

審議結果報告書

令和 8 年 3 月 10 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ジョエンジャ錠10mg、同錠30mg、同錠70mg
[一 般 名] レニオリシブリン酸塩
[申 請 者 名] 株式会社オーファンパシフィック
[申請年月日] 令和 7 年 6 月 27 日

[審 議 結 果]

令和 8 年 3 月 5 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

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。
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。

審査報告書の修正表

[販売名] ジョエンジャ錠 10 mg、同錠 30 mg、同錠 70 mg

[一般名] レニオリシブリン酸塩

[申請者] 株式会社オーファンパシフィック

[申請年月日] 令和7年6月27日

令和8年2月20日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
別紙 3	35	原薬には、少なくとも <u>5</u> 種類の結晶形（結晶形 ██████████ ██████████ ██████████）、██████████ 及び ██████████)) 及び非晶質が認められているが、実生産における製造方法では結晶形 ██████████ のみが製造され、室温条件下で安定であることが確認されている。	原薬には、少なくとも <u>4</u> 種類の結晶形（結晶形 ██████████ ██████████ ██████████）、██████████ 及び ██████████)) 及び非晶質が認められているが、実生産における製造方法では結晶形 ██████████ のみが製造され、室温条件下で安定であることが確認されている。

(下線部変更)

以上

審査報告書

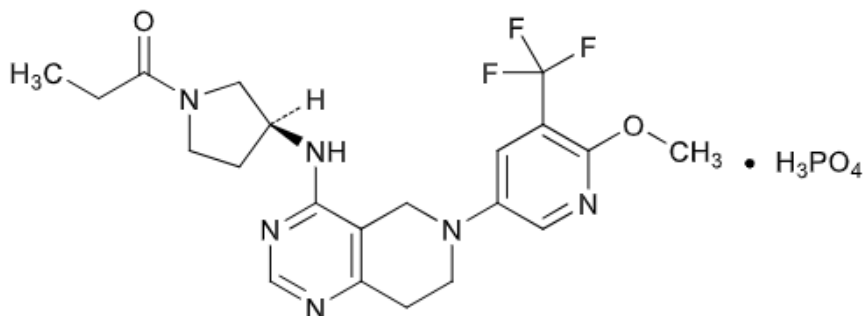
令和 8 年 2 月 20 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] ジョエンジャ錠 10 mg、同錠 30 mg、同錠 70 mg
[一 般 名] レニオリシブリン酸塩
[申 請 者] 株式会社オーファンパシフィック
[申請年月日] 令和 7 年 6 月 27 日
[剤形・含量] 1 錠中にレニオリシブリン酸塩をレニオリシブとして 10 mg、30 mg 又は 70 mg 含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： $C_{21}H_{25}F_3N_6O_2 \cdot H_3PO_4$

分子量： 548.46

化学名：

(日 本 名) 1-[(3S)-3-({6-[6-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル}アミノ)ピロリジン-1-イル]プロパン-1-オン ーリン酸塩

(英 名) 1-[(3S)-3-{{6-[6-Methoxy-5-trifluoromethylpyridin-3-yl]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl}amino}pyrrolidin-1-yl]propan-1-one phosphoric acid

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号： (R5 薬) 第 565 号、令和 5 年 5 月 23 日付け薬生審査発 0523 第 1 号及び令和 7 年 5 月 30 日付け薬生審査発 0530 第 1 号)

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の活性化 PI3K δ 症候群に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

活性化 PI3K δ 症候群

[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

13 kg 以上 19 kg 未満：20 mg

19 kg 以上 27 kg 未満：30 mg

27 kg 以上 38 kg 未満：40 mg

38 kg 以上 45 kg 未満：50 mg

45 kg 以上：70 mg

[承認条件]

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。
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。

審査報告 (1)

令和8年1月27日

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

申請品目

- [販売名] ジョエンジャ錠 10 mg、同錠 30 mg、同錠 70 mg
[一般名] レニオリシブリン酸塩
[申請者] 株式会社オーファンパシフィック
[申請年月日] 令和7年6月27日
[剤形・含量] 1錠中にレニオリシブリン酸塩をレニオリシブとして 10 mg、30 mg 又は 70 mg 含有する錠剤

[申請時の効能・効果]
活性化 PI3Kδ 症候群

[申請時の用法・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投与量を1日2回経口投与する。

- 13 kg 以上 19 kg 未満 : 20 mg
19 kg 以上 27 kg 未満 : 30 mg
27 kg 以上 38 kg 未満 : 40 mg
38 kg 以上 45 kg 未満 : 50 mg
45 kg 以上 : 70 mg

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	19
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..	27
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	45
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	77
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	77

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

活性化ホスホイノシチド3-キナーゼ (PI3K) δ 症候群 (APDS) は、PI3K δ をコードする遺伝子の変異により PI3K δ シグナル伝達が過剰に活性化することでリンパ球 (B 細胞、T 細胞等) の発生や分化等に異常を来す免疫不全症であり (Cell 2017; 170: 605-35)、指定難病である原発性免疫不全症候群 (平成 26 年 10 月 21 日付け 厚生労働省告示第 393 号 告示番号 65) に分類される疾患である。APDS は、原因遺伝子別に PI3K の触媒サブユニット p110 δ をコードする *PIK3CD* の機能獲得型変異を有する APDS1、及び p110 δ の制御サブユニット p85 α をコードする *PIK3R1* の機能喪失型変異を有する APDS2 に分類される。また、PIP3 を脱リン酸化する *PTEN* の機能喪失型変異を有し、APDS と類似の病態を呈する APDS-L が存在する。APDS の症状は多様であるが、小児期早期から始まる反復性気道感染、進行性気道破壊及び気管支拡張症を特徴とし、多くの患者でリンパ節腫大を呈し、抗体産生不全 (高 IgM 血症、低 IgG 血症等)、エプスタイン・バーウイルスやサイトメガロウイルス等に対する易感染性を認める (2023 年度診療ガイドラインおよび移行期ガイドライン)。

現在、本邦において APDS に係る効能・効果で承認されている医薬品はなく、対症療法として、抗体産生不全による易感染性に対して抗菌薬や抗ウイルス薬、合併する自己免疫性疾患に対して免疫抑制薬が用いられているが、いずれも効果は限定的である。また、T 細胞機能不全や悪性リンパ腫を合併する場合には、同種造血幹細胞移植も行われているが、複数回の移植が必要となることや、移植後に移植片対宿主病、臓器障害 (腎不全、心不全等)、重篤な感染症等が発現することもある (2023 年度診療ガイドラインおよび移行期ガイドライン、Biol Blood Marrow Transplant 2020; 26: S14-5)。

レニオリシブリン酸塩 (本薬) は、APDS の発症につながる機能獲得型変異を有するクラス IA PI3K の p110 δ サブユニットに選択的に結合し、PI3K 活性を阻害する。本薬は、PI3K 活性の阻害により、ホスファチジルイノシトール-3,4,5-三リン酸の産生を阻害し、B 細胞及び T 細胞の活性化、増殖及びサイトカイン産生を阻害することで、APDS に対する有効性を示すことが期待される。

申請者は、APDS 患者を対象とした国内外の臨床試験の成績から、本薬の有効性及び安全性が確認されたとして、今般、医薬品製造販売承認申請を行った。なお、本薬は、「活性化 PI3K δ 症候群」を予定される効能・効果として、令和 5 年 5 月 23 日付けで希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号 (R5 薬) 第 565 号)。

海外では、本薬は 2025 年 12 月現在、APDS に係る効能・効果で米国、英国、オーストラリア及びイスラエルで承認されている。APDS に係る 12 歳未満の小児の用法・用量は米国で承認申請されているが、承認されている国又は地域はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は、白色～帯黄緑色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、酸解離定数、分配係数、結晶多形及び膜透過性について検討されている。原薬には、少なくとも 5 種類の結晶形 (結晶形 [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]) 及び非晶質が認められているが、実生産における製造方法では結晶形 [REDACTED] のみが製造され、室温条件下で安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、IR、UV/VIS、NMR (^1H -、 ^{13}C 、 ^{19}F 、 ^{31}P -NMR)、質量スペクトル、単結晶 X 線構造解析により確認されている。また、原薬は 1 つの不斉炭素を有する *S* 体である。

2.1.2 製造方法

原薬は []¹⁾ 及び []²⁾ を出発物質として合成される。

重要工程として、反応、精製、破碎工程が設定されている。また、重要中間体として、 []³⁾、 []⁴⁾ 及び []⁵⁾ が管理されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、PAR 等の特定

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
[]	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
キラル不純物	製造方法、規格及び試験方法
[]	規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
元素不純物	規格及び試験方法
結晶多形	規格及び試験方法
[]	製造方法、規格及び試験方法
[]	製造方法、規格及び試験方法
水分	規格及び試験方法
微生物限度	規格及び試験方法

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、HPLC）、 []、純度試験 [類縁物質（HPLC）、R-エナンチオマー（HPLC）、 []（ []、GC、HPLC）、残留溶媒（GC）、元素不純物（ICP-MS）]、結晶多形（XRPD）、 []（ []）、 []、水分（電量滴定法）、微生物限度及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25°C	60%RH	低密度ポリエチレン袋（二重） +HDPE 容器	48 カ月
加速試験	実生産 3ロット	40°C	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン製袋に入れ、これを HDPE 容器で遮光

1)
2)
3)
4)
5)

し室温保存するとき、48 カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬をレニオリシブとして10 mg、30 mg 又は70 mg 含有する錠剤である。製剤には添加剤として、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、軽質無水ケイ酸及び[]が含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、湿式造粒、混合、打錠、コーティング、包装、保管からなる工程により製造される。なお、[]、[]、[]及び[]工程が重要工程とされ、それぞれ工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表3）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、PAR 等の特定

表3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状（外観）	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
分解生成物	規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
微生物限度	製造方法、規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（UV、HPLC）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性〔含量均一性試験法（HPLC）〕、溶出性（UV / VIS）、水分（電量滴定法）、微生物限度、及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は表4のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表4 製剤の安定性試験

試験名	規格	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	70 mg 錠 30 mg 錠 10 mg 錠	実生産 3ロット	25°C	60%RH	アルミニウムインダクションシール及びPP製スクリュウキャップ付きHDPE製ボトル	36カ月
加速試験	70 mg 錠 30 mg 錠 10 mg 錠	実生産 3ロット	40°C	75%RH		6カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、アルミニウムインダクションシール及びPP製スクリュウキャップ付きHDPE製ボトルで室温保管するとき、48カ月と設定された。なお、長期保存試験は[]カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、PI3K のクラス I アイソフォームに対する選択性、各種変異型 PI3K δ に対する選択性及び免疫細胞に対する作用が検討された。副次的薬理試験として、オフターゲット作用が検討された。安全性薬理試験として、心血管系、中枢神経系及び呼吸系に及ぼす影響が検討された。なお、*in vivo* 試験では本薬は、0.5%メチルセルロース/0.5% Tween 80 溶液に溶解して用いられ、当該溶液が対照とされた。また、以下に示す本薬の濃度及び投与量は、それぞれレニオリシブ（遊離塩基）の濃度及び量である。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 本薬の PI3K のクラス I アイソフォーム及び各種変異型 PI3K δ に対する選択性 (CTD 4.2.1.1-1 及び 8)

ヒト myr-p110 PI3K アイソフォーム (PI3K α 、PI3K β 又は PI3K δ) を導入したラット由来線維芽様細胞株 Rat-1 を用いて、各アイソフォームに対する本薬の阻害作用が Akt のリン酸化を指標に評価された。また、マウス BMMC にアデノシン 2 $\mu\text{mol/L}$ で刺激した際の Akt のリン酸化を指標に、PI3K γ に対する本薬の阻害活性が評価された。PI3K α 、PI3K β 、PI3K γ 及び PI3K δ に対する本薬の IC₅₀ 値はそれぞれ 1.62、2.37、7.76 及び 0.056 $\mu\text{mol/L}$ であり、本薬はいずれのアイソフォームに対しても阻害作用を示した。

野生型又は機能獲得型の変異型 (N334K、C416R、E525K 又は E1021K) の PI3K δ を導入したラット由来線維芽様細胞株 Rat-1 を用いて、各種変異型 PI3K δ に対する本薬の阻害作用が Akt のリン酸化を指標に評価された。野生型並びに変異型 N334K、C416R、E525K 及び E1021K に対する本薬の IC₅₀ 値はそれぞれ 0.205、0.087、0.05、0.128 及び 0.064 $\mu\text{mol/L}$ であり、本薬は野生型の PI3K δ と比較して変異型 PI3K δ に対して強い阻害作用を示した。

3.1.1.1 本薬の免疫細胞に対する作用 (CTD 4.2.1.1-1)

ヒト、カニクイザル及びラットの全血中の B 細胞を抗 IgM 抗体単独又は抗 IgM 抗体と IL-4 との併用で刺激した際の Akt のリン酸化に対する本薬の阻害作用が検討された。ヒト⁶⁾、カニクイザル⁷⁾ 及びラット⁸⁾ の B 細胞における、Akt のリン酸化に対する本薬の IC₅₀ 値はそれぞれ 0.144、0.084 及び 0.150 $\mu\text{mol/L}$ であり、本薬はいずれの動物種の B 細胞においても阻害作用を示した。

マウス脾臓由来 B 細胞を抗 IgM 抗体 5 $\mu\text{g/mL}$ で刺激した際の B 細胞の活性化及び増殖に対する本薬の阻害作用が CD19 陽性 B 細胞上の CD86 の発現及び放射性 ³H-チミジンの取込みを指標にそれぞれ評価された。抗 IgM 抗体で刺激した際の B 細胞の活性化及び増殖に対する本薬の IC₅₀ 値は、それぞれ 0.048 及び 0.008 $\mu\text{mol/L}$ であり、本薬は抗 IgM 抗体刺激による B 細胞の活性化及び増殖に対する阻害作用を示した。

⁶⁾ 抗 IgM 抗体 30 $\mu\text{g/mL}$ で刺激された

⁷⁾ 抗 IgM 抗体 50 $\mu\text{g/mL}$ で刺激された

⁸⁾ 抗 IgM 抗体 50 $\mu\text{g/mL}$ と IL-4 10 ng/mL で刺激された

マウス脾臓細胞及びヒト PBMC をそれぞれ混合リンパ球反応した際の T 細胞の増殖に対する本薬の阻害作用が放射性 ^3H -チミジンの取込みを指標に評価された。マウス脾臓細胞及びヒト PBMC をそれぞれ混合リンパ球反応した際の T 細胞の増殖に対する本薬の IC_{50} 値はそれぞれ 0.033 及び 0.079 $\mu\text{mol/L}$ であり、本薬は混合リンパ球反応による T 細胞の増殖に対する阻害作用を示した。

マウス脾臓由来 CD4 陽性 T 細胞を Th_1 ⁹⁾、 Th_2 ¹⁰⁾ 又は Th_{17} ¹¹⁾ 誘導条件下で抗 CD3 抗体 5 $\mu\text{g/mL}$ 及び抗 CD28 抗体 1 $\mu\text{g/mL}$ で刺激した際の Th_1 、 Th_2 又は Th_{17} 細胞への分化に対する本薬の阻害作用がそれぞれ IFN- γ 、IL-13 又は IL-17A の産生を指標に評価された。抗 CD3 抗体及び抗 CD28 抗体で刺激した際の Th_1 、 Th_2 又は Th_{17} 細胞への分化に対する本薬の IC_{50} 値はそれぞれ 0.130、0.010 及び 0.101 $\mu\text{mol/L}$ であった。ヒト PBMC 由来 CD4 陽性 T 細胞を Th_2 ¹⁰⁾ 又は Th_{17} ¹²⁾ 誘導条件下で抗 CD3 抗体及び抗 CD28 抗体 3 $\mu\text{g/mL}$ で刺激した際の Th_2 又は Th_{17} 細胞への分化に対する本薬の阻害作用がそれぞれ IL-13 又は IL-17A の産生を指標に評価された。抗 CD3 抗体及び抗 CD28 抗体で刺激した際の Th_2 又は Th_{17} 細胞への分化に対する本薬の IC_{50} 値はそれぞれ 0.095 及び 0.073 $\mu\text{mol/L}$ であった。本薬は T 細胞の抗 CD3 抗体及び抗 CD28 抗体刺激による Th_1 、 Th_2 又は Th_{17} 細胞への分化に対する阻害作用を示した。

マウス BMMC に SCF 40 ng/mL で刺激した際の BMMC の活性化に対する本薬の阻害活性が Akt のリン酸化を指標に評価された。SCF で刺激した際の BMMC の活性化に対する本薬の IC_{50} 値は 0.042 $\mu\text{mol/L}$ であり、本薬は SCF 刺激による BMMC の活性化に対して阻害作用を示した。

ヒト初代培養 pDC に CpG オリゴヌクレオチド (TLR-9 アゴニスト) 1 $\mu\text{mol/L}$ で刺激した際の IL-6 の産生に対する本薬の阻害作用が評価された。CpG2216 で刺激した際の IL-6 の産生に対する本薬の IC_{50} 値は 0.033 $\mu\text{mol/L}$ であり、本薬はヒト初代培養 pDC の CpG1826 刺激による IL-6 の産生に対する阻害作用を示した。

ヒト全血中の好塩基球にイネ科花粉又はイエダニアレルゲンを加え、Fc ϵ R を架橋し、抗 IgE 抗体 1 $\mu\text{g/mL}$ で刺激した際の活性化及び脱顆粒に対する本薬の阻害作用が CD63 の発現を指標に評価された。好塩基球を抗 IgE 抗体で刺激した際の活性化及び脱顆粒に対する本薬の IC_{50} 値は 0.424 $\mu\text{mol/L}$ であり、本薬は好塩基球の抗 IgE 抗体刺激による活性化及び脱顆粒に対する阻害作用を示した。

ヒト全血中の単球及び好中球を fMLP 1 $\mu\text{mol/L}$ で刺激した際の酸化バーストに対する本薬の阻害作用がルシゲニンを基質とした化学発光を指標に評価された。単球及び好中球を fMLP で刺激した際の酸化バーストに対する本薬の IC_{50} 値はそれぞれ 0.100 $\mu\text{mol/L}$ 未満及び 0.061 $\mu\text{mol/L}$ であり、本薬は単球及び好中球の fMLP 刺激による酸化バーストに対する阻害作用を示した。

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 ラットを用いた本薬のヒツジ赤血球に対する抗体反応抑制作用 (CTD 4.2.1.1-7)

雌性アルビノラット (各群 5 例) に、ヒツジ赤血球 1×10^8 個を単回静脈内投与し抗原免疫を行った後、本薬 3、10 又は 30 mg/kg を 1 日 2 回 4 日間経口投与した際の脾臓のヒツジ赤血球特異的抗体反応がプラーク形成細胞数を指標に評価された。対照群と比較して、本薬群において用量依存的なプラーク形成細胞数の減少が認められた。

⁹⁾ 抗 IL-4 抗体 5 $\mu\text{g/mL}$ 及び IL-12 10 ng/mL 条件下

¹⁰⁾ 抗 IFN- γ 抗体 5 $\mu\text{g/mL}$ 及び IL-4 10 ng/mL 条件下

¹¹⁾ 抗 IL-4 抗体 5 $\mu\text{g/mL}$ 、抗 IFN- γ 抗体 5 $\mu\text{g/mL}$ 、IL-6 20 ng/mL 及び TGF- β 5 ng/mL 条件下

¹²⁾ IL-1 β 10 ng/mL、IL-6 20 ng/mL、IL-23 10 ng/mL 及び TGF- β 5 ng/mL 条件下

3.1.2.2 マウスの気管支肺胞洗浄液における本薬のオゾン誘発性好中球浸潤に対する抑制作用 (CTD 4.2.1.1-6)

雄性マウス (各群 9~10 例) に、3 ppm のオゾンを 4 時間曝露しオゾン誘発性急性肺炎モデルを作製した。オゾン誘発性急性肺炎モデルマウスに本薬 10、30、60 又は 100 mg/kg をオゾン曝露の 1 時間前と 4 時間後に経口投与した際の気管支肺胞洗浄液中の好中球数を評価した。対照群と比較して、本薬群において用量依存的な好中球数の減少が認められた。

3.1.2.3 コラーゲン誘発関節炎モデルラットを用いた本薬の関節炎抑制作用 (CTD 4.2.1.1-9)

雌性ラット (各群 7 例) に、フロイント不完全アジュバントと混合したブタ II 型コラーゲン (1 g/L) を 0 日目に 200 μ L 及び 7 日目に 100 μ L 尾根部に皮内投与しコラーゲン誘発関節炎モデルを作製した。コラーゲン誘発関節炎モデルラットにブタ II 型コラーゲンの初回投与の 16 日後から本薬 3、10 又は 30 mg/kg を 1 日 2 回 39 日間経口投与した際の後足の腫脹のスコア¹³⁾ 及び血清中の抗ラットコラーゲン抗体の産生を評価した。対照群と比較して、本薬群において後足の腫脹スコア及び血清中の抗ラットコラーゲン抗体の産生の減少が認められた。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 オフターゲット作用 (CTD 4.2.1.1-1 及び 4.2.1.2-1)

PI3K 関連プロテインキナーゼファミリーに分類される酵素のうち、4 種類のキナーゼ¹⁴⁾ の活性に対する本薬 (9.1 μ mol/L) の阻害作用を検討した。本薬は DNA-PK (IC₅₀ 値 : 0.88 μ mol/L <0.396 μ g/mL) に対して阻害作用を示した。DNA-PK に対する本薬の IC₅₀ 値は、健康成人に本薬 70 mg 1 日 2 回投与時の定常状態の C_{max} (3,790 ng/mL) にヒトにおける血漿タンパク非結合率 (5.5%) を考慮した非結合型 C_{max} (208 ng/mL) の 1.9 倍に相当する。また、DNA-PK の下流に存在する腫瘍抑制因子 p53 の発現に対する本薬 (3 μ mol/L) の阻害作用を検討したところ、p53 の発現に対する本薬の阻害作用は認められなかった。

その他の 489 種類のキナーゼの活性に対する本薬 (10 μ mol/L) の阻害作用を検討した。本薬は RPS6KA5 (本薬 10 μ mol/L 添加時 76%阻害) に対して阻害作用を示した。RPS6KA5 に対して 76%の阻害作用を示した本薬の濃度 (10 μ mol/L <4.5 μ g/mL) は、健康成人に本薬 70 mg 1 日 2 回投与時の定常状態の非結合型 C_{max} (208 ng/mL) の約 21.6 倍に相当する。

心筋イオンチャネル Nav1.5 及び Cav1.2a に対する本薬 (50 μ mol/L) の阻害作用、G タンパク質共役型受容体、核内受容体、ミトコンドリア受容体、細胞質酵素等の主要なシグナル伝達及び制御経路に関与する 41 種類の受容体に対する本薬 (30 μ mol/L) の阻害作用並びにその他の 82 種類の受容体及びイオンチャネルに対する本薬 (10 μ mol/L) の阻害作用を検討した。本薬は G タンパク質共役型受容体 GPR8 (本薬 10 μ mol/L 添加時 72%阻害)、hPDE4D (IC₅₀ 値 : 4.7 μ mol/L <2.12 μ g/mL) 及び 5HT2B (IC₅₀ 値 : 7.7 μ mol/L <3.47 μ g/mL) に対して阻害作用を示した。GPR8 に対して 72%の阻害作用を示した本薬の濃度 (10 μ mol/L <4.5 μ g/mL) 並びに hPDE4D 及び 5HT2B に対する本薬の IC₅₀ 値は、健康成人に本薬 70 mg 1 日 2 回投与時の定常状態の非結合型 C_{max} (208 ng/mL) のそれぞれ約 21.6、10.2 及び 16.7 倍に相当する。

IL-3 刺激によるマウス骨髄細胞及びヒト赤白血病細胞株 TF-1 の増殖に対する本薬の阻害作用を検討した。本薬は IL-3 刺激によるマウス骨髄細胞 (IC₅₀ 値 : 2.3 μ mol/L <1.04 μ g/mL) 及びヒト赤白血病細胞

¹³⁾ 検出可能な炎症徴候なし、軽度の腫脹、中等度のより明らかな腫脹、並びに強直又は重度の腫脹の 4 段階で評価した。

¹⁴⁾ Vps34、mTOR、PI4K 及び DNA-PK が検討された。

胞株 TF-1 (IC₅₀ 値 : 7.4 μmol/L (3.3 μg/mL)) の増殖を阻害した。IL-3 刺激によるマウス骨髄細胞及びヒト赤白血病細胞株 TF-1 の増殖に対する本薬の IC₅₀ 値は、健康成人に本薬 70 mg 1 日 2 回投与時の定常状態の非結合型 C_{max} (208 ng/mL) のそれぞれ 4.8 及び 15.8 倍に相当する。

マウス由来線維芽細胞株 NIH3T3 にインスリン受容体 cDNA を発現するプラスミドを導入することで作製した A14 細胞を用いてインスリン刺激による Akt のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、脂肪細胞に分化誘導したマウス由来線維芽細胞株 3T3-L1 を用いてグルコースの取込みに対する本薬の阻害作用が検討された。本薬はインスリン刺激による Akt のリン酸化 (IC₅₀ 値 : 1.72 μmol/L (0.774 μg/mL)) 及びグルコースの取込み (IC₅₀ 値 : 1.5 μmol/L (0.675 μg/mL)) に対して阻害作用を示した。また、雄性マウス (各群 12 例) に本薬 30 又は 100 μg/kg を単回又は 1 日 1 回 15 日間反復経口投与し、グルコース 1,000 mg/kg を単回経口投与又はインスリン 0.25 U/kg を単回腹腔内投与した際の血清中グルコース及びインスリン濃度を測定することで、本薬のグルコース代謝に対する阻害作用を検討した。本薬 100 mg/kg 単回及び 15 日間反復経口投与群において、インスリン非感受性 (抵抗性) が認められた。インスリン刺激による Akt のリン酸化及びグルコースの取込みに対する本薬の IC₅₀ 値は、健康成人に本薬 70 mg 1 日 2 回投与時の定常状態の非結合型 C_{max} (208 ng/mL) のそれぞれ 3.7 及び 3.2 倍に相当する。また、インスリン非感受性 (抵抗性) が認められなかった雄性マウスにおける本薬 30 μg/kg 投与時の本薬の C_{max} (グルコース負荷試験で 118 μg/mL、インスリン負荷試験で 128 μg/mL) は、健康成人に本薬 70 mg 1 日 2 回投与時の定常状態の非結合型 C_{max} (208 ng/mL) の約 0.6 倍に相当し、臨床使用時に本薬がインスリン感受性に影響を及ぼす可能性がある。しかしながら、インスリン非感受性 (抵抗性) が認められた本薬 100 μg/kg 投与群においても、病理組織学的変化は認められておらず、臨床試験においても臨床的に問題となる高血糖等は認められなかった¹⁵⁾ ことから、インスリン非感受性 (抵抗性) が臨床的に問題となる可能性は低い旨を申請者は説明している。

以上より、申請者は、臨床使用時に本薬のオフターゲット作用が問題となる可能性は低いと説明している。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概略を表 5 に示す。

表 5 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	本薬投与量	投与方法	所見	添付資料 CTD
心血管系	HEK293 細胞 (各群 3 標本)	hERG 電流	3、30、100 μmol/L	<i>in vitro</i>	IC ₅₀ : 11.9 μmol/L	4.2.1.3-6
	カニクイザル (雄各群 4 例)	心拍数、血圧、心電図、 体温	50、100、150 mg/kg	単回 経口	150 mg/kg : QT 延長	4.2.1.3-4
中枢神経系	ラット (雄各群 10 例)	FOB 法	300 mg/kg	単回 経口	影響なし	4.2.1.3-5
呼吸系	ラット (雄各群 5 例)	呼吸数、1 回換気量、分時 換気量	300 mg/kg	単回 経口	影響なし	4.2.1.3-5

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明している。

¹⁵⁾ 2201E1 試験において、高血糖は 2 例に認められ、1 例は副作用と判断されたものの、いずれも非重篤であった。

PI3K δ は、好中球、マクロファージ及び肥満細胞等の自然免疫を担う細胞に加え、B 細胞及び T 細胞等の適応免疫を担当する細胞に発現し、PI3K/Akt/mTOR/S6K 経路のシグナル伝達分子として、発生、分化及びエフェクター機能に関与する (Cell 2017; 170: 605-35)。

APDS では、リンパ球系細胞において p110 δ 触媒サブユニットをコードする *PIK3CD* の機能獲得型変異 (APDS1) 又は p85 α 調節サブユニットをコードする *PIK3R1* の機能喪失型変異 (APDS2) が認められ、当該変異により、PI3K δ シグナル伝達の過剰な活性化が誘導される。PI3K δ シグナル伝達が過剰に活性化することで、未熟な移行 B 細胞の増加、B 細胞のクラススイッチの異常、CD4 陽性 T 細胞の減少並びに老化マーカー (CD57) を発現した CD8 陽性 T 細胞及び疲弊マーカー (PD-1) を発現した CD8 陽性 T 細胞の増加が引き起こされることが報告されている (J Clin Immunol 2019; 39: 148-58)。これらの結果、感染に対する免疫反応の低下及び自己免疫性合併症が引き起こされると考えられている (Nat Immunol 2018; 19: 986-1000、Genes Dis 2019; 7: 67-74)。

効力を裏付ける試験において、本薬は PI3K δ シグナル伝達に対する阻害作用を示したこと等を踏まえると、PI3K δ をコードする遺伝子の変異により PI3K δ シグナル伝達が過剰に活性化している APDS に対して本薬は効果を発揮することが期待される。

機構は、APDS の動物モデル等を用いた検討は実施されていないものの、APDS の発症機序及び提出された効力を裏付ける試験成績を踏まえると、本薬は APDS に対して有効であることが期待できる薬理作用を有するとした申請者の説明は妥当と考える。

3.R.2 安全性薬理試験について

申請者は、安全性薬理試験において認められた所見について、以下のように説明している。

中枢神経系及び呼吸系について、安全性薬理試験において問題となる所見は認められなかった。

心血管系について、本薬による hERG 電流の阻害及び QT 延長が認められた。hERG 電流に対する本薬の IC₅₀ 値 (11.9 μ mol/L、5.4 μ g/mL) は、健康成人に本薬 70 mg 1 日 2 回投与時の定常状態の C_{max} (3,790 ng/mL) にヒトにおける血漿タンパク非結合率 (5.5%) を考慮した非結合型 C_{max} (208 ng/mL) の 26 倍に相当する。また、カニクイザルを用いた安全性薬理試験における QT 延長の無影響量 (100 mg/kg) を投与した時の本薬の推定 C_{max}¹⁶⁾ (13 μ g/mL) にカニクイザルにおける血漿タンパク非結合率 (9.9%) を考慮した非結合型 C_{max} (1,283 ng/mL) は、健康成人に本薬 70 mg 1 日 2 回投与時の定常状態の非結合型 C_{max} (208 ng/mL) の 6 倍に相当する。また、外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (CCDZ173X2101 試験パート 1 及び 3 (6.2.1 参照)) のデータに基づき、線形混合効果モデルを用いた QT/QTc 間隔に対する薬物濃度-反応解析を実施した結果、血漿中本薬濃度の増加に伴う QTcF のベースラインからの変化量 (Δ QTcF) の増加傾向は認められなかったことも踏まえると (6.2.11 参照)、本薬の臨床使用時に心血管系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

提出された安全性薬理試験成績を踏まえると、臨床使用時に本薬が中枢神経系及び呼吸系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。なお、心血管系に及ぼす影響については、本薬の臨床試験における心血管系の有害事象の発現状況を踏まえ、7.R.3 項で検討する。

¹⁶⁾ サルを用いた単回投与毒性試験 (5.1 参照) において、50 及び 150 mg/kg 投与した際の C_{max} から算出された。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラット及びサルに本薬又は本薬の [¹⁴C] 標識体を投与したときの薬物動態が検討された。血漿中のレニオリシブの濃度の測定には、高速液体クロマトグラフィー及び LC-MS/MS 法が用いられ、定量下限は 3.00 ng/mL であった。本薬の [¹⁴C] 標識体使用時の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター法及び定量的全身オートラジオグラフィー法が用いられた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験

4.1.1.1 ラットにおける本薬の単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-3)

雄性ラットに、本薬の [¹⁴C] 標識体を単回静脈内投与又は経口投与したときの薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。

表 6 ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体を単回投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	生物学的利用率 ^{a)} (%)
静脈内	3	—	—	3,334	3.36	—
経口	10	1,365	0.25	6,847	2.85	59.4

各測定時点の血漿中濃度の平均値から算出 (3 例/時点)、—: 算出せず

a) (経口投与時の本薬の AUC_{0-inf}/経口投与量) / (静脈内投与時の本薬の AUC_{0-inf}/静脈内投与量) × 100

4.1.1.2 サルにおける本薬の単回投与試験 (CTD 4.2.2.4-6)

雄性サルに、本薬の [¹⁴C] 標識体を単回静脈内投与又は経口投与したときの薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。申請者は、生物学的利用率の値が 100% を超えた理由について、本薬を静脈内投与した個体と経口投与した個体は異なっていたことから、個体特性 (体重、活動性) 及び環境的要因 (飼育環境、実験操作に対するストレス) 等の個体間変動が原因である可能性がある旨を説明している。

表 7 サルに本薬を単回投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	生物学的利用率 ^{c)} (%)
静脈内 ^{a)}	3	—	—	3,590、2,880	12、11	—
経口 ^{b)}	20	7,080±4,900	2.6±3.8	30,300±19,300	55、48 ^{b)}	141±62

—: 算出せず

a) 2 例の個別値

b) 3 例の平均値±標準偏差

c) (経口投与時の本薬の AUC_{0-inf}/経口投与量) / (静脈内投与時の本薬の AUC_{0-inf}/静脈内投与量) × 100

4.1.2 反復投与試験

4.1.2.1 ラットにおける本薬の反復投与試験 (CTD 4.2.3.2-4)

雌雄ラットに本薬を 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したときのトキシコキネティクスが検討され、本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。検討した用量範囲において、本薬の投与 90 日目における AUC_{0-24h} は用量比を上回って増加した。その原因について、申請者は、高用量では消化管の排泄トランスポーター (P-gp 等) が飽和したことによる可能性があるとして説明している。また、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、雄と比較して雌で高い傾向が認められた。その理由について、申請者は、以下のように説明している。

複数の CYP 分子種の活性が雌性ラットと比較して雄性ラットで高いこと (Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2006; 2(6); 875-894 等) から、当該 CYP 分子種が本薬の代謝に関与することで本薬の曝露量に性

差が生じた可能性があると考えられる。しかしながら、サルにおいて性差は認められておらず（4.1.2.2 参照）、当該事象はラット特異的と考えられること、並びに、本薬の臨床試験（CCDZ173X2201 試験及び CCDZ173X2201E1 試験）において、本薬の曝露量に明確な性差は認められなかったことを踏まえると、ヒトにおいて性別の違いが本薬の薬物動態に与える影響は小さいと考える。

表 8 ラットに本薬を反復経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	性	測定時点 (日目)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
10	雄	1	4,380	0.5	6,150
		90	3,860	0.5	8,420
	雌	1	3,780	0.5	11,800
		90	3,670	0.5	13,500
30	雄	1	5,690	0.5	23,700
		90	9,260	0.5	44,900
	雌	1	8,160	1	41,900
		90	11,900	1	68,800
90 ^{a)}	雄	1	14,800	0.5	99,000
	雌	1	26,100	0.5	146,000
120 ^{a)}	雄	36	19,400	1	43,900 ^{b)}
		90	21,800	3	273,000
	雌	36	25,200	1	63,100 ^{b)}
		90	28,400	0.5	288,000

