

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

ITP*治療に対する新たな治療戦略 新規BTK阻害剤ウェイリスの有効性と安全性 LUNA 3試験(国際共同第Ⅲ相検証試験)

*持続性及び慢性免疫性血小板減少症



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

ウェイリズは、多面的な免疫調節※を介してITPの世界初のBTK阻害剤として、2026年6月にITP*を

ウェイリズの特徴

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.7参照)

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¹。(P.6参照)

通常、成人には1回400mgを1日2回経口投与します。

有効性

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.12参照)

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.17参照)

安全性

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。

BTK: プルトン型チロシンキナーゼ

病態に働きかける 適応として承認されました

*持続性及び慢性免疫性血小板減少症

WAYRILZ[®]
(rilzabrutinib) 400 mg
tablets

ITP治療の変遷²⁻¹¹

■ ITPは従来、血小板減少の原因が不明であることから「特発性」とされていましたが、近年の研究により、自己免疫疾患が病態に深く関与していることが明らかとなり、2025年に「免疫性血小板減少症」へ疾患名称が変更になりました。

■ ウェイリズは、BTKをターゲットとする世界初のITP治療薬として、新たな治療選択肢に加えられました。

● **1915年** 脾臓での毒性因子による巨核球の血小板産生抑制が提唱

● **1916年** 脾臓摘出術 脾臓での血小板破壊の関与が報告

● **1950年～** ACTHや副腎皮質ホルモン治療

● **1972年** ITP小児への副腎皮質ステロイドの臨床試験

● **1974年** 厚生省の「特定疾患治療研究事業」の対象疾患として「特発性血小板減少性紫斑病」が指定

● **1981年**
IVIg治療

● **1998年**
ピロリ菌除菌療法

● **2011年**
TPO-RA ロミプロスチム本邦承認

● **2010年**
TPO-RA
エルロンボパグ本邦承認

● **2017年**
抗CD20抗体
リツキシマブ本邦承認

● **2022年** Syk阻害剤
ホスタマチニブ本邦承認

● **2024年** 抗FcRn抗体フラグメント製剤
エフガルチギモド本邦承認

● **2025年** TPO-RA アバロンボパグ本邦承認

● **2025年4月**
「特発性血小板減少性紫斑病」から
「免疫性血小板減少症」へ疾患名称が変更

2026年6月承認

ITP治療に対する世界初のBTK阻害剤

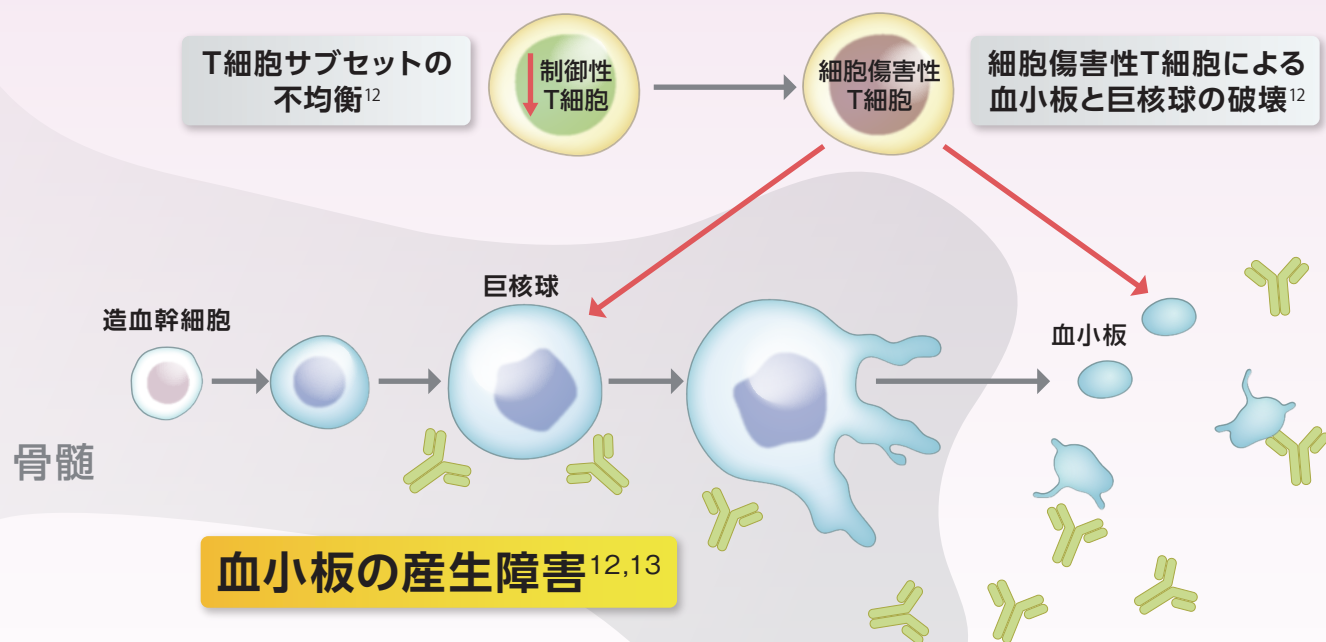
ウェイリズ[®]

