ジョエンジャ錠 10 mg
ジョエンジャ錠 30 mg
ジョエンジャ錠 70 mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、株式会社オーファンパシフィックに帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

株式会社オーファンパシフィック

レニオリシブリン酸塩

ジョエンジャ®錠 10 mg
ジョエンジャ®錠 30 mg
ジョエンジャ®錠 70 mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

株式会社オーファンパシフィック

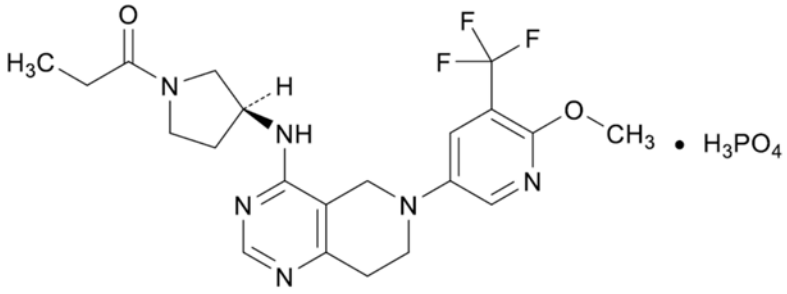
1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

ジョエンジャ錠 10 mg、同錠 30 mg 及び同錠 70 mg（以下、「本剤」）の有効成分であるレニオリシブリン酸塩は、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する低分子の p110δ 阻害剤であり、図 1.5-1 の構造を有する新規化合物である。

