


日本標準商品分類番号

873999

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤  
リルザブルチニブ製剤**ウェイリス<sup>®</sup>錠400mg**  
**WAYRILZ<sup>®</sup> Tablets**

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	リルザブルチニブ：1錠中400mg含有
一般名	和名：リルザブルチニブ（JAN） 洋名：Rilzabrutinib（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2026年6月19日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サノフィ株式会社 医療関係者向け製品Q&A、Webフォームによる問い合わせ SANOFI MEDICAL INFORMATION 医薬品関連問い合わせ：くすり相談室（平日9:00～17:00） TEL: 0120-109-905 医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ キャンパス <a href="https://pro.campus.sanofi.jp">https://pro.campus.sanofi.jp</a> 

本IFは2026年6月作成の添付文書の記載に基づき作成した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項… 3
  - (1) 承認条件…………… 3
  - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 3
6. RMPの概要…………… 3

## II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 4
  - (1) 和名…………… 4
  - (2) 洋名…………… 4
  - (3) 名称の由来…………… 4
2. 一般名…………… 4
  - (1) 和名 (命名法) …… 4
  - (2) 洋名 (命名法) …… 4
  - (3) ステム (stem) …… 4
3. 構造式又は示性式…………… 4
4. 分子式及び分子量…………… 4
5. 化学名(命名法)又は本質…………… 5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 5

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 6
  - (1) 外観・性状…………… 6
  - (2) 溶解性…………… 6
  - (3) 吸湿性…………… 6
  - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点…………… 6
  - (5) 酸塩基解離定数…………… 6
  - (6) 分配係数…………… 6
  - (7) その他の主な示性値…………… 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性… 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 6

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 7
  - (1) 剤形の区別…………… 7
  - (2) 製剤の外観及び性状…………… 7
  - (3) 識別コード…………… 7
  - (4) 製剤の物性…………… 7
  - (5) その他…………… 7
2. 製剤の組成…………… 7
  - (1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤…………… 7
  - (2) 電解質等の濃度…………… 7
  - (3) 熱量…………… 7
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 7
4. 力価…………… 8
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 8
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 8

7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 8
8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) …… 8
9. 溶出性…………… 8
10. 容器・包装…………… 8
  - (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…………… 8
  - (2) 包装…………… 9
  - (3) 予備容量…………… 9
  - (4) 容器の材質…………… 9
11. 別途提供される資材類…………… 9
12. その他…………… 9

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 10
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 10
3. 用法及び用量…………… 10
  - (1) 用法及び用量の解説…………… 10
  - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 10
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 12
5. 臨床成績…………… 12
  - (1) 臨床データパッケージ…………… 12
  - (2) 臨床薬理試験…………… 14
  - (3) 用量反応探索試験…………… 15
  - (4) 検証的試験…………… 21
    - 1) 有効性検証試験…………… 21
    - 2) 安全性試験…………… 27
  - (5) 患者・病態別試験…………… 28
  - (6) 治療的使用…………… 28
    - 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容…………… 28
    - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要…………… 28
  - (7) その他…………… 28

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 29
2. 薬理作用…………… 29
  - (1) 作用部位・作用機序…………… 29
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 30
  - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 39

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 40
  - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 40
  - (2) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 40
  - (3) 中毒域…………… 40
  - (4) 食事・併用薬の影響…………… 41
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 42
  - (1) 解析方法…………… 42

(2) 吸収速度定数	42
(3) 消失速度定数	42
(4) クリアランス	42
(5) 分布容積	42
(6) その他	42
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	42
(1) 解析方法	42
(2) パラメータ変動要因	42
4. 吸収	42
5. 分布	43
(1) 血液-脳関門通過性	43
(2) 血液-胎盤関門通過性	43
(3) 乳汁への移行性	43
(4) 髄液への移行性	43
(5) その他の組織への移行性	43
(6) 血漿蛋白結合率	43
6. 代謝	44
(1) 代謝部位及び代謝経路	44
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率	44
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	44
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	44
7. 排泄	45
8. トランスポーターに関する情報	45
9. 透析等による除去率	45
10. 特定の背景を有する患者	45
11. その他	45

**VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目**

1. 警告内容とその理由	46
2. 禁忌内容とその理由	46
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	46
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	46
5. 重要な基本的注意とその理由	46
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	47
(1) 合併症・既往歴等のある患者	47
(2) 腎機能障害患者	47
(3) 肝機能障害患者	47
(4) 生殖能を有する者	48
(5) 妊婦	48
(6) 授乳婦	48
(7) 小児等	48
(8) 高齢者	48
7. 相互作用	49
(1) 併用禁忌とその理由	49
(2) 併用注意とその理由	49
8. 副作用	50
(1) 重大な副作用と初期症状	51
(2) その他の副作用	51
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	52
10. 過量投与	52

11. 適用上の注意	52
12. その他の注意	52
(1) 臨床使用に基づく情報	52
(2) 非臨床試験に基づく情報	52

**IX. 非臨床試験に関する項目**

1. 薬理試験	53
(1) 薬効薬理試験	53
(2) 安全性薬理試験	53
(3) その他の薬理試験	54
2. 毒性試験	55
(1) 単回投与毒性試験	55
(2) 反復投与毒性試験	55
(3) 遺伝毒性試験	56
(4) がん原性試験	57
(5) 生殖発生毒性試験	58
(6) 局所刺激性試験	59
(7) その他の特殊毒性	59

**X. 管理的事項に関する項目**

1. 規制区分	61
2. 有効期間	61
3. 包装状態での貯法	61
4. 取扱い上の注意	61
5. 患者向け資材	61
6. 同一成分・同効薬	61
7. 国際誕生年月日	61
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	61
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	62
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	62
11. 再審査期間	62
12. 投薬期間制限に関する情報	62
13. 各種コード	62
14. 保険給付上の注意	62

**XI. 文献**

1. 引用文献	63
2. その他の参考文献	65

**XII. 参考資料**

1. 主な外国での発売状況	66
2. 海外における臨床支援情報	67

**XIII. 備考**

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	70
(1) 粉碎	70
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	70
2. その他の関連資料	70

## 略語表

略語	英語	略語内容（日本語）
ADCC	Antibody dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ADR	Adverse reaction	副作用
AE	adverse event	有害事象
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
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
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under the plasma concentration	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>inf</sub>	AUC from time zero to last measurable concentration	投与開始（時間 0）から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
BCR	B cell receptor	細胞受容体
BID	Twice a day	1 日 2 回
BTK	Bruton's tyrosine kinase	ブルトン型チロシンキナーゼ
CI	confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CS	corticosteroid	副腎皮質ステロイド
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DB	double blind	二重盲検
DR	delayed release	徐放
ECG	Electrocardiogram	心電図
FcεR	Fragment crystallizable epsilon receptor	結晶性フラグメント ε 受容体
FcγR	Fragment crystallizable gamma receptor	結晶性フラグメント γ 受容体
EGF	Epidermal growth factor	上皮成長因子
EGFR	Epidermal growth factor receptor	上皮成長因子受容体
fm	fraction metabolized	代謝に対する寄与率
hERG	Human ether-a-go-go-related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HPBL	Human peripheral blood lymphocyte	ヒト末梢血リンパ球
HWB	Human whole blood	ヒト全血
IBA-1	Ionized calcium-binding adaptor molecule 1	イオン化カルシウム結合アダプター分子 1
IBLS	Idiopathic Thrombocytopenic Purpura Bleeding Scale	ITP 出血スケール
IC <sub>50</sub>	Inhibitory concentration 50%	50%阻害濃度
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IP	Intraperitoneal	腹腔内
IR	immediate release	即放
ITK	Interleukin-2-inducible T-cell kinase	インターロイキン-2 誘導性 T 細胞キナーゼ
ITP	Immune thrombocytopenia	免疫性血小板減少症

略語	英語	略語内容（日本語）
ITP-PAQ	Immune Thrombocytopenia-Patient Assessment Questionnaire	
ITT	intent-to-treat	
IV	intravenous	静脈内
IVIg	intravenous immunoglobulins	免疫グロブリン静注療法
LE	Long-Evans	
LTE	long term extension	長期継続
MNT	Micronucleus test	小核試験
NOAEL	No-observed-adverse-effect level	無毒性量
OD	Optical density	光学密度
OL	Open label	非盲検
PBMC	Peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核細胞
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PF	Pemphigus foliaceus	落葉状天疱瘡
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PYY	Peptide YY	ペプチド YY
QD	administered once per day	1日1回投与
QRS	Q, R and S waves of an electrocardiogram	心電図の Q、R 及び S 波
QT	The time between the start of the Q wave and the end of the T wave	Q 波開始から T 波終了までの時間
QTc	Corrected QT interval	心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected with Fridericia's formula	Fridericia 補正 QT 間隔
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
TCR	T cell receptor	T 細胞受容体
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
$t_{max}$	First time to reach $C_{max}$	最高血漿中濃度到達時間
TPO-RA	Thrombopoietin Receptor Agonists	トロンボポエチン受容体アゴニスト
$V_z$	apparent volume of distribution based on terminal phase	最終相における見かけの分布容積

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ウェイリズ®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新規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<sup>1,3)</sup>。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<sup>2,4,5)</sup>。

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ズの至適用量及び有効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、持続性又は慢性の 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が報告されました。

ウェイリズは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。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、「持続性または慢性の免疫性血小板減少症」に対する治療薬として2026年6月に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

## 2. 製品の治療学的特性

- (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。 (VI-2. (1) 作用部位・作用機序の項参照)
- (2) ウェイリズは、サノフィの持つ TAILORED COVALENCY 技術<sup>†</sup>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。 (VI-2. (1) 作用部位・作用機序の項参照)
- (3) ウェイリズは、食事の時間に制限のない経口投与の薬剤です。 (V-3. 用法及び用量の項参照)
- (4) 通常、成人には1回 400mg を1日2回投与します。 (V-3. 用法及び用量の項参照)
- (5) 持続性又は慢性の 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<sup>‡</sup>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 0.0% (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。 (V-5. (4) 検証的試験の項参照)

# I. 概要に関する項目

- (6) 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<sup>§</sup>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、有意かつ臨床的に意味のある改善が示されました〔共分散分析（ANCOVA）モデル、p 値=0.0114、投与群間の意味のあるスコア差は 8~18 とする〕。（V-5.（4）検証的試験の項参照）
- (7) 重大な副作用として、感染症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、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。（VIII-8. 副作用の項参照）

\* 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 FeyR 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で、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/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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。スコアが高いほど QoL が優れていることを示す。

## 3. 製品の製剤学的特性

ウェイリズは、サノフィの持つ TAILORED COVALENCY 技術<sup>®</sup> 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。（VI-2.（1）作用部位・作用機序の項参照）

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I. 6. RMP」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料 医療関係者向け製品情報サイト： サノフィ キャンパス <a href="https://pro.campus.sanofi/jp">https://pro.campus.sanofi/jp</a> 「適正使用ガイド」
最適使用推進ガイドライン	-	
保険適用上の留意事項通知	-	

# I. 概要に関する項目

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 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。

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

### 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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】
感染症	胚・胎児毒性 肝機能障害 間質性肺疾患	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動
医薬品安全性監視計画の概要		リスク最小化計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動： 副作用及び文献・学会情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討		通常のリスク最小化活動： 電子添文及び患者向け医薬品ガイドに記載して注意喚起・情報提供
追加の医薬品安全性監視活動 市販直後調査		追加のリスク最小化活動 市販直後調査による情報提供
有効性に関する調査・試験の計画の概要		
該当なし		

※ 最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

(1) 和名

ウェイリズ<sup>®</sup>錠 400mg

(2) 洋名

Wayrilz Tablets

(3) 名称の由来

人生がより良くなることを願い、「way」（道）、「rise」（上昇）、「rilz」（rilzabrutinib）を組み合わせて命名した。

### 2. 一般名

(1) 和名（命名法）

リルザブルチニブ（JAN）

(2) 洋名（命名法）

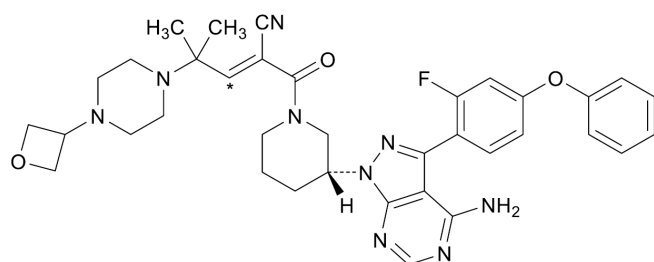
Rilzabrutinib（JAN）

rilzabrutinib（INN）

(3) ステム

-tinib：チロシンキナーゼ阻害剤

### 3. 構造式又は示性式



及びC\*位幾何異性体

### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>36</sub>H<sub>40</sub>FN<sub>9</sub>O<sub>3</sub>

分子量：665.76

## II. 名称に関する項目

---

### 5. 化学名(命名法)又は本質

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

PRN1008/SAR444671 (開発コード)

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・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。

#### (2) 溶解性

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。

#### (3) 吸湿性

該当資料なし

#### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

#### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

#### (6) 分配係数

該当資料なし

#### (7) その他の主な示性値

「Ⅳ. 1. (4) 製剤の物性」の項参照

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

「Ⅳ-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

赤外吸収スペクトル測定法

液体クロマトグラフィー

定量法：液体クロマトグラフィー

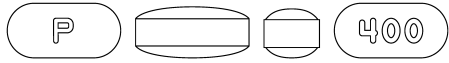
## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

外観性状	片面に「P」、反対側に「400」と刻印した橙色の楕円形錠剤 
直径	長径 16.6mm、短径 8.1mm
厚さ	7.6mm
質量	824.0mg

#### (3) 識別コード

P 400

#### (4) 製剤の物性

該当しない

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分（1錠中）	リルザプルチニブ 400mg
添加物	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

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程由来不純物（類縁物質等）、目的物質由来不純物

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

製剤の安定性試験の概要

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 ヶ月	PTP 包装	規格内
	30±2°C / 75%RH±5 %RH			規格内
加速試験	40°C±2°C/ 75%RH±5%RH	6 ヶ月		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200 W·h/m <sup>2</sup> 以上		無包装	規格内

試験項目：性状、純度、水分、含量 等

### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

### 9. 溶出性

日本薬局方 一般試験法 溶出試験法（パドル法）に従い試験を行う。

### 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

---

(2) 包装

28 錠／箱

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

一次包装 (PTP 包装) : ポリ塩化ビニル (PVC) / ポリクロトリフルオロエチレン (PCTFE)  
フィルム及びアルミニウム箔

二次包装 : 紙箱

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

特になし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

持続性及び慢性免疫性血小板減少症

### 2. 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

(解説)

- ・本剤の臨床的位置づけ及び有効性及び安全性の主要な根拠となった国際共同ピボタル第3相試験 (PRN1008-018 試験) の対象患者に基づき設定した。
- ・本剤は、血小板数、臨床症状などを考慮の上、出血リスクの高い患者に対して投与されるべき薬剤であることから設定した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### 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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

リルザブルチニブの用法及び用量は、第1/2相試験である PRN1008-010 試験及び国際共同ピボタル第3相試験 (日本を含む) である PRN1008-018 試験の成績に基づき設定した。

第1/2相 PRN1008-010 試験は、承認された使用可能な治療選択肢がない難治性又は再発の ITP 患者を対象にリルザブルチニブの安全性、薬物動態及び臨床活性を検討するアダプティブ、非盲検、用量探索試験であった。当該試験のパート A において、被験者内用量漸増法を用いて、各被験者で生物学的に活性を示す可能性がある用量範囲を探索した。

PRN1008-010 試験パート A は、28 日間のスクリーニング期間 (Day -28 ~ -1)、リルザブルチニブを経口投与する 24 週間の主要投与期間、及び 4 週間の安全性追跡調査から成り、合計期間は 32 週間であった。当該パートでは、3+3 デザインを用いた被験者内用量漸増法によりリルザブルチニブを経口投与した。センチネルコホートに対し、4 つの用法・用量 (200 mg 1 日 1 回 [QD]、400 mg QD、300 mg BID [600 mg/day]、400 mg BID [800 mg/day]) で投与を開始した。主要評価項目で定義した血小板反応又は用量制限毒性がみられなかった場合、リルザブルチニブ投与 28 日ごと (1 サイクル) に、最大許容量である 400 mg BID (800 mg/day) まで被験者内で用量を漸増できることとした。いずれの用量レベルでも、治療に反応 (主要評価項目で定義) した被験者は、次のサイクル (28 日間) での用量増量はできないこととした。400 mg BID まで増量した被験者はその用法・用量を維持することとした。

PRN1008-010 試験パート A の結果、有効性を評価した主要投与期間の被験者 60 名のうち、24

## V. 治療に関する項目

名が主要評価項目（レスキュー治療未実施で、2回以上連続して血小板数が  $50,000/\mu\text{L}$  以上かつベースラインから  $20,000/\mu\text{L}$  以上増加）を達成した（40% [95% CI : 27.6%~53.5%]）。60名中45名（75.0%）が目標用法・用量である 400 mg BID でリルザブルチニブの投与を開始し、その用量を維持した被験者のうち40.0%が血小板反応の主要評価項目を達成した（95% CI : 25.7%~55.7%）。また、60名中17名（28.3% [95% CI : 17.5%~41.4%]）が持続的な血小板反応の基準（投与期間の最後8回の測定のうち4回以上で血小板数が  $50,000/\mu\text{L}$  以上）を達成し、これには400 mg BID で投与を開始した14名（31.1% [95% CI : 18.1%~46.7%]）が含まれていた。また、忍容性は良好であり、安全性プロファイルに懸念はなかった。

PRN1008-010 試験パート A における薬物動態評価の結果、リルザブルチニブは経口投与後速やかに吸収され、 $t_{\text{max}}$  の中央値は 0.5~2 時間であった。サイクル 1 の Day 1 の  $C_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  は、200~400 mg の間でほぼ用量に比例して増加した。最終相  $t_{1/2}$  の平均値は短く、1.34~2.18 時間の範囲であった。

第 3 相 PRN1008-018 試験は、IVIg 又は CS のいずれかに反応したものの持続しなかった ITP 患者を対象にリルザブルチニブの有効性及び安全性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験である。当該試験は、最長 24 週間の DB 期間（被験者はリルザブルチニブ群又はプラセボ群に 2:1 の比でランダム化された）、それに続く 28 週間の OL 期間及び LTE 期間を含む 3 つの期間で構成されている。DB 期間には、リルザブルチニブ群の被験者はリルザブルチニブ 400 mg BID、プラセボ群の被験者はプラセボの投与を受け、OL 期間及び LTE 期間には全ての被験者がリルザブルチニブ 400 mg BID 投与を受けた。

PRN1008-018 試験では、DB 期間にリルザブルチニブ 400 mg BID 投与を受けた被験者において、プラセボ投与を受けた被験者と比較して、主要評価項目及び全ての重要な副次的評価項目で統計学的に有意な改善が示された。また、OL 期間における血小板数の結果から、リルザブルチニブの長期投与時の効果の持続性が裏付けられた。当該試験には日本人が 9 名（リルザブルチニブ群：8 名、プラセボ群：1 名）組み入れられた。日本人被験者数が少なく、データの解釈に限界がある可能性があるものの、現在入手可能な日本人 9 名から得られた情報に基づく、リルザブルチニブの有効性に関して日本人集団と全体集団との間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

PRN1008-018 試験の DB 期間に認められた治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合は、リルザブルチニブ群で 83.5%、プラセボ群で 75.4%であり、両投与群で同程度であった。重篤な有害事象（SAE）についても同様であった（リルザブルチニブ群：9.0%、プラセボ群：11.6%）。Grade 3 以上の TEAE の発現割合は、リルザブルチニブ群の方がプラセボ群と比較して低かった（リルザブルチニブ群：11.3%、プラセボ群：14.5%）。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、リルザブルチニブ群の方がプラセボ群と比較して高く（リルザブルチニブ群：51.1%、プラセボ群：17.4%）、そのほとんどは消化器系に関連するものであった。DB 期間及び OL 期間を比較すると、リルザブルチニブを投与された被験者では TEAE の発現割合が時間の経過とともに全般的に減少し（DB 期間：83.5%、OL 期間：75.0%）、特に消化器系事象が顕著に減少した（DB 期間：53.4%、OL 期間：28.3%）。SAE 及び Grade 3 以上の TEAE の発現割合は、DB 期間と OL 期間とで同程度であった。以上のとおり、リルザブルチニブ 400 mg BID 投与において優れた忍容性が認められ、良好な安全性プロファイルが示された。日本人については、被験者数が少なく結果の解釈に限界があるものの、現在入手可能な日本人被

## V. 治療に関する項目

験者 9 名の結果に基づくと、長期投与を含む安全性データにおいて、日本人集団と全体集団との間に顕著な傾向の違いは認められなかった。

以上のことから、本剤の用法及び用量を「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。」とした。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 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。

7.3 空腹時の投与は避けることが望ましい。 [16.2.2 参照]

(解説)

7.1 PRN1008-018 試験で規定した血小板数の測定頻度を考慮し設定した。

7.2 PRN1008-018 試験では投与開始 12 週間終了時に血小板反応を評価すると規定していたことを踏まえ、本剤投与開始 12 週間を目安として、本剤により出血リスクを回避できるレベルに血小板数が増加しない場合は投与中止を考慮する旨を設定した。