ITPは、複合的な免疫調節異常による悪循環が持続 早期から多面的な免疫調節※経路にアプローチする

ITPでは、獲得免疫や自然免疫とそれに関わる多様な免疫細胞が 複合的な免疫調節異常が引き起こされています¹²⁻¹⁹

■ ITPにおける血小板数減少は、血小板破壊の亢進と血小板産生障害という2つの機序により生じます。

■ さらに、複合的な免疫調節異常の悪循環が持続することで疾患が慢性化します。



Singh A, et al. J Clin Med. 2021; 10: 789. より作図

※ 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])。

IL: インターロイキン、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

ITPの診断・治療は大きく進歩しているものの、依然として重要



血小板数の長期的な維持が困難

血小板数は治療中も変動しやすく、長期安定化が難しい



副腎皮質ステロイドの長期使用

副腎皮質ステロイドの長期投与による代謝や精神症状などへの影響



治療による副作用の懸念

ITP治療による感染症や血栓症リスクなどの懸念



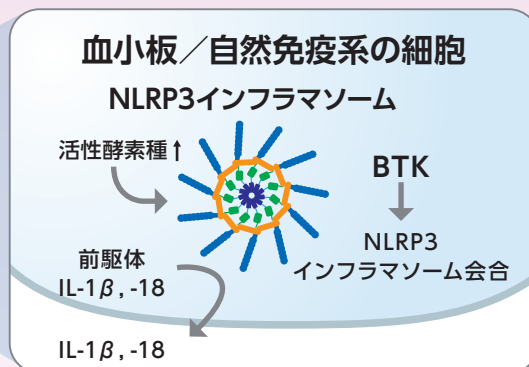
血小板数改善後も持続する倦怠感

ITP治療後も、患者さんが解決したいと思う症状の1つに倦怠感があげられる

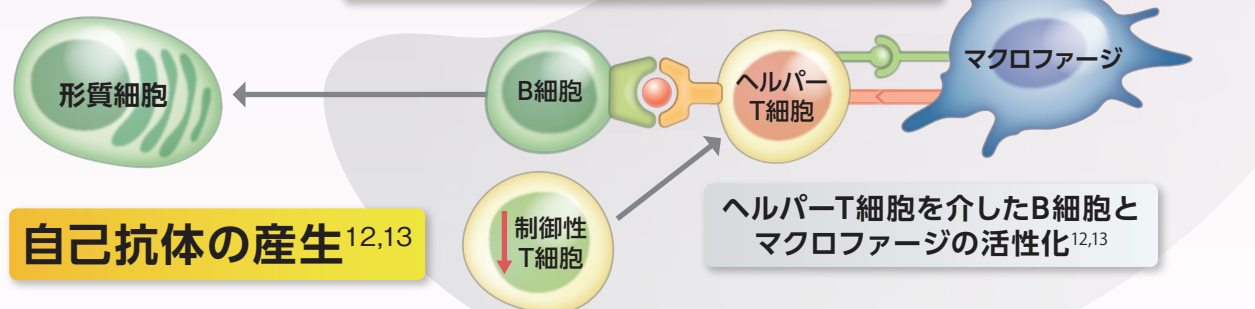
することで慢性化するため、 治療が重要です

相互に作用し、

炎症性サイトカインの産生^{14,15}



マクロファージの貪食による 血小板破壊の亢進^{12,13}

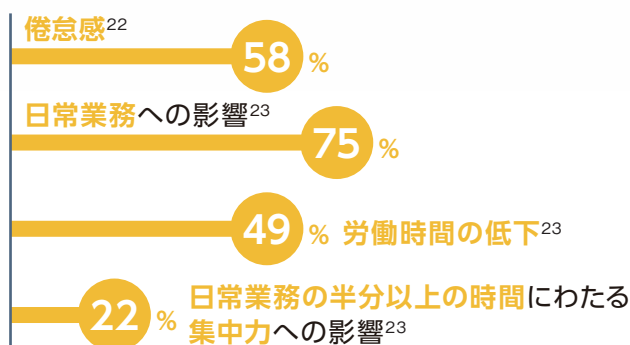


な臨床課題が存在します²⁰⁻²⁴

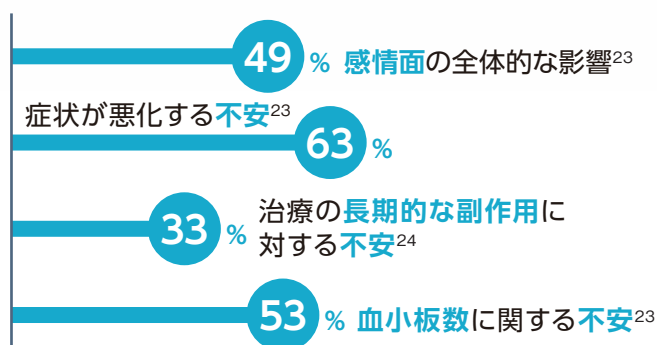


ITPにおける身体的及び心理的/感情的な健康への影響^{*,22-24}

ITPでは出血症状やそのリスクだけでなく、治療による副作用の懸念やITPにおけるQoL課題が存在
機能面、仕事と活動への影響

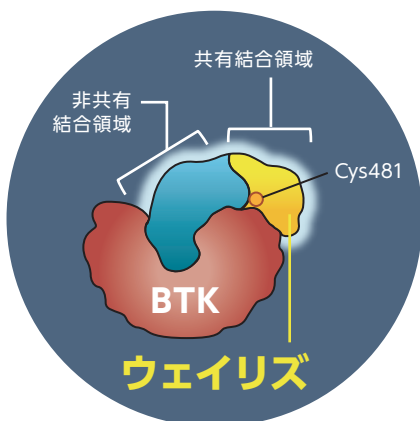


心理的/感情的な健康への影響^{*}



*「治療の長期的な副作用に対する不安」以外はI-WISH調査による結果 *：重症度を7段階（1=全く重症ではない 7=考えられる最も重症な状態）で評価し、5以上を影響ありとした I-WISH (ITP World Impact Survey) 調査とは、ITP患者1,507例とITP患者の治療に携わる血液専門医又は血液腫瘍専門医472例を対象に13ヵ国で行われた国際的調査で、調査対象者のITP罹患期間の中央値は5年 (IQR, 2-12年) であった^{20,21}。

