目[Patient Global Impression of Severity (PGIS)、PGIS-fatigue及びPatient Global Impression of Change (PGIC)]を、IBLSについては2つの項目PGIS及びPGICを用いて評価した。投与群間のスコア差の閾値は、ITP-PAQでは8~18、IBLSでは0.05~0.1であった。持続的な血小板反応例と非反応例のサブグループ解析を実施した。

- 24週間の二重盲検期間における人口統計学的因子及び病歴に基づく有効性の均一性を評価するため、サブグループ解析を事前に規定し主要評価項目を解析した。日本人集団について、二重盲検期間における持続的な血小板反応、持続的な血小板反応が認められた期間(①及び②)、血小板反応を達成するまでの期間、レスキュー治療を必要とした患者の割合、13週目におけるITP-PAQ項目10(身体的な倦怠感)のベースラインからの変化量について、サブグループ解析を行った。13週目及び25週目におけるITP-PAQ項目10(身体的な倦怠感)のベースラインからの変化量について、血小板反応例別にサブグループ解析を行った。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

		ウェリズ群 (133例)	プラセボ群 (69例)
年齢	中央値(最小値, 最大値)	47.0歳(18, 80)	46.0歳(19, 79)
	65歳未満, 例数(%)	112(84.2)	54(78.3)
	65歳以上, 例数(%)	21(15.8)	15(21.7)
性別, 例数(%)	男性	55(41.4)	20(29.0)
	女性	78(58.6)	49(71.0)
人種, 例数(%)	白人	85(63.9)	40(58.0)
	黒人あるいはアフリカ系アメリカ人	1(0.8)	0
	アジア人	40(30.1)	24(34.8)
	アメリカあるいはアラスカ先住民	3(2.3)	1(1.4)
	その他	3(2.3)	2(2.9)
	記録なし	1(0.8)	2(2.9)
体重(kg)*	平均(標準偏差)	78.49(20.67)	71.08(17.12)
BMI(kg/m ²)*	平均(標準偏差)	28.233(6.364)	26.226(5.509)
ITP罹患期間	平均(標準偏差)	11.45年(11.00)	9.80年(9.12)
	最小値, 最大値	0.3, 52.2	0.3, 35.8
	≤1年, 例数(%)	10(7.5)	5(7.2)
	>1年≤3年, 例数(%)	21(15.8)	14(20.3)
	>3年, 例数(%)	102(76.7)	50(72.5)
ベースラインの血小板数 [†] (万/μL)	平均(標準偏差)	1.47(0.79)	1.57(0.97)
ITP前治療数, 例数(%)	1-2	43(32.3)	15(21.7)
	3-4	33(24.8)	18(26.1)
	≥5	57(42.9)	36(52.2)
主なITP前治療歴, 例数(%)	副腎皮質ステロイド [‡]	127(95.5)	66(95.7)
	TPO-RA	88(66.2)	51(73.9)
	静注用ヒト免疫グロブリン	70(52.6)	39(56.5)
	抗Dヒト免疫グロブリン [‡]	6(4.5)	3(4.3)
	リツキシマブ	42(31.6)	29(42.0)
	ホスタマチニブ	17(12.8)	7(10.1)
	他の免疫抑制剤 [§]	67(50.4)	42(60.9)
	脾臓摘出術	37(27.8)	19(27.5)
副腎皮質ステロイド及び/又はTPO-RA併用療法 , 例数(%)	副腎皮質ステロイド	34(25.6)	20(29.0)
	TPO-RA	25(18.8)	12(17.4)
	副腎皮質ステロイドとTPO-RA両方	21(15.8)	14(20.3)
	副腎皮質ステロイドとTPO-RA両方なし	53(39.8)	23(33.3)

*スクリーニング時

† 初回及び2回目の適格スクリーニング時の血小板数及び治験薬開始1日目の血小板数の平均

‡ 本邦適応外

§他の免疫抑制剤のカテゴリーには、免疫抑制剤及び他の免疫調節剤(シクロホスファミドを含む)が含まれた。

||レスキュー治療を含まない。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意/包装

関連情報

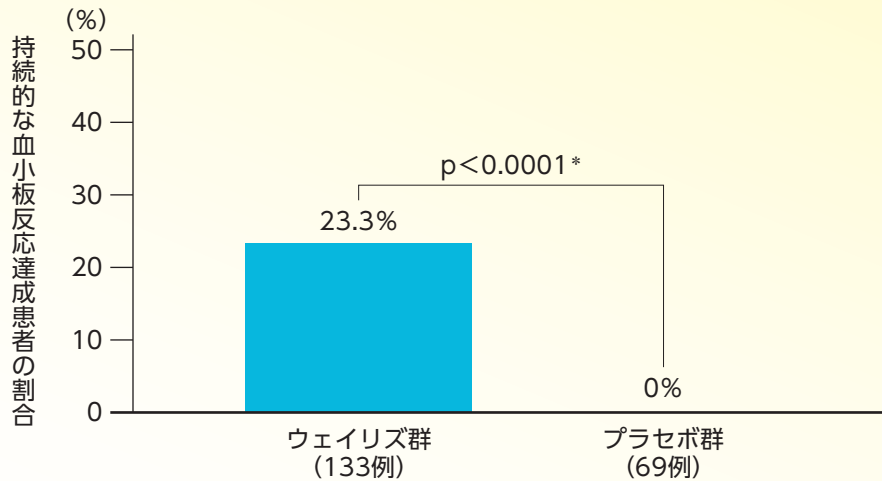
主要文献

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

有効性(全体集団)

持続的な血小板反応(二重盲検期間)(主要評価項目・検証的解析結果)

二重盲検期間の最初の12週間において、ウェイリズ群で85例(63.9%)、プラセボ群で22例(31.9%)が血小板反応を達成し、13週日以降に二重盲検期間を継続する場合、治験実施計画書どおりの主要評価項目の評価が可能であった。主要評価項目である二重盲検期間における持続的な血小板反応を達成した患者の割合は、ウェイリズ群で31例(23.3%)、プラセボ群は0例であり、そのリスク差は23.1%(95%CI:15.95, 30.31)で統計学的に有意であった($p < 0.0001$ 、CMH検定)。

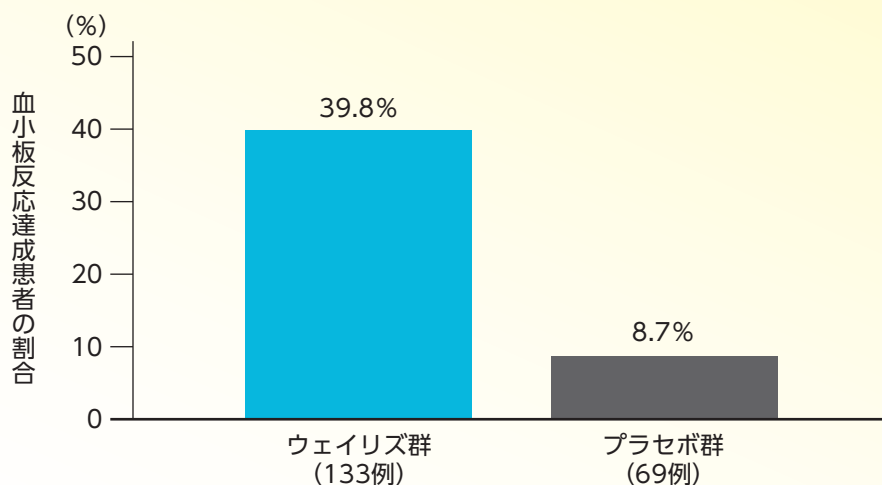


* 層別因子で調整したCMH検定
層別因子：脾臓摘出術の有無及び血小板減少症の重症度（血小板数 $1.5万/\mu\text{L}$ 未満又は $1.5万/\mu\text{L}$ 以上）

持続的な血小板反応(二重盲検期間):レスキュー治療未実施で、24週間の二重盲検期間の最後の12週間に週1回で予定された少なくとも8回の欠測のない血小板数測定のうち3分の2以上で $5万/\mu\text{L}$ 以上を達成した患者の割合と定義する。ただし、24週間の二重盲検期間の最後の6週間に週1回で予定された少なくとも2回の欠測のない血小板数測定で $5万/\mu\text{L}$ 以上であること(EU・EEA加盟国及び英国以外)

血小板反応(二重盲検期間)(探索的評価項目)

二重盲検期間における血小板反応は、ウェイリズ群で53例(39.8%)、プラセボ群では6例(8.7%)であった。



血小板反応:5日以上の間隔を空けた2回連続の来院で血小板数が $5万/\mu\text{L}$ 以上で、この2回の来院時及びその間にレスキュー治療を使用しないこと

データカットオフ日:二重盲検期間2024年3月14日

持続的な血小板反応が認められた期間

(二重盲検期間:重要な副次評価項目)/(オープンラベル期間:探索的評価項目)

持続的な血小板反応が認められた期間(二重盲検期間)①の最小二乗平均(標準誤差)は、ウェイリズ群で7.18週間(0.75)、プラセボ群で0.72週間(0.35)であり、群間差は6.46週間(0.78)(95%CI:4.92, 7.99)で、ウェイリズ群で有意に長かった(p<0.0001、多重性が調整されたp値、MMRMモデル)。

持続的な血小板反応が認められた期間(二重盲検期間)②の最小二乗平均(標準誤差)は、ウェイリズ群で6.95週間(0.75)、プラセボ群で0.64週間(0.34)であり、群間差は6.31週間(0.78)(95%CI:4.79, 7.83)で、ウェイリズ群で有意に長かった(p<0.0001、多重性が調整されたp値、MMRMモデル)。

血小板反応例における血小板反応の持続期間①の最小二乗平均(標準誤差)は、ウェイリズ群で11.40週間(0.99)、プラセボ群で2.57週間(0.86)であり、群間差は8.83週間(1.08)(95%CI:6.72, 10.93)で、ウェイリズ群で有意に長かった(p<0.0001、名目上のp値、MMRMモデル)。

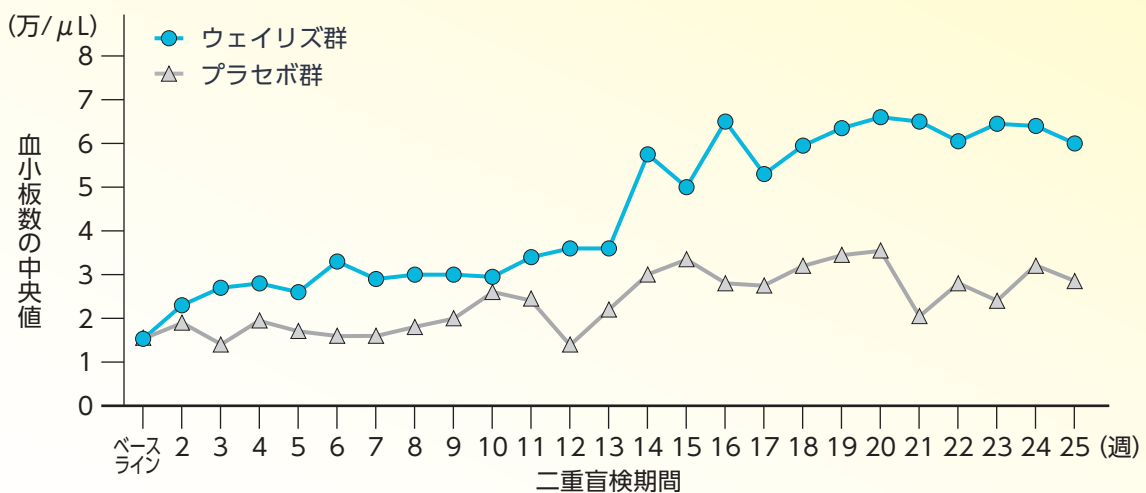
血小板反応例における血小板反応の持続期間②の最小二乗平均(標準誤差)は、ウェイリズ群で11.20週間(1.01)、プラセボ群で2.38週間(0.86)であり、群間差は8.81週間(1.08)(95%CI:6.71, 10.92)で、ウェイリズ群で有意に長かった(p<0.0001、名目上のp値、MMRMモデル)。

	全患者群		血小板反応例	
	ウェイリズ群	プラセボ群	ウェイリズ群	プラセボ群
①:24週間の二重盲検期間において、レスキュー治療未実施で、血小板数が5万/μL以上、又は3万/μL以上5万/μL未満かつベースラインの2倍以上である期間、例数	133	69	85	23
最小二乗平均(標準誤差)	7.18週間(0.75)	0.72週間(0.35)	11.40週間(0.99)	2.57週間(0.86)
プラセボ群に対する最小二乗平均の差(標準誤差)、95%CI	6.46(0.78)週間、4.92, 7.99		8.83(1.08)週間、6.72, 10.93	
p値	<0.0001*		<0.0001†	
②:24週間の二重盲検期間において、レスキュー治療未実施で、血小板数が3万/μL以上かつベースラインの2倍以上である期間、例数	133	69	84	23
最小二乗平均(標準誤差)	6.95週間(0.75)	0.64週間(0.34)	11.20週間(1.01)	2.38週間(0.86)
プラセボ群に対する最小二乗平均の差(標準誤差)、95%CI	6.31(0.78)週間、4.79, 7.83		8.81(1.08)週間、6.71, 10.92	
p値	<0.0001*		<0.0001†	

*多重性が調整されたp値、MMRMモデル
†名目上のp値、MMRMモデル

Kuter DJ, et al. Blood. 2025; 145(24): 2914-2926. より作成

■ 血小板数の推移(二重盲検期間)



ウェイリズ群(例)	133	129	129	124	131	118	126	121	125	116	114	113	116	64	66	63	64	60	62	60	64	62	62	60	62
プラセボ群(例)	69	64	66	62	67	67	66	65	66	65	65	64	63	13	10	8	10	10	10	10	10	10	10	9	10

持続的な血小板反応が認められた期間(二重盲検期間)、①:24週間の二重盲検期間において、レスキュー治療未実施で、血小板数が5万/μL以上、又は3万/μL以上5万/μL未満かつベースラインの2倍以上である期間(週数)、②:24週間の二重盲検期間において、レスキュー治療未実施で、血小板数が3万/μL以上かつベースラインの2倍以上である期間(週数)

データカットオフ日:二重盲検期間2024年3月14日

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意/包装

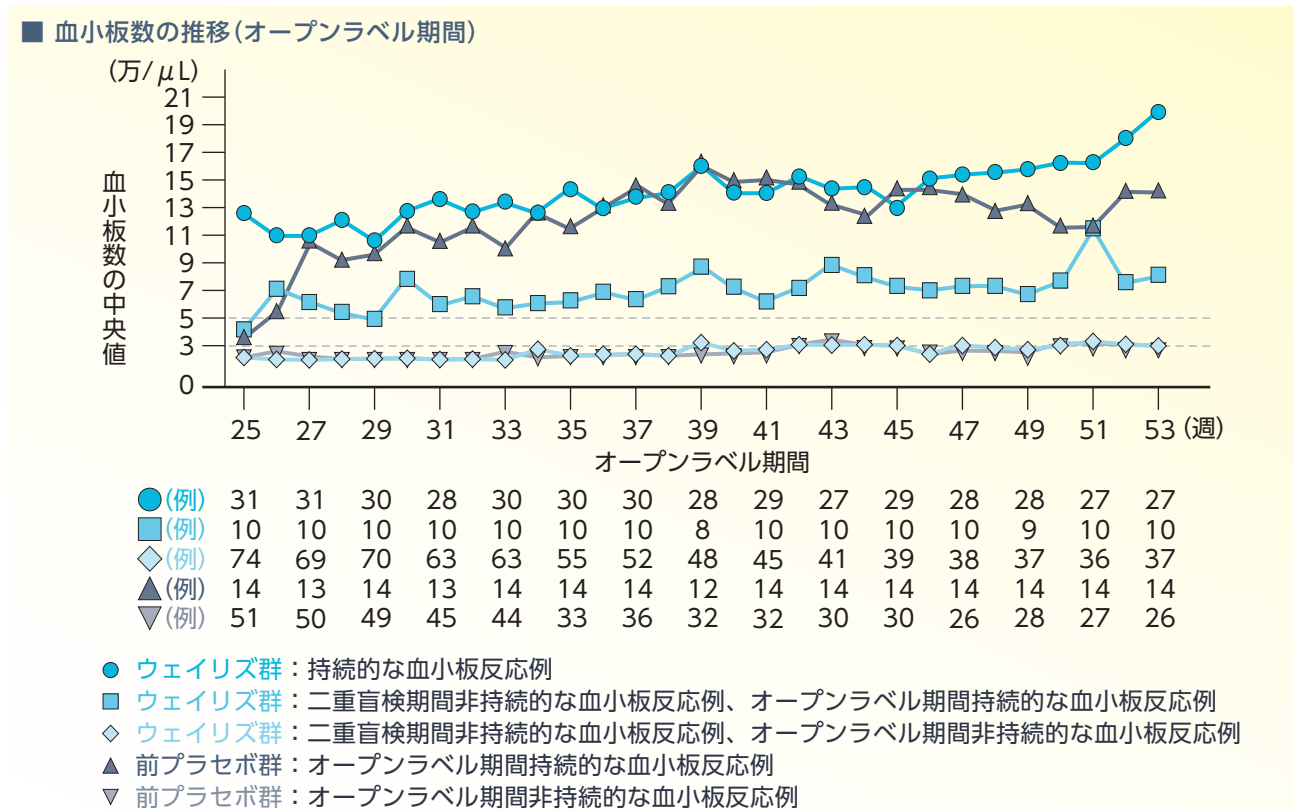
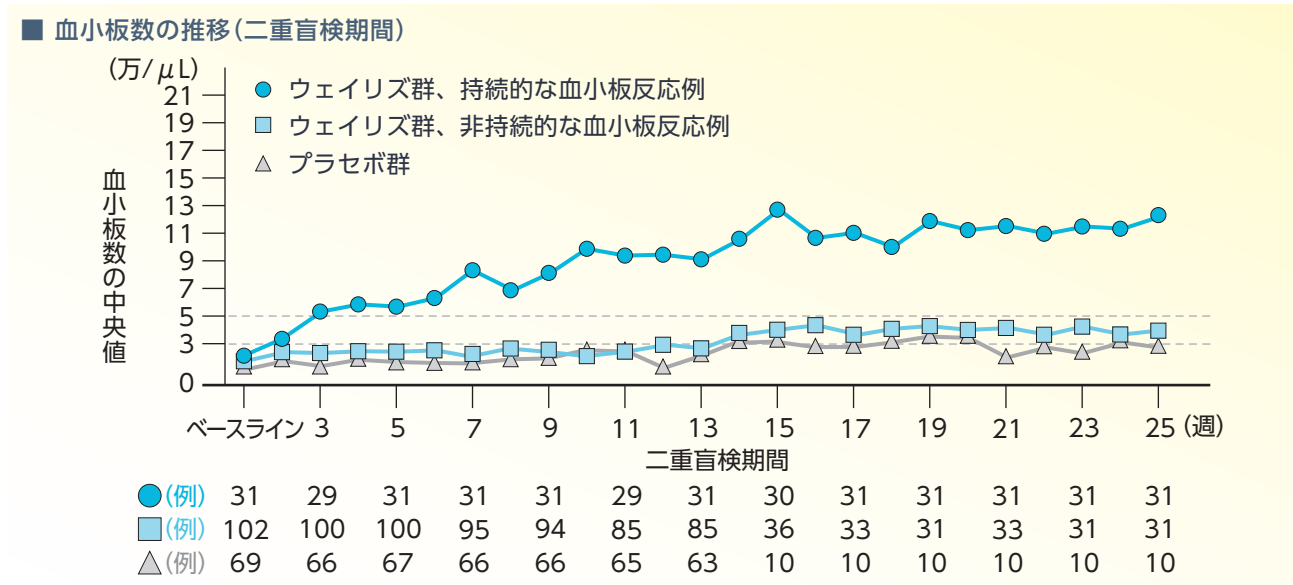
関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

臨床成績 LUNA 3試験:国際共同第Ⅲ相検証試験

持続的な血小板反応例の血小板数の中央値は、以下のとおりであった。



血小板反応の安定性 (全期間に適用) (副次評価項目)

二重盲検期間及びオープンラベル期間におけるウェイリズ群198例のうち、46例(23.2%、95%CI:17.35, 29.11、正規近似法)が安定した血小板反応を達成した。1年以上投与のウェイリズ群において、67例のうち36例(53.7%、95%CI:41.79, 65.67、正規近似法)が安定した血小板反応を達成した。

持続的な血小板反応例:(二重盲検期間)レスキュー治療未実施で、24週間の二重盲検期間の最後の12週間のうち、血小板数測定3分の2以上で血小板数が5万/ μ L以上を達成した患者、(オープンラベル期間)レスキュー治療未実施で、28週間のオープンラベル期間の最後の16週間のうち、血小板数測定3分の2以上で血小板数が5万/ μ L以上を達成した患者

血小板反応の安定性:最初の血小板反応(本試験でのウェイリズ投与開始から12週間以内の血小板数が5万/ μ L以上とする)を達成した後の24週間以内に、4週間以上間隔の空いた2回の予定来院で血小板数が5万/ μ L未満にならず、その間の血小板数が5万/ μ L以上であること