各測定時点の血漿中濃度の平均値から算出（2例/時点、雌 30 mg/kg/日群の 90 日目では 1例/時点）

a) 6 週目に 90 mg/kg/日から 120 mg/kg/日に増量

b) AUC_{0-3h}

4.1.2.2 サルにおける本薬の反復投与試験（CTD 4.2.3.2-10）

雌雄サルに本薬を 1 日 1 回 39 週間反復経口投与したときのトキシコキネティクスが検討され、本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 9 のとおりであった。検討された用量範囲において、本薬の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24h}）は概ね用量に比例して増加し、反復投与による明確な曝露量の増加は認められなかった。また、本薬の血漿中薬物動態パラメータに明確な性差は認められなかった。16 週目の AUC_{0-24h} が 1 日目及び 39 週目の AUC_{0-24h} と比較して低値を示した投与群が認められ、その理由について、申請者は、16 週目前後で発現した腸性細菌感染¹⁷⁾に伴う下痢により、腸管吸収部位における本薬の滞留時間が低下したことが原因である可能性がある旨を説明している。

¹⁷⁾ 20 mg/kg/日投与群の雄 2 例及び雌 1 例、並びに 40 mg/kg/日投与群の雄 1 例の計 4 例が、腸性細菌感染により 16 週目までに死亡又は早期の試験終了となった。なお、腸性細菌感染は対照群を含むすべての用量群で複数回発現していた。

表9 サルに本薬を反復経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	性	測定時点	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
20	雄	1日目	4	6,400±2,050	0.88±0.25	15,000±4,430
		16週目	2	4,770、10,000 ^{a)}	1.00、1.00 ^{a)}	12,100、22,300 ^{a)}
		39週目	2	7,570、5,570 ^{a)}	0.50、1.00 ^{a)}	26,800、25,000 ^{a)}
	雌	1日目	4	5,670±2,310	2.00±1.15	15,300±3,560
		16週目	3	3,920±2,540	1.00±0.00	6,780±3,710
		39週目	3	6,980±5,110	1.50±1.32	14,700±7,720
40	雄	1日目	4	11,200±3,840	2.38±1.25	38,400±14,700
		16週目	4	16,300±5,660	1.50±1.00	52,800±27,300
		39週目	3	13,800±6,710	2.33±1.15	50,500±15,200
	雌	1日目	4	11,000±1,330	2.38±1.25	43,800±14,400
		16週目	4	13,400±7,440	1.50±1.00	31,300±10,400
		39週目	4	13,400±5,450	1.38±1.11	46,500±9,060
60	雄	1日目	6	20,100±5,120	2.58±1.02	88,800±28,500
		16週目	6	18,900±5,530	2.33±1.03	76,200±32,100
		39週目	6	16,700±5,340	2.67±0.82	71,500±24,700
	雌	1日目	6	18,500±4,740	2.25±1.17	72,800±20,200
		16週目	6	9,850±4,970	1.33±0.82	39,200±20,000
		39週目	6	19,400±5,570	3.00±0.00	79,400±25,800

平均値±標準偏差

a) 個別値

4.2 分布

4.2.1 ラットにおける組織分布 (CTD 4.2.2.2-3 及び 参考資料 4.2.2.3-2)

雄性アルビノラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、投与 0.25、1、4、24、72 及び 168 時間後における各組織中¹⁸⁾ の放射能濃度が検討された。放射能濃度はすべての組織において投与 1~4 時間後に最高値を示し、その後、経時的に減少した。血液中放射能濃度に対する組織中放射能濃度の AUC_{last} の比が 2 以上であった消化管以外の組織等は、胆汁、毛 (毛包)、肝臓、腎皮髄境界部、腎皮質、副腎皮質、腎髄質、膵臓及びハーダー氏腺 (それぞれ 49.9、20.3、9.73、6.99、5.36、4.37、2.77、2.77 及び 2.58 倍) であった。

雄性有色ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体をレニオリシブとして 10 mg/kg 単回経口投与し、投与 3、8、24、168、336、504 及び 672 時間後における各組織中¹⁹⁾ の放射能濃度が検討された。放射能は結腸以外の組織において投与 3 時間後に最高値を示し、その後、経時的に減少した。血液中放射能濃度に対する組織中放射能濃度の AUC_{last} の比が 2 以上であった消化管以外の組織は、眼 (毛様体及び脈絡膜)²⁰⁾、有色毛包、毛 (触覚)、皮膚 (有色)、肝臓、腎皮髄境界部、腎皮質、眼 (硝子体)、ハーダー氏腺、腎髄質、甲状腺、副腎皮質、膵臓、無色毛包、包皮腺及び下垂体 (それぞれ血液の 298、227、70.5、50.2、23.8、19.2、9.25、7.41、5.8、4.57、4.2、3.32、3.25、3.02、2.92、2.88 及び 2.05 倍) であった。投与 168 時間後には、眼 (脈絡膜、毛様体及び硝子体)、有色毛包、肝臓及び有色皮膚を除いた組織で放射能濃度は定量下限未満であったが、眼 (脈絡膜及び毛様体) の放射能濃度は投与 672 時間後にも認められたことから、本薬又はその代謝物がメラニンに結合することが示唆された。

¹⁸⁾ 副腎 (皮質及び髄質)、胆汁、血液、血管壁、骨髄、骨、脳、軟骨、脈絡叢、精巣上体、食道、眼 (脈絡膜、毛様体、水晶体及び硝子体)、脂肪 (褐色及び白色)、毛 (毛包及び触覚)、ハーダー氏腺、心臓、腸壁 (結腸及び小腸)、腎臓 (腎皮髄境界部、皮質及び髄質)、涙腺、肝臓、肺、リンパ節、筋肉、膵臓、陰茎、松果体、下垂体、包皮腺、唾液腺、精囊壁、精囊液、皮膚、皮下組織、脊髄、脾臓、胃 (腺及び非腺性)、精巣、胸腺、甲状腺、舌、舌 (粘液腺)、歯

¹⁹⁾ 血液、副腎 (皮質及び髄質)、血管壁、骨髄、骨、脳、軟骨、脈絡叢、精巣上体、食道、眼 (脈絡膜、毛様体、水晶体及び硝子体)、脂肪 (褐色及び白色)、毛 (有色毛包、無色毛包及び触覚)、ハーダー氏腺、腸壁 (結腸及び小腸)、腎臓 (腎皮髄境界部、皮質及び髄質)、涙腺、肝臓、肺、リンパ節、髄膜、筋肉、心筋、膵臓、陰茎、松果体、下垂体、包皮腺、前立腺、唾液腺、精囊壁、精囊液、皮膚 (有色及び無色)、皮下組織、脊髄、脾臓、胃 (腺及び非腺性)、精巣、胸腺、甲状腺、舌、舌 (粘液腺)、歯

²⁰⁾ 眼 (毛様体及び脈絡膜) では、液体シンチレーションカウンター法で測定した血液中放射能に対する組織中放射能の AUC_{last} の比を算出。その他の組織では、定量的全身オートラジオグラフィ法で測定した血液中放射能に対する組織中放射能の AUC_{last} の比を算出。

4.2.2 タンパク結合 (CTD 参考資料 4.2.2.2-4)

マウス、ラット、イヌ及びサルを介して、本薬の $[^{14}\text{C}]$ 標識体(マウス及びサル:10~10,000 ng/mL、ラット及びイヌ:100~10,000 ng/mL)のタンパク結合が検討され、タンパク結合率はそれぞれ 85.1~89.1%、90.2~92.7%、93.6~97.5%及び 89.6~90.7%であった。

4.2.3 血球移行性 (CTD 参考資料 4.2.2.2-4)

マウス、ラット、イヌ及びサルを介して、本薬の $[^{14}\text{C}]$ 標識体(マウス:1,000~10,000 ng/mL、その他:10~10,000 ng/mL)の血球移行性が検討され、血液/血漿中濃度比はそれぞれ 0.73~0.83、0.75~1.0、1.1~1.3、及び 0.66~0.68 であった。

4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性は検討されていない。申請者は、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、小眼球症や無眼球症等が認められたことから(5.5 参照)、本薬又はその代謝物が胎盤を通過し、胎児に移行する可能性があることを説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* における代謝物の検討 (CTD 4.2.2.4-1)

雄性マウス、雌雄ラット、雄性イヌ及び雄性サルを介して、本薬の $[^{14}\text{C}]$ 標識体(5 $\mu\text{mol/L}$)の代謝物が検討された。その結果、総放射能に対する主な代謝物(いずれかの種で5%以上を占める代謝物)の割合は表 10 のとおりであった。

表 10 総放射能に対する各代謝物の割合 (%)

代謝物	代謝経路	マウス	雄性ラット	雌性ラット	イヌ	サル
M1	O-脱メチル化	—	6.7	—	15.6	—
M2	アミドの加水分解	—	—	—	8.1	—
M3	ジヒドロキシル化	3.0	2.1	—	33.6	2.3
M5/M27 ^{a)}	ジヒドロキシル化	21.5	9.5	2.4	—	21.2
M6	ヒドロキシル化	7.5	9.8	—	3.6	7.2
M7	ヒドロキシル化	5.4	7.5	—	2.7	2.7
M33	脱メチル化及び脱アルキル化	4.5	—	—	1.4	6.4

—:算出せず

a) 合算値

ラットにおいて、雌の肝細胞と比較して雄の肝細胞でインキュベート後の未変化体の割合は低値を示し(それぞれ 88.0%及び 44.0%)、代謝物の種類及びその存在比は高値を示した。その理由について、申請者は、複数の CYP 分子種の活性が雌性ラットと比較して雄性ラットで高いこと(Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2006; 2(6); 875-894 等)から、当該 CYP 分子種が本薬の代謝に関与することで、ラットにおける本薬の代謝に性差が生じた可能性が考えられると説明している。

4.3.2 血漿中、尿中、糞中及び胆汁中の未変化体及び代謝物の割合 (CTD 4.2.2.2-3 及び 4.2.2.4-6)

雄性ラットに本薬の $[^{14}\text{C}]$ 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中、尿中及び糞中における未変化体及び代謝物の割合が検討された。投与 24 時間後までの血漿中には、主に未変化体(血漿中総放射能の AUC_{0-24h} に対する AUC_{0-24h} の割合は 61.3%、以下同様)、M6 (7.89%) 及び M7 (5.06%) が認められた。投与 48 時間後までの尿中には総投与放射能の 6.31%が検出され、主に M7 (総投与放射能の

0.98%、以下同様)、M6 (0.69%) 及び M1 (0.59%) が認められた。また、投与 48 時間後までの糞中には総投与放射能の 90.1%が検出され、主に M1 (総投与放射能の 18.2%、以下同様)、M28 (N-脱アルキル化体、9.70%)、未変化体 (6.86%)、M4 (5.95%) 及び M18 (O-脱メチル化及びヒドロキシル化体、5.58%) が認められた。

胆管カニューレ処置を施した雄性ラットに本薬の¹⁴C標識体 3 mg/kg を単回静脈内投与したときの、尿中、糞中及び胆汁中における未変化体及び代謝物の割合が検討された。投与 48 時間後までの尿中には総投与放射能の 4.25%が検出され、主に M1 (総投与放射能の 0.48%、以下同様)、M7 (0.47%) 及び M6 (0.39%) が認められた。投与 48 時間後までの糞中には総投与放射能の 36.2%が検出され、主に未変化体 (総投与放射能の 12.1%、以下同様)、M1 (4.59%)、M4 (1.78%)、M28 (1.71%)、M6 (1.34%) 及び M18 (1.04%) が認められた。投与 48 時間後までの胆汁中には投与量の 54.6%が検出され、主に M1 (総投与放射能の 21.7%、以下同様) 及び未変化体 (7.25%) が認められた。

雄性サルに本薬の¹⁴C標識体を 20 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中、尿中及び糞中における未変化体及び代謝物の割合が検討された。投与 72 時間後までの血漿中には、主に未変化体 (血漿中総放射能の AUC_{0-72h} に対する AUC_{0-72h} の割合は 30.5%、以下同様) 及び M6/M42²¹⁾ ²²⁾ (5.98%) が認められた。投与 96 時間後までの尿中には総投与放射能の 5.57%が検出され、主に M28 (総投与放射能の 0.37%、以下同様)、M4 (0.29%)、M48 (N-脱アルキル化及び O-脱メチル化体、0.29%) 及び M5 (0.27%) が認められた。投与 96 時間後までの糞中には総投与放射能の 49.5%が検出され、主に M1 (総投与放射能の 5.7%、以下同様) 及び M5 (4.94%) が認められた。また、血漿中総放射能の 34.1%が徐タンパク操作により除去され、その割合は経時的に増加したこと等から、申請者は、サルにおいて本薬又はその代謝物が血漿タンパク質と共有結合している可能性があるとして説明している。

4.4 排泄

4.4.1 ラットにおける尿中、糞中及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.2-3)

雄性ラットに本薬の¹⁴C標識体 10 mg/kg を単回経口投与したときの投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率は、それぞれ投与量の 6.44%及び 90.5%であった。

胆管カニューレ処置を施した雄性ラットに本薬の¹⁴C標識体 3 mg/kg を単回静脈内投与したときの投与 48 時間後までの尿中、糞中及び胆汁中放射能排泄率 (2 例の個別値) は、それぞれ投与量の 3.13% 及び 5.37%、33.4%及び 39.1%、並びに 58.4%及び 50.8%であった。

4.4.2 サルにおける尿中及び糞中排泄 (CTD 4.2.2.4-6)

雄性サルに本薬の¹⁴C標識体 20 mg/kg を単回経口投与したときの投与 192 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率は、それぞれ投与量の 6.17%及び 50.8%であった。

雄性サルに本薬の¹⁴C標識体 3 mg/kg を単回静脈内投与したときの投与 192 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率 (2 例の個別値) は、それぞれ投与量の 4.45%及び 4.83%、並びに 48.6%及び 66.5%であった。

²¹⁾ M42 : ヒドロキシル化、還元、脱水素化体。

²²⁾ 総放射能に対する割合は合計値を記載した

4.4.3 乳汁中排泄 (CTD 4.2.3.5.3-1)

雌性ラットに本薬 (10、30 及び 90 mg/kg) を妊娠 7 日目～分娩後 20 目に 1 日 1 回反復経口投与したときの乳汁中本薬濃度が検討された。授乳 10 日目の乳汁中濃度は、本薬 10、30 及び 90 mg/kg 投与時でそれぞれ 9,077、12,600 及び 22,267 ng/mL であり、本薬は用量依存的に乳汁中に移行することが示された。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び申請者の説明を踏まえると、4.R.1～4.R.2 に関する事項を除き本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されていると考える。

4.R.1 メラニン親和性について

有色ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体を投与した検討で、本薬又は代謝物がメラニンに結合することが示唆されたことから (4.2.1 参照)、機構は、臨床使用時において、本薬又はその代謝物がメラニン含有組織に蓄積することによる安全性の懸念はないか説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

有色ラットにおいて、メラニン含有組織である眼 (毛様体及び脈絡膜)、有色皮膚及び有色毛包での本薬の半減期はそれぞれ 1,550 時間、1,170 時間、171 時間及び 159 時間であり、メラニン含有組織における放射能濃度は時間の経過とともに減少したことから、本薬又はその代謝物のメラニンへの結合は可逆的と考える。

マウス 3T3 線維芽細胞株を用いた光毒性試験において、本薬による光毒性は認められなかった (5.6.3 参照)。また、雄性ウサギを用いた点眼局所刺激性試験において、本薬 2%濃度群及び 5%投与群で結膜充血が認められたが、いずれも軽微かつ一過性であり、最終投与後 24 時間以内に消失した。その他の眼刺激やスリットランプ検査所見は認められなかった (5.6.2 参照)。

APDS 患者を対象とした臨床試験 (CCDZ173X2201 試験第 II 相パート及び第 III 相パートの最終解析までのデータ²³⁾、CCDZ173X2201E1 試験の中間解析までのデータ、LE4301 試験の 2024 年 4 月 2 日カットオフのデータ、並びに LE3301 試験の 2024 年 6 月 12 日カットオフのデータ)、並びに海外での製造販売後の安全性情報における「眼障害」及び「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現状況は以下のとおりであった。

- MedDRA/J SOC で「眼障害」に該当する有害事象の本薬群での発現割合は、CCDZ173X2201 試験第 III 相パートにおいて 4.8% (1/21 例：上強膜炎 1 例)、CCDZ173X2201E1 試験において 10.8% (4/37 例：囊下白内障、アレルギー性結膜炎、毛様体炎及び上強膜炎各 1 例)、LE4301 試験において 33.3% (1/3 例：眼瞼出血、眼瞼湿疹及び眼窩周囲痛各 1 例〈重複あり〉)、LE3301 試験において 14.3% (3/21 例：眼乾燥、結膜浮腫及び眼窩周囲腫脹各 1 例) であったが、いずれの有害事象も非重篤であり、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- MedDRA/J SOC で「皮膚および皮下組織障害」に該当する有害事象の本薬群での発現割合は、CCDZ173X2201 試験第 II 相パートにおいて 16.7% (1/6 例：そう痒症及び脂漏性皮膚炎各 1 例〈重複あり〉)、CCDZ173X2201 試験第 III 相パートにおいて 33.3% (7/21 例：脱毛症、湿疹各 2 例、皮膚炎、そう痒症、アトピー性皮膚炎、多汗症及び斑状丘疹状皮疹各 1 例〈重複あり〉)、CCDZ173X2201E1 試験において 32.4% (12/37 例：脂漏性皮膚炎 3 例、脱毛症、毛孔性角化症、発

²³⁾ 本薬が 1 回以上投与された患者が解析対象とされた。

疹各 2 例、皮膚乾燥、口囲皮膚炎、点状出血、光線過敏性反応、色素沈着障害、そう痒症、紅斑性皮膚疹、斑状皮膚疹、そう痒性皮膚疹及び蕁麻疹各 1 例（重複あり））、LE4301 試験において 33.3%（1/3 例：そう痒症 1 例）、LE3301 試験において 19.0%（4/21 例：そう痒症及び脱毛症各 2 例）であったが、いずれの有害事象も非重篤であり、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

- 2025 年 9 月 30 日までの海外における製造販売後の安全性情報において、「眼障害」及び「皮膚および皮下組織障害」に該当する有害事象はそれぞれ 10 例及び 94 例に認められた。「眼障害」に該当する重篤な有害事象は 1 例（フリクテン性角結膜炎）に認められたが、副作用とは判断されなかった。「皮膚および皮下組織障害」に該当する重篤な有害事象は 6 例（剥脱性皮膚炎、化膿性汗腺炎各 2 例、血管性浮腫及び発疹各 1 例）に認められ、いずれも副作用とされたが、いずれの有害事象も本薬の投与を開始してから短期間で認められたことから、当該事象は、本薬がメラニン含有組織に結合して長期的に蓄積したことに起因するのではなく、PI3K δ 阻害作用に伴う免疫抑制作用が原因であると考えられた。

以上より、本薬又はその代謝物のメラニンへの結合は可逆的と考えられること、非臨床安全性試験及び臨床試験において本薬又はその代謝物がメラニン含有組織に蓄積することによると考えられる安全性上の懸念は示されていないと考えることから、本薬又はその代謝物のメラニンへの結合に関する特段の注意喚起は必要ないとする。

機構は、以下のように考える。

本薬の非臨床安全性試験及び臨床試験の結果に加え、本薬の標的分子である PI3K δ が主に造血系細胞に発現していることも踏まえると、本薬又はその代謝物のメラニン含有組織への蓄積性について、現時点において明らかな安全性上の懸念はないと考える。しかしながら、有色ラットにおける本薬のメラニン含有組織での半減期を考慮すると、当該組織においては長期的に蓄積する可能性があり、本薬が長期的に蓄積した場合の影響には不明な点が残されていると考える。したがって、本薬又はその代謝物がメラニン含有組織に結合し蓄積する可能性がある旨を添付文書等で情報提供することが適切である。

4.R.2 タンパク結合について

雄性サルに本薬の [^{14}C] 標識体を投与した検討で、本薬又はその代謝物が血漿タンパク質に共有結合することが示唆されたことから（4.3.2 参照）、機構は、臨床使用時において、本薬又はその代謝物が血漿タンパク質に共有結合することによる安全性の懸念について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

雄性サルに本薬 20 mg/kg を単回経口投与したときの $t_{1/2}$ は、健康成人に本薬 70 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときと比較して長く（それぞれ 52 時間及び約 10 時間）（4.1.1.2 及び 6.2.1 参照）、ヒトと比較して、サルにおいて本薬の $t_{1/2}$ が延長する傾向が認められた。また、ヒトとサルの血清アルブミンタンパク質の比較解析により、特定のアミノ酸残基及びその立体配置に差異が認められ、本薬との結合には、これらの差異が寄与している可能性がある。以上より、当該事象はサル特異的な反応であり、ヒトに外挿されないと考える。

本薬の長期継続投与試験（CCDZ173X2201E1 試験）において、本薬の投与期間の長期化に伴う有害事象の発現割合の増加や遅発性の有害事象（免疫介在性疾患の発現、悪性腫瘍の発生等）の増加は認めら

れておらず(7.R.3 参照)、臨床使用時に本薬又は代謝物が血漿タンパク質に共有結合することにより安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

また、2025年10月31日までの海外における製造販売後の安全性情報において、タンパク結合能が高い薬剤であるワルファリンとの併用例が1例存在し、複数の非重篤な有害事象が認められたものの、出血リスクの増加は示唆されなかったこと等から、タンパク結合能が高い薬剤を併用している患者に本薬を投与することに安全性上の懸念はないと考える。

機構は、以下のように考える。

現時点において、本薬又はその代謝物の血漿タンパク質への結合と関連する安全性上の懸念は認められていないことを踏まえると、血漿中のタンパク質との結合に関する特段の注意喚起は不要と考える。ただし、タンパク結合能が高い薬剤と本薬との併用投与の実績は限られていることから、当該併用投与の安全性について結論付けることには限界があると考え。したがって、タンパク結合能が高い薬剤との併用投与時の安全性については、引き続き情報収集する必要があると考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験（幼若動物を用いた毒性試験、局所刺激性試験、光毒性試験、毒性の発現機序に関する試験及び不純物の遺伝毒性試験）が実施された。以下に、主な試験の成績を示す。

5.1 単回投与毒性試験

カニクイザルを用いた単回投与及び反復経口投与毒性試験、マウスを用いたがん原性試験の用量設定試験及びラットを用いた小核試験における用量設定パートの初回投与後の所見から、本薬の急性毒性が評価された（表 11）。その結果、経口投与における概略の致死量は、カニクイザルで 300 mg/kg 超、ラットで 550 mg/kg、マウスで 500 mg/kg 超と判断された。

表 11 単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験における初回投与時の成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雄カニクイザル	経口	0 ^{a)} 、15、50、150	150 : QT 延長	>150	4.2.3.2.6 (GLP 非適用)
雌雄 CByB6F1- Tg(HRAS)2Jic wt/wt マウス	経口	0 ^{b)} 、100、240、500	なし	>500	4.2.3.4.2.2
雌雄 Wistar Han ラット	経口	0 ^{c)} 、400、550、700、1000	死亡 (雌 2/2 例)	550	4.2.3.3.2.1
雌雄カニクイザル	経口	0 ^{a)} 、30、100、300	≥30 : 軟便 300 : 過剰な流涎	>300	4.2.3.2.8

a) 0.5%カルボキシメチルセルロース及び0.5%ポリソルベート 80 を含む水溶液

b) 0.5%メチルセルロース及び0.5%ポリソルベート 80 を含む水溶液

c) 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム及び0.5%ポリソルベート 80 を含む水溶液

5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた最長 26 週間の反復投与毒性試験、サルを用いた最長 39 週間の反復投与毒性試験が実施された（表 12）。主な標的器官は造血・リンパ系、心血管系、消化管、及び雄性生殖器であり、心室期外収縮、QT 間隔延長、免疫機能低下を含む免疫系器官・組織への影響及び感染症による死亡（5.R.1 参照）、精巣毒性（5.R.2 参照）が認められた。

ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験及びサルを用いた 39 週間反復投与毒性試験の無毒性量（それぞれ 15 及び 20 mg/kg/日）における本薬の AUC_{0-24h}（それぞれ 19,750 及び 20,300 µg·h/mL）は、ヒトに 2 週間反復投与したときの定常状態における AUC_{0-24h}²⁴⁾（40,800 ng·h/mL）と比較して、それぞれ約 0.5 倍であった。

²⁴⁾ 海外第 1 相試験パート 3 において本薬 70 mg を 1 日 2 回経口投与したときの AUC_{0-24h,ss}（20,400 ng/mL）（表 26）を 2 倍した値

表 12 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Wistar Han)	経口	16日 (1回/日) + 休薬4週	0 ^{a)} 、10、50、300	死亡又は安楽死例：300 (雌 10/10 例、雄 10/10 例) 生存例 ≥10：B細胞数低値 ^{b)} 、脾臓重量低値 ^{b)} 、甲状腺・副腎重量高値 ^{b)} ≥50：流涎、脾臓リンパ球減少、脾臓うっ血、腸間膜リンパ節胚中心変性・消失、甲状腺濾胞細胞肥大・過形成、盲腸炎症・粘膜好塩基球増加症、空腸・回腸炎症 (雌) 300：体重・摂餌量低値、運動量低下、部分閉眼、立毛、下痢・軟便、横臥、投与液逆流 (雌)、粘液便 (雌)、会陰部汚染 (雌)、消化管クレーター状退縮、胃の黒褐色又は赤色病巣及びゼラチン状液体、胃・小腸・大腸黄色内容物、小腸パイエル板縮小、胸腺浮腫・結節状肥厚、副腎腫大・暗色病巣、卵巣出血性嚢胞、心筋線維壊死、小腸・大腸粘膜壊死、非腺胃潰瘍・びらん、腎臓・肝臓混合炎症細胞浸潤、副腎皮質空胞化・肥大、子宮萎縮 (雌)、乳腺炎症・萎縮 回復性あり	10	4.2.3.2.2
雌雄ラット (Wistar Han)	経口	28日 (1回/日) + 休薬4週	0 ^{a)} 、10、30、90	≥10：胸腺・下垂体・甲状腺・卵巣重量低値 ^{c)} ≥30：脾臓重量低値 ^{d)} 、脾臓辺縁帯 (B細胞領域) リンパ系細胞枯渇 ^{d)} 90：流涎、脾臓動脈周囲リンパ鞘 (PALS、T細胞領域) を含むリンパ系細胞過形成、脾臓造血低下、リンパ節皮質 (B細胞領域) リンパ系細胞枯渇、黄体出血 回復性あり	30	4.2.3.2.3
雌雄ラット (Wistar Han)	経口	13週 (1回/日) + 休薬4週	0 ^{a)} 、10、30、90/120 ^{e)}	≥10：腸間膜リンパ節及び/又は顎下リンパ節胚中心消失・発達低下 ^{f)} 、胸骨骨髓脂肪増加 ^{f)} ≥30：流涎 ^{g)} 、腸間膜リンパ節重量低値 ^{d)} 、脾臓辺縁帯・胸腺髓質細胞充実性低値 ^{f)} 90/120：体重増加量低値、脾臓・胸腺重量低値、胸腺萎縮、脾臓造血減少、TDAR 低下、T細胞数・NK細胞数低値 回復期間後：脾臓造血増加、胸骨骨髓脂肪増加	30	4.2.3.2.4
雌雄ラット (Wistar Han)	経口	26週 (1回/日) + 休薬4週	0 ^{a)} 、15、40、120	死亡又は安楽死例：40 (雌 1/20 例)、120 (雌 16/17 例、雄 1/20 例) 生存例 ≥15：流涎 ^{g)} 、腸管膜リンパ節・顎下リンパ節・腸管関連リンパ組織リンパ胚中心消失 ^{d)} 、皮膚背部炎症 ^{h)} 、前立腺腺分泌減少 ⁱ⁾ 、脾臓赤脾臓色素沈着増加 ^{d)} (雄) 40：皮膚菲薄化 ≥40：体重増加量低値、白血球数・網状赤血球数・血小板数高値、フィブリノゲン高値、脾臓重量低値、精巣・前立腺重量低値 (雄)、精巣精上皮減少、脾臓辺縁帯細胞充実性低下、胸骨骨髓脂肪増加 120 ^{j)} ：精巣上体重量低値、舌炎症、胸腺萎縮 回復性あり (精巣上体重量低値、皮膚所見、血液学的検査所見を除く)	15	4.2.3.2.5

雌雄 カニクイザル	経口	2週 (1回/日) + 休薬4週	0 ^{a)} 、30、100、300	安楽死例：300 (雌 3/3 例、雄 3/3 例) 100：好中球低値 ⁱ⁾ 生存例 ≥100 ⁱ⁾ ：体重低値、血中クレアチニン・ 尿素値高値、血中ナトリウム・クロール・ アルブミン・総タンパク低値、NK 細胞 数・B 細胞数・赤血球数・ヘモグロビン 濃度・ヘマトクリット値低値 300：水様便、横臥位、振戦、体温低下、 下痢、嘔吐、二段脈性心室期外収縮、QTc 間隔延長、好塩基球数・単球数高値、血 中ビリルビン・グルコース高値、T ₃ 低値、 胸腺萎縮、腸間膜リンパ節・顎下リンパ 節・パイエル板リンパ球融解/食食、腸間 膜リンパ節濾胞胚中心消失、盲腸びらん・ 出血、回腸・空腸絨毛萎縮、結腸陰窩微 小膿瘍・亜急性炎症、小腸菲薄化、胃・ 小腸・大腸異常液体内容物 回復性あり	100	4.2.3.2.8
雌雄 カニクイザル	経口	13週 (1回/日) + 休薬4週	0 ^{a)} 、40/20 ^{k)} 、80/40 ^{l)} 、160/120/60 ^{m)}	≥20：グロブリン高値 ⁱ⁾ 、A/G 比低値 ⁱ⁾ ≥40：軟便・水様便・嘔吐、流涎、血中 ナトリウム・クロール低値、大腸異常内 容物、盲腸・結腸・直腸陰窩微小膿瘍・ 亜急性炎症・慢性炎症 160：腹部・腕・脚の斑点 回復性あり	20	4.2.3.2.9
雌雄 カニクイザル	経口	39週 (1回/日) + 休薬4週	0 ^{a)} 、20、40、60	死亡又は安楽死例：20 ⁿ⁾ (雌 1/4 例、雄 2/4 例)、40 (雄 1/4 例) 生存例 ≥20：糞便異常 ^{o)} 、脱水 ^{o)} 、体重低値 ^{o)} 、 好酸球数高値 ^{o)} 、 <i>Campylobacter jejuni</i> ・腸 管病原性大腸菌感染 ^{o)} 、B 細胞領域リン パ球低値 ^{d)} 、大腸陰窩微小膿瘍 ^{o)} ≥40：QT 間隔延長 60：A/G 比低値、盲腸・直腸びらん・潰 瘍、好酸球数高値 回復性あり	20	4.2.3.2.10

- a) 0.5%カルボキシメチルセルロース及び0.5%ポリソルベート 80 を含む水溶液
b) 軽度であり関連する病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性ではないと判断された。
c) 用量相関性はなく肉眼的所見は認められなかったことから、毒性ではないと判断された。
d) 軽微又は軽度であり、予想される薬理作用に関連しているため、毒性ではないと判断された。
e) 90 mg/kg/日までの用量で明らかな毒性が認められなかったため、第6週開始時点から120 mg/kg/日に増量された。
f) 病理組織学的変化は傷害性変化ではないため、毒性ではないと判断された。
g) 製剤の味による味覚嫌悪に関連している可能性が高く、病理組織学的変化は認められず、摂食量及び体重に影響がないことから毒性ではないと判断された。
h) 15 mg/kg/日群で認められた所見は軽微であることから毒性ではないと判断された。
i) 軽微であることから、毒性ではないと判断された。
j) 皮膚炎症により途中で投与が中止された。
k) 嘔吐、軟便などの臨床兆候が認められたため、1～30日目は40 mg/kg/日、31～91日目は20 mg/kg/日で投与された。
l) 嘔吐、軟便などの臨床兆候が認められたため、1～23日目に80 mg/kg/日、その後7日間の休薬期を経て、31～98日目に40 mg/kg/日で投与された。
m) 皮膚所見が認められたため、160 mg/kg/日で1～13日目に投与、その後5日間の休薬期を経て、120 mg/kg で19～23日目に投与、さらに7日間の休薬期を経て、60 mg/kg/日で31～105日目に投与された。
n) 対照群を含むすべての群で認められた細菌感染によるものであり、本薬の影響ではないと考えられたことから、毒性の判断には考慮されなかった。
o) 対照群を含むすべての群で認められており、毒性ではないと判断された。

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類細胞を用いた小核試験及び哺乳類細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラット小核試験が実施された (表 13)。哺乳類細胞を用いた *in vitro* 小核試験において、染色体構造異常の高値が認められたが、程度は小さく細胞毒性を誘発する濃度

に限定されたことから、当該所見の生物学的意義は低いと判断された。その他のいずれの試験においても陰性の結果が得られたことを踏まえ、申請者は、本薬が遺伝毒性を示す可能性は低いと説明している。

表 13 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	S9 (処置)	濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いた 復帰突然変異 試験	ネズミチフス 菌： TA97a、TA98、 TA100、TA102、 TA1535	-/+	0 ^{a)} 、156.3、312.5、625、 1,250、2,500、 5000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1.1
	小核試験	TK6 ヒトリンパ 芽球系細胞	- (20 時間)	0 ^{a)} 、38.7、64.6、107.7、 179.7 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.2 (GLP 非 適用)
			- (3 時間)	0 ^{a)} 、158.7、185.2、216、 252 µg/mL		
			+ (3 時間)	0 ^{a)} 、60、69.2、79.8、 92 µg/mL		
	染色体異常試 験	ヒト末梢血単核 細胞	- (3 時間)	0 ^{a)} 、25、100、200、 300 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.3
			+ (3 時間)	0 ^{a)} 、25、100、200、 325 µg/mL		
- (20 時間)			0 ^{a)} 、5、10、30、60 µg/mL			
+ (3 時間)			0 ^{a)} 、20、80、200、 350 µg/mL	陽性 (350) ^{b)}		
in vivo	小核試験	雄ラット(Wistar Han) 骨髓	/	0 ^{a)} 、175、350、700 mg/kg/ 日、2 日間 (1 日 2 回) 経口投与	陰性	4.2.3.3.2.1

a) DMSO

b) 染色体構造異常の高値 (4%、試験実施施設の背景値は 0~3%) が生じた 350 µg/mL における分裂指数は 46%であった。

c) 生理食塩液

5.4 がん原性試験

Tg-rasH2 マウスを用いた 26 週間がん原性試験が実施され、本薬の投与に関連する腫瘍性変化は認められなかった (表 14)。

なお、本薬は難治性かつ重篤な疾患である APDS の治療を目的とした薬剤であることから、本申請に際して、ラットを用いた 2 年間がん原性試験の成績は提出されておらず、現在実施中である。

表 14 がん原性試験成績の概略

試験系	投与 経路	投与期間	結果				非発が ん量 (mg/kg /日)	添付資料 CTD	
			腫瘍性病変	その他の所見	用量 (mg/kg/日)				
雌雄 マウス (CB6 F1-Tg rasH2 ヘミ接 合体)	経口	26 週 (1 回/日)			匹	用量 (mg/kg/日)			
			0 ^{a)}	10		30	80		
			雄 25	雄 25		雄 25	雄 25		
			雌 25	雌 25		雌 25	雌 25		
			なし	≥10：脾臓髓外造血増加、ひげ喪失 ≥30：体重増加量低値 80：脾臓リンパ球充実性低下					

a) 0.5%メチルセルロース及び0.5%ポリソルベート 80 を含む水溶液

5.5 生殖発生毒性試験

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、並びに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が実施された (表 15)。受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響については、幼若動物を用いた毒性試験において評価された (5.6.1 参照)。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、ラット及びウサギで小眼球症及び眼窩縮小、ラットで無眼球症が認められた。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の胚・胎児発生に対する無毒性量（それぞれ 30 mg/kg/日）における本薬の AUC_{0-24h}（それぞれ 65,000 及び 13,200 ng・h/mL）は、ヒトに臨床用量を 2 週間反復投与したときの定常状態における AUC_{0-24h}²⁴⁾（40,800 ng・h/mL）と比較して、それぞれ約 1.6 及び約 0.3 倍であった。