ウェイリズは、選択的かつ可逆的にBTKを阻害し、ことなく、免疫調節異常に多面的に作用※する新規



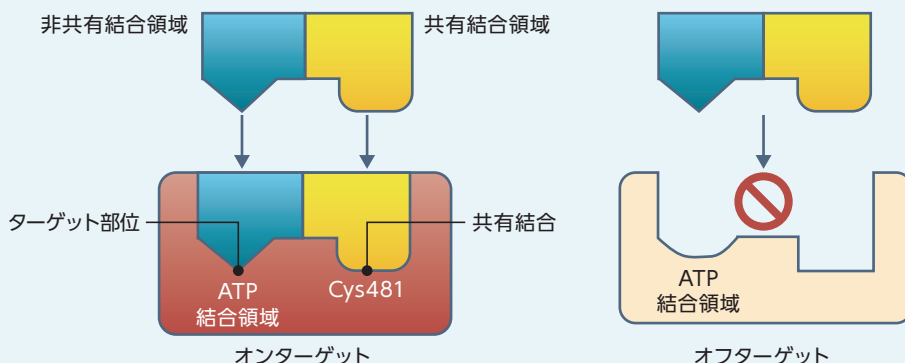
ウェイリズは、標的BTKに選択的に共有結合し、かつ可逆性を有するITP*治療薬として世界初のBTK阻害剤です

*持続性及び慢性免疫性血小板減少症

- ウェイリズは、サノフィ社が有するTAILORED COVALENCY技術®を応用したBTK阻害剤です。共有結合領域ではBTKのCys481残基と結合すると同時に、非共有結合領域ではATP結合領域に結合するといった、二重の結合様式を有しています。
- ウェイリズの作用は、この選択的かつ可逆的な共有結合を特徴としており、従来のBTK阻害剤とは異なる阻害様式を示します。

選択的結合

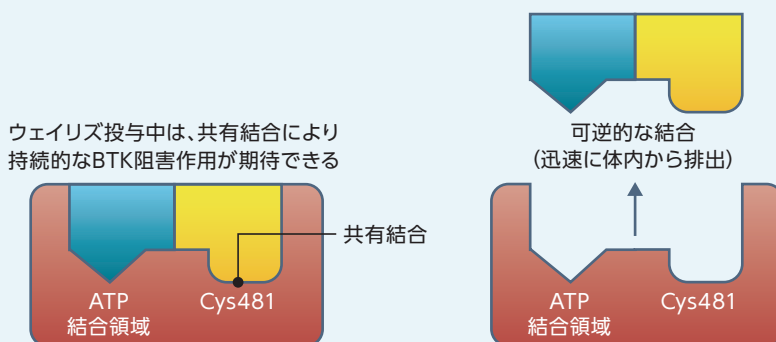
オンターゲット結合^{25,26}



ウェイリズ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ます。

可逆的共有結合

結合構造¹、迅速な薬物クリアランス^{26,27}



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ます。

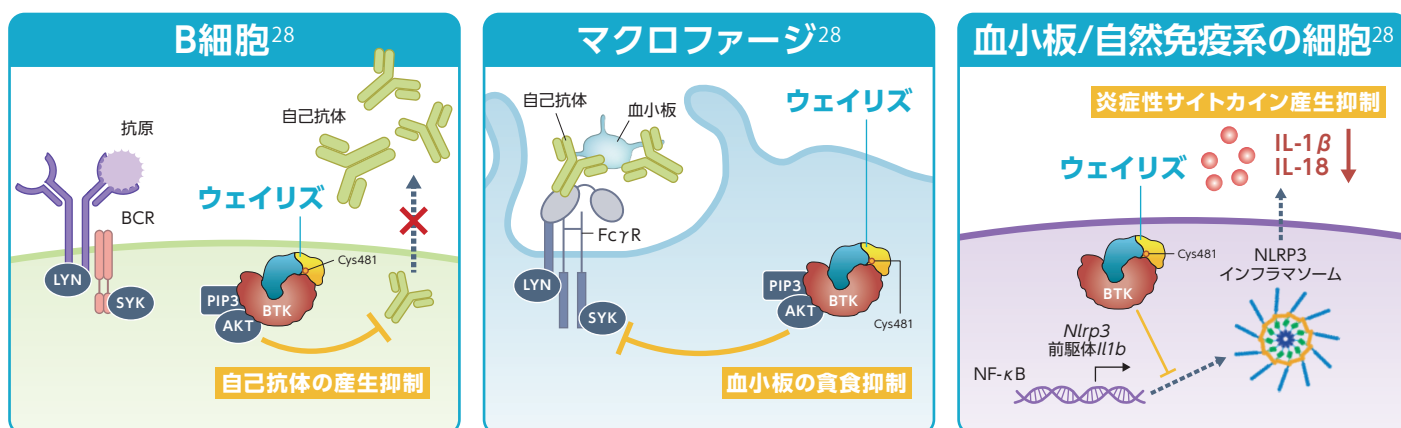
※ リルザブルチニブは、B細胞活性化の阻害、自己抗体産生の減少、脾臓および肝臓におけるFcγR媒介性貪食の抑制、そして迅速かつ持続的な抗炎症効果の誘導を含む、多面的な免疫調節作用を有します (Kuter DJ, Ghanima W. Immunotherapy. 2025; 17(11): 767-782.[利益相反:本試験はサノフィ社の支援により行われた])。