本剤の起原及び発見の経緯を 2.5.1 に示す。

図 1.5-1 レニオリシブリン酸塩の構造式



1.5.2　開発の経緯

本剤の開発の経緯を図 1.5-2 に示す。

1.5.2.1　製剤開発の経緯

2.3.P.2 に示す。

1.5.2.2　非臨床開発の経緯

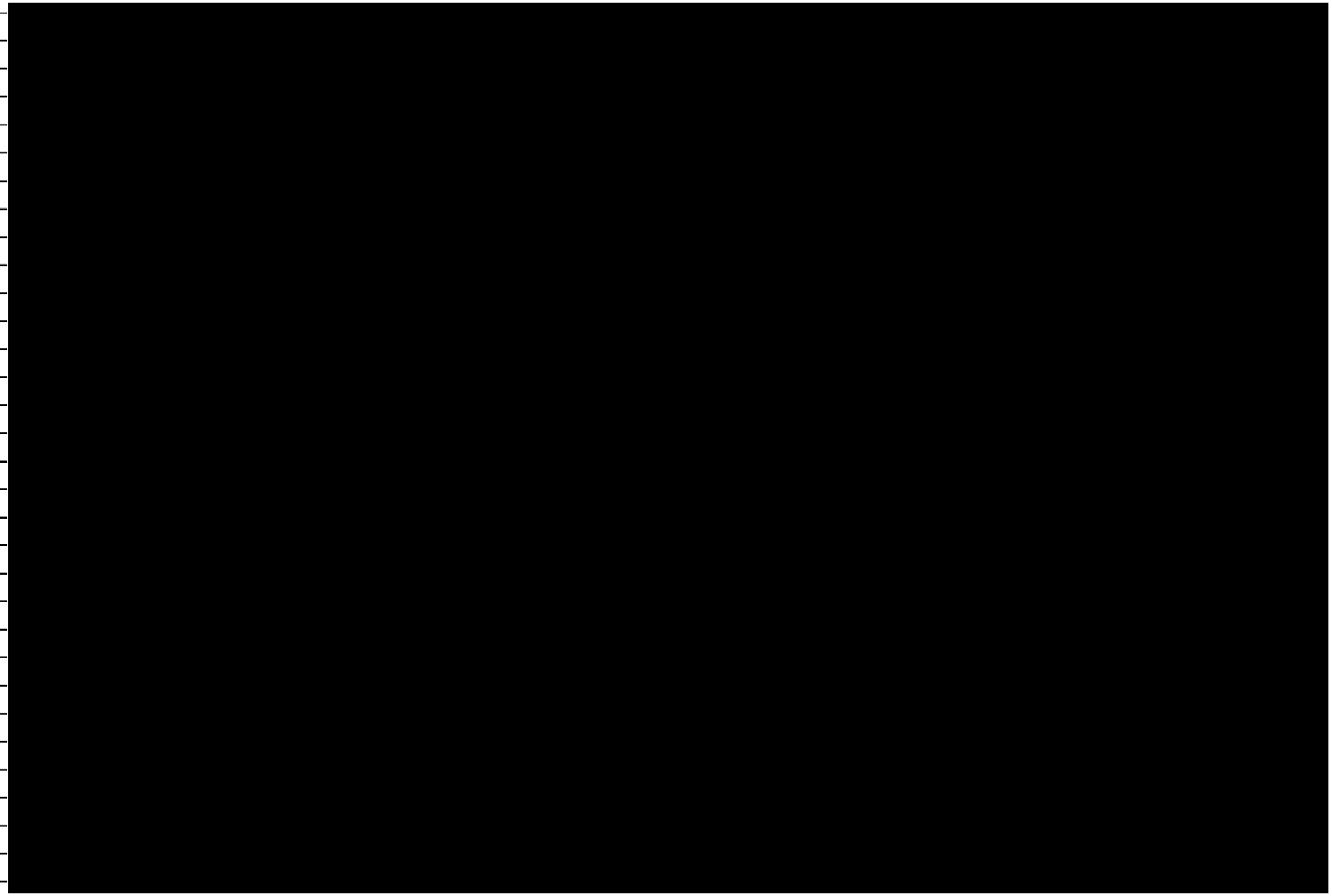
2.4.1 に示す。

1.5.2.3　臨床開発の経緯

2.5.1 に示す。

図 1.5-2　開発の経緯

試験項目				
品質	原薬			
	製剤			
非臨床試験	薬理	効力を裏付ける薬理		
		副次的薬理		
		安全性薬理		
	薬物動態	分析法及びバリデーション		
		吸収		
		分布		
		代謝		
		薬物動態学的薬物相互作用		
	毒性試験	単回/反復投与毒性		
		遺伝毒性	In Vitro	
			In Vivo	
		がん原性		
		生殖発生	胚・胎児発生	
			出生前及び出生後の発生並びに母体機能	
			新生児を用いた試験	
		その他の毒性試験		
臨床試験	国内	LE4301試験		
	海外	X2101試験		
		LE2101試験		
		X2102試験		
		X2104試験		
		LE5101試験		
		LE1101試験		
		LE1102試験		
		X2201 part 1試験		
		X2201 part 2試験		
		X2201E1試験		
	Global	LE3301試験		



レニオリシブリン酸塩

ジョエンジャ®錠 10 mg
ジョエンジャ®錠 30 mg
ジョエンジャ®錠 70 mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

株式会社オーファンパシフィック

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

2026 年 2 月現在、レニオリシブリン酸塩錠は、成人及び 12 歳以上の小児患者における活性化 PI3Kδ 症候群の治療薬として、表 1.6-1 に示す国々で承認されている。なお、これらの国々では 70 mg 錠（レニオリシブとして 70 mg を含有）のみが承認されている。

表 1.6-1 海外における使用状況

国	承認年月
米国	2023 年 3 月
イスラエル	2024 年 4 月
英国	2024 年 9 月
オーストラリア	2025 年 3 月

1.6.2 外国における添付文書

本剤の米国添付文書（原文及び和訳）及び英国添付文書（原文及び和訳）を以下に添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use JOENJA safely and effectively. See full prescribing information for JOENJA.

JOENJA® (leniolisib) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2023

----------RECENT MAJOR CHANGES----------
Warnings and Precautions, Hypersensitivity Reactions, Including Anaphylaxis (5.3) 05/2025

----------INDICATIONS AND USAGE----------
JOENJA is a kinase inhibitor indicated for the treatment of activated phosphoinositide 3-kinase delta (PI3Kδ) syndrome (APDS) in adult and pediatric patients 12 years of age and older. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating treatment. (2.1, 5.1)
- Recommended dosage: 70 mg administered orally twice daily approximately 12 hours apart, with or without food, in adult and pediatric patients 12 years of age and older and weighing ≥ 45kg. (2.2)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
Tablets: 70 mg leniolisib (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
None. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- Embryo-Fetal Toxicity: JOENJA may cause fetal harm. Advise patients of the potential risk to a fetus and to use effective contraception. (5.1, 8.1, 8.3)
- Vaccinations: Live, attenuated vaccinations may be less effective if administered during JOENJA treatment. (5.2)
- Risk of Hypersensitivty Reactions Including Anaphylaxis: Hypersensitivity reactions including anaphlyaxis have been reported in the postmarketing setting. If hypersensitivity reactions occur, discontinue JOENJA and institute appropriate therapy. (5.3)

----------ADVERSE REACTIONS----------
Most common adverse reactions (incidence > 10%) were headache, sinusitis, and atopic dermatitis. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Pharming Healthcare Inc. at 1-800-930-5221 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------
- Strong CYP3A4 Inhibitors: Avoid concomitant use. (7.1)
- Strong and Moderate CYP3A4 Inducers: Avoid concomitant use. (7.1)
- BCRP, OATP1B1, and OATP1B3 Substrates: Avoid concomitant use. (7.2)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
- Lactation: Advise women not to breastfeed. (8.2)
- Hepatic impairment: Use in patients with moderate to severe hepatic impairment is not recommended. (8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 05/2025

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Testing Prior to Treatment with JOENJA
2.2 Recommended Dosage and Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Embryo-Fetal Toxicity
5.2 Vaccinations
5.3 Risk of Hypersensitivity Reactions, Including Anaphylaxis
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effect of Other Drugs on JOENJA
7.2 Effect of JOENJA on Other Drugs
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Hepatic Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

JOENJA is indicated for the treatment of activated phosphoinositide 3-kinase delta (PI3Kδ) syndrome (APDS) in adult and pediatric patients 12 years of age and older.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Testing Prior to Treatment with JOENJA

Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating treatment with JOENJA *[see Warnings and Precautions (5.1), and Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

2.2 Recommended Dosage and Administration

The recommended dosage of JOENJA in adult and pediatric patients 12 years of age and older weighing 45 kg or greater is 70 mg administered orally twice daily approximately 12 hours apart, with or without food. There is no recommended dosage for patients weighing less than 45 kg.

Advise patients that if a dose is missed by more than 6 hours, wait and take the next dose at the usual time.