データカットオフ日:二重盲検期間2024年3月14日、オープンラベル期間2024年10月15日

血小板反応を達成するまでの期間(二重盲検期間)(重要な副次評価項目)

血小板反応を達成するまでの期間の中央値は、ウェイリス群で36.0日(95%CI:22.00, 44.00)、プラセボ群は到達しなかった。プラセボ群に対するハザード比は3.10(95%CI:1.948, 4.934、Cox回帰モデル)で、プラセボ群に対してウェイリス群で有意に短かった(p<0.0001、多重性が調整されたp値、層別log-rank検定)。

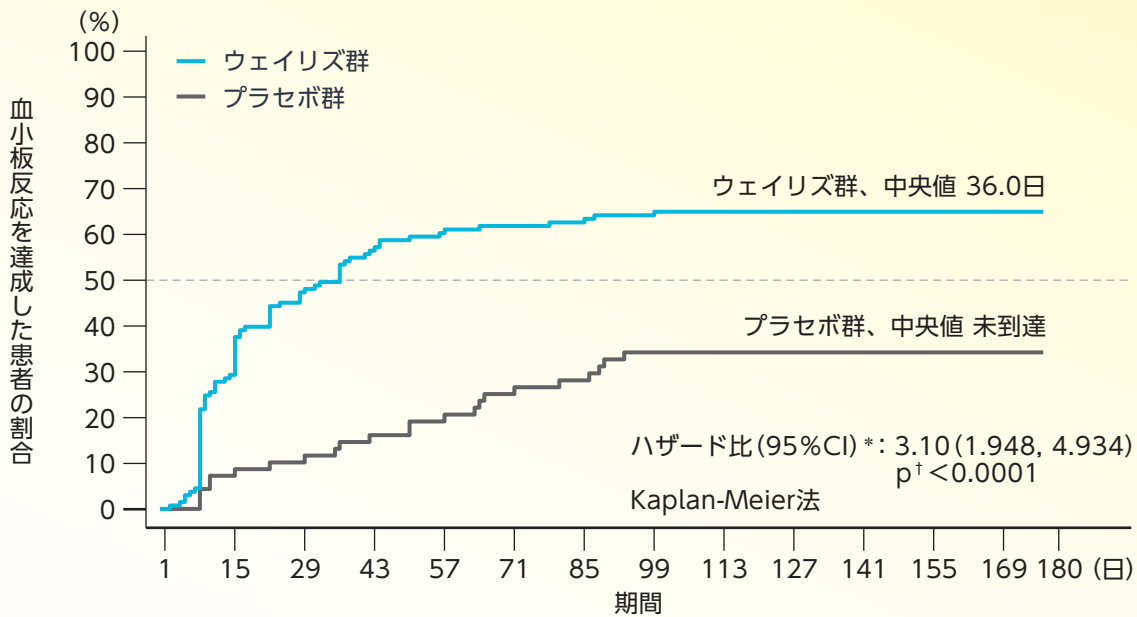
25パーセンタイルは、ウェイリス群で10.0日(95%CI:8.00, 15.00)、プラセボ群で65.0日(95%CI:36.00, 推定不可)であった。

血小板反応を達成した患者では、血小板反応を達成するまでの期間の中央値は、15.0日(範囲:2, 99)であった。

	全患者群		血小板反応例	
	ウェイリス群	プラセボ群	ウェイリス群	プラセボ群
例数	133	69	86	23
25パーセンタイル(95%CI)	10.0日 (8.00, 15.00)	65.0日 (36.00, 推定不可)	8.0日	15.0日
中央値(95%CI)	36.0日 (22.00, 44.00)	未到達 (推定不可, 推定不可)	15.0日	50.0日
プラセボ群に対するハザード比(95%CI)*	3.10(1.948, 4.934)		-	
p値†	<0.0001		-	

*Cox回帰モデル、†多重性が調整されたp値、層別log-rank検定
層別因子:脾臓摘出術の有無及び血小板減少症の重症度(血小板数1.5万/μL未満又は1.5万/μL以上)

■ 血小板反応を達成するまでの時間曲線(二重盲検期間)



ウェイリス群(例)	133	94	70	57	51	49	48	46	45	45	45	45	45
プラセボ群(例)	69	64	61	56	54	50	48	43	43	43	43	43	43

*Cox回帰モデル、†多重性が調整されたp値、層別log-rank検定
層別因子:脾臓摘出術の有無及び血小板減少症の重症度(血小板数1.5万/μL未満又は1.5万/μL以上)

血小板反応を達成するまでの期間(二重盲検期間):血小板数が最初に5万/μL以上になるまでの時間、又は血小板数が最初に3万/μL以上5万/μL未満かつベースラインの2倍以上になるまでの時間

データカットオフ日:二重盲検期間2024年3月14日

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意/包装

関連情報

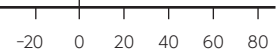
主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

持続的な血小板反応(二重盲検期間)(主要評価項目・サブグループ解析)

サブグループ、例数(%)	プラセボ群	ウェイリス群	リスク差(95%CI)	プラセボ群 vs ウェイリス群
人種				-20 0 20 40 60 80
白人	0/40(0.0)	17/85(20.0)	20.0(11.50, 28.50)	
アジア人	0/24(0.0)	12/40(30.0)	30.0(15.80, 44.20)	
その他	0/5	2/8		
年齢層				
65歳未満	0/54(0.0)	28/112(25.0)	25.0(16.98, 33.02)	
65歳以上	0/15(0.0)	3/21(14.3)	14.3(-0.68, 29.25)	
性別				
男性	0/20(0.0)	8/55(14.5)	14.5(5.23, 23.86)	
女性	0/49(0.0)	23/78(29.5)	29.5(19.37, 39.61)	
ITP罹患期間				
≤1年	0/5	3/10(30.0)		
>1年≤3年	0/14(0.0)	7/21(33.3)	33.3(13.17, 53.50)	
>3年	0/50(0.0)	21/102(20.6)	20.6(12.74, 28.44)	
脾臓摘出術				
あり	0/19(0.0)	5/37(13.5)	13.5(2.50, 24.53)	
なし	0/50(0.0)	26/96(27.1)	27.1(18.19, 35.97)	
ベースラインの血小板数				
<1.5万/μL	0/32(0.0)	10/65(15.4)	15.4(6.61, 24.16)	
≥1.5万/μL	0/37(0.0)	21/68(30.9)	30.9(19.90, 41.86)	
副腎皮質ステロイドの前治療歴				
なし	0/3	1/6		
あり	0/66(0.0)	30/127(23.6)	23.6(16.23, 31.01)	
副腎皮質ステロイドとの併用治療なし	0/32(0.0)	17/72(23.6)	23.6(13.80, 33.42)	
副腎皮質ステロイドとの併用治療	0/20(0.0)	8/34(23.5)	23.5(9.27, 37.79)	
副腎皮質ステロイドとTPO-RAの併用治療	0/14(0.0)	5/21(23.8)	23.8(5.59, 42.03)	

5例未満のカテゴリーは他のカテゴリーと統合し解析を行った。いずれかの群で10例未満の場合はリスク差を算出しない。



データカットオフ日:二重盲検期間2024年3月14日

サブグループ、例数(%)	プラセボ群	ウェイリス群	リスク差(95%CI)	プラセボ群 vs ウェイリス群
TPO-RAの前治療歴				-20 0 20 40 60 80
なし	0/18(0.0)	11/45(24.4)	24.4(11.89, 37.00)	
あり	0/51(0.0)	20/88(22.7)	22.7(13.97, 31.48)	
TPO-RAとの併用治療なし	0/25(0.0)	6/42(14.3)	14.3(3.70, 24.87)	
TPO-RAとの併用治療	0/12(0.0)	9/25(36.0)	36.0(17.18, 54.82)	
TPO-RAと副腎皮質ステロイドの併用治療	0/14(0.0)	5/21(23.8)	23.8(5.59, 42.03)	
静注用ヒト免疫グロブリンあるいは抗Dヒト免疫グロブリン*の前治療歴				
あり	0/40(0.0)	15/72(20.8)	20.8(11.45, 30.21)	
なし	0/29(0.0)	16/61(26.2)	26.2(15.19, 37.27)	
リツキシマブの前治療歴				
あり	0/29(0.0)	7/42(16.7)	16.7(5.40, 27.94)	
なし	0/40(0.0)	24/91(26.4)	26.4(17.32, 35.43)	
副腎皮質ステロイド及び/又はTPO-RA併用療法				
副腎皮質ステロイド	0/20(0.0)	8/34(23.5)	23.5(9.27, 37.79)	
TPO-RA	0/12(0.0)	9/25(36.0)	36.0(17.18, 54.82)	
副腎皮質ステロイドとTPO-RA両方	0/14(0.0)	5/21(23.8)	23.8(5.59, 42.03)	
副腎皮質ステロイドとTPO-RA両方なし	0/23(0.0)	9/53(17.0)	17.0(6.87, 27.09)	
地域性(米国基準)				
米国	0/3	3/12(25.0)		
米国以外	0/66(0.0)	28/121(23.1)	23.1(15.63, 30.65)	
地域性				
アジア/太平洋	0/26(0.0)	12/44(27.3)	27.3(14.11, 40.43)	
西ヨーロッパ	0/16(0.0)	4/33(12.1)	12.1(0.99, 23.26)	
東ヨーロッパ	0/13(0.0)	8/19(42.1)	42.1(19.90, 64.31)	
北アメリカ	0/3	3/13(23.1)		
南アメリカ	0/11(0.0)	4/24(16.7)	16.7(1.76, 31.58)	

5例未満のカテゴリは他のカテゴリと統合し解析を行った。いずれかの群で10例未満の場合はリスク差を算出しない。

*本邦適応外
データカットオフ日:二重盲検期間2024年3月14日

-20 0 20 40 60 80

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意/包装

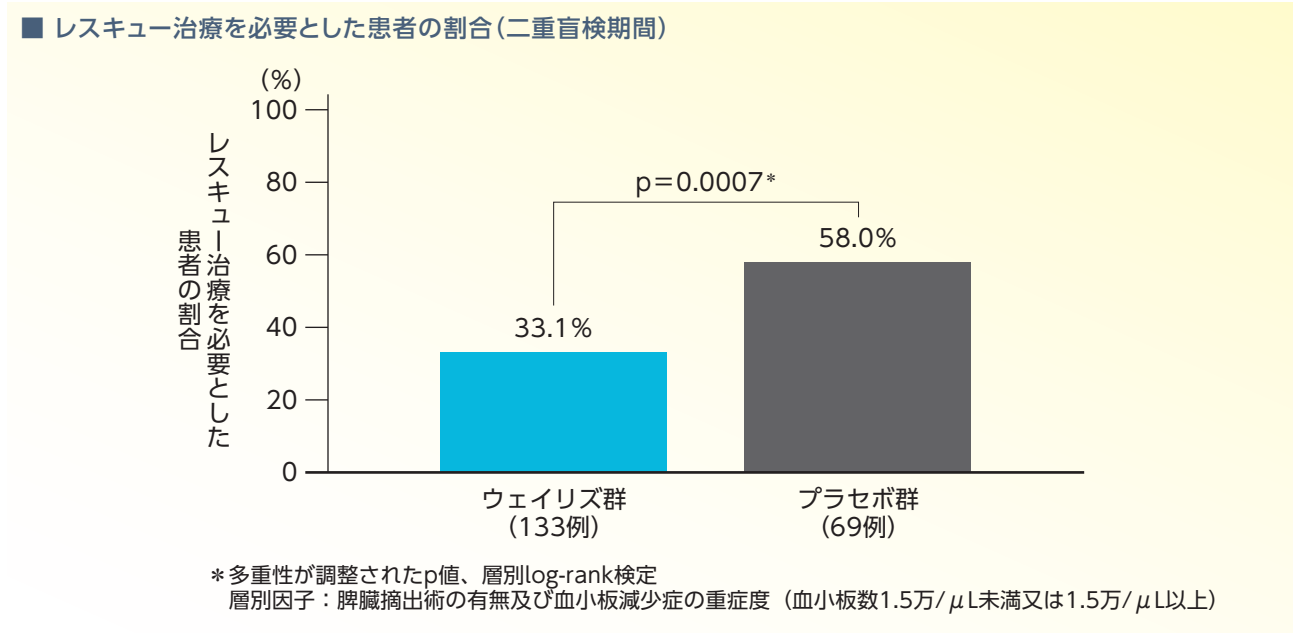
関連情報

主要文献

製造販売者の氏名又は名称及び住所

レスキュー治療を必要とした患者の割合(二重盲検期間)(重要な副次評価項目)

レスキュー治療を必要とした患者の割合(二重盲検期間)は、ウェイリス群で33.1%(44例)、プラセボ群で58.0%(40例)であり、ウェイリスはレスキュー治療の必要性を52%有意に低下させた(ハザード比:0.48、95%CI:0.309, 0.733、Cox回帰モデル)($p=0.0007$ 、多重性が調整されたp値、層別log-rank検定)。



■ レスキュー治療までの期間

レスキュー治療までの期間の中央値は、ウェイリス群は未到達(95%CI:推定不可, 推定不可)、プラセボ群は56.0日(95%CI:36.00, 推定不可)であった。

評価項目	ウェイリス群(133例)	プラセボ群(69例)
レスキュー治療を必要とした患者の割合、例数(%)	44(33.1)	40(58.0)
レスキュー治療までの期間、中央値(95%CI)	未到達 (推定不可, 推定不可)	56.0日 (36.00, 推定不可)
プラセボ群に対するハザード比(95%CI)*	0.48 (0.309, 0.733)	
p値†	0.0007	

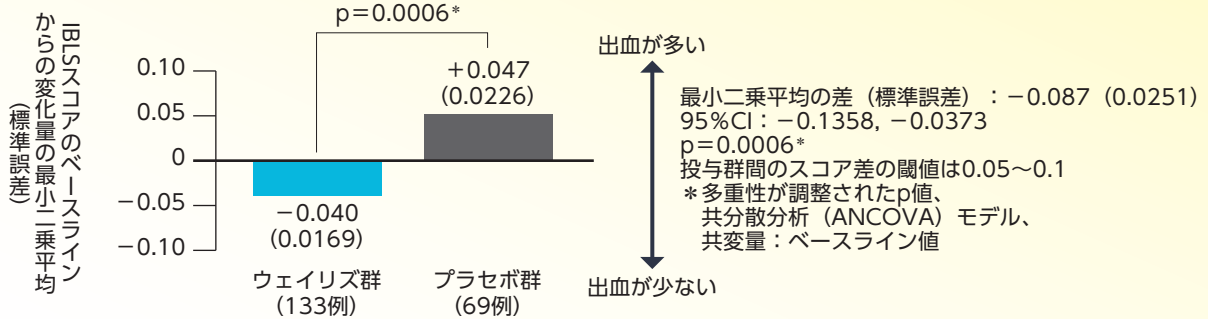
*Cox回帰モデル、†多重性が調整されたp値、層別log-rank検定
層別因子:脾臓摘出術の有無及び血小板減少症の重症度(血小板数1.5万/ μ L未満又は1.5万/ μ L以上)

レスキュー治療:静注用ヒト免疫グロブリン、高用量副腎皮質ステロイド、血小板輸血又は抗Dヒト免疫グロブリン薬†注入が含まれる。

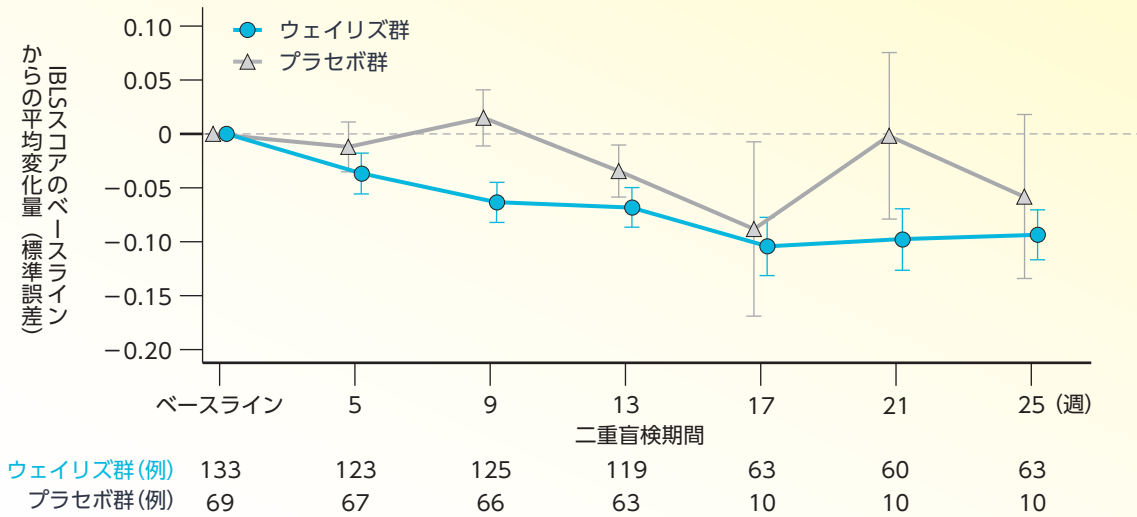
†本邦適応外
データカットオフ日:二重盲検期間2024年3月14日

25週目におけるIBLSスコアのベースラインからの変化量(二重盲検期間)(重要な副次評価項目)

25週目におけるIBLSスコアのベースラインからの変化量について、プラセボ群に対してウェイリズ群でスコアが有意に低下した[最小二乗平均の群間差:-0.087、p=0.0006、多重性が調整されたp値、共分散分析(ANCOVA)モデル]。

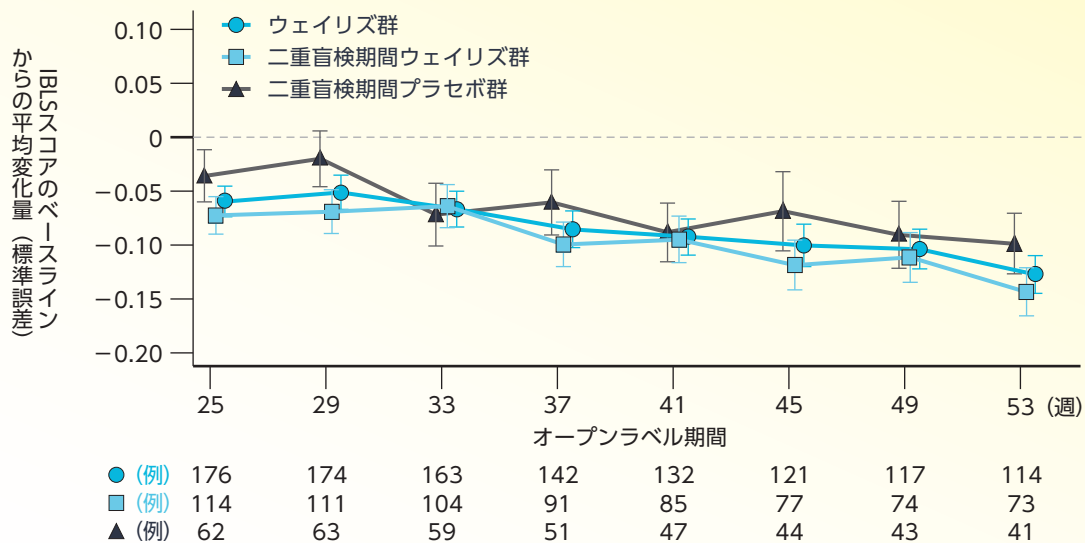


IBLSスコアのベースラインからの変化量の推移(二重盲検期間)



IBLSスコアのベースラインからの変化量(オープンラベル期間)(探索的評価項目)

IBLSスコアのベースラインからの変化量の推移(オープンラベル期間)



IBLSは、一定期間の出血歴及び身体所見に基づき、9つの解剖学的部位における出血の程度を評価する指標である。部位別に0(出血無し)から2(著しい出血)の3段階で評価される。9部位(男性及び閉経後の女性は8部位)における11項目(男性及び閉経後の女性は10項目)の平均値を算出し、0~2の範囲で評価し、スコアが低いほど出血が少ないことを示す。

データカットオフ日:二重盲検期間2024年3月14日、オープンラベル期間2024年10月15日

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意/包装

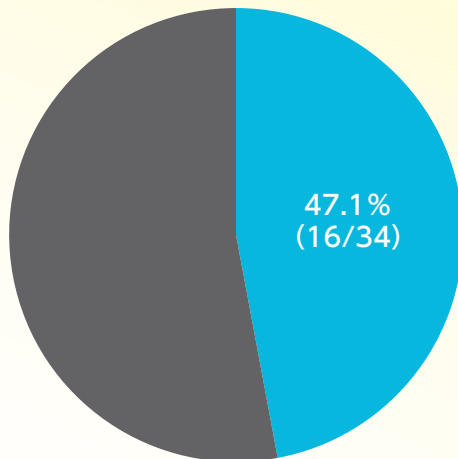
関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