正常な血小板凝集に影響を与える BTK阻害剤です

WAYRILZ
(rilzabrutinib) 400 mg
tablets

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ことが期待されます

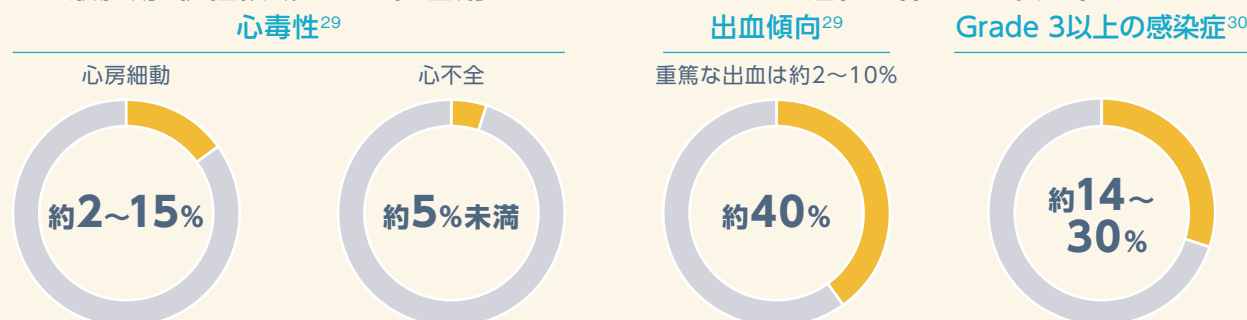
- ウェイリズは、BTK阻害によってB細胞活性化及び自己抗体産生を抑制するとされています。
- さらに、マクロファージにおけるFcγRを介した貪食シグナルを抑制し、血小板の破壊を抑制すると考えられています。
- 血小板を含む自然免疫系の細胞においては、炎症性サイトカインの産生を抑制すると考えられています。



ウェイリズは、心毒性や出血傾向を伴うオフターゲット活性を克服するために、選択性を高めて開発された新規BTK阻害剤です

- 血液腫瘍・移植領域のBTK阻害剤では、オフターゲット活性に伴う安全性リスクとして、心毒性、出血傾向、感染症などが知られています。

血液腫瘍・移植領域のBTK阻害剤におけるオフターゲット活性に伴う主な安全性リスク



オフターゲットとは³¹

本来の標的となるBTKと結合領域の構造が似ており、薬剤が結合することで、副作用の原因になる可能性があります。
(オフターゲットキナーゼの例) TEC、ITK、TXK、BMX、EGFR、ERBB2/HER2、ERBB4、CSK など

国際共同第Ⅲ相検証試験(LUNA 3試験)で前治療ウェイリズの有効性及び安全性が検討されました

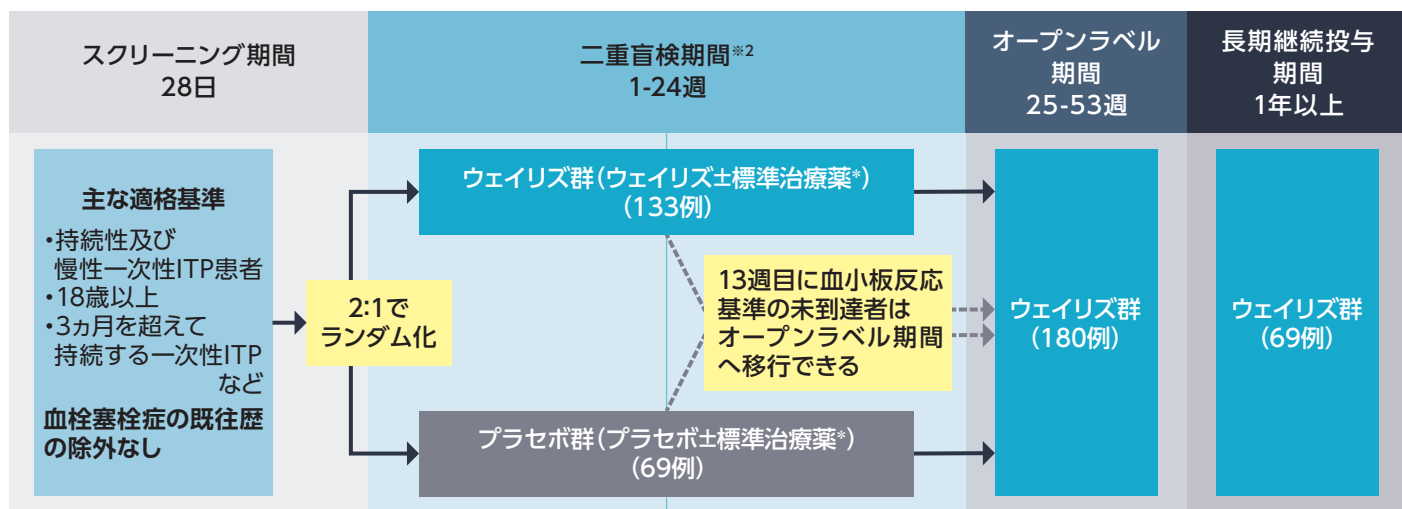
LUNA 3試験の概要^{25,27,32)}

25) Kuter DJ, et al. Blood. 2025; 145: 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]

27) 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]

32) 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)

- 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/ μ L未満又は 1.5 万/ μ L以上)

投与方法: ウェイリズ 400 mg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(治験薬投与から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/ μ L以上、又は血小板数が 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、かつ、b) 血小板反応の定義を満たす血小板数増加の直前4週間以内のレスキュー治療[†]未実施と定義した。

* 標準治療薬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

歴のあるITP*患者を対象に

*持続性及び慢性免疫性血小板減少症

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
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。

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。

LUNA 3試験は、前治療数1-2で効果不十分あるいは治療歴が複数ある患者さんを対象に行われました

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

		ウェイリズ群 (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II, 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試験薬開始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。