Advise patients that if vomiting occurs within 1 hour after taking JOENJA, take JOENJA as soon as possible. If vomiting occurs more than 1 hour after dosing, wait and take the next dose at the usual time.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 70 mg (leniolisib), yellow, oval-shaped, biconvex, bevelled edge film-coated tablet debossed with “70” on one side and “LNB” on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings in animals, JOENJA may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Administration of leniolisib to rats and rabbits during the period of organogenesis caused embryo-fetal toxicity including malformations at exposures that were 2-6 times higher than the maximum recommended human dose (MRHD) in APDS

patients based on AUC comparisons. Verify the pregnancy status of patients of reproductive potential prior to starting treatment. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use highly effective methods of contraception during treatment and for 1 week after the last dose *[see Dosage and Administration (2.1), Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

5.2 Vaccinations

Live, attenuated vaccinations may be less effective if administered during JOENJA treatment.

5.3 Risk of Hypersensitivity Reactions, Including Anaphylaxis

Hypersensitivity reaction(s), including anaphylaxis, have been reported in postmarketing setting. If a clinically significant hypersensitivity reaction occurs, discontinue JOENJA and institute appropriate therapy *[see Adverse Reactions (6.2)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Risk of Hypersensitivity Reactions, Including Anaphylaxis *[see Warnings and Precautions (5.3)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of JOENJA reflects exposure based on 38 adult and pediatric patients 12 years of age and older with activated phosphoinositide 3-kinase delta (PI3Kδ) syndrome (APDS) from the placebo-controlled portion of Study 2201 *[see Clinical Studies (14)]* and additional open-label clinical safety data. Thirty-seven of 38 patients received JOENJA 70 mg orally twice daily for at least 25 weeks and 66% were exposed for 96 weeks or longer. Median duration of JOENJA treatment was approximately 2 years, and 4 patients had more than 5 years of JOENJA exposure.

The data below are based on the 12-week, placebo-controlled portion of Study 2201 in which either JOENJA 70 mg (N=21) or placebo (N=10) was administered twice daily to patients with APDS. Demographics of the patients who participated in this study are summarized in Clinical Studies *[see Clinical Studies (14)]*. Table 1 presents the number of patients and incidence, rounded to the nearest percent, of adverse reactions that occurred in 2 or more patients treated with JOENJA and for which the incidence in patients treated with JOENJA was greater than the incidence in patients treated with placebo.

The most common adverse reactions (> 10%) were headache, sinusitis, and atopic dermatitis.

Table 1 Adverse Reactions Reported by 2 or More JOENJA-Treated Patients and More Frequently than Placebo

Adverse Reactions	JOENJA N=21 n (%)	Placebo N=10 n (%)
Headache	5 (24)	2 (20)
Sinusitis	4 (19)	0
Dermatitis atopic[1]	3 (14)	0
Tachycardia[2]	2 (10)	0
Diarrhea	2 (10)	0
Fatigue	2 (10)	1 (10)
Pyrexia	2 (10)	0
Back pain	2 (10)	0
Neck pain	2 (10)	0
Alopecia	2 (10)	0

[1]Dermatitis atopic: including dermatitis atopic and eczema

[2]Tachycardia: including tachycardia and sinus tachycardia

Specific Adverse Reactions

Laboratory Abnormalities

Seven (33%) patients receiving JOENJA developed an absolute neutrophil count (ANC) between 500 and 1500 cells/microL. No patients developed an ANC < 500 cells/microL and there were no reports of infection associated with neutropenia.

Weight Increase

In the open-label clinical trial (n=37), five patients (14%) experienced weight gain. Some patients became overweight or obese.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of JOENJA. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Immune System Disorders: hypersensitivity (anaphylaxis)

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effects of Other Drugs on JOENJA

Strong CYP3A4 Inhibitors

Concomitant use of JOENJA with strong CYP3A4 inhibitors should be avoided.

JOENJA is a substrate of CYP3A4. Leniolisib exposure was increased 2-fold when co-administered with itraconazole, a strong CYP3A4 inhibitor *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Strong and Moderate CYP3A4 Inducers

Concomitant use of JOENJA with strong and moderate CYP3A4 inducers should be avoided.

JOENJA is a substrate of CYP3A4. Concomitant use of strong and moderate CYP3A4 inducers may result in reduced leniolisib exposure and thus reduced leniolisib efficacy *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.2 Effects of JOENJA on Other Drugs

BCRP, OATP1B1, and OATP1B3 Substrates

Concomitant use of JOENJA with BCRP, OATP1B1, and OATP1B3 substrates should be avoided.

JOENJA is an inhibitor of BCRP, OATP1B1, and OATP1B3 transporters. Administration of JOENJA increases exposure of BCRP, OATP1B1, and OATP1B3 substrates *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may increase the risk of adverse reactions related to these substrates.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

JOENJA can cause fetal harm based on findings from animal studies. There are no available data on JOENJA use in pregnant women to inform a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes.

In animal reproduction studies, oral administration of leniolisib to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis at exposures approximately 2-6 times the MRHD on an AUC basis, produced embryofetal toxicity including malformations (*see Data*). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage of clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

Leniolisib was administered orally to pregnant rats at doses of 10, 30, and 120 mg/kg/day during the period of organogenesis from gestation Day 6 to Day 17. Leniolisib at a dose of 120 mg/kg/day was associated with decreased fetal body weight, visceral and skeletal variations, and external, visceral, and skeletal malformations (eye bulge, microphthalmia, anophthalmia, and reduction in orbital socket size) in the presence of maternal toxicity (decrease in body weight gain) at exposures approximately 6 times the MRHD on an AUC basis. No developmental toxicity was observed in rats at an exposure approximately 2 times the MRHD (on an AUC basis at a maternal oral dose of 30 mg/kg/day).