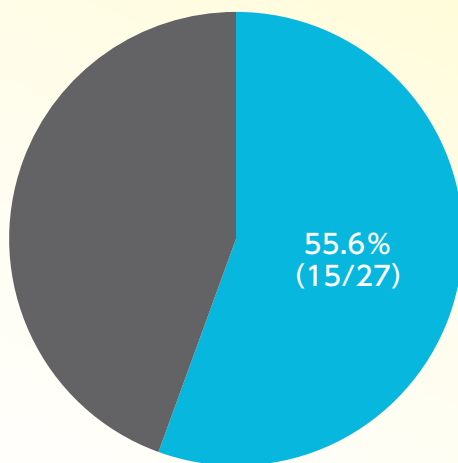
副腎皮質ステロイドをベースラインから50%超減量した患者の割合(長期継続投与期間)(探索的評価項目)

長期継続投与期間の最後*に副腎皮質ステロイドをベースラインから50%超減量した患者の割合は、34例中16例(47.1%)であった。



TPO-RAを減量又は中止した患者の割合(長期継続投与期間)(探索的評価項目)

長期継続投与期間の最後*にTPO-RAを減量又は中止した患者の割合は、27例中15例(55.6%)であった。



*長期継続投与の終了日は、1)長期継続投与期間の初年度の終了日、それ以外の場合は、2)早期に中止された場合は長期継続投与の終了日、3)継続中の場合は長期継続投与期間中に評価可能な最後の治験薬投与日

有効性 (日本人部分集団)

持続的な血小板反応 (二重盲検期間) (主要評価項目・サブグループ解析)

持続的な血小板反応を達成した日本人は、ウェイリズ群で8例中3例、プラセボ群では1例中0例であった。

持続的な血小板反応が認められた期間 (二重盲検期間) (①及び②) (重要な副次評価項目・サブグループ解析)

持続的な血小板反応が認められた期間 (二重盲検期間) (①) は、ウェイリズ群で9.4週間、プラセボ群では0週間であった。持続的な血小板反応が認められた期間 (二重盲検期間) (②) は、ウェイリズ群で9.4週間、プラセボ群では0週間であった。

血小板反応を達成するまでの期間 (二重盲検期間) (重要な副次評価項目・サブグループ解析)

血小板反応の基準を達成した患者は、ウェイリズ群で15日までに8例中4例、57日までに8例中6例であった。一方、プラセボ群では血小板反応は達成されなかった。

レスキュー治療を必要とした患者の割合 (二重盲検期間) (重要な副次評価項目・サブグループ解析)

二重盲検期間中にレスキュー治療を必要とした患者は、ウェイリズ群で8例中3例、プラセボ群で1例中1例であった。

13週目におけるITP-PAQ項目10 (身体的な倦怠感) のベースラインからの変化量 (二重盲検期間) (重要な副次評価項目・サブグループ解析)

ITP-PAQ項目10 (身体的な倦怠感) のベースラインからの変化量において、ウェイリズ群で改善が認められなかった。ベースラインのITP-PAQスコアは、日本人集団の平均値は75.0 (中央値:87.5) で、全体集団の平均値は52.5 (中央値:50.0) であった。

データカットオフ日: 二重盲検期間2024年3月14日

開発
経緯

特徴

製品
情報

臨床
成績

薬物
動態

薬効
薬理

安全性
薬理試験
及び
毒性試験

有効成分
に関する
理化学的
知見

製剤学
的事項

取扱い
上の
注意/
包装

関連
情報

主要
文献

製造
販売業者の
氏名
又は
名称及び
住所

安全性(全体集団)

曝露状況

二重盲検期間におけるウェイリズ群(133例)の曝露期間の中央値は98.0日(範囲:22, 182)で、累積曝露は44.3人年、プラセボ群(69例)の曝露期間の中央値は84.0日(範囲:17, 173)で、累積曝露は17.9人年であった。

オープンラベル期間におけるウェイリズ群(180例)の曝露期間の中央値は196.0日(範囲:14, 215)で、累積曝露は75.6人年であった。

長期継続投与期間におけるウェイリズ群(69例)の曝露期間の中央値は331.0日(範囲:20, 910)で、累積曝露は69.3人年であった。

安全性の概要

二重盲検期間中の全有害事象は、ウェイリズ群で111例(83.5%)、プラセボ群で52例(75.4%)に認められた。オープンラベル期間中では135例(75.0%)、長期継続投与期間中では53例(76.8%)に認められた。

■ 安全性の概要(二重盲検期間)

例数(%)	ウェイリズ群(133例)	プラセボ群(69例)
全有害事象	111(83.5)	52(75.4)
Grade 3以上の有害事象	15(11.3)	10(14.5)
重篤な有害事象	12(9.0)	8(11.6)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象	1(0.8)	0
死亡に至った有害事象	1(0.8)	0
投与中止に至った有害事象	8(6.0)	0
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	68(51.1)	12(17.4)

■ 安全性の概要(オープンラベル期間)

例数(%)	ウェイリズ群(180例)
全有害事象	135(75.0)
Grade 3以上の有害事象	25(13.9)
重篤な有害事象	17(9.4)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象	2(1.1)
死亡に至った有害事象	0
投与中止に至った有害事象	6(3.3)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	46(25.6)

■ 安全性の概要(長期継続投与期間)

例数(%)	ウェイリズ群(69例)
全有害事象	53(76.8)
Grade 3以上の有害事象	7(10.1)
重篤な有害事象	7(10.1)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象	0
死亡に至った有害事象	0
投与中止に至った有害事象	2(2.9)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	11(15.9)

二重盲検期間:有害事象名はMedDRA ver. 26.1を用いて読み替えた。

オープンラベル期間及び長期継続投与期間:有害事象名はMedDRA ver. 27.1を用いて読み替えた。

データカットオフ日:二重盲検期間2024年3月14日、オープンラベル期間・長期継続投与期間2024年10月15日

重篤な有害事象

二重盲検期間中の重篤な有害事象は、ウェイリズ群で12例(9.0%)、プラセボ群で8例(11.6%)に認められた。ウェイリズ群の重篤な有害事象の内訳は、COVID-19、肺炎、尿路感染、腎膿瘍、創傷感染、免疫性血小板減少症、血小板減少症、末梢血管塞栓症、鼻出血、食道静脈瘤出血、肝硬変、腔出血、肝酵素上昇、血小板数減少及び眼窩周囲血腫が各1例(0.8%)であった。

プラセボ群の重篤な有害事象の内訳は、血小板減少症が2例(2.9%)、免疫性血小板減少症、結膜出血、吐血、口腔内出血、紫斑及び重度月経出血が各1例(1.4%)であった。

オープンラベル期間中の重篤な有害事象は、17例(9.4%)であり、その内訳は血小板減少症が5例(2.8%)、気管支肺炎、サイトメガロウイルス血症、敗血症、錯感覚、深部静脈血栓症、血腫、鼻出血、間質性肺疾患、肺塞栓症、血尿、重度月経出血、腔出血、血小板数減少、漿液腫及び硬膜下血腫が各1例(0.6%)であった。

長期継続投与期間中の重篤な有害事象は、7例(10.1%)であり、その内訳は、胃腸炎、肺腺癌、免疫性血小板減少症、血小板減少症、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、心筋炎及び腰椎骨折が各1例(1.4%)であった。

二重盲検期間中の治験薬との関連が否定できない重篤な有害事象は、ウェイリズ群で末梢血管塞栓症1例(0.8%)であった。

オープンラベル期間中の治験薬との関連が否定できない重篤な有害事象は、2例(1.1%)であり、その内訳は気管支肺炎、サイトメガロウイルス血症及び間質性肺疾患が各1例(0.6%)であった。

投与中止に至った有害事象

二重盲検期間中の投与中止に至った有害事象は、ウェイリズ群で8例(6.0%)であり、その内訳は肺炎、好中球減少症、頭痛、末梢血管塞栓症、下痢、悪心、消化不良、腹部不快感、食道静脈瘤出血、結節性紅斑、関節痛、四肢痛及び肝酵素上昇が各1例(0.8%)であった。プラセボ群では有害事象による治験薬の投与中止は認められなかった。

オープンラベル期間中の投与中止に至った有害事象は、6例(3.3%)であり、その内訳はB型肝炎再活性化、尿路性敗血症、血小板減少症、間質性肺疾患、悪心、腔出血及び硬膜下血腫が各1例(0.6%)であった。

長期継続投与期間中の投与中止に至った有害事象は、2例(2.9%)であり、その内訳は肺腺癌及び妊娠が各1例(1.4%)であった。

死亡に至った有害事象

二重盲検期間中の死亡に至った有害事象は、ウェイリズ群で肺炎1例が認められたが、ウェイリズとの因果関係は否定された。プラセボ群では死亡に至った有害事象は認められなかった。

オープンラベル期間及び長期継続投与期間中の死亡に至った有害事象は認められなかった。

二重盲検期間:有害事象名はMedDRA ver. 26.1を用いて読み替えた。

オープンラベル期間及び長期継続投与期間:有害事象名はMedDRA ver. 27.1を用いて読み替えた。

データカットオフ日:二重盲検期間2024年3月14日、オープンラベル期間・長期継続投与期間2024年10月15日

開発
の
経緯

特徴

製品
情報臨床
成績薬物
動態薬効
薬理安全性
薬理試験
及び
毒性試験有効成分
に関する
理化学的
知見製剤学
的事項取扱い
上の
注意/
包装関連
情報主要
文献製造
販売業者
の氏名
又は
名称及び
住所

二重盲検期間における有害事象(いずれかの群で5%以上)及びGrade 3以上の事象例

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)、例数(%)	ウェイリス群(133例)		プラセボ群(69例)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	111(83.5)	15(11.3)	52(75.4)	10(14.5)
感染症および寄生虫症	44(33.1)	5(3.8)	14(20.3)	0
COVID-19	18(13.5)	1(0.8)	3(4.3)	0
上咽頭炎	9(6.8)	0	2(2.9)	0
血液およびリンパ系障害	11(8.3)	4(3.0)	12(17.4)	3(4.3)
貧血	5(3.8)	1(0.8)	4(5.8)	0
神経系障害	32(24.1)	1(0.8)	8(11.6)	1(1.4)
頭痛	24(18.0)	0	5(7.2)	0
浮動性めまい	11(8.3)	0	1(1.4)	0
胃腸障害	71(53.4)	1(0.8)	16(23.2)	2(2.9)
下痢	43(32.3)	0	7(10.1)	0
悪心	27(20.3)	0	4(5.8)	0
腹痛	10(7.5)	0	1(1.4)	0
嘔吐	9(6.8)	0	1(1.4)	0
上腹部痛	7(5.3)	0	0	0
消化不良	7(5.3)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	27(20.3)	0	8(11.6)	0
関節痛	12(9.0)	0	3(4.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	20(15.0)	1(0.8)	9(13.0)	0
疲労	4(3.0)	0	4(5.8)	0

有害事象の重症度はCTCAE v5.0に基づき判定した。

Grade 1 軽症:症状がない、または軽度の症状がある;臨床所見または検査所見のみ;治療を要さない

Grade 2 中等症:最小限/局所的/非侵襲的治療を要する;年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限

Grade 3 重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない;入院または入院期間の延長を要する;機能障害;身の回りの日常生活動作の制限

二重盲検期間:有害事象名はMedDRA ver. 26.1を用いて読み替えた。

データカットオフ日:二重盲検期間2024年3月14日

オープンラベル期間における有害事象 (5%以上)

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)、例数(%)	ウェイリズ群(180例)
全有害事象	135(75.0)
感染症および寄生虫症	68(37.8)
上咽頭炎	18(10.0)
COVID-19	12(6.7)
上気道感染	12(6.7)
神経系障害	23(12.8)
頭痛	15(8.3)
胃腸障害	51(28.3)
下痢	23(12.8)
悪心	21(11.7)
筋骨格系および結合組織障害	28(15.6)
関節痛	11(6.1)

長期継続投与期間における有害事象 (5%以上)

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)、例数(%)	ウェイリズ群(69例)
全有害事象	53(76.8)
感染症および寄生虫症	40(58.0)
上気道感染	8(11.6)
上咽頭炎	7(10.1)
尿路感染	7(10.1)
COVID-19	5(7.2)
神経系障害	11(15.9)
頭痛	6(8.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8(11.6)
口腔咽頭痛	4(5.8)
胃腸障害	16(23.2)
下痢	5(7.2)
悪心	5(7.2)

オープンラベル期間及び長期継続投与期間:有害事象名はMedDRA ver. 27.1を用いて読み替えた。
データカットオフ日:オープンラベル期間・長期継続投与期間2024年10月15日

安全性 (日本人部分集団)

日本人集団の二重盲検期間における累積曝露は、ウェイリズ群(8例)が3.0人年、プラセボ群(1例)が0.2人年であった。二重盲検期間において日本人患者9例(ウェイリズ群:8例、プラセボ群:1例)に1件以上の有害事象が認められた。多く認められた有害事象(PT別)は、ウェイリズ群で下痢(4例)、発熱(3例)及び腹部不快感(2例)、プラセボ群で悪心、便秘、四肢痛及び筋骨格硬直が各1例であった。二重盲検期間中の重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象は、ウェイリズ群とプラセボ群ともに認められなかった。

二重盲検期間:有害事象名はMedDRA ver. 26.1を用いて読み替えた。
データカットオフ日:二重盲検期間2024年3月14日

開発
経緯

特徴

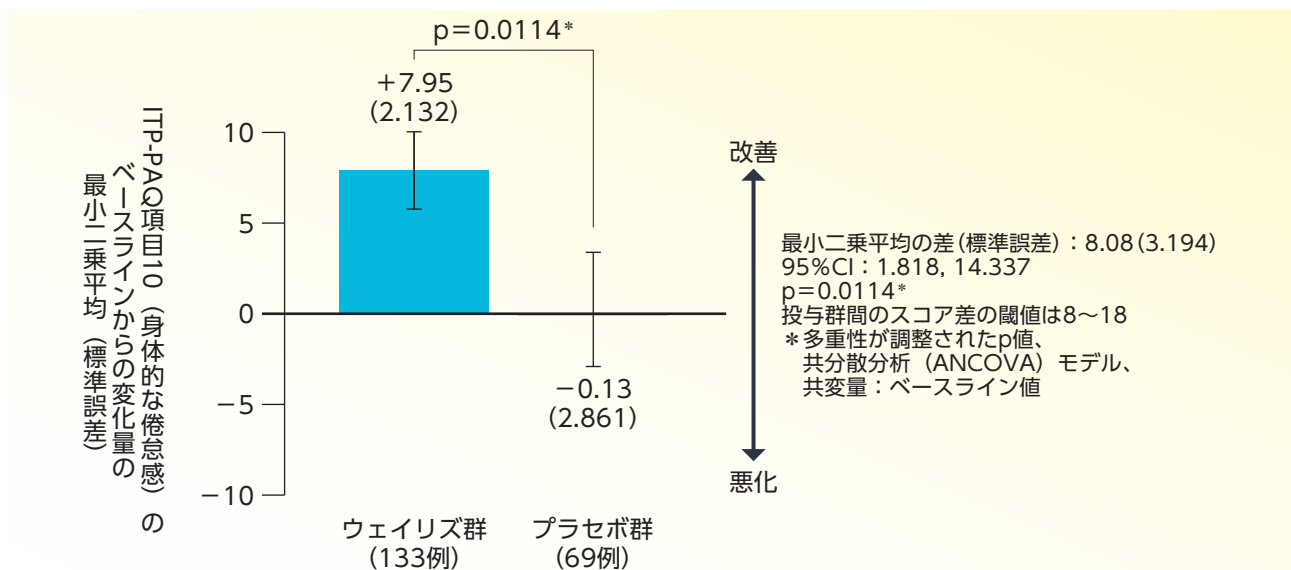
製品
情報臨床
成績薬物
動態薬効
薬理安全性
薬理試験
及び
毒性試験有効成分
に関する
知見製剤
学的
事項取扱い
上の
包装関連
情報主要
文献製造
販売
者の
氏名
及び
住所

QoL (全体集団)

ITP-PAQは、成人ITP患者のQoLを測定するために設計された疾患特異的な患者報告アウトカム評価法である。ITP-PAQでは各項目に対して、想起調査により4〜7段階のリッカート尺度で回答し、スコアは0から100までの連続値に変換される。

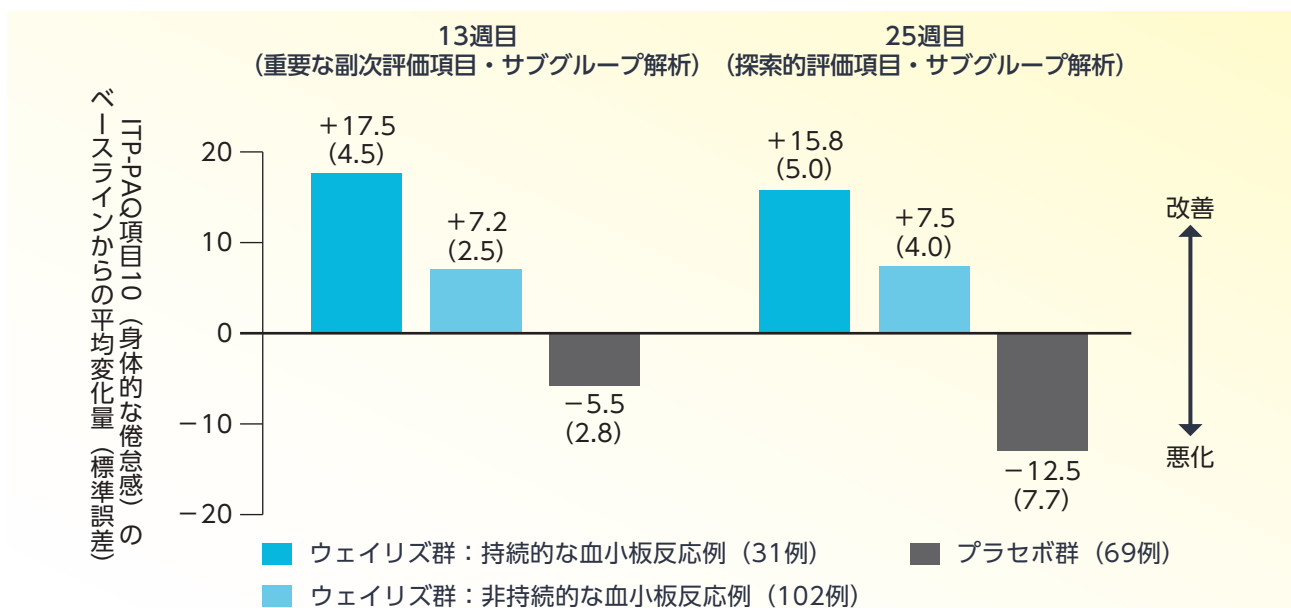
13週目におけるITP-PAQ項目10(身体的な倦怠感)のベースラインからの変化量(二重盲検期間)(重要な副次評価項目)

13週目のITP-PAQ項目10(身体的な倦怠感)のベースラインからの変化量について、プラセボ群に対してウェイリズ群でスコアが有意に改善した[最小二乗平均の群間差:8.08、 $p=0.0114$ 、多重性が調整された p 値、共分散分析(ANCOVA)モデル]。



血小板反応別のITP-PAQ項目10(身体的な倦怠感)のベースラインからの変化量(13週目、重要な副次評価項目・サブグループ解析)、(25週目、探索的評価項目・サブグループ解析)

ITP-PAQ項目10(身体的な倦怠感)のベースラインからの変化量(標準誤差)は、ウェイリズ群の持続的な血小板反応例では、13週目に+17.5(4.5)、25週目に+15.8(5.0)、非持続的な血小板反応例では、13週目に+7.2(2.5)、25週目に+7.5(4.0)であった。プラセボ群のITP-PAQ項目10(身体的な倦怠感)のベースラインからの変化量は、13週目に-5.5(2.8)、25週目に-12.5(7.7)であった。