表 15 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
胚・胎児発生試験	雌ラット (Wistar Han)	経口	妊娠 6~17 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、10、30、120	母動物： ≥10：体重増加量低値 ^{b)} 120：摂食量低値 胚・胎児： ≥30：後肢異常回転 ^{c)} 120：体重低値、奇形（眼部隆起扁平化、無眼球症、小眼球症、眼窩小型化）	母動物の一般毒性：30 胚・胎児発生：30	4 2 3 5 2 1
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7~20 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、10、30、100	母動物： 100：体重増加量・摂食量低値 胚・胎児： ≥30：外表奇形 ^{d)} （無顎、無舌、小口症） 100：小眼球症、眼窩縮小	母動物の一般毒性：30 胚・胎児発生：30	4.2.3.5.2.3
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	雌ラット (Wistar Han)	経口	母動物： 妊娠 7~分娩後 20 日又は妊娠 23~25 日	0 ^{a)} 、10、30、90	母動物： 30：分娩困難 ≥30：摂食量低値 ^{e)} 90：体重増加量低値 ^{e)} 、流産 ^{e)} F1 出生児： ≥10：体重増加量低値 ^{f)} 90：哺育率低値、体重低値	母動物の一般毒性：90 F ₁ 離乳前の発生：30 F ₁ 離乳後の成長：90	4 2 3 5 3 1

a) 0.5%メチルセルロース、0.5%ポリソルベート 80 を含む水溶液

b) 軽度であったため、毒性とは判断されなかった。

c) 対照群でも認められていること、用量依存性が認められていないこと、報告されている自然発生率をわずかに外れたのみであること等から、毒性ではないと判断された。

d) 明確な用量依存性を示さず、投与とは無関係と考えられたため、毒性ではないと判断された。

e) 動物に有害な影響を及ぼすものではなく、一過性のものであるため、毒性ではないと判断された。

f) 関連する毒性変化が認められなかったため、毒性ではないと判断された。

5.6 その他の試験

5.6.1 幼若動物を用いた毒性試験

受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響の評価を含む、幼若ラットを用いた 10 週間反復投与毒性試験が実施された（表 16）。身体発達及び性成熟の遅延が認められたが、当該所見を除き、成熟動物を用いた毒性試験で認められなかった新たな毒性所見は認められなかった。性成熟の遅延については離乳時の体重減少との関係が知られており、長骨短縮についても低体重と関連していると考えられたことから、本薬に特異的な影響ではないと判断された。

幼若ラットにおける無毒性量（雄で 10 mg/kg/日及び雌で 30 mg/kg/日）における本薬の AUC_{0-24h}（それぞれ 5,270 及び 40,200 ng・h/mL）は、ヒトに臨床用量を 2 週間反復投与したときの定常状態における AUC_{0-24h}²⁴⁾（40,800 ng・h/mL）と比較して、雄で約 0.1 倍、雌で約 1.0 倍であった。

表 16 幼若動物試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Wistar Han)	経口	10週 (出生後7~77日、1回/日) + 回復7週	0 ^{a)} 、10、 30、90	死亡：10 ^{b)} (雄 1/10 例、雌 1/10 例)、30 ^{b)} (雄 1/10 例、雌 1/10 例)、90 (雄 5/10 例、雌 4/10 例) 生存例 ≥10：リンパ球数低値 ^{c)} 、胸腺萎縮 ^{b)} 、B細胞数低値、抗KLH抗体応答・血清IgG・IgM低値 ^{d)} ≥30：網状赤血球数高値 ^{c)} 、陰茎亀頭と包皮との分離遅延、脾臓辺縁帯細胞密度枯渇 ^{d)} 、精巣・精巣上体重量低値、精巣円形精子細胞減少・精母細胞減少、精巣上体炎症細胞巣増加、精子数低値、早期陰開口 ^{e)} 、回腸GALT/パイエル版・腸間膜・顎下及び膝窩リンパ節胚中心減少 ^{d)} 90：体重増加量低値、コレステロール高値、長骨短縮、精巣精母細胞数低値	10 (雄) 30 (雌)	4.2.3.5.4.2

- a) 0.5%メチルセルロース、0.5%ポリソルベート 80 を含む水溶液
b) 投与台からの落下や強制経口投与の事故に関連した、偶発的、散発的なものであり、投与に起因しなかったため、毒性とは判断されなかった。
c) 軽微であるため、毒性とは判断されなかった。
d) 薬理作用に関連しており、病理組織学的変化は認められていないため、毒性とは判断されなかった。
e) 軽度であり、病理検査においてホルモン攪乱を示す所見が認められなかったため、毒性とは判断されなかった。

5.6.2 局所刺激性試験

ウサギを用いた局所刺激性試験が実施された (表 17)。結膜充血が認められたが、その他の所見は認められなかった。本薬は局所刺激性を示さないと判断された。

表 17 局所刺激性試験成績の概略

試験系	投与経路	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄ウサギ (Dutch Belted)	点眼	0.5、2、5%の濃度 ^{a)} で約60μLを右眼に1時間間隔6回投与	≥2%：結膜充血 ^{b)} 、一過性の眼脂	4.2.3.6.1 (GLP非適用)

- a) 0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース、0.05%ポリソルベート 80、0.2%リン酸二ナトリウム、0.75%塩化ナトリウムを含む水溶液に本薬を懸濁 (pH 7.4)
b) 最終投与後 24 時間までに消失した

5.6.3 光毒性試験

マウス Balb/c 3T3 線維芽細胞株を用いた *in vitro* 光毒性試験が実施され (表 18)、結果は陰性であり本薬は光毒性を示さないと判断された。

表 18 光毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
<i>in vitro</i> 光毒性試験	マウス線維芽細胞 (Balb/c 3T3)	2~400 μg/mL で 1 時間処理した後、UVA (5 J/cm ²) を照射し、24 時間後に評価	陰性	4.2.3.7.7.2

5.6.4 毒性の発現機序に関する試験

ラットを用いた2週間反復投与毒性試験において認められた甲状腺濾胞細胞肥大・過形成の発現機序検討を目的としてラット FRTL-5 細胞を用いた *in vitro* 試験が実施され (表 19)、本薬によるラットの甲状腺機能への影響が示唆されたものの既知のラット特異的な作用であり (Am J Ther 2006; 13: 141-4)、ヒトの安全性に対するリスクではないと判断された。

表 19 毒性の発現機序に関する試験の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ラット 甲状腺 FRTL-5 細胞株	本薬を 1、3、10、30、100 $\mu\text{mol/L}$ ^{a)} の濃度で FRTL-5 細胞に曝露し、細胞生存率、ヨウ化ナトリウム共輸送体 (NIS) の遺伝子発現及び活性に対する影響等を検討した	30 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ で細胞毒性 100 $\mu\text{mol/L}$ で NIS 遺伝子発現及び活性高値	4.2.3.7.3.1 (GLP 非適用)

a) 溶媒として DMSO を用いた

5.6.5 不純物の安全性評価

in silico 解析により変異原性の懸念を示唆する警告構造が認められた合成中間体である塩化プロピオニル、及び原薬の不純物である 2-(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ)-2'-メチルビフェニル (tBuMePhos) について、細菌を用いた復帰突然変異試験を実施され (表 20)、いずれの試験においても陰性結果が得られたことから、これらの不純物は変異原性を示さないと判断された。

表 20 不純物の遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	S9 (処置)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
細菌を用いた 復帰突然変異 試験	ネズミチフス菌： TA97a、TA98、 TA100、TA102、 TA1535	-/+	塩化プロピオニル：0 ^{a)} 、15、50、150、500、1,500、 5,000 $\mu\text{g/plate}$	陰性	4.2.3.7.6.4 (GLP 非適用)
			tBuMePhos：0 ^{b)} 、7.9、25、79、250、790、 2,500 $\mu\text{g/plate}$	陰性	4.2.3.7.6.5 (GLP 非適用)

a) DMSO

b) *tert*-ブタノール

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、免疫系への影響 (「5.R.1 免疫系への影響について」の項を参照) 及び精巣への影響 (「5.R.2 精巣への影響について」の項を参照) を除き、本薬の毒性は適切に評価されていると判断した。なお、本薬の心血管系への影響については、3.R.2 及び 7.R.3 項、悪性腫瘍への影響については、7.R.3.4.4 でそれぞれ検討する。

5.R.1 免疫系への影響について

申請者は、ラット及びカニクイザルで認められた免疫系への影響について、以下のように説明している。

ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において認められた主な安全性リスクは本薬の免疫系への影響に関連した造血・リンパ系への影響及び消化管への影響 (消化管の炎症及び感染) であり、ラットでは皮膚感染症、カニクイザルでは消化管炎症及び感染症が認められた。本薬は PI3K δ 阻害薬であり、PI3K δ は免疫系における多くの機能調節に中心的な役割を果たすこと (Annu Rev Biochem 2001; 70: 535-602) から、本薬による免疫系器官・組織の病理組織学的変化、免疫機能の低下及び日和見感染症は、本薬の予期される免疫調節作用と一致するものであった。免疫系器官及び組織の病理組織学的変化は、他の PI3K δ 阻害薬でも認められている (U.S. Food and Drug Administration, Drug Approval Package; Zydelig

(idelalisib))。なお、カニクイザルを用いた 39 週間反復投与毒性試験において認められた消化管の日和見感染症による死亡について、細菌感染は対照群を含むすべての群で認められたため、本薬による免疫機能低下が感染及びその後の死亡の原因である可能性は低いと判断し、これらの死亡は本薬投与に直接起因しないことから、当該試験における無毒性量の判断には考慮しなかった。

本薬の臨床試験において感染症が報告されたものの概ね非重篤であり、臨床的には忍容可能であると判断した。

機構は以下のように考える。

本薬の反復投与毒性試験において認められた免疫系への影響は、本薬の PI3K δ 阻害作用を介する免疫調節作用に起因するものである旨の申請者の説明は妥当と考える。カニクイザルを用いた 39 週間反復投与毒性試験において最低用量から認められた日和見感染による死亡について、感染症は本薬の直接的な作用ではないものの、日和見感染による死亡は本薬投与群のみで認められていること、及び本薬の免疫調節作用に起因する二次的な影響により感染症が増悪した可能性があることを踏まえると、当該所見は本薬の毒性と判断することが適切と考える。感染症の発現リスクについては、本薬の臨床試験における感染症の有害事象の発現状況を踏まえ、7.R.3.4.1 項で引き続き検討する。

5.R.2 精巣への影響について

申請者は、ラットで認められた精巣及び雄受胎能への影響について、以下のように説明している。

ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験において精巣精上皮減少が、幼若ラットを用いた 10 週間反復投与毒性試験において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ものの、精子数低値は同施設における背景値の範囲内であり、幼若ラットを用いた 10 週間反復投与毒性試験において雄の受胎能に影響は認められなかった。また、カニクイザルを用いた 39 週間反復投与毒性試験において、雄の生殖器官への影響は認められなかった。ただし、当該試験に用いられた動物は投与開始時に 2 歳～3 歳 4 カ月齢であり、雄カニクイザルはおよそ 5.5 歳で性成熟に達すること (J Med Primatol 2023; 52: 64-78) を踏まえると、未成熟動物を使用したことで精巣毒性が認められなかった可能性がある。さらに、他の PI3K δ 阻害薬のラット並びに性成熟したイヌ及びカニクイザルを用いた毒性試験においても精巣毒性が認められている (Int J Toxicol 2021; 40: 344-54)。以上より、本薬が精巣毒性を誘発する可能性はある。しかしながら、非臨床試験において本薬を含む PI3K δ 阻害薬で確認された精巣への影響はいずれも軽度かつ可逆的であること、生殖能に対する影響は認められなかったこと、及び臨床試験 (2201 試験、2201E1 試験、LE4301 試験及び LE3301 試験) において精巣への影響に関連した有害事象²⁵⁾ は認められていないことから、臨床的に問題となる可能性は低いと考える。

機構は以下のように考える。

ラットで認められた精巣への影響について、雄受胎能への影響が認められていないこと、及び臨床試験において精巣への影響に関連した有害事象は認められていないことを踏まえると、本薬の臨床使用に際して妊孕性に関する問題が生じる可能性は低いと考える。ただし、他の PI3K δ 阻害薬の毒性試験においても精巣への影響が認められており、当該所見と PI3K δ 阻害作用との関連が示唆されること、及び当該所見に対する無毒性量での曝露量と臨床用量での曝露量との間に十分な安全域が確保されておらず、ヒト

²⁵⁾ MedDRA HLT で「精子形成および精液障害」及び「精巣および精巣上体障害 NEC」に該当する事象

への外挿性は否定できないことから、精巣への影響について添付文書において情報提供する必要があると考える。

5.R.3 妊婦への投与について

申請者は、本薬の妊婦への投与について、以下のように説明している。

本薬の胚・胎児発生に関する試験において、本薬投与に関連した催奇形性が認められていることを踏まえ（5.5 参照）、妊娠する可能性のある女性は本薬の投与中及び最終投与後 1 週間²⁶⁾ は適切な避妊法を用いる旨、並びに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旨を添付文書において注意喚起する。

機構は、申請者の説明のとおり、本薬は催奇形性を有し、臨床用量での曝露量において十分な安全域が確保されていないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与は禁忌とすること、並びに妊娠する可能性のある女性は本薬の投与中及び最終投与後 1 週間は適切な避妊法を用いることを添付文書において注意喚起することが適切と考える。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際して成績が提出された主な臨床試験では、表 21 に示す製剤が用いられた。CCDZ173X2201 試験第 III 相パートで用いられた 70 mg カプセルと申請製剤である 70 mg 錠との生物学的同等性が示されている（6.1.1 参照）。また、10 mg 錠及び 30 mg 錠は 70 mg 錠との溶出挙動の同等性が示されている。

表 21 主な臨床試験で使用された製剤

臨床試験	製剤
海外第 II/III 相試験 (CCDZ173X2201 試験: 第 III 相パート)	臨床試験用製剤 (70 mg カプセル)
海外第 II/III 相試験 (CCDZ173X2201E1 試験)	臨床試験用製剤 (70 mg カプセル及び 70 mg 錠)
国内第 III 相試験 (LE4301 試験)	申請製剤 (10 mg、30 mg 及び 70 mg 錠)
国際共同第 III 相試験 (LE3301 試験)	申請製剤 (10 mg 及び 30 mg 錠)
食事の影響に関する試験 (CCDZ173X2101 試験: 第 III 相パート)	臨床試験用製剤 (70 mg カプセル)

血漿中及び尿中のレニオリシブの濃度は、LC-MS/MS 法で測定され、定量下限はそれぞれ 3.00 及び 10.0 ng/mL であった。血漿、尿及び糞中の放射能濃度の測定には液体シンチレーションカウンター法が用いられた。全血中の pAkt 陽性 B 細胞の測定には、フローサイトメトリー法が用いられた。

6.1.1 生物学的同等性試験 (CTD 5.3.1.2-1: 試験番号 LE1101 <2021年8月~12月>)

外国人健康成人（目標症例数 20 例）を対象に、本薬の臨床試験用製剤（70 mg カプセル）と申請製剤（70 mg 錠）との生物学的同等性を検討するため、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量について、本薬 70 mg を空腹時に単回経口投与することとされ、各期の休薬期間は 7 日間以上と設定された。

治験薬が投与され、薬物動態評価が可能とされた 18 例が薬物動態解析対象集団とされた。

²⁶⁾ 半減期は 5.32~10.9 時間であり、半減期の 5 倍以上の期間であるため

本薬を単回経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 22 のとおりであった。70 mg カプセルに対する 70 mg 錠の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.08 [0.97, 1.12] 及び 1.04 [0.98, 1.10] であり、事前に設定された生物学的同等性の基準²⁷⁾ を満たした。

表 22 単回経口投与時の本薬の薬物動態パラメータ

製剤	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^{a)} (h)	AUC_{inf} (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
臨床試験用製剤 (70 mg カプセル)	18	2,873 (21.5)	0.75 [0.5, 2.0]	16,701 (36.0)	6.60 (26.6)
申請製剤 (70 mg 錠)	18	3,102 (21.8)	0.63 [0.5, 1.25]	17,327 (33.8)	6.67 (24.1)

幾何平均値 (幾何変動係数%)

a) 中央値 [最小値, 最大値]

6.1.2 相対的バイオアベイラビリティ試験 (CTD 5.3.1.2-2 : 試験番号LE1102 <2024年3月~5月>)

外国人健康成人 (目標症例数 18 例) を対象に、申請製剤である 70 mg 錠、10 mg 錠及び 30 mg 錠を投与したときの薬物動態を検討するため、無作為化非盲検 6 群 6 期クロスオーバー試験²⁸⁾ が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、70 mg 錠に関しては、本薬 70 mg (1 錠) を、10 mg 錠及び 30 mg 錠に関しては、本薬 30 mg (それぞれ 3 錠及び 1 錠) を空腹時に単回経口投与することとされた。各期の休薬期間は 7 日間以上と設定された。

治験薬が投与され、薬物動態評価が可能とされた 18 例が薬物動態解析対象集団²⁹⁾ とされた。

本薬を単回経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 23 のとおりであった。70 mg 錠に対する①10 mg 錠及び②30 mg 錠の用量で補正した C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、それぞれ①0.97 [0.86, 1.09] 及び 0.94 [0.85, 1.03]、並びに②0.97 [0.88, 1.07] 及び 0.94 [0.84, 1.04] であった。

表 23 単回経口投与時の本薬の薬物動態パラメータ

製剤	本薬投与量	例数	$C_{max}/$ 用量 (ng/mL/mg)	t_{max} ^{a)} (h)	$AUC_{last}/$ 用量 (ng・h/mL/mg)	$AUC_{inf}/$ 用量 (ng・h/mL/mg)	$t_{1/2}$ (h)
10 mg 錠	30 mg	18	42.2 (16.4)	0.50 [0.50, 1.5]	228 (30.0)	230 (30.1)	5.8 (27.6)
30 mg 錠	30 mg	18	42.0 (15.3)	0.63 [0.25, 1.3]	230 (27.6)	233 (27.5)	5.9 (27.7)
70 mg 錠	70 mg	17	43.7 (18.6)	0.50 [0.50, 2.0]	242 (26.6)	244 (26.7)	6.9 (38.3)

幾何平均 (幾何変動係数%)

a) 中央値 [最小値, 最大値]

6.1.3 ヒト生体試料を用いた試験

6.1.3.1 *in vitro* における膜透過性 (CTD 参考資料 4.2.2.2-5)

ヒト結腸がん由来 Caco-2 細胞を用いて、本薬の膜透過性が検討された。その結果、本薬 6 及び 600 μ mol/L の頂端膜 (Apical : A) 側から基底膜 (Basolateral : B) 側の見かけの透過係数 (P_{app} A→B) は、それぞれ 18.3×10^{-5} 及び 64.7×10^{-5} cm/min であった。また、高膜透過性化合物として選択されたプロプラノロールの P_{app} A→B は 75.6×10^{-5} cm/min であった。申請者は、本薬の P_{app} A→B が濃度依存的に増加したことから、本薬の輸送に排出トランスポーターが関与する旨を説明している。

²⁷⁾ 70 mg カプセルに対する 70 mg 錠の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比の 90%信頼区間が 0.80~1.25 の範囲内の場合、70 mg カプセルと 70 mg 錠は生物学的に同等とみなすとされた。

²⁸⁾ 40 mg 錠、50 mg 錠及び顆粒剤を投与したときの薬物動態についても評価された。

²⁹⁾ 1 例が治験薬の投与を完了せず、試験を中止した。

6.1.3.2 タンパク結合 (CTD 参考資料 4.2.2.2-4)

ヒト血漿に本薬の [¹⁴C] 標識体 (100~10,000 ng/mL) を添加したときのタンパク結合率は 94.3~94.7% であった。

6.1.3.3 血球移行性 (CTD 参考資料 4.2.2.2-4)

ヒトの血液を用いて本薬の [¹⁴C] 標識体 (10~10,000 ng/mL) の血球移行性が検討され、血液/血漿濃度比は 0.63~0.65 であり、濃度依存性は認められなかった。

6.1.3.4 *In vitro* における代謝物の検討 (CTD 4.2.2.4-1)

ヒト肝細胞に本薬の [¹⁴C] 標識体 (5 μmol/L) を添加したときの代謝物が検討された。主な代謝物は M7 (ヒドロキシル化体、総放射能に対する割合は 6.8%、以下同様)、M5/M27 (ジヒドロキシル化体、6.6%)、M16 (O-脱メチル化及びヒドロキシル化体、6.0%)、M6 (ヒドロキシル化体、5.5%)、M1 (O-脱メチル化体、4.3%)、M14 (O-脱メチル化及びヒドロキシル化体、3.5%)、M21 (ピロリジン環の水和による開環、3.5%)、M4 (ピロリジン環の水和による開環、3.3%)、M13 (脱水素化体、2.4%) 及び M18 (O-脱メチル化及びヒドロキシル化体、1.8%) であり、その他の各代謝物の割合は 1%未満であった。

ヒト肝ミクロソームに本薬の [¹⁴C] 標識体 (5 μmol/L) を添加したときの代謝物が検討された。主な代謝物は、M6 (総放射能に対する割合は 15.0%、以下同様)、M7 (11.9%)、M5/M27 (2.2%)、M10 (ヒドロキシル化体、1.1%) 及び M1 (1.0%) であり、その他の各代謝物の割合は 1%未満であった。

In vitro において、M18 がヒト特異的な代謝物として検出されたことから、本薬の代謝物には種差が存在する可能性が示された。申請者は、当該理由について、M18 は M1 及び M4 の二次代謝物であり、本薬から M4 への代謝及び M1 から M18 への代謝には、非臨床試験の動物種において発現量が低い代謝酵素が関与した可能性がある旨を説明している。

6.1.3.5 本薬の代謝に関与する代謝酵素の検討 (CTD 参考資料 4.2.2.7-1)

ヒト遺伝子組換え CYP 分子種 (CYP1A1、1A2、1B1、2A6、3A4、3A5、4A11、2B6、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、2E1、4F2、4F3B、4F12 及び 2J2) に、本薬の [¹⁴C] 標識体 (10 μmol/L) を添加したとき、CYP1A1 (M1、M6、M7、M10、M37、M38、M39、M40、M41 及び P17³⁰⁾ を生成)、3A4 (M6、M7、M10 及び M39 を生成)、3A5 (M6 及び M7 を生成) 及び 2D6 (M1 及び M6 を生成) による本薬の代謝が認められた。

ヒト遺伝子組み換え FMO 分子種 (FMO1、3 及び 5) に、本薬の [¹⁴C] 標識体 (10 及び 50 μmol/L) を添加したとき、本薬の代謝は認められなかった。

申請者は、CYP1A1 は肝臓以外 (消化管、肺等) での代謝に関与していること (Pharmaceutics 2020; 12:1201)、また、肝臓における酸化代謝に対する寄与率³¹⁾ は、CYP3A4、3A5、1A2 及び 2D6 でそれ

³⁰⁾ M37: 脱水素化体、M38: 脱水素化体、M39: 酸化体、M40: 酸化体、M41: 脱水素化及び酸化体、P17: 構造不明

³¹⁾ 本薬の [¹⁴C] 標識体 (10~600 μmol/L) をヒト CYP3A4 とインキュベーションし、 K_m : 24.66 μmol/L 及び V_{max} : 46.806 pmol/min/nmol CYP が算出された。CYP1A2、2D6 及び 3A5 については、本薬 10 及び 50 μmol/L でのシミュレーションにより推定された。各パラメータ、試験系での非結合型画分及び肝ミクロソームにおける CYP 分子種の発現量 (Br. J. Clinical Pharmacology 2004; 57:687-8) を用いて、 $CL_{int,u}$ を算出し (CYP1A2: 0.5 μL/min/mg、CYP2D6: 0.2 μL/min/mg、CYP3A4: 61.2 μL/min/mg 及び CYP3A5: 2.2 μL/min/mg)、各代謝酵素の寄与率が算出された。

それぞれ 95.4%、3.5%、0.7%及び 0.4%と推定されたことから、肝臓における本薬の酸化的代謝には主に CYP3A4 が関与すると説明している。

6.1.3.6 本薬のヒト薬物代謝酵素の阻害作用 (CTD 参考資料 4.2.2.6-8 及び 15)

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種³²⁾ (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5) に対する本薬 (0.39~100 µmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、レニオリシブは CYP2C8 (IC₅₀ 値: 95 µmol/L)、2C9 (IC₅₀ 値: 69 µmol/L)、2C19 (IC₅₀ 値: 42 µmol/L) 及び 2D6 (IC₅₀ 値: 51 µmol/L) に対して阻害作用を示した。申請者は、ICH M12 ガイドラインを踏まえた検討の結果から、臨床使用時に本薬による CYP2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の阻害を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えたと説明している。

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種³³⁾ (CYP1A2、2C9、2D6 及び 3A4/5) に対するレニオリシブ (CYP1A2: 9.4~300 µmol/L、他の CYP 分子種: 3~100 µmol/L) の時間依存的な阻害作用が検討された。その結果、レニオリシブは CYP1A2 (K_i: 395 µmol/L、k_{inact}: 0.017 min⁻¹) に対して時間依存的な阻害作用を示した。

ヒト肝ミクロソームを用いて、UGT1A1³⁴⁾ に対する本薬 (0.19~200 µmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は UGT1A1 を阻害し、IC₅₀ 値は 8.49 µmol/L であった。

ヒト肝サイトゾルを用いて、SULT1E1³⁵⁾ に対する本薬 (0.19~200 µmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は検討した濃度範囲において SULT1E1 に対する明確な阻害作用を示さなかった。

なお、CYP1A2 の基質に対する本薬の影響については 6.2.9 で、UGT1A1 及び SULT1E1 の基質 (EE) に対する影響については 6.2.10 で検討する。

6.1.3.7 本薬のヒト薬物代謝酵素の誘導作用 (CTD 参考資料 4.2.2.6-10)

ヒト肝細胞を用いて、CYP 分子種³⁶⁾ (CYP1A2、2B6、2C9 及び 3A4) の mRNA 発現及び酵素活性に対する本薬³⁷⁾ (1~75 µmol/L) の誘導作用が検討された。その結果、CYP1A2、2B6、2C9 及び 3A4 の mRNA 発現量は概ね濃度依存的に増加し、最大誘導倍率はそれぞれ 1.8~6.4、3.1~9.4、1.5~5.1 及び 10~111.5 倍 (陽性対照の 6~12、24~112、36~125 及び 58~100%) であった。

なお、CYP1A2 及び 3A4 の基質に対する本薬の影響については 6.2.9 で、CYP2B6 及び 2C9 の基質に対する本薬の影響については 6.R.4 で検討する。

6.1.3.8 トランスポーターを介した輸送に関する検討 (CTD 参考資料 4.2.2.6-5、6、9 及び 14)

Caco-2 細胞を用いて、P-gp、BCRP 及び MRP2 を介した本薬 (0.5 µmol/L) の輸送が検討された結果、本薬は P-gp の基質と考えられた。

³²⁾ 以下が基質とされた。CYP1A2: フェナセチン、CYP2A6: クマリン、CYP2B6: プロピオン、CYP2C8: パクリタキセル、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2C19: S-メフェニトイン、CYP2D6: プフラロール、CYP2E1: クロルゾキサゾン、CYP3A4/5: ミダゾラム及びテストステロン

³³⁾ 以下が基質とされた。CYP1A2: フェナセチン、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2D6: プフラロール、CYP3A4/5: ミダゾラム

³⁴⁾ エチルエストロジオールが基質とされた。

³⁵⁾ エチルエストロジオールが基質とされた。

³⁶⁾ 以下が基質とされた。CYP1A2: アセトアミノフェン、CYP2B6: ヒドロキシプロピオン、CYP2C9: 4'-ヒドロキシジクロフェナク、CYP3A: 1'-ヒドロキシミダゾラム

³⁷⁾ 4 サンプル (Liver 1~4)、Liver 1 は 1~50 µmol/L で検討された。

ヒト P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞及びヒト BCRP を発現させた MDCKII 細胞を用いて、P-gp 及び BCRP を介した本薬 (P-gp : 2.2 $\mu\text{mol/L}$ 、BCRP : 2.6 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された結果、本薬は P-gp 及び BCRP の基質と考えられた。

ヒト肝細胞を用いて、本薬の [^{14}C] 標識体 (0.3 $\mu\text{mol/L}$) の MRP を介した肝細胞内から側底膜側及び胆管側への輸送が検討された。その結果、本薬の側底膜側への輸送に MRP 阻害剤 (MK571³⁸⁾、25 及び 50 $\mu\text{mol/L}$) による明確な影響は認められなかった。一方、MRP 阻害剤により本薬の胆管膜側への輸送が低下した。

ヒト肝細胞を用いて、OAT、OCT、OATP を介した本薬 (1 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討され、本薬は OAT の基質と考えられた。申請者は、尿中の未変化体割合の結果 (6.2.1 参照) から本薬の排泄に対する腎排泄の寄与は 25%を下回ると考えることから、臨床使用時に OAT を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと説明している。

なお、P-gp 阻害作用を有する薬剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響については 6.2.8 で検討する。

6.1.3.9 トランスポーター阻害作用の検討 (CTD 参考資料 4.2.2.6-1~4、12 及び 13)

ヒト P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞及びヒト BCRP を発現させた MDCKII 細胞を用いて、本薬 (0.2 ~ 200 $\mu\text{mol/L}$) が標準物質³⁹⁾の輸送に与える影響が検討された。本薬は検討した濃度範囲において P-gp を介した輸送を阻害しなかった。一方、BCRP を介した輸送に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は 18.9 $\mu\text{mol/L}$ であった。

OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1 又は MATE2K を発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬 (MATE1 及び MATE2K : 0.1~400 $\mu\text{mol/L}$ 、その他 : 0.2~200 $\mu\text{mol/L}$) が標準物質⁴⁰⁾の輸送に与える影響が検討された。本薬は OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2K を介した輸送に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 73.8、15.2、3.0、13.4、39.9、3.4、6.7 及び 0.85 $\mu\text{mol/L}$ であった。

BSEP を発現させたベシクルを用いて、本薬 (0.1~400 $\mu\text{mol/L}$) が標準物質⁴¹⁾の輸送に与える影響が検討された。本薬は BSEP を介した輸送に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は 38.0 $\mu\text{mol/L}$ であった。申請者は、本薬による BSEP の阻害作用について、臨床用量での K_i 値が $I_{\text{max,ss,u}}$ の 80 倍以上であったことから、臨床使用時に本薬による薬物相互作用が問題となる可能性は低いと説明している。

なお、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2 及び MATE の基質に対する本薬の影響については 6.2.9 で検討する。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 海外第 1 相単回及び反復投与試験並びに食事の影響に関する試験 (CTD 5.3.3.1-1 : 試験番号 CCDZ173X2101 <2012 年 9 月~2016 年 4 月>)

外国人及び日本人健康成人⁴²⁾ (目標参加者数 68 例 <パート 1 : 各用量 8 例 <プラセボ群 2 又は 4 例、本薬群 4 又は 6 例> 又は 12 例 <プラセボ群 4 又は 6 例、本薬群 6 又は 8 例>、パート 2 : 12 例、パート

³⁸⁾ MRP3 及び MRP4 の他、P-gp、BCRP 及び MRP2 も部分的に阻害する。

³⁹⁾ 以下が基質とされた。P-gp : [^3H]ジゴキシン、BCRP : [^{14}C] 2-アミノ-1-メチル-6-フェニルイミダゾ [4,5-b] ピリジン

⁴⁰⁾ 以下が基質として評価された。OAT1 : [^3H]パラアミノ馬尿酸、OAT3 : [^3H]エストロン-3-硫酸、OATP1B1 及び 1B3 : [^3H]エストラジオール-17 β -D-グルクロニド、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K : [^3H]N-メチル-4-フェニルピリジニウム

⁴¹⁾ [^3H]タウロコール酸が BSEP の基質として評価された。

⁴²⁾ パート 1 の 140 mg 群コホートは、日本人が対象とされた。

3 : 各用量 8 例 (プラセボ群 2 例、本薬群 6 例)、16 例 (プラセボ群 8 例、本薬群 8 例) 又は 20 例 (プラセボ群 10 例、本薬群 10 例)⁴³⁾ を対象に、本薬を単回経口投与又は反復経口投与したときの安全性及び薬物動態 (パート 1 及び 3)、並びに単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響及び安全性 (パート 2) を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検 (パート 1 及び 3) 及び無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー (パート 2) 試験が海外 3 施設で実施された。

<パート 1 : 単回経口投与>

用法・用量は、プラセボ、本薬 10、20、40、80、110、140、200、300 又は 400 mg を空腹時に単回経口投与することとされた。

治験薬が投与された 108 例全例が安全性解析対象集団とされ、本薬が投与された 64 例全例が薬物動態解析対象集団⁴⁴⁾ とされた。

薬物動態について、本薬を単回経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 24 のとおりであり、検討された用量範囲において、本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は概ね用量に比例して増加した。

表 24 外国人及び日本人健康成人に本薬を空腹時に単回経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ

本薬投与量	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^{a)} (h)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ ^{a)} (h)
10 mg	8	420±113	1.0 [0.50, 2.5]	2,550±926	6.1 [2.7, 7.3]
20 mg	8	803±150	1.0 [1.0, 2.0]	5,420±1,740	6.4 [4.0, 9.9]
40 mg	6	1,540±548	0.88 [0.50, 1.5]	9,100±3,240	6.0 [5.0, 9.0]
80 mg	6	3,610±1,270	1.3 [0.50, 2.5]	25,400±9,030	7.5 [6.4, 23]
110 mg	6	4,200±1,340	1.3 [0.50, 6.0]	29,400±9,700	9.0 [4.8, 14]
140 mg	6	6,170±1,660	1.0 [0.52, 3.0]	28,900±6,160	4.9 [3.9, 22]
200 mg	12	7,270±1,630	1.3 [0.50, 2.2]	47,900±15,400	7.7 [4.9, 17]
300 mg	6	9,900±1,620	1.5 [1.5, 2.1]	71,700±14,700	8.4 [6.4, 13]
400 mg	6	14,300±3,670	2.0 [1.5, 3.0]	113,000±23,700	10.9 [7.6, 13]

平均値±標準偏差

a) 中央値 [最小値, 最大値]

また、本薬 400 mg 投与群の血漿、尿及び糞便中の本薬の代謝物を評価した⁴⁵⁾。

本薬投与後の血漿中の本薬関連物質の AUC_{0-24h} (未変化体及び測定した化合物の合算値) に対する未変化体 AUC_{0-24h} の割合は 96.6%であった。また、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。なお、尿中及び糞中からの回収率 (投与量に対する検出された本薬関連物質の割合) は 65.5%であった。