Leniolisib was administered orally to pregnant rabbits at doses of 10, 30, and 100 mg/kg/day during the period of organogenesis from gestation Day 7 to Day 20. Leniolisib at a dose of 100 mg/kg/day was associated with skeletal variations as well as visceral and skeletal malformations (microphthalmia and reduction in orbital socket size) in the presence of maternal toxicity (decrease in body weight gain) at exposures approximately 2 times the MRHD on an AUC basis. No developmental toxicity was observed in rabbits at an exposure approximately 0.3 times the MRHD (on an AUC basis at a maternal oral dose of 30 mg/kg/day).

In a pre- and postnatal developmental toxicity study, leniolisib was administered orally to pregnant rats at oral doses of 10, 30, and 90 mg/kg/day from gestation day 7 through postnatal day 21. Leniolisib at a dose of 90 mg/kg/day (approximately 5 times the exposure at the MRHD on an AUC basis) was associated with a slight decrease in the percentage of pups born that survived 21 days postpartum (lactation index) and decreased pup body weights were observed prior to weaning.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of leniolisib or its metabolites in human milk or the effects on the breastfed infant or milk production. Leniolisib is present in rat milk (*see Data*). When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. Because of the potential for serious adverse reactions from leniolisib in the breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with JOENJA and for 1 week after the last dose.

Data

Animal Data

Leniolisib was present in the milk of lactating rats administered oral doses of 10, 30, and 90 mg/kg/day from gestation day 7 through postnatal day 21. Leniolisib concentrations were approximately 2- to 3-fold higher in milk than in maternal plasma. The concentration of leniolisib in animal milk does not necessarily predict the concentration of drug in human milk.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Based on findings from animal studies, JOENJA may cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Pregnancy Testing

Verify the pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating JOENJA.

Contraception

Females

Advise female patients of reproductive potential to use highly effective contraception during treatment with JOENJA and to continue contraception for 1 week after the last dose.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of JOENJA for the treatment of activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome have been established in pediatric patients 12 years of age and older. Use of JOENJA for this indication is supported by evidence from an adequate and well-controlled study in adult and pediatric patients 12 years of age and older *[see Clinical Studies (14)]*. There is no recommended dosage for pediatric patients 12 years of age and older who weigh less than 45 kg *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

The safety and effectiveness of JOENJA have not been established in pediatric patients below the age of 12 years.

Juvenile Animal Toxicity Data

Studies were conducted with leniolisib in juvenile rats starting at postnatal day (PND) 7 (the equivalent of a human newborn) to PND 77 (the equivalent of a human adult). Death was observed in juvenile rats that received 90 mg/kg/day, approximately 2-4 times the MRHD on an AUC basis and occurred primarily during the pre-weaning period (PND 9 to PND 15). Changes in the onset of puberty (delays in males and accelerations in females) were observed in juvenile rats at equal to or greater than 30 mg/kg/day leniolisib, which is one half to equivalent to, the MRHD on an AUC basis. A no effect dose level was identified at an exposure approximately 0.2 times the MRHD on an AUC basis.

8.5 Geriatric Use

Because clinical studies of JOENJA did not include any patients 65 years of age and older, it cannot be determined whether they respond differently from younger adult patients.

8.6 Hepatic Impairment

Leniolisib is extensively (60%) metabolized by the liver. The effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of leniolisib has not been studied. The use of JOENJA in patients with moderate to severe hepatic impairment is not recommended *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

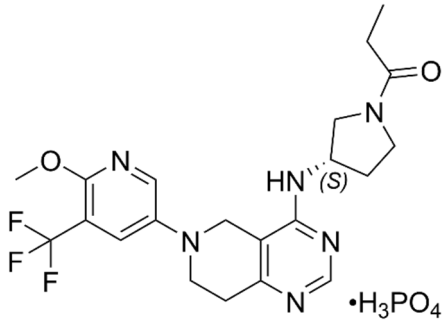
10 OVERDOSAGE

If overdosage occurs, monitor the patient for any signs or symptoms of adverse reactions. Treatment of overdose with JOENJA consists of general supportive measures including monitoring of vital signs as well as observation of the clinical status of the patient.

11 DESCRIPTION

Leniolisib is a kinase inhibitor. The chemical name for leniolisib phosphate is 1-[(3*S*)-3-[[5,6,7,8-Tetrahydro-6-[6-methoxy-5-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]pyrido[4,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-1-pyrrolidinyl]-1-propanone phosphate (1:1).

Leniolisib phosphate has the following structural formula:



The molecular formula is $C_{21}H_{25}F_3N_6O_2 \bullet H_3PO_4$ and the molecular weight is 450.47 g/mol for the free base, 548.46 g/mol for the phosphate salt.

Leniolisib phosphate is a white to yellowish to yellowish-greenish powder. The aqueous solubility of leniolisib phosphate is pH dependent with decreasing solubility observed with increasing pH.

