

貯 法：室温保存
有効期間：4年

日本標準商品分類番号
873999

	錠10mg	錠30mg	錠70mg
承認番号	30800AMX00121000	30800AMX00120000	30800AMX00119000
販売開始	-		

活性化PI3K δ 症候群治療剤

レニオリシブリン酸塩錠

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

ジョエンジャ[®]錠10mg

ジョエンジャ[®]錠30mg

ジョエンジャ[®]錠70mg

JOENJA[®] Tablets

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）










- 2.1 本剤の成分に対して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 [9.4、9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ジョエンジャ錠 10mg	ジョエンジャ錠 30mg	ジョエンジャ錠 70mg
有効成分 (1錠中)	レニオリシブリン酸塩12.18mg (レニオリシブとして10mg)	レニオリシブリン酸塩36.54mg (レニオリシブとして30mg)	レニオリシブリン酸塩85.26mg (レニオリシブとして70mg)
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、黄色三酸化鉄、三酸化鉄、タルク、ポリエチレングリコール		

3.2 製剤の性状

販売名	ジョエンジャ錠 10mg	ジョエンジャ錠 30mg	ジョエンジャ錠 70mg	
色・剤形	黄色のフィルムコーティング錠			
外形	表面			
	裏面			
	側面			
形状	円形	円形	楕円形	
直径 (mm)	6	9	16 (長径) × 6.3 (短径)	
厚さ (mm)	2.8	3.7	6.0	
質量 (mg)	約91.6	約271.0	約628.0	
識別コード	LNB 10	LNB 30	LNB 70	

4. 効能又は効果

活性化PI3K δ 症候群

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験で対象とされた患者背景（臨床症状、遺伝子変異等）、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

6. 用法及び用量

通常、成人及び4歳以上の小児には、体重に応じレニオリシブとして、以下の1回投与量を1日2回12時間毎を目安に経口投与する。

体重	1回投与量
13kg以上19kg未満	20mg
19kg以上27kg未満	30mg
27kg以上38kg未満	40mg
38kg以上45kg未満	50mg
45kg以上	70mg

8. 重要な基本的注意

8.1 発熱性好中球減少症、好中球減少症等があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度又は重度の肝機能障害 (Child-Pugh分類B又はC) を有する患者

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。

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週間において避妊の必要性及び適切な避妊法について説明すること。[2.2 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。動物実験では、妊娠ラットに経口投与した場合、本剤の臨床曝露量^{注1)}

の約6倍の曝露量^{注2)}で胎児に無眼球症、小眼球症及び眼窩縮小が認められた。また、妊娠ウサギに経口投与した場合、本剤の臨床曝露量^{注1)}の約2倍の曝露量^{注3)}で胎児に小眼球症及び眼窩縮小が認められた。[2.2 参照]

注1) 本剤70mgを1日2回経口投与したときの定常状態におけるAUC_{0-24h}を2倍した値。

注2) 妊娠ラットに本剤を120mg/kg/日で経口投与したときの定常状態におけるAUC_{24h}

注3) 妊娠ウサギに本剤を100mg/kg/日で経口投与したときの定常状態におけるAUC_{24h}

9.6 授乳婦

本剤投与中及び最終投与後1週間は授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への本剤の移行、授乳児への影響及び乳汁産生への影響に関するデータはないが、ラットで本剤が乳汁中へ移行することが認められている。

9.7 小児等

4歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では、生理機能が低下している。

10. 相互作用

レニオリシブは主にCYP3Aによって代謝される。また、乳癌耐性蛋白 (BCRP) の基質である。本剤はCYP2B6に対して誘導作用を示す。

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： イトラコゾール、ベラパミル、ポリコナゾール、エリスロマイシン等 [16.7.1、16.7.10 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。やむを得ず併用する場合には、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。	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強い又は中程度のCYP3A誘導剤： フェントイン、リファンピシン、カルバマゼピン等 [16.7.11 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。	これらの薬剤がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が減少する可能性がある。
BCRP、OATP1B1及びOATP1B3の基質となる薬剤： ロスバスタチン、ピタバスタチン、レテルモビル等 [16.7.3 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、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、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BCRP、OATP1B1及びOATP1B3阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
生ワクチン及び弱毒性生ワクチン	本剤による治療中の接種を避けることが望ましい。接種が必要な場合は本剤投与開始の少なくとも6週間前までに接種することが望ましい。本剤による治療中の場合、最終投与から1週間以降にワクチンを投与することが望ましい。接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	ワクチン接種に対する応答が不明であり、生ワクチンによる二次感染が否定できない。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 好中球減少症