安全性について、有害事象はプラセボ群で 20.5% (9/44 例)、本薬 20 mg 群で 12.5% (1/8 例)、80 mg 群で 16.7% (1/6 例)、110 mg 群で 16.7% (1/6 例)、200 mg 群で 16.7% (2/12 例)、300 mg 群で 50.0% (3/6 例)、400 mg 群で 50.0% (3/6 例) に認められ、10、40 及び 140 mg 群では認められなかった。副作用はプラセボ群で 4.5% (2/44 例)、本薬 20 mg 群で 12.5% (1/8 例)、110 mg 群で 16.6% (1/6 例)、300 mg 群で 33.3% (2/6 例)、400 mg 群で 50.0% (3/6 例) に認められた。いずれの投与群においても、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

⁴³⁾ 70 mg 群は 3 コホート実施された。

⁴⁴⁾ 24 例が治験薬の投与を完了せず (プラセボ投与、10 mg 投与及び 20 mg 投与でそれぞれ 8 例)、試験を中止した。

⁴⁵⁾ 本薬が投与された 6 例のうち 5 例について、LC-MS 及び ¹⁹F-NMR を用いて評価された。

<パート2：食事の影響>

用法・用量は、本薬 70 mg を空腹時又は高脂肪食⁴⁶⁾の摂取後に単回経口投与することとされ、各期の休薬期間は 14 日間と設定された。

本薬が投与された 12 例全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

本薬を空腹時又は食後に単回経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 25 のとおりであった。食後投与期の空腹時投与期に対する幾何平均値比 [90%信頼区間] は、 C_{max} 及び AUC_{0-inf} でそれぞれ 0.59 [0.53, 0.66] 及び 1.00 [0.93, 1.07] であり、食事は本薬の薬物動態に影響を及ぼすことが示唆された。

申請者は、本薬を高脂肪食後に投与したときに空腹時投与と比較して本薬の C_{max} が低くなる傾向が認められているものの、以下の点を踏まえると、本薬の C_{max} の低下が臨床的に問題となる可能性は低く、本薬の服用に際して食事に関する規定を設定する必要はないと考えたと説明している。

- 本薬が薬理作用を発揮するためには本薬の持続的な曝露が重要であり、本薬の有効性に対する C_{max} の影響は大きくないと考えること。
- APDS 患者を対象とした臨床試験において、食事に関する投与タイミングを規定せず本薬を投与し、有効性及び安全性が示されたこと (7.1、7.2 及び 7.3 参照)。

表 25 外国人健康成人参加者に本薬を空腹時又は食後に単回経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ

投与条件	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^{a)} (h)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ ^{a)} (h)
空腹時	12	3,230±584	0.64 [0.50, 2.0]	20,700±7,960	6.3 [3.3, 13]
食後	12	1,920±397	3.5 [2.5, 6.0]	20,200±6,580	6.5 [3.6, 11]

平均値±標準偏差

a) 中央値 [最小値, 最大値]

安全性について、有害事象は食後投与期で 8.3% (1/12 例)、空腹時投与期で 8.3% (1/12 例) に認められ、副作用は空腹時投与期で 8.3% (1/12 例) に認められた。いずれの投与群においても、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

<パート3：反復経口投与>

用法・用量は、プラセボ、本薬 20、40、70 又は 140 mg を空腹時に 1 日 2 回 15 日間反復経口投与することとされた。

治験薬が投与された 68 例全例が安全性解析対象集団とされ、本薬が投与された 42 例全例が薬物動態解析対象集団⁴⁷⁾とされた。

薬物動態について、本薬を空腹時に反復経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 26 のとおりであった。反復投与 15 日目の C_{max} 及び AUC_{tau} は、検討された用量の範囲 (20~140 mg) において概ね用量依存的に増加した。また、反復投与による明確な蓄積性は認められなかった。

⁴⁶⁾ 総カロリー約 800~1,000 kcal のうち脂質約 50%

⁴⁷⁾ 11 例が治験薬の投与を完了せず (プラセボ投与、70 mg 投与及び 140 mg 投与でそれぞれ 4 例、6 例及び 1 例)、試験を中止した。

表 26 外国人健康成人に本薬を空腹時に反復経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ

本薬投与量	測定時点	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	AUC _{0-tau} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
20 mg	1 日目	6	828±191	1.1 [0.75, 2.0]	5,210±995 ^{b)}	4,520±770	—
	15 日目	6	1,060±261	1.0 [0.58, 2.5]	—	6,080±1,610	11±4.6
40 mg	1 日目	6	1,940±411	0.88 [0.50, 1.5]	10,200±1,660	9,110±1,300	—
	15 日目	6	2,750±676	1.0 [0.60, 1.0]	—	13,000±3,930	11±5.4
70 mg	1 日目	22	3,090±683	1.0 [0.50, 4.0]	15,700±4,550 ^{c)}	14,400±3,660	—
	15 日目	16	3,790±1,010	1.0 [0.50, 2.0]	—	20,400±7,540	10±5.2
140 mg	1 日目	8	5,650±590	0.88 [0.50, 2.5]	30,600±7,480 ^{d)}	28,300±6,720	—
	15 日目	7	7,790±1,680	0.75 [0.50, 2.6]	—	43,300±11,000	11±3.2

平均値±標準偏差、—：算出せず

a) 中央値 [最小値, 最大値]、b) 5 例、c) 19 例、d) 7 例

安全性について、有害事象はプラセボ群で 50.0% (13/26 例)、本薬 20 mg 群で 50.0% (3/6 例)、40 mg 群で 66.7% (4/6 例)、70 mg 群で 40.9% (9/22 例)、140 mg 群で 50.0% (4/8 例) に認められ、副作用はプラセボ群で 3.8% (1/26 例)、70 mg 群で 18.2% (4/22 例)、140 mg 群で 50.0% (4/8 例) に認められた。投与中止に至った有害事象はプラセボ群で 3.8% (1/26 例：血尿)、本薬 70 mg 群で 4.5% (1/22 例：上室性頻脈)、140 mg 群で 12.5% (1/8 例：斑状丘疹状皮疹) に認められた。これらのうち、本薬 70 mg 群の上室性頻脈 1 例と 140 mg 群の斑状丘疹状皮疹は副作用とされ、本薬 70 mg 群の上室性頻脈は重篤な有害事象とされたが、転帰はいずれも回復であった。いずれの投与群においても、死亡は認められなかった。

6.2.2 ¹⁴C 標識体をヒトに投与した海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-2：試験番号 LE2101 <2021 年 10 月～11 月>)

外国人健康成人男性 (目標参加者数 6 例) を対象に、本薬の [¹⁴C] 標識体を単回経口投与したときの薬物動態等を検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬の [¹⁴C] 標識体 70 mg を空腹時に単回経口投与することとされた。

本薬が投与された 6 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 27 のとおりであった。経口投与 24 時間後までの血漿中総放射能に対する未変化体の AUC_{0-inf} の割合は 68% であった。

表 27 外国人健康成人に本薬の [¹⁴C] 標識体を絶食時に単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

本薬投与量	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	V _Z /F (L)
70 mg	6	3,319±1,141	0.5 [0.3, 0.8]	16,813±5,465	6.6±1.9	42.7±16.6

平均値±標準偏差

a) 中央値 [最小値, 最大値]

本薬の [¹⁴C] 標識体の投与 168 時間後までの尿及び糞中放射能排泄率は、投与放射能に対してそれぞれ 25.5% 及び 67.0% であった。

6.2.3 海外第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1：試験番号 CCDZ173X2201 Part 1 <2015 年 8 月～2016 年 10 月>)

12 歳以上の外国人 APDS 患者に本薬を反復経口投与したときの薬物動態が検討された (試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.1 参照)。

用法・用量は、本薬 10 mg を 1 日 2 回反復経口投与することとされ、投与 4 週時に 30 mg を 1 日 2 回、8 週時に 70 mg を 1 日 2 回に増量することとされた。

本薬が投与された 6 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、試験期間中における本薬の血漿中薬物動態パラメータは、表 28 のとおりであった。申請者は、 t_{max} に変動が認められた理由について、本試験では食事摂取の有無に関わらず本薬が服用されたためと考えると説明している。

表 28 外国人 APDS 患者に本薬を反復経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ

本薬 投与量	測定時点	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^{a)} (h)	AUC _{last} (ng・h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
10 mg	1 日目	6	393±137	2.0 [0.92, 4.8]	1,760±441	—
	8 日目	5	—	—	—	126±83.2
	15 日目	6	—	—	—	124±57.0
30 mg	29 日目	6	1,060±222	3.1 [0.25, 4.9]	4,760±816	—
	36 日目	5	—	—	—	376±196
	43 日目	6	—	—	—	380±219
70 mg	57 日目	6	2,540±747	1.9 [1.0, 5.0]	10,800±3,310	—
	64 日目	6	—	—	—	935±385
	71 日目	6	—	—	—	1,000±443
	84 日目	5	—	—	—	959±498

平均値±標準偏差、—：該当せず

a) 中央値 [最小値, 最大値]

6.2.4 海外第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 試験番号 CCDZ173X2201 Part 2 <2017 年 12 月～2021 年 8 月>)

12 歳以上の外国人 APDS 患者に本薬を反復経口投与したときの薬物動態が検討された (試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.1 参照)。

用法・用量は、本薬 70 mg を 1 日 2 回 12 週間反復経口投与することとされた。

本薬が投与された 21 例のうち、画像検査に関する同意が取得されなかった 1 例及びベースラインで測定可能な病変が認められなかった 1 例を除く 19 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、試験期間中における本薬の血漿中薬物動態パラメータは、表 29 のとおりであった。

表 29 外国人 APDS 患者に本薬を反復経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ

本薬投与量	測定時点	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{last} (ng・h/mL)	C _{trough} (ng/mL)
全体集団	1日目	19	2,150±576	2.9 [0.9, 7.8]	10,400±2,800	—
	29日目	18	—	—	—	1,120±697
	57日目	19	—	—	—	1,040±678
	85日目	17	—	—	—	930±469
APDS1患者集団	1日目	15	2,120±580	2.9 [0.9, 3.0]	10,600±2,710	—
	29日目	15	—	—	—	1,200±733
	57日目	15	—	—	—	1,120±731
	85日目	14	—	—	—	982±499
APDS2患者集団	1日目	4	2,240±636	3.0 [1.0, 7.8]	9,650±3,410	—
	29日目	3	—	—	—	753±355
	57日目	4	—	—	—	712±289
	85日目	3	—	—	—	686±192
18歳未満の患者集団	1日目	7	2,130±584	3.0 [1.0, 5.1]	10,300±3,020	—
	29日目	7	—	—	—	1,160±775
	57日目	7	—	—	—	1,320±905
	85日目	7	—	—	—	1,050±583
18歳以上の患者集団	1日目	12	2,160±597	1.2 [0.9, 7.8]	10,500±2,790	—
	29日目	11	—	—	—	1,100±681
	57日目	12	—	—	—	868±471
	85日目	10	—	—	—	844±381

平均値±標準偏差、—：該当せず

a) 中央値 [最小値, 最大値]

6.2.5 海外第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 試験番号 CCDZ173X2201E1 <2016 年 9 月～実施中 (データカットオフ: 2023 年 3 月) >)

海外第 II/III 相試験 (CCDZ173X2201 試験) で 12 週の来院を完了した APDS 患者、又は過去に本薬以外の PI3Kδ 阻害薬の投与を受けた外国人 APDS 患者に本薬を反復経口投与したときの薬物動態が検討された (試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.2 参照)。

用法・用量は、本薬 70 mg を 1 日 2 回反復経口投与することとされた。

本薬が投与された 37 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、試験期間中における本薬の血漿中トラフ濃度推移は、表 30 のとおりであった。

表 30 外国人 APDS 患者における本薬の血漿中トラフ濃度 (ng/mL)

1日目	14日目	42日目	84日目	168日目	252日目	364日目	546日目	728日目	910日目	1092日目
466±925 (15)	1,040±400 (9)	1,100±483 (18)	1,030±374 (29)	1,030±538 (29)	1,080±638 (29)	1,200, 1,360 ^{a)}	1,080, 1,480 ^{a)}	1,040±338 (3)	1,020±60.5 (4)	878, 1,350 ^{a)}

平均値±標準偏差 (例数)

a) 個別値

<臨床試験用製剤 (70 mg カプセル剤及び 70 mg 錠剤) を投与したときの薬物動態について>

製剤 (カプセル剤及び錠剤) を切り替えた患者の各製剤投与後の定常状態における本薬の血漿中薬物動態パラメータは、表 31 のとおりであった⁴⁸⁾。

表 31 外国人 APDS 患者に本薬を 1 日 2 回反復経口投与したときの製剤ごとの定常状態の血漿中薬物動態パラメータ

製剤	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-12h} (ng・h/mL)
70 mg カプセル	18	3,492±1,164	1.9 [0.0, 4.0]	23,220±7,756
70 mg 錠	18	4,156±1,538	1.0 [0.5, 4.0]	23,873±7,754

平均値±標準偏差

a) 中央値 [最小値, 最大値]

⁴⁸⁾ 投与開始 14 日目から 1,092 日目の間に 70 mg カプセルから臨床試験用製剤の 70 mg 錠へ切り替えられ、切替え前後の薬物動態及び切替え後の安全性が評価された。

<胃内 pH を上昇させる薬剤との併用について>

PPI 併用患者 11 例の非併用患者 19 例に対する本薬（カプセル剤投与時）の定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-8h} ⁴⁹⁾ の幾何最小二乗平均値の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.02 [0.81, 1.29] 及び 0.98 [0.77, 1.25] であった。申請者は、PPI 併用例と非併用例で本薬の曝露量に明確な差異は認められなかったことに加え、以下の点を踏まえると、本薬と胃内 pH を上昇させる薬剤との薬物相互作用が臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

- CCDZ173X2201 試験第 III 相パートにおいて、胃内 pH を上昇させる薬剤と本薬との併用例は 2 例⁵⁰⁾ 認められ、当該各患者における \log_{10} 変換した 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はそれぞれ -0.51 及び -0.18、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はそれぞれ 27.8% 及び 29.3% であった。LE3301 試験において、胃内 pH を上昇させる薬剤と本薬との併用例は 1 例⁵¹⁾ 認められ、当該患者における \log_{10} 変換した 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は -0.32、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は 26.7% であった。CCDZ173X2201 試験第 III 相パート及び LE3301 試験の全体集団の成績 (7.1 及び 7.4 参照) と比較して、本薬の有効性が明確に減弱する傾向は認められていないと考えられること。
- CCDZ173X2201 試験第 II 相パート及び第 III 相パート、CCDZ173X2201E 試験、LE3301 試験並びに LE4301 試験において、胃内 pH を上昇させる薬剤と本薬との併用例は計 18 例⁵²⁾ 認められた。重篤な副作用は認められず、有害事象、副作用及び重篤な有害事象の発現割合はそれぞれ 94.4% (17/18 例)、16.7% (3/18 例) 及び 27.8% (5/18 例) であったことから、全本薬投与例における発現割合 (7.R.3 参照) と比較して明確な差異は認められていないこと。
- 2025 年 11 月 30 日までの海外での製造販売後の安全性情報について、胃内 pH を上昇させる薬剤との併用に関する安全性上の問題は報告されていないこと。

6.2.6 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : 試験番号 LE4301 <2023 年 8 月～実施中 (データカットオフ : 2024 年 4 月) >)

12 歳以上の日本人 APDS 患者に本薬を反復経口投与したときの薬物動態が検討された (試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.3 参照)。

本試験の用法・用量は、体重に基づいて本薬 40～70 mg⁵³⁾ を 1 日 2 回反復経口投与することとされ、12 週以降は体重の変化に応じて本薬の用量を変更可能とされた。

本薬が投与された 3 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、試験期間中における本薬の血漿中薬物動態パラメータは、表 32 のとおりであった。

⁴⁹⁾ 10 例のデータ

⁵⁰⁾ オメプラゾール (2 例) 及び炭酸カルシウム (1 例) (重複あり) が併用投与された。

⁵¹⁾ オメプラゾール (1 例) が併用投与された。

⁵²⁾ オメプラゾール (11 例)、ランソプラゾール (4 例)、パントプラゾール (4 例)、ファモチジン (4 例)、エソメプラゾール (2 例)、炭酸カルシウム (2 例)、ポノプラザンフマル酸塩 (1 例)、炭酸水素ナトリウム (1 例) 及びアルギン酸ナトリウム (1 例) (重複あり) が併用投与された。

⁵³⁾ 体重 45 kg 以上 : 70 mg、体重 38 kg 以上 45 kg 未満 : 50 mg、体重 35 kg 以上 38 kg 未満 : 40 mg

表 32 日本人 APDS 患者に本薬を反復経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ

本薬投与量	測定時点	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	C _{trough} (ng/mL)
50 mg	1 日目	1	2,295	2.9	10,210	—
	29 日目	1	—	—	—	507
	57 日目	1	—	—	—	314
	85 日目	1	—	—	—	320
70 mg	1 日目	2	1,802、3,225	0.98、1.0	19,956、22,321	—
	29 日目	2	—	—	—	508、995
	57 日目	2	—	—	—	640、1,010
	85 日目	2	—	—	—	787、1,038

個別値、—：該当せず

6.2.7 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2-3：試験番号 LE3301 <2023 年 2 月～実施中 (データカットオフ：2024 年 6 月)>)

外国人及び日本人の 4 歳以上 11 歳以下の APDS 患者に本薬を反復経口投与したときの薬物動態が検討された (試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.4 参照)。

本試験の用法・用量は、体重に基づいて本薬 20～70 mg⁵⁴⁾ を 1 日 2 回反復経口投与することとされ、12 週以降は体重の変化に応じて本薬の用量を変更可能とされた。

本薬が投与された 24 例のうち、薬物動態評価が可能とされた 14 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を反復経口投与したときの定常状態における本薬の血漿中薬物動態パラメータは、表 33 のとおり推定された⁵⁵⁾。

表 33 外国人及び日本人小児 APDS 患者に本薬を反復経口投与したときの全体集団における薬物動態パラメータ

本薬投与量	例数	C _{max,ss} (ng/mL)	AUC _{0-8h} (ng・h/mL)
20 mg	3	2,139±118	7,981±536
30 mg	8	2,156±708	8,743±2,242
40 mg	4	3,020±831	11,877±2,919
50 mg	3	2,819±369	11,012±1,294
70 mg	1	1,964 ^{a)}	9,138 ^{a)}

平均値±標準偏差、a) 個別値

6.2.8 海外第 I 相試験 (イトラコナゾール及びキニジンの薬物相互作用試験) (CTD 5.3.3.4-1：試験番号 CCDZ173X2102 <2015 年 7 月～9 月>)

外国人健康成人男性 (目標参加者数 15 例) を対象に、イトラコナゾール (CYP3A4 及び P-gp 阻害作用を有する薬剤) 及びキニジン (P-gp 阻害作用を有する薬剤) が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

本薬の血漿中薬物動態パラメータについて、イトラコナゾール又はキニジン併用時の非併用時に対する幾何平均値比は、表 34 のとおりであった。

なお、CYP3A4 の阻害又は誘導作用を有する薬剤との併用投与については、6.R.3 で検討する。

⁵⁴⁾ 体重 45 kg 以上：70 mg、体重 38 kg 以上 45 kg 未満：50 mg、体重 27 kg 以上 38 kg 未満：40 mg、体重 19 kg 以上 27 kg 未満：30 mg、体重 13 kg 以上 19 kg 未満：20 mg

⁵⁵⁾ 母集団薬物動態モデルから推定された血中濃度推移を用いたノンコンパートメント解析により算出された。

表 34 イトラコナゾール又はキニジン併用時の非併用時に対する
本薬の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値比

本薬の 用法・用量	併用薬	例数	C _{max}	AUC _{0-inf}
10 mg 単回 ^{a)}	イトラコナゾール ^{b)}	20	1.25 [1.15, 1.36]	2.12 [1.97, 2.28]
	キニジン ^{c)}	18	0.92 [0.84, 1.00]	1.02 [0.95, 1.10]

幾何平均値比 [90%信頼区間]

- a) 第1期では、1日目に本薬 10 mg を空腹時に単回経口投与した後、7日間以上の休薬期間が設けられた。
b) 第2期では、1～9日目にイトラコナゾール 200 mg を1日1回反復経口投与するとともに、5日目のイトラコナゾール投与3時間後に本薬 10 mg を単回経口投与することとされた。第2期の1日目と投与期3の1日目の間には28日間以上の期間が設けられた。
c) 第3期では、1日目にキニジン 300 mg を4時間間隔で2回経口投与するとともに、1回目のキニジン投与1時間後に本薬 10 mg を単回経口投与することとされた。

6.2.9 海外第I相試験（カフェイン、ミダゾラム、ロスバスタチン、フロセミド及びメトホルミンの薬物相互作用試験）（CTD 5.3.3.4-3：試験番号 LE5101 <2024年1月～4月>）

外国人健康成人（目標参加者数 16 例）を対象に、本薬がカフェイン（CYP1A2 の基質）、ミダゾラム（CYP3A4 の基質）、ロスバスタチン（BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質）、フロセミド（OAT1 及び OAT3 の基質）及びメトホルミン（MATE、OCT1 及び OCT2 の基質）の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

カフェイン、ミダゾラム及びα-ヒドロキシミダゾラム、ロスバスタチン、フロセミド、並びに、メトホルミンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} について、本薬併用時の非併用時に対する幾何最小二乗平均値の比は、表 35 のとおりであった。

表 35 本薬併用時のカフェイン、ミダゾラム、ロスバスタチン、フロセミド及びメトホルミンの
血漿中薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比

本薬 (経口投与)	併用薬	測定対象	例数	C _{max}	AUC _{0-inf}
70 mg 1日2回	カフェイン ^{a)}	カフェイン	19	1.01 [0.97, 1.06]	1.24 [1.18, 1.29]
		ミダゾラム	19	0.94 [0.86, 1.02]	0.99 [0.92, 1.06]
	ミダゾラム ^{a)}	α-ヒドロキシ ミダゾラム	19	1.09 [0.99, 1.20]	1.14 [1.07, 1.22]
		ロスバスタチン ^{a)}	ロスバスタチン	20	1.82 [1.65, 2.00]
	フロセミド ^{a)}	フロセミド	20	1.68 [1.41, 2.01]	1.45 [1.33, 1.57]
	メトホルミン ^{a)}	メトホルミン	20	0.96 [0.86, 1.07]	1.13 [1.05, 1.23]

幾何最小二乗平均値の比 [90%信頼区間]

- a) 第1期では、-6日目にメトホルミン 500 mg 及びフロセミド 5 mg を、-4日目にロスバスタチン 5 mg を、-2日目にカフェイン 100 mg 及びミダゾラム 2 mg を経口投与した。第2期では、本薬を1～15日目に1日2回反復経口投与し、7日目に本薬 70 mg とメトホルミン 500 mg 及びフロセミド 5 mg を経口併用投与、9日目に本薬 70 mg とロスバスタチン 5 mg を経口併用投与、15日目に本薬 70 mg とカフェイン 100 mg 及びミダゾラム 2 mg を経口併用投与した。

申請者は、ロスバスタチンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} は本薬との併用投与により増加したことから、添付文書において、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質となる薬剤を併用注意とすることが適当と考える旨を説明している。また、本薬との併用投与によりカフェイン（CYP1A2 基質）の AUC_{0-inf} が増加し、フロセミド（OAT1 及び OAT3 基質）の AUC_{0-inf} 及び C_{max} が増加したものの、本薬併用時のフロセミド及びカフェインの C_{max} 及び AUC の増加は、安全性リスクが増加すると想定される曝露量よりも小さいと考えられること等を踏まえると、本薬と CYP1A2、OAT1 及び OAT3 の基質との薬物相互作用が臨床使用時に問題となる可能性は低いと説明している。なお、2025年7月31日までの海外での製造販売後の安全性情報について、CYP1A2、OAT1 及び OAT3 基質となる薬剤との相互作用に関する安全性上の問題は報告されていない。

6.2.10 海外第 I 相試験 (経口避妊薬との薬物相互作用試験) (CTD 5.3.3.4-2 : 試験番号 CCDZ173X2104 <2016年3月~5月>)

外国人健康成人女性 (目標参加者数 24 例) を対象に、本薬が EE 及び LVG (経口避妊薬) の薬物動態に及ぼす影響等を検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

EE 及び LVG の血漿中薬物動態パラメータについて、本薬併用時の非併用時に対する幾何平均値比は、表 36 のとおりであった。

表 36 本薬併用時の EE 及び LVG の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値比

本薬 (経口投与)	併用薬	測定対象	例数	C _{max}	AUC _{inf}
70 mg 1 日 2 回	EE/LVG 配合剤 ^{a)}	EE	27	1.25 [1.19, 1.30]	1.32 [1.26, 1.39]
		LVG	27	0.90 [0.82, 0.97]	1.01 [0.86, 1.20]

幾何平均値比 [90%信頼区間]

a) 第 1 期では、1 日目に EE 30 µg 及び LVG 150 µg を空腹時に単回経口投与し、7 日間以上の休薬期間が設けられた。第 2 期では、本薬を 1~17 日目に 1 日 2 回反復経口投与し、15 日目に本薬 70 mg と経口避妊薬を空腹時に経口併用投与することとされた。

申請者は、本薬との併用により EE の曝露量が高値を示したものの、薬物相互作用により EE の AUC を 20~40% 増加させる薬剤を併用した場合でも特段の安全性上の懸念は報告されていないこと等を考慮すると、本薬と EE との薬物相互作用が臨床的に問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2.11 QT/QTc 間隔に対する薬物濃度-反応解析 (CTD 5.3.3.5-4)

外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (CCDZ173X2101 試験 (6.2.1 参照)) のデータに基づき、線形混合効果モデルを用いて薬物濃度-反応解析が実施された。その結果、本薬 10~400 mg の用量範囲で、血漿中本薬濃度の増加に伴い、QTcF のベースラインからの変化量 (Δ QTcF) が増加する傾向は認められなかった。また、臨床最大用量 (70 mg) を含む本薬 10~400 mg を経口投与した際の血漿中本薬濃度範囲 (2,000~16,000 ng/mL) におけるプラセボ群で調整した推定 Δ QTcF の 90%CI の上限は、いずれ濃度においても 10 ms を下回った。

6.2.12 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-6)

健康成人を対象とした臨床試験 (LE1101 試験及び CCDZ173X2101 試験) 及び APDS 患者を対象とした臨床試験 (CCDZ173X2201 試験、CCDZ173X2201E1 試験、LE4301 試験及び LE3301 試験) で得られた本薬の薬物動態データ (計 196 例、4,404 測定時点) を用いて母集団薬物動態解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.5.1、R Version 4.3.3)。

本薬の薬物動態は、ラグタイム及び一次消失のある一次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。共変量の検討⁵⁶⁾の結果、本薬の CL/F に対して体重、民族 (日本人)、K_a に対して食事、V₂/F に対して体重及び年齢 (小児又は成人) が選択された。最終モデルから推定された母集団薬物動態パラメータ⁵⁷⁾は、CL/F : 3.83 L/h、V₂/F : 25 L、Q/F : 0.224 L/hr、V₃/F : 3.71 L、k_a : 10.4 hr⁻¹、吸収のラグタイム : 0.243 hr であった。

⁵⁶⁾ CL/F に対する共変量として、体重、年齢 (連続)、年齢 (小児/成人)、民族 (日本人)、V/F に対する共変量として、体重、年齢 (連続)、年齢 (小児/成人)、k_a に対する共変量として、食事が検討された。

⁵⁷⁾ 日本人以外の人種で、体重が 70 kg、空腹時に本薬を投与された成人参加者が共変量効果の標準参加者とされた。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び 6.R.1～6.R.4 の検討結果を踏まえると、本薬の薬物動態は概ね適切に評価されていると考える。腎機能障害を有する患者並びに重度及び中等度の肝機能障害を有する患者へ本薬を投与する場合、CYP3A4 の強い阻害又は誘導作用を有する薬剤と本薬を併用する場合、並びに BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質となる薬剤と本薬を併用する場合については、添付文書において注意喚起することが適切と考える。また、本薬は BCRP の基質となる旨を添付文書等で情報提供することが適切と考える (6.1.3.8 参照)。

6.R.1 日本人及び外国人における本薬の薬物動態の差異について

申請者は、日本人及び外国人における本薬の薬物動態について、以下のように説明している。

母集団薬物動態解析 (6.2.12 参照) では、日本人集団において CL/F が 40.6% 高値となることが推定された。日本人で CL/F が高値となった理由は不明であるものの、以下の点を踏まえると、日本人と外国人の薬物動態の差異が臨床的に問題となる可能性は低いと考える。

- 本薬が薬理作用を示す上では、 C_{trough} が *ex vivo* 刺激 B 細胞における pAkt 阻害作用の EC_{50} (300 ng/mL)⁵⁸⁾ を上回ることが重要と考えること。
- CCDZ173X2201 試験第 III 相パートにおいて、本薬 70 mg を 1 日 2 回投与後の評価期間中に 1 時点以上で C_{trough} が 300 ng/mL を下回った患者は 4 例認められたが、当該患者における \log_{10} 変換した 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の平均値は -0.26、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の平均値は 29.8% であり、全体集団の成績 (7.1 参照) と比較して明確な差異は認められていないことから、 C_{trough} が EC_{50} (300 ng/mL) を下回った場合にも有効性に問題が生じる可能性は低いと考えられること。
- LE4301 試験において本薬 50 又は 70 mg を 1 日 2 回投与した日本人 3 例における定常状態での C_{trough} は 300 ng/mL を超えていたこと。

機構は、以下のように考える。

日本人及び外国人における本薬の薬物動態について、本薬の臨床用量を反復経口投与したときの C_{trough} は、外国人 APDS 患者 (CCDZ173X2201 試験) と比較して、日本人 APDS 患者 (LE4301 試験) で低値を示し (6.2.4 及び 6.2.6 参照)、日本人集団において CL/F が高値となることが推定された (6.2.12 参照)。申請者は、本薬の曝露量の低下による有効性への影響を B 細胞における pAkt 阻害の EC_{50} (300 ng/mL) と C_{trough} の関係に基づき説明しているものの、本薬の C_{trough} が pAkt 阻害の EC_{50} とされた 300 ng/mL を超えることと、本薬の有効性との関連は必ずしも明確ではないこと等から、本薬の CL の増加による有効性への影響について薬物動態学及び薬力学の観点から結論付けることには限界がある。

日本人患者における本薬の用法・用量の適切性については、国際共同第 III 相試験等の有効性及び安全性の成績も踏まえて、7 項において議論する。

6.R.2 肝機能障害又は腎機能障害を有する患者への投与について

申請者は、肝機能障害又は腎機能障害を有する患者への投与について、以下のように説明している。

⁵⁸⁾ APDS 患者を対象とした CCDZ173X2201 試験パート 1 から得られたデータを用いて、pAkt 阻害割合と血中本薬濃度の関係について、 E_{max} モデルにより検討された。

本薬の消失には主に肝代謝が寄与すると考えることから、肝機能障害が本薬の薬物動態へ及ぼす影響を検討する目的で、外国人肝機能正常参加者、並びに中等度 (Child-Pugh 分類 B) 及び重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害を有する参加者を対象とした非盲検試験 (LE6101 試験: パート 1 〈正常肝機能群、中等度肝機能障害群〉、パート 2 〈重度肝機能障害群〉⁵⁹⁾) を海外で実施中である。LE6101 試験パート 1 に組み入れられた参加者に対して、本薬 70 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは表 37 のとおりであり、肝機能正常参加者に対する中等度の肝機能障害を有する参加者での本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値比 [90%信頼区間] は、それぞれ 0.81 [0.65, 1.00] 及び 1.00 [0.81, 1.24] であった。

表 37 肝機能正常参加者に対する肝機能障害を有する参加者における本薬の血漿中薬物動態パラメータ

測定対象	肝機能	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)
本薬濃度	正常	8	2,691	20,560
	中等度肝機能障害	8	2,173	20,658

幾何平均値

現時点で中等度の肝機能障害を有する患者に本薬を投与することに安全性上の懸念はないと考えるものの、肝機能障害が本薬の薬物動態へ及ぼす影響を検討する LE6101 試験パート 2 を実施中であり、当該試験の結果を踏まえて肝機能障害を有する患者に本薬を申請用法・用量で投与した時の薬物動態及び安全性について改めて検討予定である。

また、腎機能障害を有する患者への投与について、腎機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響を評価する臨床試験は実施しておらず、APDS 患者を対象とした臨床試験では中等度及び重度の腎機能障害を有する患者は組み入れられていない⁶⁰⁾。しかしながら、以下の点を踏まえると、腎機能障害が本薬の薬物動態及び安全性に問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える。

- CCDZ173X2101 試験パート 1 で本薬を単回経口投与したときの本薬の尿中排泄量の結果から、本薬の消失に占める腎排泄の寄与は約 6%と推定され、腎排泄の寄与は小さいこと。
- LE3301 試験において軽度の腎機能障害 (eGFR が 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満) を有する APDS 患者 4 例が組み入れられ、当該患者における本薬の曝露量 (推定)、並びに有害事象の発現状況、種類及び重症度は、腎機能が正常な患者と比較して臨床的に問題となるような傾向は示唆されていないこと⁶¹⁾。
- 2025 年 8 月 31 日までの海外での市販後安全性情報において、腎機能障害を有する 2 例 (慢性腎臓病及び急性腎障害) に投与された結果、有害事象 (敗血症、クレブシエラ肺炎に伴う敗血症性ショック) が報告されているものの、本薬の投与との因果関係は否定されていること。

以上より、腎機能障害患者に対する本薬の投与に関しては、添付文書において注意喚起する必要はなく、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者に本薬を投与する場合は、患者の状態を慎重に観察するよう添付文書等で注意喚起するとともに、LE6101 試験の成績が得られた段階で肝機能障害を有する患者に対する注意喚起について改めて検討する。

機構は、以下のように考える。

本薬の消失には主に肝代謝が寄与するとの申請者の説明について、本薬の [^{14}C] 標識体を用いた LE2101 試験やラットを用いた非臨床試験における放射能の排泄率 (それぞれ 6.2.2 及び 4.4.1 参照)

⁵⁹⁾ 現在組入れを行っている。最終成績報告書は 2026 年を予定。

⁶⁰⁾ 臨床試験に組み入れられたすべての参加者におけるベースライン時の eGFR は 60 mL/min を上回っていた。なお、LE1101 試験、CCDZ173X2101 試験及び LE3301 試験において、軽度の腎障害 (eGFR が 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満) を有する参加者が 18 例組み入れられた。

⁶¹⁾ 副作用は 1 例 (貧血) に認められた。死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

等を踏まえると、一定の理解は可能であるものの、本薬をヒトに経口投与したときの生物学的利用率は不明であり、放射線標識した薬剤を投与していない CCDZ173X2101 試験の結果に基づく尿中排泄の寄与割合の推定には限界があること、LE2101 試験において尿及び糞中の未変化体及び代謝物の割合は評価されていないことから、本薬の消失に占める肝代謝及び腎排泄の具体的な寄与の程度は明確ではないと考える。

以上を踏まえ、重度及び中等度の肝機能障害を有する患者に本薬を投与する場合は、患者の状態を慎重に観察するよう添付文書等で注意喚起するとともに、肝機能障害が本薬の薬物動態や安全性に及ぼす影響について引き続き情報収集する必要がある。また、腎機能障害を有する患者に対する投与について、現時点で明確な安全性上の懸念は示されていないものの、本薬の消失に占める腎排泄率の寄与の程度には不明な点が残されていることから、腎機能障害が本薬の薬物動態や安全性に及ぼす影響について評価されていない旨を添付文書等で情報提供するとともに、腎機能障害が本薬の安全性に及ぼす影響について公表文献等も含め引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に提供することが適切である。

6.R.3 CYP3A4 の阻害又は誘導作用を有する薬剤との併用投与について

申請者は、本薬は主に CYP3A4 により代謝されると考えられたこと (6.1.3.5 参照) を踏まえ、本薬と CYP3A4 の阻害又は誘導作用を有する薬剤との併用について、以下のように説明している。