JOENJA film-coated tablets are for oral administration. Each tablet contains 70 mg of leniolisib (equivalent to 85.26 mg leniolisib phosphate) with the following inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, hydroxypropyl methylcellulose, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, and sodium starch glycolate. The tablet filmcoating contains hydroxypropyl methylcellulose, iron oxide red, iron oxide yellow, polyethylene glycol, talc, and titanium dioxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Leniolisib inhibits PI3K-delta by blocking the active binding site of PI3K-delta. In cell-free isolated enzyme assays, leniolisib was selective for PI3K-delta over PI3K-alpha (28-fold), PI3K-beta (43-fold), and PI3K-gamma (257-fold), as well as the broader kinome. In cell-based assays, leniolisib reduced pAkt pathway activity and inhibited proliferation and activation of B and T cell subsets. Gain-of-function variants in the gene encoding the p110-delta catalytic subunit or loss of function variants in the gene encoding the p85-alpha regulatory subunit each cause hyperactivity of PI3K-delta.

Leniolisib inhibits the signalling pathways that lead to increased production of PIP3, hyperactivity of the downstream mTOR/Akt pathway, and to the dysregulation of B and T cells.

12.2 Pharmacodynamics

Ex vivo pharmacodynamics of leniolisib [proportion of phosphorylated Akt (pAkt)-positive B cells] were assessed intra-individually at 10, 30, and 70 mg twice daily for 4 weeks at each dose level in patients with APDS. Within the explored dose range, higher leniolisib plasma concentrations were generally associated with higher reduction of pAkt-positive B cells and higher doses were associated with a slightly higher peak reduction as well as more sustained reduction. Treatment with JOENJA 70 mg twice a day at steady state is estimated to produce time-averaged reduction of pAkt-positive B cells by approximately 80%.

12.3 Pharmacokinetics

The systemic drug exposure (AUC and C_{max}) of leniolisib increased dose proportionally within the studied range of doses (20 to 140 mg twice a day dosing and single doses of 10 to 400 mg). During twice daily dosing approximately 12 hours apart, leniolisib accumulates approximately 1.4-fold (range of 1.0 to 2.2) in achieving steady-state, consistent with an effective half-life ($t_{1/2}$) of approximately 7 hours. Steady state drug concentrations can be expected to be reached after approximately 2 to 3 days of JOENJA treatment. The pharmacokinetics of leniolisib are similar between healthy participants and APDS patients.

Absorption

In a placebo controlled, single and multiple ascending dose study in healthy participants, leniolisib median time to maximum plasma concentration (T_{max}) occurred at about 1 hour postdose. T_{max} appeared independent of dose and was not altered after multiple oral doses. Food is unlikely to have a clinically meaningful effect on the systemic exposure of leniolisib during JOENJA treatment.

Distribution

The systemic decay in leniolisib plasma concentration over time is bi-exponential, indicating a distribution delay towards peripheral tissues. The apparent terminal elimination $t_{1/2}$ is approximately 10 hours. The volume of distribution of leniolisib is estimated to be 28.5 L in patients with APDS. Leniolisib was highly bound (94.5%) to plasma proteins.

Elimination

The mean recovery of total 14C-radioactivity following a single oral dose of 70 mg 14C-leniolisib was 92.5% (67.0% and 25.5% recovered via feces and urine, respectively) 168 hours postdose. Unchanged leniolisib (6.32%) was the predominant drug-related material recovered in urine.

Metabolism

Leniolisib was 60% metabolized by the liver, with CYP3A4 being the most predominant enzyme involved (95.4%) in the primary oxidative metabolism of leniolisib with minor contribution from other enzymes (3.5% CYP3A5, 0.7% CYP1A2 and 0.4% CYP2D6). Intestinal secretion by BCRP as well as extrahepatic CYP1A1 cannot be excluded as excretion routes.

Specific Populations

Pediatric Patients

Following a single 70 mg oral dose of leniolisib in APDS patients, leniolisib systemic exposures were comparable between pediatric patients (12 to 17 years of age) and adults (≥ 18 years of age), with median T_{max} (ranging from 1 to 5 hours) reached approximately 3 hours post-dose in patients 12 to 17 years of age. The observed difference in the median T_{max} between pediatric patients (12 to 17 years of age) and adults (≥ 18 years of age) is not clinically relevant given the PK variability and comparable concentration-time profiles between the two age groups.

Patients with Hepatic Impairment

The effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of leniolisib has not been evaluated. As leniolisib is metabolized to a large extent by the liver (60%), use of JOENJA is not recommended in patients with moderate to severe hepatic impairment *[see Specific Populations (8.6)]*.

Drug Interaction Studies

Strong CYP3A4 Inhibitors: Leniolisib-exposure was increased approximately 2-fold when administered with itraconazole (strong CYP3A4 inhibitor).

Moderate CYP3A4 Inhibitors: Physiological based pharmacokinetic (PBPK) model-based simulations predicted a maximum increase of 75% in leniolisib AUC_{0-12} with erythromycin (moderate CYP3A4 inhibitor).

CYP3A4 Inducers: PBPK model-based simulations predicted a maximum decrease of 78% and 58% in leniolisib AUC_{0-12} with rifampin (strong CYP3A4 inducer) and efavirenz (moderate CYP3A4 inducer), respectively.