発熱性好中球減少症、好中球減少症 (いずれも頻度不明)、好中球数減少 (6.5%) 等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	頻度不明
感染症		上気道感染	
血液		貧血	
免疫系			過敏症
代謝及び栄養障害		高血糖	
神経系		頭痛、味覚障害	
心臓障害		動悸	
胃腸障害		十二指腸潰瘍、小腸炎、胃炎、腹痛、アフタ性潰瘍、口腔内潰瘍形成、口内炎、下痢、悪心、嘔吐	
皮膚	脱毛症	そう痒症	
筋骨格系		関節痛	
一般・全身障害		疲労	
臨床検査	体重増加	白血球数減少、リンパ球数減少、血中免疫グロブリンG減少、AST増加、ALT増加、リパーゼ増加、尿中アルブミン/クレアチニン比増加、尿中蛋白/クレアチニン比増加	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

冷蔵を避け室温で保存するよう指導すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットを用いた反復投与毒性試験において、本剤の臨床曝露量の1.7倍の曝露量で精巣精上皮減少が認められた。幼若ラットを用いた反復投与毒性試験において、本剤の臨床曝露量の1倍の曝露量で精母細胞及び円形精子細胞減少並びに精子数低値が認められた¹⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

外国人及び日本人健康成人 (64例) に本剤10mg (8例)、20mg (8例)、40mg (6例)、80mg (6例)、110mg (6例)、140mg (6例)、200mg (12例)、300mg (6例)、400mg (6例) を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりである²⁾。

投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{inf} (ng・h/mL)
10mg	420±113	1.0 [0.50, 2.5]	2,550±926
20mg	803±150	1.0 [1.0, 2.0]	5,420±1,740
40mg	1,540±548	0.88 [0.50, 1.5]	9,100±3,240
80mg	3,610±1,270	1.3 [0.50, 2.5]	25,400±9,030

投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)
110mg	4,200±1,340	1.3 [0.50, 6.0]	29,400±9,700
140mg	6,170±1,660	1.0 [0.52, 3.0]	28,900±6,160
200mg	7,270±1,630	1.3 [0.50, 2.2]	47,900±15,400
300mg	9,900±1,620	1.5 [1.5, 2.1]	71,700±14,700
400mg	14,300±3,670	2.0 [1.5, 3.0]	113,000±23,700

平均値±標準偏差、T_{max}：中央値 [最小値, 最大値]
140mgは日本人データ、その他の用量は外国人データ

16.1.2 反復投与

外国人健康成人（42例）に本剤20mg（6例）、40mg（6例）、70mg（22例）、140mg（8例）を1日2回15日間反復経口投与したときのレニオリシブの血漿中濃度は、いずれの用量においても投与開始後約2日で定常状態に達した。薬物動態パラメータは以下のとおりである²⁾。

時点	投与量 (例数)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)
投与 1日目	20mg (n=6)	828 ±191	1.1 [0.75, 2.0]	5,210 ±995	4,520 ±770
	40mg (n=6)	1,940 ±411	0.88 [0.50, 1.5]	10,200 ±1,660	9,110 ±1,300
	70mg (n=22)	3,090 ±683	1.0 [0.50, 4.0]	15,700 ±4,550	14,400 ±3,660
	140mg (n=8)	5,650 ±590	0.88 [0.50, 2.5]	30,600 ±7,480	28,300 ±6,720
投与 15日目	20mg (n=6)	1,060 ±261	1.0 [0.58, 2.5]	-	6,080 ±1,610
	40mg (n=6)	2,750 ±676	1.0 [0.60, 1.0]	-	13,000 ±3,930
	70mg (n=16)	3,790 ±1,010	1.0 [0.50, 2.0]	-	20,400 ±7,540
	140mg (n=7)	7,790 ±1,680	0.75 [0.50, 2.6]	-	43,300 ±11,000