外国人健康成人を対象に、イトラコナゾール (強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤) が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、イトラコナゾールとの併用により本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は、それぞれ 1.25 倍及び 2.12 倍となった (6.2.9 参照)。強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤は本薬の体内動態に影響を及ぼすことが示されたことから、併用注意とすることが適切と考える。

中程度の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と本薬の併用に係る臨床薬物相互作用試験は実施していないが、エリスロマイシン (中程度の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤) が本薬の薬物動態に及ぼす影響について PBPK モデル解析⁶²⁾を用いて検討した。エリスロマイシンと本薬の臨床用量 (70 mg を 1 日 2 回) を併用投与したとき、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-12h} の幾何平均値は、非併用時と比較してそれぞれ 1.28 倍及び 1.60 倍となると推定された。エリスロマイシンと本薬の臨床用量 (70 mg を 1 日 2 回) を併用投与したときに想定される本薬の C_{max} (幾何平均 [変動係数%] : 4,571 [34] ng/mL) 及び AUC_{0-12h} (幾何平均 [変動係数%] : 31,888 [38] ng·h/mL) は、外国人健康成人に本薬 140 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{tau} (CCDZ173X2101 試験パート 3) (6.2.1 参照) の範囲を超えないと推定された。本薬 140 mg まで反復経口投与したときの忍容性は良好であったことから、本薬と中程度の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤を併用したときに想定される曝露量の増加は、臨床的に問題とならないと考える。したがって、中程度又は弱い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用投与について添付文書で注意喚起する必要はないと考える。なお、2025 年 8 月 31 日までの海外の製造販売後の安全性情報において、フルコナゾール (中程度の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤) と本薬の併用例 1 例で薬物相互作用に起因する可能性のある有害事象 (好中球減少増悪) が報告されている。

⁶²⁾ PBPK モデル解析には Simcyp version 15.1 が用いられた。吸収モデルには 1st order absorption モデルが、分布モデルには minimal PBPK モデルが選択された。構築したモデルの予測性能確認は、海外第 1 相試験 (CCDZ173X2101 試験パート 1 の 10、40、80、110、200、400 mg 投与群パート 3 の 20、40、70 及び 140 mg 投与群、並びに CCDZ173X2102 試験) を用いて行われ、イトラコナゾール (強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤) 併用時の本薬の曝露量について、推定値と実測値を比較し、構築されたモデルの妥当性が確認された。

CYP3A4 誘導作用を有する薬剤と本薬の併用に係る臨床薬物相互作用試験は実施していないが、リファンピシン（強い CYP3A4 誘導作用を有する薬剤）及びエファビレンツ（中程度の CYP3A4 誘導作用を有する薬剤）が本薬の薬物動態に及ぼす影響について PBPK モデル解析⁶²⁾を用いて検討した。①リファンピシン又は②エファビレンツと本薬の臨床用量（70 mg を 1 日 2 回）を併用投与したとき、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-12h} の幾何平均値は、非併用時と比較してそれぞれ①0.51 倍及び 0.23 倍、並びに②0.72 倍及び 0.43 倍となると推定された。本薬の曝露量が減少することにより、有効性が減弱する可能性が考えられることから、強い又は中程度の CYP3A4 誘導作用を有する薬剤との併用投与について添付文書で併用注意とすることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

本薬とイトラコナゾールを併用した薬物相互作用試験の成績から、強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤の併用により本薬の血漿中濃度が増加し、本薬の安全性に影響を及ぼす可能性が示されたことを踏まえると、添付文書において強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤を併用注意とする申請者の説明は妥当と考える。

PBPK モデル解析から、中程度の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤の併用により本薬の曝露量が増加する可能性が示された。CCDZ173X2101 試験パート 3 において、健康成人に本薬を反復経口投与したときの副作用及び投与中止に至った有害事象の発現割合は 70 mg 群と比較して 140 mg 群で高い傾向が認められた（6.2.1 参照）ことを考慮すると、中程度の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤の併用下で本薬の臨床用量を反復投与したときの曝露量が、本薬 140 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの曝露の範囲を超えないと推定されることを根拠に安全性に問題はないと判断することは困難である。したがって、中程度の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用について、添付文書で注意喚起することが適切である。

強い又は中程度の CYP3A4 誘導作用を有する薬剤との併用投与について、PBPK モデル解析により本薬の曝露量が減少する可能性が示され、有効性が減弱する可能性があることを踏まえると、添付文書において、強い又は中程度の CYP3A4 誘導作用を有する薬剤を併用注意とする申請者の説明は妥当と考える。

6.R.4 CYP2B6 又は 2C9 の基質となる薬剤との併用投与について

申請者は、本薬は CYP2B6 及び 2C9 に対する誘導作用を有すると考えられたこと（6.1.3.7 参照）を踏まえ、本薬とこれらの基質との併用について、以下のように説明した。

CYP2C9 誘導作用については ICH M12 ガイドラインを踏まえ、CYP3A4 及び 2C9 はいずれも核内受容体である PXR の活性化を介して誘導されること、LE5101 試験において CYP3A4 基質（ミダゾラム）の薬物動態に対する本薬の明確な影響は認められず、本薬による CYP3A4 誘導の可能性を否定できると考えること（6.2.9 参照）、本薬による CYP3A 阻害作用は示されていないこと（6.1.3.6 参照）から、本薬による CYP2C9 誘導作用が臨床において問題となる可能性は低いと考える。したがって、CYP2C9 基質との併用投与について添付文書で注意喚起する必要はないと考える。

CYP2B6 に対する誘導作用については、CYP2B6 は CAR 及び PXR の活性化を介して誘導されることを踏まえると、CYP3A4 基質との薬物相互作用試験の結果に基づき判断することに限界があることから、添付文書において本薬が CYP2B6 誘導作用を有する旨を情報提供することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

CYP2C9 基質との併用投与に関する注意喚起を不要とする申請者の説明は妥当と考える。また、*In vitro* 試験の結果 (6.1.3.7 参照) 及び ICH M12 ガイドラインを踏まえると、臨床用量において、本薬が CYP2B6 を介した薬物相互作用を示す可能性があることから、本薬の CYP2B6 に対する誘導作用について、添付文書等で情報提供を行うとの申請者の説明は妥当と考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の評価資料として、表 38 に示す 4 試験の成績が提出された。

表 38 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

実施地域	相	試験名 (jRCT 番号等)	対象患者	試験デザイン	デザイン、群、例数	用法・用量の概略	有効性の 主要評価項目
海外	II/ III	CCDZ173 X2201 (NCT024 35173)	12 歳以上の APDS 患者	第 II 相パート： 非盲検 非対照	第 II 相パート： 本薬投与：6 例	本薬 10、30 及び 70 mg の各用量を 順に 4 週間ずつ 1 日 2 回経口投与	—
				第 III 相パート： 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	第 III 相パート： プラセボ群：10 例 本薬群：21 例	プラセボ又は本薬 70 mg を 1 日 2 回経口投与	<ul style="list-style-type: none"> • \log_{10} 変換した 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^{a)} • 12 週時の総 B 細胞に対するナイーブ B 細胞の割合のベースラインからの変化量
海外	II/ III	CCDZ173 X2201E1 (NCT028 59727)	CCDZ173X2 201 試験を完了した患者	非盲検 非対照	本薬群：37 例	本薬 70 mg を 1 日 2 回経口投与	—
国内	III	LE4301 (jRCT206 1230036)	12 歳以上の APDS 患者	非盲検 非対照	本薬群：3 例	本薬 40、50 又は 70 mg を 1 日 2 回 経口投与	<ul style="list-style-type: none"> • 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^{a)} • 12 週時の総 B 細胞に対するナイーブ B 細胞の割合のベースラインからの変化量
国際 共同	III	LE3301 (jRCT203 1220625)	4 歳以上 11 歳以下の APDS 患者	非盲検 非対照	本薬群：21 例 (日本人 3 例)	本薬 20、30、40、50 又は 70 mg を 1 日 2 回経口投与	<ul style="list-style-type: none"> • 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^{a)} • 12 週時の総 B 細胞に対するナイーブ B 細胞の割合のベースラインからの変化量

a) 中央判定

7.1 海外第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 及び 2: 試験番号 CCDZ173X2201: 2015 年 8 月～2021 年 8 月)

APDS 患者 (目標参加者数: 第 II 相パート 6 例⁶³⁾、第 III 相パート 30 例⁶⁴⁾) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的に多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (第 II 相パートは非盲検非対照) が海外 9 カ国 10 施設で実施された。本試験は、第 II 相パート及び第 III 相パートで構成された。

本試験の第 II 相パートにおける主な組入れ基準は表 39 のとおりであった。

⁶³⁾ APDS 患者は限られており、本薬の至適用量を探索的に検討する目的で、実施可能性を踏まえて 6 例とされた。

⁶⁴⁾ 主要評価項目の一つである \log_{10} 変換した 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について、プラセボ群と本薬群の割合を 1:2、プラセボ群と本薬群の群間差を -0.225、共通の標準偏差を 0.2 と仮定すると、有意水準両側 5% のもとで t 検定を適用したときの検出力は症例数 30 例で 80% と算出された。また、もう一つの主要評価項目である 12 週時の総 B 細胞に対するナイーブ B 細胞の割合のベースラインからの変化量について、目標症例数である 30 例のうちベースライン時の総 B 細胞に対するナイーブ B 細胞の割合が 48% 未満であった患者が 27 例であると想定した上で、プラセボ群と本薬群の群間差を 25%、共通の標準偏差を 14% と仮定すると、有意水準両側 5% のもとで t 検定を適用したときの検出力は 97% と算出された。

表 39 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> 12歳以上75歳以下 <i>PIK3CD</i> (APDS1) 又は <i>PIK3RI</i> (APDS2) 遺伝子のいずれかに遺伝子変異を有する 12~15歳で体重が45kg以上、又は16歳以上でBMIが18~35kg/m²の範囲内である。 リンパ節又は節外にリンパ球増殖が見られ、反復性の耳・副鼻腔・肺感染症又は臓器不全の既往など APDS/PASLI に一致する臨床所見及び症状を有する。 <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> スクリーニング前6カ月間に免疫グロブリン (Ig) の静注製剤又は皮下投与製剤の用法が安定していない 治験薬の初回投与前6カ月以内のベリムマブ、シクロホスファミド、又はB細胞除去薬 (リツキシマブなど)、3カ月以内のシクロスポリンA、ミコフェノール酸、6-メルカプトプリン、アザチオプリン又はメトトレキサート、並びに2週間以内の、プレドニゾロン換算で10mg/日を超える用量のグルココルチコイドを投与されている

本試験の第II相パートの用法・用量は、開始用量を本薬10mgとされ、30mg及び70mgを順に4週間ずつ合計12週間1日2回12時間 (±1時間) の間隔で経口投与するとされた。6例が組み入れられ、全例が安全性解析対象集団及びPD解析対象集団とされた。治験中止例は認められなかった。

本試験の第II相パートの有効性について、採血後にB細胞中のAktを刺激した場合のAktのリン酸化割合及び刺激しなかった場合のAktのリン酸化割合が検討され、結果は表40のとおりであった。

表 40 B細胞中のAktのリン酸化割合 (%) (2201試験第II相パート、PD解析対象集団)

		1日目投与後 経過時間	10 mg	30 mg	70 mg
採血後のB細胞に 対する刺激 (抗IgM抗体7.5µg/mL及び IL-47.5ng/mL)	あり	-1	52.38±9.02 (6)	55.46±17.04 (5)	51.60±8.89 (3)
		1	27.18±21.25 (6)	17.01±13.78 (6)	13.60±14.00 (5)
		3	21.62±7.59 (6)	10.86±4.46 (5)	14.63±17.59 (3)
		8	39.20±22.50 (6)	19.72±5.57 (5)	14.09±10.60 (4)
		12 ^{a)}	42.28±14.53 (6)	25.83±6.39 (6)	18.95±13.00 (6)
	なし	-1	37.56±14.06 (5)	34.34±25.78 (5)	16.54±12.55 (4)
		1	20.93±16.54 (6)	14.12±14.01 (6)	11.48±9.02 (5)
		3	11.76±2.89 (5)	6.32±2.36 (6)	6.83 ^{b)} (2)
		8	26.04±24.30 (5)	13.17±6.18 (5)	8.27±6.42 (3)
		12 ^{a)}	29.56±13.50 (6)	17.58±6.07 (6)	17.97±10.79 (5)

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 8日目及び15日目の投与前の平均値から算出

b) 2例の平均値

本試験の第II相パートの安全性について、有害事象は66.7% (4/6例) に認められたものの、副作用は認められなかった。全体で2例以上に認められた有害事象はなかった。本試験の第II相パートにおいて、死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

本試験の第III相パートにおける主な組入れ基準は表41のとおりであった。

表 41 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> 12歳以上75歳以下 <i>PIK3CD</i> (APDS1) 又は <i>PIK3RI</i> (APDS2) 遺伝子のいずれかに遺伝子変異を有する CT又はMRIスキャンで測定可能なリンパ節病変を少なくとも1個有する 体重が45kg以上 リンパ節又は節外にリンパ球増殖が見られ、反復性の耳・副鼻腔・肺感染症又は臓器不全の既往など APDS/PASLI に一致する臨床所見及び症状を有する <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> 治験薬の初回投与前6カ月以内にベリムマブ、シクロホスファミド、又はB細胞除去薬 (リツキシマブなど)、3カ月以内にシクロスポリンA、ミコフェノール酸、6-メルカプトプリン、アザチオプリン又はメトトレキサート、6週間以内にmTOR阻害薬 (シロリムス、エペロリムス等) 又はPI3Kδ阻害薬、並びに2週間以内のプレドニゾロン換算で25mg/日を超える用量のグルココルチコイドのいずれかを投与されている
--

第 III 相パートの用法・用量は、プラセボ又は本薬 70 mg を 1 日 2 回 12 時間 (±1 時間) の間隔で 12 週間経口投与するとされた。

無作為化された 31 例 (プラセボ群 10 例、本薬群 21 例)⁶⁵⁾ 全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。このうち、画像検査に関する同意が取得されなかった 2 例 (プラセボ群 1 例、本薬群 1 例)、ベースラインで測定可能な病変が認められなかった 1 例 (本薬群 1 例)、25 mg/日を超える用量のグルココルチコイドが投与されていた 1 例 (プラセボ群 1 例) を除いた 27 例 (プラセボ群 8 例、本薬群 19 例) が PD 解析対象集団とされ、主要評価項目の一つである「 \log_{10} 変換した 12 週時の標的リンパ節病変の二方向積和 (SPD) のベースラインからの変化量」の主要な解析対象集団とされた。また、PD 解析対象集団のうちベースライン時のナイーブ B 細胞が 48%以上⁶⁶⁾ であった 8 例 (プラセボ群 3 例、本薬群 5 例) 及びベースラインのナイーブ B 細胞が測定されなかった 1 例 (本薬群 1 例) を除いた 18 例 (プラセボ群 5 例、本薬群 13 例) が、主要評価項目の一つである「12 週時の総 B 細胞に対するナイーブ B 細胞の割合のベースラインからの変化量」の主要な解析対象集団とされた。第 III 相パートにおいて中止例は認められなかった。

統計解析について、ANCOVA の共変量の 1 つとして、「ベースライン時の静注用人免疫グロブリン (IVIG) の使用の有無」を使用することを治験実施計画書及び統計解析計画書に事前に規定していた。しかしながら、IVIG だけでなく皮下注用人免疫グロブリンを使用した参加者もいたことから、より正確な定義とするため、盲検解除後に「ベースライン時の IVIG の使用の有無」ではなく「ベースライン時の免疫補充療法の併用の有無」を共変量として使用する旨が決定された。

有効性について、主要評価項目 (co-primary endpoints) である「 \log_{10} 変換した 12 週時の標的リンパ節病変の二方向積和 (SPD) のベースラインからの変化量」及び「12 週時の総 B 細胞に対するナイーブ B 細胞の割合のベースラインからの変化量」の両方で統計学的に有意な差が認められた場合に試験成功とみなすこととされた。結果として、表 42 のとおり、両評価項目において本薬群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた。

⁶⁵⁾ 割付因子は設定せずに、プラセボ群と本薬群に 1 : 2 で無作為割付された。

⁶⁶⁾ 試験計画時に公表されていた 0~18 歳の健康な小児 145 例の集団で測定されたナイーブ B 細胞の割合 (約 48~85%) の下限値に基づき (Clin Immunol. 2009; 133:95-107)、48%を正常下限値とみなした上で、ナイーブ B 細胞の割合が正常下限値未満 (48%未満) である患者が「12 週時の総 B 細胞に対するナイーブ B 細胞の割合のベースラインからの変化量」の解析対象集団とされた。

表 42 主要評価項目の結果 (2201 試験第 III 相パート)

PD 解析対象集団	プラセボ群 (8 例)	本薬群 (18 例 ^{a)})
ベースラインの標的リンパ節病変の SPD (平均値±標準偏差) (mm ²)	1,672.0±1,939.8	1,431.5±1,026.1
12 週時の標的リンパ節病変の SPD (平均値±標準偏差) (mm ²)	1,705.2±2,192.5	710.9±483.6
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 (平均値±標準偏差) (mm ²)	33.3±412.3	-720.5±664.3
log ₁₀ 変換した 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 (最小二乗平均 (標準誤差)) ^{b)}	-0.02 (0.06)	-0.27 (0.04)
最小二乗平均の群間差 (本薬群-プラセボ群) [95%CI] ^{b)}	-	-0.25 [-0.38, -0.12]
p 値 ^{b) c)}	-	0.0006
PD 解析対象集団のうち ベースラインのナイーブ B 細胞の割合が 48%未満の患者	プラセボ群 (5 例)	本薬群 (8 例 ^{d)})
ベースラインのナイーブ B 細胞の割合 (平均値±標準偏差) (%)	30.51±7.97	27.16±13.16
12 週時のナイーブ B 細胞の割合 (平均値±標準偏差) (%)	27.28±5.76	61.33±11.11
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 (最小二乗平均 (標準誤差)) (%) ^{b)}	0.09 (6.66)	37.39 (5.35)
最小二乗平均の群間差 (本薬群-プラセボ群) [95%CI] ^{b)}	-	37.30 [24.06, 50.54]
p 値 ^{b) c)}	-	0.0002

a) 12 週目で完全奏効を示し、測定可能な標的病変がなかった 1 例は解析から除外された。

b) 投与群、ベースライン値、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を説明変数とする ANCOVA により算出

c) 有意水準両側 5%

d) ベースライン後のナイーブ B 細胞の割合が測定されなかった 5 例が解析から除外された。

安全性について、有害事象は、プラセボ群で 90.0% (9/10 例) 及び本薬群で 85.7% (18/21 例) に認められ、副作用は、プラセボ群で 30.0% (3/10 例) 及び本薬群で 23.8% (5/21 例) に認められた。全体集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 43 のとおりであり、全体集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は脱毛症 (本薬群 9.5% (2/21 例)) であった。

表 43 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (10 例)	本薬群 (21 例)		プラセボ群 (10 例)	本薬群 (21 例)
全有害事象	90.0 (9)	85.7 (18)	下痢	0	9.5 (2)
頭痛	20.0 (2)	23.8 (5)	湿疹	0	9.5 (2)
副鼻腔炎	0	19.0 (4)	頸部痛	0	9.5 (2)
上気道感染	20.0 (2)	9.5 (2)	発熱	0	9.5 (2)
倦怠感	10.0 (1)	9.5 (2)	悪心	30.0 (3)	4.8 (1)
脱毛症	0	9.5 (2)	無力症	20.0 (2)	4.8 (1)
背部痛	0	9.5 (2)			

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver. 24.0

死亡に至った有害事象は、プラセボ群の 1 例 (肺高血圧症⁶⁷⁾) に認められたものの、副作用とは判断されなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群で 20.0% (2/10 例: 尿路感染及びリンパ節症各 1 例)、本薬群で 14.3% (3/21 例: アルコール中毒、乳様突起炎、リパーゼ増加、昏睡及び発育不全各 1 例 (重複あり)) に認められたものの、いずれも副作用とは判断されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

⁶⁷⁾ 44 歳外国人女性。気管支拡張症、ケロイド瘢痕、扁桃摘出及びシュールドモナス感染の既往があった。CCDZ173X2201 試験でプラセボが投与された。Day 84 に治験薬の投与が終了し、Day 187 に肺高血圧症が発現、Day 224 に肺高血圧症により死亡した。肺高血圧症は副作用とは判断されなかった。

7.2 長期継続投与試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 試験番号 CCDZ173X2201E1 : 2016年9月～2023年3月データカットオフ<継続中>)

海外第II/III相試験 (CCDZ173X2201 試験) で12週の来院を完了したAPDS患者、又は過去に本薬以外のPI3Kδ阻害薬の投与を受けた12歳以上かつ体重45kg以上のAPDS患者を対象に、本薬の安全性を検討することを目的に非盲検長期継続投与試験が海外7カ国8施設で実施された。

用法・用量は、本薬70mgを12時間(±1時間)の間隔で1日2回経口投与することとされ、最長6年間の継続投与が可能とされた。

データカットオフ時点で37例(26例は先行試験で本薬が投与、9例は先行試験でプラセボが投与、2例は過去に本薬以外のPI3Kδ阻害薬が投与された)が組み入れられ、全例が治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団とされた。

治験中止例は6例であり、中止理由は、治験依頼者による判断2例、有害事象、同意撤回、医師の判断及び死亡各1例であった。

安全性について、有害事象は91.9%(34/37例)、副作用は13.5%(5/37例)に認められた。10%以上に認められた有害事象は表44のとおりであり、2例以上に認められた副作用は体重増加(8.1%(3/37例))であった。

表44 10%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	全体集団 (37例)		全体集団 (37例)
全有害事象	91.9 (34)	下痢	10.8 (4)
SARS-CoV-2 検査陰性	40.5 (15)	喘息	10.8 (4)
COVID-19	29.7 (11)	肺炎	10.8 (4)
上気道感染	27.0 (10)	鼻炎	10.8 (4)
頭痛	18.9 (7)	腹痛	10.8 (4)
発熱	18.9 (7)	気管支炎	10.8 (4)
副鼻腔炎	13.5 (5)	齲歯	10.8 (4)
外耳炎	13.5 (5)	上咽頭炎	10.8 (4)
気道感染	13.5 (5)	口腔ヘルペス	10.8 (4)
体重増加	13.5 (5)	咽頭炎	10.8 (4)
嘔吐	13.5 (5)	尿路感染	10.8 (4)

発現割合%(例数)、MedDRA/J ver. 24.0

死亡に至った有害事象は、1例(心停止⁶⁸⁾)に認められたものの、副作用とは判断されなかった。重篤な有害事象は、21.6%(8/37例)に認められたものの(表45)、いずれも副作用とは判断されなかった。死亡に至った有害事象を除く治験薬の投与中止に至った有害事象は、2.7%(1/37例:ホジキン病1例)に認められたものの、副作用とは判断されなかった。

表45 重篤な有害事象 (安全性解析対象集団)

	事象名
重篤な有害事象	肺炎及び腹痛2例、COVID-19、反応性関節炎、リンパ節症、尿路感染、軟部組織膿瘍、急性副鼻腔炎、ALT増加、貧血、裂肛、アナフィラキシー反応、誤嚥、喘息、心停止、大腸炎、脱水、顔面痛、発熱性好中球減少症、側腹部痛、ホジキン病、低カルシウム血症、低血圧、白血球減少症、起立性低血圧、耳下腺炎、眼窩周囲蜂巣炎、発熱、呼吸障害、副鼻腔炎、自殺念慮、ウイルス感染及び嘔吐各1例(重複あり)

MedDRA/J ver. 24.0

⁶⁸⁾ 22歳外国人男性。発育不全、播種性 *Mycoplasma Orale* 感染、嚥下障害、心筋症等の既往があった。先行試験である CCDZ173X2201 試験で本薬が投与され、本試験に移行後も、本薬70mg1日2回経口投与が継続された。Day 877にAST増加を含む肝機能検査値の異常が認められ、Day878に肝機能検査値の異常により治験薬の投与を中止、Day879に心停止により死亡した。心停止は副作用とは判断されなかった。

7.3 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : 試験番号 LE4301 : 2023 年 8 月～2025 年 1 月データカットオフ <継続中>)

日本人の APDS 患者 (表 46) (目標参加者数 : 3 例⁶⁹⁾) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的に多施設共同非盲検非比較試験が国内 2 施設で実施された。

表 46 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 12 歳以上 75 歳以下 ・ <i>PIK3CD</i> (APDS1) 又は <i>PIK3RI</i> (APDS2) 遺伝子のいずれかに遺伝子変異を有する ・ ベースライン時の体重が 35 kg 以上 ・ スクリーニング前 6 カ月以内の CT 又は MRI スキャンで少なくとも 1 つの測定可能リンパ節病変を有する ・ リンパ節又はリンパ節外にリンパ球増殖、及び APDS に一致する臨床所見及び症状を有する <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬の初回投与前 6 カ月以内にベリムマブ、シクロホスファミド、又は B 細胞除去薬 (リツキシマブなど)、3 カ月以内にシクロスポリン A、ミコフェノール酸、6-メルカプトプリン、アザチオプリン又はメトトレキサート、6 週間以内に mTOR 阻害薬 (シロリムス、エベロリムス等) 又は PI3Kδ 阻害薬、並びに 2 週間以内のプレドニゾン換算で 25 mg/日を超える用量のグルココルチコイドのいずれかを投与されている ・ 造血幹細胞移植、造血細胞移植、又は骨髄移植を受けた ・ 予想される治験薬の初回投与の 6 週間前から試験期間中及び本薬の最終投与後 7 日までに生ワクチン (弱毒生ワクチンを含む) の投与を受けた

用法・用量は、本薬を表 47 に示した体重区分別の用量に基づき 1 日 2 回 12 時間 (± 1 時間) の間隔で経口投与することとされ、12 週までは同じ用量を維持するとされた。12 週以降は各来院時の体重に応じて用量変更が可能とされ、1 年間又は本薬の承認まで継続投与することとされた。

表 47 本薬の体重区分別の用量

体重区分	用法・用量
35 kg 以上 38 kg 未満	40 mg BID
38 kg 以上 45 kg 未満	50 mg BID
45 kg 以上	70 mg BID

組み入れられた 3 例全例に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされた。中止例はなかった。

有効性について、主要評価項目である「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 細胞に対するナイーブ B 細胞の割合のベースラインからの変化量」は、表 48 のとおりであった。

表 48 主な有効性評価項目の結果 (FAS)

	本薬群 (3 例)
ベースラインの標的リンパ節病変の SPD (平均値 \pm 標準偏差) (mm ²)	2,189.6 \pm 1,738.1
12 週時の標的リンパ節病変の SPD (平均値 \pm 標準偏差) (mm ²)	705.3 \pm 124.5
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 (平均値 \pm 標準偏差) (mm ²)	-1,484.3 \pm 1,615.9
log ₁₀ 変換した 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 (平均値 \pm 標準偏差)	-0.41 \pm 0.26
ベースラインのナイーブ B 細胞の割合 (平均値 \pm 標準偏差) (%)	74.99 \pm 19.80
12 週時のナイーブ B 細胞の割合 (平均値 \pm 標準偏差) (%)	82.20 \pm 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 \pm 標準偏差) (%)	7.21 \pm 6.98

⁶⁹⁾ APDS 患者は限られており、実施可能性を踏まえて 3 例とされた。

安全性について、有害事象は 100% (3/3 例：尿中アルブミン/クレアチニン比増加、インフルエンザ、尿中蛋白/クレアチニン比増加各 2 例、COVID-19、結膜炎、肺炎、蜂巣炎、帯状疱疹、鼻咽頭炎、上気道感染、貧血、眼瞼出血、眼瞼湿疹、眼窩周囲痛、歯肉腫脹、十二指腸潰瘍、小腸炎、胃炎、そう痒症、注入部位血管外漏出、リパーゼ増加、リンパ球数減少、好中球数減少、白血球数減少及び血中免疫グロブリン G 減少各 1 例〈重複あり〉)、副作用は 100% (3/3 例：尿中アルブミン/クレアチニン比増加 2 例、リンパ球数減少、好中球数減少、白血球数減少、尿蛋白/クレアチニン比増加、リパーゼ増加、上気道感染、貧血、十二指腸潰瘍、腸炎、胃炎及び血中免疫グロブリン G 減少各 1 例〈重複あり〉) に認められた。

死亡は認められず、重篤な有害事象は 33.3% (1/3 例：COVID-19 及び肺炎各 1 例〈重複あり〉) に認められたものの、いずれも副作用とは判断されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.4 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2-3 : 試験番号 LE3301 : 2023 年 2 月～2025 年 3 月データカットオフ<継続中>)

4～11 歳の APDS 患者 (表 49) (目標参加者数 : 15 例〈6 歳未満の患者を少なくとも 4 例含む〉⁷⁰⁾) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的に多施設共同非盲検非対照試験が日本を含む 3 カ国 7 施設で実施された。

表 49 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 4 歳以上 11 歳以下 ・ <i>PIK3CD</i> (APDS1) 又は <i>PIK3RI</i> (APDS2) 遺伝子のいずれかに遺伝子変異を有する ・ ベースライン時の体重が 13 kg 以上 45 kg 未満 ・ スクリーニング前 6 カ月以内の CT 又は MRI スキャンで少なくとも 1 つの測定可能リンパ節病変を有する ・ リンパ節又はリンパ節外にリンパ球増殖、及び APDS に一致する臨床所見及び症状を有する <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬の初回投与前 6 カ月以内にベリムマブ、シクロホスファミド、又は B 細胞除去薬 (リツキシマブなど)、3 カ月以内にシクロスポリン A、ミコフェノール酸、6-メルカプトプリン、アザチオプリン又はメトトレキサート、6 週間以内に mTOR 阻害薬 (シロリムス、エベロリムス等) 又は PI3Kδ 阻害薬、並びに 2 週間以内の 2 mg/kg 以上又はプレドニゾン換算で 20 mg/日を超える用量のグルココルチコイドのいずれかを投与されている ・ スクリーニング時に、コントロール不良の慢性若しくは再発性の感染症 (APDS に特有と考えられる疾患は除く)、又はツベルクリン反応検査陽性若しくは QuantiFERON TB Gold 検査陽性で定義される結核感染のエビデンスを有する ・ 予想される治験薬の初回投与の 6 週間前から試験期間中及び本薬の最終投与後 7 日までに生ワクチン (弱毒生ワクチンを含む) の投与を受けた

用法・用量は、本薬を表 50 に示した体重区分別の用量に基づき 1 日 2 回 12 時間 (± 1 時間) の間隔で経口投与することとされ、12 週までは同じ用量を維持するとされた。12 週以降は各来院時の体重に応じて用量変更が可能とされ、1 年間又は本薬の承認まで継続投与することとされた。

表 50 本薬の体重区分別の用量

体重区分	用法・用量
13 kg 以上 19 kg 未満	20 mg BID
19 kg 以上 27 kg 未満	30 mg BID
27 kg 以上 38 kg 未満	40 mg BID
38 kg 以上 45 kg 未満	50 mg BID
45 kg 以上	70 mg BID

⁷⁰⁾ APDS 患者は限られており、実施可能性を踏まえて 15 例とされた。

データカットオフ時点で 24 例が組み入れられ、21 例（日本人 3 例）が少なくとも 1 回の治験薬投与を受け、この 21 例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。治験中止例は 2 例（日本人 0 例）であり、中止理由は、医師の判断及びその他各 1 例であった。

有効性について、主要評価項目である「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 細胞に対するナイーブ B 細胞の割合のベースラインからの変化量」は、表 51 のとおりであった。

表 51 主な有効性評価項目の結果 (FAS)

全体集団 (19 例 ^{a)})	
ベースラインの標的リンパ節病変の SPD (平均値±標準偏差) (mm ²)	878.2±738.4
12 週時の標的リンパ節病変の SPD (平均値±標準偏差) (mm ²)	527.0±468.9
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 (平均値±標準偏差) (mm ²)	-351.1±342.7
log ₁₀ 変換した 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 (平均値±標準偏差)	-0.20±0.12
全体集団 (15 例 ^{b)})	
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

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 例が解析から除外された。

b) データに影響を与えるプロトコル逸脱があった 6 例が解析から除外された。

安全性について、有害事象は 100% (21/21 例)、副作用は 33.3% (7/21 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、表 52 のとおりであり、2 例以上に認められた副作用は、好中球数減少及び脱毛症 (各 9.5% (2/21 例)) であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 9.5% (2/21 例：大腿骨骨折及びリンパ組織手術各 1 例) に認められたものの、いずれも副作用とは判断されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 4.8% (1/21 例：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加各 1 例) に認められた。当該事象はいずれも副作用と判断され、転帰は未回復である。

表 52 全体で 2 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	全体集団 (21 例)		全体集団 (21 例)
全有害事象	100 (21)	上咽頭炎	9.5 (2)
頭痛	33.3 (7)	腹痛	9.5 (2)
発熱	28.6 (6)	悪心	9.5 (2)
嘔吐	23.8 (5)	そう痒症	9.5 (2)
胃腸炎	19.0 (4)	気道感染	9.5 (2)
咳嗽	19.0 (4)	鼻炎	9.5 (2)
副鼻腔炎	19.0 (4)	脱毛症	9.5 (2)
中耳炎	14.3 (3)	関節痛	9.5 (2)
気管支炎	14.3 (3)	便秘	9.5 (2)
下痢	14.3 (3)	好中球数減少	9.5 (2)
結膜炎	14.3 (3)	四肢痛	9.5 (2)

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver. 26.0

日本人集団の安全性について、有害事象は 100% (3/3 例：発熱 3 例、便秘、副鼻腔炎各 2 例、腹痛、アデノウイルス感染症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、関節痛、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、結膜浮腫、結膜炎、サイトメガロウイルス感染、齲歯、下痢、眼乾燥、湿疹、皮脂欠乏性湿疹、胃腸炎、頭痛、膿痂疹、インフルエンザ、靱帯捻挫、口腔内損傷、鼻咽頭炎、悪心、好中球数減少、非心臓性胸痛、口腔咽頭痛、四肢痛、眼窩周囲腫脹、血小板減少、発疹、丘疹状皮疹、脂

漏性皮膚炎、皮膚擦過傷、皮下血腫、上気道感染、尿中アルブミン/クレアチニン比増加及び尿中蛋白/クレアチニン比増加各1例(重複あり)、副作用は66.7%(2/3例:アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、下痢、頭痛、悪心、好中球数減少各1例(重複あり))に認められた。死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性及び安全性の評価方針について

申請者は、本薬の APDS に対する有効性及び安全性の評価方針について、以下のように説明している。

APDS は、病態に民俗学的な違いはなく、診断は、臨床症状及び遺伝子解析によりなされ、国内外で共通している(2023年度診療ガイドラインおよび移行期ガイドライン、GeneReviews〈Activated PI3K Delta Syndrome〉. University of Washington, Seattle; 2025)。また、本薬の臨床試験(2201試験、LE4301試験及びLE3301試験)のいずれの試験計画時点においても、APDSに対する標準治療は本邦及び海外のいずれも確立しておらず、国内外でAPDSの治療体系に大きな違いはない。さらに、日本人及び外国人のAPDS患者における本薬の薬物動態に、臨床上問題となるような大きな差異は認められなかった(6.R.1参照)。また、APDSの病態、臨床症状及び治療体系は小児と成人で概ね同様であると考えられる(2023年度診療ガイドラインおよび移行期ガイドライン、GeneReviews〈Activated PI3K Delta Syndrome〉. University of Washington, Seattle; 2025)。以上より、外因性及び内因性民族的要因が本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