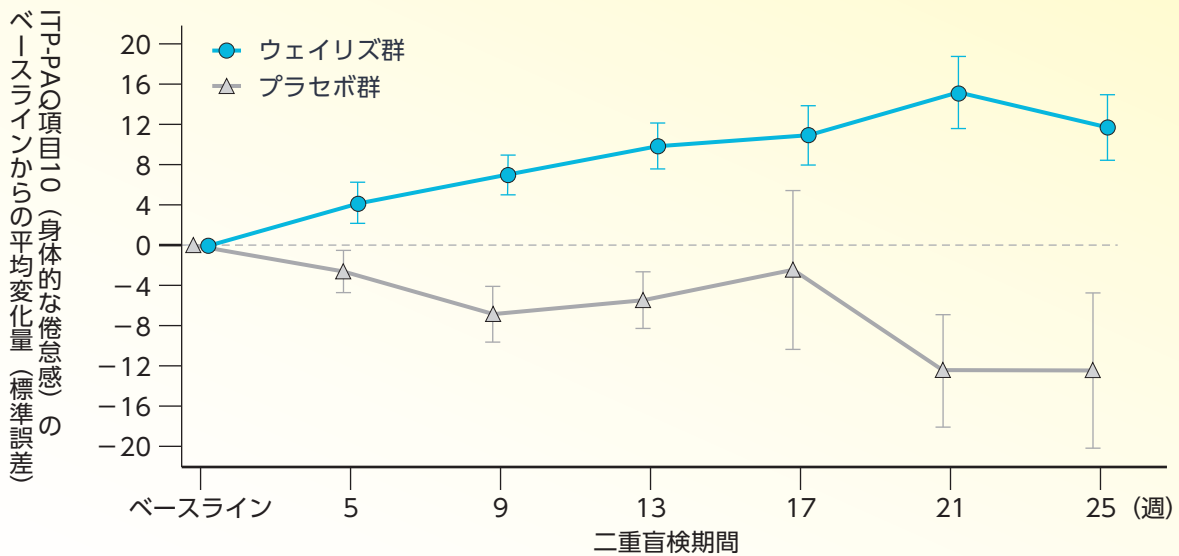
Kuter DJ, et al. Blood. 2025; 145(24): 2914-2926. より作成
 持続的な血小板反応例:レスキュー治療未実施で、24週間の二重盲検期間の最後の12週間のうち、血小板数測定3分の2以上で血小板数が5万/ μ L以上を達成した患者

ITP-PAQ項目10(身体的な倦怠感)のベースラインからの変化量 (二重盲検期間/オープンラベル期間) (探索的評価項目)

二重盲検期間におけるITP-PAQ項目10(身体的な倦怠感)のベースラインからの変化量の平均値(標準誤差)は、ウェイリズ群は21週目に+15.2(3.6)、25週目に+11.7(3.2)であった。プラセボ群は、21週目に-12.5(5.6)、25週目に-12.5(7.7)であった。

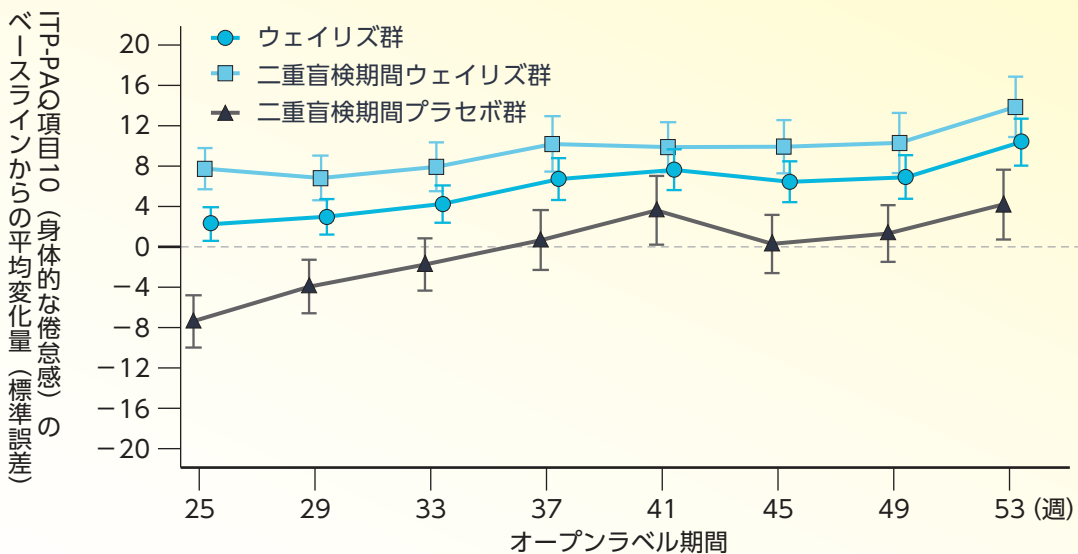
オープンラベル期間におけるITP-PAQ項目10(身体的な倦怠感)のベースラインからの変化量の平均値(標準誤差)は、53週目で二重盲検期間ウェイリズ群は+15.6(3.3)、二重盲検期間プラセボ群は+4.9(3.8)、オープンラベル期間全体は+11.7(2.6)であった。

■ ITP-PAQ項目10(身体的な倦怠感)のベースラインからの変化量の推移(二重盲検期間)



ウェイリズ群(例)	131	125	119	117	62	61	60
プラセボ群(例)	69	66	65	64	10	10	10

■ ITP-PAQ項目10(身体的な倦怠感)のベースラインからの変化量の推移(オープンラベル期間)



● (例)	174	170	157	140	132	122	117	113
■ (例)	111	109	97	89	85	78	73	72
▲ (例)	63	61	60	51	47	44	44	41

データカットオフ日:二重盲検期間2024年3月14日、オープンラベル期間2024年10月15日

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意/包装

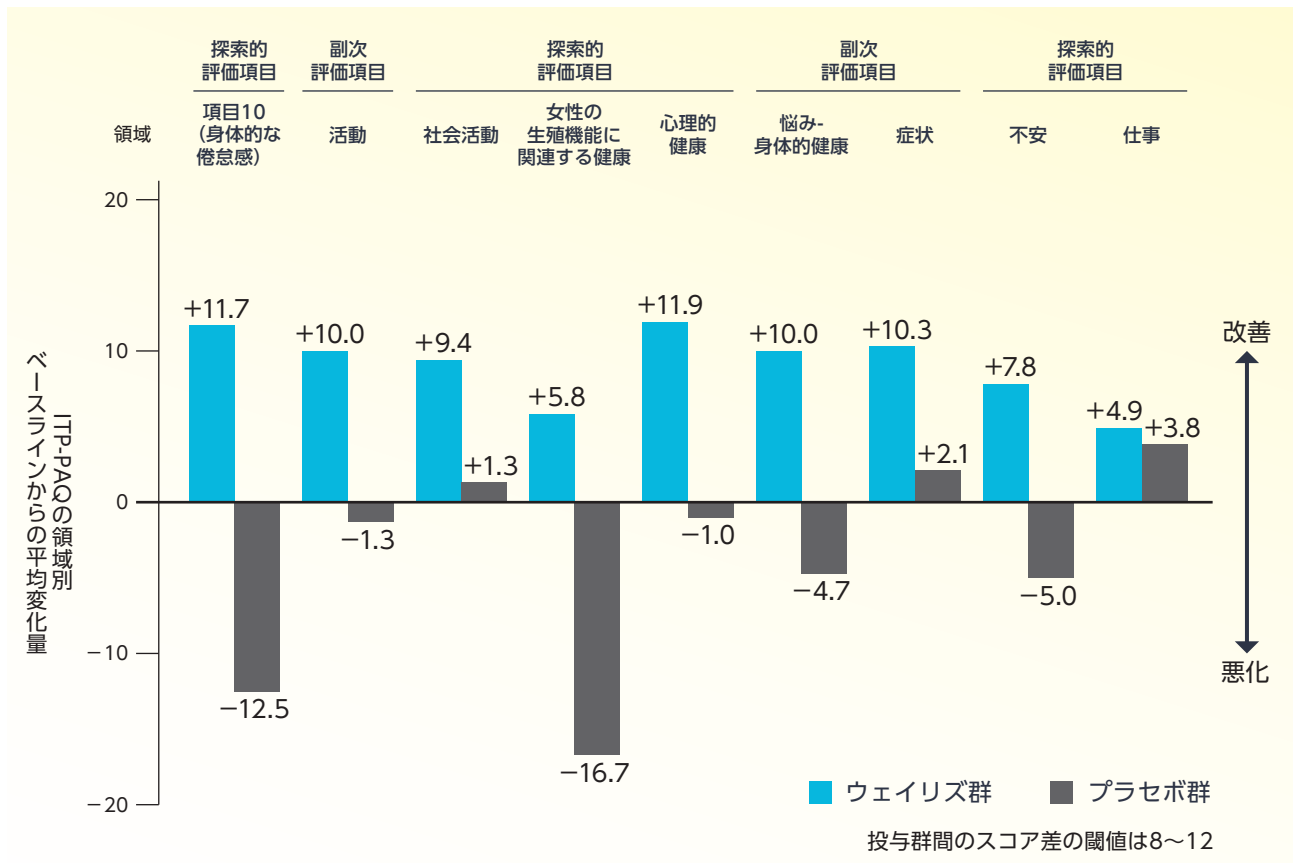
関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

25週目におけるITP-PAQの領域別ベースラインからの変化量(副次/探索的評価項目)

25週目におけるITP-PAQの領域ごとのベースラインからの変化量[ウェイリズ群(標準偏差)対プラセボ群(標準偏差)]は、項目10(身体的な倦怠感)[+11.7(25.0)対-12.5(24.3)]、活動[+9.96(19.94)対-1.25(25.99)]、社会活動[+9.38(15.20)対+1.25(19.50)]、女性の生殖機能に関連する健康[+5.80(20.48)対-16.67(5.89)]、心理的健康[+11.94(20.05)対-1.00(14.49)]、悩み-身体的健康[+9.98(20.14)対-4.72(19.69)]、症状[+10.28(17.28)対+2.08(12.92)]、不安[+7.83(14.45)対-5.00(12.69)]について、プラセボ群に対してウェイリズ群でスコアの改善を示した(投与群間のスコア差の閾値は8~12)。



ITP-PAQ領域スケールスコアの範囲は0~100であり、数値の正の変化が改善を示す。

本試験の一部症例において、国内で承認された効能又は効果や用法及び用量と異なる投与方法で治験薬が投与されたが、本剤承認時には本試験を含む臨床成績が評価されたため、本項に掲載した。

LUNA 2試験

海外第I/II相試験 (PRN1008-010/DFI17124試験) ¹⁰⁻¹²⁾

10) 社内資料:海外第I/II相試験 (PRN1008-010試験)

11) Kuter DJ, et al. N Engl J Med. 2022; 386(15): 1421-1431. [利益相反:本試験はサノフィ社の支援により行われた]

12) Cooper N, et al. Am J Hematol. 2025; 100(3): 439-449. [利益相反:本試験はサノフィ社の支援により行われた]

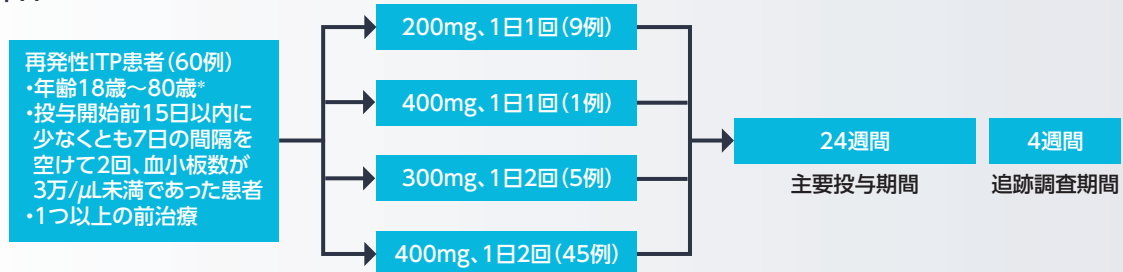
試験概要

目的: 再発性ITP患者を対象としたウェイリズの用量探索、有効性及び安全性の評価

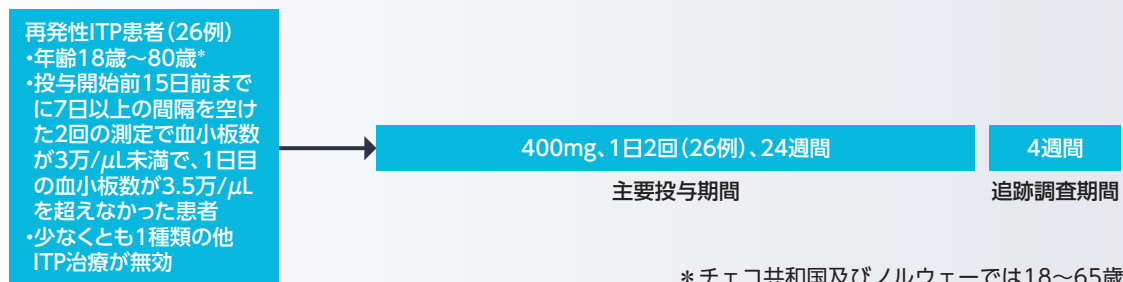
対象: 難治性又は再発のITP患者60例(パートA)、再発又は前治療で効果不十分であったITP患者26例(パートB)

試験デザイン: 海外、第I/II相、多施設共同、アダプティブ(事前の規定に基づいた用量選択が許可)、非盲検、用量探索試験

パートA



パートB



*チェコ共和国及びノルウェーでは18~65歳

評価項目とその定義

評価項目	定義
主要評価項目	
血小板反応を達成した患者の割合 (パートA)	用量レベルごとの、血小板数増加前の直近の4週間において、レスキュー治療未実施で、少なくとも5日間の間隔を空けて2回以上連続して血小板数が5万/ μ L以上かつベースラインから2万/ μ L以上の増加を達成できた患者の割合
持続的な血小板反応を達成した患者の割合 (パートB)	投与開始後10週間以降にレスキュー治療未実施で、24週間の主要投与期間の最後の12週間のうち少なくとも8週間において血小板数5万/ μ L以上を達成できた患者の割合

4. 効能又は効果
持続性及び慢性免疫性血小板減少症
6. 用法及び用量
通常、成人にはリルザブルチニブとして1回400mgを1日2回、経口投与する。

開発の経緯

特徴

製剤情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意/包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

主な選択基準

パートA

- 使用できる/承認された治療選択肢がない男性及び女性の再発/難治性ITP患者
- 投与開始前15日前までに7日以上の間隔を空けた2回の測定で血小板数が3万/ μ L未満

パートB

- 原発性及び二次性ITPが3ヵ月持続している男性及び女性の成人患者
- 静注用ヒト免疫グロブリン/抗Dヒト免疫グロブリン*又は副腎皮質ステロイドに対する反応(血小板数5万/ μ L以上を達成)が持続せず、少なくとも1つの他のITP治療(静注用ヒト免疫グロブリン又は副腎皮質ステロイドを除く)が無効
- 投与開始15日前までに7日以上の間隔を空けた2回の測定で血小板数が3万/ μ L未満
- 1日目の血小板数が3.5万/ μ Lを超えなかった患者

*本邦適応外

主な除外基準

- 妊娠中又は授乳中の女性
- 治験薬開始前3ヵ月以内にリツキシマブ治療又は脾臓摘出を受けた
- 心電図所見[QTcF>450ms(男性)/>470ms(女性)]
- プロトンポンプ阻害薬の継続的な必要性
- レスキュー治療の実施又は4回の1日用量の10%を超えるITP併用薬の増量
- 治験薬開始前2週間以内の副腎皮質ステロイド及び/又はTPO-RA用量の変更(>10%の変動)
- 強力~中等度のCYP3A4誘導剤/阻害剤又は感受性基質の併用
- 抗凝固薬又は血小板凝集阻害薬の計画又は併用
- 薬物又はアルコール乱用
- 固形臓器移植の既往
- ヒト免疫不全ウイルス、B型肝炎又はC型肝炎ウイルスのスクリーニング陽性

解析計画

- ITT集団には、組み入れられた全ての患者が含まれた。有効性はITT集団に基づいて解析した。
- 初期患者数は24例で期待される有効性を40%とし、正規近似法を用いて真の有効性が少なくとも24%(40%の80%信頼区間が24~56%)で試験が達成されると算出した。最高用量(400mg1日2回)の転帰をより適切に評価するため、サンプルサイズは後に60例へ増加され、全てがITT集団及び安全性解析対象集団に含まれた。
- パートAは、患者内用量漸増法を用いて4つの用法・用量[200mg1日1回、400mg1日1回、300mg1日2回(600mg/日)、400mg1日2回(800mg/日)]のいずれかで投与を開始した。主要評価項目で定義した血小板反応又は用量制限毒性がみられなかった場合、ウェイリズ投与28日ごと(1サイクル)に、最大許容量である400mg1日2回まで用量を漸増できることとした。400mg1日2回まで増量した患者はその用法・用量を維持することとした。
- パートBでは、パートAで選択された用法・用量である400mg1日2回について、新たなコホートで安全性及び有効性が評価された。
- パートA及びBの有効性評価項目は、24週間の主要投与期間に記述統計を用いて評価した。ITT集団の数値は、カテゴリ変数の正確なClopper-Pearson法による95%CIとともに要約した。血小板反応を示した週数は、t分布を用いて平均の95%CIとともに要約した。
- パートAでは、血小板反応を達成した患者の割合について、慢性ITP、4種類以上の前治療歴、ウェイリズ単剤療法、他のITP治療との併用療法などについてサブグループ解析を行った。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

パートA

		全ウェイリズ群 (60例)	ウェイリズ群、開始用量400mg、1日2回 (45例)
年齢	中央値(範囲)	49.5歳(19, 74)	49.0歳(19, 74)
性別、例数 (%)	男性	26(43.3)	18(40.0)
	女性	34(56.7)	27(60.0)
ベースラインの血小板数(万/ μ L)	中央値(範囲)	1.475(0.18, 3.33)	1.533(0.18, 3.33)
ITP罹患期間*	中央値(範囲)	6.29年(0.4, 52.5)	6.14年(0.4, 52.5)
ITP前治療数†	中央値(範囲)	4.0(1, 17)	4.0(1, 17)
脾臓摘出術の既往、例数 (%)		15(25.0)	11(24.4)
主なITP前治療歴、例数 (%)	副腎皮質ステロイド‡	55(91.7)	42(93.3)
	TPO-RA‡	35(58.3)	24(53.3)
	静注用ヒト免疫グロブリン	26(43.3)	21(46.7)
	リツキシマブ	24(40.0)	22(48.9)
	ホスタマチニブ	8(13.3)	7(15.6)

パートB

		ウェイリズ群 (26例)	
年齢	中央値(範囲)	56.5歳(20, 75)	
性別、例数 (%)	男性	10(38.5)	
	女性	16(61.5)	
ベースラインの血小板数(万/ μ L)	中央値(範囲)	1.317(0.17, 2.37)	
ITP罹患期間*	中央値(範囲)	10.26年(0.7, 48.2)	
ITP前治療数†	中央値(範囲)	6.00(3.0, 19.0)	
脾臓摘出術の既往、例数 (%)	あり	12(46.2)	
	なし	14(53.8)	
主なITP前治療歴、例数 (%)		受けてきた前治療	前治療の奏効‡
	副腎皮質ステロイド	26(100)	22/26(84.6)
	TPO-RA	22(84.6)	13/22(59.1)
	免疫抑制剤§	21(80.8)	報告なし
	静注用ヒト免疫グロブリン	21(80.8)	17/21(81.0)
	リツキシマブ	13(50.0)	2/13(15.4)
	ホスタマチニブ	4(15.4)	報告なし
ITP併用薬、例数 (%) ¶	TPO-RA	11(42.3)	
	副腎皮質ステロイド	3(11.5)	
	副腎皮質ステロイド+TPO-RA	3(11.5)	

*ITPの罹患期間は、初回診断日とウェイリズ初回投与日との差

†ITP治療は、標準化された投与コードを用いて特定された。脾臓摘出術は、ITP療法の1つとされた。

‡TPO-RAには、エルトロンボパグ及びロミプロスチムが含まれた。

§シクロホスファミドを含む。

||事前奏効の定義は、患者の電子症例報告書に従い血小板数が5万/ μ L以上に到達したことがあることとした。

¶副腎皮質ステロイド及び/又はTPO-RAの併用は、治験開始前2週間以内の用量変更が10%以下の場合に認められた。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意/包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

有効性

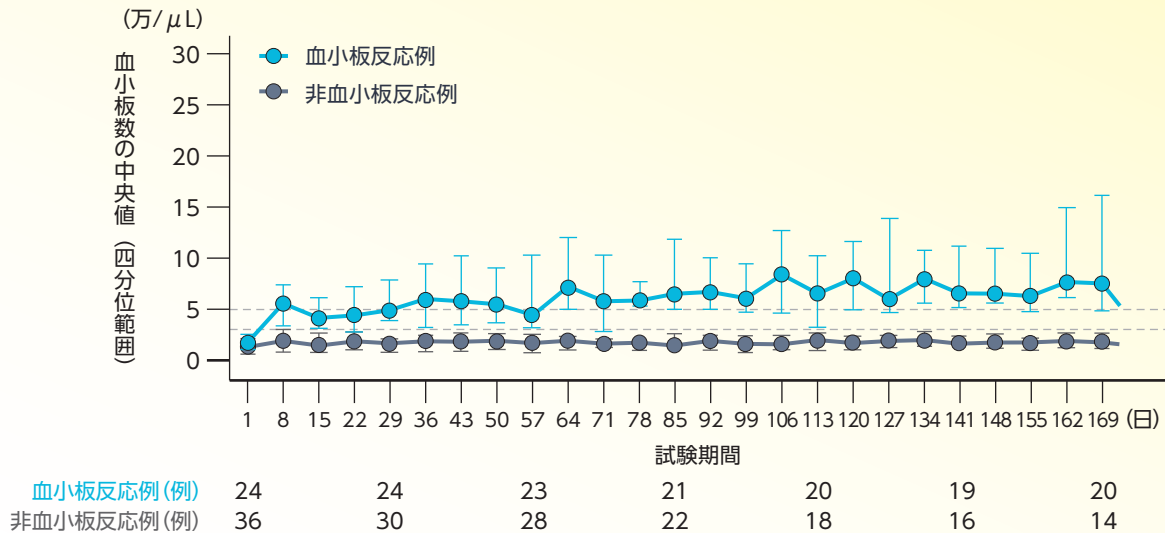
血小板反応を達成した患者の割合(パートA)(主要評価項目)