平均値±標準偏差、T_{max}：中央値 [最小値, 最大値]、-：算出せず
AUC_{inf}：20mg (n=5)、70mg (n=19)、140mg (n=7)

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人（12例）に高脂肪食摂取後に本剤70mgを単回経口投与したとき、空腹時投与と比較してC_{max}及びAUC_{inf}はそれぞれ0.59倍及び1.0倍であった²⁾（外国人データ）。

16.3 分布

健康成人に本剤70mgを空腹時に単回経口投与したときの見かけの分布容積（V_{Z/F}）の平均値は40.1Lであった³⁾（外国人データ）。ヒト血漿蛋白結合率は94.5%であった⁴⁾（*in vitro*）。有色ラットで本剤関連成分のメラニン含有組織（眼球・ブドウ膜等）への親和性が認められた⁵⁾。

16.4 代謝

レニオリシブの肝代謝に対する各酵素の寄与割合は、CYP3A4：95.4%、CYP3A5：3.5%、CYP1A2：0.7%及びCYP2D6：0.4%である⁶⁾（*in vitro*）。

16.5 排泄

健康成人（5例）に本剤400mgを単回経口投与したとき、投与120時間後までの尿中及び糞中における未変化体の投与量に対する割合は、それぞれ6.32%及び2.94%であった²⁾。また、健康成人（6例）に¹⁴C標識した本剤70mgを単回経口投与したとき、投与168時間までに投与放射能の25.5%が尿中、67.0%が糞中に排泄された⁷⁾（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児患者

12歳以上17歳以下の小児APDS患者（7例）及び18歳以上の成人APDS患者（10例）に本剤70mgを1日2回12週間反復経口投与したときの定常状態（85日目）における本剤の血漿中トラフ濃度の平均値はそれぞれ1,050ng/mL及び844ng/mLであった⁸⁾（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール（CYP3Aを強く阻害する薬剤）

健康成人（20例）に、イトラコナゾール200mgを9日間1日1回反復経口投与し、5日目に本剤10mgと併用して単回経口投与したとき、本剤のC_{max}及びAUC_{inf}は単独投与時と比較してそれぞれ1.25倍及び2.12倍であった⁹⁾（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.2 キニジン（P-gpを強く阻害する薬剤）

健康成人（18例）に、キニジン300mgを4時間間隔で2回経口投与し、1回目のキニジン投与1時間後に本剤10mgを単回経口投与したとき、本剤のC_{max}及びAUC_{inf}は単独投与時と比較してそれぞれ0.92倍及び1.02倍であった⁹⁾（外国人データ）。

16.7.3 ロスバスタチン（BCRP、OATP1B1及びOATP1B3の基質となる薬剤）

健康成人（20例）に、本剤70mgを15日間1日2回反復経口投与し、9日目にロスバスタチン5mgと併用して単回経口投与したとき、ロスバスタチンのC_{max}及びAUC_{inf}は単独投与時と比較してそれぞれ1.82倍及び2.01倍であった¹⁰⁾（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.4 ミダゾラム（CYP3Aの基質となる薬剤）

健康成人（19例）に、本剤70mgを15日間1日2回反復経口投与し、15日目にミダゾラム2mgを併用して単回経口投与したとき、ミダゾラムのC_{max}及びAUC_{inf}は単独投与時と比較してそれぞれ0.94倍及び0.99倍であった¹⁰⁾（外国人データ）。

16.7.5 カフェイン（CYP1A2の基質となる薬剤）

健康成人（19例）に、本剤70mgを15日間1日2回反復経口投与し、15日目にカフェイン100mgと併用して単回経口投与したとき、カフェインのC_{max}及びAUC_{inf}は単独投与時と比較してそれぞれ1.01倍及び1.24倍であった¹⁰⁾（外国人データ）。

16.7.6 フロセミド（OAT1及びOAT3の基質となる薬剤）

健康成人（20例）に、本剤70mgを15日間1日2回反復経口投与し、7日目にフロセミド5mgと併用して単回経口投与したとき、フロセミドのC_{max}及びAUC_{inf}は単独投与時と比較してそれぞれ1.68倍及び1.45倍であった¹⁰⁾（外国人データ）。