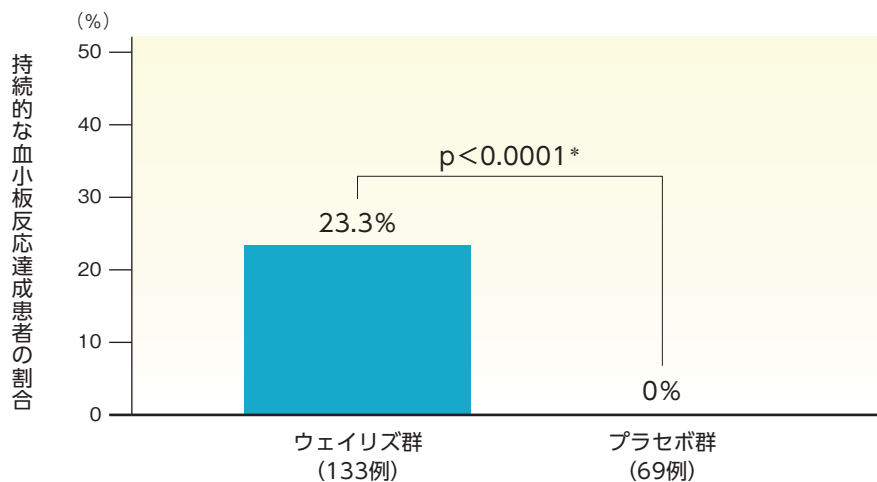
II レスクュー治療を含まない。

ウェイリズ投与後、持続的に血小板反応が認められました

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週間に於いて、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週目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した。

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した($p < 0.0001$ 、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 $1.5 \mu\text{L}$ 未満又は $1.5 \mu\text{L}$ 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 $5 \text{万}/\mu\text{L}$ 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 $5 \text{万}/\mu\text{L}$ 以上であること(EU・EEA加盟国及び英国以外)

持続的な血小板反応が認められた期間は、プラセボ群に対してウェイリズ群で有意に長いことが示されました

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いことが示されました($p < 0.0001$ 、多重性が調整されたp値、MMRMモデル)。

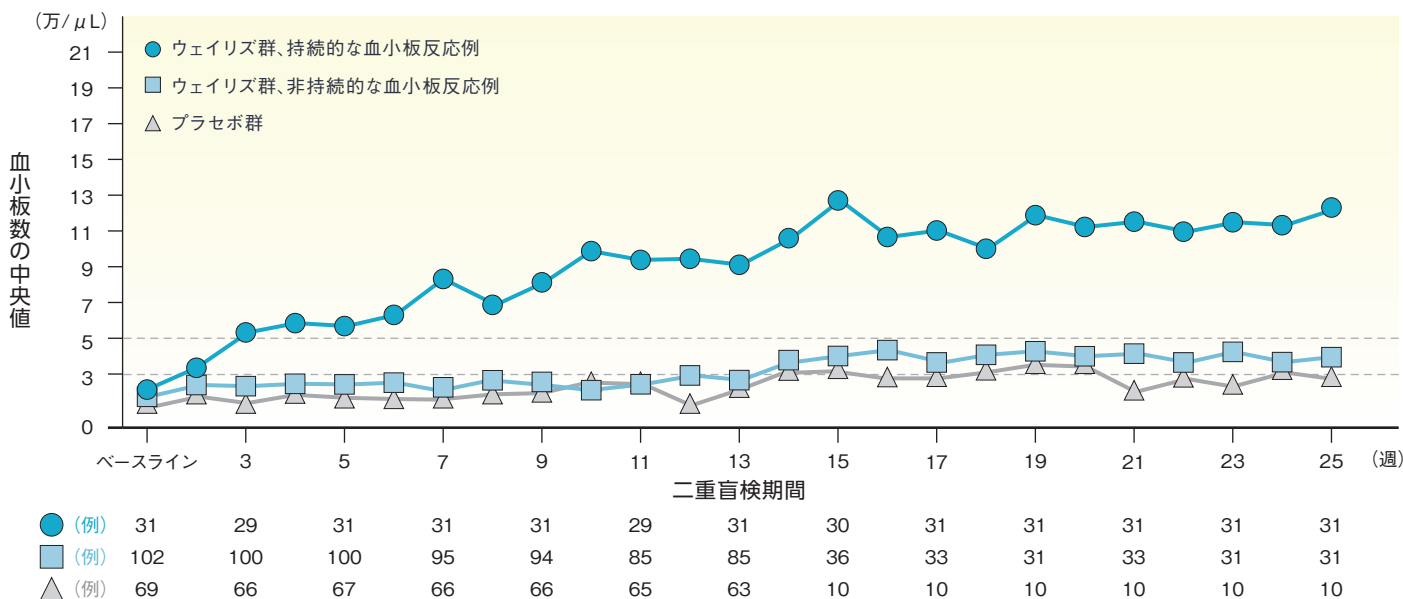
持続的な血小板反応が認められた期間(二重盲検期間)②の最小二乗平均(標準誤差)は、ウェイリズ群で6.95週間(0.75)、プラセボ群で0.64週間(0.34)であり、群間差は6.31週間(0.78)(95%CI: 4.79, 7.83)で、ウェイリズ群で有意に長いことが示されました($p < 0.0001$ 、多重性が調整されたp値、MMRMモデル)。

持続的な血小板反応が認められた期間(二重盲検期間)、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 $5 \text{万}/\mu\text{L}$ 以上、又は $3 \text{万}/\mu\text{L}$ 以上 $5 \text{万}/\mu\text{L}$ 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 $3 \text{万}/\mu\text{L}$ 以上かつベースラインの2倍以上である期間(週数)