パートAにおける主要評価項目の血小板反応は、全ウェイリス群で24例(40.0%、95%CI:27.56, 53.46、Clopper-Pearson法)が達成した。

ウェイリスを400mg1日2回で投与開始した群では、45例中18例(40.0%、95%CI:25.70, 55.67、Clopper-Pearson法)が血小板反応を達成した。

全ウェイリス群における血小板反応例(24例)は、以下のとおりであった。

■ 血小板数の推移(パートA)

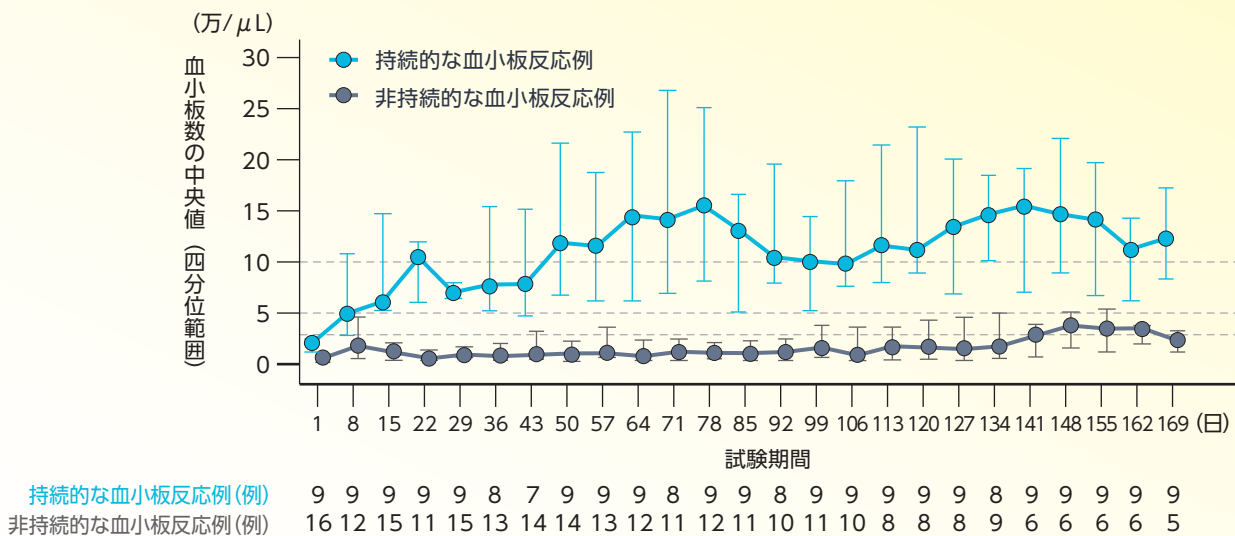


持続的な血小板反応を達成した患者の割合(パートB)(主要評価項目)

パートBにおける主要評価項目の持続的な血小板反応を達成した患者の割合は、34.6%(9例、95%CI:17.21, 55.67、Clopper-Pearson法)であった。

パートBの主要評価項目を達成した9例(34.6%)は、以下のとおりであった。

■ 血小板数の推移(パートB)

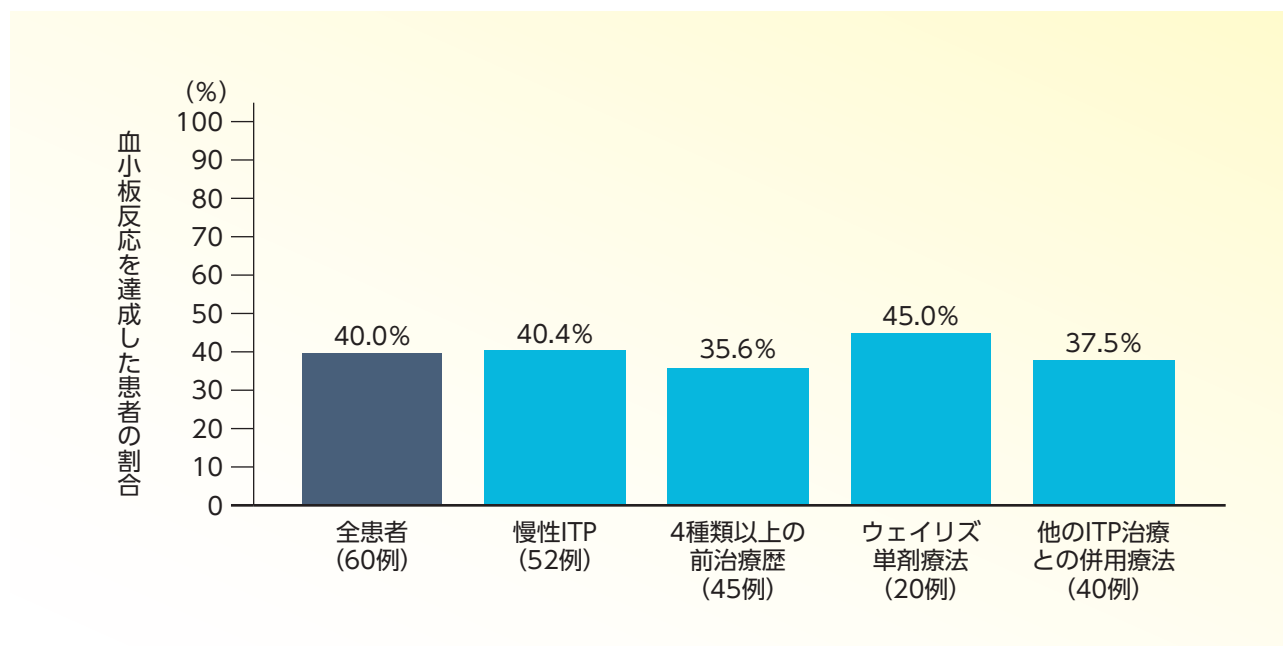


血小板反応例: レスキュー治療未実施で、少なくとも5日間の間隔を空けて2回以上連続して血小板数が5万/μL以上かつベースラインから2万/μL以上の増加

持続的な血小板反応例: 投与開始後10週間以降にレスキュー治療未実施で、24週間の主要投与期間の最後の12週間のうち少なくとも8週間において血小板数5万/μL以上を達成できた患者

血小板反応を達成した患者の割合 (パートA) (主要評価項目・サブグループ解析)

パートAにおける血小板反応について、サブグループでの結果は、以下のとおりであった。



データカットオフ日:パートA2021年5月4日、パートB2023年1月31日

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意/包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

安全性

曝露状況

パートAにおける全ウェイリス群(60例)の曝露期間の中央値は167.5日(範囲:4, 293)で、累積曝露は21.2人年であった。パートBにおけるウェイリス群(26例)の曝露期間の中央値は167.0日(範囲:7, 169)で、累積曝露は9.6人年であった。

安全性の概要

パートA期間中の全有害事象は48例(80.0%)に、パートB期間中の全有害事象は22例(84.6%)に認められた。

■ 安全性の概要(パートA)

例数(%)	全ウェイリス群(60例)
全有害事象	48(80.0)
Grade 3以上の有害事象	8(13.3)
重篤な有害事象	8(13.3)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象	0
死亡に至った有害事象	1(1.7)
投与中止に至った有害事象	7(11.7)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	31(51.7)

■ 安全性の概要(パートB)

例数(%)	ウェイリス群(26例)
全有害事象	22(84.6)
Grade 3以上の有害事象	4(15.4)
重篤な有害事象	3(11.5)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象	0
死亡に至った有害事象	0
投与中止に至った有害事象	2(7.7)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	16(61.5)

重篤な有害事象

重篤な有害事象は、パートA期間中の8例(13.3%)に認められ、その内訳はEvans症候群、免疫性血小板減少症、血小板減少症、虹彩毛様体炎、胃腸出血、直腸出血、挫傷及び外傷性血腫各1例(1.7%)であった。パートB期間中では3例(11.5%)に認められ、その内訳は血小板減少症、皮下組織膿瘍及び同時に発生した処置後出血と失神各1例(3.8%)であった。

投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は、パートA期間中の7例(11.7%)10件に認められ、その内訳はEvans症候群、血小板減少症、腹痛、便意切迫、下痢、鼓腸、排便回数増加、胃腸出血、直腸出血及び疲労が各1件(1.7%)であった。パートB期間中では2例(7.7%)3件に認められ、その内訳は皮下組織膿瘍、胃炎及び胃食道逆流性疾患が各1件(3.8%)であった。

死亡に至った有害事象

パートA期間中の死亡に至った有害事象は、Evans症候群1例(1.7%)が認められたが、ウェイリスとの因果関係は否定された。パートB期間中の死亡に至った有害事象は認められなかった。

パートA:有害事象名はMedDRA ver. 24.0を用いて読み替えた。
 パートB:有害事象名はMedDRA ver. 25.1を用いて読み替えた。
 データカットオフ日:パートA2021年5月4日、パートB2023年1月31日

Grade別5%以上の有害事象 (パートA:60例)

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)、例数(%)	有害事象		治療関連有害事象*	
	全Grade	Grade 3,4	全Grade	Grade 3,4
全有害事象	48(80.0)	8(13.3)	31(51.7)	0
下痢	22(36.7)	0	19(31.7)	0
悪心	21(35.0)	0	18(30.0)	0
疲労	12(20.0)	0	6(10.0)	0
挫傷	11(18.3)	1(1.7)	1(1.7)	0
背部痛	8(13.3)	0	1(1.7)	0
頭痛	7(11.7)	0	2(3.3)	0
腹部膨満	6(10.0)	0	4(6.7)	0
関節痛	5(8.3)	0	0	0
結膜出血	5(8.3)	0	0	0
貧血	4(6.7)	2(3.3)	0	0
消化不良	4(6.7)	0	1(1.7)	0
点状出血	4(6.7)	0	0	0
嘔吐	4(6.7)	0	3(5.0)	0
腹痛	3(5.0)	0	2(3.3)	0
上腹部痛	3(5.0)	0	2(3.3)	0
節足動物咬傷	3(5.0)	0	0	0
歯肉出血	3(5.0)	0	0	0
上咽頭炎	3(5.0)	0	0	0
末梢腫脹	3(5.0)	0	0	0
発疹	3(5.0)	0	1(1.7)	0
上気道感染	3(5.0)	0	0	0

Grade別5%以上の有害事象 (パートB:26例)

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)、例数(%)	有害事象		治療関連有害事象*	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3
全有害事象	22(84.6)	4(15.4)	16(61.5)	1(3.8)
下痢	12(46.2)	0	9(34.6)	0
頭痛	9(34.6)	0	6(23.1)	0
悪心	6(23.1)	0	4(15.4)	0
上腹部痛	5(19.2)	0	1(3.8)	0
消化不良	5(19.2)	0	2(7.7)	0
胃食道逆流性疾患	4(15.4)	0	2(7.7)	0
疲労	3(11.5)	0	0	0
腹部不快感	2(7.7)	0	1(3.8)	0
貧血	2(7.7)	1(3.8)	0	0
出血イベント				
挫傷	5(19.2)	0	0	0
鼻出血	2(7.7)	0	0	0
感染症および寄生虫症				
COVID-19	5(19.2)	0	0	0
上気道感染	4(15.4)	0	0	0

*有害事象はウェイリズの初回投与後に報告され、有害事象と治療との関連性は治験責任医師が判定した。

パートA:有害事象名はMedDRA ver. 24.0を用いて読み替えた。
 パートB:有害事象名はMedDRA ver. 25.1を用いて読み替えた。
 データカットオフ日:パートA2021年5月4日、パートB2023年1月31日

開発の
経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意/包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

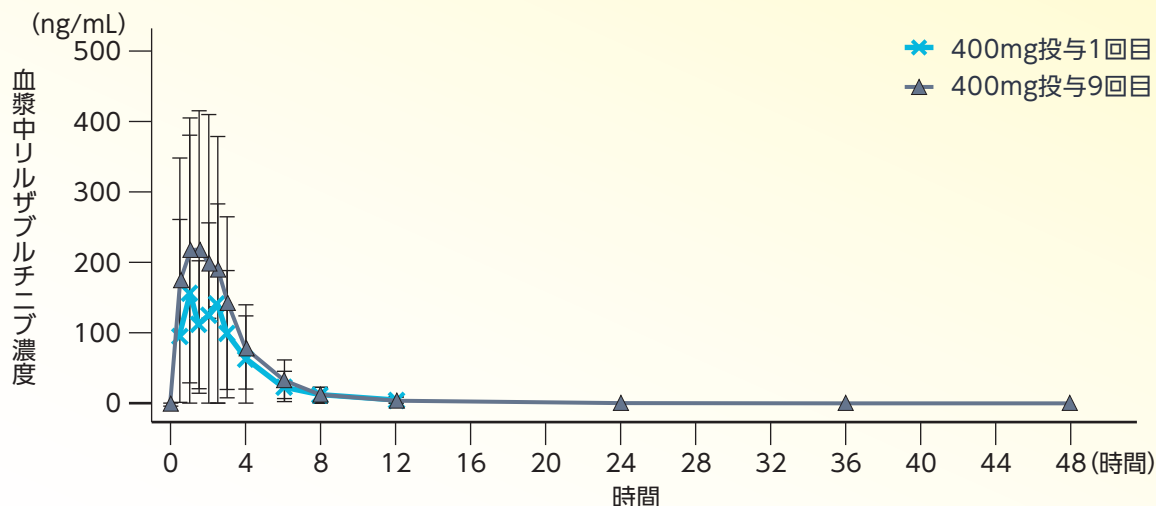
薬物動態

血中濃度

健常人の血中濃度^{13,14)}

日本人健常人に本剤400mgを1日2回反復経口投与したときのリルザブルチニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

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



■ 日本人健常人に本剤を反復投与したときのリルザブルチニブの薬物動態パラメータ

投与回数	例数	C _{max} , ng/mL	AUC _{last} , ng·h/mL	T _{max} [*] , 時間	t _{1/2} [†] , 時間
1回目	11	229(213)	545(513)	2.0(1, 4)	—
9回目	11	320(224)	849(612)	1.5(0.5, 3)	8.4(1.5)

平均値(標準偏差)、*中央値(最小値, 最大値)、†8例

C_{max}:最高血中濃度、AUC_{last}:投与から測定可能な最後の時点までの血中濃度-時間曲線下面積、

T_{max}:最高血中濃度到達時間、t_{1/2}:半減期

ITP患者の血中濃度(外国人データ含む)^{7,15)}

国際共同第Ⅲ相試験(PRN1008-018/EFC17093試験)でITP患者に本剤400mgを1日2回反復経口投与したときの、リルザブルチニブの血漿中濃度は以下のとおりであった。

■ ITP患者に本剤を反復投与したときのリルザブルチニブの薬物動態パラメータ

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

平均値(標準偏差)、‡投与後2時間

4. 効能又は効果

持続性及び慢性免疫性血小板減少症

6. 用法及び用量

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

吸収

絶対的バイオアベイラビリティ(外国人データ)¹⁶⁾

健常人(8例)に本剤400mgを投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは4.73%であった。

食事の影響(外国人データ)¹⁷⁾

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

分布(外国人データ)^{16,18)}

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

代謝¹⁹⁾

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

排泄(外国人データ)¹⁶⁾

健常人(10例)にリルザブルチニブの¹⁴C-標識体300mgを単回経口投与したところ、放射能は主に糞便中(約86%)に排泄され、尿中(約5%)及び胆汁中(約6%)には少量排泄された。リルザブルチニブの約0.03%は尿中に未変化体で排出された。糞便中に代謝物が多いことから、ヒトにおけるリルザブルチニブの主要な排泄メカニズムは肝代謝であることが示された。

開発
経緯

特徴

製
品
情
報臨
床
成
績薬
物
動
態薬
効
薬
理安全
性
薬
理
試
験
及
び
毒
性
試
験有
効
成
分
に
関
す
る
理
化
学
的
知
見製
剤
学
的
事
項取
扱
い
上
の
注
意
／
包
装関
連
情
報主
要
文
献製
造
販
売
者
の
氏
名
又
は
名
及
び
住
所

特定の背景を有する患者

腎機能障害患者における薬物動態²⁰⁻²²⁾

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

肝機能障害患者における薬物動態(外国人データ)²³⁾

肝機能が正常な健常人並びに軽度(Child-Pugh分類A)又は中等度(Child-Pugh分類B)の肝機能障害患者(各7~8例)にリルザブルチニブ400mgを単回経口投与したとき、肝機能が正常な健常人と比較して、軽度の肝機能障害患者ではリルザブルチニブの曝露量が約1.5倍に増加し、中等度の肝機能障害患者ではリルザブルチニブの曝露量が約4.5倍に増加した。

参考:年齢の影響

年齢の薬物動態への影響^{21,24)}

健常人及び年齢の中央値(範囲)が47歳(12~80歳)のITP患者のデータを用いた母集団薬物動態解析では、ほとんどの患者が65歳未満(65歳以上は16%、75歳以上は3.4%)であり、年齢はリルザブルチニブの薬物動態に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量ではなかった。

6. 用法及び用量

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

薬物相互作用

リトナビル(外国人データ)^{25,26)}

健常人(39例)にリルザブルチニブ400mgを強いCYP3A阻害剤であるリトナビルと併用投与したとき、リルザブルチニブ単独投与に対するリトナビル併用投与時のリルザブルチニブの C_{max} は約5倍、AUCは約8倍であった。

リファンピシン(外国人データ)²⁷⁾

健常人(16例)にリルザブルチニブ400mgを強いCYP3A誘導剤であるリファンピシンと併用投与したとき、リルザブルチニブ単独投与に対するリファンピシン併用投与時のリルザブルチニブの C_{max} 及びAUCはいずれも約0.2倍であった。

制酸剤(外国人データ)^{28,29)}

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

ミダゾラム³⁰⁾

健常人(14例)にリルザブルチニブ400mgをCYP3Aの基質であるミダゾラムと併用投与したとき、ミダゾラム単独投与に対するリルザブルチニブ併用投与時のミダゾラムの曝露量が1.7倍であった。リルザブルチニブ投与の2時間後にミダゾラムを投与した場合、ミダゾラムの曝露量は約2.2倍であった。

トランスポーター阻害作用³¹⁾

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

QT間隔に対する影響(外国人データ)³²⁾

健常人(39例)を対象に、プラセボ、リルザブルチニブ400mg、又はリトナビル(100mgを1日2回)併用投与下でリルザブルチニブ400mgを単回投与した後、モキシフロキサシン400mgを単回投与したときのQTcF間隔を測定した。リルザブルチニブ単独及びリルザブルチニブとリトナビル併用投与時におけるプラセボで補正したQTcFのベースラインからの変化量($\Delta\Delta QTcF$)の平均値は、それぞれ最大で-7.3及び-10.2msであった。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意/包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

作用機序^{5,8,33-47)}

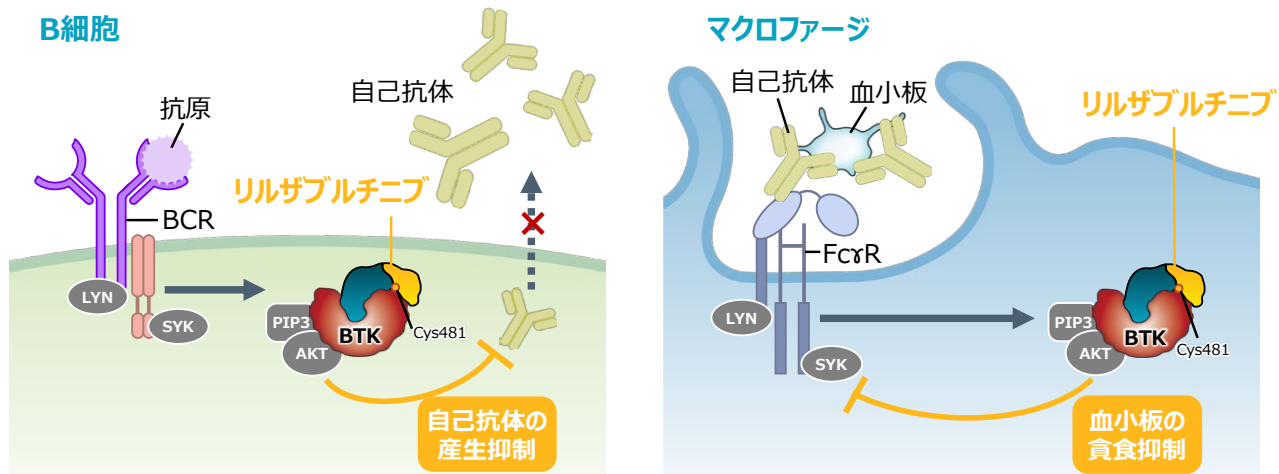
BTKは、骨髄由来の造血幹細胞及びその他の造血系細胞(T細胞、ナチュラルキラー細胞及び形質細胞を除く)を含むB細胞系細胞で発現している^{34,35)}。BTKがB細胞受容体(以下、BCR)を介したB細胞の分化及び発達、抗体産生、並びにFcγ受容体を介したシグナル伝達経路における役割を持つこと、また、重要な自然炎症機構であるNLR family pyrin domain-containing protein 3(NLRP3)インフラマソームをBTKが直接制御することから、BTKは免疫介在性疾患における重要な治療標的である³⁶⁻³⁸⁾。