16.7.7 メトホルミン（MATE、OCT1及びOCT2の基質となる薬剤）

健康成人（20例）に、本剤70mgを15日間1日2回反復経口投与し、7日目にメトホルミン500mgと併用して単回経口投与したとき、メトホルミンのC_{max}及びAUC_{inf}は単独投与時と比較してそれぞれ0.96倍及び1.13倍であった¹⁰⁾（外国人データ）。

16.7.8 経口避妊薬（エチニルエストラジオール30μg及びレボノルゲストレル150μg含有）

健康成人女性（27例）に、本剤70mgを17日間1日2回反復経口投与し、15日目に経口避妊薬と併用して単回経口投与投与したとき、エチニルエストラジオールのC_{max}及びAUC_{inf}は単独投与時と比較してそれぞれ1.25倍及び1.32倍であった。レボノルゲストレルのC_{max}及びAUC_{inf}は単独投与時と比較してそれぞれ0.90倍及び1.01倍であった¹¹⁾（外国人データ）。

16.7.9 胃内pHを上昇させる薬剤

本剤の溶解性はpHに依存し、pHの上昇に伴って溶解性が低下する¹²⁾。本剤と胃内pHを上昇させる薬剤の併用に係る臨床的薬物相互作用試験は実施していない。

16.7.10 エリスロマイシン（CYP3Aを中程度に阻害する薬剤）

生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーションより、エリスロマイシンと本剤の臨床用量（70mgを1日2回）を併用投与したとき、本剤のC_{max}及びAUC_{0-12h}は単独投与時と比較してそれぞれ1.28倍及び1.6倍に増加すると推定された¹³⁾。[10.2 参照]

16.7.11 リファンピシン（CYP3Aを強く誘導する薬剤）

生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーションより、リファンピシンと本剤の臨床用量（70mgを1日2回）を併用投与したとき、本剤のC_{max}及びAUC_{0-12h}は単独投与時と比較してそれぞれ

0.51倍及び0.23倍に低下すると推定された¹³⁾。[10.2 参照]

16.7.12 エファピレンツ (CYP3Aを中程度に誘導する薬剤)

生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーションより、エファピレンツと本剤の臨床用量 (70mgを1日2回) を併用投与したとき、本剤のC_{max}及びAUC_{0-12h}は単独投与時と比較してそれぞれ0.72倍及び0.43倍に低下すると推定された¹³⁾。

16.7.13 In vitro試験

In vitro試験において本剤はCYP2B6の誘導作用を示した¹⁴⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅲ相試験 (CCDZ173X2201試験 Part 2)

成人又は12歳以上の小児 (体重45kg以上) のAPDS患者^{注1)} を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検試験において、本剤70mg (21例) 又はプラセボ (10例) を1日2回投与した^{注2)}。主要評価項目 (co-primary endpoints) である「12週時の標的リンパ節病変のlog₁₀変換したSPDのベースラインからの変化量」及び「12週時の総B細胞のうちナイーブB細胞が占める割合のベースラインからの変化量」の結果は以下のとおりであり、いずれの評価項目においても、本剤群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められた。

注1) 以下を満たす患者

- ・PIK3CD又はPIK3RIに変異が確認されている。
- ・リンパ節病変を少なくとも1個有する。
- ・リンパ節又は節外にリンパ球増殖が見られる。
- ・反復性の耳・副鼻腔・肺感染症又は関連する臓器 (肺、肝臓等) の機能不全の既往などAPDSに一致する臨床所見及び症状を有する。

注2) 12時間 (±1時間) の間隔で投与することとし、飲み忘れた場合には、飲み忘れた分は服用しないこととした。

	本剤群 (n=21)	プラセボ群 (n=10)
標的リンパ節病変のSPD ^{a)}		
評価例数	19	8
ベースラインの標的リンパ節病変のSPD (中央値[最小値, 最大値])(mm ²)	1215.2 [153.0, 3226.6]	1250.0 [411.0, 6310.3]
12週時の標的リンパ節病変のSPD (中央値[最小値, 最大値])(mm ²)	637.5 [0, 1485.8]	1133.0 [351.9, 6958.5]
12週時の標的リンパ節病変のSPDのベースラインからの変化量 (中央値[最小値, 最大値])(mm ²)	-550.3 [-2,014.7, -51.6]	-66.6 [-572.4, 648.2]
12週時の標的リンパ節病変のlog ₁₀ 変換したSPDのベースラインからの変化量 (平均値±標準誤差) ^{b) c)}	-0.27±0.04	-0.02±0.06
群間差 (本剤群-プラセボ群) [95%CI] ^{b) c)}	-0.25 [-0.38, -0.12]	-
p値 ^{b) c) d)}	0.0006	-