7.3 食事の影響を評価した試験において、リルザブルチニブを食後投与することにより空腹時投与と比較して曝露量がやや低下し  $t_{max}$  が遅延することが示されたことから、患者の安全性を考慮し設定した。

「VIII-1 (4) 食事の影響」の項参照

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

本剤の有効性及び安全性について、下記の臨床データパッケージに示した評価資料 4 試験及び参考資料 12 試験の計 16 試験に基づき評価した。

評価資料の試験は、日本人及び外国人健康被験者を対象とした海外第 I 相試験、外国人健康被験者を対象とした海外第 I 相試験、日本人を含む ITP 患者を対象とした第 III 相国際共同試験であった。

また、外国人健康被験者を対象とした海外第 I 相の 11 試験、外国人 ITP 患者を対象とした第 I /II 相試験を参考資料とした。

## V. 治療に関する項目

### 臨床データパッケージ

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象患者 (投与例数 全例数/日本人例数)	概要 (試験目的)
評価資料:			
PRN1008-023 (PKM17089) 米国	第 I 相 非盲検	日本人及び外国人健康成人被験者 (23/11): コホート 1: 日本人 (11) コホート 2: 外国人 (12)	本剤 (IR 錠) 100mg、400mg を単回及び 400mg を BID にて反復投与したときの PK 及び安全性・忍容性の評価
PRN1008-014 (PKM17291) オーストラリア	第 I 相 ランダム化、非盲検、3 期間、 クロスオーバー 単回投与	外国人健康被験者: パート A (12): 100, 1200mg パート B (39): 400mg	本剤 (IR 錠) を単回経口投与したときの薬物 (リトナビル) 相互作用、QTc への影響 (パート B) 及び安全性・忍容性の評価
PRN1008-018 (EFC 17093) 日本及び海外 24 カ国	第 III 相 ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較 24 週間 DB 投与 + 28 週間 OL + 長期継続投与 (LTE)	持続性または慢性の ITP 患者 (202/9): 本剤 (133/8)、プラセボ (69/1)	本剤 (IR 錠) 400mg を BID にて反復投与したときの有効性及び安全性の評価
参考資料			
PRN1008-001 (TDU17293) オーストラリア	第 I 相 ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増 パート A: 単回投与 50, 150, 300, 600, 1200 mg パート B: 反復投与 QD (300mg, 600mg) BID (300mg, 450mg)	外国人健康被験者 (80): パート A (40/5 コホート): 本剤 (30)、プラセボ (10) パート B (40/5 コホート): 本剤 (32)、プラセボ (8)	本剤 (液剤) を用量漸増で単回あるいは反復経口投与したときの安全性・忍容性及び PK の評価
PRN1008-002 (INT17284) オーストラリア	第 I 相 非盲検、固定順序、単回投与	外国人健康男性被験者 (12):	本剤 (液剤) 600mg を単回経口投与したときの PK (薬物相互作用) 及び安全性・忍容性の評価
PRN1008-004 (PKM17285) オーストラリア	第 I 相 ランダム化、非盲検、単回投与	外国人健康被験者 (12):	本剤 300mg (液剤及びカプセル剤) を単回投与したときの相対的 BA の評価
PRN1008-006 (PKM17286) オーストラリア	第 I 相 4 期間、非盲検、クロスオーバー	外国人健康被験者 (12)	本剤 300mg (液剤及び IR 錠) を単回経口投与したときの相対的 BA 並びに IR 錠の PK (食事の影響・薬物相互作用) の評価
PRN1008-008 (PKM17289) オーストラリア	第 I 相 4 期、非盲検、単回投与	外国人健康被験者 (16)	本剤 (IR 錠及び DR 錠) を単回経口投与したときの相対的 BA 及び DR 錠の PK (食事の影響) の評価
PRN1008-011 (INT17290) オーストラリア	第 I 相 4 期、ランダム化、非盲検、 クロスオーバー	外国人健康被験者 (14):	本剤 400mg (IR 錠) を単回経口投与したときの相対的 BA 及び PK (薬物相互作用) の評価
PRN1008-015 (POP17292) 米国	第 I 相 非盲検、非ランダム化、2 パート、 単回投与 パート 1: 注射剤及び IR 錠 パート 2: 液剤	外国人健康男性被験者 (18): パート 1 (8) パート 2 (10)	本剤を単回投与したときの PK 及び絶対的経口 BA の評価
PRN1008-020 (POP17091) 米国	第 I 相 非盲検、非ランダム化、 単回投与	軽度及び中等度の肝機能障害を有する外国人被験者 (29): 軽度肝機能障害 (8) 中等度肝機能障害 (8) 正常肝機能 (13)	軽度及び中等度肝機能障害被験者に本剤 (IR 錠) 400mg を単回経口投与したときの PK 及び安全性・忍容性の評価
PRN1008-022 (PKM17088) 中国	第 I 相 非盲検、単回投与	中国人健康被験者 (10)	本剤 (IR 錠) 400mg を単回経口投与したときの PK 及び安全性・忍容性の評価
PRN1008-024 (INT17090) 米国	第 I 相 非盲検、2 パート パート A: キニジン併用 パート B: リファンピシン併用	外国人健康被験者 (32) パート A (16) パート B (16)	本剤 (IR 錠) 400mg を単回経口投与したときの PK (薬物相互作用) 及び安全性・忍容性の評価

## V. 治療に関する項目

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象患者 (投与例数 全例数/日本人例数)	概要 (試験目的)
PRN1008-025 (PKM17098) オーストラリア	第 I 相 4 期、非盲検、ランダム化、 クロスオーバー	外国人健康被験者 (24)	本剤 400mg (カプレット、IR 錠) を単回経口投与したときの PK (食事及び製剤の影響) 及び安全 性・忍容性の評価
PRN1008-010 (DFI17124) 海外 8 カ国	第 I/II 相 アダプティブ、非盲検、用量 探索 パート A : 4 用量漸増 200mgQD, 400mgQD, 300mgBID, 400mgBID パート B : 400mg BID 反復	外国人再発/難治性 ITP 患者 : パート A (60) パート B (26) <LTE 期間> パート A (16) パート B (11)	本剤 (IR 錠) を患者内用量漸増に て経口投与による適正用量及び 用量候補の探索 (パート A)、さら に 400mgBID を反復投与したと きの安全性、PK 及び臨床活性の 評価 (パート B)

ITP = 免疫性血小板減少症 BA:バイオアベイラビリティ

QD : 1 日 1 回 BID : 1 日 2 回 LTE : 長期継続投与 IR 錠 : 即放錠 DR 錠 : 徐放錠

### (2) 臨床薬理試験

#### 1) 忍容性試験

##### ① 健康成人被験者に単回投与したときの忍容性 (PRN1008-23試験) <sup>6)</sup>

日本人及び白人健康被験者を対象とした第 I 相、非盲検試験において、本剤 (錠剤) を単回投与 (Day1に100 mg 単回、Day 5に200mg 単回)、さらに本剤400mg を BID にて反復投与 (Day 9~12の4日間は400 mg を BID にて、Day 13 は400 mg を朝のみ) した。

日本人健康被験者に対する本剤の単回又は反復投与の忍容性は良好であった。治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE) のうち多く認められたのは胃腸障害に分類されるもので、200mg 単回投与期で1/11例 (9.1%)、400mg BID の反復投与期で4/11例 (36.4%) が報告された。最も多く認められたのは下痢で、200mg 単回投与期で1/11例 (9.1%) に1 件、反復投与期で4/11例 (36.4%) に5件認められた。

本剤との因果関係が否定できない TEAE (副作用) は200mg 単回投与期の2/11例で報告された2件の TEAE のうち1件、400mg BID の反復投与期の4/11例で報告された9件の TEAE のうち8件であった。

治験期間中に死亡、重篤な有害事象、又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。

12誘導心電図測定に臨床的に意味のある所見は認められなかった。

#### 2) 薬力学 (PD) 的試験

##### <BTK 占有率>

健康被験者において、末梢血単核細胞 (PBMC) で BTK 占有率を測定した結果、探索的分析法により本剤の持続的かつ用量依存的な標的の占有が示唆された。現在のところ、ITP 患者における BTK 占有率のデータは得られていない。

外国人健康被験者を対象とした第 I 相試験 (PRN1008-001試験) において、本剤 (液剤) を反復経口投与後、PBMC における平均 BTK 占有率は、300~600 mg の投与後4時間で91%、4時間以降でも70%を超える占有率が観察された。このデータから、リルザブルチニブの半減期は短いものの (3~4時間以内)、標的の占有は持続的で、投与後24時間以上にわたって持続的に占有率が維持されることが示された<sup>7)</sup>。

## V. 治療に関する項目

---

### 3) QT/QTc (PRN1008-014 試験)

健康被験者 (39 例) を対象に、プラセボ、本剤 400mg、又はリトナビル (100mg を 1 日 2 回) 併用投与下で本剤 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。本剤単独及び本剤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 -10.2 ms であった (外国人データ)<sup>8)</sup>。 [9.1.2 参照]

### (3) 用量反応探索試験

注) 本剤の承認された用法及び用量は「V-3. 用法及び用量」の項参照

---

### 外国人の難治性又は再発性 ITP 患者を対象とした海外第 I / II 相試験 (PNR1008-010 試験)<sup>9)</sup>

---

#### 目的:

#### 主要目的:

- 4 用量レベルの臨床活性の評価及び患者における用法及び用量の探索 (パート A)
- 選択された用量における臨床活性及び持続性の評価 (パート B)
- 選択された用法・用量 (400mg BID) の安全性及び忍容性の評価

#### 副次目的:

- その他副次評価項目による有効性の評価
- 4 用量における安全性及び忍容性の評価
- 薬物動態 (PK) 及び薬力学 (PD) プロファイルの評価

---

#### 試験デザイン: 第 I / II 相、非盲検、2 パート、用量探索

---

**対象:** 承認された使用可能な治療選択肢がない難治性又は再発性 ITP 患者

---

#### 主な選択基準:

<パート A>

- 使用できるあるいは承認された治療選択肢がない男性及び女性患者
- 投与開始前 15 日間に 7 日以上の間隔を空けた 2 回の測定で血小板数が 30,000/ $\mu$ L 未満の患者

<パート B>

- 現在のガイドラインで定義される免疫関連 ITP (原発性及び二次性) が少なくとも 3 ヶ月持続している男性及び女性の成人患者:
  - ✓ 免疫グロブリン静注療法 (IVIg) / 抗 D 抗体又は副腎皮質ステロイド (CS) に対する反応 (血小板数 50,000/ $\mu$ L 以上を達成) が持続せず、少なくとも 1 つの他の ITP 治療 (IVIg 又は CS を除く) が無効な患者で、かつ
  - ✓ 投与開始 15 日前までに 7 日以上の間隔を空けた 2 回の測定で血小板数が 30,000/ $\mu$ L 未満で、Day 1 の血小板数が 35,000/ $\mu$ L を超えなかった患者

---

#### 主な除外基準:

<パート A、B>

- 妊婦または授乳婦
  - QTcF > 450 msec (男性) または > 470 msec (女性) の心電図所見、コントロール不良の心房細動 (すなわち、症状のある患者または心電図上で心室拍数が 100 拍/分を超える)、またはその他の臨床的に重要な異常のある患者
  - 試験期間中に化学療法または外科的治療を必要とする、または必要とする可能性が高い、現在活動性の悪性腫瘍の既往歴のある患者。ただし、非黒色腫皮膚癌は除く
-

## V. 治療に関する項目

---

### 試験方法：

本試験は、用量設定試験であるパート A、及びパート A で選択された用法及び用量の安全性及び忍容性を評価するパート B で構成された。

#### <パート A>

適格基準を満たした被験者は、被験者内用量漸増法により 4 つの用法・用量（200 mg QD、400 mg QD、300 mg BID [600 mg/day]、400 mg BID [800 mg/day]）のいずれかで投与を開始した。

血小板反応<sup>注1)</sup>又は用量制限毒性（DLT）がみられなかった場合、投与 28 日ごとに被験者内で用量を漸増できることとし、400 mg BID まで増量した被験者はその用法・用量を維持することとした。

いずれの用量レベルでも、治療に反応（血小板反応）した被験者は、次のサイクル（28 日間）での用量増量はできないこととした。

**試験期間：**32 週間（28 日間のスクリーニング期間+24 週間の主要投与期間+4 週間の安全性追跡調査）

#### <パート B>

新たなコホートにおいて、選択された用量・用法である 400mgBID の 24 週間投与を開始した。

#### <長期継続投与（LTE）期間>

パート A 又はパート B で血小板反応<sup>注1)</sup>が得られた被験者は、共通の LTE 期に移行し、本剤への反応がみられなくなるまで 400 mg BID の投与を継続した。

注1) 投与期間の最後の 8 週間のうち少なくとも 4 週間でレスキュー治療を実施することなく血小板数が 50,000/ $\mu$ L 以上、又は 30,000/ $\mu$ L 以上かつベースラインの 2 倍以上となった場合

---

### 評価項目：

#### <有効性>

##### 主要評価項目

##### 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 50,000/ $\mu$ L 以上かつベースラインから 20,000/ $\mu$ L 以上の増加を達成できた被験者の割合

##### 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 50,000/ $\mu$ L 以上を達成できた被験者の割合

##### 重要な副次評価項目

##### パート A：

- 全用量レベルを通して血小板数が 50,000/ $\mu$ L 以上であった週数
- 全用量レベルを通して血小板数が 30,000/ $\mu$ L 以上であった週数
- 全用量レベルを通して血小板数が最初に 50,000/ $\mu$ L 以上になるまでの時間
- 各用量レベル及び全体でレスキュー治療を実施した被験者の割合（安全性評価）
- 用量レベルごと及び全体で血小板数が 50,000/ $\mu$ L 以上であった週の割合
- 全用量レベルで投与期間中の最後の 8 回の血小板測定のうち 4 回で血小板数が 50,000/ $\mu$ L 以上であった被験者の割合

##### パート B：

- レスキュー治療未実施で、血小板数が 50,000/ $\mu$ L 以上又は 30,000/ $\mu$ L 以上かつベースラインの 2 倍以上となった週数
- 血小板数増加前の直近の 4 週間において、レスキュー治療未実施で、少なくとも 5 日間の間隔を空けて 2 回以上連続して血小板数 50,000/ $\mu$ L 以上かつベースラインから 20,000/ $\mu$ L 以上の

## V. 治療に関する項目

---

増加を達成できた全ての被験者の割合

- レスキュー治療を受けた被験者の割合
- ITP 出血スケール (IBLS) 評価のベースラインからの変化量

### <安全性>

TEAE、身体所見、臨床検査値、心電図、バイタルサイン

### <PK>

血漿中リルザブルチニブ濃度、PK パラメータ

---

### 統計解析：

#### <解析対象集団>

ITT 集団：治験薬投与の有無にかかわらず試験に組み入れられた全ての被験者

安全性解析対象集団：試験に組み入れられた被験者のうち、投与された用量にかかわらず、治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者

### <有効性>

有効性評価項目は ITT 集団に基づき解析し、24 週間の主要投与期間に記述統計を用いて評価した。ITT 集団の数値データは、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 分布を使用して平均の 95% CI とともに要約した。

### <安全性>

TEAE の発現割合、重症度及び治験薬との因果関係、並びに臨床検査、レスキュー治療の実施、バイタルサインについて記述的に要約した。

### <PK>

記述統計量により要約した。

リルザブルチニブの PK パラメータはノンコンパートメント解析を用いて算出した。

---

### 試験成績：

#### <対象集団>

##### パート A：

被験者が組み入れられた被験者 60 例が少なくとも 1 回の本剤投与を受け、全例が ITT 集団及び安全性解析対象集団に含まれた。60 例中 45 例が 400 mg BID 投与を開始し、そのうち 28 例 (62.2%) が 24 週間の主要投与期間を完了した。400 mg BID 投与で主要投与期間に治験を中止した主な理由は「被験者の意思」、「その他の有害事象」及び「レスキュー治療が必要」が各 4 例 (8.9%)、「有効性の欠如」が 5 例 (11.1%) であった。

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性の多くで、投与群間の差は 10%以下であった。

年齢の中央値は 49.5 歳 (範囲：19~74 歳) で、56.7%が女性であった。

ITP 罹病期間の中央値は 6.29 年 (範囲：0.4~52.5 年)、過去に受けた ITP の前治療数の中央値は 4.0 (範囲：1~17) であった。ベースラインの平均血小板数の中央値は 14,750/ $\mu$ L (範囲：1,800~33,300/ $\mu$ L) で、本剤群の 27.8% (プラセボ群では 27.5%) は脾臓摘出術を受けていた。

試験に組み入れられた 60 例全ての被験者が 1 回以上本剤の投与を受け、投与期間の中央値は 167.5 日 (範囲：4~293 日) であった。

400 mg BID で投与を開始した 45 例全員がその用量を維持した。9 例が最低用量の 200 mg QD から開始し、このうち 7 例は最大用量の 300 mg BID 又は 400 mg BID まで漸増した。1 例は 400 mg QD で開始し、その後最大用量の 400 mg BID まで漸増した。300 mg BID で開始した 5 例中 2 例は同用量を維持し、3 例は最大用量の 400 mg BID に漸増した。服薬遵守率の平均値は全体で 98.5%で、80%

## V. 治療に関する項目

未満の被験者はいなかった。

データカットオフ日でパート A の被験者のうち、400 mg BID 投与を開始した 13 例 (28.9%) を含む 16 例 (26.7%) が主要投与期間を完了し、LTE 期間に移行した。

### パート B :

組み入れられた 26 例の被験者全例が 1 回以上本剤の投与を受け、15 例 (57.7%) が 24 週間の主要投与期間を完了した。11 例 (42.3%) が主要投与期間に治験を中止し、主な中止理由は、治験担当医師の判断による有効性の欠如が 5 例 (19.2%) 及び TEAE が 2 例 [7.7%]) であった。主要投与期間における曝露期間の中央値は 167.0 日 (範囲 : 7~169 日) であった。

年齢の中央値は 56.5 歳 (範囲 : 20~75 歳) で、女性の割合が 61.5% であった。ITP 罹病期間の中央値は 10.26 年、ベースライン時点での ITP の前治療数の中央値は 6 であった。

データカットオフ日で、組み入れられた 26 例中 11 例 (42.3%) が LTE 期間に移行した。

### <有効性>

#### 主要評価項目

##### パート A :

ITT 集団において、主要評価項目である一次血小板反応 (血小板数増加前の直近の 4 週間において、レスキュー治療未実施で、少なくとも 5 日間の間隔を空けて 2 回以上連続して血小板数が 50,000/ $\mu$ L 以上かつベースラインから 20,000/ $\mu$ L 以上の増加を達成) は、全体の 24 例 (40.0% [95% CI : 27.56%~53.46%]) で、そのうち 400 mg BID で投与を開始し後主要投与期間を通して用量を維持した 18 例 (40% [95% CI : 25.70%~55.67%]) で達成した。各開始用量別の達成率 (%) は以下のとおりであった。

開始用量 (n)	200 mg QD (9)	400mg QD (1)	300mg BID (5)	400mg BID (45)	全体 (60)
達成例数 (%)	4 (44.4)	0 (0.0)	2 (40.0)	18 (40.0)	24 (40.0)
95%CI	13.70, 78.80	0.00, 97.50	5.27, 85.34	25.70, 55.67	27.56, 53.46

血小板数が 50,000/ $\mu$ L 以上を達成したのは、Day 11 までに全 60 例中 15 例 (25%)、Day 14 (Week 2) までに 31.7%、Day 84 (Week 12) までに 46.7% (2 例を除く全ての血小板反応を達成した被験者に相当) に達した。50,000/ $\mu$ L 以上であった週の割合の平均値 (標準偏差 [SD]) は、全体で 28.60 (35.39) %、400 mg BID で開始した患者では 28.14 (36.41) % であった。

##### パート B :

ITT 集団において、26 例中 9 例 (34.6% [95% CI : 17.21%~55.67%]) が持続的な血小板反応 (投与開始後 10 週間以降にレスキュー治療未実施で、24 週間の主要投与期間の最後の 12 週間のうち少なくとも 8 週間において、血小板数 50,000/ $\mu$ L 以上を達成) を達成した。

#### 副次評価項目

##### パート A :

- ✓ 24 週間の主要投与期間に血小板数が 50,000/ $\mu$ L 以上であった週数の平均値 (SD) は 5.7 (8.1)、血小板数が 30,000/ $\mu$ L 以上であった週数の平均値 (SD) は 8.8 (9.2) であった。
- ✓ 本剤投与により、迅速な血小板反応が認められ、評価された 60 例のうち 25% が Day 11 までに血小板数 50,000/ $\mu$ L 以上を達成した。
- ✓ 400 mg BID で投与開始した被験者では、Day 1 以降の平均血小板数のベースラインからの変化量は 13,920/ $\mu$ L (中央値、範囲 : -1,200/ $\mu$ L~181,200/ $\mu$ L) の増加であった。
- ✓ 全体で 17 例 (28.3%) が持続的な血小板反応 (投与期間中の最後の 8 回の測定のうち少なくとも 4 回で血小板数が 50,000/ $\mu$ L 以上) を達成し、そのうち 400 mg BID から投与を開始した被験者は 14 例 (31.1%) であった。

## V. 治療に関する項目

また、24 週間の主要投与期間中、400 mg BID 投与を開始した 5 例 (9.6%、95% CI : 3.20%~21.03%) がレスキュー治療を受けた (安全性の評価項目)。