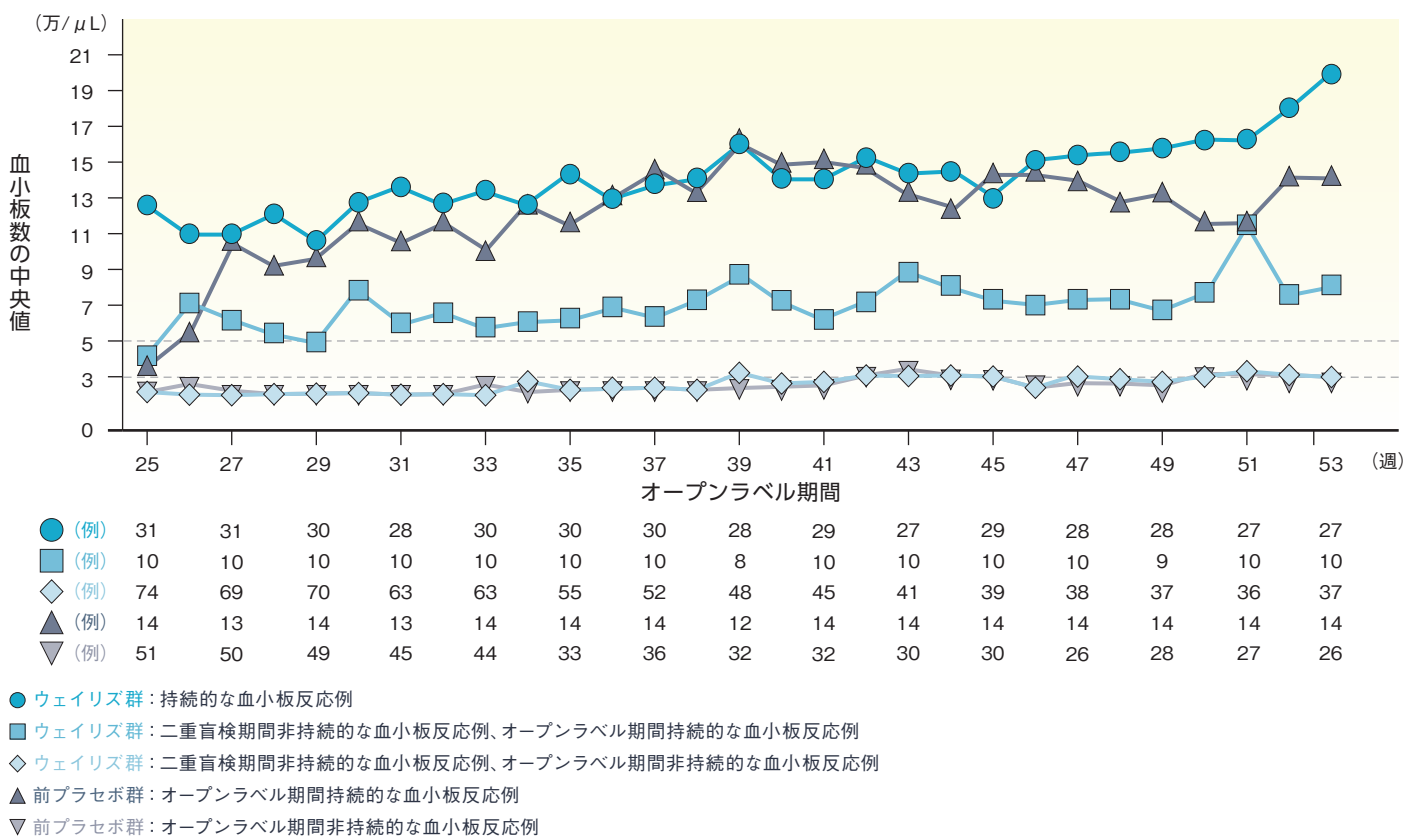
データカットオフ日: 二重盲検期間2024年3月14日

持続的な血小板反応例の血小板数の中央値は、以下のとおりでした。

血小板数の推移(二重盲検期間)



血小板数の推移(オープンラベル期間)



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、血小板数測定値の3分の2以上で血小板数が5万/μL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、血小板数測定値の3分の2以上で血小板数が5万/μL以上を達成した患者

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は、プラセボ群に対して ウェイリズ群で有意に短いことが示されました

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)

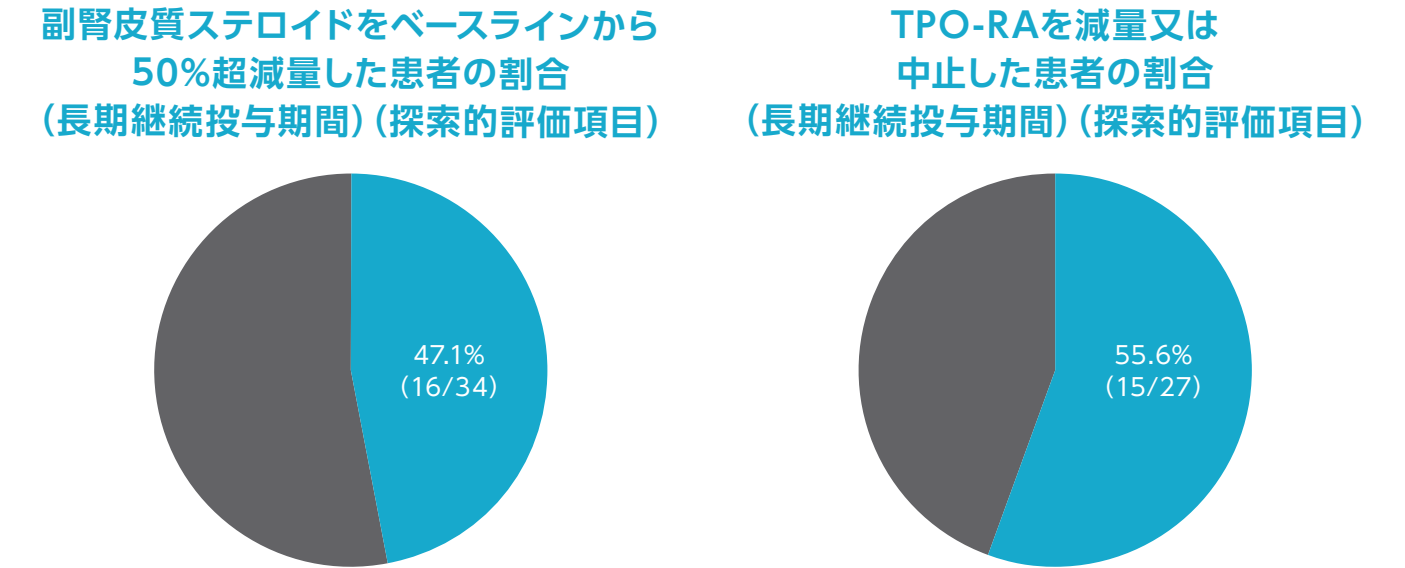
血小板反応を達成するまでの期間の中央値は、ウェイリズ群で36.0日 (95%CI: 22.00, 44.00)、プラセボ群は到達しませんでした。プラセボ群に対するハザード比は3.10 (95%CI: 1.948, 4.934、Cox回帰モデル) で、プラセボ群に対してウェイリズ群で有意に短いことが示されました ($p<0.0001$ 、多重性が調整されたp値、層別log-rank検定)。
25パーセンタイルは、ウェイリズ群で10.0日 (95%CI: 8.00, 15.00)、プラセボ群で65.0日 (95%CI: 36.00, 推定不可) でした。
血小板反応を達成した患者では、血小板反応を達成するまでの期間の中央値は、15.0日 (範囲: 2, 99) でした。