総B細胞のうちナイーブB細胞が占める割合 ^{e)}		
評価例数 ^{f)}	8	5
ベースライン ^{g)} のナイーブB細胞の割合 (平均値±標準偏差) (%)	27.16±13.16	30.51±7.97
12週時のナイーブB細胞の割合 (平均値±標準偏差) (%)	61.33±11.11	27.28±5.76
12週時のナイーブB細胞の割合のベースラインからの変化量 (平均値±標準誤差) (%) ^{b)}	37.39±5.35	0.09±6.66
群間差 (本剤群-プラセボ群) [95%CI] ^{b)}	37.30 [24.06, 50.54]	-
p値 ^{b) d)}	0.0002	-

SPD: 二方向積和

a: 各群2例の患者をプロトコル逸脱により除外し、解析対象集団とした。

b: 投与群を固定効果、ベースライン値を共変量とするANCOVAモデルを用いてデータを解析した。ベースライン時のグルココルチコイドの使用及び免疫補充療法の併用の有無は、いずれも共変量として含めた。

c: 本剤群の1例はベースライン時に特定された標的病変が完全に消失したため解析から除外された。

d: 有意水準両側5%

e: フローサイトメトリーにより、細胞表面のマーカーがCD19+, CD27-, CD10-をナイーブB細胞とした。また、プロトコル逸脱した患者 (各群2例)、ベースライン時のナイーブB細胞が48%以上の患者 (本剤群5例、プラセボ群3例) 及びベースライン値がなかった患者 (本剤群1例) を除外し、解析対象集団とした。

f: 本剤群の5例はDay 85の測定結果が無かったため解析から除外された。

g: ベースラインとDay 1の値の平均値。どちらかが欠測の場合は利用可能な値を使用した。

副作用発現頻度は23.8% (5/21例) であり、主な副作用は脱毛症9.5% (2/21例) であった。臨床検査値で好中球数が基準値下限を下回った治験参加者の割合は85.7% (18/21例) であった⁸⁾。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験 (LE4301試験)

成人又は12歳以上の小児の日本人APDS患者^{注1)} 3例を対象とした非盲検非対照試験において、本剤を体重に応じた投与量 (体重35kg以上38kg未満では40mg、38kg以上45kg未満では50mg、45kg以上では70mg) で1日2回投与した^{注2)}。主要評価項目の「12週時の標的リンパ節病変のSPDのベースラインからの変化量」及び「12週時の総B細胞のうちナイーブB細胞が占める割合のベースラインからの変化量」は下表のとおりであった。

注1) 以下を満たす患者

- ・PIK3CD又はPIK3RIに変異が確認されている。
- ・リンパ節病変を少なくとも1個有する。
- ・リンパ節又は節外にリンパ球増殖が見られる。
- ・反復性の耳・副鼻腔・肺感染症又は関連する臓器 (肺、肝臓等) の機能不全の既往などAPDSに一致する臨床所見及び症状を有する。

注2) 12時間 (±1時間) の間隔で投与することとし、飲み忘れた場合には、飲み忘れた分は服用しないこととした。

標的リンパ節病変のSPD	
評価例数	3
ベースラインの標的リンパ節病変のSPD (中央値 [最小値, 最大値]) (mm ²)	1486.2 [913.5, 4,169.2]
12週時の標的リンパ節病変のSPD (中央値 [最小値, 最大値]) (mm ²)	680.7 [595.0, 840.3]
12週時の標的リンパ節病変のSPDのベースラインからの変化量 (中央値 [最小値, 最大値]) (mm ²)	-805.5 [-3,328.9, -318.6]