本邦における本薬の開発を計画した時点において、二重盲検プラセボ対照試験である海外第II/III相試験(2201試験)は完了していたこと、国内における患者数は30例程度であり(J Allergy Clin Immunol 2019; 143: 266-75、<https://www.hiroshima-u.ac.jp/news/44718>(最終確認日:2025年12月16日))、国内のAPDS患者は極めて限られること等を踏まえると、国内試験において統計学的な検出力を担保した上で対照群を設定することは困難であった。したがって、12歳以上の日本人のAPDS患者を対象とした国内第III相試験(LE4301試験)について、患者の組入れ基準、有効性評価項目等の試験計画を2201試験と同様に設定した非盲検非対照試験として実施し、得られる結果を2201試験と比較する計画とした。また、APDSは主に小児期に診断され治療が必要とされることも多いが、4~11歳の小児のAPDS患者を対象とした国際共同第III相試験(LE3301試験)には、本邦からも参加が可能な状況であったことから、日本人の小児のAPDS患者も組み入れることとした。なお、LE3301試験は実施可能性を考慮して参加者数を設定したことから、統計学的な検討は行わなかった。

以上の状況を踏まえ、12歳以上のAPDS患者に対する本薬の有効性及び安全性は、2201試験及びLE4301試験の成績、12歳未満のAPDS患者に対する本薬の有効性及び安全性は、2201試験の成績を参考にLE3301試験の成績から評価することとした。

機構は、以下のように考える。

本邦での開発が計画された時点で2201試験は完了していたこと、本邦におけるAPDS患者数は限られること等を踏まえると、実施可能性を考慮しLE4301試験を非盲検単群試験として実施したことはやむを得ない。APDSの病態、臨床症状及び治療体系に明確な国内外差がないことを踏まえると、LE4301試験及び検証的試験である2201試験の成績から12歳以上のAPDS患者に対する有効性及び安全性を評価すること、並びに4~11歳のAPDS患者を対象とした国際共同試験(LE3301試験)に本邦からも参加

し、2201 試験の成績を参考に LE3301 試験の成績から 12 歳未満の APDS 患者に対する有効性及び安全性を評価することは妥当と考える。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 主要評価項目の設定について

申請者は、2201 試験第 III 相パート、LE4301 試験及び LE3301 試験の主要評価項目の設定について、以下のように説明している。

① 12 週時の標的リンパ節病変の二方向積和 (SPD) のベースラインからの変化量について

PI3K δ 経路に起因する調節異常によって引き起こされる APDS は、典型的な臨床症状として慢性又は反応性のリンパ節腫脹、脾腫、肝腫大又は腸管浸潤が現れる (Genes Dis. 2020; 7: 67-74)。また、APDS におけるリンパ節腫脹は、縦隔閉塞による呼吸困難、腸閉塞等を引き起こすことがあること等を考慮すると (J Allergy Clin Immunol 2017; 139: 597-606、Front Pediatr 2021; 9: 697706)、リンパ節病変の SPD の減少には、臨床的意義があると考えた。なお、ベースラインから評価時点までに減少したリンパ節病変の断面積の割合を評価するために、2201 試験の主要評価項目の一つとしてリンパ節病変の SPD の変化量を \log_{10} 変換した、「 \log_{10} 変換した 12 週時における標的リンパ節病変の SPD のベースラインからの変化量」と設定した。

② 12 週時の総 B 細胞に対するナイーブ B 細胞の割合のベースラインからの変化量について

もう 1 つの主要評価項目である「12 週時の総 B 細胞に対するナイーブ B 細胞の割合のベースラインからの変化量」は、APDS の病態と本薬の作用機序を踏まえて設定した。APDS は PI3K 経路の調節異常により、骨髄内において B 細胞の分化・成熟過程に障害が起き、骨髄区画外の最初の細胞系であるナイーブ B 細胞の低下及び骨髄と末梢に存在する細胞系である未熟な移行 B 細胞の増加を引き起こす。このナイーブ B 細胞の低下を含む免疫表現型の異常が、APDS の感染性続発症の原因であると考えられていることを踏まえると (Cytometry B Clin Cytom 2021; 100: 460-6)、免疫表現型の正常化は、一定の臨床的意義がある指標と考える。一方で、APDS において疾患の重症度や治療反応性を定義するナイーブ B 細胞の割合に関する正常値又は治療目標値は確立されていない。2201 試験第 III 相パートにおいては、試験計画時に公表されていた 0~18 歳の健康な小児 145 例の集団で測定されたナイーブ B 細胞の割合 (約 48~85%) の下限値に基づき (Clin Immunol. 2009; 133:95-107)、48%を正常下限値とみなした上で、ナイーブ B 細胞の割合が正常下限値未満 (48%未満) である患者を主たる解析対象集団と設定した。

機構は以下のように考える。

APDS の臨床評価において確立された評価項目はないものの、2201 試験第 III 相パート、LE4301 試験及び LE3301 試験の主要評価項目の一つとされた「標的リンパ節病変の SPD」について、以下の点を踏まえると、「標的リンパ節病変の SPD」の減少には臨床的意義があり、主要評価項目として設定したことは妥当である。

- リンパ節腫脹は、APDS における典型的な所見の一つであり、リンパ節腫脹は周辺臓器を圧迫することにより APDS の臨床症状の原因の一つとなると考えられること。
- 「2023 年度診療ガイドラインおよび移行期ガイドライン」では、APDS において、リンパ組織腫大に対して有効な治療法が限られていることが大きな課題とされている旨が記載されていることを踏まえると、APDS においてリンパ組織腫大を改善することは重要と考えられること。

また、もう一つの主要評価項目とされた「総 B 細胞に対するナイーブ B 細胞の割合」について、APDS における根本的な免疫表現型異常は、骨髄内におけるリンパ球の異常な分化・成熟に起因すると考えられていることを踏まえると、本疾患の病態改善を、骨髄区画における APDS の異常な B 細胞発生過程を反映する上記の評価項目を用いることは理解可能であり、ナイーブ B 細胞の割合が増加することには一定の臨床的意義があるとする申請者の説明は理解できる。ただし、APDS において疾患の重症度や治療反応性を定義するナイーブ B 細胞の割合に関する正常値、又は治療目標値は確立されていないことを踏まえると、本評価項目の結果から、臨床的意義のある効果の大きさを評価することには限界がある。

したがって、APDS に対する本薬の有効性は主要評価項目の「 \log_{10} 変換した 12 週時における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 細胞に対するナイーブ B 細胞の割合のベースラインからの変化量」の結果並びに副次評価項目の結果から、総合的に評価する。

7.R.2.2 12 歳以上の APDS における本薬の有効性について

機構は、7.R.2.2.1～7.R.2.2.3 の検討より、12 歳以上の APDS 患者に対する本薬の有効性は示されたと考える。

7.R.2.2.1 主要評価項目の結果について

申請者は、主要評価項目の結果について、以下のように説明している。

APDS 患者を対象とした海外第 III 相試験（2201 試験）において、2 つの主要評価項目のうち、「 \log_{10} 変換した 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」は表 42 のとおりであり、プラセボに対する本薬の優越性が検証された。また、事前に共変量として規定していた IVIG だけでなく皮下注用人免疫グロブリンを使用した参加者もいたことから、より正確な定義とするため、主要評価項目の統計モデルの共変量を盲検解除後に事後的に変更したが、事前に規定された統計モデルを用いた場合の結果と明らかな差は認められなかった（表 53）。日本人の APDS 患者を評価した国内第 III 相試験（LE4301 試験）における「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」の結果は表 54 のとおりであり、2201 試験第 III 相パートと同様の傾向であった。

表 53 2201 試験第 III 相パートの主要評価項目①の統計解析変更前後の結果（PD 解析対象集団）

	変更前 ^{b)}		変更後 ^{c)}	
	プラセボ群 (8 例)	本薬群 (18 例 ^{a)})	プラセボ群 (8 例)	本薬群 (18 例 ^{a)})
\log_{10} 変換した 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 (最小二乗平均 (標準誤差))	-0.06 (0.06)	-0.30 (0.04)	-0.02 (0.06)	-0.27 (0.04)
最小二乗平均の群間差 (本薬群-プラセボ群) [95%信頼区間]	-	-0.24 [-0.37, -0.11]	-	-0.25 [-0.38, -0.12]
両側 p 値	-	0.0012	-	0.0006

a) 12 週目で完全奏効を示し、測定可能な標的病変がなかった 1 例は解析から除外された。

b) 投与群、ベースライン値、ベースライン時のグルココルチコイド及び IVIG の使用の有無を説明変数とする ANCOVA により算出

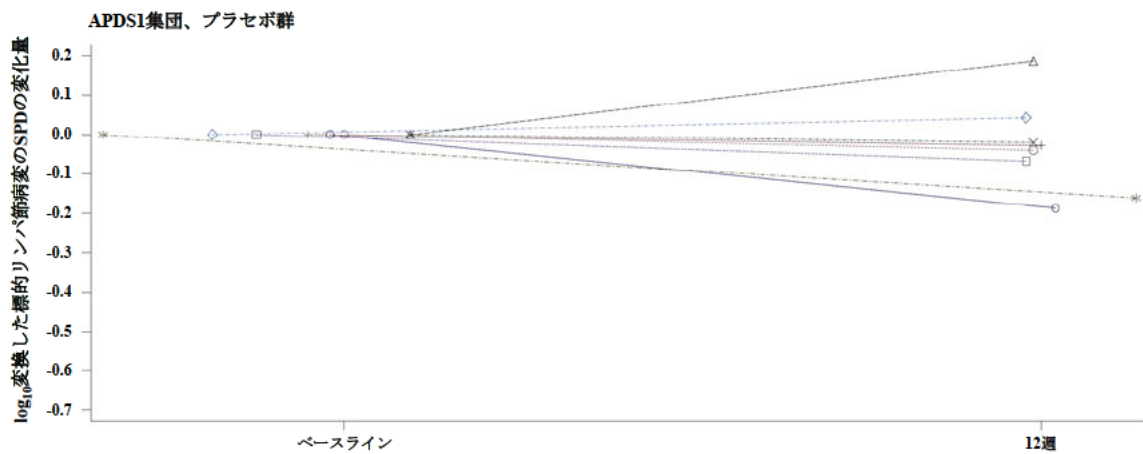
c) 投与群、ベースライン値、ベースライン時のグルココルチコイドの使用及び免疫補充療法の併用の有無を説明変数とする ANCOVA により算出

表 54 2201 試験第 III 相パート及び LE4301 試験の主要評価項目①の結果
(2201 試験第 III 相パート：PD 解析対象集団、LE4301 試験：FAS)

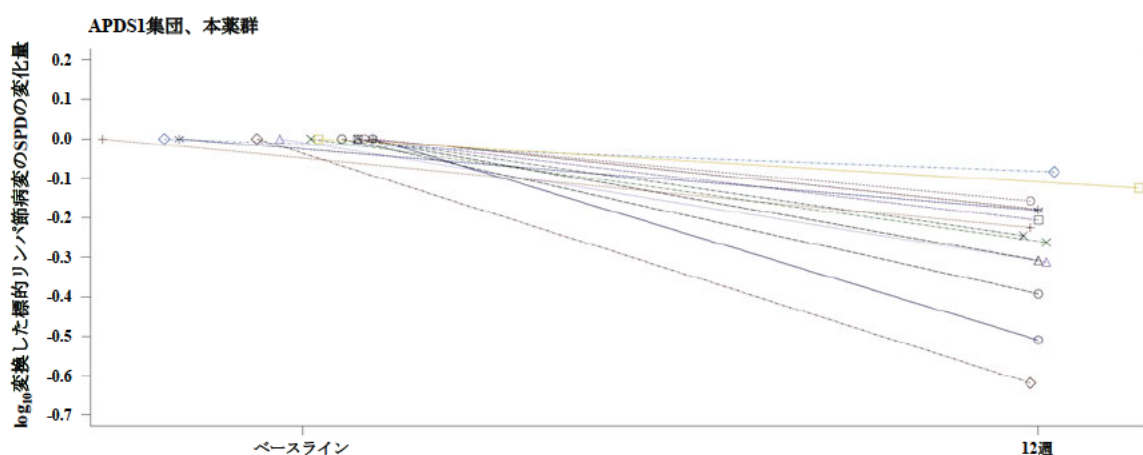
	2201 試験第 III 相パート		LE4301 試験
	プラセボ群 (8 例)	本薬群 (19 例)	本薬投与 (3 例)
ベースラインの標的リンパ節病変の SPD (mm ²)	1,672.0±1,939.8 (8)	1,431.5±1,026.1 (19)	2,189.6±1,738.1 (3)
12 週時の標的リンパ節病変の SPD (mm ²)	1,705.2±2,192.5 (8)	710.9±483.6 (19)	705.3±124.5 (3)
12 週時の標的リンパ節病変の SPD の ベースラインからの変化量 (mm ²)	33.3±412.3 (8)	-720.5±664.3 (19)	-1,484.3±1,615.9 (3)
log ₁₀ 変換した 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	-0.04±0.12 (8)	-0.28±0.15 (18)	-0.41±0.26 (3)

平均値±標準偏差 (評価例数)

また、2201 試験第 III 相パート及び LE4301 試験における個々の参加者の標的リンパ節病変の SPD の変化量は図 1 及び表 55 のとおりであり、本薬投与例のほとんどで標的リンパ節病変の SPD が減少する傾向が認められた。



評価時点	ベースライン	12週
例数	8	8



評価時点	ベースライン	12週
例数	15	14



評価時点	ベースライン	12週
例数	4	4

図1 2201試験第III相パートにおける個々の参加者のlog₁₀変換した標的リンパ節病変のSPDの変化量 (2201試験第III相パート: PD解析対象集団)

表 55 LE4301 試験の参加者別の結果

	参加者 A	参加者 B	参加者 C
本薬投与量	50 mg	70 mg	70 mg
ベースラインの標的リンパ節病変の SPD (mm ²)	913.5	1,486.2	4,169.2
12 週時の標的リンパ節病変の SPD (mm ²)	595.0	680.7	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 (mm ²)	-318.6	-805.5	-3,328.9

2201 試験第 III 相パートの「log₁₀ 変換した 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」において、プラセボに対する本薬の優越性が検証されたこと、及び日本人の APDS 患者を対象とした LE4301 試験において、2201 試験第 III 相パートと同様の傾向が認められたことは、APDS におけるリンパ節腫脹は、縦隔閉塞による呼吸困難、腸閉塞等を引き起こすことがあること (J Allergy Clin Immunol 2017; 139: 597-606、Front Pediatr 2021; 9: 697706)、本邦において、APDS に係る効能・効果で承認された薬剤がないこと等を考慮すると、臨床的意義がある結果と考える。

もう一つの主要評価項目である「12 週時の総 B 細胞に対するナイーブ B 細胞の割合のベースラインからの変化量」(表 42) について、解析対象を限定したことにより、解析対象例数が事前の想定 (27 例) と比較して少なくなり、十分な検出力が担保できなかったものの、統計学的な有意差が示された。また、事前に共変量として規定していた IVIG だけでなく皮下注用人免疫グロブリンを使用した参加者もいたことから、より正確な定義とするため、主要評価項目の統計モデルの共変量を盲検解除後に変更したが、事前に規定された統計モデルを用いた場合の結果と明らかな差は認められなかった (表 56)。当該評価項目と日本人 APDS 患者を評価した LE4301 試験における結果は表 57 のとおりであった。LE4301 試験の計画時点では、LE4301 試験の結果 (効果の大きさ) を 2201 試験第 III 相パートと比較する計画であったが、2201 試験第 III 相パートと LE4301 試験でナイーブ B 細胞の割合の評価に用いられた解析の方法及び条件が異なることから⁷¹⁾、ナイーブ B 細胞に対する検出感度が異なる可能性があり、両試験の「12 週時の総 B 細胞に対するナイーブ B 細胞の割合のベースラインからの変化量」を比較して解釈することには限界がある。しかしながら、いずれの試験においても、ナイーブ B 細胞の割合が増加する傾向が認められたことを考慮すると、両試験において同様の傾向が認められたと考える。

表 56 2201 試験第 III 相パートの主要評価項目②の統計解析変更前後の結果
(PD 解析対象集団のうちベースラインのナイーブ B 細胞の割合が 48%未満の患者)

	変更前 ^{b)}		変更後 ^{c)}	
	プラセボ群 (5 例)	本薬群 (8 例 ^{a)})	プラセボ群 (5 例)	本薬群 (8 例 ^{a)})
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 (最小二乗平均 (標準誤差)) (%)	-5.37 (3.95)	34.76 (3.08)	0.09 (6.66)	37.39 (5.35)
最小二乗平均の群間差 (本薬群-プラセボ群) [95%信頼区間]	-	40.13 [28.51, 51.75]	-	37.30 [24.06, 50.54]
両側 p 値	-	<0.0001	-	0.0002

a) ベースライン後のナイーブ B 細胞の割合が測定されなかった 5 例が解析から除外された。

b) 投与群、ベースライン値、ベースライン時のグルココルチコイド及び IVIG の使用の有無を説明変数とする ANCOVA により算出

c) 投与群、ベースライン値、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を説明変数とする ANCOVA により算出

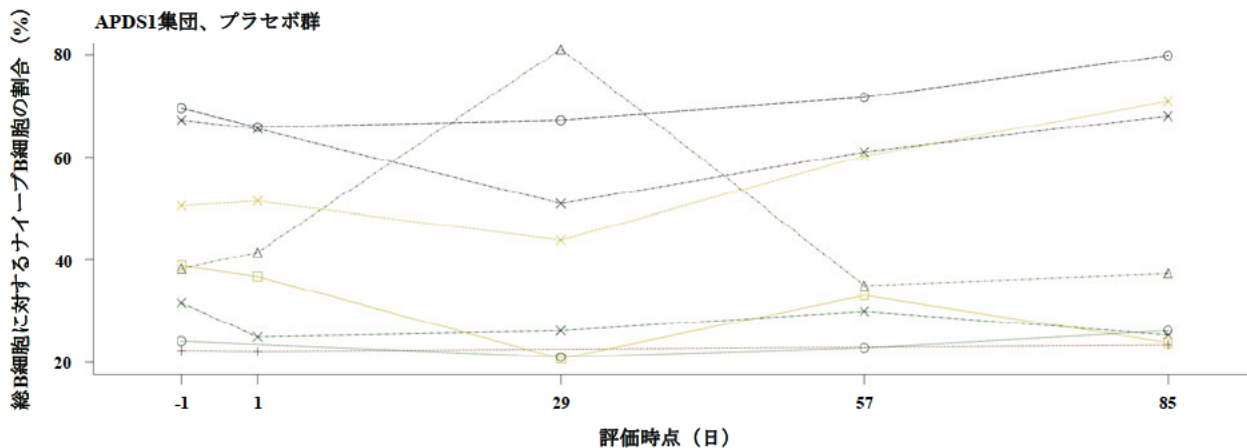
⁷¹⁾ 2201 試験終了後、当該試験で使用していたフローサイトメトリーアッセイが販売中止となったことから、LE4301 試験及び LE3301 試験では異なるフローサイトメトリーアッセイを使用する必要があった。

表 57 2201 試験第 III 相パート及び LE4301 試験の主要評価項目②の結果
 (2201 試験第 III 相パート：PD 解析対象集団、LE4301 試験：FAS)

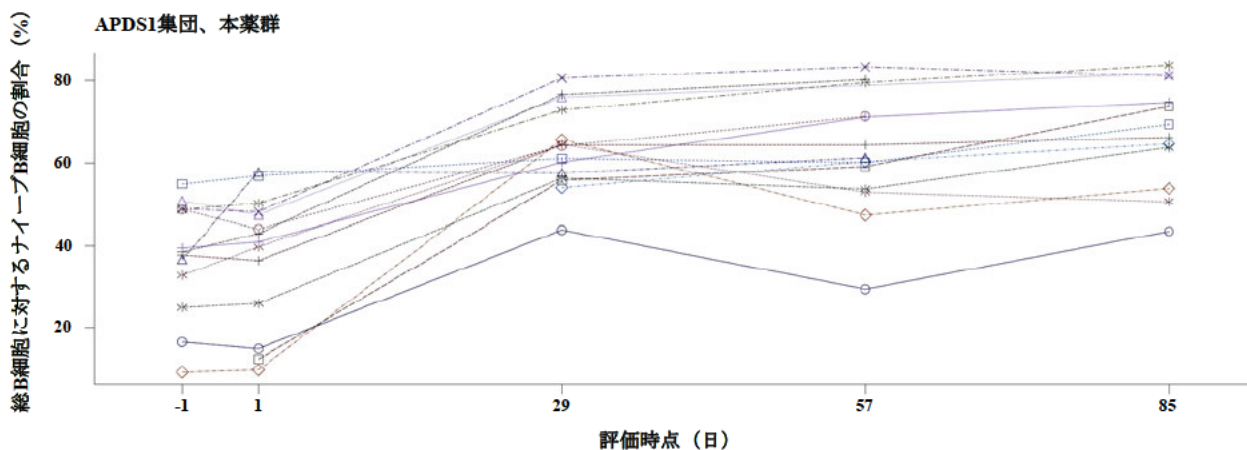
	2201 試験第 III 相パート		LE4301 試験
	プラセボ群 (8 例)	本薬群 (19 例)	本薬投与 (3 例)
ベースラインのナイーブ B 細胞の割合 (%)	42.19±17.91 (8)	36.78±14.68 (17)	74.99±19.80 (3)
12 週時のナイーブ B 細胞の割合 (%)	44.38±24.22 (8)	66.21±12.31 (14)	82.20±15.92 (3)
12 週時のナイーブ B 細胞の割合の ベースラインからの変化量 (%)	2.19±10.15 (8)	30.12±14.53 (13)	7.21±6.98 (3)

平均値±標準偏差 (評価例数)

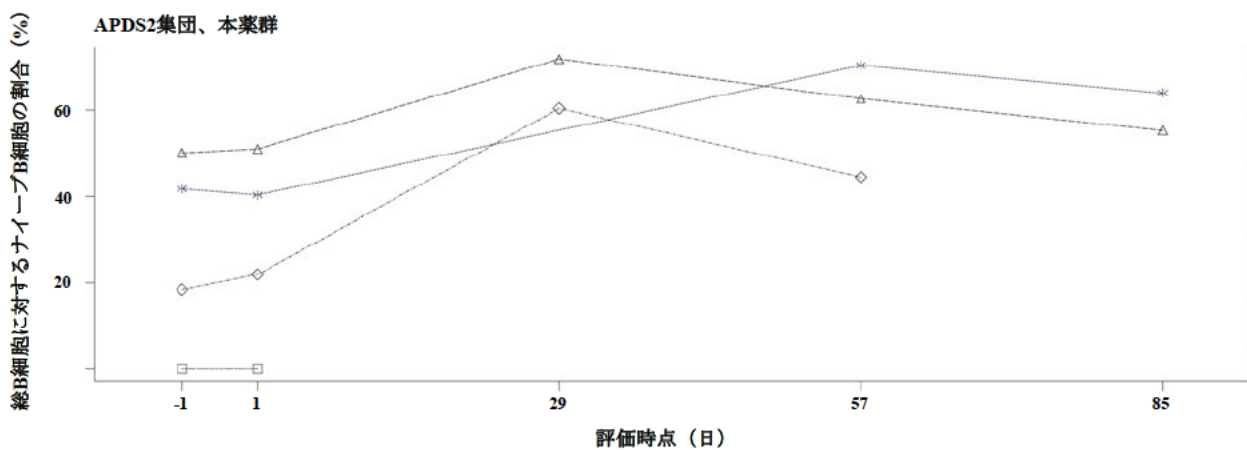
また、2201 試験第 III 相パート及び LE4301 試験における個々の参加者のナイーブ B 細胞の割合の推移は図 2 及び表 58 のとおりであり、本薬投与例のほとんどでナイーブ B 細胞の割合が増加する傾向が認められた。



評価時点	-1	1	29	57	85
例数	8	7	7	7	8



評価時点	-1	1	29	57	85
例数	13	14	16	14	12



評価時点	-1	1	29	57	85
例数	4	4	2	3	2

図2 2201試験第III相パートにおける個々の参加者のナイーブB細胞の割合
(2201試験第III相パート：PD解析対象集団)

表 58 LE4301 試験の参加者別の結果

	参加者 A	参加者 B	参加者 C
本薬投与量	50 mg	70 mg	70 mg
ベースラインのナイーブ B 細胞の割合 (%)	52.17	85.27	87.53
12 週時のナイーブ B 細胞の割合 (%)	65.17	84.73	96.70
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 (%)	13.00	-0.55	9.18

APDS において疾患の重症度や治療反応性を定義するナイーブ B 細胞の割合に関する正常値又は治療目標値は確立されていないが、2201 試験第 III 相パート及び LE4301 試験の両試験において、ナイーブ B 細胞の割合がベースラインから増加する結果が得られたことを踏まえると、B 細胞の分化・成熟過程に障害が起きている APDS に対して、本薬の免疫表現型の正常化が期待できることから、臨床的意義があると考えられる (Cytometry B Clin Cytom 2021; 100: 460-6)。以上の「 \log_{10} 変換した 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 細胞に対するナイーブ B 細胞の割合のベースラインからの変化量」の結果から、12 歳以上の APDS 患者に対する本薬の有効性は示されたと考える。

7.R.2.2.2 主な副次評価項目の結果について

申請者は、2201 試験第 III 相パート及び LE4301 試験の主な副次評価項目の結果について、以下のように説明している。

2201 試験第 III 相パート及び LE4301 試験に関する主な副次評価項目の結果は表 59 のとおりであり、いずれの評価項目においても、プラセボ群に比べて本薬群で減少量が大きい傾向が認められた。

表 59 主な副次評価項目の結果 (2201 試験第 III 相パート: PD 解析対象集団、LE4301 試験: FAS)

	2201 試験第 III 相パート		LE4301 試験
	プラセボ群 (8 例)	本薬群 (19 例)	本薬投与 (3 例)
ベースラインの標的リンパ節病変の 3D 容積 (mm ³)	35,722±67,558 (8)	20,142±15,617 (19)	36,649±37,744 (3)
12 週時の標的リンパ節病変の 3D 容積 (mm ³)	40,169±81,844 (8)	7,858±6,291 (19)	8,481±2,171 (3)
12 週時の標的リンパ節病変の 3D 容積の ベースラインからの変化量 (mm ³)	4,447±14,588 (8)	-12,284±11,148 (19)	-28,168±35,750 (3)
ベースラインの脾臓の 3D 容積 (mm ³)	448,456±328,642 (8)	586,449±311,483 (19)	541,803±64,370 (3)
12 週時の脾臓の 3D 容積 (mm ³)	480,333±445,372 (8)	411,131±193,977 (19)	384,602±99,241 (3)
12 週時の脾臓の 3D 容積の ベースラインからの変化量 (mm ³)	31,877±129,551 (8)	-175,318±130,154 (19)	-157,201±47,573 (3)
ベースラインの医師による総合評価 (PGA) ^{a)}	41.4±17.8 (8)	47.1±17.7 (19)	56.7±5.8 (3)
12 週時の PGA	25.9±16.2 (8)	26.7±22.8 (19)	46.7±15.3 (3)
12 週時の PGA のベースラインからの変化量	-15.5±20.6 (8)	-20.4±23.2 (19)	-10.0±10.0 (3)

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 治験担当医師による疾患活動性評価に用いる視覚的アナログ尺度 (VAS) である。尺度の「0」は「疾患活動性なし」、「100」は「疾患活動性が最大」とした。

7.R.2.2.3 患者背景別の有効性について

申請者は、2201 試験第 III 相パートの主な患者背景別の有効性について、以下のように説明している。

主な患者背景別の「 \log_{10} 変換した 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 細胞に対するナイーブ B 細胞の割合のベースラインからの変化量」は表 60 のとおりであり、特定の集団で異なる傾向は認められず、いずれの部分集団についても本薬の有効性が示唆された。

表 60 主な患者背景別の有効性評価項目の結果 (CCDZ173X2201 試験第 III 相パート、PD 解析対象集団)

		log ₁₀ 変換した 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		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 (%)	
		プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
性	男性	0.07±0.11 (3)	-0.35±0.15 (9)	-4.95±8.17 (3)	36.33±18.46 (5)
	女性	-0.10±0.07 (5)	-0.21±0.12 (9)	6.47±9.26 (5)	26.24±11.08 (8)
年齢	18 歳未満	-0.12±0.09 (3)	-0.29±0.17 (7)	-1.25±2.52 (3)	33.71±20.33 (5)
	18 歳以上	0.02±0.10 (5)	-0.28±0.15 (11)	4.25±12.76 (5)	27.88±10.54 (8)
体重	66.6 kg ^{a)} 未満	-0.05±0.17 (4)	-0.36±0.17 (9)	-4.43±6.67 (4)	31.31±17.14 (7)
	66.6 kg ^{a)} 以上	-0.02±0.05 (4)	-0.21±0.08 (9)	8.80±8.89 (4)	28.74±12.26 (6)
遺伝子変異	PI3KCD/APDS1	-0.04±0.12 (8)	-0.27±0.15 (14)	2.19±10.15 (8)	33.08±13.21 (11)
	PI3KRI/APDS2	-	-0.32±0.17 (4)	-	4.75, 23.00
ベースラインのナイーブ B 細胞の割合	48%未満	0.00±0.13 (5)	-0.30±0.18 (12)	-3.23±6.37 (5)	34.17±14.40 (8)
	48%以上	-0.10±0.08 (3)	-0.21±0.04 (4)	11.22±9.14 (3)	23.65±13.63 (5)

平均値±標準偏差 (例数)、2 例以下の場合には個別の数値を表示

a) 中央値

機構は、2201 試験第 III 相パート及び LE4301 試験の結果並びに 7.R.2.3.1~7.R.2.3.3 の申請者の説明を踏まえ、以下のように考えることから、12 歳以上の APDS 患者において本薬は一定の有効性を示し、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると判断した。

- 2201 試験第 III 相パートの主要評価項目である「log₁₀ 変換した 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 週時のナイーブ B 細胞の割合のベースラインからの変化量」について、本薬群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差が認められたこと (表 42)。
- 事前に規定された共変量である「IVIG の投与有無」及び変更後の共変量である「免疫補充療法の併用の有無」について、本来であれば、事後的に共変量の定義を修正することは避けるべきであったものの、本薬の臨床試験の参加者においては、免疫グロブリンの静脈内投与だけでなく皮下投与も選択されたこと、投与経路の違いは患者の好みや利便性を踏まえて選択されること、いずれも期待される効果に差はないと考えられること等を踏まえると、「免疫補充療法の併用の有無」を予後因子として用いることは理解可能であること。また、事前に規定された統計モデルを用いた場合でも、結論が変わるような結果は認められないこと (表 53 及び表 56)
- 2201 試験第 III 相パートの本薬群で認められた標的リンパ節病変の SPD の減少量及びナイーブ B 細胞の割合の増加量は、APDS におけるリンパ節腫脹による縦隔閉塞による呼吸困難、腸閉塞等のリスクや感染性続発症のリスクの低減にどの程度寄与するかは明らかではないものの、主要評価項目の結果に加え、主な副次評価項目の結果は、主要評価項目と同様の傾向を示し、主要評価項目を支持する結果が得られたこと (表 59)
- 患者背景別の結果について、参加者数が少なく解釈に限界はあるものの、特定の集団で異なる傾向は認められなかったこと (表 60)
- LE4301 試験の参加者数は非常に限られ、かつ試験間の比較であることから、日本人患者における本薬の有効性の評価に限界はあるものの、以下の点を踏まえると、日本人の APDS 患者に対しても有効性が期待できること
 - 主要評価項目の一つである「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」において、2201 試験第 III 相パートの結果と同様の傾向が認められたこと (表 53)
 - もう一つの主要評価項目である「12 週時の総 B 細胞に対するナイーブ B 細胞の割合のベースラインからの変化量」においては、2201 試験第 III 相パートと同様に、ナイーブ B 細胞の割合がベースラインから増加する傾向が認められていること (表 57)

7.R.2.3 12歳未満のAPDSにおける本薬の有効性について

機構は、7.R.2.3.1～7.R.2.3.3の検討より、12歳未満のAPDS患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと考える。

7.R.2.3.1 主要評価項目の結果について

申請者は、主要評価項目の結果について、以下のように説明している。

4～11歳のAPDS患者を対象とした国際共同第III相試験（LE3301）の主要評価項目の結果は、表61のとおりであり、全体集団と日本人集団で一貫していた。

表 61 主要評価項目の結果 (LE3301、FAS)

	全体集団 (19例 ^{a)})	日本人集団 (3例)
ベースラインの標的リンパ節病変のSPD (mm ²)	878.2±738.4	1,119.5±448.8
12週時の標的リンパ節病変のSPD (mm ²)	527.0±468.9	693.6±231.5
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 (mm ²)	-351.1±342.7	-425.9±257.5
log ₁₀ 変換した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 ^{a)}	-0.196±0.124	-0.195±0.09
	全体集団 (15例 ^{b)})	日本人集団 (3例)
ベースラインのナイーブB細胞の割合 (%)	78.69±7.77	74.88±12.70
12週時のナイーブB細胞の割合 (%)	86.34±5.63	85.96 ^{c)}
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 (%)	8.62±7.07	13.05 ^{c)}

平均値±標準偏差 (例数)

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例が解析から除外された。

b) データに影響を与えるプロトコル逸脱があった6例が解析から除外された。

c) 2例の平均値

また、LE3301試験における日本人参加者3例の個別の結果は表62のとおりであり、参加者3例のうち1例で12週時の数値上の改善が認められ、1例は不変、1例で12週時に欠測であった。

表 62 LE3301試験の参加者別の結果

本薬投与量	参加者 D	参加者 E	参加者 F
30 mg	30 mg	30 mg	40 mg
ベースラインの標的リンパ節病変のSPD (mm ²)	1,269.6	1,474.1	614.9
12週時の標的リンパ節病変のSPD (mm ²)	656.9	941.3	482.8
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 (mm ²)	-612.7	-532.8	-132.1
ベースラインのナイーブB細胞の割合 (%)	60.67	78.81	85.15
12週時のナイーブB細胞の割合 (%)	86.68	-	85.24
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 (%)	26.01	-	0.09

主要評価項目の一つである「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」において、2201試験第III相パートの結果と同様の傾向が認められたことは、APDSにおけるリンパ節腫脹は、縦隔閉塞による呼吸困難、腸閉塞等を引き起こす場合があること（J Allergy Clin Immunol 2017; 139: 597-606、Front Pediatr 2021; 9: 697706）、本邦において、APDSに係る効能・効果で承認された薬剤がないこと等を考慮すると、臨床的意義がある結果と考えられる。

もう一つの主要評価項目である「12週時の総B細胞に対するナイーブB細胞の割合のベースラインからの変化量」においては、LE4301試験と同様に2201試験と異なる解析方法を用いたため、2201試験第III相パートとLE3301試験でナイーブB細胞の割合の結果を比較して解釈することには限界があるものの、LE3301試験においても、ナイーブB細胞の割合が増加する傾向が認められたことから、2201

試験第 III 相パートと同様の傾向が認められたと考える。以上の「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 週時のナイーブ B 細胞の割合のベースラインからの変化量」の結果から、12 歳未満の APDS 患者に対する本薬の有効性は期待できると考える。

7.R.2.3.2 主な副次評価項目の結果について

申請者は、LE3301 試験の主な副次評価項目の結果について、以下のように説明している。

LE3301 試験に関する主な副次評価項目の結果は表 63 のとおりであり、いずれの評価項目においても、本薬投与により減少する傾向が認められた。

表 63 主な副次評価項目の結果 (LE3301 試験、FAS)