	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
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/ μ L未満又は1.5万/ μ L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/ 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
データカットオフ日: 二重盲検期間2024年3月14日

47.1%の患者さんで副腎皮質ステロイドの50%を超える減量が、 55.6%の患者さんでTPO-RAの減量・中止が認められました

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%) でした。
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%) でした。



*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療薬投与日
TPO-RA: トロンボポエチン受容体アゴニスト

ウェイリズ群において、二重盲検期間の全有害事象は83.5%、Grade 3以上は11.3%でした

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人年でした。

二重盲検期間における安全性の概要

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)

- 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。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。
- 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。
- 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。

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

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

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MedDBA ver. 26.1を用いて読み替えた。

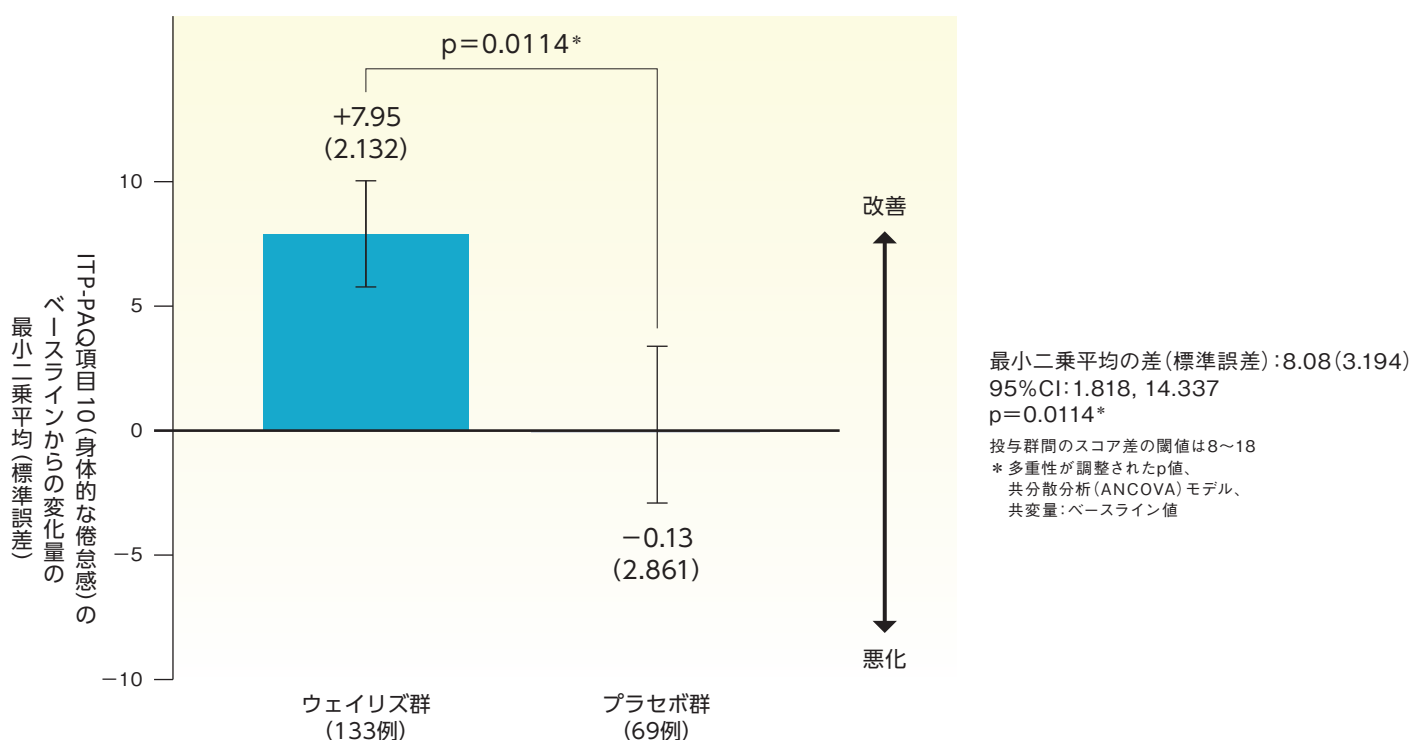
データカットオフ日:二重盲検期間2024年3月14日

プラセボ群に対してウェイリズ群で倦怠感スコアの有意な改善が認められました

ITP-PAQは、成人ITP患者のQoLを測定するために設計された疾患特異的な患者報告アウトカム評価法である。ITP-PAQ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ます。

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)