### パート B :

- ✓ 24 週間の主要投与期間において、血小板反応 (レスキュー治療未実施で血小板数が 50,000/ $\mu$ L 以上又は 30,000/ $\mu$ L 以上かつベースラインの 2 倍以上、及び血小板数が 30,000/ $\mu$ L 以上かつベースラインの 2 倍以上) が認められた週数の平均値は 9.3 週間 (95% CI : 5.25~13.44 週間) であった。
- ✓ 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、2 回以上連続して血小板数 50,000/ $\mu$ L 以上かつベースラインから 20,000/ $\mu$ L 以上の増加を達成できた被験者は 11 例 (42.3%、95% CI : 23.35%~63.08%) であった。
- ✓ レスキュー治療を受けた被験者は 3 例 (11.5%、95% CI : 2.45%~30.15%) であった。
- ✓ IBLS スコアの平均値は、ベースラインで 0.27 (中央値 : 0.20、範囲 : 0.0~1.0)、Week 25 でのベースラインからの変化量の平均値は -0.07 (中央値 : 0.00、範囲 : -0.4~0.0) であり、IBLS 値のベースラインからの低下により、出血が減少したことが示された。  
ベースラインでのスコアが 2 (著しい出血) の被験者の割合が最も高かった解剖学的部位は皮膚であり、病歴に基づくスコア 2 は 7 例 (26.9%)、身体所見に基づくスコア 2 は 6 例 (23.1%) であった。Week 25 では、当該部位のスコアが 2 の被験者はいなかった。

### LTE 期間における反応持続性

データカットオフ日時点において、LTE 期間に移行したパート A の 16 例全員が主要評価項目の血小板反応を達成し (13 例は 400 mg BID で投与開始)、LTE 期間の全来院時における血小板数の中央値は 50,000/ $\mu$ L 以上であった。

パート B では、LTE 期間に移行した 11 例 (42.3%) が血小板数の中央値は 80,000/ $\mu$ L 以上を維持していた。9 例は主要評価項目の血小板反応を達成し、全来院時において血小板数の中央値が 50,000/ $\mu$ L 以上であった。パート B のデータカットオフ日時点で継続中の 11 例 (42.3%) ではレスキュー治療を受けた被験者はいなかった。

### <安全性>

#### パート A :

安全性解析対象 (60 例) における、各開始用量ごとの AE 発現状況 (発現例数及び発現割合) について下表に要約した。

AE の発現例数及び発現割合 (%)

用量群 (N)	200 mg QD (N=9)	400 mg QD (N=8)	300 mg BID (N=12)	400 mg BID (N=52)	全体 (N=60)
TEAE	3 (33.3)	3 (37.5)	5 (41.7)	44 (84.6)	48 (80.0)
副作用	2 (22.2)	2 (25.0)	2 (16.7)	29 (55.8)	31 (51.7)
SAE	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	7 (13.5)	8 (13.3)
SADR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止に至った TEAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (13.5)	7 (11.7)

SADR : 治験薬との因果関係が否定できない SAE (重篤な副作用)

全 60 例中 48 例 (80.0%) で、主要投与期間中に少なくとも 1 件の TEAE が発現し、最も多く報告されたのは 22 例 (36.7%) にみられた下痢であった。

全体で 31 例 (51.7%) に副作用が発現し、2 例以上で認められたのは、下痢 19 例 (31.7%)、悪心 18 例 (30.0%)、腹部膨満 4 例 (6.7%)、嘔吐 3 例 (5.0%) の他、腹痛、上腹部痛、頭痛及びそう痒症が各 2 例 (3.3%) であった。

治験薬投与下で発現した 8 例の SAE (300 mg BID 投与の 1 例 [8.3%] 及び 400 mg BID 投与の 7 例 [13.5%]) について、いずれも本剤との因果関係は否定された。

## V. 治療に関する項目

治験中止 4 ヶ月後に転帰死亡となった 1 例で、治験薬投与下の Grade 4 の SAE (エヴァンス症候群) が発現した。試験期間中に死亡に至った TEAE は認められなかった。

400 mg BID で 7 例 (13.5%) の被験者が TEAE により治験を中止した。

肝機能パラメータである ALT、AST 及び総蛋白について各 1 例に主要投与期間における臨床的に意義のある異常への変化が認められた。その他に臨床的に意義のある異常への変化は認められなかった。

主要投与期間において、ベースラインから治験期間中の最悪な結果時点までにおける心電図の臨床的に意義のある異常な変化は認められなかった。

用量漸増期間中に、用量制限毒性は認められなかった。

### パート B :

安全性解析対象の 26 例中 22 例 (84.6%) で、主要投与期間中に少なくとも 1 件の TEAE が発現し、最も多く報告されたのは 12 例 (46.2%) にみられた下痢であった。

副作用は 16 例 (61.5%) に発現し、2 例以上の被験者で報告された副作用は、下痢 9 例 (34.6%)、頭痛 6 例 (23.1%)、悪心 4 例 (15.4%)、消化不良及び胃食道逆流性疾患各 2 例 (7.7%) であった。

3 例 (11.5%) に SAE が発現したが、いずれも治験薬との因果関係ありと判断されたものはなく、回復した。

死亡例は報告されなかった。

治験薬の投与中止に至った TEAE は 2 例 (7.7%) に認められ、皮下組織膿瘍及び胃炎及び胃食道逆流性疾患 (各 1 例) であった。いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

主要投与期間に、臨床的に意義のある肝機能パラメータの変動は認められなかった。

25 例中 2 例 (8.0%) に QTcF 間隔 450 msec 超が認められたが、いずれも一過性のもので、次の評価では基準範囲に戻り、心臓に関連する TEAE は認められなかった。失神 (Grade 3、治験薬との因果関係が否定された) の SAE が 1 名で認められたが、回復した。トルサード ド ポアント、突然死、心室性頻脈、心室細動、心室粗動又は痙攣発作は認められなかった。

### LTE 期間 :

パート B において LTE に参加した 11 例のうち 8 例 (72.7%) で 1 件以上の TEAE が発現し、副作用は 1 例 (9.1%) に発現した。

一過性脳虚血発作、心筋梗塞、2 型糖尿病、高血圧、及び高コレステロール血症の既往歴がある 75 歳の被験者 1 例に SAE (一過性脳虚血発作) が発現したが、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

LTE 期間において治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者はいなかった。

死亡に至る TEAE は報告されなかった。

### <PK>

#### パート A :

本剤経口投与後速やかに吸収され、 $t_{max}$  の中央値は 0.5~2 時間であった。サイクル 1 の Day 1 の無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積 ( $AUC_{INF}$ ) 及び  $C_{max}$  は、200~400 mg の間でほぼ用量に比例していた。最終相  $t_{1/2}$  の平均値は 1.34~2.18 時間、 $V_z/F$  の平均値は 656~2520 L、 $CL/F$  の平均値は 246~911 L/hr であった。

リルザブルチニブの不活性な主要代謝物チオシアネート (PRN4400) について、ベースラインの  $C_{max}$  平均値は用量全体で 1930~4350 ng/mL の範囲であった。本剤を反復投与したとき、血漿中 PRN4400 濃度はサイクル 5 の Day 1 までにはほぼ定常状態に達し、サイクル 5 の Day 1 の平均濃度は用量全体で 1810~6630 ng/mL の範囲であった。400 mg BID での PRN4400 濃度の変動は中程度であった (CV% の範囲 : 44%~55%)。

#### パート B :

## V. 治療に関する項目

Day 1、29 及び 57 の経口投与後 2 時間に観察された血漿中リルザブルチニブ濃度の中央値は、それぞれ 109、180 及び 317 ng/mL で、Day 1 と 29 及び Day 29 と 57 の間で、1.7~1.8 倍の蓄積が認められた。全体では、反復投与により約 3 倍の蓄積が認められた。また、Day 29 と 57 のトラフ濃度の中央値は、それぞれ 2.91 及び 4.15 ng/mL であった。主要代謝物である PRN4400 の血漿中濃度の中央値は、Day 1、29 及び 57 の投与前においてそれぞれ 1000、3645 及び 4530 ng/mL であり、曝露量は Day 1 と 29 及び Day 29 と 57 の間でそれぞれ 3.6 倍及び 1.2 倍増加した。PRN4400 の投与後 2 時間の濃度についても同様の蓄積傾向（それぞれ 3.7 及び 1.1 倍）が認められた。

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

日本人及び外国人 ITP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（PNR1008-018 試験）<sup>10)</sup>

**目的：**

**主要目的：**

- DB 期間におけるプラセボとの比較による本剤の有効性の評価

**副次目的：**

- その他の副次評価項目による有効性の評価
- 安全性及び忍容性の評価
- PK プロファイルの評価

**試験デザイン：** 第Ⅲ相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較

**対象：** 持続性又は慢性の ITP 患者

**主な選択基準：**

- 男性及び女性以下の罹病期間を有する一次性 ITP 患者
  - ✓ 18 歳以上の成人：診断から 3 ヶ月超
  - ✓ 12 歳以上 18 歳未満の小児<sup>注1)</sup>：診断から 6 ヶ月超
- 過去に IVIg/抗 D 人免疫グロブリン又は CS に対して反応（血小板数 50,000/μL 以上を達成）したものの持続せず、さらに ITP の標準治療の適切な治療に対して不耐容、反応不十分、又は何らかの禁忌があることが記録されている患者
- スクリーニング期間中に 5 日間以上の間隔を空けて測定した 2 回の血小板数の平均が 30,000/μL 未満、かつ治験薬初回投与前 14 日以内に 1 回の測定で血小板数が 35,000/μL を超えていないこと

注1) EU・EEA 加盟国では、10 歳以上 12 歳未満の小児被験者の組入れが許容された。

**主な除外基準：**

- 二次性 ITP の患者
- 心電図 QTcF >450 msec（男性）/ >470 msec（女性）
- 試験期間中に化学療法または外科的治療を必要とする、または必要とする可能性が高い、現在活動性の悪性腫瘍の既往歴のある患者。ただし、非黒色腫皮膚癌は除く
- 血小板数増加を目的とした血液、血液製剤の輸血、血漿交換、またはその他の救済薬の使用を 14 日以内に実施した患者

**試験方法：**

本試験は、最長 24 週間の DB 期間、それに続く 28 週間の OL 期間及び LTE 期間を含む 3 つの期間で構成された。

適格性を満たした被験者は、脾臓摘出術の有無及び血小板減少症の重症度（血小板数 15,000/μL 未満又は 15,000/μL 以上）を層別化因子として本剤 400 mg BID 群又はプラセボ群に 2 : 1 の比でランダム割付され、食事の有無にかかわらず割付られた治験薬を経口投与した。

## V. 治療に関する項目

---

DB 期間の Week 12 の投与終了時に、以下の定義に従い血小板反応の達成について評価した。

- ✓ 最初の 12 週間の任意の時点で血小板数が 50,000/ $\mu$ L 以上、又は血小板数が 30,000/ $\mu$ L 以上 50,000/ $\mu$ L 未満で、かつベースラインの 2 倍以上であること、かつ
  - ✓ 血小板反応の基準を満たす血小板数増加の直前 4 週間以内にレスキュー治療未実施であること
- Week 12 終了時の評価で上記血小板反応の定義を満たした被験者は、そのまま DB 期間を継続できた。計 24 週間の DB 期間を完了した被験者は Week 25 に 28 週間の OL 期間へ移行した。
- Week 12 終了時に血小板反応がみられなかった被験者は、その時点で治験を中止するか 28 週間の OL 期間に移行して本剤 400mg BID の投与を受けた。投与開始時の治験薬割付けは盲検性を維持した。
- OL 期間終了時、以下の血小板反応の定義を満たした被験者は LTE 期間 (Week 53~治験終了) への移行が考慮された。
- ✓ 50%以上の来院時で血小板数が 50,000/ $\mu$ L 以上、又は血小板数が 30,000/ $\mu$ L 以上 50,000/ $\mu$ L 未満でかつベースラインの 2 倍以上であること、かつ
  - ✓ OL 期間の 8 週間にレスキュー治療未実施であること

**併用療法：**経口 CS 及び/又はトロンボポエチン受容体アゴニスト (TPO-RA) 用量が安定している状態を維持している場合、レスキュー治療は許容された。

**投与期間：**最長 24 週間の DB 期間、28 週間の OL 期間及び LTE 期間 (最長 12 ヶ月間)

**観察期間：**スクリーニング期間 (最長 4 週間)、の DB 期間 (12~24 週間)、の OL 期間 (28 週間) 及びの投与後追跡調査期間 (4 週間)

---

**評価項目：**

**<有効性>**

**DB 期間**

主要評価項目

- 持続的な血小板反応 (レスキュー治療未実施で、24 週間の DB 期間の最後の 12 週間に週 1 回で予定された少なくとも 8 回の欠測のない血小板数測定のうち 3 分の 2 以上で血小板数が 50,000/ $\mu$ L 以上) を達成した患者の割合

重要な副次評価項目

- レスキュー治療未実施で、血小板数が 50000/ $\mu$ L 以上、又は血小板数が 30000/ $\mu$ L 以上 50000/ $\mu$ L 未満かつベースラインの 2 倍以上である期間 (週)
- レスキュー治療未実施で、血小板数が 30000/ $\mu$ L 以上かつベースラインの 2 倍以上である期間 (週)
- 血小板数が最初に 50000/ $\mu$ L 以上になるまでの時間、又は血小板数が最初に 30000/ $\mu$ L 以上 50000/ $\mu$ 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
- Week13 における成人患者 (18 歳以上) での ITP-PAQ 項目 10 (physical fatigue) のベースラインからの変化量

**<安全性>**

TEAE、身体所見、臨床検査値、心電図、バイタルサイン

**<PK>**

血漿中リルザブルチニブ濃度、PK パラメータ

---

## V. 治療に関する項目

---

### 統計解析：

#### <解析対象集団>

ITT 集団：治験薬投与の有無にかかわらず試験に組み入れられた全ての被験者

ランダム化集団：治験薬投与の有無にかかわらずランダム割付され治験薬に割り付けられた全ての被験者

OL 集団：OL 期間（Week 25 の OL 期間の最初の来院から Week 53 の LTE 期間の最初の来院までの間）に本剤の投与を受けた全ての被験者

安全性解析対象集団：試験に組み入れられ、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された全ての患者

#### <有効性>

有効性評価項目は ITT 集団に基づき各期間ごとに解析した。主要及び重要な副次評価項目の解析では、DB 期間の本剤群とプラセボ群を、両側 5% の名目有意水準で比較した。

主要評価項目である持続的な血小板反応を達成した被験者の割合について、ランダム化層別因子で調整した Cochran Mantel-Haenszel (CMH) 検定に基づく両側 p 値が 5% 未満であることとした。

血小板数が一定の閾値を超えた週数に関連する副次評価項目については、mixed-effect model with repeated measures (MMRM) を用いて、複数の来院にわたる縦断的な 2 値血小板反応データを解析した。解析モデルには、投与群、ランダム化層別因子、週 (Week 2~25)、投与群と週の交互作用がカテゴリカル固定効果として含まれた。

血小板数が最初に一定数に到達するまでの時間及びレスキュー治療を受けた被験者の割合については、ランダム化層別因子で調整した層別ログランク検定を用い、本剤群とプラセボ群のハザード比及びその 95% CI は、投与群及びランダム化層別因子を共変量とした Cox 回帰モデルに基づいて推定した。

ベースラインからの変化は、投与群、ランダム化層別因子及び地域を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析 (ANCOVA) モデルを使用して解析した。

多重性の調整：帰無仮説の family wise の第一種過誤を制御するため、主要評価項目及び重要な副次評価項目に対して、両側 5% の有意水準で固定順序法を適用した。

#### <安全性>

TEAE の発現割合、重症度及び治験薬との因果関係、並びに臨床検査、バイタルサインについて記述的に要約した。

#### <PK>

記述統計量により要約した。

リルザブルチニブの PK パラメータはノンコンパートメント解析を用いて算出した。

---

### 試験成績：

#### <対象集団>

全体で日本人患者 9 例を含む 202 例の成人 ITP 患者がランダム割付され (本剤 400mg BID 群：133 例、プラセボ群：69 例)、全例が 24 週間の DB 期間に少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた。

DB 期間の最初の 12 週間投与終了時の評価において、本剤群では 133 例中 85 例 (63.9%) で血小板反応が得られたのに対し、プラセボ群では 69 例中 22 例 (31.9%) であった。本剤群の 62 例 (46.6%) 及びプラセボ群の 10 例 (14.5%) が DB 期間を完了した。主な中止理由は「有効性の欠如」(本剤群：55 例 [41.4%]、プラセボ群：55 例 [79.7%]) で、その他「有害事象」(本剤群：8 例 [6.0%]、プラセボ群：0) 及び「被験者の意思」(本剤群：7 例 [5.3%]、プラセボ群：2 例 [2.9%]) であった。

OL 期間に投与を受けた 180 例中 115 例が試験を完了し、主な中止理由は「有効性の欠如」(33 例 [18.3%]) 及び「被験者の意思」(21 例 [11.7%]) によるものであった。

## V. 治療に関する項目

データカットオフ日時点で、OL 期間に治験薬投与を受けた 180 例 69 例 (38.3%) が LTE 期間に移行した。

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性の多くで、投与群間の差は 10%以下であった。年齢の中央値は 47 歳 (範囲: 18~80 歳) で、被験者の 82.2%は 65 歳未満であった。男女比は 37.1% (75 例) 対 62.9% (127 例) であった。ITP 罹病期間の平均値 (SD) は 10.9 (10.4) 年で、75.2%の患者では 3 年超であった。前治療数の中央値は 4.0 (範囲: 1~15) で、主に CS、TPO-RA 及び IVIg / 抗 D ヒト免疫グロブリンであった。

ベースラインの平均血小板数の中央値は各投与群で 15,300/ $\mu$ L (範囲: 1,000/ $\mu$ L~54,000/ $\mu$ L) で、本剤群の 27.8%、プラセボ群の 27.5%がベースライン時に過去に脾臓摘出術を受けていた。

DB 期間における成人患者の投与期間の中央値は、本剤群 98.0 日 (範囲: 22~182 日)、プラセボ群では 84.0 日 (範囲: 17~173 日) であった。

### <有効性>

#### 主要評価項目 (DB 期間)

主要評価項目である持続的な血小板反応を達成した患者の割合は、本剤群で 31 例 (23.3% [95% CI: 16.12%~30.49%])、プラセボ群の達成例は 0 で、両群間の差は統計学的に有意であった ( $p < 0.0001$ )。

#### 重要な副次評価項目

全ての重要な副次評価項目について、目標を達成した。

評価項目		本剤群	プラセボ群
持続的な血小板反応 (主要評価項目)	達成割合 (%)	31 (23.3)	0 (0)
	95%CI	16.12, 30.49	0.00, 0.00
	プラセボ群との差 (95%CI)	23.1 (15.95, 30.31)	
	p 値<0.0001		
レスキュー治療未実施で、血小板数が 50000/ $\mu$ L 以上、又は血小板数が 30000/ $\mu$ L 以上 50000/ $\mu$ L 未満かつベースラインの 2 倍以上である期間 (週)	最小二乗平均値 (SD)	7.18 (0.747)	0.72 (0.350)
	プラセボ群に対する最小二乗平均値の差 (SD)	6.46 (0.782)	
	95%CI	4.923, 7.990	
	p 値<0.0001		
レスキュー治療未実施で、血小板数が 30000/ $\mu$ L 以上かつベースラインの 2 倍以上である期間 (週)	最小二乗平均値 (SD)	6.95 (0.749)	0.64 (0.337)
	プラセボ群に対する最小二乗平均値の差 (SD)	6.31 (0.776)	
	95%CI	4.787, 7.831	
	p 値<0.0001		
血小板数が最初に 50000/ $\mu$ L 以上になるまでの時間、又は血小板数が最初に 30000/ $\mu$ L 以上 50000/ $\mu$ L 未満かつベースラインの 2 倍以上になるまでの時間 (週)	血小板反応を達成するまでの時間の中央値 (95%CI)	36 (22, 44)	到達せず
	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		
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)
	レスキュー治療までの時間の中央値 (95%CI)	中央値に到達せず	56 (36 から到達せず)
	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		
Week13 における成人患者 (18 歳以上) での ITP-PAQ 項目 10 (physical fatigue) のベースラインからの変化量	最小二乗平均値 (SD)	7.95 (2.132)	-0.13 (2.861)
	プラセボ群に対する最小二乗平均値の差 (SD)	8.08 (3.194)	
	95%CI	1.818, 14.337	
	p 値=0.0114		

## V. 治療に関する項目

### 探索的評価項目（血小板反応の安定性）：OL 期間

ランダム割付された 202 例中 198 例が、DB 及び OL 期間（最大 52 週間）に本剤 400 mg BID 投与を 1 回以上受けた。DB 期間にプラセボ群に割り付けられた 69 例のうち OL 期間に移行しなかった 4 例を除く 65 例中 14 例（21.5%）が、OL 期間中に持続的な血小板反応<sup>注）</sup>を達成した。また DB 期間中に持続的な血小板反応を達成しなかった 84 例中 10 例（11.9%）が持続的な血小板反応を達成した。DB 期間に本剤群に割り付けられた 133 例のうち、OL 期間に投与を受けた 115 例中 35 例（30.4%）が持続的な血小板反応を達成した。