	全体集団 (21 例)	日本人集団 (3 例)
ベースラインの標的リンパ節病変の 3D 容積 (mm ³)	8,176±8,778 (19)	8,057±2,293 (3)
12 週時の標的リンパ節病変の 3D 容積 (mm ³)	4,700±4,980 (19)	5,166±2,163 (3)
12 週時の標的リンパ節病変の 3D 容積のベースラインからの変化量 (mm ³)	-3,477±4,482 (19)	-2,891±744 (3)
ベースラインの脾臓の 3D 容積 (mm ³)	236,257±115,203 (21)	327,232±109,100 (3)
12 週時の脾臓の 3D 容積 (mm ³)	176,562±87,810 (21)	277,474±81,011 (3)
12 週時の脾臓の 3D 容積のベースラインからの変化量 (mm ³)	-59,695±49,889 (21)	-49,758±62,503 (3)
ベースラインの PGA ^{a)}	40.7±25.6 (21)	33.3±30.6 (3)
12 週時の PGA	22.2±17.5 (21)	18.3±17.6 (3)
12 週時の PGA のベースラインからの変化量	-18.5±18.1 (21)	-15.0±21.8 (3)

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 治験担当医師による疾患活動性評価に用いる視覚的アナログ尺度 (VAS) である。尺度の「0」は「疾患活動性なし」、「100」は「疾患活動性が最大」とした。

7.R.2.3.3 患者背景別の有効性について

申請者は、LE3301 試験の主な患者背景別の有効性について、以下のように説明している。

主な患者背景別の「log₁₀ 変換した 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 細胞に対するナイーブ B 細胞の割合のベースラインからの変化量」は表 64 のとおりであり、特定の集団で異なる傾向は認められず、いずれの部分集団についても本薬の有効性が示唆された。

表 64 主な患者背景別の有効性評価項目の結果 (LE3301 試験、FAS)

		log ₁₀ 変換した 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	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 (%)
性	男性	-0.22±0.11 (12)	4.17±9.61 (12)
	女性	-0.16±0.15 (7)	10.48±9.65 (5)
年齢	7 歳 ^{a)} 以下	-0.17±0.14 (10)	7.28±13.48 (8)
	7 歳 ^{a)} 超	-0.22±0.11 (9)	4.92±5.39 (9)
体重	23.9 kg ^{a)} 未満	-0.17±0.14 (9)	3.55±8.15 (6)
	23.9 kg ^{a)} 以上	-0.21±0.11 (10)	7.38±10.67 (11)
遺伝子変異	PI3KCD/APDS1	-0.19±0.11 (15)	6.47±10.28 (14)
	PI3KRI/APDS2	-0.23±0.17 (4)	3.99±8.35 (3)

平均値±標準偏差 (例数)

a) 中央値

機構は 7.R.2.3.1~7.R.2.3.3 を踏まえ、以下のように考える。

LE3301 試験の結果から、以下の点及び 12 歳以上と 12 歳未満で APDS の病態に大きな違いがないこと (7.R.1 参照) を踏まえると、日本人患者を含め、12 歳未満の APDS 患者の治療において本薬の有効性は期待できると判断した。

- 4～11 歳の APDS 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (LE3301 試験) の有効性評価項目について、試験間の比較であることから解釈には限界があるものの、主要評価項目の一つである「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」において、2201 試験第 III 相パートの結果と同様の傾向が認められたこと (表 61)
- もう一つの主要評価項目である「12 週時の総 B 細胞に対するナイーブ B 細胞の割合のベースラインからの変化量」においては、2201 試験第 III 相パートと同様に、ナイーブ B 細胞の割合がベースラインから増加する傾向が認められていること (表 61)
- 主な副次評価項目の結果は、主要評価項目と同様の傾向を示し、主要評価項目を支持する結果が得られたこと (表 63)
- 日本人集団の症例数が限られているため、評価に限界はあるものの、得られている主要評価項目及び副次評価項目の結果のいずれにおいても、全体集団の結果と同様の傾向が認められたこと (表 63)
- 患者背景別の結果について、症例数が少なく解釈に限界はあるものの、特定の集団で異なる傾向は認められなかったこと (表 64)
- 申請用法・用量を投与した時の本薬の曝露量に 12 歳以上と 12 歳未満の間で明らかな違いは認められなかったこと (表 33 及び 7.R.1 参照)

7.R.3 安全性について

機構は、以下の 7.R.3.1～7.R.3.5 の検討結果から、APDS 患者における本薬の安全性は、認められた有効性を踏まえると許容可能と考える。ただし、感染症、好中球減少症、QT 延長及び悪性腫瘍の発現状況について、製造販売後も引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.1 有害事象の発現状況の概要について

申請者は、以下のように説明している。

本薬における臨床試験の有害事象の発現状況は表 65 のとおりであった。2201 試験第 III 相パートの本薬群でプラセボ群と比較し、有害事象の発現頻度に臨床的に問題となる傾向は認められなかった。また、いずれの試験においても、重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、本薬投与例で重篤な副作用や投与中止に至った副作用は認められなかった。日本人の参加者数は限られているものの、全体集団と比較して臨床上問題となる傾向は認められなかった (表 65 及び 7.4 参照)。

表 65 有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	プラセボ投与例	本薬投与例					
	2201 試験 第 III 相パート (10 例)	2201 試験 第 II 相パート (6 例)	2201 試験 第 III 相パート (21 例)	2201E1 試験 (37 例)	LE4301 試験 (3 例)	LE3301 試験 (21 例)	全本薬 投与例 (62 例)
曝露期間 (週) (中央値 [最小 値, 最大値])	12.0 [11.7, 12.3]	11.9 [11.9, 12.1]	12.1 [11.7, 12.4]	225.6 [62.3, 362.7]	48.0 [47.3, 73.0]	64.0 [14.1, 82.3]	122.0 [12.0, 374.6]
全有害事象	90.0 (9)	66.7 (4)	85.7 (18)	91.9 (34)	100 (3)	100 (21)	96.8 (60)
全副作用	30.0 (3)	0	23.8 (5)	13.5 (5)	100 (3)	33.3 (7)	30.6 (19)
死亡に至った 有害事象	10.0 (1)	0	0	2.7 (1)	0	0	1.6 (1)
重篤な有害事象	20.0 (2)	0	14.3 (3)	27.0 (10)	33.3 (1)	9.5 (2)	22.6 (14)
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った 有害事象	0	0	0	5.4 (2)	0	4.8 (1)	3.2 (2)
投与中止に至った 副作用	0	0	0	0	0	0	0
全本薬投与例の 10%以上に発現した有害事象							
頭痛	20.0 (2)	16.7 (1)	23.8 (5)	21.6 (8)	0	33.3 (7)	30.6 (19)
SARS-CoV-2 検査 陰性	0	0	0	40.5 (15)	0	0	24.2 (15)
発熱	0	0	9.5 (2)	24.3 (9)	0	28.6 (6)	25.8 (16)
上気道感染	20.0 (2)	0	9.5 (2)	27.0 (10)	33.3 (1)	4.8 (1)	21.0 (13)
副鼻腔炎	0	16.7 (1)	19.0 (4)	16.2 (6)	0	19.0 (4)	22.6 (14)
COVID-19	0	0	0	32.4 (12)	33.3 (1)	0	21.0 (13)
嘔吐	10.0 (1)	0	4.8 (1)	13.5 (5)	0	23.8 (5)	17.7 (11)
下痢	0	16.7 (1)	9.5 (2)	10.8 (4)	0	14.3 (3)	14.5 (9)
気道感染	10.0 (1)	0	0	13.5 (5)	0	9.5 (2)	11.3 (7)
気管支炎	0	0	0	10.8 (4)	0	14.3 (3)	11.3 (7)
胃腸炎	0	16.7 (1)	4.8 (1)	10.8 (4)	0	19.0 (4)	14.5 (9)
鼻咽頭炎	10.0 (1)	16.7 (1)	0	16.2 (6)	33.3 (1)	9.5 (2)	14.5 (9)
外耳炎	0	0	4.8 (1)	18.9 (7)	0	4.8 (1)	14.5 (9)
鼻炎	0	16.7 (1)	0	13.5 (5)	0	9.5 (2)	12.9 (8)
咳嗽	10.0 (1)	16.7 (1)	0	10.8 (4)	0	19.0 (4)	12.9 (8)
肺炎	0	0	4.8 (1)	10.8 (4)	33.3 (1)	4.8 (1)	11.3 (7)
腹痛	10.0 (1)	0	0	13.5 (5)	0	9.5 (2)	11.3 (7)
関節痛	0	0	0	13.5 (5)	0	9.5 (2)	11.3 (7)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 24.0

機構は、各試験における有害事象等の発現状況について、臨床的に問題となるような傾向は認められていないと判断した。日本人集団については、参加者数が非常に限られており、結果の解釈に限界はあるものの、全体集団と比較して特別に懸念が増すような成績は認められていないと考える。なお、感染症や、その他の注目すべき有害事象については 7.R.3.4 で検討する。

7.R.3.2 投与期間別の安全性について

2201 試験第 III 相パート、2201E1 試験、LE4301 試験及び LE3301 試験の併合解析 (安全性解析対象集団) における投与期間別の有害事象の発現割合は表 66 のとおりであった。52 週以降で重篤な有害事象、COVID-19、発熱等の事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、評価期間の違い (最大 312.9 週まで投与) によるものと考えられ、副作用及び重篤な副作用は投与期間の延長にともない増加する傾向は認められなかったことを踏まえると、投与期間の長期化に伴って本薬のリスクが高まる傾向は認められていないと考える。

表 66 発現期間別の有害事象の発現状況
(2201 試験第 III 相パート、2201E1 試験、LE4301 試験及び LE3301 試験：安全性解析対象集団)

	発現期間別						全期間 (62 例)
	0-6 週 (62 例)	6-12 週 (62 例)	12-24 週 (62 例)	24-36 週 (60 例)	36-52 週 (60 例)	52 週以降 (53 例)	
全有害事象	77.4 (48)	66.1 (41)	51.6 (32)	48.3 (29)	58.3 (35)	58.5 (31)	96.8 (60)
全副作用	19.4 (12)	9.7 (6)	8.1 (5)	5.0 (3)	6.7 (4)	3.8 (2)	30.6 (19)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	1.9 (1)	1.6 (1)
重篤な有害事象	6.5 (4)	4.8 (3)	4.8 (3)	1.7 (1)	5.0 (3)	15.1 (8)	22.6 (14)
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	3.8 (2)	3.2 (2)
投与中止に至った副作用	0	0	0	0	0	0	0
全期間で 10%以上認められた有害事象							
頭痛	17.7 (11)	6.5 (4)	4.8 (3)	1.7 (1)	1.7 (1)	3.8 (2)	29.0 (18)
発熱	9.7 (6)	3.2 (2)	1.6 (1)	5.0 (3)	5.0 (3)	15.1 (8)	25.8 (16)
SARS-CoV-2 検査陰性	1.6 (1)	0	1.6 (1)	1.7 (1)	6.7 (4)	24.5 (13)	24.2 (15)
副鼻腔炎	6.5 (4)	4.8 (3)	4.8 (3)	5.0 (3)	5.0 (3)	7.5 (4)	21.0 (13)
上気道感染	1.6 (1)	4.8 (3)	9.7 (6)	0	3.3 (2)	15.1 (8)	21.0 (13)
COVID-19	1.6 (1)	0	0	3.3 (2)	1.7 (1)	17.0 (9)	21.0 (13)
嘔吐	4.8 (3)	8.1 (5)	0	1.7 (1)	1.7 (1)	7.5 (4)	17.7 (11)
下痢	6.5 (4)	4.8 (3)	3.2 (2)	3.3 (2)	0	1.9 (1)	14.5 (9)
胃腸炎	1.6 (1)	3.2 (2)	3.2 (2)	0	3.3 (2)	3.8 (2)	14.5 (9)
上咽頭炎	4.8 (3)	3.2 (2)	1.6 (1)	3.3 (2)	1.7 (1)	9.4 (5)	14.5 (9)
外耳炎	0	3.2 (2)	0	3.3 (2)	3.3 (2)	9.4 (5)	14.5 (9)
咳嗽	3.2 (2)	3.2 (2)	3.2 (2)	0	1.7 (1)	5.7 (3)	12.9 (8)
腹痛	3.2 (2)	1.6 (1)	0	0	3.3 (2)	7.5 (4)	11.3 (7)
関節痛	1.6 (1)	3.2 (2)	3.2 (2)	1.7 (1)	3.3 (2)	5.7 (3)	11.3 (7)
気管支炎	3.2 (2)	1.6 (1)	0	1.7 (1)	1.7 (1)	5.7 (3)	11.3 (7)
肺炎	1.6 (1)	3.2 (2)	3.2 (2)	1.7 (1)	1.7 (1)	3.8 (2)	11.3 (7)
気道感染	3.2 (2)	0	1.6 (1)	3.3 (2)	0	7.5 (4)	11.3 (7)
鼻炎	1.6 (1)	0	0	5.0 (3)	1.7 (1)	3.8 (2)	11.3 (7)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 27.0

機構は、以下のように考える。

52 週以降で重篤な有害事象等の発現割合が高い傾向が認められたものの、副作用及び重篤な副作用は投与期間の延長にともない増加する傾向は認められていないことを踏まえると、安全性の観点から本薬の長期投与に関する特段の注意喚起等の必要はないと判断した。なお、52 週以降で発現割合が高い傾向が認められた感染症については、7.R.3.4.1 で検討する。

7.R.3.3 患者背景別の安全性について

12 歳以上の APDS 患者を対象とした本薬の臨床試験(2201 試験第 III 相パート、2201E1 試験及び LE4301 試験)の併合解析及び 12 歳未満の APDS 患者を対象とした国際共同試験 LE3301 試験における主な患者背景別の有害事象及び副作用の発現状況は、表 67 及び表 68 のとおりであり、有害事象の発現割合について臨床的に問題となる傾向を示した集団は認められなかった。

表 67 主な患者背景別の有害事象の発現状況
(2201 試験第 III 相パート、2201E1 試験及び LE4301 試験、安全性解析対象集団)

項目		全有害事象		全副作用	
		プラセボ群 (10 例)	本薬群 (41 例)	プラセボ群 (10 例)	本薬群 (41 例)
性別	男性	100 (4/4)	95.7 (22/23)	0 (0/4)	21.7 (5/23)
	女性	83.3 (5/6)	94.4 (17/18)	50.0 (3/6)	38.9 (7/18)
年齢	18 歳未満	100 (4/4)	92.9 (13/14)	50.0 (2/4)	35.7 (5/14)
	18 歳以上	83.3 (5/6)	96.3 (26/27)	16.7 (1/6)	25.9 (7/27)
体重	67.1 kg ^{a)} 未満	80.0 (4/5)	90.0 (18/20)	20.0 (1/5)	20.0 (4/20)
	67.1 kg ^{a)} 以上	100 (5/5)	100 (21/21)	40.0 (2/5)	38.1 (8/21)
遺伝子変異	PIK3CD/APDS1	88.9 (8/9)	93.9 (31/33)	33.3 (3/9)	30.3 (10/33)
	PIK3RI/APDS2	100 (1/1)	100 (8/8)	0 (0/1)	25.0 (2/8)
ナイーブ B 細胞の割合 (%)	48%未満	100 (7/7)	96.0 (24/25)	28.6 (2/7)	20.0 (5/25)
	48%以上	66.7 (2/3)	92.9 (13/14)	33.3 (1/3)	42.9 (6/14)

発現割合% (発現例数/評価例数)

a) 中央値

表 68 主な患者背景別の有害事象の発現状況 (LE3301 試験、安全性解析対象集団)

項目		本薬投与例 (21 例)	
		全有害事象	全副作用
性別	男性	100 (13/13)	23.1 (3/13)
	女性	100 (8/8)	50.0 (4/8)
年齢	7 歳 ^{a)} 以下	100 (11/11)	9.1 (1/11)
	7 歳 ^{a)} 超	100 (10/10)	60.0 (6/10)
体重	23.9kg ^{a)} 未満	100 (10/10)	20.0 (2/10)
	23.9kg ^{a)} 以上	100 (11/11)	45.5 (5/11)
遺伝子変異	PIK3CD/APDS1	100 (17/17)	29.4 (5/17)
	PIK3RI/APDS2	100 (4/4)	50.0 (2/4)

発現割合% (発現例数/評価例数)

a) 中央値

機構は、患者背景別の安全性に係る結果について、いずれの集団においても、症例数が非常に限られており、結果の解釈に限界はあるものの、全体集団と比較して特別に懸念が増すような成績は認められていないと考える。

7.R.3.4 注目すべき有害事象について

申請者は、本薬の作用機序、非臨床試験及び臨床試験の成績等に基づき申請者が「臨床的に注目すべき有害事象」として規定した有害事象⁷²⁾のうち、本薬の非臨床試験で認められた事象又は他の PI3Kδ 阻害薬の投与に関連して認められている事象を特に注目すべき有害事象として「感染症」、「好中球減少症及び他の血球減少症」、「心血管系障害及び QT 延長」及び「悪性腫瘍」の検討を行った。

7.R.3.4.1 感染症について

申請者は、感染症について、以下のように説明した。

APDS 患者はリンパ球 (B 細胞、T 細胞等) の発生や分化等に異常を来していることから、易感染性を示すことが知られているものの (Nat Rev Immunol 2016; 16, J Clin Immunol 2019; 39: 148-58)、非臨床試験において、本薬による免疫系への影響が認められたこと (5.R.1 参照)、及び他の PI3Kδ 阻害薬の投与に関連した感染症の発現が報告されており、PI3Kδ 阻害薬の投与に関連する感染症の発現はクラスエフェクトの可能性のあることから (Eur J Clin Pharmacol 2017; 73: 581-91)、注目すべき事象として、感染症について検討した。

⁷²⁾ 「感染症」、「好中球減少症及び他の血球減少症」、「皮膚及び皮下組織障害」、「消化管の忍容性」、「心血管系障害及び QT 延長」、「悪性腫瘍」、「肝酵素上昇」、「疲労」及び「自己免疫性疾患」

本薬の各臨床試験における感染症⁷³⁾の発現状況は表 69 のとおりであり、2201 試験第 III 相パートではプラセボ群と本薬群との間に大きな差異は認められなかった。

⁷³⁾ MedDRA SOC で「感染症および寄生虫症」に該当する事象

表 69 感染症の発現状況 (曝露期間で調整した人年あたりの件数)

	プラセボ投与例		本薬投与例				
	2201 試験 第 III 相パート (10 例)	2201 試験 第 II 相パート (6 例)	2201 試験 第 III 相パート (21 例)	2201E 試験 (37 例)	LE4301 試験 (3 例)	LE3301 試験 (21 例)	全本薬 投与例 (62 例)
総曝露期間 (人年)	2.53	1.83	5.03	154.18	3.64	23.88	188.56
全感染症	3.95	3.83	3.18	1.17	2.75	1.84	1.37
重篤な感染症	0.79	0	0.20	0.08	0.83	0	0.08
上気道感染	0.79	0	0.4	0.18	0.55	0.04	0.18
気道感染	0.39	0	0	0.13	0	0.08	0.12
副鼻腔炎	0	0.55	0.79	0.06	0	0.34	0.12
上咽頭炎	0.39	0.55	0	0.08	0.28	0.13	0.09
外耳炎	0	0	0.20	0.08	0	0.04	0.08
COVID-19	0	0	0	0.08	0.28	0	0.07
胃腸炎	0	0.55	0.20	0.03	0	0.17	0.06
肺炎	0	0	0.20	0.05	0.55	0.04	0.06
鼻炎	0	0.55	0	0.05	0	0.13	0.06
気管支炎	0	0	0	0.03	0	0.17	0.05
結膜炎	0.39	0	0	0.02	0.28	0.13	0.04
中耳炎	0	0	0	0.02	0	0.21	0.04
咽頭炎	0	0	0	0.05	0	0	0.04
インフルエンザ	0	0	0	0.02	0.28	0.04	0.03
口腔ヘルペス	0	0	0.20	0.03	0	0	0.03
急性中耳炎	0	0	0	0.02	0	0.08	0.03
尿路感染	0.39	0	0.20	0.03	0	0	0.03
帯状疱疹	0	0	0	0.02	0.28	0	0.02
軟部組織膿瘍	0	0	0	0.01	0	0	0.01
急性副鼻腔炎	0	0.55	0	0.01	0	0	0.01
アデノウイルス感染	0	0	0	0	0	0.04	0.01
体部白癬	0	0	0	0.01	0	0	0.01
カンジダ感染	0	0	0	0.01	0	0	0.01
カテーテル留置部位感染	0	0	0	0.01	0	0	0.01
蜂巣炎	0	0	0	0.01	0.28	0	0.01
クロストリジウム・ ディフィシレ大腸炎	0	0	0.20	0	0	0	0.01
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	0	0	0.04	0.01
耳感染	0	0	0	0	0	0.08	0.01
眼瞼感染	0	0	0	0.01	0	0	0.01
毛包炎	0	0	0	0.01	0	0	0.01
皮膚真菌感染	0	0.55	0	0	0	0	0.01
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0.04	0.01
消化管感染	0	0.55	0	0	0	0	0.01
単径部感染	0	0	0.20	0	0	0	0.01
単純ヘルペス	0	0	0	0.01	0	0	0.01
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	0.01	0	0	0.01
膿瘍	0	0	0	0	0	0.04	0.01
喉頭炎	0	0	0	0.01	0	0	0.01
ライム病	0	0	0	0.01	0	0	0.01
乳様突起炎	0	0	0.20	0	0	0	0.01
鼻ヘルペス	0	0	0.20	0.01	0	0	0.01
爪真菌症	0	0	0	0.01	0	0	0.01
爪囲炎	0	0	0	0.01	0	0	0.01
耳下腺炎	0	0	0	0.01	0	0	0.01
眼窩周囲蜂巣炎	0	0	0	0.01	0	0	0.01
肺炎球菌性肺炎	0	0	0	0.01	0	0	0.01
膿尿	0	0	0	0.01	0	0	0.01
ブドウ球菌性菌血症	0	0	0	0.01	0	0	0.01
COVID-19 の疑い	0	0	0	0.01	0	0	0.01
ウイルス感染	0	0	0	0.01	0	0	0.01
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0.01	0	0	0.01
外陰腔真菌感染	0	0	0.20	0	0	0	0.01
感染による 気管支拡張症の増悪	0.39	0	0	0	0	0	0
下気道感染	0.39	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	0.39	0	0	0	0	0	0
外陰部腔カンジダ症	0.39	0	0	0	0	0	0

集団の重複あり、MedDRA/J ver. 27.0

感染症のうち重篤な有害事象の発現割合は、2201 試験第 III 相パートのプラセボ群で 20.0% (2/10 例：感染による気管支拡張症の増悪及び尿路感染各 1 例)、2201 試験、2201E1 試験、LE4301 試験及び LE3301

試験の全本薬投与例で 11.3% (7/62 例：肺炎 3 例、COVID-19 2 例、軟部組織膿瘍、耳下腺炎、眼窩周囲蜂巣炎、副鼻腔炎、尿路感染、ウイルス感染、乳様突起炎及び急性副鼻腔炎各 1 例) であり、いずれも副作用とは判断されなかった。感染症に関連する治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

日本人参加者 6 例において、感染症の有害事象は、LE4301 試験の 1 例 (COVID-19 及び肺炎各 1 例〈重複あり〉) に認められ、いずれも重篤な有害事象と判断されたものの、副作用とは判断されなかった。感染症に関連する治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

以上より、本薬の臨床試験における感染症に関連する有害事象の発現状況について、臨床的に問題となるような傾向は認められていないことから、感染症に関する注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、感染症に関連する重篤な有害事象が認められたものの、副作用とは判断されなかったことを踏まえると、本薬投与による感染症の発現リスクについて、現時点で明らかな懸念は示唆されていないことから、添付文書での特段の注意喚起を行わないとした申請者の判断は妥当である。ただし、本薬が投与された例数は限られること、本薬投与時に重篤な感染症が認められており、PI3K δ 阻害薬の投与による感染症の発現はクラスエフェクトの可能性のあることを踏まえると、本薬投与による感染症の発現リスクについて、明確に結論付けることは困難であり、感染症の発現状況について、製造販売後も引き続き情報収集を行い、得られた安全性に係る情報から、適切に本薬の添付文書等における注意喚起の必要性を検討する必要がある。

7.R.3.4.2 好中球減少症及び他の血球減少症について

申請者は、好中球減少症及び他の血球減少症について、以下のように説明した。

PI3K δ 阻害薬の投与による好中球減少症の発現が報告されていることから (J Leuk Lymphoma 2015; 56: 2770-86、Eur J Clin Pharmacol 2017; 73: 581-91)、注目すべき事象として、好中球減少症及び他の血球減少症について検討した。

2201 試験の本薬群において、血球減少症⁷⁴⁾の有害事象は認められなかった。2201E1 試験において、4 例に血球減少症 (好中球減少症、貧血各 2 例、発熱性好中球減少症、鉄欠乏性貧血各 1 例〈重複あり〉) が認められた。このうち好中球数減少 1 例は副作用と判断されたものの、非重篤であった。LE4301 試験では、2 例に血球減少症 (白血球数減少、好中球数減少及び貧血各 1 例〈重複あり〉) の事象が発現した。いずれの事象も副作用と判断されたものの、非重篤であった。LE3301 試験において、3 例に血球減少症 (好中球数減少 2 例及び貧血 1 例) が認められた。当該事象はいずれも副作用と判断されたものの、非重篤であった。

2201 試験第 III 相パートにおける血液学的検査の推移は表 70 のとおりであり、本薬群において Grade 4 に該当する減少は認められず、Grade 3 に該当する好中球数の減少が認められたものの、いずれも臨床的に重要な減少とは判断されず、試験終了時まで増加していることから、本薬による好中球数の減少は一過性のものと考えられる。

⁷⁴⁾ MedDRA PT で「血球減少症」、「好中球減少症」、「好中球数減少」、「白血球数減少」、「貧血」、「赤血球数減少」、「血小板減少症」及び「血小板数減少」に該当する事象

表 70 2201 試験第 III 相パートにおける血液学的検査の推移

	ベースライン		Day 15		Day 85	
	プラセボ群 (10 例)	本薬群 (21 例)	プラセボ群 (10 例)	本薬群 (21 例)	プラセボ群 (10 例)	本薬群 (21 例)
ヘモグロビン低下 (g/L)						
Grade 1: LLN~10.0 g/dL	33.3 (3/9)	28.6 (6/21)	25.0 (2/8)	26.3 (5/19)	10.0 (1/10)	42.9 (9/21)
Grade 2: 8.0~10.0 g/dL	11.1 (1/9)	0 (0/21)	0 (0/8)	10.5 (2/19)	10.0 (1/10)	0 (0/21)
Grade 3: 8.0 g/dL 未満	0 (0/9)	4.8 (1/21)	0 (0/8)	0 (0/19)	0 (0/10)	0 (0/21)
リンパ球減少(10 ⁹ /L)						
Grade 1: LLN~800 mm ³	0 (0/9)	0 (0/21)	0 (0/8)	0 (0/19)	10.0 (1/10)	0 (0/21)
Grade 2: 500~800 mm ³	0 (0/9)	9.5 (2/21)	0 (0/8)	5.3 (1/19)	0 (0/10)	9.5 (2/21)
Grade 3: 200~500 mm ³	0 (0/9)	9.5 (2/21)	0 (0/8)	5.3 (1/19)	0 (0/10)	9.5 (2/21)
Grade 4: 200 mm ³ 未満	0 (0/9)	0 (0/21)	0 (0/8)	0 (0/19)	0 (0/10)	0 (0/21)
好中球減少						
Grade 1: LLN~1,500 mm ³	0 (0/9)	9.5 (2/21)	0 (0/8)	31.6 (6/19)	10.0 (1/10)	19.0 (4/21)
Grade 2: 1,000~1,500 mm ³	0 (0/9)	4.8 (1/21)	0 (0/8)	31.6 (6/19)	0 (0/10)	14.3 (3/21)
Grade 3: 500~1,000 mm ³	0 (0/9)	0 (0/21)	0 (0/8)	5.3 (1/19)	0 (0/10)	4.8 (1/21)
Grade 4: 500 mm ³ 未満	0 (0/9)	0 (0/21)	0 (0/8)	0 (0/19)	0 (0/10)	0 (0/21)
血小板減少						
Grade 1: LLN~75,000 mm ³	11.1 (1/9)	23.8 (5/21)	12.5 (1/8)	5.3 (1/19)	10.0 (1/10)	0 (0/21)
Grade 2: 50,000~75,000 mm ³	0 (0/9)	0 (0/21)	0 (0/8)	0 (0/19)	0 (0/10)	0 (0/21)
Grade 3: 25,000~50,000 mm ³	0 (0/9)	0 (0/21)	0 (0/8)	0 (0/19)	0 (0/10)	0 (0/21)
Grade 4: 25,000 mm ³ 未満	0 (0/9)	0 (0/21)	0 (0/8)	0 (0/19)	0 (0/10)	0 (0/21)

発現割合 (例数/評価例数)、LLN: 基準値下限

以上より、好中球減少症及び他の血球減少症について、APDS 患者において本薬投与による安全性上の懸念は認められておらず、好中球減少症及び他の血球減少症に関連する特段の注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の臨床試験において重篤な有害事象として発熱性好中球減少が認められており、好中球数減少の副作用が複数例で認められていること、他の PI3Kδ 阻害薬の投与による好中球減少症の発現が報告されていること、好中球減少に伴い感染症のリスクが上昇する可能性があること等を踏まえると、本薬の投与による好中球減少症のリスクについて、添付文書で注意喚起する必要がある。他の血球減少症については申請者の説明を踏まえると、現時点で本薬による注意喚起が必要な状況とまでは言えず、添付文書での特段の注意喚起を行わないとした申請者の判断は妥当である。

7.R.3.4.3 心血管系障害及び QT 延長について

申請者は、心血管系障害及び QT 延長について、以下のように説明した。

非臨床試験において、本薬による hERG 電流の障害及び QT 延長が認められたことから (3.3、5.2 参照)、注目すべき事象として、心血管系障害及び QT 延長について検討した。

心血管系障害⁷⁵⁾の発現割合は、2201 試験、LE4301 試験及び LE3301 試験の全本薬投与例で 4.8% (3/62 例: 心室性不整脈および心停止、動悸、洞性頻脈及び頻脈各 1 例〈重複あり〉) であり、2201 試験第 III 相パートのプラセボ群では認められなかった。このうち、心室性不整脈および心停止は死亡に至った有害事象とされたものの、副作用とは判断されなかった。また、動悸は副作用と判断されたものの、非重篤であった。

臨床試験において QT 延長に関連する有害事象⁷⁶⁾の発現は、認められなかった。

⁷⁵⁾ MedDRA SOC で「心血管系障害」に該当する事象

⁷⁶⁾ MedDRA PT で「心電図 QT 間隔異常」、「心電図 QT 延長」、「QT 延長症候群」、「先天性 QT 延長症候群」、「トルサード・ド・ポワント」及び「心室性頻脈」に該当する事象

以上の結果及びQT/QTc間隔を評価した海外第I相試験の結果(6.2.11参照)を踏まえると、本薬投与による心血管系障害及びQT延長に関連した安全性上の懸念は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、認められた心血管系障害に関連した死亡に至った有害事象は副作用とは判断されなかったこと、及び海外第I相試験(CCDZ173X2101試験パート1及び3(6.2.1参照))のデータに基づき、QT/QTc間隔に対する薬物濃度-反応解析を実施した結果、血漿中本薬濃度の増加に伴うQTcFのベースラインからの変化量(Δ QTcF)の増加傾向は認められなかったことも踏まえると(6.2.11参照)、本薬投与による心血管系障害及びQT延長の発現リスクについて、現時点で明らかな懸念は示唆されていないことから、添付文書での特段の注意喚起を行わないとした申請者の判断は妥当である。ただし、本薬が投与された例数は限られること、非臨床試験において、本薬によるhERG電流の阻害及びQT延長が認められたこと等を踏まえると、本薬投与によるQT延長の発現リスクについて、明確に結論付けることは困難であることから、製造販売後も引き続き情報収集を行い、得られた安全性に係る情報から、適切に本薬の添付文書における注意喚起の必要性を検討する必要がある。

7.R.3.4.4 悪性腫瘍について

申請者は、悪性腫瘍について、以下のように説明した。

2201試験第II相パートに組入れられた6例中3例にリンパ腫(大細胞型B細胞リンパ腫、ステージIIIのホジキンリンパ腫、ステージ1Aの非ホジキンリンパ腫)の既往があったものの、最長5年間の本薬投与によるリンパ腫の再発例は認められなかった。2201E1試験において、2201試験第III相パートのプラセボ群から当該試験に移行した患者1例がホジキン病を発現したものの、副作用とは判断されなかった。LE3301試験又はLE4301試験において悪性腫瘍は認められなかった。

以上より、悪性腫瘍について、APDS患者において新たな安全性上の懸念は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

臨床試験において悪性腫瘍(ホジキン病1例)が認められたものの、当該事象は副作用とは判断されなかったことを踏まえると、本薬投与による悪性腫瘍の発現リスクについて、現時点で明らかな懸念は示唆されていないことから、添付文書での特段の注意喚起を行わないとした申請者の判断は妥当である。ただし、ラットを用いた2年間がん原性試験の成績は提出されておらず、実施中であること、及び臨床試験における例数及び観察期間は限られていたこと等を踏まえると、本薬投与による悪性腫瘍の発現リスクについて、明確に結論付けることは困難であり、製造販売後も引き続き情報収集を行い、得られた安全性に係る情報から、適切に本薬の添付文書等における注意喚起の必要性を検討する必要がある。

7.R.3.5 製造販売後の安全性情報について

申請者は、海外における本薬の製造販売後の安全性情報について、以下のように説明した。

本薬は、APDSを対象に、米国において2023年3月に承認されて以降、2025年3月までに279例に本薬が投与された。最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告(PBRER)のデータロック日(2025年3月)までの海外における安全性情報について、報告された副作用463件のうち、自発報告件数が多い

事象⁷⁾は、感染 20 件、疲労 16 件、頭痛 16 件、脱毛症 16 件、悪心 13 件及び副鼻腔炎 10 件であり、臨床試験における有害事象の発現状況と大きく異なる傾向は認められず、本薬の安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

機構は、海外における本薬の製造販売後の安全性情報において、現時点では、臨床試験と異なる新たな安全性の懸念を示唆するような事象等は認められていないとした申請者の説明は妥当と判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

APDS は、体液性免疫系及び細胞性免疫系の障害を伴うヘテロ接合性、常染色体優性、遺伝性免疫不全症であり、反復性の気道感染症を伴い、進行性に非可逆的な気管支拡張症、リンパ節腫脹、脾腫及び自己免疫性合併症が発現し、悪性リンパ腫の合併リスクが増大する。APDS 患者では、PI3K δ をコードする遺伝子の病原性変異により PI3K δ シグナル伝達が過剰に活性化し、下流のホスファチジルイノシトール-3,4,5-三リン酸 (PIP3) の過剰発現及び Akt の過リン酸化状態が引き起こされる。本薬は、PI3K δ 阻害薬であり、過剰に活性化した PI3K δ のシグナル伝達を減少させることで、T 細胞及び B 細胞の正常化並びに免疫系の再構成を促すことにより、疾患活動性を低下させることが期待される (3.R.1 参照)。

12 歳以上の APDS 患者を対象とした 2201 試験第 III 相パート、12 歳以上の日本人 APDS 患者を対象とした LE4301 試験及び 12 歳未満の APDS 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (LE3301 試験) の結果から本薬の臨床的有用性は示されたと考えることから (7.R.2 及び 7.R.3 参照)、本薬は APDS に対する新たな治療選択肢となると考える。