CYP2D6 and P-gp inhibitors: Quinidine (strong P-gp and CYP2D6 inhibitor) had no effect on leniolisib systemic exposure. Leniolisib is not a sensitive substrate of P-gp and CYP2D6.

Oral Contraceptives: When combined with a monophasic oral contraceptive containing levonorgestrel and ethinylestradiol, leniolisib increased ethinylestradiol exposure by approximately 25 to 30% in terms of both AUC and C_{max}, but did not affect the C_{max} or AUC of levonorgestrel. Efficacy of a combined oral contraceptive composed of ethinylestradiol and levonorgestrel is not expected to be compromised by concomitant use with leniolisib.

Gastric Acid Reducing Agents: Leniolisib exhibits pH-dependent solubility (pH range of 1.2 to 4), with low solubility at higher pH values (≥ 5). However, PK results from APDS

patients did not indicate that acid reducing agents (e.g., H2-antagonists, proton pump inhibitors) have a clinically relevant effect on leniolisib systemic exposure.

BCRP, OATP1B1, and OATP1B3 substrates: When co-administered, leniolisib increased rosuvastatin (a substrate of BCRP, OATP1B1, and OATP1B3) systemic exposure by 2-fold.

Other Drugs: No clinically relevant differences in the systemic exposure of caffeine (CYP1A2 substrate), furosemide (a substrate of OAT1 and OAT3), and metformin (a substrate of MATE1, MATE2-K, and OCT2) were observed following concomitant use with leniolisib.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Leniolisib was not carcinogenic in the 6-month carcinogenicity study in Tg.rasH2 transgenic mice at doses up to 80 mg/kg/day.

Leniolisib was not genotoxic in the *in vitro* Ames assay, *in vitro* chromosomal aberration assay in human lymphocytes, or micronucleus assays in TK6 cells (*in vitro*) and rats (*in vivo*).

In a fertility study, male rats had decreased round spermatids and decreased spermatocytes in the testis at an oral dose of 90 mg/kg/day (approximately 2 times the MRHD on an AUC basis). Leniolisib had no effect on fertility in female rats at oral doses up to 90 mg/kg/day (approximately 4 times the MRHD on an AUC basis). No effects on male or female fertility and reproductive performance indices were observed up to the maximum dose administered of 90 mg/kg/day (approximately 2-4 times the MRHD on an AUC basis).

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of JOENJA was evaluated in the placebo-controlled portion of Study 2201 (NCT02435173), a 12-week blinded, randomized, placebo-controlled study in adult and pediatric patients 12 years of age and older with confirmed APDS-associated genetic PI3Kδ mutation with a documented variant in either *PIK3CD* or *PIK3R1*. Baseline patient demographics are shown in Table 2.

Table 2 Baseline Demographic and Disease Characteristics in Patients with APDS (Study 2201)

Demographics and Disease Characteristics	JOENJA (N=21)	Placebo (N=10)
Demographics		
Age[1] (Years) Mean (SD)	22.2 (10.00)	26.7 (13.43)
Age Categories < 18, n (%) (Min, Max)	 8 (38) (12, 17)	 4 (40) (15, 17)

Demographics and Disease Characteristics	JOENJA (N=21)	Placebo (N=10)
≥ 18, n (%)	13 (62)	6 (60)
(Min, Max)	(18, 54)	(18, 48)
Sex, n (%)		
Male	11 (52)	4 (40)
Female	10 (48)	6 (60)
Race, n (%)		
Asian	1 (5)	1 (10)
Black	1 (5)	1 (10)
White	18 (86)	7 (70)
Other	1 (5)	1 (10)
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	0	1 (10)
Not Hispanic or Latino	14 (67)	7 (70)
Not reported	7 (33)	2 (20)
Disease Characteristics		
APDS 1 (*PIK3CD* variant), n (%)	16 (76)	9 (90)
APDS 2 (*PIK3R1* variant), n (%)	5 (24)	1 (10)
Concomitant glucocorticoids, n (%)	12 (57)	6 (60)
Concomitant immunoglobulin G (IgG), n (%)	14 (67)	7 (70)
Previous rapamycin/sirolimus use, n (%)	4 (19)	3 (30)

[1]Patient age from study Day -4 up to initial JOENJA dosing

Patients had nodal and/or extranodal lymphoproliferation, as measured by index nodal lesion selected by the Cheson methodology on CT or MRI and clinical findings and manifestations compatible with APDS (e.g., history of repeated oto-sino-pulmonary infections, organ dysfunction). Immunosuppressive medications or PI3Kδ inhibitors (selective or non-selective) were prohibited within 6 weeks of baseline (Day -1 and the visit prior to first study drug administration) and throughout the study. In addition, patients who had previous or concurrent B cell depleters (e.g., rituximab) within 6 months of baseline were excluded from the study, unless absolute B lymphocytes in the blood were normal. B cell depleters were prohibited throughout the study.

Thirty-one patients were randomized 2:1 to receive either JOENJA 70 mg (N=21) or placebo (N=10) twice a day for 12 weeks. The co-primary efficacy endpoints were improvement in lymphoproliferation as measured by a change from baseline in lymphadenopathy measured by the log10-transformed sum of product diameters and the normalization of immunophenotype as measured by the percentage of naïve B cells out of total B cells. Both co-primary efficacy endpoints were statistically significant (Table 3).