注）28 週間の非盲検期間の最後の 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<sup>2</sup>の 2/3 以上で 50000/ $\mu$ L 以上と定義する。ただし、28 週間の非盲検期間の最後の 8 週間で、週 1 回で予定された少なくとも 3 回の欠測のない血小板数測定で週 50000/ $\mu$ L 以上であること。

### 日本人集団における有効性：

本試験に組み入れられた日本人 9 例全例がランダム割付され（本剤群：8 例、プラセボ群：1 例）、DB 期間に少なくとも 1 回の投与を受けた。

本剤群 8 例の年齢の中央値は 53.0 歳（範囲：21～68）で、87.5%が 65 歳未満であった。性別は男性 4 例（50.0%）、女性 4 例（50.0%）であった。ITP 罹病期間の中央値は 6.60 年（範囲：1.1～22.6 年）、前治療数の中央値は 3.0（範囲：1～11）で、50%超の前治療は CS（8 例 [100.0%]）、TPO-RA（6 例 [75.0%]）及び免疫グロブリン静注療法（IVIg：4 例 [50.0%]）であった。ベースラインの血小板数の中央値は 16,800/ $\mu$ L（範囲：1,000～28,000/ $\mu$ L）であった。

主要評価項目である持続的な血小板反応を達成したのは本剤群 8 例中 3 例（37.5% [95% CI：3.95, 71.05]）で、プラセボに割付られた 1 例では達成されなかった。

また、日本人集団における重要な副次評価項目の結果は以下のとおりであった。

- ✓ レスキュー治療未実施で、血小板数が 50,000/ $\mu$ L 以上、又は 30,000/ $\mu$ L 以上 50,000/ $\mu$ L 未満かつベースラインの 2 倍以上である期間（平均値）：本剤群 9.4 週間、プラセボ群 0 週間
- ✓ レスキュー治療未実施で、血小板数が 30000/ $\mu$ L 以上かつベースラインの 2 倍以上である期間：本剤群 9.4 週間、プラセボ群 0 週間
- ✓ 血小板数が最初に 50,000/ $\mu$ L 以上になるまでの時間、又は血小板数が最初に 30,000/ $\mu$ L 以上 50,000/ $\mu$ L 未満かつベースラインの 2 倍以上になるまでの時間：本剤群では Day 15 までに 50%が、Day 57 までに 75%が血小板反応を達成した。一方、プラセボ群で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：本剤群 3 例（37.5%）、プラセボ群 1 例（100.0%）

日本人集団では 9 例全例が OL 期間に移行し、1 回以上本剤 400mg BID の投与を受けた。

データカットオフ日において 5 例が 28 週間の OL 期間を完了し、4 例が治験薬投与を中止した（中止理由：AE 1 例、有効性の欠如 2 例、被験者の意思 1 例）。

9 例中 4 例が OL 期間における持続的な血小板反応を達成した。DB 期間にプラセボ群であった 1 例は OL 期間での本剤投与後でも持続的な血小板反応を達成しなかった。

本剤群で DB 期間に持続的な血小板反応を達成しなかった 5 例中 1 例は、OL 期間に持続的な血小板反応を達成した。本剤群で DB 期間に持続的な血小板反応を達成した 3 例は、OL 期間でも持続的な血小板反応を達成した。

### **<安全性>**

#### **全投与期間：**

データカットオフ日において、本試験全体（DB 期間、OL 期間及び LTE 期間）で本剤 400mg BID の投与を受けた 198 例中 176 例（88.9%）に TEAE が認められた。副作用は 50.5%（100/198 例）の患者に認められ、主な副作用は、下痢（46 例 [23.2%]）、悪心（39 例 [19.7%]）及び頭痛（13 例 [6.6%]）であった。SAE は 31 例（15.7%）に発現し、そのうち 3 例（1.5%）の SAE は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

## V. 治療に関する項目

### DB 期間：

安全性解析対象 202 例（本剤群 133 例、プラセボ群 69 例）における AE 発現状況（発現例数及び発現割合）について下表に要約した。

AE の発現例数/件数及び発現割合（%）

	本剤群：133 例	プラセボ群：69 例
	発現例数（%）	発現例数（%）
TEAE	111 (83.5)	52 (75.4)
副作用	68 (51.1)	12 (17.4)
SAE	12 (9.0)	8 (11.6)
SADR	1 (0.8)	0
死亡に至った TEAE	1 (0.8)	0
投与中止/中断に至った TEAE	8 (6.0)	0

DB 期間で最も多く報告された TEAE は「胃腸障害」に分類されるものであった。

発現割合 5%以上の副作用は、下痢（30 例 [22.6%]）、悪心（23 例 [17.3%]）、頭痛（10 例 [7.5%]）、腹痛（8 例 [6.0%]）及び嘔吐（7 例 [5.3%]）であった。

2 例以上に発現した SAE は認められなかった。本剤群で治験薬との因果関係が否定できないと判断された SAE (Grade 3 の末梢血管塞栓症) が 1 例に発現し、予測できない重篤な副作用の疑い (SUSAR) として報告された。当該患者は、末梢動脈閉塞性疾患の既往及び血栓発生部位と同一部位における血管バイパス手術などの重要なリスク因子を有していた。

本剤群の 1 例で報告された死亡に至った TEAE (肺炎) は、治験薬との因果関係がないと判断された。当該症例は DB 期間の Day 61 に発症し、Day 76 に死亡した。

治験薬の投与中止に至った TEAE のほとんどは治験薬との因果関係が否定できないと判断された。注目すべき TEAE として、消化器系 TEAE が 3 例、感染症（死亡に至った肺炎）、肝酵素上昇及び好中球減少症が各 1 例報告された。

### OL 期間：

OL / LTE 期間で発現割合が 20%以上の TEAE は、「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」に分類されるものであった。

OL 期間に移行し本剤 400mg BID の投与を受けた 180 例中 135 例 (75.0%) に TEAE が発現し、発現割合が 10%以上の TEAE は、下痢（23 例 [12.8%]）、悪心（21 例 [11.7%]）及び上咽頭炎（18 例 [10%]）であった。

副作用は 46 例 (25.6%) に認められ、発現割合 5%以上の副作用は、下痢及び悪心（各 17 例 [9.4%]）、であった。

SAE は 17 例 (9.4%) で報告され、そのうち本剤との因果関係が否定できないと判断されたものは 2 例 (1.1%) に発現し、1 例に同時発現した気管支肺炎アスペルギルス症及びサイトメガロウイルス血症 (SUSAR として報告され、投与中断) と、もう 1 例に発現した間質性肺疾患であった。

6 例 (3.3%) に発現した投与中止に至った TEAE のうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断されたのは 3 例に発現した B 型肝炎再活性化、悪心及び SAE と判定された間質性肺疾患であった。

### <その他の安全性評価項目>

治験期間を通し、臨床検査値（血液学的、生化学的検査）、バイタルサインに臨床的に意味のある経時的变化は認められなかった。

肝機能検査パラメータの平均値に臨床的に意義のある経時的な変化は認められなかった。DB 期間を通して総ビリルビンの平均値の減少が認められたが、プラセボ群では経時的な変化は認められなかった。OL/LTE 期間では、データカットオフ日時点で、ALT が ULN の 3 倍超の TEAE が 1 例 (0.6%)

## V. 治療に関する項目

---

に認められた。

DB 期間のいずれの投与群でも心電図に関して臨床的に意味のある経時的変化は認められず、OL 期間及びLTE 期間でも臨床的に意味のある経時的変化は認められなかった。

### <日本人集団における安全性>

DB 期間に治験薬の投与を受けた日本人 9 例全例（本剤群群：8 例、プラセボ群：1 例）に 1 件以上の TEAE が認められ、本剤群で多く報告されたのは下痢（4 例 [50.0%]）、発熱（3 例 [37.5%]）及び腹部不快感（2 例 [25.0%]）であった。副作用は本剤群の 6/8 例（75.0%）及びプラセボ群の 1 例に認められ、本剤群で複数例で報告されたのは下痢（3 例 [37.5%]）及び腹部不快感（2 例 [25.0%]）であった。SAE、死亡及び治験薬の投与中止に至った TEAE は報告されなかった。

9 例全員が OL 期間に移行し、本剤 400mg BID 投与後 7 例（77.8%）に 1 件以上の TEAE が認められた。副作用は 3 例（33.3%）に認められ、間質性肺疾患、軟便及び倦怠感（各 1 例 [11.1%]）であった。SAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE が各 1 例（11.1%）報告された。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図については、試験期間全体（DB 期間及び OL/LTE 期間）を通して日本人集団と全体集団との間に大きな差は認められなかった。

### <PK>

本剤 400 mg BID 投与後、Day 1 及び Week 25 の投与 2 時間後の血漿中リルザブルチニブ濃度の中央値は、それぞれ 144.00 及び 193.00ng/mL で、Day 1 と Week 25 の間に 1.3 倍の蓄積が認められた。Week 13 及び 25 におけるトラフ濃度の中央値は、それぞれ 5.61 及び 4.22 ng/mL であった。

---

## 2) 安全性試験

日本人を含む ITP 患者を対象とした第Ⅲ相長期継続投与試験（PNR1008-018 試験）<sup>10)</sup>

（継続中）

国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験に組み入れられた ITP 患者のうち、最長24週間の DB 期間及びそれに続く28週間の OL 期間完了後、血小板反応の定義（50%以上の来院時で血小板数が 50,000/ $\mu$ L 以上、又は血小板数が30,000/ $\mu$ L 以上かつベースラインの2倍以上、かつ、OL 期間の最後の8 週間にレスキュー治療未実施で治験薬を投与）を満たした患者は LTE 期間（Week 53～治験終了）へ移行できることとした。

最終患者の OL 期間の完了日に対応するカットオフ日時点で、OL 期間に治験薬投与を受けた 180例（DB 期間に本剤が投与された115例及びプラセボが投与された65例）中69例

（38.3%）が LTE 期間に移行し、本剤400 mg BID の投与を継続した。69例中61例が LTE 期間を継続中であった。1例（0.6%）が LTE 期間を完了し、7例（3.9%）が LTE 期間中に治験薬投与を中止した。中止理由は、「被験者の意思」（2例）を除き、全て1例であった。

<安全性の結果（LTE 期間）>

LTE 期間に移行し投与を受けた69例中53例（76.8%）に1件以上の TEAE が認められ、多く認められたのは上気道感染（8例 [11.6%]）並びに尿路感染及び上咽頭炎（各7例 [10.1%]）であった。

副作用は11例（15.9%）に認められ、発現割合5%以上の副作用は悪心（5例 [7.2%]）であった。7例（10.1%）に SAE が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

LTE 期間では2例（2.9%）が TEAE により投与を中止し、1例（1.4%）は、妊娠により LTE 期間に治験薬の投与を中止し、1例（1.4%）は肺腺癌により中止した。いずれも治験担当医師

## V. 治療に関する項目

---

により治験薬との因果関係は否定された。

日本人患者

OL 期間を終了した5例の患者のうち4例が適格基準を満たし、LTE 期間に移行した（全例、DB 期間に本剤群に割付られた患者であった）。LTE 期間に投与を受けた4例中2例に1件以上の TEAE が認められた。副作用、SAE、死亡、治験薬の投与中止、及び治験薬の投与中止に至った TEAE は報告されなかった。

<有効性の結果（反応持続性）>

LTE 期間の血小板数の中央値は、全ての来院時で80,000/ $\mu$ L を超えた。データカットオフ日で約半数の被験者が10ヵ月目の来院時にも LTE 期間を継続していた。この時点以降の血小板数の中央値は110,000/ $\mu$ L を超えた。

日本人患者

LTE 期間への移行の適格基準を満たした4例において、LTE 期間中の血小板数の中央値は、全ての来院で70,000/ $\mu$ L を超えた。

### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

### (6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

### (7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

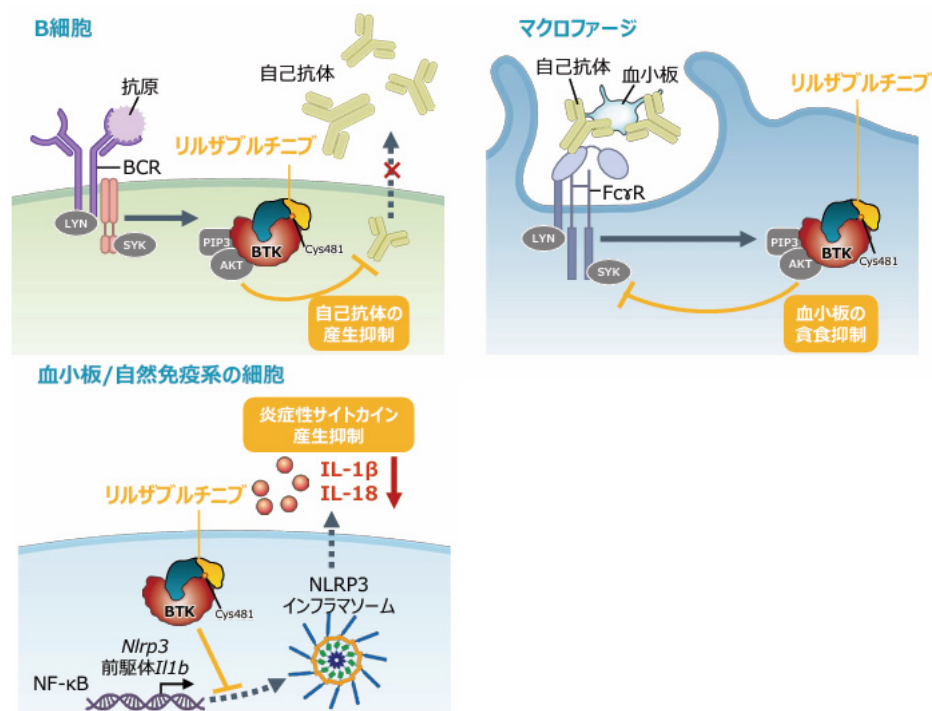
なし

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>5, 12-24)</sup>

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<sup>12,13)</sup>。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 Fc $\gamma$  受容体を介したシグナル伝達経路における役割をもつこと、また、重要な自然炎症機構である NLR family pyrin domain-containing protein 3 (NLRP3) インフラマソームを BTK が直接制御することから、BTK は免疫介在性疾患における重要な治療標的である<sup>14-16)</sup>。

治療を必要とする ITP 患者では寛解期又は健常人と比較して、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<sup>17,18)</sup>、カスパーゼ-1 活性の亢進<sup>17)</sup>、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<sup>18)</sup>。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<sup>5, 18, 19)</sup>。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<sup>16, 20)</sup>。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、抗体産生、Fc $\gamma$  受容体を介した貪食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<sup>7, 21, 23)</sup>。

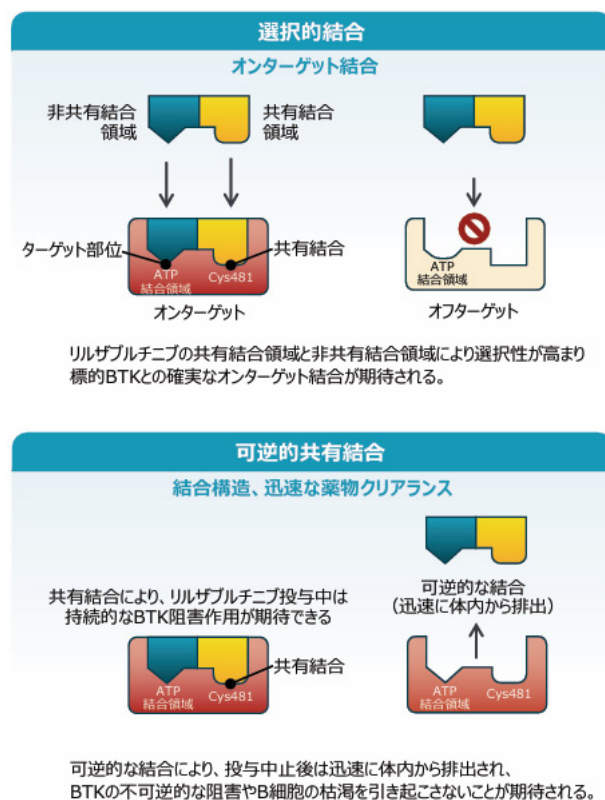


#### リルザブルチニブの作用機序<sup>7, 16)</sup>

DAMP : ダメージ関連分子パターン、Fc $\gamma$ R : Fc ガンマ受容体、IL : インターロイキン、LYN : Src ファミリーのチロシンキナーゼ、NF- $\kappa$ B : 核因子  $\kappa$  B、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、PAMP : 病原体関連分子パターン、PIP3 : ホスファチジルイノシトール

## VI. 薬効薬理に関する項目

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<sup>†</sup>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<sup>21,25,26)</sup>。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<sup>28)</sup>。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<sup>21,27)</sup>。



### リルザブルチニブの可逆的共有結合型 BTK 阻害<sup>22)</sup>

\* 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する (Kuter DJ, Ghanima W. Immunotherapy. 2025; 17(11): 767-782.

† 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ある。

### (2) 薬効を裏付ける試験成績<sup>29)</sup>

< *in vitro* >

#### リルザブルチニブのプロテインキナーゼ阻害作用

リルザブルチニブの主作用標的である BTK に対する効力について、生化学的キナーゼアッセイにより評価した。リルザブルチニブの BTK 阻害作用の 50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) は 1.3±0.5 nmol/L で、用量反応曲線のヒル勾配は 1.2±0.1 であった。

また、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 (濃度 1μmol/L) の

## VI. 薬効薬理に関する項目

阻害効力について評価した結果、21種類のキナーゼに対し50%以上の阻害が認められた。

リルザブルチニブは、他の肝細胞癌に発現するチロシンキナーゼ（TEC）ファミリーメンバー（BMX、TEC、TXK）に対しても強力な阻害活性（IC<sub>50</sub>：0.8～1.2 nmol/L）を示したが、インターロイキン-2誘導性T細胞キナーゼ（ITK）に対する効力は弱く、IC<sub>50</sub>は440±100 nmol/Lであった。

### その他のキナーゼ標的に対する結合特性

生化学的アッセイにより、BTKのシステインと構造的に相同な位置にシステインを有する他の4つのキナーゼ（BLK、BMX、TEC及びTXK）もリルザブルチニブによって阻害されることが判明し、これらBTK以外のキナーゼに対する結合持続性について、リルザブルチニブによる生化学的占有率の経時的変化を評価した。

その結果、これらキナーゼのBLKの占有は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）ではある程度持続的な占有が認められた。

BTK及び他のキナーゼに対するリルザブルチニブの占有率（%）：平均値±SD

キナーゼ	1時間	6時間	24時間
BTK	95 ± 1	91 ± 1	85 ± 2
BLK	49 ± 5	12 ± 6	6 ± 8
BMX	88 ± 2	70 ± 1	36 ± 1
TEC	87 ± 2	73 ± 3	59 ± 16
TXK	85 ± 1	73 ± 3	58 ± 5

リルザブルチニブは、非触媒性システイン（Cys481）での可逆的共有結合により結合速度が速く、解離速度が遅い動態を示すことから、BTK占有率は、1時間後（95±1%）から6時間後（91±1%）及び24時間後（85±2%）であった<sup>30)</sup>。

### リルザブルチニブの結合持続性、効力及び選択性に関するセルベースアッセイ<sup>31)</sup>

初代培養細胞を用いてリルザブルチニブによるBTKの占有及びその結果得られる機能的変化を評価した。

#### ① 細胞内BTK占有及び結合持続性

*In vivo*でのBCRシグナル伝達阻害作用のモデル化とするため、BTKを発現しているヒトB細胞株（Ramos細胞）での細胞内BTK占有について、蛍光標識プローブを用いて測定した結果、リルザブルチニブのIC<sub>50</sub>は8±2 nmol/L（n=5）であった。

化合物が体循環から消失したときの状態を模倣するため、化合物をウォッシュアウトしたときの結合持続性を測定した。ウォッシュアウトから4及び18時間後のリルザブルチニブの占有率は、それぞれ76±8%及び60±13%（n=8）であった。これらの結果から、細胞内でのリルザブルチニブの効力及び滞留持続性が示された。

#### ② B細胞受容体（BCR）によるヒトB細胞活性化に対する阻害作用

リルザブルチニブ（0.0000847～5 µmol/L）を添加したヒト全血において、抗免疫グロブリンM（IgM）抗体でBCRを刺激することによって、BTK活性の阻害による機能的変化を評価した。刺激されたCD20+B細胞でのCD69発現に対する阻害作用のIC<sub>50</sub>をフローサイト

## VI. 薬効薬理に関する項目

メトリーで測定した結果、リルザブルチニブの  $IC_{50}$  は  $123 \pm 38$  nmol/L ( $n = 8$ ) であった。同一検体を用いて、リルザブルチニブ ( $0.0003 \sim 10$   $\mu$ mol/L) で処理したヒト全血から単離した末梢血単核細胞 (PBMC) において、BTK 阻害による機能的変化 (CD69 発現には同じ刺激パラメータを使用) と PBMC の BTK 標的占有率との相関性を評価した結果、BTK 標的占有の  $IC_{50}$  は  $233 \pm 75$  nmol/L ( $n = 4$ ) であった。リルザブルチニブで処理したヒト全血由来の PBMC において、ウォッシュアウトから 4 及び 18 時間後のリルザブルチニブの占有率は、それぞれ  $91 \pm 2\%$  及び  $79 \pm 2\%$  ( $n = 3$ ) であった。全体として、B 細胞活性化アッセイでのリルザブルチニブの効力は、BTK 標的占有に対する効力と同程度であった。