国際的に APDS は *PIK3CD* 遺伝子に変異を有する APDS1 又は *PIK3R1* 遺伝子に変異を有する APDS2 に分類されていること (Cureus 2025; 17: e90448、GeneReviews 〈Activated PI3K Delta Syndrome〉. University of Washington, Seattle; 2025 等)、及び臨床試験において、遺伝子変異別 (*PIK3CD* 又は *PIK3R1* 遺伝子) の本薬の有効性及び安全性に異なる傾向は認められなかったことを踏まえると、本薬の効能・効果は承認申請のとおり、「活性化 PI3K δ 症候群」とすることが妥当である。なお、本邦においては、APDS と類似の病態を呈する *PTEN* 遺伝子に変異を有する APDS-L が APDS の分類の一つとして提唱されているものの (2023 年度診療ガイドラインおよび移行期ガイドライン)、APDS に関する本薬の臨床試験 (2201 試験第 III 相パート、2201E1 試験、LE4301 試験及び LE3301 試験) の対象疾患は、APDS1 又は、APDS2 と診断された APDS 患者であり、APDS-L に該当する患者に本薬を投与した際の臨床試験成績は得られていないことから、APDS-L に対する本薬の投与は推奨されない。また、APDS-L は国際的に APDS には分類されていないことを踏まえると、APDS-L 患者に対する注意喚起等は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

2201 試験第 III 相パート、LE4301 試験及び LE3301 試験において、APDS 患者に対する本薬の一定の有効性は示され (7.R.2 参照)、認められた有効性を考慮すれば本薬の安全性は臨床的に許容可能と判断した (7.R.3 参照)。したがって、本薬は APDS に対する新たな治療選択肢となると考える。

申請者の説明を踏まえると、本薬の効能・効果を「活性化 PI3K δ 症候群」とすることは妥当と考えるものの、以下の点を踏まえると、①臨床試験において組み入れられた患者の臨床症状、遺伝子変異等の

⁷⁾ MedDRA SOC で「傷害、中毒および処置合併症」に該当する事象は除いた。なお、「傷害、中毒および処置合併症」で報告件数が多い事象は、適応外使用 36 件、投与欠落 18 件であった。

患者背景、②臨床試験において認められている有効性がリンパ節病変の SPD の減少及び総 B 細胞に対するナイーブ B 細胞の割合の増加であること等を理解した上で、本薬を使用する旨を添付文書の効能又は効果に関連する注意の項において注意喚起することが適切と考える。

- APDS の症状は多様であるものの、臨床試験において組み入れられたのはリンパ節腫脹が認められた患者であったこと
- 本邦においては、APDS と類似の病態を呈する *PTEN* 遺伝子に変異を有する APDS-L が APDS の分類の一つとして提唱されているものの（2023 年度診療ガイドラインおよび移行期ガイドライン）、APDS-L (*PIK3CD* 遺伝子又は *PIK3RI* 遺伝子に変異がない) 患者に対して本薬の投与した際の臨床試験成績は得られていないこと

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

12 歳以上かつ体重 45 kg 以上の APDS 患者を対象とした 2201 試験第 II 相パートにおいて、本薬 10、30 及び 70 mg を順に 4 週間ずつ合計 12 週間約 12 時間の間隔で 1 日 2 回経口投与した結果、本薬投与から 12 時間後の B 細胞中の Akt のリン酸化割合は本薬 70 mg 投与時が最も低値であったことから（7.1 参照）、2201 試験第 III 相パートの用法・用量として、本薬 70 mg を 1 日に約 12 時間の間隔で 2 回経口投与を選択した。

LE4301 試験及び LE3301 試験における体重 45 kg 未満の APDS 患者に対する本薬の用法・用量は、体重 45 kg 以上の患者に本薬 70 mg を 1 日 2 回経口投与した際と同様の曝露量が得られる体重区分ごとの用量を PBPK モデル⁷⁸⁾ を用いて推定し、当該用量を 1 日 2 回経口投与することとした。

表 71 本薬の体重区分別の用量

体重区分	用法・用量
13 kg 以上 19 kg 未満	20 mg BID
19 kg 以上 27 kg 未満	30 mg BID
27 kg 以上 38 kg 未満	40 mg BID
38 kg 以上 45 kg 未満	50 mg BID

2201 試験第 III 相パート、LE4301 試験及び LE3301 試験において、APDS 患者に対する本薬の臨床的有用性は示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。また、用量別の有効性及び安全性は、それぞれ表 72 及び表 73 のとおりであり、70 mg 未満の用量を投与した患者の症例数が限られていることから、評価に限界はあるものの、特定の用量において明らかに有効性が減弱する傾向や臨床的に問題となる有害事象の発現傾向は認められなかった。

⁷⁸⁾ PBPK モデルを用いて本薬の血漿中濃度が推定された。PBPK モデル解析には Simcyp version 19 を使用し、吸収には 1st order absorption モデルが、分布には minimal PBPK が選択された。CYP3A4 の個体発生プロファイル（J Clin Pharmacol 2016; 56: 266-83）を用いたシミュレーションにより、4 つの年齢区分（1 歳～2 歳未満、2 歳～4 歳未満、4 歳～8 歳未満、8 歳～12 歳未満）ごとの血漿中本薬濃度が推定され、体重 45 kg 以上の患者に本薬 70 mg を 1 日 2 回経口投与した際と AUC_{tau} が同程度となる用量が選択された。

表 72 用量別の有効性評価項目の結果
(CCDZ173X2201 試験第 III 相パート、LE4301 試験及び LE3301 試験の併合集団)

	プラセボ (8 例)	20 mg (3 例)	30 mg (9 例)	40 mg (5 例)
ベースラインの標的リンパ節病変の SPD	1,672.0±1,940.0 (8)	1,143.1±1,600.5 (3)	1,007.1±554.3 (9)	759.9±464.1 (5)
12 週時の標的リンパ節病変の SPD	1,705.2±2,192.5 (8)	787.6±1,150.7 (3)	578.6±264.0 (9)	439.3±199.0 (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	33.3±412.3 (8)	-355.5±453.7 (3)	-428.6±381.6 (9)	-320.5±282.3 (5)
log ₁₀ 変換した 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	-0.03±0.12 (8)	-0.18±0.14 (3)	-0.20±0.15 (9)	-0.21±0.09 (5)
ベースラインのナイーブ B 細胞の割合	42.19±17.91 (8)	80.77±11.48 (3)	74.89±7.45 (7)	82.18±3.85 (4)
12 週時のナイーブ B 細胞の割合	44.38±24.22 (8)	72.35 ^{a)} (1)	87.03±2.65 (5)	87.16±3.46 (4)
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	2.19±10.15 (8)	4.73 ^{a)} (1)	12.34±7.87 (5)	4.98±6.18 (4)
	50 mg (3 例)	70 mg (21 例)		
		2201 試験 (19 例)	LE4301 試験 (2 例)	
ベースラインの標的リンパ節病変の SPD	435.1±421.1 (3)	1,564.4±1,141.9 (21)		
12 週時の標的リンパ節病変の SPD	280.4±273.6 (3)	715.7±459.7 (21)		
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	-154.7±150.5 (3)	-848.8±848.8 (21)		
log ₁₀ 変換した 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	-0.18±0.09 (3)	-0.30±0.17 (20)		
ベースラインのナイーブ B 細胞の割合	52.17、85.09 ^{a)} (2)	42.00±20.89 (19)	85.27、87.53 ^{a)} (2)	
12 週時のナイーブ B 細胞の割合	65.17、93.58 ^{a)} (2)	69.28±14.36 (16)	84.73、96.70 ^{a)} (2)	
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	8.49、13.00 ^{a)} (2)	26.68±16.34 (15)	-0.55、9.18 ^{a)} (2)	

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 個別値

表 73 用量別の有害事象の概要 (曝露期間で調整した人年あたりの件数)
(CCDZ173X2201 試験第 III 相パート、CCDZ173X2201E1 試験、LE4301 試験及び LE3301 試験の併合集団)

	プラセボ (10 例)	20 mg (3 例)	30 mg (10 例)	40 mg (6 例)	50 mg (4 例)	70 mg (40 例)
総曝露期間 (人年)	2.53	2.84	11.38	6.23	4.44	161.85
全有害事象	18.16	9.17	6.86	6.59	6.53	3.86
全副作用	3.16	0	0.62	1.61	3.38	0.10
死亡	0	0	0	0	0	0.01
重篤な有害事象	2.37	0	0	0.16	0.23	0.32
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0.01
投与中止に至った副作用	0	0	0	0	0	0

以上より、本薬の用法・用量は臨床試験の設定のとおり、成人及び 4 歳以上の小児には、レニオリシブとして、体重 45 kg 以上では 70 mg、45 kg 未満では体重に応じて表 71 の投与量を 1 日 2 回経口投与すると設定し、用法及び用量に関連する注意において、約 12 時間の間隔を空けて服用するように注意喚起することが妥当と考えた。

機構は、以下の点を踏まえると、APDS に対する本薬の用法・用量を、成人及び 4 歳以上の小児には、体重 45 kg 以上では 70 mg、45 kg 未満では体重に応じて表 71 の投与量を 1 日 2 回経口投与すると設定することは妥当である。なお、投与間隔については、本薬の臨床試験における規定を踏まえ、12 時間毎を目安に経口投与する旨を用法・用量において明確にすることが適切である。

- 2201 試験第 III 相パート、LE4301 試験及び LE3301 試験において、APDS 患者に対する本薬の臨床的有用性は示されたこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照)
- 申請用法・用量を投与した時の曝露に小児と成人で明らかな違いは認められなかったこと (表 33 及び 7.R.1 参照)

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に表 74 のとおり一定例数に達するまで全症例を対象にした一般使用成績調査を計画している。

表 74 一般使用成績調査実施計画骨子 (案)

目的	使用実態下における APDS 患者における本薬の安全性等の検討
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬を投与された全ての APDS 患者
予定症例数	安全性解析対象症例として 30 例又は販売開始から 7 年
観察期間	52 週間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景：年齢、性別、APDS のサブタイプ (APSD1 又は APSD2)、APDS の診断日、既往歴、合併疾患等 ・本薬の投与状況：投与日、用法・用量 (変更又は中止した場合はその理由) ・他の薬剤の投与状況：APDS に対する治療歴、他の併用治療等 ・有効性：リンパ節の体積、脾臓の体積、感染症の発現状況 ・有害事象：発現日、重篤性、転帰、本薬の中止の有無、本薬との因果関係等

機構は、「5.R.2 精巣への影響について」及び「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、製造販売後調査において、精巣毒性 (5.R.2 参照)、重篤な感染症 (7.R.3.4.1 参照)、好中球減少症 (7.R.3.4.2 参照)、QT 延長 (7.R.3.4.3 参照) の発現状況を情報収集し、これらの発現リスクについて検討する必要があると考える。また、臨床試験 (2201 試験、2201E1 試験、LE4301 試験及び LE3301 試験) において本薬が投与された APDS 患者は限られており、本薬の安全性に係る検討、特に本薬による重篤な感染症や好中球減少症等のリスクの検討が十分とは言えないことから、本薬を投与された全症例を対象にした製造販売後調査の実施が必要と考える。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.2-3) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の活性化 PI3K δ 症候群に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。本品目は、活性化 PI3K δ 症候群における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

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

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 2 月 19 日

申請品目

[販 売 名]	ジョエンジャ錠 10 mg、同錠 30 mg、同錠 70 mg
[一 般 名]	レニオリシブリン酸塩
[申 請 者]	株式会社オーファンパシフィック
[申請年月日]	令和 7 年 6 月 27 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.2 有効性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。他に、有効性の評価方法について、以下のような意見も出された。

- APDS 患者は易感染性を示すことから、臨床試験において副次評価項目の一つとされた、抗生物質の使用の有無を評価することも有用と考える。
- 2201 試験における主要評価項目の一つである、「 \log_{10} 変換した 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」について、当該結果は「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」を正規分布に近づけるために対数変換したと想定されることから、対数変換前の「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」の結果は正規分布ではないと考えられる。したがって、少なくとも対数変換していない標的リンパ節病変の SPD の結果は分布情報を平均値±標準偏差で示すのではなく、中央値〔最小値, 最大値〕等で示すことが適切と考える。また、LE4301 試験及び LE3301 試験の主要評価項目の一つは「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」であり、対数変換していない値であることを踏まえると、図 1 は対数変換していない値で図示することが望ましい。

機構は、専門協議における議論等を踏まえ、以下のように考える。

臨床試験において抗生物質の使用した参加者の割合は表 75 のとおりであり、本薬投与例における抗生物質を使用した参加者の割合は、プラセボ投与例と比較して低い傾向が認められており、審査報告(1)の結論に影響はないと判断した。

表 75 抗生物質を使用した参加者の割合

プラセボ投与例	本薬投与例		
	2201 試験 第 III 相パート (10 例)	2201 試験 第 III 相パート (21 例)	LE4301 試験 (3 例)
80.0 (8)	42.9 (9)	66.7 (2)	66.7 (14)

割合% (例数)

また、標的リンパ節病変の SPD の結果について、中央値 [最小値, 最大値] の結果、及び図 1 について、対数変換していない値で図示した結果は、それぞれ表 76～表 81 及び図 3 のとおりであり、審査報告 (1) の結論に影響はないと判断した。

表 76 (表 42 の改定) 主要評価項目の結果 (2201 試験第 III 相パート)

PD 解析対象集団	プラセボ群 (8 例)	本薬群 (19 例)
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)	1,250.0 [411.0, 6,310.3]	1,215.2 [153.0, 3,226.6]
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)	1,133.0 [351.9, 6,958.5]	637.5 [0, 1,485.8]
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)	-66.6 [-572.4, 648.2]	-550.3 [-2,014.7, -51.6]
log ₁₀ 変換した 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 (最小二乗平均 (標準誤差)) ^{a) b)}	-0.02 (0.06)	-0.27 (0.04)
最小二乗平均の群間差 (本薬群-プラセボ群) [95%CI] ^{a) b)}	-	-0.25 [-0.38, -0.12]
p 値 ^{a) b) c)}	-	0.0006
PD 解析対象集団のうち ベースラインのナイーブ B 細胞の割合が 48%未満の患者	プラセボ群 (5 例)	本薬群 (8 例 ^{d)})
ベースラインのナイーブ B 細胞の割合 (平均値±標準偏差) (%)	30.51±7.97	27.16±13.16
12 週時のナイーブ B 細胞の割合 (平均値±標準偏差) (%)	27.28±5.76	61.33±11.11
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 (最小二乗平均 (標準誤差)) (%) ^{a)}	0.09 (6.66)	37.39 (5.35)
最小二乗平均の群間差 (本薬群-プラセボ群) [95%CI] ^{a)}	-	37.30 [24.06, 50.54]
p 値 ^{a) c)}	-	0.0002

a) 投与群、ベースライン値、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を説明変数とする ANCOVA により算出

b) 12 週目で完全奏効を示し、測定可能な標的病変がなかった 1 例は解析から除外された。

c) 有意水準両側 5%

d) ベースライン後のナイーブ B 細胞の割合が測定されなかった 5 例が解析から除外された。

表 77 (表 48 の改定) 主な有効性評価項目の結果 (FAS)

	本薬群 (3 例)
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)	1,486.2 [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]
log ₁₀ 変換した 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 (平均値±標準偏差)	-0.41±0.26
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

表 78 (表 51 の改定) 主な有効性評価項目の結果 (FAS)

全体集団 (19 例 ^{a)})	
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]
log ₁₀ 変換した 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 (平均値±標準偏差)	-0.20±0.12
全体集団 (15 例 ^{b)})	
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

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 例が解析から除外された。

b) データに影響を与えるプロトコル逸脱があった 6 例が解析から除外された。

表 79 (表 54 の改定) 2201 試験第 III 相パート及び LE4301 試験の主要評価項目①の結果
(2201 試験第 III 相パート: PD 解析対象集団、LE4301 試験: FAS)

	2201 試験第 III 相パート		LE4301 試験
	プラセボ群 (8 例)	本薬群 (19 例)	本薬投与 (3 例)
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]) (評価例数) (mm ²)	1,250.0 [411.0, 6,310.3] (8)	1,215.2 [153.0, 3,226.6] (19)	1,486.2 [913.5, 4,169.2] (3)
12 週時の標的リンパ節病変の SPD (中央値 [最小値, 最大値]) (評価例数) (mm ²)	1,133.0 [351.9, 6,958.5] (8)	637.5 [0, 1,485.8] (19)	680.7 [595.0, 840.3] (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]) (評価例数) (mm ²)	-66.6 [-572.4, 648.2] (8)	-550.3 [-2,014.7, -51.6] (19)	-805.5 [-3,328.9, -318.6] (3)
log ₁₀ 変換した 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 (平均値±標準偏差) (評価例数)	-0.04±0.12 (8)	-0.28±0.15 (18)	-0.41±0.26 (3)

表 80 (表 61 の改定) 主要評価項目の結果 (LE3301、FAS)

	全体集団 (19 例 ^{a)})	日本人集団 (3 例)
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]	1,269.6 [614.9, 1,474.1]
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]	656.9 [482.8, 941.3]
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)	-173.3 [-895.0, -5.9]	-532.8 [-612.7, -132.1]
log ₁₀ 変換した 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 ^{a)} (平均値±標準偏差)	-0.196±0.124	-0.195±0.09
全体集団 (15 例 ^{b)})		日本人集団 (3 例)
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	74.88±12.70
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	85.96 ^{c)}
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	13.05 ^{c)}

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 例が解析から除外された。

b) データに影響を与えるプロトコル逸脱があった 6 例が解析から除外された。

c) 2 例の平均値

表 81 (表 72 の改定) 用量別の有効性評価項目の結果
(CCDZ173X2201 試験第 III 相パート、LE4301 試験及び LE3301 試験の併合集団)

	プラセボ (8 例)	20 mg (3 例)	30 mg (9 例)	40 mg (5 例)
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]) (評価例数)	1,250.0 [411.0, 6,310.3] (8)	339.0 [104.2, 2,986.2] (3)	1,269.6 [140.3, 1,577.0] (9)	614.9 [218.9, 1,334.7] (5)
12 週時の標的リンパ節病変の SPD (中央値 [最小値, 最大値]) (評価例数)	1,133.0 [351.9, 6,958.5] (8)	157.5 [89.6, 2,115.8] (3)	608.6 [116.8, 941.3] (9)	482.8 [161.0, 632.5] (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]) (評価例数)	-66.6 [-572.4, 648.2] (8)	-181.5 [-870.4, -14.6] (3)	-532.8 [-895.0, -5.9] (9)	-173.3 [-702.2, -57.9] (5)
log ₁₀ 変換した 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 (平均値±標準偏差) (評価例数)	-0.03±0.12 (8)	-0.18±0.14 (3)	-0.20±0.15 (9)	-0.21±0.09 (5)
ベースラインのナイーブ B 細胞の割合 (平均値±標準偏差) (評価例数)	42.19±17.91 (8)	80.77±11.48 (3)	74.89±7.45 (7)	82.18±3.85 (4)
12 週時のナイーブ B 細胞の割合 (平均値±標準偏差) (評価例数)	44.38±24.22 (8)	72.35 ^{a)} (1)	87.03±2.65 (5)	87.16±3.46 (4)
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) (評価例数)	2.19±10.15 (8)	4.73 ^{a)} (1)	12.34±7.87 (5)	4.98±6.18 (4)
	50 mg (3 例)	70 mg (21 例)		
		2201 試験 (19 例)	LE4301 試験 (2 例)	
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]) (評価例数)	271.7 [120.3, 913.5] (3)	1486.2 [153.1, 4,169.2] (21)		
12 週時の標的リンパ節病変の SPD (中央値 [最小値, 最大値]) (評価例数)	148.7 [97.6, 595.0] (3)	680.7 [0, 1,485.8] (21)		
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]) (評価例数)	-123.0 [-318.6, -22.7] (3)	-622.7 [-3,328.9, -51.6] (21)		
log ₁₀ 変換した 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]) (評価例数)	-0.18±0.09 (3)	-0.30±0.17 (20)		
ベースラインのナイーブ B 細胞の割合 (平均値±標準偏差) (評価例数)	52.17, 85.09 ^{a)} (2)	42.00±20.89 (19)	85.27, 87.53 ^{a)} (2)	
12 週時のナイーブ B 細胞の割合 (平均値±標準偏差) (評価例数)	65.17, 93.58 ^{a)} (2)	69.28±14.36 (16)	84.73, 96.70 ^{a)} (2)	
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) (評価例数)	8.49, 13.00 ^{a)} (2)	26.68±16.34 (15)	-0.55, 9.18 ^{a)} (2)	

a) 個別値

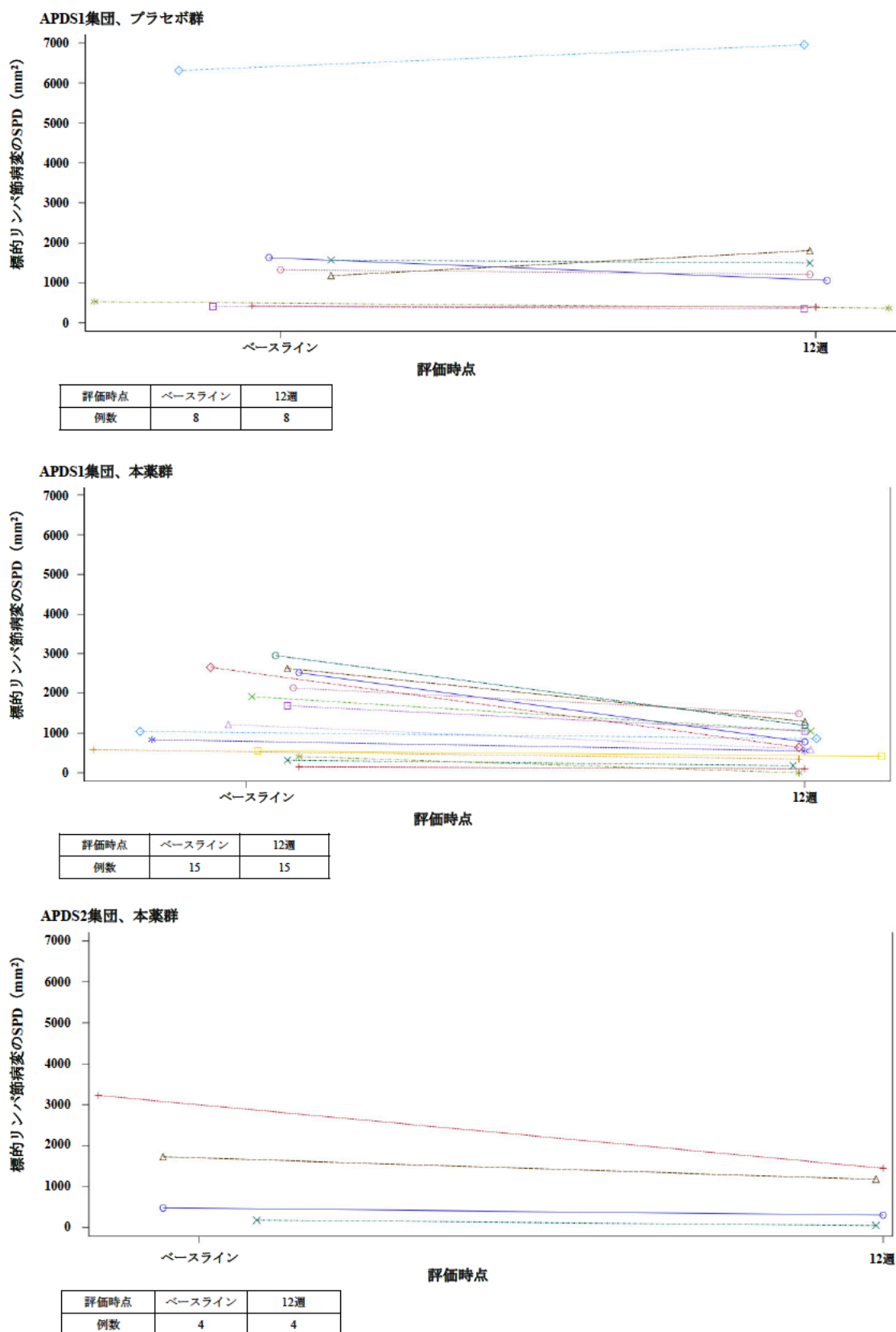


図3 2201試験第III相パートにおける個々の参加者の標的リンパ節病変のSPD (2201試験第III相パート：PD解析対象集団)

以上の本薬の有効性の評価方法に係る機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 安全性について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.3 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.3 効能・効果について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、専門協議における議論等を踏まえ、効能・効果を以下のとおりとするとともに、効能・効果に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

[効能・効果]

活性化 PI3K δ 症候群

[効能・効果に関連する注意]

「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。

1.4 用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」に記載した用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

また、申請者は米国における審査において、FDA から以下の Complete response letter (2026年 月 日付け)を受領した旨を報告した。

- 本薬の1回投与量が 投与した場合の本薬の曝露量について、体重 45 kg 以上の患者に本薬を1回 70 mg 投与した場合と比較して低くなる可能性があり、曝露量の低下に伴い本薬の有効性が低下する可能性がある。

申請者は、当該 Complete response letter について、LE3301 試験において、 で他の用量が投与された集団と比較して明確な曝露量の違いは認められておらず(表 33)、当該集団で一定の有効性が認められていることを踏まえると(表 72)、当該集団で曝露量の低下が認められるか不明であるものの、曝露量の低下が臨床的に問題となる可能性は低く、 の患者における本薬の1回投与量について、本薬の臨床試験における規定のとおり とすることが妥当と考える旨を説明している。

機構は、LE3301 試験の について、参加者数及び薬物動態評価時点数が限られることから、当該集団の曝露量の解釈には限界があるものの、LE3301 試験において、 における有効性について、他の用量が投与された集団と明確に異なる傾向は認められていない

こと(7.R.5 参照)を踏まえると、曝露量の低下が臨床的に問題となる可能性は低いとする申請者の説明は一定の理解が可能であり、審査報告(1)の結論に影響はないと判断した。

以上より、機構は、専門協議における議論や Complete response letter に対する申請者の説明等を踏まえ、用法・用量を以下のとおりとすることが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

[用法・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

13 kg 以上 19 kg 未満：20 mg

19 kg 以上 27 kg 未満：30 mg

27 kg 以上 38 kg 未満：40 mg

38 kg 以上 45 kg 未満：50 mg

45 kg 以上：70 mg

1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画(案)について、表82に示す安全性検討事項を設定すること、表83及び表84に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 82 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・好中球減少症	・胚・胎児毒性 ・精巣毒性 ・重篤な感染症 ・QT 延長	・肝機能障害を有する患者への投与時の安全性 ・長期投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
・なし		

表 83 医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・一般使用成績調査	・なし	・市販直後調査による情報提供

表 84 一般使用成績調査実施計画骨子(案)

目的	使用実態下における APDS 患者における本薬の安全性等の検討
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬を投与された全ての APDS 患者
予定症例数	安全性解析対象症例として 30 例又は販売開始から 7 年
観察期間	2 年間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景：年齢、性別、APDS のサブタイプ (APSD1 又は APSD2)、APDS の診断日、既往歴、合併疾患等 ・本薬の投与状況：投与日、用法・用量 (変更又は中止した場合はその理由) ・他の薬剤の投与状況：APDS に対する治療歴、他の併用治療等 ・有効性：リンパ節の体積、脾臓の体積、感染症の発現状況 ・有害事象：発現日、重篤性、転帰、本薬の中止の有無、本薬との因果関係等

2. 審査報告 (1) の修正事項

審査報告 (2) 作成時に、審査報告 (1) を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
11	33	検討した用量範囲において、本薬の AUC_{0-24h} は投与 1 日目に比べて投与 90 日目で高値を示し、用量比を上回って増加した。	検討した用量範囲において、本薬の投与 90 日目における AUC_{0-24h} は用量比を上回って増加した。
34	表 26	AUC_{0-inf} (ng・h/mL) なし	AUC_{0-inf} (ng・h/mL) 20 mg 1 日目: 5,210±995 ^{b)} 40 mg 1 日目: 10,200±1,660 70 mg 1 日目: 15,700±4,550 ^{c)} 140 mg 1 日目: 30,600±7,480 ^{d)} b) 5 例、c) 19 例、d) 7 例
51	5	副作用は 100% (3/3 例: リンパ球数減少、好中球数減少、白血球数減少、尿中アルブミン/クレアチニン比増加、尿蛋白/クレアチニン比増加、リパーゼ増加、上気道感染、貧血、十二指腸潰瘍、腸炎、胃炎及び血中免疫グロブリン G 減少各 1 例 (重複あり)) に認められた。	副作用は 100% (3/3 例: 尿中アルブミン/クレアチニン比増加 2 例、リンパ球数減少、好中球数減少、白血球数減少、尿蛋白/クレアチニン比増加、リパーゼ増加、上気道感染、貧血、十二指腸潰瘍、腸炎、胃炎及び血中免疫グロブリン G 減少各 1 例 (重複あり)) に認められた。
76	表 72	ベースラインのナイーブ B 細胞の割合 (平均値±標準偏差) (評価例数) 50 mg: 68.63 (2) 70 mg: 86.40 (2) 12 週時のナイーブ B 細胞の割合 (平均値±標準偏差) (評価例数) 50 mg: 79.37 (2) 70 mg: 90.71 (2) 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) (評価例数) 50 mg: 10.75 (2) 70 mg: 4.31 (2)	ベースラインのナイーブ B 細胞の割合 (平均値±標準偏差) (評価例数) 50 mg: 52.17、85.09 (2) 70 mg: 85.27、87.53 (2) 12 週時のナイーブ B 細胞の割合 (平均値±標準偏差) (評価例数) 50 mg: 65.17、93.58 (2) 70 mg: 84.73、96.70 (2) 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) (評価例数) 50 mg: 8.49、13.00 (2) 70 mg: -0.55、9.18 (2)

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとし、承認して差し支えないと判断する。また、本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから、再審査期間は 10 年と判断する。

[効能・効果]

活性化 PI3K δ 症候群

[用法・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

13 kg 以上 19 kg 未満: 20 mg

19 kg 以上 27 kg 未満: 30 mg

27 kg 以上 38 kg 未満: 40 mg

38 kg 以上 45 kg 未満: 50 mg

45 kg 以上: 70 mg

[承認条件]

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。
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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
2201 試験	—	CCDZ173X2201 試験
2201E1 試験	—	CCDZ173X2201E1 試験
5HT2B	5-Hydroxytryptamine receptor 2B	5-ヒドロキシトリプタミン受容体 2B
Akt	Protein kinase B	タンパク質キナーゼ B
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
APDS	Activated PI3K δ syndrome	活性化 PI3K δ 症候群
AUC	Area under the concentration versus time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-12h}	—	投与開始時から投与 12 時間後までの AUC
AUC _{0-24h}	—	投与開始時から投与 24 時間後までの AUC
AUC _{0-8h}	—	投与開始時から投与 8 時間後までの AUC
AUC _{0-inf}	—	投与開始時から投与後無限大時間までの AUC
AUC _{last}	—	投与開始時から定量可能な最終測定時点までの AUC
AUC _{tau}	—	投与間隔での AUC
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BID	Bis in die	1 日 2 回
BMI	Body mass index	体格指数
BMMC	Bone marrow-derived mast cells	骨髄由来肥満細胞
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CAR	Constitutive androstane receptor	構成的アンドロスタン受容体
CD	Cluster of differentiation	分化抗原群
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent oral clearance	見かけの経口クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{max,ss}	C _{max} at steady state	定常状態の C _{max}
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
C _{trough}	Trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DNA-PK	Deoxyribonucleic acid dependent protein kinase	DNA 依存性プロテインキナーゼ
DMSO	Dimethylsulfoxide	ジメチルスルホキシド
EC ₅₀	Half maximal effective concentration	50%有効濃度
EE	Ethinylestradiol	エチニルエストラジオール
FcεR	Fc epsilon receptor	Fcε レセプター
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
fMLP	Formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine	ホルミル-メチオニル-ロイシル-フェニルアラニン
FMO	Flavin-containing monooxygenase	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GPR8	G protein-coupled receptor 8	-

HDPE	High-density polyethylene	高密度ポリエチレン
HEL	Hen egg lysozyme	鶏卵リゾチーム
hERG	Human ether-à-go-go-related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
hPDE4D	Human phosphodiesterase 4D	ヒトホスホジエステラーゼ 4D
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH M12 ガイドライン	—	「薬物相互作用試験に関するガイドラインについて」（令和6年11月27日付け医薬薬審発1127第2号）
IFN	Interferon	インターフェロン
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	Interleukin	インターロイキン
I _{max,ss,u}	Unbound steady-state maximum concentration	定常状態における非結合型の最大濃度
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
IVIG	Intravenous immunoglobulin	静注用免疫グロブリン
k _a	Absorption constant	吸収速度定数
K _i	Inhibition constant	阻害定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LDS	Laser diffraction scattering	レーザー回折分光
LPS	Lipopolysaccharide	リポ多糖
LVG	Levonorgestrel	レボノルゲストレル
MATE	Multidrug and toxic extrusion transporter	多剤排出輸送体
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MHC	Major histocompatibility complex	主要組織適合性複合体
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
MRP	Multidrug resistance protein	多剤耐性タンパク質
mTOR	Mammalian target of rapamycin	哺乳類ラパマイシン標的タンパク
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NZW	New zealand white	ニュージーランドホワイト
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
pAkt	Phosphorylated Akt	リン酸化 Akt
P _{app}	Apparent permeability	見かけの透過係数
P _{app} A→B	P _{app} in apical to basolateral direction	頂端膜 (Apical) 側から側底膜 (Basolateral) 側への P _{app}
PAR	Proven acceptable range	証明された許容範囲
PBMC	Peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核細胞

PBPK	Physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PD	Pharmacodynamics	薬力学
pDC	Plasmacytoid dendritic cell	形質細胞様樹状細胞
PGA	Physician global assessment	医師による総合評価
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PI3K	Phosphoinositide 3-kinase	ホスホイノシチド3キナーゼ
PP	Polypropylene	ポリプロピレン
PXR	Pregnane X receptor	プレグナン X 受容体
Q/F	Apparent intercompartmental clearance after oral dosing	経口投与の見かけのコンパートメント間クリアランス
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	Corrected QT interval	心拍数で補正された QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法の補正式を用いて心拍数で補正された QT 間隔
Δ QTcF	—	QTcF のベースラインからの変化量
RPS6KA5	Ribosomal protein S6 kinase A5	リボソームタンパク質 S6 キナーゼ A5
S6K	S6 kinase	S6 キナーゼ
SCF	Stem cell factor	幹細胞因子
SULT	Sulfotransferase	硫酸転移酵素
SOC	System organ class	器官別大分類
SPD	Sum of product of diameters	二方向積和
ssRNA	Single-stranded ribonucleic acid	1 本鎖 RNA
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
Th ₁	Type 1 helper T-cells	1 型ヘルパー T 細胞
t_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TNF α	Tumor necrosis factor α	腫瘍壊死因子 α
TLR	Toll-like receptor	Toll 様受容体
UGT	UDP-glucuronosyltransferase	UDP グルクロン酸転移酵素
UV	Ultraviolet spectrum	紫外吸収スペクトル
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
V_2/F	Volume of the central compartment	中心コンパートメントの見かけの分布容積
V_3/F	Volume of the peripheral compartment	末梢コンパートメントの見かけの分布容積
V_z/F	Apparent volume of distribution	みかけの分布容積
XRF	X-ray fluorescence	蛍光 X 線分析
XRPD	X-ray powder diffraction	粉末 X 線回折
機構	—	医薬品医療機器総合機構
本薬	—	レニオリシブリン酸塩