治療を必要とするITP患者では寛解期又は健康人と比較して、NLRP3インフラマソーム、Apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain(ASC)及び血漿IL-18レベルの有意に高い発現^{39,40)}、カスパーゼ-1活性の亢進³⁹⁾、並びに内皮細胞の活性化及び好中球細胞外トラップ形成の増加がみられる⁴¹⁾。ITP関連の炎症状態の亢進は、血小板数とは無関係に内因性の凝固性亢進及び健康関連QoL効果(例:倦怠感)の増加に寄与する可能性がある^{5,41,42)}。また、BTKはNLRP3インフラマソームの直接的な調節因子である^{38,43)}。

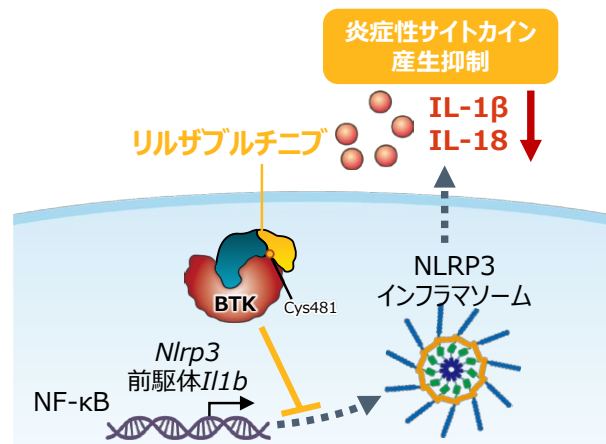
リルザブルチニブは選択的かつ可逆的な共有結合によりBTK活性を阻害し、B細胞の分化や増殖の阻害、抗体産生の減少、Fcγ受容体を介した貪食の抑制あるいは自然免疫や炎症経路の調節など、多面的な免疫調節*を介してITPに対する治療効果をもたらす可能性がある^{8,44-47)}。

BCR:B cell receptor/B細胞受容体

■ リルザブルチニブの作用機序^{8,38)}



血小板/自然免疫系の細胞



AKT : セリン-スレオニンキナーゼ1、BCR : B細胞受容体、BTK : プルトン型チロシンキナーゼ、FcγR : 結晶性フラグメントγ受容体、IL : インターロイキン、LYN : LCK/YES関連新規タンパク質チロシンキナーゼ、NF-κB : 核因子κB、NLRP3 : NOD様受容体ファミリーピリンドメイン含有タンパク質3、PIP3 : ホスファチジルイノシトール-3,4,5-三リン酸キナーゼ、SYK : 脾臓チロシンキナーゼ

リルザブルチニブは可逆的な共有結合型BTK阻害により、BCRシグナル伝達及びFc受容体経路を阻害する低分子薬である。サノフィ社のTAILORED COVALENCY技術[†]を応用して開発された本剤は、非共有結合領域及び共有結合領域を介してBTKと結合する特性を有し、選択性及びオフターゲット活性の低減に寄与すると考えられる^{6,44,45}。リルザブルチニブの共有結合は可逆的であり、不可逆的な共有結合に起因して免疫学的反応を惹起するおそれのある永続的なペプチド付加体の形成を回避する設計となっている⁴⁸。この可逆的な共有結合の特性が、BTK阻害活性の持続性に影響を与える可能性が示唆されている^{6,49}。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項

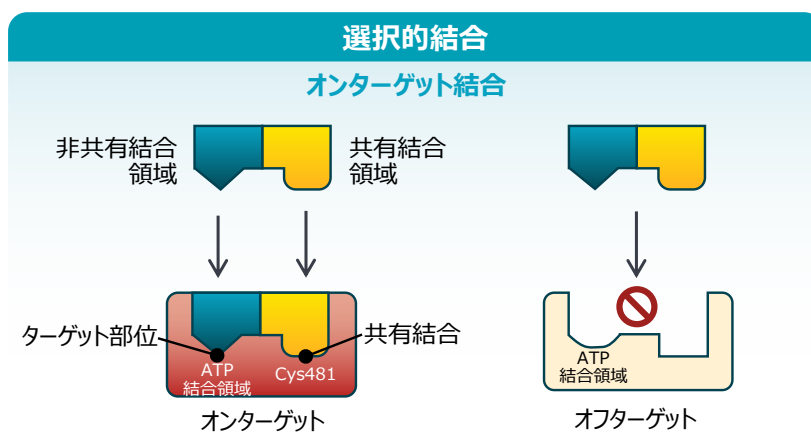
取扱上の注意/包装

関連情報

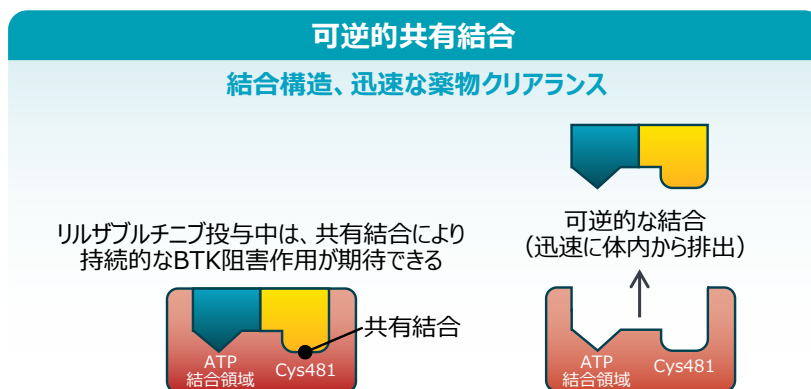
主要文献

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

■ リルザブルチニブの可逆的共有結合型BTK阻害機序⁴⁶



リルザブルチニブの共有結合領域と非共有結合領域により選択性が高まり標的BTKとの確実なオンターゲット結合が期待される。



可逆的な結合により、投与中止後は迅速に体内から排出され、BTKの不可逆的な阻害やB細胞の枯渇を引き起こさないことが期待される。

BCR: B細胞受容体、BTK: プルトン型チロシンキナーゼ、Fc: 結晶性フラグメント

* リルザブルチニブは、B細胞活性化の阻害、自己抗体産生の減少、脾臓および肝臓におけるFcγR媒介性貪食の抑制、そして迅速かつ持続的な抗炎症効果の誘導を含む、多面的な免疫調節作用を有します (Kuter DJ, Ghanima W. Immunotherapy. 2025; 17(11): 767-782. [利益相反: 本試験はサノフィ社の支援により行われた])。

† TAILORED COVALENCY技術は、非共有結合と可逆的共有結合を組み合わせることにより、選択性と持続性の両立を目的とした創薬基盤技術です。

非臨床試験

リルザブルチニブの*in vitro*作用

リルザブルチニブのプロテインキナーゼ阻害作用⁵⁰⁾

リルザブルチニブの生化学的特性評価を、主作用標的であるBTKに対する効力及びその他のオフターゲットキナーゼについて焦点を当てて実施した。251種類のプロテインキナーゼの酵素活性に対するリルザブルチニブの1 $\mu\text{mol/L}$ の濃度での阻害効力を測定した結果、21種類のキナーゼに50%以上の阻害が認められた。

キナーゼに対するIC₅₀が数百ナノモルの範囲である場合は、細胞系で引き起こされる活性の変化により、細胞で明らかな機能的変化が生じることはないと考えられた。また、これらのキナーゼは、共有結合に利用されるシステインを有していないため、軽微な阻害作用がみられたとしても、その作用が長時間持続することはないと考えられた。

■ BTK及び他の交差反応性キナーゼに対するリルザブルチニブの効力

キナーゼ	IC ₅₀ ±標準偏差, nmol/L*	キナーゼ	IC ₅₀ ±標準偏差, nmol/L*
TEC	0.8±0.1 (n=3)	RIPK2	310 [†] (n=2)
BMX	1.0±0.1 (n=3)	RET	390 [†] (n=2)
TXK	1.2±0.3 (n=3)	ITK	440±100 (n=3)
BTK	1.3±0.5 (n=3)	FYN	520 [†] (n=2)
BLK	6.3±0.7 (n=3)	EGFR	520±200 (n=3)
ERB-B4	11±7 (n=3)	FLT-3	610 [†] (n=2)
YES	180 [†] (n=2)	SRC	710 [†] (n=2)
LCK	190 [†] (n=2)	LYN	880 [†] (n=2)
FGR	200 [†] (n=2)	FGFR2	1,400 [†] (n=2)
CSK	220 [†] (n=2)	FLT-4	1,500 [†] (n=2)
BRK	230 [†] (n=2)		

*nは独立した解析の回数、† 平均値

IC₅₀:50%阻害濃度、TEC:肝細胞癌に発現するチロシンキナーゼ、BMX:染色体X上の骨髄チロシンキナーゼ、TXK:T細胞X染色体キナーゼ、BTK:ブルトン型チロシンキナーゼ、BLK:B細胞リンパ球キナーゼ、ERB-B4:赤芽球性白血病ウイルスがん遺伝子ホモログB4、YES:ヤマグチ肉腫ウイルスがん遺伝子、LCK:リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ、FGR:FGRがん原遺伝子 Srcファミリーチロシンキナーゼ、CSK:C末端Srcキナーゼ、BRK:乳房腫瘍キナーゼ、RIPK2:受容体相互作用タンパク質キナーゼ2、RET:受容体型チロシンキナーゼ、ITK:インターロイキン-2誘導性T細胞キナーゼ、FYN:線維芽細胞YES関連新規キナーゼ、EGFR:上皮成長因子受容体、FLT-3/4:FMS様チロシンキナーゼ3/4、SRC:肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ、LYN:LCK/YES関連新規タンパク質チロシンキナーゼ、FGFR2:線維芽細胞増殖因子受容体2

方法:各酵素、1 $\mu\text{mol/L}$ の特異的なカルボキシフルオレセインペプチド基質、各酵素に最適な所定の濃度のATP、種々の補因子及び最高濃度5 $\mu\text{mol/L}$ の各濃度リルザブルチニブを酵素に応じて25℃で2~17時間インキュベートし、キャピラリー電気泳動でIC₅₀を算出した。

リルザブルチニブの阻害作用機序⁴⁸⁾

リルザブルチニブのATP競合的な阻害作用

ATP濃度漸増下でBTKに対するリルザブルチニブの効力を測定した。16 $\mu\text{mol/L}$ ATPでのリルザブルチニブのIC₅₀は1.3±0.5nmol/Lであり、ATP濃度を160及び800 $\mu\text{mol/L}$ に増加させると、リルザブルチニブのIC₅₀はそれぞれ3.1±0.7及び9.8±0.7nmol/Lに増加した。これらのことから、リルザブルチニブのBTKへの結合は、ATP競合的阻害であることが示された。

リルザブルチニブのBTKへの結合の持続時間

リルザブルチニブのBTKへの結合は、ATP結合部位近傍のシステイン残基との共有結合であり、BTK選択性が増加するだけでなく、滞留時間や結合持続時間の延長が考えられる。リルザブルチニブのBTKへの結合の持続時間(占有持続時間)、解離速度及び結合速度を蛍光標識競合結合アッセイで測定し、リルザブルチニブの結合持続性を不可逆的BTK阻害剤(PRN35)と比較した。

リルザブルチニブの結合速度の平均値は $5.1 \pm 2.1 \times 10^4 / M \cdot s$ (n=3)と速く、解離速度の平均値は $1.2 \times 10^{-6} / s$ (n=2)と遅く、その消失半減期は170時間(n=2)であった。BTK占有率は、最初の標的への結合から1時間後に95±1%、6時間後に91±1%、24時間後に85±2%(いずれの時点もn=4)と僅かにしか低下しなかった。不可逆的BTK阻害剤のPRN35では、BTK占有率が、最初の標的への結合から1時間後に98±1%、6時間後に97±2%、24時間後に98±3%(いずれの時点もn=4)と一定であった(下表)。したがってリルザブルチニブは可逆的BTK阻害剤であり、結合持続時間が長く、結合から24時間後でも標的占有率が高いことが示された。

その他のキナーゼ標的に対する結合特性

BTK以外のキナーゼにおけるリルザブルチニブの滞留時間を検討するため、リルザブルチニブの生化学的占有率の経時変化を検討した。その結果、BLKの占有率は1時間後には大幅に減少し、24時間後にはほとんど認められなかった。その他の3つのキナーゼ(BMX、TEC及びTXK)では持続的な占有が認められたが、BTKより短い結果であった(下表)。

■ BTK及び他の交差反応キナーゼに対するリルザブルチニブの占有持続性⁵¹⁾

キナーゼ	化合物	1時間での占有率*(%)	6時間での占有率*(%)	24時間での占有率*(%)
BTK	PRN35†	98±1	97±2	98±3
BTK	リルザブルチニブ	95±1	91±1	85±2
BLK	リルザブルチニブ	49±5	12±6	6±8
BMX	リルザブルチニブ	88±2	70±1	36±1
TEC	リルザブルチニブ	87±2	73±3	59±16
TXK	リルザブルチニブ	85±1	73±3	58±5

*平均値±標準偏差、n=4、†不可逆的BTK阻害剤(イブルチニブ)

BTK: プルトン型チロシンキナーゼ、BLK: B細胞リンパ球キナーゼ、BMX: 染色体X上の骨髄チロシンキナーゼ、TEC: 肝細胞癌に発現するチロシンキナーゼ、TXK: T細胞X染色体キナーゼ

方法: 酵素(BTK、BLK、BMX、TEC又はTXK)とリルザブルチニブ又はPRN35との結合は、BTKの高親和性プローブ(Tracer178)を用いて蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)で検出した。酵素とリルザブルチニブ又はPRN35を予め30分間インキュベートし、酵素を標識するユウロピウム標識抗6XHis抗体及びTracer178を反応させた。酵素に対するTracer178の結合を、FRETで検出し、1、6及び24時間後の占有率を算出した。

リルザブルチニブのBTKへの共有結合の可逆性

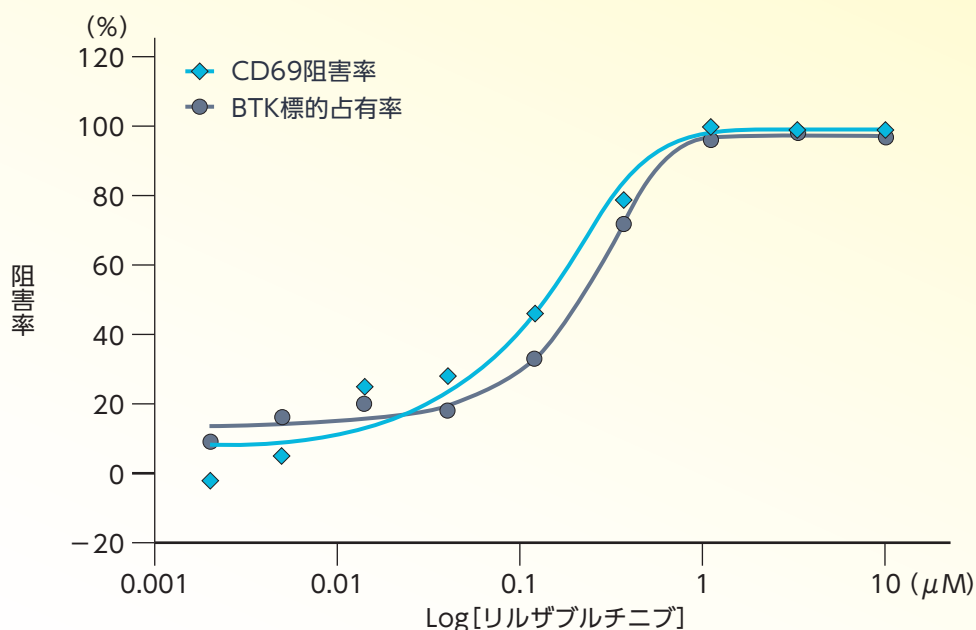
リルザブルチニブの作用機序の特徴は、システインを介した共有結合の可逆性にある。細胞内での正常なプロセッシングでBTKが変性又は分解すると、この結合は可逆的となり、特異性薬物相互作用のような免疫学的反応を引き起こす可能性のある永続的なペプチド付加体の形成が避けられる。

BTKのトリプシン消化後の回収率は、陽性対照のPRN35は0%(n=2)であり、リルザブルチニブは137%(平均値、n=2)であった。これらのことから、リルザブルチニブのBTKへの共有結合は、標的変性後に可逆的であることが示された。

BCRによるヒトB細胞活性化に対するリルザブルチニブの阻害作用⁵²⁾

ヒト全血にリルザブルチニブを添加し、抗免疫グロブリンM (IgM) 抗体でBCRを刺激することにより、BTK活性の阻害による機能的変化を評価した。CD20⁺B細胞でのCD69発現に対する阻害作用のIC₅₀をフローサイトメトリーで測定した結果、リルザブルチニブのIC₅₀は123±38nmol/L (n=8)であった。ヒト全血より単離した末梢血単核細胞におけるリルザブルチニブのBTK標的占有のIC₅₀は233±75nmol/L (n=4)であった。B細胞活性化に対するリルザブルチニブの阻害作用は、BTK標的占有に対する効力と同程度であった。

■ 代表的なドナーにおけるヒト全血CD69発現及びBTK占有の阻害に対する濃度応答曲線



ヒトB細胞増殖に対するリルザブルチニブの阻害作用⁵³⁾

ヒト末梢血単核細胞より単離したB細胞における抗IgM誘発増殖能に対するリルザブルチニブの阻害作用を評価した。B細胞にリルザブルチニブを処理した後、抗IgM抗体で刺激し48時間後の細胞生存率をCellTiter-Glo[®]キットで測定した。BCR刺激B細胞増殖に対するリルザブルチニブのIC₅₀は5.0±2.4nmol/L (n=3)であった。

免疫グロブリンG (IgG) 抗体介在性ヒト単球活性化に対するリルザブルチニブの阻害作用⁵⁴⁾

免疫グロブリンG (IgG) とFcγ受容体の架橋を介した単球及びマクロファージの活性化は、BTK依存性の機能である。したがって、単球におけるIgGを介したFcγ受容体活性化に対するリルザブルチニブの阻害能を評価した。ヒト末梢血単核細胞より濃縮したヒト単球とリルザブルチニブを予めインキュベートし、その後IgG抗体を結合させたプレートに移した。IgG抗体による活性化で産生されるTNFαを、酵素結合免疫吸着測定法で分析した。TNFα産生に対するリルザブルチニブのIC₅₀は55.7±45.0nmol/L (n=6)であった。

健常人ボランティア及びITP患者の血小板での血小板凝集に対するリルザブルチニブの作用⁵⁾

血小板はBTKを発現しているが、BTKシグナル伝達経路を迂回する代替的シグナル伝達経路が存在し、正常な血小板機能を保持する。健常人及びITP患者両方の血小板を用いた*in vitro*血小板凝集を、血小板アゴニストの標準パネルを用いて実施し、血小板機能に対するリルザブルチニブの作用を評価した。

健常人及びITP患者のいずれの血小板でも、リルザブルチニブによる血小板凝集に対する作用は認められなかった。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項