### ③ ヒト B 細胞増殖に対する阻害作用

抗 IgM 誘発ヒト B 細胞増殖に対する BTK の阻害作用について評価した。

ヒト PBMC から単離した B 細胞をリルザブルチニブ ( $0.015 \sim 10000$  nmol/L) で処理した後、抗 IgM 抗体で刺激し、48 時間後の細胞生存率を測定することにより増殖に対するリルザブルチニブの作用を評価した。BCR 刺激 B 細胞増殖に対するリルザブルチニブの阻害作用の  $IC_{50}$  は  $5.0 \pm 2.4$  nmol/L ( $n = 3$ ) であった。

### ④ 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阻害

単球における IgG を介した Fc $\gamma$ R 活性化に対するリルザブルチニブの阻害能を評価した。

PBMC から濃縮したヒト単球を 10 濃度のリルザブルチニブ (最高濃度 5  $\mu$ mol/L の 3 倍希釈系列) で処理し、IgG 抗体で活性化することによって生じた腫瘍壊死因子  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) 産生を、酵素結合免疫吸着測定法で分析した結果、TNF $\alpha$  産生に対するリルザブルチニブの阻害作用の  $IC_{50}$  は  $55.7 \pm 45.0$  nmol/L ( $n = 6$ ) であった。

### ⑤ 免疫グロブリン E (IgE) 抗体介在性ヒト好塩基球活性化に対する阻害

好塩基球活性化に対するリルザブルチニブの阻害能について、脱顆粒による細胞表面の CD63 増加を指標として評価した。

ヒト全血をリルザブルチニブ ( $0.001 \sim 30$   $\mu$ mol/L) とともにインキュベートした後、IgE 抗体で処理し、フローサイトメトリーで好塩基球活性化を分析した。CD63 陽性細胞の比率に個体差が認められたため、活性化後の CD63 陽性細胞のカットオフ値 15% を用いて、非応答集団 (ノンレスポンドー) を決定した。レスポンドーでのリルザブルチニブの CD63 発現阻害作用の  $IC_{50}$  は、 $490 \pm 130$  nmol/L ( $n = 9$ ) であった。

### ⑥ ヒト T 細胞機能に対する作用

BTK は T 細胞には発現していないことから、ヒト Jurkat T 細胞株に対する作用を検討することによりリルザブルチニブの細胞選択性を確認した。

細胞をリルザブルチニブ ( $0.158 \sim 5$   $\mu$ mol/L) で刺激し、蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) による基質の変換を測定した結果、リルザブルチニブは検討した最高濃度 (5  $\mu$ mol/L) で、T 細胞受容体 (TCR) 誘導性活性化を 36~48% 阻害し、カルシウム流入誘導性活性化を 14~30% 阻害した。TCR 誘導性活性化又はカルシウム流入誘導性活性化のいずれに対してもリ

## VI. 薬効薬理に関する項目

ルザブルチニブの阻害作用の  $IC_{50}$  は  $5 \mu\text{mol/L}$  超であったことから、ルザブルチニブが T 細胞活性化を指標とする細胞へのオフターゲット作用を示さないとの結論が裏付けられた。

### ⑦ 抗体依存性細胞傷害 (ADCC)

ルザブルチニブの ADCC に対する作用をスクリーニング試験で評価した。

標的 PBMC エフェクター細胞をルザブルチニブ ( $0.0005 \sim 1.0 \mu\text{mol/L}$ ) で処理し、乳酸脱水素酵素の放出を検出することにより、細胞溶解を測定した。ルザブルチニブは ADCC 阻害活性を示さず、評価したルザブルチニブの濃度範囲全体での特異的溶解率の平均値は  $52.6 \sim 60.8\%$  であった。対照の ITK 阻害薬では、濃度の増加とともに細胞特異的溶解率が低下し ( $0.0005 \mu\text{mol/L}$  での  $59.8\% \sim 1.0 \mu\text{mol/L}$  での  $23.6\%$ )、反応を抑制することが示された。これらのデータから、ルザブルチニブが BTK 発現細胞への選択性を示す追加のエビデンスが得られた。

### ⑧ 非 BCR 誘導性 B 細胞機能に対する作用

Ramos ヒト B 細胞株を用いて非 BTK 介在性経路を刺激する方法で細胞へのオフターゲット作用を検討した。

標的細胞をルザブルチニブ ( $0.158 \sim 5 \mu\text{mol/L}$ ) で処理し、蛍光共鳴エネルギー移動による基質の変換を蛍光プレートリーダーで測定した。BTK 非依存的な IL-4 誘導性シグナル伝達兼転写活性化因子 6 (STAT6) 活性化に対するルザブルチニブの阻害作用の  $IC_{50}$  は  $5 \mu\text{mol/L}$  超で、検討した最高濃度 ( $5 \mu\text{mol/L}$ ) では STAT6 活性化を  $18 \sim 37\%$  ( $n = 2$ ) 阻害した。

### ⑨ EGFR シグナル伝達に対する作用

細胞での EGFR シグナル伝達に対するルザブルチニブの作用を評価するため、FRET 基質の変換を利用した上皮成長因子 (EGF) 刺激 ME-180 細胞レポーターアッセイシステムにより用いて転写活性を測定した。

ME-180 細胞をルザブルチニブ ( $0.158 \sim 5 \mu\text{mol/L}$ ) で処理して EGF で刺激し、FRET による基質の変換を蛍光プレートリーダーで測定した結果、ルザブルチニブは、検討した最高濃度 ( $5 \mu\text{mol/L}$ ) で、転写活性を  $19 \sim 30\%$  ( $n = 2$ ) 阻害した。このことから、ルザブルチニブの EGFR に対する生化学的活性は、細胞での活性には反映されないことが確認された。

### ⑩ BTK を発現していない細胞に対する作用

BTK を発現していない結腸直腸癌由来形質転換ヒト上皮細胞株である HCT-116 を用いて、細胞生存性に対するルザブルチニブの BTK 非依存性作用の有無について評価した。

細胞をルザブルチニブで ( $0.005 \sim 30 \mu\text{mol/L}$ ) 処理し、各時点の生存率を評価した結果、ルザブルチニブの  $IC_{50}$  は  $16 \pm 2 \mu\text{mol/L}$  ( $n = 3$ ) であった。この値は本質的に本アッセイで活性を示さないことを表していることから、細胞傷害作用は検出されなかった。完全に非選択的なキナーゼ阻害薬であるスタウロスポリンの本アッセイでの  $IC_{50}$  は  $0.045 \pm 0.027 \mu\text{mol/L}$  ( $n = 47$ ) であった。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### ⑪ CEREP *in vitro* 薬理学的パネルでの評価

様々な細胞又は細胞株由来の受容体、イオンチャネル、及びトランスポーターのパネル (CEREP) に対する放射性リガンド結合アッセイにおいて、リルザブルチニブ (10  $\mu\text{mol/L}$ ) でスクリーニングした。リルザブルチニブは4つの標的のみに活性を示した (ムスカリン M2 受容体 [50.7%]、ニューロキニン NK2 受容体 [50.2%]、ナトリウムチャネルサイト 2 [59.3%]、及びドパミントランスポーター [81.8%]) が、その他の受容体、トランスポーター、及びイオンチャネルに対する活性はいずれも 50%未満であった。臨床データに基づく最高血漿中濃度 ( $C_{\text{max}}$ ) を指標とする全身曝露量は約 1  $\mu\text{mol/L}$  であることが示されており、これは本アッセイで検討した濃度 10  $\mu\text{mol/L}$  より 1桁低い濃度であり、治療濃度を超えるものであるため、現時点では、このスクリーニングデータにおいて薬理作用が引き起こされるものはないと考えられる。

### ⑫ 健康被験者及び ITP 患者の血小板での血小板凝集に対する作用の欠如

血小板は高レベルの 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<sup>32,33)</sup>、正常な血小板機能を保持しうることから、健康被験者及び ITP 患者両方の血小板を用いた *in vitro* 血小板凝集アッセイにより、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。

臨床関連濃度 0.3 又は 1  $\mu\text{mol/L}$  (臨床試験での処方用量 400mg で得られた  $C_{\text{max}}$  それぞれの平均値及び最高値に相当) のリルザブルチニブで処理したとき、健康被験者及び ITP 患者のいずれの血小板でも、血小板凝集に対する作用は認められなかった。

### < *in vivo* ><sup>34)</sup>

ITP におけるリルザブルチニブの治療効果について、複数の自己抗体誘発性疾患モデルで評価した。リルザブルチニブは、マウス ITP モデルで血小板減少を抑制した。また、ラットコラーゲン誘発関節炎モデルで抗炎症作用を示し、ラット受動的アルサス反応モデルで自己抗体介在性 Fc $\gamma$ R シグナル伝達を抑制した。さらに、イヌで自然発症する自己免疫疾患である落葉状天疱瘡 (PF) に対する治療効果を評価した非盲検比較試験では、リルザブルチニブの連日投与により、CS 投与を必要とせずに疾患をコントロールした。

### ラット BTK 占有に対するリルザブルチニブの作用

*In vitro* で示されたリルザブルチニブの BTK に対する持続的な占有が *in vivo* に反映されることを確認するため、2系統 (Lewis 及び Sprague Dawley) の雌ラットにリルザブルチニブを単回経口投与し、BTK 占有率及び血漿中リルザブルチニブ濃度を評価した。

漸増用量のリルザブルチニブ (10、20 及び 40 mg/kg) を投与された Lewis ラットでは、用量の増加とともに各時点の BTK 占有率が増加し、投与 1 時間後の占有率は 89.6 (10mg/kg) ~99.1% (40 mg/kg) で、20mg/kg を投与された Sprague Dawley ラットでは 93.9%であった。投与 14 時間後の占有率は 2 系統で同程度であった (60.9~74.6%)。リルザブルチニブは血漿中濃度が 10 ng/mL 未満に低下した後 (14 時間後) も標的占有が持続する (占有率 61~75%) ことが確認された。リルザブルチニブが検出不能 (定量下限: 1.25 ng/mL) になった後も、占有率は 32~65%で維持された。このことは、リルザブルチニブは *in vivo* で体循環血漿中から消失した後

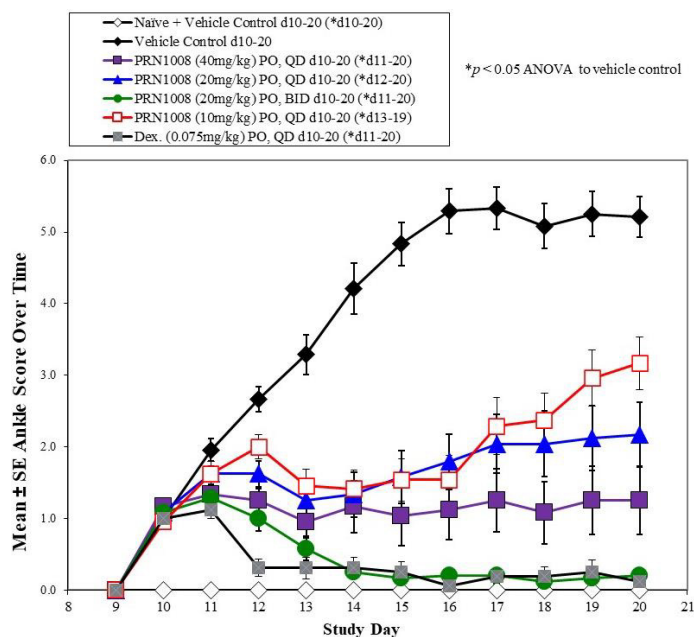
## VI. 薬効薬理に関する項目

も BTK への結合が持続しているという結論と一致していた。同様に、雌マウス (5 匹/群) に、リルザブルチニブ (1.67 及び 3.33 g/kg) を 7 又は 14 日間投与した試験において、いずれの用量でも 7 又は 14 日間連続投与後の BTK 占有率 (約 85~93%) 及び血漿中リルザブルチニブ濃度 (442~624 ng/mL) は高かった。

### 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

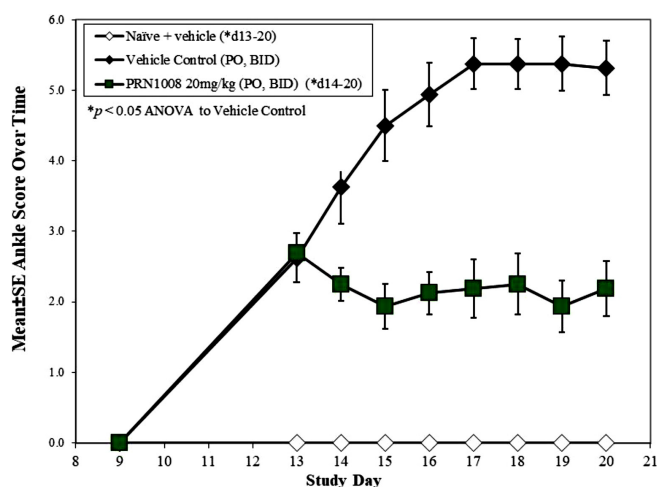
ブタコラーゲン含有の不完全フロイントアジュバントを注入して関節炎を誘発した雌ラット (12 匹/群) に、リルザブルチニブ (10、20 又は 40 mg/kg : QD) を経口投与し、リルザブルチニブの疾患進行抑制能について、各足関節の臨床関節炎スコア (足関節スコア : Ankle score) により対照化合物デキサメタゾン (0.075 mg/kg) と比較した。

PK パラメータを測定用として別の群 (6 匹) にリルザブルチニブ 20 mg/kg BID の経口投与を 10 日目から開始し、BTK 占有率を指標とする PD 作用と、PK との関連性を評価した。また別の群 (8 匹) にリルザブルチニブ 20 mg/kg BID の経口投与を 13 日目 (関節炎 4 日目) から開始し、疾患治療効果を評価した。リルザブルチニブは臨床関節炎スコア (足関節スコア) を有意に低下させ、抑制効果に用量依存性が認められた。全ての用量で疾患が抑制され、20 mg/kg BID 群及び 40 mg/kg QD 群で最も強い効果が認められた。



## VI. 薬効薬理に関する項目

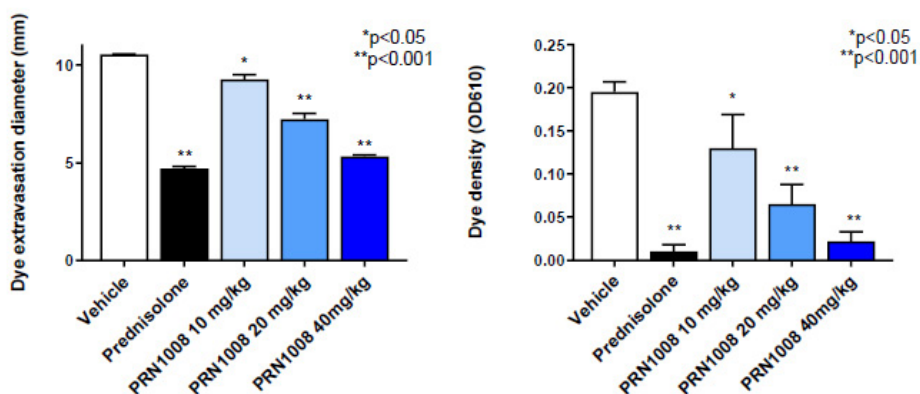
20 mg/kg BID を投与した別の疾患治療群でも、対照群と比較して臨床関節炎スコアが有意に低下した。



リルザブルチニブの BTK 占有率および血漿中曝露量を足関節スコアの PD 評価結果と比較した結果、投与 12 時間後に、血漿中での曝露は消失していたが、BTK 占有率は持続していた。占有率と疾患スコアの相関関係から、40 mg/kg QD 群において、トラフ占有率 43%が維持されると、疾患が 75%抑制されることが示された。20 mg/kg BID 群では、トラフ占有率 79%が 12 時間維持され、その結果、デキサメタゾンとほぼ同程度まで疾患を抑制した。以上、ラットにリルザブルチニブを経口投与したとき、コラーゲン誘発関節炎の進行抑制効果及び治療効果が得られることが示唆された。

### 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

BTK は FcγR の下流のシグナル伝達に不可欠な要素であることから、FcγR 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により、リルザブルチニブの自己抗体介在性 FcγR シグナル伝達抑制作用を測定した。雌 Sprague Dawley ラット (8 匹/群) にリルザブルチニブ (10、20 又は 40 mg/kg/日) を経口投与し、IgG 抗体注入 4 時間後にラットを安楽殺し、抗体注入部位から検体を採取して光学密度 (OD) を測定した。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 (dye extravasation diameter) 及び OD (dye density) 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。40 mg/kg QD 群ではプレドニゾンと同程度の最大反応が認められた。

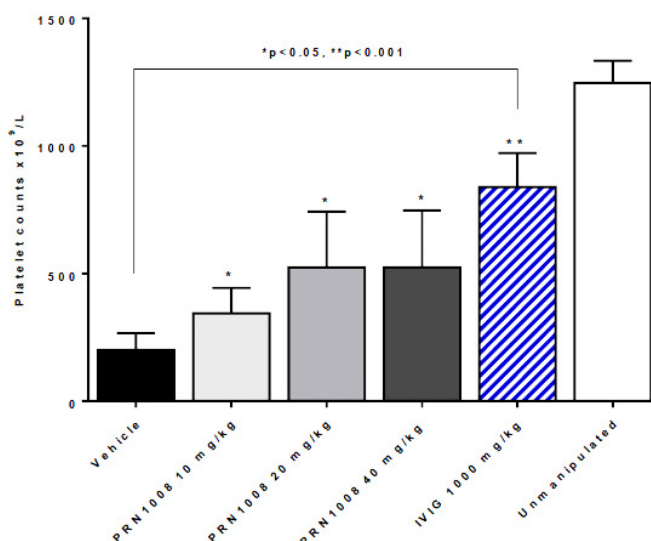


## VI. 薬効薬理に関する項目

また最終投与 1 時間後に脾臓を採取し、投与 1 及び 5 時間後に採血して BTK 占有率及び血漿中リルザブルチニブ濃度を測定した結果、用量依存的な BTK 占有が認められ、最終投与 1 時間後の BTK 占有率はそれぞれ 71%、94%及び 99%であった。同じ時点の平均血漿中リルザブルチニブ濃度にも同様の用量依存的な増加が認められた。以上の結果、リルザブルチニブは *in vivo* で BTK の占有を介して IgG 介在性 FcγR 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。

### マウス ITP モデルにおけるリルザブルチニブの作用

雄マウス (8 匹 /群) に用量漸増のリルザブルチニブ (10、20 又は 40 mg/kg) 又は媒体を QD で 3 日間経口投与し、別のマウス (5 匹) に、投与 2 日目に免疫グロブリン (1000 mg/kg) を単回経口投与した。リルザブルチニブ又は媒体 3 回目の投与の 1 時間後に抗 CD41 抗体を腹腔内 (IP) 注入して血小板減少症を誘発した。抗 CD41 抗体注入直前並びに注入 6、24 及び 48 時間後に採血を行い、血小板数を測定した結果、リルザブルチニブは、媒体対照群と比較して、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。



媒体群の血小板数は、抗 CD41 抗体注入 24 時間後に戻り始め、注入 24 及び 48 時間後にはリルザブルチニブ群との有意差が認められなかった。

最終投与 1 時間後に脾臓及び血液を採取し、BTK 占有率及び血漿中リルザブルチニブ濃度を測定した結果、用量依存的な BTK 占有の増加が認められ、最終投与 1 時間後の BTK 占有率はそれぞれ 51%、84%及び 91%であった。平均血漿中リルザブルチニブ濃度も用量の増加とともに増加した。

以上の結果、リルザブルチニブは BTK への結合を介して抗体介在性血小板減少症を抑制することが示された。

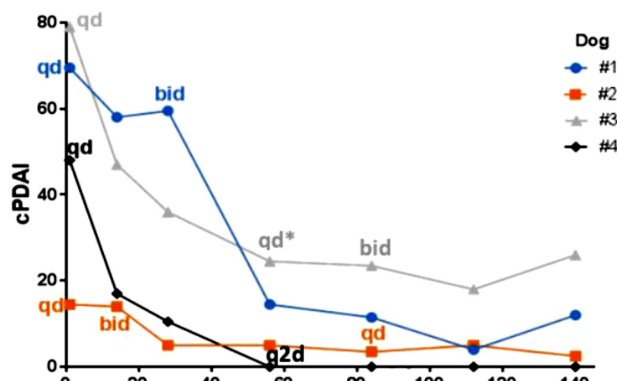
### イヌの自然発症天疱瘡 (PF) に対するリルザブルチニブの作用

自然発症 PF を有するイヌ 4 匹 (雌 3、雄 1) にリルザブルチニブを投与した 20 週間非盲検試験において、リルザブルチニブの治療効果を検討した。

## VI. 薬効薬理に関する項目

リルザブルチニブは単剤で投与し、臨床反応及び PBMC での BTK 占有率に基づき個別に用量調節を行い、17~20 mg/kg の用量（体重及び初回の mg/day 用量に基づく実際の用量範囲）でリルザブルチニブの QD 投与を開始した。