総B細胞のうちナイーブB細胞が占める割合	
評価例数	3
ベースラインのナイーブB細胞の割合 (平均値±標準偏差) (%)	74.99±19.80
12週時のナイーブB細胞の割合 (平均値±標準偏差) (%)	82.20±15.92
12週時のナイーブB細胞の割合のベースライン からの変化量 (平均値±標準偏差) (%)	7.21±6.98

SPD：二方向積和

副作用発現頻度は100% (3/3例)であり、主な副作用は尿中アルブミン/クレアチニン比増加66.7% (2/3例)であった。臨床検査値で好中球数が基準値下限を下回った治験参加者の割合は33.3% (1/3例)であった¹⁵⁾。

17.1.3 小児を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (LE3301試験)

4歳～11歳の小児APDS患者^{注1)} 21例を対象とした非盲検非対照試験において、本剤を体重に応じた投与量 (体重13kg以上19kg未満では20mg、19kg以上27kg未満では30mg、27kg以上38kg未満では40mg、38kg以上45kg未満では50mg、45kg以上では70mg)を1日2回投与した^{注2)}。主要評価項目の「12週時の標的リンパ節病変のSPDのベースラインからの変化量」及び「12週時の総B細胞のうちナイーブB細胞が占める割合のベースラインからの変化量」は下表のとおりであった。

注1) 以下を満たす患者

- ・PIK3CD又はPIK3R1に変異が確認されている。
- ・リンパ節病変を少なくとも1個有する。
- ・リンパ節又は節外にリンパ球増殖が見られる。
- ・反復性の耳・副鼻腔・肺感染症又は関連する臓器 (肺、肝臓等) の機能不全の既往などAPDSに一致する臨床所見及び症状を有する。

注2) 12時間 (±1時間) の間隔で投与することとし、飲み忘れた場合には、飲み忘れた分は服用しないこととした。

標的リンパ節病変のSPD	
評価例数 ^{a)}	19
ベースラインの標的リンパ節病変のSPD (中央値 [最小値, 最大値]) (mm ²)	614.9 [104.2, 2,986.2]
12週時の標的リンパ節病変のSPD (中央値 [最小値, 最大値]) (mm ²)	482.8 [89.6, 2,115.8]
12週時の標的リンパ節病変のSPDのベースラインからの変化量 (中央値 [最小値, 最大値]) (mm ²)	-173.3 [-895.0, -5.9]
総B細胞のうちナイーブB細胞が占める割合	
評価例数 ^{b)}	15
ベースラインのナイーブB細胞の割合 (平均値±標準偏差) (%)	78.69±7.77
12週時のナイーブB細胞の割合 (平均値±標準偏差) (%)	86.34±5.63
12週時のナイーブB細胞の割合のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) (%)	8.62±7.07

SPD：二方向積和

a：ベースラインの標的リンパ節病変のSPDが測定されなかった2例が除外された。

b：データに影響を与えるプロトコル逸脱があった6例が除外された。

副作用発現頻度は33.3% (7/21例)であり、主な副作用は好中球数減少9.5% (2/21例)及び脱毛症9.5% (2/21例)であった。臨床検査値で好中球数が基準値下限を下回った治験参加者の割合は71.4% (15/21例)であった¹⁶⁾。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験 (継続投与試験) (CCDZ173X2201E1試験)

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CCDZ173X2201試験) に参加した患者又は

過去に本剤以外のPI3K δ 阻害薬の投与を受けた成人又は12歳以上の小児 (体重45kg以上) のAPDS患者を対象に、本剤を70mg 1日2回で最長6年間継続投与した^{注3)}。

注) 12時間 (±1時間) の間隔で投与することとし、飲み忘れた場合には、飲み忘れた分は服用しないこととした。

副作用発現頻度は13.5% (5/37例)であり、主な副作用は体重増加8.1% (3/37例)であった。臨床検査値で好中球数が基準値下限を下回った治験参加者の割合は56.8% (21/37例)であった¹⁷⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、免疫細胞に特異的に発現するPI3K δ 触媒サブユニット p110 δ を選択的に阻害することで、APDS1及びAPDS2において過剰に活性化したmTOR/AKT経路を遮断する¹⁸⁾。