Table 3 Co-primary Endpoints in Placebo-Controlled Portion of Study 2201 at Week 12 (Day 85)

	JOENJA (N=21)	Placebo (N=10)
Log10-Transformed SPD of Index Lesions (Excluding Patients with 0 Lesions at Baseline)[a]		
n[b]	18	8
Baseline Mean (SD)	3.03 (0.42)	3.05 (0.39)
Change from Baseline, LS Mean (SE)	-0.27 (0.04)	-0.02 (0.05)
Difference vs. Placebo (95% CI)		-0.25 (-0.38, -0.12)
p-value		0.0006
Percentage of Naïve B Cells out of Total B Cells (Patients with < 48% of Naïve B Cells at Baseline)[c]		
n[d]	8	5
Baseline[e] Mean (SD)	27.16 (13.16)	30.51 (7.97)
Change from Baseline, LS Mean (SE)	37.39 (5.34)	0.09 (6.66)
Difference vs. Placebo (95% CI)		37.30 (24.06, 50.54)
p-value		0.0002

CI=confidence interval; SD= Standard deviation; SE=standard error; SPD=sum of product diameters; vs=versus; LS Mean: Least-squares mean

Note: The LS mean change from baseline, difference in LS mean change from baseline between JOENJA and placebo and its p-value were obtained from an Analysis of Covariance model with treatment, glucocorticoids use and immunoglobulin replacement therapy at baseline, and baseline measurement as covariates.

[a]Change in index lesion size was measured using the log10 transformed sum of the product of diameters (SPD) of the largest lymph nodes (maximum of 6) identified as per the Cheson criteria on CT/MRI.

[b]The analysis excluded 2 patients from each treatment group due to protocol deviations and 1 JOENJA patient having complete resolution of the index lesion identified at baseline.

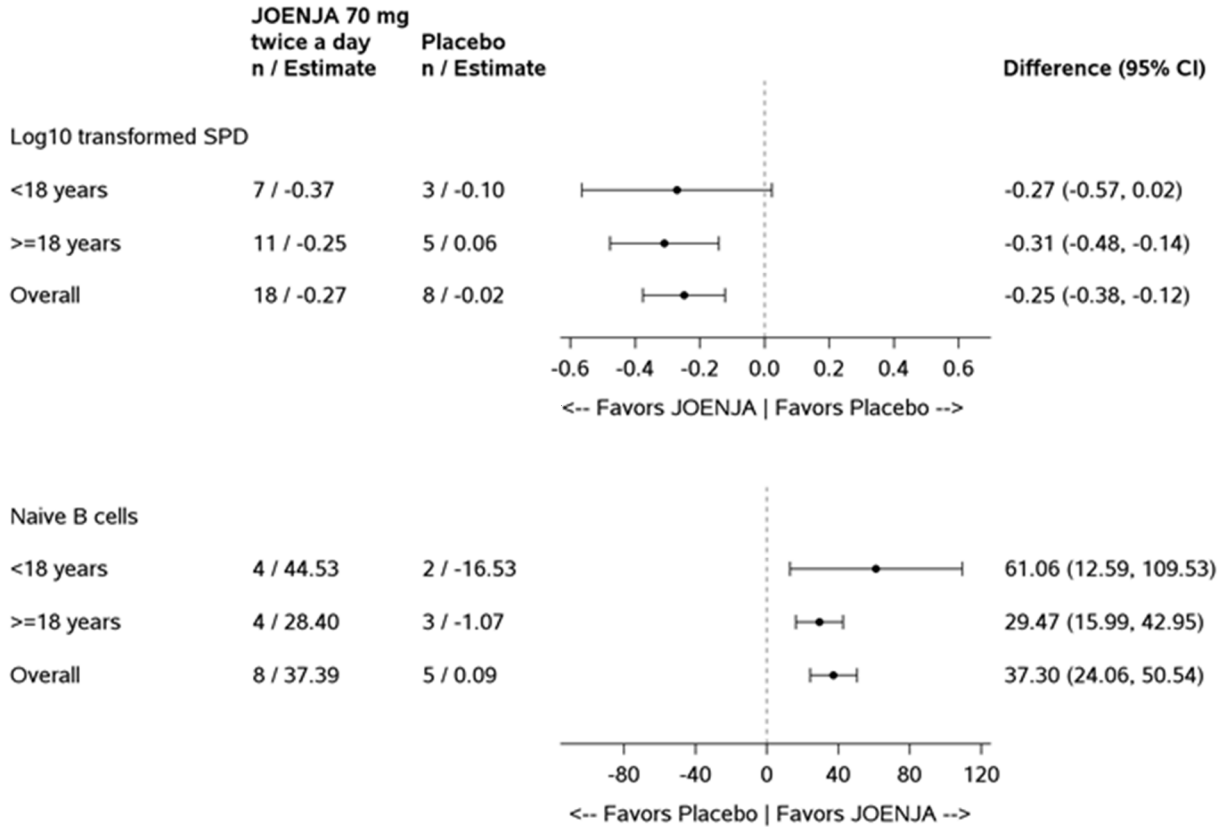
[c]Cell surface markers used to distinguish naïve B cells on flow cytometry were CD19+ CD27- CD10-.

[d]The analysis excluded 2 patients from each treatment group due to protocol deviations, 5 JOENJA patients and 3 placebo patients with more than or equal to 48% naïve B cells at baseline, 5 JOENJA patients with no Day 85 measurement, and 1 JOENJA patient with no baseline measurement.