いずれも投与初日に BTK 有率が 70%を超え（71~93%、投与 4 時間後）、投与 24 時間後に 31~85%の BTK 占有が維持されていた。雄では、完全寛解に至った後、8 週目に投与頻度を 2 日に 1 回に減少させた。全例で臨床症状が速やかに改善し、単剤で、従来の CS 投与を必要とすることなく、完全又は大幅な疾患コントロール（イヌ PF 病変領域指数 [cPDAI] スコアが 77~100%改善）が達成された。



2 番目の雌で、試験期間全体を通してアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 濃度の増加が認められ、12 週目にピークに達し（それぞれ 121 及び 796 IU/L）、この時点で、リルザブルチニブの用量を 500 mg BID から 500 mg QD に減量した。この減量後、肝酵素は 16 週目に低下し（AST 及び ALT はそれぞれ 28 及び 102 IU/L）、20 週目に正常値になった（AST 及び ALT はそれぞれ 15 及び 46 IU/L）。3 番目の雌で 2 週目に食欲減退とそれに伴う 0.8 kg の体重減少が認められ、リルザブルチニブの用量を 200 mg/day から 150 mg/day に減量すると、試験 4 週目までに食欲が改善し、体重は 0.4 kg 増加した。B リンパ球レベル (CD21 陽性リンパ球の比率 [%]) に対する悪影響がみられなかったことを含めて、臨床的に意義のある血液学的変化は認められず、本試験におけるリルザブルチニブの忍容性は良好であった。

### マウス受動的皮膚アナフィラキシーモデルにおけるリルザブルチニブの作用

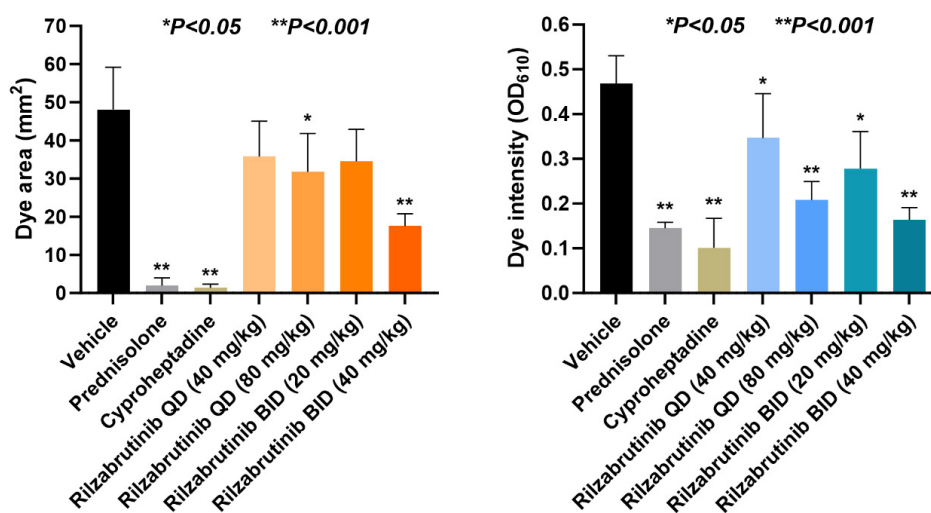
IgE (抗ジニトロフェニル [DNP] 抗体) 誘発マウス受動的皮膚アナフィラキシーモデルにより、リルザブルチニブの抗炎症作用を検討した。

雌マウスを、媒体対照群 (QD)、プレドニゾン群 (10 mg、QD)、シプロヘプタジン群 (12.5 mg/kg、QD)、リルザブルチニブの 20、40 若しくは 80 mg/kg QD 群、又はリルザブルチニブの 20 若しくは 40 mg/kg BID 群に割り付け (5 匹/群)、シプロヘプタジン群 (IP 投与) を除きそれぞれ 3 日間経口投与した。安楽殺時に抗 DNP 抗体 (10 ng/site) の皮内注入部位より標本を採取し OD を測定した。

媒体対照群と比較して、リルザブルチニブ投与群で体重への影響は認められなかった。媒体対照群と比較して、プレドニゾン群及びシプロヘプタジン群で、血管外漏出面積 (area) 及び血管外漏出強度 (intensity) に統計学的有意差が認められたことから、これらはマウスにおける受動

## VI. 薬効薬理に関する項目

的皮膚アナフィラキシー抑制作用の有効な陽性対照であることが示された。リルザブルチニブの 80 mg/kg QD 群及び 40 mg/kg BID 群では、媒体対照群と比較して、血管外漏出面積及び血管外漏出強度の両方に統計学的有意差が認められたが、リルザブルチニブの 40 mg/kg QD 群及び 20 mg/kg BID 群では、媒体対照群と比較して、血管外漏出強度のみに統計学的有意差が認められ、血管外漏出面積には認められなかった。リルザブルチニブの 20 mg/kg QD 群では、統計学的に有意な変化は認められなかった。



### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健康成人被験者

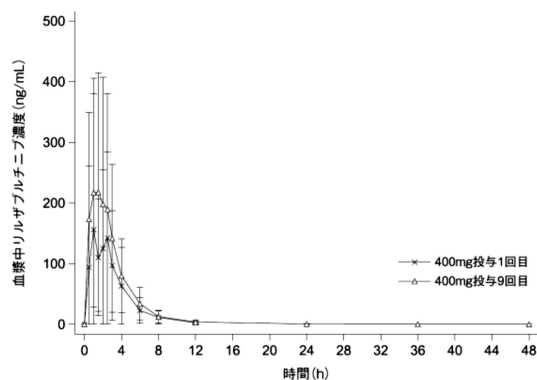
日本人健康被験者に本剤 400mg BID を反復経口投与したときのリルザブルチニブの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった<sup>6)</sup>。

健康被験者における薬物動態パラメータ：平均値 (SD)

投与回数	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>last</sub> (ng・h/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr)	最終相 t <sub>1/2</sub> <sup>b)</sup> (hr)
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)

a) 中央値 (最小値-最大値)

b) 8 例



日本人健康被験者に本剤を反復投与したときの血漿中リルザブルチニブ濃度 (平均値±SD)

##### 2) ITP 患者

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<sup>10)</sup>。

ITP 患者における血漿中リルザブルチニブ濃度 (ng/mL) : 平均値 (SD)

	投与 1 週 投与後 <sup>a)</sup>	投与 13 週 投与前	投与 25 週 投与前	投与 25 週 投与後 <sup>a)</sup>
例数	129	63	99	101
血漿中濃度	178.95 (163.47)	27.05 (71.26)	26.31 (59.48)	254.10 (237.11)

a) 投与後 2 時間

##### (3) 中毒域

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### (4) 食事・併用薬の影響

#### 1) 食事の影響

健康人（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（外国人データ）<sup>35)</sup>。

#### 2) 併用薬の影響

##### (1) リトナビル

健康被験者（39例）に本剤400mgを強いCYP3A阻害剤であるリトナビルとの併用投与したとき、本剤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倍であったに増加した（外国人データ）<sup>36)</sup>。

##### (2) リファンピシン

健康被験者（16例）に本剤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、本剤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（外国人データ）<sup>37)</sup>。

##### (3) 制酸剤

リルザブルチニブの溶解度はpHの上昇に伴い低下する。健康被験者（12例）に本剤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、本剤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<sup>38)</sup>。健康被験者（14例）に本剤400mgをヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗薬であるファモチジンと併用投与したとき、本剤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（外国人データ）<sup>39)</sup>。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。

##### (4) ミダゾラム

健康被験者（14例）に本剤400mgをCYP3Aの基質であるミダゾラムとの併用投与したとき、ミダゾラム単独投与に対する本剤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<sup>40)</sup>。

##### (5) トランスポーター阻害作用

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*)<sup>41)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 解析方法

ノンコンパートメント解析により算出した。

#### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

#### (3) 消失速度定数

該当資料なし

#### (4) クリアランス<sup>42)</sup>

外国人健康男性被験者に本剤 400mg の経口投与 2 時間後に 100 $\mu$ g の<sup>14</sup>C-リルザブルチニブを静脈内投与したときのリルザブルチニブのクリアランス (CL) は 58.1 L/h と推定された。

#### (5) 分布容積<sup>43)</sup>

外国人健康男性被験者に本剤 400mg の経口投与 2 時間後に 100 $\mu$ g の<sup>14</sup>C-リルザブルチニブを静脈内投与したとき、最終相における見かけの分布容積 (V<sub>z</sub>) は 149 L と推定された。

#### (6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法

一次吸収と線形クリアランスを有する 2 コンパートメントモデルによる。

#### (2) パラメータ変動要因<sup>44)</sup>

健康被験者（255 例）及び免疫性血小板減少症患者（290 例）から得られた血漿中リルザブルチニブ濃度データ（7076 点）を用いて母集団薬物動態解析を行った結果、リルザブルチニブの薬物動態は 1 次吸収を伴う 2 コンパートメントモデルにより記述され、主な共変量として、クリアランスに対して性別、中枢コンパートメント分布容積に対して性別及び体重が選択された。最終モデルを用いたシミュレーションの結果、男性では、女性と比較してリルザブルチニブの C<sub>max</sub> が約 0.79 倍、AUC が約 0.76 倍であった。体重はリルザブルチニブの PK に顕著な影響を及ぼさなかった。

### 4. 吸収<sup>43)</sup>

外国人健康被験者に本剤 400mg を投与したときの絶対的 BA は 4.73%であった。

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 5. 分布

#### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

リルザブルチニブの分子サイズ、構造、膜透過性の低さ及び P-gp による輸送に基づくと、リルザブルチニブがヒト血液脳関門を通過することは考えにくく、無視できる程度であると推定される。この仮定は、ラットの組織分布試験の結果と一致している<sup>45)</sup>。

<参考>

ラットの組織分布試験において、Long-Evans ラットの脳又は脊髄組織中に定量下限未満の放射能が、Sprague Dawley ラットでは脳又は脊髄組織中に低濃度の放射能が点的に認められた<sup>46)</sup>。

#### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

ラット及びウサギにおける非臨床生殖発生毒性試験において、胎児へのリスクの可能性が示されている。

#### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

#### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考>

ラットの組織分布試験 2022 年 LUNA 2 試験、Long-Evans ラットの脳又は脊髄組織中に定量下限未満の放射能が、Sprague Dawley ラットでは脳又は脊髄組織中に低濃度の放射能が点的に認められた<sup>46)</sup>。

#### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

ラットの組織分布試験において、放射能の大部分は排泄器官及び消化管に分布し、168 時間後まで完全に消失することはなかった<sup>47)</sup>。

#### (6) 血漿蛋白結合率

リルザブルチニブの *in vitro* における血漿タンパク結合率は 97.5%であり、血漿中濃度に対する血中濃度の比は 0.786 であった (外国人データ)<sup>48)</sup>。

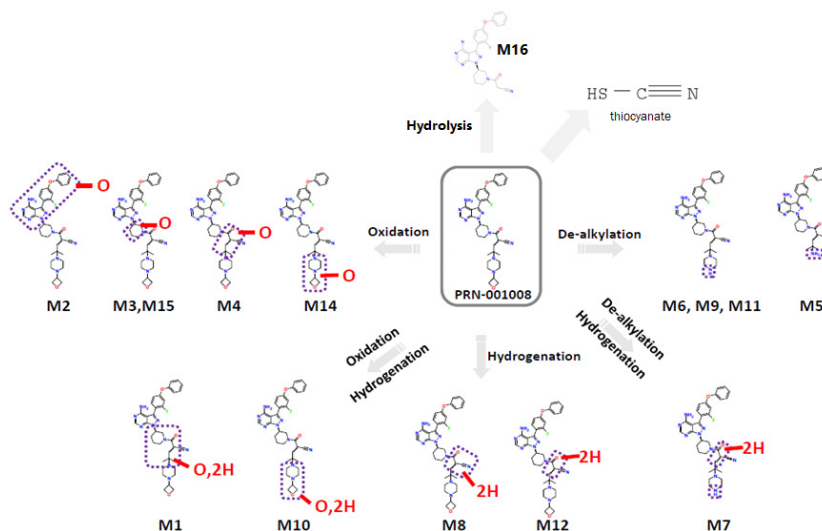
## VII. 薬物動態に関する項目

### 6. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路<sup>49)</sup>

リルザブルチニブは主に肝臓で代謝される。

ラット及びイヌ並びにヒトにおいて認められたリルザブルチニブの代謝経路には、酸化、還元、加水分解、脱アルキル化及び硫酸化が含まれる。



#### (2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率<sup>49)</sup>

*In vitro* 試験の結果から、リルザブルチニブは主に CYP3A で代謝され（代謝に対する寄与率 [fm] >89%）、一部は CYP2D6 で代謝されること (fm<16%) が示された。

#### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

#### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率<sup>50)</sup>

リルザブルチニブは、主にシトクロム P450 (CYP) 3A によって速やかに代謝され、代謝物はいずれもリルザブルチニブの薬理活性に大きく寄与しない。

外国人健康男性被験者に [<sup>14</sup>C] 標識リルザブルチニブを経口投与した第 I 相試験において、循環血中の主要代謝物として主要代謝物として PRN4400 (チオシアネート) が同定され、血漿中総放射能曝露量の 94.2% を占めた。生化学的キナーゼアッセイにおいて、RN4400 は、検討した最高濃度 (5000 nmol/L) で BTK 阻害作用を示さなかった。チオシアネートは血清中に通常含まれる生理学的成分であり、ヒトでの正常濃度は通常 50~250 µmol/L (3~15 µg/mL) の範囲であり、喫煙者では上昇する。

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 7. 排泄<sup>43)</sup>

外国人健康被験者に [14C] 標識リルザブルチニブ 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。

### 8. トランスポーターに関する情報<sup>41)</sup>

リルザブルチニブは *in vitro* では P-gp の基質であり、寄与は小さいものの BCRP の基質の可能性もある。

リルザブルチニブは、*in vitro* で organic anion transporter polypeptide [OATP] 1B1、OATP1B3、organic cation transporter [OCT] 1、BCRP 及び bile salt export pump [BSEP] を阻害する可能性を示したが、他のトランスポーター (organic anion transporter [OAT] 1/3、OCT1/2、P-gp 及び multidrug and toxin extrusion [MATE] 2-K) を阻害する可能性は示さなかった。

### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

### 10. 特定の背景を有する患者<sup>45)</sup>

<腎機能障害>

リルザブルチニブの腎排泄はわずかである。腎機能障害が本剤 400mg 単回投与の曝露量に及ぼす影響は軽微である。

母集団薬物動態解析の結果、軽度及び中等度の腎機能 (クレアチンクリアランス : 46~419 mL/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<sup>5)</sup>。

<肝機能障害>

肝機能が正常な被験者並びに軽度 (それぞれ Child-Pugh 分類 A 及び B) の肝機能障害患者各 7~8 例 (Child-Pugh 分類 B) に本剤 400mg を単回経口投与したとき、肝機能が正常な被験者と比較して、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 (外国人データ)<sup>51)</sup>。

### 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 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]

（解説）

2.1 医薬品の一般的な注意事項として設定した。

本剤の成分については、「IV-2（1）有効成分の含量及び添加剤」の項を参照。

2.2 非臨床試験結果及び類薬に基づき設定した。

「VIII-6（5）妊婦」の項を参照

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 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]

（解説）

8.1 類薬の添付文書に基づき設定した。

8.2 本剤の薬理作用を考慮し、また、PRN1008-018 試験の結果に基づき設定した。

8.3 本剤の、企業中核データシート（CCDS : Company Core Data Sheet）に基づき設定した。

8.4 PRN1008-018 試験の結果及び類薬の添付文書に基づき設定した。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

##### 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 参照]

(解説)

9.1.1 「VIII-5 (1) 重要な基本的注意とその理由」の項を参照。

9.1.2 本剤の QT/QTc 評価試験 (PRN1008-014) に基づき設定した。

#### (2) 腎機能障害患者

##### 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<30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 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]

(解説)

9.2 重度の腎機能障害を有する患者に本薬を投与した臨床試験成績は得られていないこと、及び重度の腎機能障害を有する患者では尿毒素の蓄積により肝機能が障害を受ける可能性があるとの報告が文献でなされていることから、設定した。

#### (3) 肝機能障害患者

##### 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。[8.3、16.6.2 参照]

(解説)

9.3.1 軽度及び中等度 (それぞれ Child-Pugh 分類 A 及び B) の肝機能障害を有する外国人健康被験者を対象とした海外第 I 相試験 (PRN1008-20 試験) において、本剤投与後リルザブルチニブの暴露量はそれぞれ約 1.5 倍及び約 4.5 倍増加した。重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害については評価されていない。

したがって、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者には本剤の投与を避けることが推奨される。

「VII-10. 特定の背景を有する患者」の項を参照のこと。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (4) 生殖能を有する者

#### 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]

(解説)

ラット及びウサギにおける非臨床生殖発生毒性試験において、胎児への影響が示唆されていることから、妊娠可能な女性への投与に関する注意喚起として設定した。

### (5) 妊婦

#### 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<sup>52)</sup>。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<sup>53)</sup>。[2.2、9.4 参照]

(解説)

本剤の臨床試験において妊婦は除外されており、ヒトでの胚・胎児毒性は確認されていない。妊娠ラット及びウサギにリルザブルチニブ（50、150、500 mg/kg/日）を経口投与した探索的な胚・胎児発生に関する用量設定試験において、ラットでは 500 mg/kg/日で着床後胚胎児死亡率及び早期吸収率上昇、並びに胎児体重減少が、さらに胎児の外表、内臓及び骨格の変化が認められた。ウサギでは、150mg/kg/日で母動物毒性に関連する可能性がある軽度の早期吸収率上昇が、胎児内臓異常が 50 mg/kg/日以上（心血管系）及び 150 mg/kg/日（腎臓）以上で認められたが、用量依存的な発現率上昇はみられなかったことから、本剤との関連性は不明と判断した。ラット及びウサギにおける最終的な胚・胎児発生に関する試験では、リルザブルチニブに関連する変化は認められなかった。以上により、本剤投与による胎児への潜在的なリスクは否定できないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある患者には投与を避けるべきである。

### (6) 授乳婦

#### 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。

(解説)

本剤経口投与後の乳汁への移行に関する情報は得られていない。乳児へのリスクを考慮し、本剤投与中及び最終投与後 1 週間は授乳を中止することが望ましい。

### (7) 小児等

#### 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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

小児等を対象とした臨床試験を実施していないため、本剤の小児における臨床的有効性及び安全性は確認されていない。

### (8) 高齢者

設定されていない

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

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	本剤服用時は可能な限り飲食を避けること。	
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 <sub>2</sub> 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 <sub>2</sub> 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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<p>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]</p>	<p>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。</p>	<p><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。</p>
<p>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]</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>

(解説)

本剤と併用薬との相互作用については、外国人健康被験者を対象とした複数の第 I 相試験で評価されている。

リルザブルチニブの溶解性は pH に依存するため、本剤と制酸剤の併用による影響を評価した。リルザブルチニブの曝露量は、プロトンポンプ阻害剤（エソメプラゾール）と併用投与したとき 51%減少し、ヒスタミン H2 受容体拮抗薬であるファモチジンを夕方に服用後、本剤を翌朝投与したとき約 36%減少することが示された。従って、本剤投与中のプロトンポンプ阻害剤の併用は推奨されない。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。H2 受容体拮抗薬又は制酸剤による治療が必要な場合、これらを服用する少なくとも 2 時間前に本剤を服用すること。

リルザブルチニブは CYP3A の基質である。本剤と強い CYP3A 阻害剤であるリトナビルを併用投与したとき、リルザブルチニブの曝露量は約 8 倍増加し、強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンを併用投与したとき、本剤単独投与時と比較してリルザブルチニブの曝露量は約 80%減少した。従って、本剤投与中は、中程度及び強い CYP3A 阻害剤並びに同等の CYP3A 阻害作用を有する食品（グレープフルーツ、スターフルーツ及びこれらの果物を含む食品、並びにセビリアオレンジ）、また CYP3A 誘導剤の併用は避けるべきである。

*In vitro* 試験によりリルザブルチニブの弱い CYP3A 阻害が確認されている。ミダゾラム（感度の高い CYP3A の基質）と併用投与したとき、ミダゾラムの曝露量は 1.7 倍に増加した。従って、本剤と CYP3A 基質の併用投与は許容されるが、治療域が狭い感度の高い CYP3A 基質を併用する場合は注意が必要である。

*In vitro* 試験において、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ため、これらのトランスポーター基質を併用する場合は注意が必要である。

「VII-1 (4) 2) 併用薬の影響」の項を参照のこと。

## 8. 副作用

### 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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

本剤の臨床試験結果に基づき設定した。

### (1) 重大な副作用と初期症状

#### 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]

（解説）

リルザブルチニブは、ヒト B リンパ球の活性化及び結晶化可能部分 (Fc) 受容体シグナリングを介する抗体媒介性の免疫細胞の活性化を阻害することにより、感染のリスクを増加させる可能性がある。さらに ITP 患者における感染症の発現割合は一般集団と比較して高いことから、重篤な感染症の発現は重要な潜在的リスクである。

第Ⅲ相国際共同試験 (PRN1008-018 試験) の二重盲検期において、重篤な感染症は本剤投与群で 3.0% (4/133 例) に認められ、プラセボ群では認められなかった。