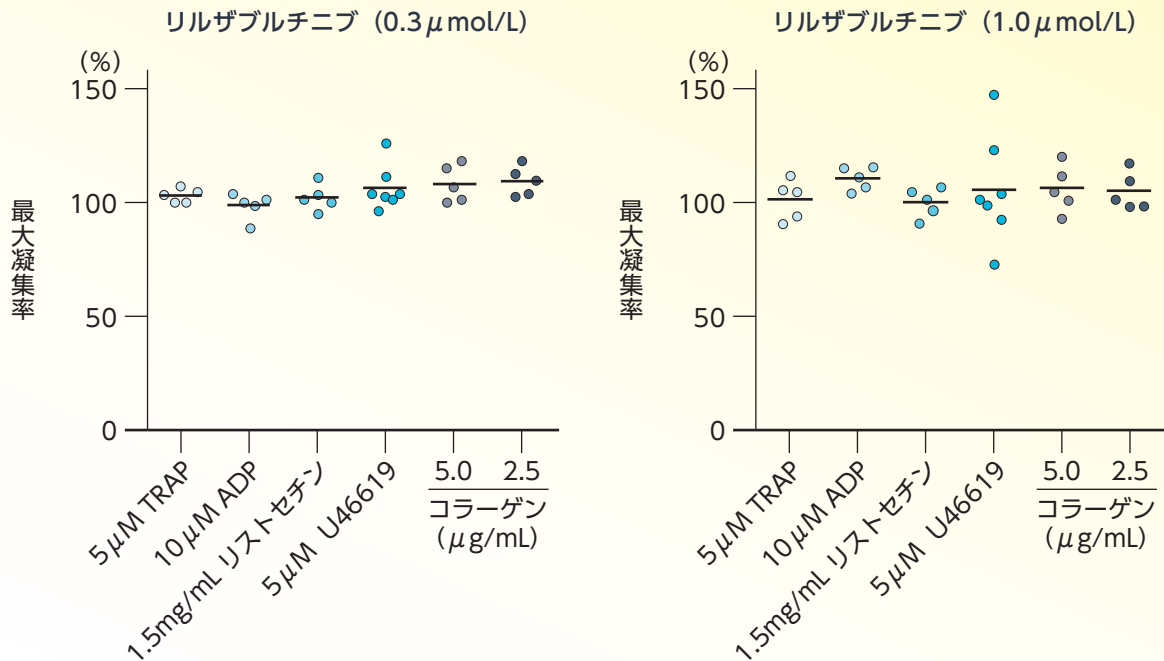
取扱い上の注意/包装

関連情報

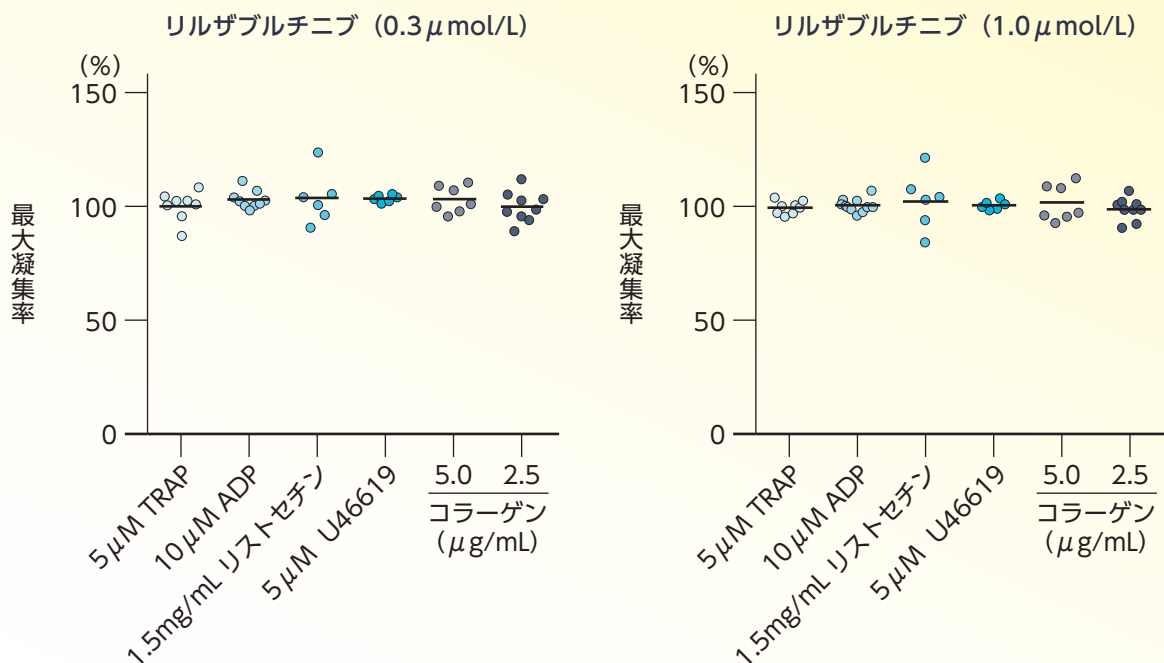
主要文献

製造販売者の氏名又は名称及び住所

■ 健常人の血小板でのアゴニストによる血小板凝集に対するリルザブルチニブの影響 (*in vitro*)



■ ITP患者の血小板でのアゴニストによる血小板凝集に対するリルザブルチニブの影響 (*in vitro*)



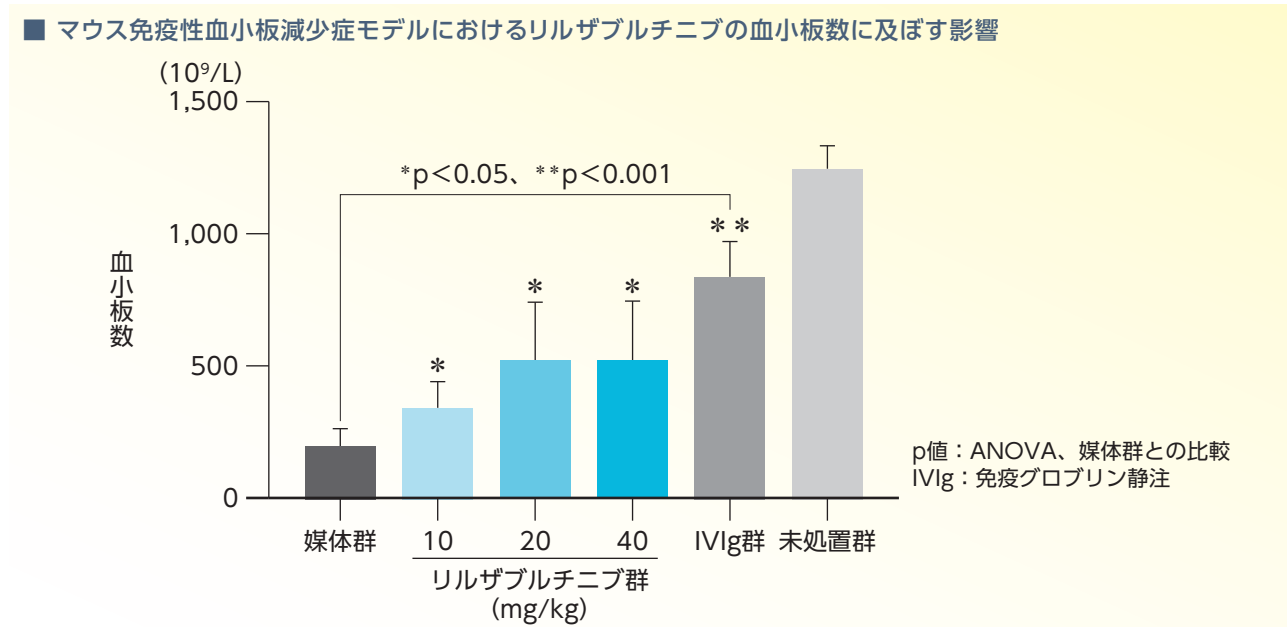
BTK: プルトン型チロシンキナーゼ、TRAP: トロンビン受容体作動薬ペプチド/トロンビン受容体活性化ペプチド、ADP: アデノシン二リン酸、U46619: トロンボキサンA2受容体アゴニスト

方法: 健常人及びITP患者の血小板に0.3µmol/L又は1.0µmol/Lのリルザブルチニブ(臨床試験での処方用量400mgで得られたC_{max}のそれぞれ平均値及び最高値に相当)及び血小板アゴニスト(TRAP、ADP、リストセチン、U46619及びコラーゲン)を添加し、凝集を血小板凝集測定装置で測定した。アゴニスト誘発最大血小板凝集に対する比率(ジメチルスルホキシド処理時を100%として正規化)により算出した。

リルザブルチニブの*in vivo*作用

マウス免疫性血小板減少症モデルにおけるリルザブルチニブの作用^{46,56)}

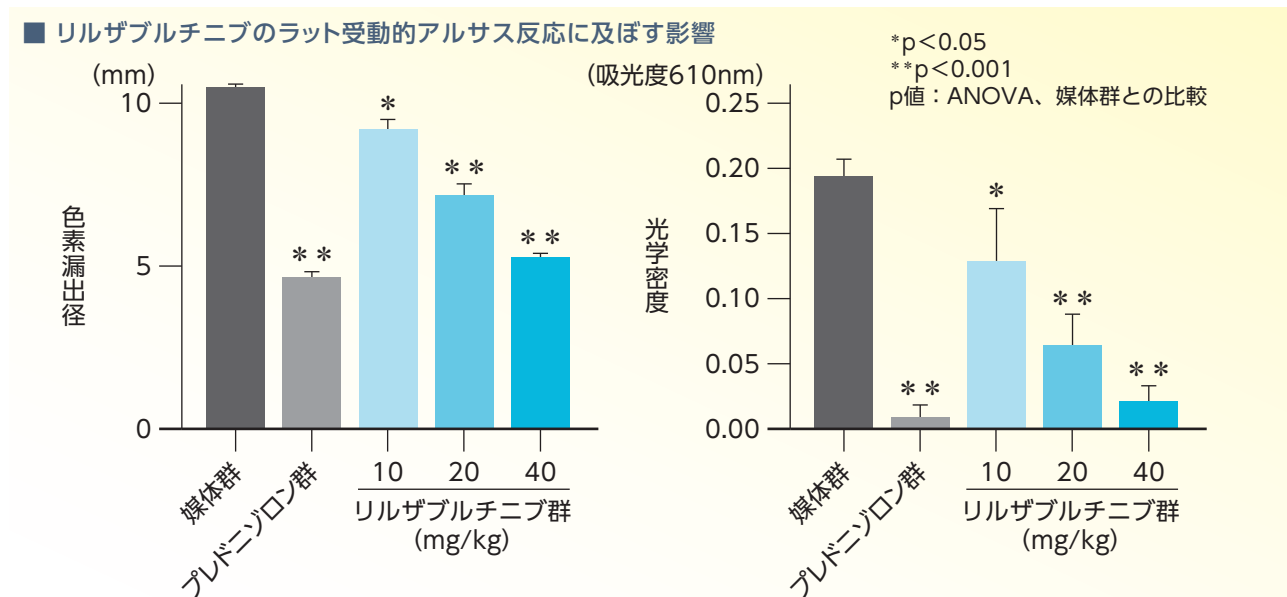
マウスにリルザブルチニブを3日間経口投与し、リルザブルチニブの3回目投与の1時間後に、抗CD41抗体を腹腔内注入し、血小板減少症を誘発した。リルザブルチニブは、抗CD41抗体注入6時間後の血小板数減少を有意かつ用量依存的に抑制したことから、リルザブルチニブが抗体介在性血小板減少症を抑制することが示された。



方法:雄のBALB/cマウス(8匹/群)に前投与としてリルザブルチニブ(用量10、20又は40mg/kg)又は媒体を1日1回投与で3日間経口投与した。投与2日目に免疫グロブリンを1,000mg/kgの用量で単回腹腔内投与した。リルザブルチニブの3回目投与の1時間後に、抗CD41抗体を腹腔内注入し、6、24及び48時間後に採血を行い血小板数を測定した。

ラット受動的アルサス反応モデルにおけるリルザブルチニブの作用^{46,57)}

Fc γ 受容体活性化に依存的な急性IgG抗体負荷モデルである受動的アルサス反応モデルを用いて、Fc γ 受容体介在BTKに対するリルザブルチニブの薬理作用を評価した。リルザブルチニブにより、抗体負荷後の血管外漏出による皮内の色素の直径及び光学密度の減少を指標とする受動的アルサス反応の抑制が有意かつ用量依存的に認められた。ラットにリルザブルチニブを10、20及び40mg/kgの用量で投与したとき、最終投与1時間後のBTK占有率はそれぞれ71%、94%及び99%であり、用量依存的なBTK占有が認められた。これらのことから、リルザブルチニブは*in vivo*でBTKの占有を介してIgG介在性Fc γ 受容体シグナル伝達を阻害し、下流の抗体介在性免疫作用を抑制することが示された。

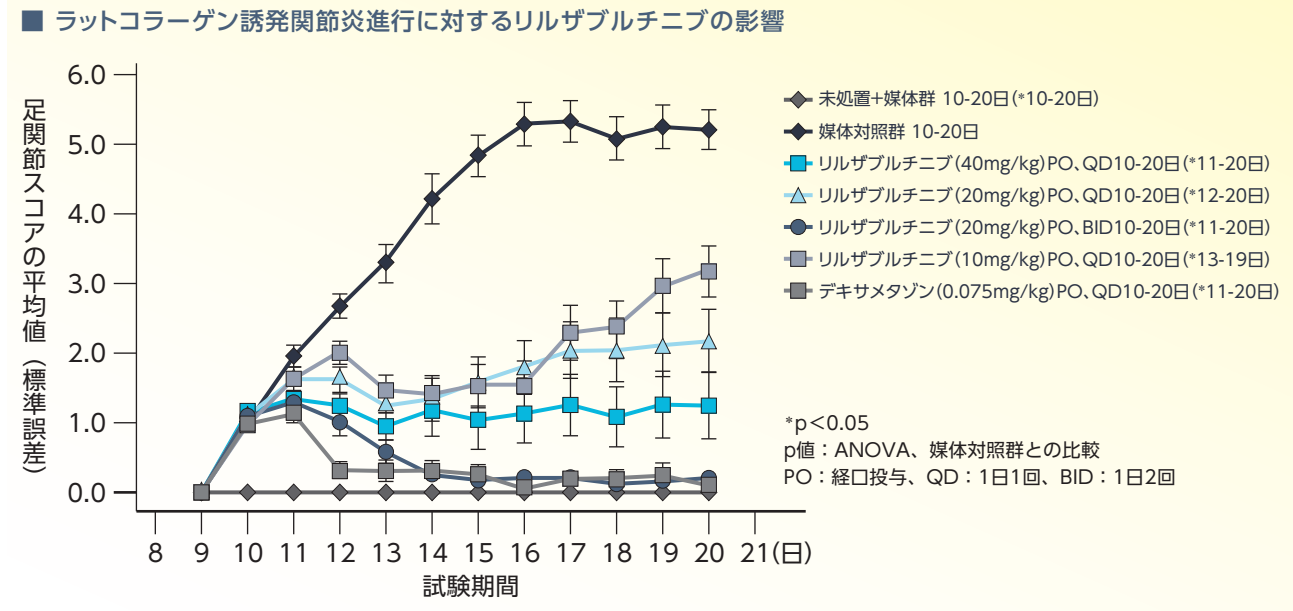


Fc:結晶性フラグメント、BTK:ブルトン型チロシンキナーゼ

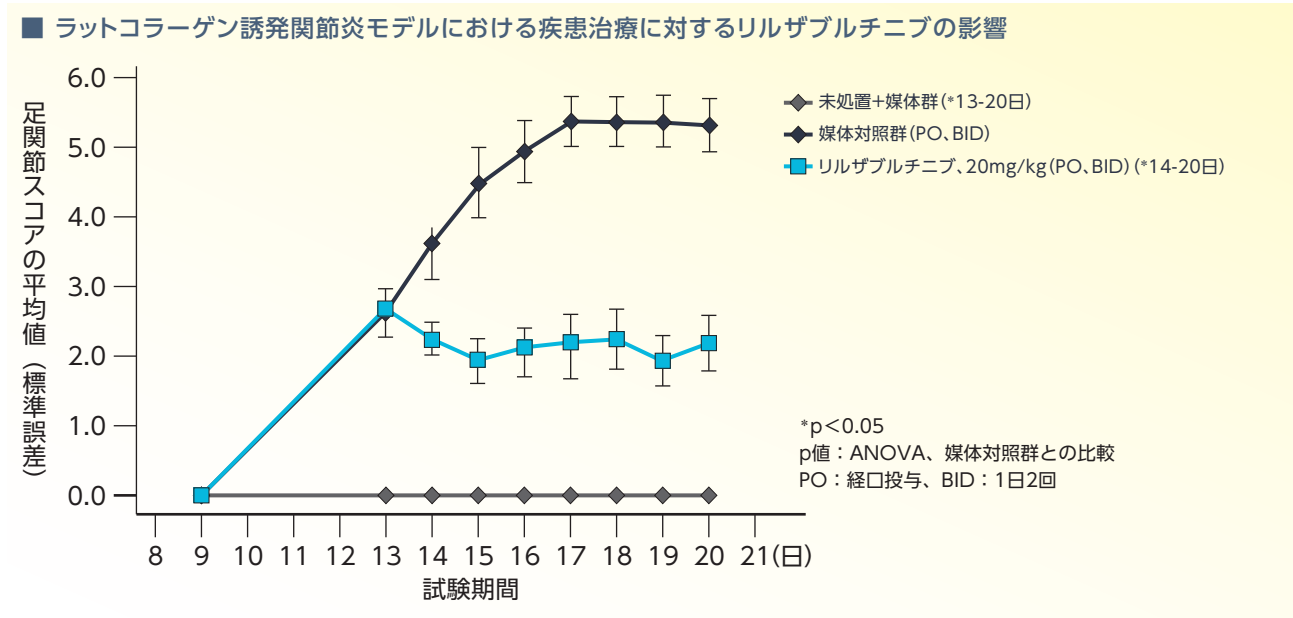
方法:雌のSprague-Dawleyラットにリルザブルチニブ(1日用量10、20又は40mg/kg)、媒体(クエン酸水溶液)、又はプレドニゾロン(1日用量10mg/kg)を3日間経口投与した。リルザブルチニブの投与50分後に、ラットにエバンスブルー色素/オポアルブミンを静脈内に注入し、10分後にウサギIgGを片側の背部3カ所の皮内に、ウサギ抗オポアルブミン抗体を反対側の背部3カ所の皮内に注入した。抗体注入4時間後にラットの背部から皮膚を採取してエバンスブルー色素の血管外漏出部分の直径を測定するとともに、皮膚パンチ標本を採取して調製し、光学密度を測定した。

参考:ラットコラーゲン関節炎モデルにおけるリルザブルチニブの作用⁵⁸⁾

コラーゲン誘発関節炎ラットに対するリルザブルチニブの作用を評価した。コラーゲンにより関節炎を誘発し両後足で疾患が認められた10日目からリルザブルチニブを経口投与した。各足関節の臨床関節炎スコア(足関節スコア)で判定したところ、リルザブルチニブは媒体対照群と比較して足関節スコアを有意に低下させた。



コラーゲン誘発関節炎ラットに対するリルザブルチニブの治療効果を評価した。コラーゲンにより関節炎を誘発し13日目(関節炎4日目)からリルザブルチニブを20mg/kg、1日2回経口投与した。疾患治療においても足関節スコアは媒体対照群と比較して有意に低下した。



方法:雌のLewisラットに2mg/mLのブタII型コラーゲンを含有する400 μ Lの不完全フロイントアジュバントを尾根部の2カ所に注入し、関節炎を誘発した。7日目に尾根部に100 μ Lを追加注入し、10日目(関節炎1日目)に両後足で関節炎が認められたラットを試験に組み込んだ。ラットに、クエン酸水溶液で調製したリルザブルチニブ10、20又は40mg/kgで経口投与を開始した。試験9~20日目に足関節スコアを0~6で判定し、リルザブルチニブの疾患進行抑制能を、対照化合物のデキサメタゾン(0.075mg/kg)と比較評価した。リルザブルチニブの疾患治療効果を評価するために、同様のコラーゲン誘発関節炎ラットに13日目からリルザブルチニブを20mg/kg、1日2回の用量で経口投与を開始し、足関節スコアを判定した。

4. 効能又は効果
持続性及び慢性免疫性血小板減少症
6. 用法及び用量
通常、成人にはリルザブルチニブとして1回400mgを1日2回、経口投与する。

経緯の

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意/包装

関連情報

主要文献

製造販売元の氏名
又は名称及び住所

安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験⁵⁹⁾

試験項目	動物種	投与経路	投与量	結果
心血管系 (hERG試験)	ヒト胎児腎細胞 (HEK293) (<i>in vitro</i>)	—	1, 10 μ mol/L	リルザブルチニブによるhERGチャンネル電流阻害率は、10 μ mol/Lの濃度で50%未満であった。
心血管系 (hERG試験)	ヒト胎児腎細胞 (HEK293) (<i>in vitro</i>)	—	0*, 0.3, 1, 3, 10 μ mol/L	リルザブルチニブはhERGチャンネル電流を阻害し、IC ₅₀ は3.5 μ mol/L(2,328.7ng/mL)であった。
中枢神経系	ラット (Wistar Han) (雄:6/群)	経口投与	0 [†] , 50, 150, 500mg/kg (単回投与)	無影響:500mg/kg 500mg/kgまでの用量で肉眼での行動学的、生理学的及び神経学的変化は認められず、体温の明らかな変化も認められなかった。
心血管系 (テレメトリーによる評価)	イヌ(ビーグル) (雄:4/用量)	経口投与	0 [†] , 50, 150, 500mg/kg (単回投与)	150mg/kg以上の用量で血圧上昇、500mg/kgの用量で心拍数増加が認められた。心電図の波形・間隔及び体温の変化は、500mg/kgまでの用量で認められなかった。
呼吸器系	イヌ(ビーグル) (雄:4/用量)	経口投与	0 [†] , 50, 150, 500mg/kg (単回投与)	無影響:500mg/kg 呼吸機能の変化は500mg/kgまでの用量で認められなかった。