18.2 薬理作用

18.2.1 *In vitro*試験

本剤は、キナーゼアッセイにおいて、PI3Kアイソフォームの中でもPI3K δ の活性を選択的に阻害した。また、機能獲得変異型PI3K δ 導入細胞株のアッセイにおいて、野生型PI3K δ と比較し、変異型PI3K δ をより強く阻害した。本剤は、初代培養細胞のアッセイにおいて、B細胞の活性化、増殖、サイトカイン産生、抗原提示及び抗体産生などの機能を抑制するとともに、T細胞の活性化、増殖、並びに1型、2型及び17型のヘルパーT細胞への分化を阻害した。さらに、本剤は、FcγRを介した好塩基球の活性化及び脱顆粒、TLR9刺激による形質細胞様樹状細胞のIFNγ産生、好中球及び単球のfMLP誘発性酸化バースト、並びにc-kitを介した肥満細胞の活性化などの自然免疫細胞の応答を阻害した¹⁸⁾。

18.2.2 *In vivo*試験

本剤は、ラットにおいてコラーゲン誘発関節炎を改善し、マウスにおいてオゾン誘発性好中球浸潤を抑制した¹⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的見知

一般名：レニオリシブリン酸塩

(Leniolisib Phosphate) (JAN)

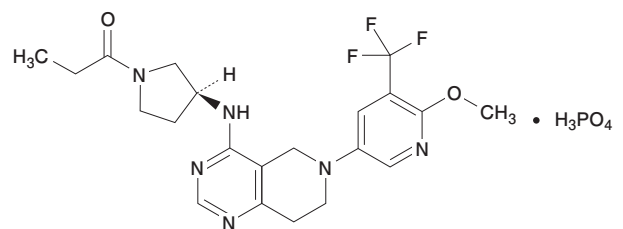
化学名：1-[(3S)-3-({6-[6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl} amino)pyrrolidin-1-yl]propan-1-one monophosphate

分子式：C₂₁H₂₅F₃N₆O₂・H₃PO₄

分子量：548.46

性状：白色～帯黄緑色の粉末

化学構造式：



21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施すること。

22. 包装

〈ゾエンジャ錠10mg〉

プラスチックボトル：60錠 (バラ)

〈ゾエンジャ錠30mg〉

プラスチックボトル：60錠 (バラ)

〈ゾエンジャ錠70mg〉

プラスチックボトル：60錠 (バラ)

23. 主要文献

- 1) 社内資料：生殖発生毒性試験 (CTD2.6.6.6)
- 2) 社内資料：CCDZ173X2101試験 (CTD2.7.6.3)
- 3) 社内資料：LE1101試験 (CTD2.7.6.1)
- 4) 社内資料：蛋白結合率 (CTD2.7.2.2.1.1)
- 5) 社内資料：組織分布 (CTD2.6.4.4.2)
- 6) 社内資料：ヒトでのADMEプロファイル (CTD2.7.2.3.1.1)
- 7) 社内資料：LE2101試験 (CTD2.7.6.4)
- 8) 社内資料：CCDZ173X2201試験 パートII (CTD2.7.6.9)
- 9) 社内資料：CCDZ173X2102試験 (CTD2.7.6.5)
- 10) 社内資料：LE5101試験 (CTD2.7.6.7)
- 11) 社内資料：CCDZX173X2104試験 (CTD2.7.6.6)
- 12) 社内資料：製剤開発の経緯 (CTD2.3.P.2)
- 13) 社内資料：被相互作用薬としての薬物間相互作用 (CTD2.7.2.3.5.3)
- 14) 社内資料：薬物動態学的薬物相互作用 (CTD2.6.4.7)
- 15) 社内資料：LE4301試験 (CTD2.7.6.11)
- 16) 社内資料：LE3301試験 (CTD2.7.6.12)
- 17) 社内資料：CCDZ173X2201E試験 (CTD2.7.6.10)
- 18) 社内資料：効力を裏付ける試験 (CTD2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社オーファンパシフィック DIセンター
〒105-0023 東京都港区芝浦1-1-1
TEL 0120-889-009
受付時間 9:00～17:30 (土・日・祝日・社休日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

株式会社 オーファンパシフィック
〒105-0023 東京都港区芝浦 1-1-1