また、海外第Ⅱ相非盲検試験 (PRN1008-010 試験 パート B) で、重篤な感染症は本剤投与群で 3.8% (1/26 例) に認められた。

PRN1008-018 試験において日本人患者 1 例に本薬との因果関係が否定できない重篤な間質性肺疾患が認められたことに加えて、多くの BTK 阻害剤で間質性肺疾患が重大な副作用として注意喚起されている。

### (2) その他の副作用

#### 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、胸郭および縦隔障害		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	

（解説）

ITP 患者を対象とした本剤の臨床試験結果に基づき、本剤との因果関係が否定できない有害事象を示した。最も発現割合が高かった副作用は「胃腸障害」に分類されるもので、下痢 (26.1%) 及び悪心 (21.5%) であった。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

### 10. 過量投与

設定されていない

### 11. 適用上の注意

#### 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。

(解説)

本剤は PTP 包装をドースパック包装としていることから、PTP 包装の一般的な注意事項として設定した。

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

#### (2) 非臨床試験に基づく情報

##### 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。

(解説)

本剤による非臨床毒性試験の情報に基づき記載した。

「IX-2 毒性試験」の項を参照のこと。

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>54)</sup>

##### 中枢神経系

ラットにリルザブルチニブ（50、150 又は 500 mg/kg）を単回経口投与したとき、リルザブルチニブに関連する肉眼での行動学的、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

###### <in vitro>

hERG チャンネル電流（急速活性化遅延整流カリウムチャンネル電流 [I<sub>Kr</sub>] のサロゲート）に対するリルザブルチニブの影響を探索的に検討した結果、リルザブルチニブは 1 及び 10 µmol/L の濃度で hERG チャンネル電流を、それぞれ 0.3±0.1%及び 33.8±1.3%（平均値±標準誤差 [SEM]、n = 4）阻害した。

hERG チャンネル電流に対するリルザブルチニブの影響を検討した試験において、リルザブルチニブは、0.3、1、3 及び 10 µmol/L の濃度で hERG チャンネル電流をそれぞれ 2.8±1.3%、19.4±0.8%、47.9±1.0%及び 74.2±0.9%（平均値±SEM、n = 3）阻害した。溶媒対照の阻害率は 3.1 ± 0.8%であった。リルザブルチニブの IC<sub>50</sub> は 3.5 µmol/L（2329 ng/mL）で、これは臨床における 400 mg BID での非結合型 C<sub>max</sub>（幾何平均値 3.75 ng/mL、PRN1008-018 試験）の約 621 倍であった。

###### <in vivo>

テレメーター装着覚醒イヌにリルザブルチニブ（50、150 又は 500 mg/kg）を単回経口投与して新血管系及び電気生理学的機能に対する影響を評価した。

死亡は認められず、50 mg/kg 以上の用量でリルザブルチニブに関連する一般状態の変化（吐気、嘔吐及び糞便の異常）が認められた。ECG 波形、ECG 間隔（PR、QRS、RR、QT 及び QTc）及び体温に、リルザブルチニブに関連する変化は認められなかった。リルザブルチニブに関連する血行動態の変化として 500mg/kg の用量で収縮期血圧及び脈圧の上昇が、被験物質に関連する変化として、心拍数の増加並びに拡張期及び平均動脈圧の上昇が認められたが、血行動態の変化は持続時間が短く、程度も小さかったことから、いずれも毒性変化ではないと判断された。

##### 呼吸器系

テレメーター装着覚醒イヌにリルザブルチニブ（50、150 又は 500 mg/kg）を単回経口投与して呼吸機能に対する影響を検討した。

死亡は認められず、50 mg/kg 以上の用量でリルザブルチニブに関連する一般状態の変化（吐気、嘔吐及び糞便の異常）が認められた。

500 mg/kg までの用量でリルザブルチニブに関連する呼吸パラメータ（呼吸数、1 回換気量及び分時換気量）の変化は認められなかった。

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

---

### (3) その他の薬理試験

#### 消化管機能に対する BTK 阻害薬の影響<sup>54)</sup>

イヌの毒性試験で認められた食欲減退の原因を検討するため、消化管 - 脳軸に対するリルザブルチニブの副次的薬理作用を、イヌ及びげっ歯類モデルで評価した。

イヌにリルザブルチニブを単回経口投与したとき、食欲抑制ホルモンであるペプチド YY (PYY) 及びレプチンの血中濃度が有意に増加したことから、胃内容排出及び食欲に対するリルザブルチニブの作用の標的組織として胃が特定された。ラットを用いた追加試験でも、リルザブルチニブの経口投与により胃内容排出遅延並びに体重及び摂餌量の減少が生じることが裏付けられた。胃内容排出に対する作用は、ラットにリルザブルチニブを空腸内投与したときには認められなかったことから、これら作用に胃が関与していることが裏付けられた。

#### 代謝物の薬理活性<sup>55)</sup>

ヒト血漿中の主要代謝物 (PRN4400、総曝露量の 94%) 及びその他の微量代謝物 (PRN834 及び PRN618) について、生化学的アッセイ及び全血を用いた細胞アッセイにより BTK に対する活性を評価した。

生化学的キナーゼアッセイにおいて、PRN834 の BTK 阻害作用 ( $IC_{50}$ : 14.5 nmol/L) は、リルザブルチニブ ( $IC_{50}$ : 1.3 nmol/L) と比較して、10 分の 1 未満で、PRN618 は同程度 ( $IC_{50}$ : 0.4 nmol/L) であった。主要代謝残物である PRN4400 は、検討した最高濃度 (5000 nmol/L) で BTK 阻害作用を示さなかった。最初の標的への結合から 24 時間後の BTK 占有率は、リルザブルチニブでは 85%が残存していたが、PRN618 は 53%、PRN834 及び PRN4400 では、検討したいずれの時点でも、測定可能な BTK 占有を示さなかった。

ヒト全血を用いた細胞アッセイの試験において、ヒト B 細胞での BCR 誘導性 CD69 発現に対する阻害効力 ( $IC_{50}$ ) は、リルザブルチニブ (123 nmol/L) と比較して PRN618 及び PRN834 (それぞれ 401 及び 528 nmol/L) では弱く、PRN4400 は、10  $\mu$ mol/L までの濃度で BCR 誘導性 CD69 発現を阻害しなかった。

様々な細胞又は細胞株由来の受容体、イオンチャネル、及びトランスポーターのパネルに対する PRN4400 (10  $\mu$ mol/L) の活性を放射性リガンド結合アッセイにおいてスクリーニングした結果、いずれも 50%未満であった。同じ試験で、2 種類のキナーゼを含む 19 種類の酵素のパネルに対する PRN4400 (10  $\mu$ mol/L) の作用を放射性リガンド酵素阻害アッセイにおいて評価したところ、いずれも対照値に対する阻害率が 50%未満であった。

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>56)</sup>

ラットを用いた単回投与毒性試験において、髄膜及び血管周囲腔への好中球浸潤（極小～軽度）の顕微鏡的所見並びに脳実質の極小の神経網所見（雌 500mg/kg 投与群）が認められた。

動物種 (性、数/群)	用量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	主な所見
ラット (雌雄各 10)	50、150、500 経口投与	>500	500 mg/kg 群の雌で脳に病理組織学的所見（髄膜、血管周囲腔及び神経網への好中球浸潤）が認められた。
イヌ (雌雄各 5)	50、150、500 経口投与	>500	500 mg/kg までの用量で、被験物質関連の毒性所見は認められなかった。

#### (2) 反復投与毒性試験<sup>57)</sup>

##### 反復経口投与毒性試験の概要

動物種 (性、数/群)	1 回投与量 (mg/kg/日) 投与方法	投与期間 (回復)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット (雌雄各 10)	雄: 150, 500, 1000 雌: 50, 150, 500	13 日間 (4 週間)	150	死亡例は 500mg (雄 1、雌 6)、1000 (雄 13) mg 群で認められた。 ≥500mg 群の雄及び 500mg 群の雌で胃の非腺胃部の白色巣が認められ、非腺胃部粘膜に胃の出血、炎症及び潰瘍形成、扁平上皮過形成/上皮増殖も認められた。 回復期間終了時に病理組織学的変化は認められなかった。
ラット (雌雄各 5)	50, 150, 500	2 週間 用量設定	NA	死亡は認められなかった。 ≥150：雌で側脳室及び第三脳室での IBA-1 染色増加 500：肝細胞肥大、雄で白脾髄胸腺皮質でのリンパ球減少、側脳室及び第三脳室での IBA-1 染色増加
ラット (雌雄各 10)	50, 150, 500	1 ヶ月 (4 週間)	500	死亡及び一般状態の変化は認められなかった。 ≥50 (雌)：側脳室及び第三脳室周囲の IBA-1 IHC 発現上昇 ≥150 (雄)：小葉中心性肝細胞肥大、側脳室及び第三脳室周囲の IBA-1 IHC 発現上昇 回復期間終了時に病理組織学的変化は認められなかった。
ラット (雌雄各 10)	50, 150, 500	3 ヶ月 (4 週間)	150	死亡例は認められなかった。 500：雄で副腎の空胞化及び肝細胞肥大が、雌で胸腺の皮質及び髄質でのリンパ球減少、肺泡マクロファージ増加、肺胞腔及び細気管支内の粘液が認められた。 回復期間終了時に病理組織学的変化は認められなかった。

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

動物種 (性、数/群)	1回投与量 (mg/kg/日) 投与方法	投与期間 (回復)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット (雌雄各 10)	15, 50, 150, 300	6 ヶ月 (4 週間)	雄:150 雌:50	死亡例は 6 匹 (150 の雌 3、300 の雄 1 及び雌 2) で認められた。 ≥50: IBA-1 発現上昇 (雌) 150: 髄膜の混合細胞性炎症 (雌雄各 1)、血管周囲混合細胞性炎症 (雌 2)、神経網に及ぶ好中球性炎症 (雌 1)、胃の出血 (雌) 300: 髄膜の混合細胞性炎症 (雌 2)、胃の出血 (雌雄) 回復期間終了時に病理組織学的変化は認められなかった。
イヌ (雌雄各 1)	50, 150, 500	2 週間 用量設定	150	死亡例は認められなかった。 ≥50: 嘔吐及び糞便異常 50 (雄): 胸腺皮質の萎縮 ≥150: 網状赤血球数減少 (雌)、胸腺皮質の萎縮 500: 血球数の増加 (雌)、ALT/AST の増加
イヌ (雌雄各 3)	30, 100, 300	20 日間 <sup>注1)</sup> (4 週間)	300	死亡例は認められなかった。 ≥30: 嘔吐及び糞便異常 ≥100: パイエル板の細胞密度低下 (雄) 300: 肝細胞の単細胞壊死 (雄)、パイエル板の細胞密度低下 (雌) 回復期間終了時に病理組織学的変化は認められなかった。
イヌ (雌雄各 3)	30, 100, 300	1 ヶ月 (4 週間)	300	死亡例は認められなかった。 ≥30: 嘔吐及び糞便異常、リンパ球減少 300: 脳重量増加 (雄) 病理組織学的変化は完全又は部分的に回復した。
イヌ (雌雄各 3)	30, 100, 300	3 ヶ月 (4 週間)	30 (雄)	100mg 群の雌雄各 1 匹及び 300mg 群の雄全例及び雌 3 匹を安楽殺した。 ≥30: 用量依存的な糞便異常 ≥100: 脾臓及び胸腺の重量減少 (雌)、単細胞壊死増加 (雄) 300: 単細胞壊死増加 (雌) 回復期間終了時に病理組織学的変化は認められなかった。
イヌ (雌雄各 4)	30, 50 カプセル	12 週間 (4 週間)	NA	死亡例は認められなかった。 ≥30: 嘔吐 (雌)、糞便異常、WBC 数及び絶対好酸球数増加、絶対好中球数及び単球数増加 (雌) ≥50: 嘔吐 (雄)、ALT 増加
イヌ (雌雄各 5)	15, 30, 50	9 ヶ月 (4 週間)	30	50 mg 群の雄 (1) は 20%超の体重減少、食欲不振及び身体状態悪化により安楽殺した。 ≥30: 肝臓のクッパー細胞肥大 (雌) 50: 体重減少、ALT/AST 増加、肝臓のクッパー細胞肥大 (雄) 及びクッパー細胞色素増加、胃の粘膜萎縮を伴った上皮内リンパ球増加 回復期間終了時にクッパー細胞色素を除く全ての病理組織学的所見は回復した。

IBA-1: イオン化カルシウム結合アダプター分子 1

注 1) 当初 28 日間の反復投与として設計されたが、ラット 2 週間反復投与試験で毒性が認められたため、20 日間とした。

### (3) 遺伝毒性試験<sup>58)</sup>

リルザブルチニブは *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験において、変異原性及び染色体異常誘発能を示さないと判断された。

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

---

### 1) Ames 試験 (*in vitro* 非哺乳類細胞系)

各種ネズミチフス菌の菌株及び大腸菌の菌株 WP2 *uvrA* を用いた Ames 試験を実施した。リルザブルチニブ (15、50、150、500、1500 及び 5000 µg/プレート) は、S9 活性化の存在下及び非存在下で、いずれの試験菌株にも陽性の変異原性反応は認められず、Ames 試験において陰性であった。

### 2) ヒト抹消リンパ球における染色体異常試験

ヒト抹消リンパ球 (HPBL) を用いる哺乳類細胞染色体異常試験を、S9 の非存在下及び存在下で実施した。評価した用量範囲は S9 非存在下の 4 時間曝露では 5~125 µg/mL、S9 存在下の 4 時間曝露では 15~80 µg/mL、S9 非存在下の 20 時間曝露では 2.5~15 µg/mL であった。S9 非活性化 4 時間曝露群で 30 µg/mL 以上、S9 活性化 4 時間曝露群では 45 µg/mL 以上、S9 非活性化 20 時間曝露群では 7.5 µg/mL 以上で、それぞれ高度の細胞毒性が認められた。S9 存在下又は非存在下の処理群で、染色体構造異常又は数的異常 (倍数体又は核内倍加細胞) の著しい増加又は用量依存的な増加は認められなかった。以上の結果、リルザブルチニブは、S9 の存在下及び非存在下での染色体構造異常及び数的異常誘発に関して陰性と判断された。

### 3) *in vivo* ラット骨髄小核試験

ラットによる *in vivo* 骨髄小核試験により、リルザブルチニブを経口投与したときの染色体異常誘発能、分裂装置崩壊作用について評価した。評価したリルザブルチニブの用量 (雄: 500~2000 mg/kg/日、雌: 375~1500 mg/kg/日) で、染色体異常誘発能は陰性であると判断された。

## (4) がん原性試験<sup>59)</sup>

リルザブルチニブは長期使用が予定されているため、げっ歯類による 2 つのがん原性試験を実施した。

### 1) TgHRAS マウスモデルを用いた 6 ヶ月間がん原性試験 (用量設定・がん原性)

TgHRAS マウスにリルザブルチニブ (30~300 mg/kg/日) を経口投与した 6 ヶ月間がん原性試験を実施し、300 mg/kg/日までの用量でリルザブルチニブ関連の生存への影響及び新生物発現率の変化は認められなかった。全身曝露量には明らかな性差は認められなかった。

### 2) Wistar Han ラットを用いた 2 年間がん原性試験

ラット 2 年間がん原性試験では、検討した最高用量 (雄で 100 mg/kg/日、雌で 50 mg/kg/日) までの用量で、リルザブルチニブ関連の生存への影響は認められなかった。2 年間 (生涯) の連日投与によるリルザブルチニブ関連の脳組織の変化は認められなかった。100 mg/kg/日群の雄で、甲状腺腫瘍 (濾胞細胞腺腫/癌) 及び膵臓腫瘍 (島細胞腺腫) の発現率上昇が認められた。リルザブルチニブは、ラットにおいて、雄では 30 mg/kg/日以下、雌では 50 mg/kg/日の用量で発がん性を示さないと判断された。

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### (5) 生殖発生毒性試験<sup>60)</sup>

#### 1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌雄ラットにリルザブルチニブ（50、150、300 mg/kg/日）を経口投与し、交尾能、受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響を評価した。

リルザブルチニブ関連の死亡は認められなかった。性周期、交尾能、受胎能、精子パラメータ、並びに卵巣及び子宮パラメータを含むいずれの生殖パラメータにも、リルザブルチニブ関連の変化は認められなかった。以上の結果、雌雄のラットでの生殖に関する無毒性量（NOAEL）は、検討した最高用量の 300 mg/kg/日であった。

#### 2) 胚・胎児発生に関する試験<sup>61, 62)</sup>

##### <探索的用量設定試験>

妊娠ラットにリルザブルチニブ（50、150、500 mg/kg/日）を経口投与した探索的な胚・胎児発生に関する用量設定試験において、500mg/kg/日の用量で母動物での最大耐量を超えていると判断された。着床後胚胎児死亡率及び早期吸収率上昇、並びに胎児体重減少が、500 mg/kg/日で認められた。胎児の外表、内臓及び骨格の変化が、500 mg/kg/日で認められた。150 mg/kg/日以下では奇形は認められなかった。母動物毒性及び胚・胎児変化を含む胚・胎児毒性に関する NOAEL は 150 mg/kg/日と判断された。

妊娠ウサギにリルザブルチニブ（50、150、500 mg/kg/日）を経口投与した探索的な胚・胎児発生に関する用量設定試験では、観察された母動物毒性に関連する可能性がある軽度の早期吸収率上昇が 150 mg/kg/日で認められた。リルザブルチニブ関連の肉眼所見、黄体数、着床数及び生存胎児数の変化は認められなかった。胎児内臓異常が 50 mg/kg/日以上（心血管系）及び 150 mg/kg/日（腎臓）で認められたことから、リルザブルチニブの催奇形性が示唆されたが、用量依存的な発現率上昇は認められなかったことから、被験物質との関連性は不明と考えられた。

##### <最終的な胚・胎児発生に関する試験>

##### ラット

妊娠ラットの器官形成期にリルザブルチニブ（50、150、300 mg/kg/日）を妊娠 7 日から妊娠 17 日まで経口投与し、母動物の毒性及び胚・胎児毒性について評価した。

300 mg/kg/日の用量で体重増加量減少及び摂餌量減少が認められた。黄体数、着床数、着床前及び着床後胚胎児死亡率、同腹児数、生存及び死亡胎児数、早期及び後期吸収胚数、胎児体重、卵巣及び子宮のパラメータには、リルザブルチニブ関連の変化は認められなかった。

以上の結果、母動物の毒性に関する NOAEL は 150 mg/kg/日、発生毒性に関する NOAEL は、検討した最高用量の 300 mg/kg/日と判断された。

##### ウサギ

妊娠ウサギの器官形成期にリルザブルチニブ（10、30 又は 100 mg/kg/日）を妊娠 7 日から妊娠 19 日まで経口投与し、母動物の毒性及び胚・胎児毒性について評価した。

リルザブルチニブ関連の肉眼所見は認められず、胎盤、卵巣及び子宮パラメータのいずれにも変化は認められなかった。リルザブルチニブに関連した胎児外表、内臓及び骨格の奇形及び変異はみられず、平均胎児骨化部位数にも変化は認められなかった。

100 mg/kg/日で母動物の体重増加量及び摂餌量が減少した。母動物毒性及び胚・胎児発生に関

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

する NOAEL は、それぞれ 30 及び 100 mg/kg/日と判断された。

### 3) 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

妊娠ラットにリルザブルチニブ（50、150、300 mg/kg/日）を、妊娠 6 日から分娩後 20 日まで経口投与し、着床から離乳まで投与したときの妊娠、分娩及び授乳、並びに F<sub>1</sub> 出生児の成長、生存性及び発達に対する影響を評価した。

150 mg/kg/日以上で、妊娠中の体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。F<sub>0</sub> 雌において、リルザブルチニブ関連の一般状態の変化はみられず、平均妊娠期間及び分娩への影響も認められなかった。

平均 F<sub>1</sub> 出生児数、生存同腹児数、出生時の腹ごとの雄の比率及び生後生存率には、被験物質関連の変化は認められなかった。リルザブルチニブ関連の所見として 300 mg/kg/日で F<sub>1</sub> 出生児体重減少及び一般状態（低体長）の変化が認められた。

以上の結果、母動物（F<sub>0</sub>）の全身毒性に関する NOAEL は 50 mg/kg/日、F<sub>1</sub> 新生児／発達毒性に関する NOAEL は 150 mg/kg/日と判断された。F<sub>1</sub> 親動物の全身毒性、F<sub>1</sub> の生殖毒性及び F<sub>2</sub> の胚毒性に関する NOAEL は、検討した最高用量の 300 mg/kg/日と判断された。

### (6) 局所刺激性試験

該当しない

### (7) その他の特殊毒性<sup>63)</sup>

#### 1) 光毒性

溶解度、pH 及び用量設定試験に基づき、3T3 細胞を用いた *in vitro* 試験で評価した結果、リルザブルチニブ（1.00～56.2 µg/mL）は紫外線照射下及び非照射下で光毒性を示さなかった。

#### 2) 薬物乱用傾向評価

*In vitro* CEREP アッセイで認められたムスカリン M2 受容体、ニューロキニン NK2 受容体、ナトリウムチャンネル部位 2 及びドパミントランスポーターへのリルザブルチニブの結合が認められたが、中枢神経系へのリルザブルチニブの曝露はないことから、これら標的への結合の臨床的重要性は低いと考えられた。タニモト類似性係数を用いると、リルザブルチニブ及び主要代謝物 PRN4400 は、既知の乱用薬物との構造類似性をほとんど示さない。また、いずれの安全性薬理試験及び毒性試験においても、依存性又は乱用傾向を示す行動の CNS 徴候は認められなかった。