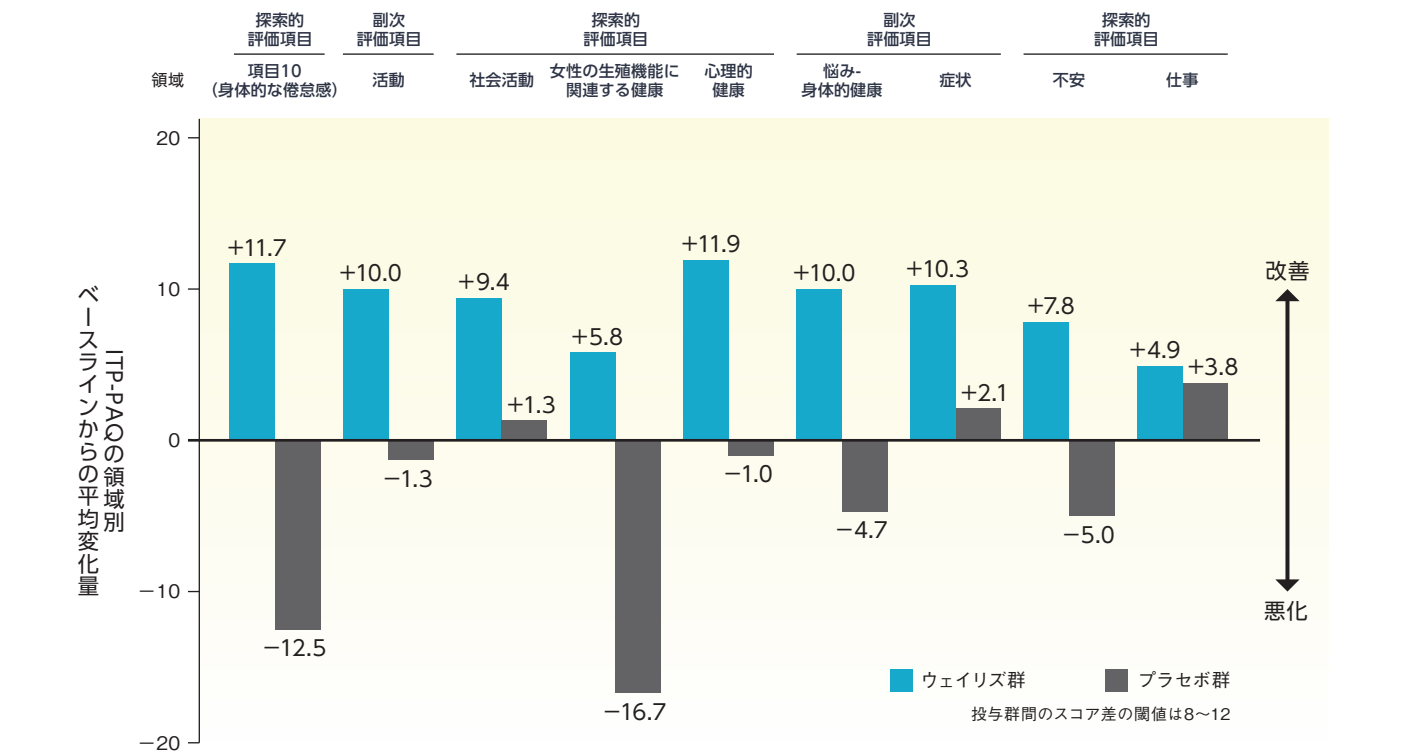
13週目のITP-PAQ項目10(身体的な倦怠感)のベースラインからの変化量について、プラセボ群に対してウェイリズ群でスコアが有意に改善しました[最小二乗平均の群間差:8.08、 $p=0.0114$ 、多重性が調整された p 値、共分散分析(ANCOVA)モデル]。



LUNA 3試験で評価項目としていたITP-PAQの領域別スコアについては以下の通りでした

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ました (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。

Reference

- Owens TD, et al. J Med Chem. 2022; 65: 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]
- Martinez-Carballera D, et al. Hematol Rep. 2024; 16: 390-412.
- Gasbarrini A, et al. Lancet. 1998; 352: 878.
- リツキシマブ インタビューフォーム2026年2月改訂 (第35版)
- エルトロンボパグ インタビューフォーム2024年11月改訂 (第14版)
- ロミプロスチム インタビューフォーム2025年8月改訂 (第8版)
- アパロンボパグ インタビューフォーム2026年4月改訂 (第8版)
- ホスタマチニブ インタビューフォーム2026年5月改訂 (第6版)
- エフガルチギモド インタビューフォーム2025年10月改訂 (第11版)
- Consolini R, et al. Front Pediatr. 2016; 4: 102.
- 2025年4月1日 令和6年厚生労働省告示第382号.
- Singh A, et al. J Clin Med. 2021; 10: 789.
- Audia S, et al. Hemasphere. 2021; 5: e574.
- Weber ANR, et al. Front Immunol. 2017; 8: 1454.
- Wang S, et al. Thromb Res. 2021; 199: 1-9.
- Andreescu M. Front Hematol. 2023; 2: 1191178.
- Bu S, et al. Front Immunol. 2025; 16: 1499014.
- Lambert C, et al. Eur J Haematol. 2024; 112: 504-515. [利益相反:本論文の著者らにはサノフィ社から資金提供を受けた者を含む]
- Cuker A, et al. Semin Thromb Hemost. 2015; 41: 395-404.
- 柏木浩和ら. 臨床血液. 2019; 60: 877-896.
- 柏木浩和ら. 臨床血液. 2023; 64: 1245-1257.
- Cooper N, et al. Am J Hematol. 2021; 96: 188-198. [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]
- Cooper N, et al. Am J Hematol. 2021; 96: 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]
- Cooper N, et al. Br J Haematol. 2025; 207: 1038-1046. [利益相反:本試験はサノフィ社の支援により行われた]
- Kuter DJ, et al. Blood. 2025; 145: 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]
- Langrish CL, et al. J Immunol. 2021; 206: 1454-1468. [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]
- 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]
- Kuter DJ, Ghanima W. Immunotherapy. 2025; 17: 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]
- Sestier M, et al. Curr Oncol Rep. 2021; 23: 113.
- Lipsky A, Lamanna N. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020; 336-345.
- Cool A, et al. Trends Pharmacol Sci. 2024; 45: 691-707.
- 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)