* 0.1%DMSO含有HEPES緩衝生理食塩液

† 無水クエン酸含有脱イオン水

毒性試験

単回投与毒性試験(ラット、イヌ)⁶⁰⁾

動物種 [性別:n]	投与経路	投与量 (mg/kg)	主な所見
ラット (Wistar Han) (雄雌:各10/群)	経口投与	0, 50, 150, 500	無毒性量:雄500mg/kg、雌150mg/kg 一般状態観察、体重、摂餌量、血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学的検査、剖検及び器官重量において、毒性変化は認められなかった。
イヌ(ビーグル) (雄雌:各5/群)	経口投与	0, 50, 150, 500	無毒性量:500mg/kg 500mg/kgまでの用量で毒性所見は認められなかった。

反復投与毒性試験(ラット、イヌ)⁶¹⁾

動物種 [性別:n]	投与期間 投与経路	投与量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット (Wistar Han) (雄雌:各5/群)	2週 経口投与	0, 50, 150, 500 [‡] 、 1000 [‡]	最高用量の500mg/kg/日は限界用量ではないと考えられた(変化は一過性で、重症度は軽微であった)。 [‡] 500mg/kg以上の群で認められた死亡は、ビスメシラート塩の最大耐量を超えたことに起因するものであった。
ラット (Wistar Han) (雄雌:各10/群)	1ヵ月 経口投与	0, 50, 150, 500	無毒性量:500mg/kg/日 死亡及び一般状態の変化は認められなかった。体重増加量減少(雄:-17%、雌:-31%)が500mg/kg/日で認められた。
ラット (Wistar Han) (雄雌:各10/群)	3ヵ月 経口投与	0, 50, 150, 500	無毒性量:150mg/kg/日 肺泡マクロファージ増加が500mg/kg/日で、肺胞腔及び細気管支内の粘液が500mg/kg/日群の雌2匹で認められた。
ラット (Wistar Han) (雄雌:各15/群)	6ヵ月 経口投与	0, 15, 50, 150, 300	無毒性量:雄150mg/kg/日、雌50mg/kg/日 雄では300mg/kg/日、雌では150mg/kg/日以上で被験物質関連の死亡及び脳の好中球性炎症が認められた。

開発の
経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意/包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

安全性薬理試験及び毒性試験

動物種 [性別:n]	投与期間 投与経路	投与量 (mg/kg/日)	主な所見
イヌ(ビーグル) (雄雌:各1/群)	2週 経口投与	0, 50, 150, 500	500mg/kg/日は限界用量と判断され、無毒性量は150mg/kg/日と判断された。体重減少が500mg/kg/日群の雄(-6%)、150mg/kg/日群の雌(-12%)及び500mg/kg/日群の雌(-28%)で認められた。摂餌量の減少が認められたのは、150mg/kg/日群の雌(-25%以下)及び500mg/kg/日群の雌(-50%以下)のみであった。
イヌ(ビーグル) (雄雌:各3/群)	1ヵ月 経口投与	0, 30, 100, 300	無毒性量:300mg/kg/日 平均体重及び平均摂餌量に変化は認められなかった。
イヌ(ビーグル) (雄雌:各3/群)	3ヵ月 経口投与	0, 30, 100, 300	無毒性量:雄30mg/kg/日、雌では決定できなかった。 20%以上の体重減少、栄養補助及び休業日を必要とする摂餌量減少、人道的安楽殺及び/又は病理組織学的変化が、雄では100mg/kg/日以上、雌では30mg/kg/日以上で認められた。
イヌ(ビーグル) (雄雌:各4/群)	12週 カプセル経口投与 (ブリッジング試験)	30, 50	カプセル製剤の忍容性は液体製剤より良好であることが示された。重度の体重減少による途中安楽殺はなかった。
イヌ(ビーグル) (雄雌:各5/群)	9ヵ月 カプセル経口投与	0, 15, 30, 50	無毒性量:30mg/kg/日 50mg/kg/日で人道的安楽殺、体重及び摂餌量の減少、ALT及びASTの増加、病理組織学的所見が認められた。

遺伝毒性試験⁶²⁾

リルザブルチニブの遊離塩基について、遺伝毒性試験の標準バッテリー(2つの*in vitro*試験及び1つの*in vivo*試験)を実施した。試験の内訳は、ネズミチフス菌及び大腸菌を用いる復帰突然変異試験(Ames試験)、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験、並びに*in vivo*ラット骨髄小核試験であった。*in vitro*試験には2つの独立した実験が含まれ、Aroclor™ 1254誘導ラット肝S9画分(S9)から調製したマイクロソーム酵素の存在下及び非存在下で実施した。3試験のいずれにおいても陰性であったことから、リルザブルチニブには変異原性及び染色体異常誘発能はないと判定された。

がん原性試験(マウス、ラット)⁶³⁾

動物種 [性別:n]	投与期間 投与経路	投与量 (mg/kg/日)	主な所見
TgHRASマウス (雄雌:各12/群)	1日又は3日 経口投与	雄:0, 500, 1000, 1500 雌:0, 100, 300, 1000 ※1日又は3日で各用量 (mg/kg)を経口投与した	用量設定試験 雄は500mg/kg以上、雌は1000mg/kgの用量で死亡が認められた。雌では、300mg/kg以下の用量で毒性所見は認められなかった。肉眼所見として、1000mg/kgで肺変色(雌雄各1匹)、胃幽門部変形(雌1匹)、肝臓変色(雌2匹)及び脾臓変色(雌1匹)が、1000mg/kg以上で肝臓変色(雄)が、1500mg/kgで膀胱膨満(雄1匹)が、それぞれ認められた。
TgHRASマウス (雄雌:各6/群)	14日 経口投与	0, 30, 100, 300, 600	用量設定試験 600mg/kg/日までの用量で14日間投与したときの忍容性は良好であった。死亡、一般状態の変化、体重の変化、摂餌量の変化、血液学的変化、肉眼所見は認められなかった。
TgHRASマウス (雄雌:各10/群)	1ヵ月 経口投与	0, 100, 300, 600	用量設定試験 無毒性量:600mg/kg/日 死亡、一般状態の変化、体重の変化、摂餌量の変化、血液学的変化、肉眼所見は認められなかった。
TgHRASマウス (雄雌:各10/群)	1ヵ月 経口投与	0, 30, 100, 300 (微粒子化したリルザブルチニブの遊離塩基)	用量設定試験 無毒性量:300mg/kg/日 死亡、一般状態の変化、体重の変化、摂餌量の変化、肉眼所見は認められなかった。
TgHRASマウス (雄雌:各25/群)	6ヵ月 経口投与	0, 30, 100, 300 (微粒子化したリルザブルチニブの遊離塩基)	がん原性試験 検討した最高用量である300mg/kg/日までの用量で、リルザブルチニブ関連の生存及び新生物発現率への影響は認められなかった。腫瘍性及び非腫瘍性所見に関する無毒性量は300mg/kg/日と判断された。
ラット (Wistar Han IGS) (雄雌:各60/群)	2年 経口投与	雄:0, 10, 30, 100 雌:0, 5, 15, 50	がん原性試験 リルザブルチニブに関連した生存期間の変化は認められなかった。100mg/kg/日群の雄で、甲状腺腫瘍(濾胞細胞腺腫/癌)及び脾臓腫瘍(島細胞腺腫)の発現率上昇が認められた。雄では30mg/kg/日以下、雌では50mg/kg/日以下の用量で、リルザブルチニブの発がん性はないと結論された。ただし、甲状腺腫瘍の発現率上昇はラットに特異的なメカニズムによるもので、ヒトへの関連性はないと考えられる。脾臓腫瘍はラットで一般的にみられる加齢性の腫瘍であり、自然発生的な加齢性の所見として発現した可能性がある。したがって、検討した最高用量である100mg/kg/日(雄)及び50mg/kg/日(雌)までの用量で、ヒトへの関連性がある腫瘍は発現しなかったと考えられる。

開発
経緯

特徴

製品
情報

臨床
成績

薬物
動態

薬効
薬理

安全性
薬理試験
及び
毒性試験

有効成分
に関する
理化学的
知見

製剤
学的
事項

取扱い
上の
注意
/包装

関連
情報

主要
文献

製造
販売業者
の氏名
又は
名称
及び住所

安全性薬理試験及び毒性試験

生殖発生毒性試験(ラット、ウサギ)⁶⁴⁾

動物種 [性別:n]	投与期間 投与経路	投与量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット (Wistar Han) (雄雌:各22/群)	雄:交配前28日間、交配期間 中及び安楽殺前日まで 雌:交配前15日間、交配期間 中及び妊娠7日まで 経口投与	0、50、150、 300	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 受胎能、生殖能及び初期胚発生に関する無毒性量は 300mg/kg/日と判断された。
ラット (Sprague-Dawley) (適時交配した雌:10/群)	妊娠6日から妊娠17日まで 経口投与	0、50、150、 500	胚・胎児発生に関する用量設定試験 母動物毒性及び胚・胎児変化を含む胚・胎児毒性に関する 無毒性量は、150mg/kg/日と判断された。
ラット (Wistar Han) (適時交配した雌:20/群)	妊娠7日から妊娠17日まで 経口投与	0、50、150、 300	胚・胎児発生に関する試験 母動物毒性に関する無毒性量は、体重及び摂餌量の変化 に基づき150mg/kg/日と判断された。発生毒性に関する 無毒性量は300mg/kg/日と判断された。
ウサギ (ニュージージーランドホワイト) (非妊娠の雌:3/群)	7日間 経口投与	0、50、150、 500	探索的毒性試験 体重減少及び摂餌量減少の重症度、並びに肉眼所見の肝 臓斑紋に基づく、500mg/kg/日では最大耐量を超えて いた。その後の妊娠ウサギを用いた用量設定試験で許容 可能な母動物毒性がみられる高用量として、150mg/kg/ 日が妥当と判断された。
ウサギ (ニュージージーランドホワイト) (適時交配した雌:8/群)	妊娠6日から妊娠19日まで 経口投与	0、50、100、 150	胚・胎児発生に関する用量設定試験 母動物毒性に関する無毒性量は100mg/kg/日、胚・胎児 毒性に関する無毒性量は50mg/kg/日以下であった。
ウサギ (ニュージージーランドホワイト) (適時交配した雌:20/群)	妊娠7日から妊娠19日まで 経口投与	0、10、30、 100	胚・胎児発生に関する試験 母動物毒性に関する無毒性量は、体重及び摂餌量の変化 に基づき30mg/kg/日と判断された。胚・胎児発生に関す る無毒性量は100mg/kg/日と判断された。
ラット (Sprague-Dawley) (雌:25/群)	妊娠6日から分娩後20日 まで 経口投与	0、50、150、 300	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 母動物の全身毒性に関する無毒性量は、体重及び摂餌量 の変化に基づき50mg/kg/日と判断された。F ₁ 新生児/ 発生毒性に関する無毒性量は、300mg/kg/日で一般状 態の変化、体重・体重増加量の変化がみられたことから 150mg/kg/日と判断された。F ₁ 親動物の全身毒性、生殖 毒性及びF ₂ 胚毒性に関する無毒性量は300mg/kg/日と 判断された。
幼若ラット (Wistar Han) (雄雌:各33/群)	生後10~34日 経口投与	30、100、200	幼若ラットを用いた25日間毒性試験 無毒性量:30mg/kg/日 100mg/kg/日以上で死亡及び一般状態の変化が認めら れた。

局所刺激性試験⁶⁵⁾

局所刺激性試験は実施しなかった。

有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：リルザブルチニブ(Rilzabrutinib)

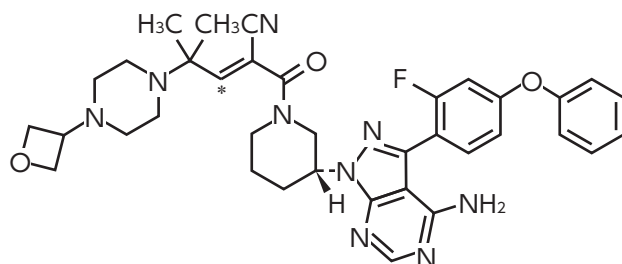
化学名：(2EZ)-2-((3R)-3-[4-Amino-3-(2-fluoro-4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]piperidin-1-yl)carbonyl)-4-methyl-4-[4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl]pent-2-enitrile

分子式：C₃₆H₄₀FN₉O₃

分子量：665.76

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

化学構造式： 及びC*位幾何異性体



開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意/包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

製剤学的事項

製剤の安定性⁶⁶⁾

安定性試験

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C±2°C/60%RH±5%RH	36ヵ月	PTP包装	規格内
	30°C±2°C/75%RH±5%RH			規格内
加速試験	40°C±2°C/75%RH±5%RH	6ヵ月		規格内
光安定性	総照度120万lx・hr以上及び 総近紫外放射エネルギー200W・h/m ² 以上		無包装	規格内

試験項目:性状、純度、水分、含量 等



取扱い上の注意

規制区分：劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

貯 法：室温保存

有効期間：36ヵ月



包装

28錠[14錠(PTP)×2]

関連情報

承認番号：30800AMX00155000

承認年月：2026年6月

薬価基準収載年月：薬価基準未収載

販売開始年月：

国際誕生年月：2025年7月

再審査期間満了年月：2036年6月(10年)

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。

医薬品リスク管理計画

本剤の「医薬品リスク管理計画」は下記URLにて公表されている。

(独) 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 「RMP提出品目一覧」ページ

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

開発の
経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意/包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

主要文献

- 1) Adelborg K, et al. J Thromb Haemost. 2019; 17(6): 912-924.
- 2) Efficace F, et al. Am J Hematol. 2016; 91(10): 995-1001.
- 3) Rodeghiero F, et al. Blood. 2009; 113(11): 2386-2393.
- 4) van Dijk WEM, et al. TH Open. 2022; 6(4): e387-e395.
- 5) Cooper N, et al. Am J Hematol. 2021; 96(2): 199-207.[利益相反:著者にPrincipia Biopharma Inc.(現、サノフィ社)より、コンサルタント料等を受領している者が含まれる]
- 6) Owens TD, et al. J Med Chem. 2022; 65(7): 5300-5316.[利益相反:本試験はPrincipia Biopharma Inc.(現、サノフィ社)の支援により行われた]
- 7) 社内資料:国際共同第Ⅲ相検証試験(PRN1008-018/EFC17093試験)(承認時評価資料)
- 8) Kuter DJ, et al. Ther Adv Hematol. 2023; 14: 20406207231205431.[利益相反:本試験はサノフィ社の支援により行われた]
- 9) Kuter DJ, et al. Blood. 2025; 145(24): 2914-2926.[利益相反:本試験はサノフィ社の支援により行われた]
- 10) 社内資料:海外第I/Ⅱ相試験(PRN1008-010試験)
- 11) Kuter DJ, et al. N Engl J Med. 2022; 386(15): 1421-1431.[利益相反:本試験はサノフィ社の支援により行われた]
- 12) Cooper N, et al. Am J Hematol. 2025; 100(3): 439-449.[利益相反:本試験はサノフィ社の支援により行われた]
- 13) 社内資料:日本人及び白人の健康人におけるリルザブルチニブの薬物動態 国際第I相試験 (PRN1008-023/PKM17089試験)(承認時評価資料)
- 14) 社内資料:日本人及び白人の健康被験者を対象とした単回又は反復投与試験(CTD2.7.2.2)
- 15) 社内資料:ITP患者を対象とした第3相試験(CTD2.7.2.2)
- 16) 社内資料:健康男性被験者を対象としたマスパランス試験(CTD2.7.2.2)
- 17) 社内資料:外因性要因の影響を検討した試験及び薬物相互作用試験(CTD2.7.2.2)
- 18) 社内資料:血漿タンパク結合(CTD2.7.2.2)
- 19) 社内資料:代謝に関するシクロクロムP450分子種の同定(CTD2.7.2.2)
- 20) 社内資料:腎機能障害(CTD2.7.2.2)
- 21) 社内資料:ITP患者を対象とした第1~3相試験からの併合データを用いた母集団薬物動態解析(CTD2.7.2.2)
- 22) 社内資料:PBPモデルに基づく腎機能障害の影響のシミュレーション(CTD2.7.2.2)
- 23) 社内資料:肝機能障害(CTD2.7.2.2)
- 24) 社内資料:年齢(CTD2.7.2.3)
- 25) 社内資料:リトナビルによるリルザブルチニブの薬物動態への影響 海外第I相試験(PRN1008-014/PKM17291試験)(承認時評価資料)
- 26) 社内資料:強いCYP3A阻害剤(リトナビル)がリルザブルチニブのPKに及ぼす影響(CTD2.7.2.2)
- 27) 社内資料:リファンピシンの併用試験(CTD2.7.6.2)
- 28) 社内資料:エソメプラゾールの併用試験(CTD2.7.6.2)
- 29) 社内資料:ファモチジンとの併用試験(CTD2.7.6.2)
- 30) 社内資料:ミダゾラムとの併用試験(CTD2.7.6.2)
- 31) 社内資料:トランスポーター阻害(CTD2.7.2.2)
- 32) 社内資料:Through QT試験(CTD2.7.6.2)
- 33) 社内資料:背景及び概観(CTD2.7.3.1)
- 34) Sideras P, Smith Cl. Adv Immunol. 1995; 59: 135-223.
- 35) Rip J, et al. Crit Rev Immunol. 2018; 38(1): 17-62.
- 36) López-Herrera G, et al. J Leukoc Biol. 2014; 95(2): 243-250.
- 37) Crofford LJ, et al. Expert Rev Clin Immunol. 2016; 12(7): 763-773.
- 38) Weber ANR, et al. J Cell Sci. 2020; 133(23): jcs248344.
- 39) Wang S, et al. Thromb Res. 2021; 199: 1-9.
- 40) Qiao J, et al. Immunol Res. 2016; 64(2): 431-437.
- 41) Garabet L, et al. Thromb Res. 2020; 185: 119-124.
- 42) Hill QA, Newland AC. Br J Haematol. 2015; 170(2): 141-149.
- 43) Bittner ZA, et al. J Exp Med. 2021; 218(11): e20201656.
- 44) Bradshaw JM, et al. Nat Chem Biol. 2015; 11(7): 525-531.[利益相反:本論文の著者のうち20名は、Principia Biopharma Inc.(現、サノフィ社)の社員である]
- 45) Serafimova IM, et al. Nat Chem Biol. 2012; 8(5): 471-476.[利益相反:本試験はPrincipia Biopharma Inc.(現、サノフィ社)の支援により行われた]
- 46) Langrish CL, et al. J Immunol. 2021; 206(7): 1454-1468.[利益相反:本試験はPrincipia Biopharma Inc.(現、サノフィ社)から資金提供を受けた者を含む]
- 47) Kuter DJ, Ghanima W. Immunotherapy. 2025; 17(11): 767-782.[利益相反:本試験はサノフィ社の支援により行われた]
- 48) 社内資料:阻害作用機序(承認時評価資料:CTD2.6.2.2)
- 49) Smith PF, et al. Br J Clin Pharmacol. 2017; 83(11): 2367-2376.[利益相反:本試験はPrincipia Biopharma Inc.(現、サノフィ社)の支援により行われた]
- 50) 社内資料:リルザブルチニブのプロテインキナーゼ阻害作用(CTD2.6.2.2)
- 51) 社内資料:その他のキナーゼ標的に対する結合特性(CTD2.6.2.2)
- 52) 社内資料:BCRによるヒトB細胞活性化に対するリルザブルチニブの阻害作用(CTD2.6.2.2)
- 53) 社内資料:ヒトB細胞増殖に対するリルザブルチニブの阻害作用(CTD2.6.2.2)
- 54) 社内資料:免疫グロブリンG(IgG)抗体介在性ヒト単球活性化に対するリルザブルチニブの阻害作用(CTD2.6.2.2)
- 55) 社内資料:健康人ボランティア及びITP患者の血小板での血小板凝集に対するリルザブルチニブの作用の欠如(CTD2.6.2.2)
- 56) 社内資料:マウス免疫性血小板減少症モデルにおけるリルザブルチニブの作用(CTD2.6.2.2)
- 57) 社内資料:ラット受動的アルサス反応モデルにおけるリルザブルチニブの作用(CTD2.6.2.2)
- 58) 社内資料:ラットコラーゲン関節炎モデルにおけるリルザブルチニブの作用(CTD2.6.2.2)
- 59) 社内資料:安全性薬理試験(CTD2.6.2.4)
- 60) 社内資料:単回投与毒性試験(CTD2.6.6.2)
- 61) 社内資料:反復投与毒性試験(CTD2.6.6.3)
- 62) 社内資料:遺伝毒性試験(CTD2.6.6.4)
- 63) 社内資料:がん原性試験(CTD2.6.6.5)
- 64) 社内資料:生殖発生毒性試験(CTD2.6.6.6)
- 65) 社内資料:局所刺激性試験(CTD2.6.6.7)
- 66) 社内資料:安定性試験(CTD2.3.P)

文献請求先及び問い合わせ先

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



製造販売業者等

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

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意/包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

患者向けITP関連情報サイト
「免疫性血小板減少症 (ITP)
について知っておきたいこと」はこちら
2026年6月29日公開



2026年6月作成
MAT-JP-2602572-1.0-06/2026

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

詳しくは製品情報サイトをご覧ください。

sanofi | Campus

サノフィ キャンパス

検索