#### 3) 不純物による毒性

原薬における潜在的な変異原性不純物の安全性について、予定臨床用量、投与期間及び治療適応を考慮に入れて評価した。現在利用可能な安全性及び品質データによると、原薬に関連する明らかなヒトへの変異原性リスクはないと考えられた。

原薬（製剤）中 0.15%以上の濃度で存在すると予測される、又は 1 日摂取量が 1mg 以上と予測される不純物について、一般毒性に関する不純物の安全性確認を実施した。また 1 日摂取量が 1mg 以上と予測される不純物について遺伝毒性評価（Ames 試験及び *in vitro* 小核試験）

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

---

を実施した。一般毒性に関する安全性確認での用量マージンは、NOAEL での不純物曝露量及び体重 60 kg の患者におけるリルザブルチニブの治療用量 800 mg での不純物の予測曝露量を用い、各不純物に関する提案中の許容基準を考慮に入れて算出した。遺伝毒性評価において *in vitro* 小核試験の結果が陽性であった不純物については、*in vivo* COM 試験 (*in vivo* 小核試験 MNT とコメット試験の組合せ) を実施した。

原薬 (製剤) 中の不純物については、個別に設定された規格濃度における安全性が確認されていると考えられる。

### 4) 代謝物による毒性

リルザブルチニブはヒトで主に CYP3A4 により広範に代謝されるが、いずれの代謝物 (PRN4400、PRN834、PRN618) も薬理活性にはほとんど寄与しない。主要代謝物である PRN4400 (チオシアネート) は BTK 阻害作用を示さず、微量代謝物である PRN834 の BTK 阻害作用はリルザブルチニブの 10 分の 1 未満で、PRN618 はリルザブルチニブと同程度の効力を示したが、BTK 占有持続時間はより短かった (「IX-1(3) その他の薬理試験」の項参照)。主要代謝物である PRN4400 は、一般毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験でリルザブルチニブを投与された複数の動物種において十分な曝露量で生成することから、PRN4400 の安全性はこれら非臨床毒性試験で確認されていると考えられる。

チオシアネートは血清の正常な生理学的構成成分であり、ヒトにおける正常濃度は一般に 50 ~ 250  $\mu\text{mol/L}$  (3 ~ 15  $\text{mg/L}$ ) であり、現時点で利用可能な文献情報に基づくと、チオシアネートに関する安全性上の懸念は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分：劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：36 ヶ月

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

くすりのしおり：

患者向け医薬品ガイド：

その他の患者向け資材：あり

医療関係者向け情報サイト：サノフィ キャンパス：<https://pro.campus.sanofi.jp> 参照

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：

ドプテレット錠 20mg、ウィフガート点滴静注 400mg、タバリス錠、リツキサン点滴静注、ロミプレート皮下注 250µg、レボレード錠

### 7. 国際誕生年月日

2025 年 6 月（アラブ首長国連邦）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ウェイリズ錠 400mg	2026年6月19日	30800AMX00155000	薬価基準未収載	—

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11. 再審査期間

10年：2026年6月19日～2036年6月18日

### 12. 投薬期間制限に関する情報

薬価基準未収載

### 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ウェイリズ錠 400mg	薬価基準未収載	-	-	-

### 14. 保険給付上の注意

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- [資料請求番号]
- 1) Adelborg K, et al. : J Thromb Haemost. 2019;17(6):912-24. (PMID : 3093341) [WAY0001]
  - 2) Efficace F, et al. : Am J Hematol. 2016;91(10):995-1001. (PMID : 27351715) [WAY0002]
  - 3) Rodeghiero F, et al. : Blood. 2009;113(11):2386-93. (PMID : 19005182) [WAY0003]
  - 4) van Dijk WEM, et al. : TH Open. 2022; 6(4): e387–e395. (PMID : 36452201) [WAY0004]
  - 5) Cooper N, et al. : Am J Hematol. : 2021; 96(2): 199-207. (PMID : 33107998) [WAY0005]
  - 6) 社内資料：日本人及び白人の健康成人を対象とした第 I 相臨床試験 (2026 年 6 月 19 日承認、CTD2.7.6) [WAY-01]
  - 7) 社内資料：外国人健康被験者を対象とした第 I 相試験 (2026 年 6 月 19 日承認、CTD2.7.6) [WAY-02]
  - 8) 社内資料：Through QT 試験 (2026 年 6 月 19 日承認、CTD2.7.6.2) [WAY-03]
  - 9) 社内資料：海外第 I /II 相試験 (PRN1008-010 試験) (2026 年 6 月 19 日承認、CTD2.7.6.2) [WAY-04]
  - 10) 社内資料：国際共同第 3 相検証試験 (EFC17093 試験) (2026 年 6 月 19 日承認、CTD2.7.6.2) [WAY-05]
  - 11) 社内資料：背景及び概観 (2026 年 6 月 19 日承認、CTD2.7.3.1) [WAY-06]
  - 12) Sideras P, Smith CI. : Adv Immunol. 1995; 59: 135-223. (PMID : 7484460) [WAY0006]
  - 13) Rip J, et al. : Crit Rev Immunol. 2018; 38(1): 17-62. (PMID : 29717662) [WAY0007]
  - 14) López-Herrera G, et al. : J Leukoc Biol. 2014; 95(2): 243-250. (PMID : 24249742) [WAY0008]
  - 15) Crofford LJ, et al. : Expert Rev Clin Immunol. 2016; 12(7): 763-73. (PMID : 26864273) [WAY0009]
  - 16) Weber ANR, et al. : J Cell Sci. 2020; 133(23): jcs248344. (PMID : 33273068) [WAY0010]
  - 17) Wang S, et al. : Thromb Res. 2021; 199: 1-9. (PMID : 33383234) [WAY0011]
  - 18) Garabet L, et al. : Thromb Res. 2020; 185: 119-124. (PMID : 31805421) [WAY0012]
  - 19) Hill QA, Newland AC. : Br J Haematol. 2015; 170(2): 141-149. (PMID : 25823426) [WAY0013]
  - 20) Bittner ZA, et al. : J Exp Med 2021; 218: e20201656. (PMID : 34554188) [WAY0014]
  - 21) Bradshaw JM, et al. : Nat Chem Biol. 2015; 11(7): 525-531. (PMID : 26006010) [WAY0015]
  - 22) Langrish CL, et al. : J Immunol. 2021; 206(7): 1454-1468. (PMID : 33674445) [WAY0016]
  - 23) Kuter DJ and Ghanima W. : Immunotherapy. 2025; 17(11): 767-782. (PMID : 40788289) [WAY0017]
  - 24) Kuter DJ, et al. : Ther Adv Hematol. 2023; 14: 20406207231205431 (PMID : 37869360) [WAY0018]
  - 25) Owens TD, et al. : J Med Chem. 2022; 65(7): 5300-5316. (PMID : 35302767)

## XI. 文献

---

- [WAY0019]
- 26) Serafimova IM, et al. : Nat Chem Biol. 2012; 8(5): 471-476 (PMID : 22466421)
- [WAY0020]
- 27) Smith PF, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2017; 83: 2367-2376 (PMID : 28636208)
- [WAY0021]
- 28) 社内資料：阻害作用機序 (2026年6月19日承認、CTD2.6.2.2) [WAY-07]
- 29) 社内資料：*In vitro* 薬理試験 (2026年6月19日承認、CTD2.6.2.2) [WAY-08]
- 30) 社内資料：その他のキナーゼ標的に対する結合特性 (2026年6月19日承認、CTD2.6.2.2) [WAY-09]
- 31) 社内資料：リルザブルチニブの結合持続性、効力及び選択性に関するセルベースアッセイ (2026年6月19日承認、CTD2.6.2.2) [WAY-10]
- 32) Futatani T, et al. : Br J Haematol. 2001;114(1):141-9. (PMID : 11472359) [WAY0022]
- 33) Byrd JC, et al. : N Engl J Med. 2016;374(4):323-32. (PMID : 26641137) [WAY0023]
- 34) 社内資料：非臨床薬効薬理試験 *In vivo* 薬理試験 (CTD2.6.2.2) [WAY-11]
- 35) 社内資料：食事の影響試験 (2026年6月19日承認、CTD2.7.6.2) [WAY-12]
- 36) 社内資料：リトナビルとの併用試験 (2026年6月19日承認、CTD2.7.6.2) [WAY-13]
- 37) 社内資料：リファンピシンとの併用試験 (2026年6月19日承認、CTD2.7.6.2) [WAY-14]
- 38) 社内資料：エソメプラゾールとの併用試験 (2026年6月19日承認、CTD2.7.6.2) [WAY-15]
- 39) 社内資料：ファモチジンとの併用試験 (2026年6月19日承認、CTD2.7.6.2) [WAY-16]
- 40) 社内資料：ミダゾラムとの併用試験 (2026年6月19日承認、CTD2.7.6.2) [WAY-17]
- 41) 社内資料：*in vitro* トランスポーター試験 (2026年6月19日承認、CTD2.7.2.2) [WAY-18]
- 42) 社内資料：PRN1008-015 試験 (2026年6月19日承認、CTD2.7.2.2) [WAY-19]
- 43) 社内資料：マスバランス試験 (2026年6月19日承認、CTD2.7.6.2) [WAY-20]
- 44) 社内資料：母集団薬物動態解析 (2026年6月19日承認、CTD2.7.2.2) [WAY-21]
- 45) 社内資料：CEREP *in vitro* 薬理モデルを用いたリルザブルチニブ及びチオシアネートの評価 (CTD2.6.6.8) [WAY-22]
- 46) 社内資料：薬物動態試験 (2026年6月19日承認、CTD.2.6.4.1) [WAY-23]
- 47) 社内資料：薬物動態試験 (2026年6月19日承認、CTD.2.6.4.1) [WAY-24]
- 48) 社内資料：タンパク結合試験 (2026年6月19日承認、CTD2.7.2.2) [WAY-25]
- 49) 社内資料：*in vitro* 代謝試験 (2026年6月19日承認、CTD2.7.2.2) [WAY-26]
- 50) 社内資料：代謝物の薬理学的プロファイル (2026年6月19日承認、CTD2.1.6.1) [WAY-27]
- 51) 社内資料：肝機能障害がリルザブルチニブの PK に及ぼす影響を評価する試験 (2026年6月19日承認、CTD2.7.6.2) [WAY-28]
- 52) 社内資料：ラットにおける経口 (強制経口) 投与による 胚・胎児発生に関する試験 (2026年6月19日承認、CTD2.6.6.6) [WAY-29]
- 53) 社内資料：ウサギにおける経口 (強制経口) 投与による胚・胎児発生に関する試験 (2026年6月19日承認、CTD2.6.6.6) [WAY-30]

## XI. 文献

---

- 54) 社内資料：安全性薬理試験（2026年6月19日承認、CTD2.6.2.4） [WAY-31]
- 55) 社内資料：代謝物の薬理学的プロファイル（2026年6月19日承認、CTD2.6.2.2）  
[WAY-32]
- 56) 社内資料：ラットを用いた単回投与毒性試験（2026年6月19日承認、CTD2.6.6.2）  
[WAY-33]
- 57) 社内資料：反復投与毒性試験（2026年6月19日承認、CTD2.6.6.3） [WAY-34]
- 58) 社内資料：遺伝毒性試験（2026年6月19日承認、CTD2.6.6.2.4） [WAY-35]
- 59) 社内資料：ラットを用いた2年間がん原性生試験（2026年6月19日承認、CTD2.6.6.5）  
[WAY-36]
- 60) 社内資料：生殖発生毒性試験（2026年6月19日承認、CTD2.6.6.6） [WAY-37]
- 61) 社内資料：ラットにおける経口（強制経口）投与による胚・胎児発生に関する試験  
（2026年6月19日承認、CTD2.6.6.6） [WAY-38]
- 62) 社内資料：ウサギにおける経口（強制経口）投与による胚・胎児発生に関する試験  
（2026年6月19日承認、CTD2.6.6.6） [WAY-39]
- 63) 社内資料：その他の毒性試験（2026年6月19日承認、CTD2.6.6.4） [WAY-40]

### 2. その他の参考文献

特になし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は 2025 年 7 月にアラブ首長国連邦、2025 年 8 月に米国で、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る。

#### 米国における添付文書の概要 (2026 年 5 月時点)

効能又は効果	<b>1 INDICATIONS AND USAGE</b> WAYRILZ is indicated for the treatment of adult patients with persistent or chronic immune thrombocytopenia (ITP) who have had an insufficient response to a previous treatment.
用法及び用量	<b>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</b> <b>2.1 Recommended Testing Before Initiating WAYRILZ</b> Verify pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating WAYRILZ treatment [see Warnings and Precautions (5.3) and Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]. <b>2.2 Recommended Dosage</b> The recommended dosage of WAYRILZ is 400 mg taken orally twice daily. WAYRILZ can be taken at approximately the same time each day with or without food. In patients who experience gastrointestinal symptoms, taking WAYRILZ with food may improve tolerability. Advise patients to swallow tablets whole with a glass of water. Advise patients not to cut, crush or chew the tablets. If a dose is missed, patients should take the missed dose of WAYRILZ as soon as possible on the same day and at least 2 hours apart from the next regular scheduled dose. If taking antacid or histamine H2 receptor antagonist, administer the dose of WAYRILZ at least 2 hours before the antacid or histamine H2 receptor antagonist.

(2025年8月)

#### 欧州における添付文書の概要 (2026 年 5 月時点)

効能又は効果	<b>4.1 Therapeutic indications</b> WAYRILZ is indicated for the treatment of immune thrombocytopenia (ITP) in adult patients who are refractory to other treatments (see section 5.1).
用法及び用量	<b>4.2 Posology and method of administration</b> Treatment should be initiated and remain under the supervision of a physician who is experienced in the treatment of haematological diseases.  <b>Posology</b> The recommended dose of rilzabrutinib is 400 mg twice daily.  <b>Use with CYP3A inhibitors or inducers and gastric acid reducing agents</b> Recommended use with cytochrome P450 enzyme 3A (CYP3A) inhibitors or inducers and gastric acid reducing agents are provided in Table 1 (see section 4.5)  <b>Missed dose</b> If a dose of rilzabrutinib is missed, patients should take the missed dose as soon as possible on the same day with a return to the regular schedule the following day. The missed dose and the next regular scheduled dose must be taken more than 2 hours apart. Extra tablets should not be taken to make up for the missed dose.  <b>Discontinuation</b> Treatment with rilzabrutinib should be discontinued after 12 weeks of rilzabrutinib therapy if the platelet count does not increase to a level sufficient to avoid clinically important bleeding.  <b>Special population</b> Elderly No dose modification is required for elderly ( $\geq 65$ years) patients (see section 5.2).  <b>Renal impairment</b> No dose modification is required in patients with mild or moderate renal impairment. Rilzabrutinib has not been studied in clinical trials in patients with severe renal impairment (see section 5.2)

## XII. 参考資料

	<p><b>Hepatic impairment</b> No dose modification is required in patients with mild (Child-Pugh Class A) hepatic impairment. Rilzabrutinib has not been studied in clinical trials in patients with severe (Child-Pugh Class C) hepatic impairment. In patients with moderate (Child-Pugh Class B) or severe (Child-Pugh Class C) hepatic impairment, rilzabrutinib should not be administered (see section 5.2).</p> <p><b>Paediatric population</b> The safety and efficacy of rilzabrutinib in children and adolescents below 18 years of age with ITP have not been established. No data are available.</p> <p><b>Method of administration</b> Rilzabrutinib is for oral use.</p> <p>The tablets can be taken at approximately the same time each day with or without food (see section 5.2). In patients who experience gastrointestinal symptoms, taking rilzabrutinib with food may improve tolerability. Patients should be instructed to swallow the tablets whole with water. The tablets should not be split, crushed, or chewed in order to ensure the entire dose is delivered correctly</p>
--	---

(2026年1月)

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

効能又は効果	用法及び用量
持続性及び慢性免疫性血小板減少症	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。

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦等への投与に関する情報

米国および欧州における妊婦等への投与に関する内容は以下のとおりである。

<米国添付文書>

<p><b>8.1 Pregnancy</b> <u>Risk Summary</u> Based on animal data, WAYRILZ may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal reproduction studies, oral administration of rilzabrutinib to pregnant rats and rabbits during organogenesis at exposures 4- to 10-times the human exposure (based on AUC) at the maximum recommended human dose (MRHD) of 400 mg twice daily did not cause adverse developmental effects. However, adverse visceral and skeletal findings occurred in rat fetuses at a maternally toxic dose at exposures 22-times the human exposure (based on AUC) at the MRHD (see Data). There are no available clinical data on the use of WAYRILZ during pregnancy to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defects, loss, and other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p><u>Data</u> <b>Animal Data</b> Rilzabrutinib given to pregnant rats by oral gavage at 50, 150 or 300 mg/kg/day during the period of organogenesis (gestation day 7 to 17) did not cause adverse effects on embryo-fetal development at exposures approximately 10-times the clinical exposure at the maximum recommended human dose (MRHD), based on AUC. Increased incidence of post-implantation loss (25%), delayed ossification</p>
--

## XII. 参考資料

associated with a markedly lower (24%) mean fetal weight, and increased skeletal (scoliosis) and visceral malformations (abnormalities of major vessels, urogenital tract, and kidney) occurred in a preliminary study in rats at a maternally toxic dose of 500 mg/kg/day that resulted in exposures 22-times the clinical exposure at the MRHD, based on AUC.

Rilzabrutinib given to pregnant rabbits by oral gavage at 10, 30 or 100 mg/kg/day during the period of organogenesis (gestation day 7 to 19) did not cause adverse effects on embryo-fetal development at exposures approximately 4-times the clinical exposures at the MRHD, based on AUC. Renal visceral malformations occurred in a single fetus in a preliminary study in rabbits at 150 mg/kg/day that resulted in exposures 5.6-times the clinical exposure at the MRHD, based on AUC.

In a pre- and postnatal developmental toxicity study, pregnant rats were given rilzabrutinib by oral gavage at doses of 50, 150 or 300 mg/kg/day during the periods of gestation, parturition, and lactation (gestation day 7 to lactation day 21). Decreased body weight was observed in pups in the presence of maternal toxicity at 300 mg/kg/day, at exposures approximately 18-times the MRHD based on AUC. There were no effects of rilzabrutinib on the ability of F1 offspring to reproduce or on subsequent F2 development at any dose.

### **8.2 Lactation**

#### Risk Summary

There are no data on the presence of rilzabrutinib or its metabolites in either human or animal milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Due to the potential for adverse reactions in a breastfed child from WAYRILZ, advise lactating women not to breastfeed while taking WAYRILZ and for at least 1 week after the final dose.

### **8.3 Females and Males of Reproductive Potential**

Based on preliminary animal data, WAYRILZ may cause fetal harm when administered to pregnant women [see Use in Specific Populations (8.1)].

#### Pregnancy Testing

Verify pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating WAYRILZ treatment.

#### Contraception

##### *Females*

Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during WAYRILZ treatment and for 1 week after stopping treatment.

(2025年8月)

< 欧州添付文書 >

### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

#### Women of childbearing potential

Women of child-bearing potential must use highly effective contraception during rilzabrutinib treatment and for 1 month after stopping treatment (see section 4.5 regarding potential interaction with hormonal contraceptives). Pregnancy status of females of child-bearing potential should be verified prior to initiating treatment.

#### Pregnancy

Rilzabrutinib should not be used during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception. Based on the available nonclinical animal studies, there may be a risk to the foetus (see section 5.3). There are no available data on rilzabrutinib use in pregnant women.

#### Breast-feeding

There are no available data on the presence of rilzabrutinib or its metabolites in human milk, effects on milk production, or the breastfed infant. No conclusions can be drawn regarding whether or not rilzabrutinib is safe for use during breastfeeding. Rilzabrutinib should be used during breastfeeding only if the potential benefits to the mother outweigh the potential risks, including those to the breastfed child.

#### Fertility

There are no data on the effect of rilzabrutinib on human fertility. Effects of rilzabrutinib on male and female fertility were studied in rats at doses up to 300 mg/kg/day [Human Equivalent Dose (HED) 48 mg/kg/day]. Animal studies do not indicate any effect on fertility (see section 5.3)

(2026年1月)

## XII. 参考資料

本邦の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

#### 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<sup>52)</sup>。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<sup>53)</sup>。[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。

### (2) 小児等への投与に関する情報

米国及び欧州の添付文書における小児等への投与に関する内容は以下のとおりである。

	記載内容
米国の添付文書 (2025年8月)	Safety and effectiveness of WAYRILZ have not been established in pediatric patients.
欧州の添付文書 (2026年1月)	This medicine should not be used in patients less than 18 years old. The safety and effectiveness of this medicine in this age group are not known.

本邦の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

#### 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。

## XII. 備考

---

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当資料なし

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

医療従事者向け資料：

- ・医療関係者向け情報サイト：サノフィ キャンパス：<https://pro.campus.sanofi/jp>
- ・サノフィ製品に関するよくある Q&A・問合せ：SANOFI MEDICAL INFORMATION  
下記のQRコードよりアクセス可能