[e]Baseline is defined as the arithmetic mean of the Baseline and Day 1 values when both were available, and if either value was missing, the existing value was used.

Figure 1 represents the co-primary endpoints grouped by age (< 18 years of age vs ≥ 18 years of age).

Figure 1 Difference from Baseline in Log10 Transformed SPD of Index Lesions and Percentage of Naïve B Cells out of Total B Cells (Patients with < 48% of Naïve B Cells at Baseline) by Age Group



16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

JOENJA is available in 70 mg tablet: yellow, oval-shaped, biconvex, bevelled edge film-coated tablet debossed with “70” on one side and “LNB” on the other side. It is supplied in bottles with a child-resistant cap of 60 tablets (NDC 71274-170-60).

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted between 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature]. Do not refrigerate.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Embryo-Fetal Toxicity

- Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy. *[see Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.
- Advise females of reproductive potential to use highly effective contraceptive during treatment with JOENJA and for 1 week after the last dose *[see Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.3)]*.

Vaccinations

Instruct patients to inform the healthcare providers that they are taking JOENJA prior to a potential vaccination *[see Warnings and Precautions (5.2)].*

Risk of Hypersensitivity Reactions, Including Anaphylaxis

Advise patients to discontinue JOENJA and to seek immediate medical attention if they develop any signs and symptoms of serious allergic reactions *[see Warnings and Precautions (5.3)].*

Lactation

Advise women not to breastfeed during treatment with JOENJA and for 1 week after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Administration

Advise patients JOENJA may be taken with or without food *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Instruct patients that if they miss a dose by more than 6 hours, skip the missed dose. Advise patients to take the next dose as scheduled *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Instruct patients that if vomiting occurs within 1 hour after taking JOENJA, take a dose as soon as possible *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Manufactured for:

Pharming Healthcare Inc.,
10 Independence Blvd.
Warren, NJ USA 07059

JOENJA is a trademark of Pharming Intellectual Property B.V.

©2025 Pharming Technologies B.V. All rights reserved.

AC2004703US-0850

【US 添付文書の和訳】

添付文書の重要事項
これらの重要事項には、JOENJA を安全かつ効果的に使用するために必要なすべての情報が含まれているわけではない。JOENJA の全添付文書情報を参照のこと。

JOENJA （レニオリシブ）錠、経口用
米国での初回承認: 2023

警告及び注意事項

- 胚・胎児毒性： JOENJA は胎児に害を及ぼす可能性がある。胎児への潜在的リスク及び有効な避妊法を使用するよう患者に助言すること。（5.1、8.1、8.3）
- ワクチン接種: 弱毒生ワクチンは、JOENJA 治療中に接種すると効果が低くなることがある（5.2）。
- アナフィラキシーを含む過敏症反応のリスク：市販後においてアナフィラキシーを含む過敏症反応が報告されている。過敏症反応が発現した場合は、JOENJA を中止し、適切な治療を開始する。（5.3）

最近の主な変更

警告及び使用上の注意、アナフィラキシーを含む過敏症反応（5.3）	05/2025

有害事象

最も一般的な副作用（発生率 > 10%）は、頭痛、副鼻腔炎、アトピー性皮膚炎である。（6.1）

副作用の疑いを報告する場合は、Pharming Healthcare Inc. （1-800-930-5221）又は FDA（1-800-FDA-1088）又は www.fda.gov/medwatch.に連絡すること。

効能又は効果

JOENJA は、12 歳以上の成人及び小児患者における活性化ホスホイノシチド 3-キナーゼデルタ（PI3Kδ）症候群（APDS）の治療を適応とするキナーゼ阻害薬である。（1）

相互作用

- 強力な CYP3A4 阻害剤：併用を避けること。（7.1）
- 強力及び中等度の CYP3A4 誘導剤：併用を避けること。（7.1）
- BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質：併用を避けること。（7.2）

用法及び用量

- 投与を開始する前に、妊娠可能な女性の妊娠状況を確認する。（2.1、5.1）
- 推奨用量： 成人及び 12 歳以上で体重 45 kg 以上の小児患者に、食事の有無を問わず、70 mg を 1 日 2 回、約 12 時間の間隔をあけて経口投与する。（2.2）

特別な患者集団に対する使用

- 授乳： 授乳しないよう女性に助言する。（8.2）
- 肝機能障害：中等度から重度の肝機能障害を有する患者への使用は推奨されない。（8.6）

有効成分含量

錠剤: レニオリシブ 70 mg（3）

患者カウンセリング情報については 17 を参照のこと。

改訂日: 05/2025

禁忌

なし（4）

添付文書の目次

1 効能・効果及び治療適応
2 用法・用量
2.1 **JOENJA** 投与前の検査
2.2 推奨される用法・用量
3 剤型及び力価
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 胚・胎児毒性
5.2 ワクチン接種
5.3 アナフィラキシーを含む過敏症反応のリスク
6 副作用
6.1 臨床試験の経験
6.2 市販後の使用経験
7 薬物相互作用
7.1 **JOENJA** に対する他の薬剤の影響
7.2 他の薬剤に対する **JOENJA** の影響
8 特定の集団における使用
8.1 妊娠
8.2 授乳
8.3 生殖能を有する男女
8.4 小児への投与
8.5 高齢者への投与
8.6 肝機能障害
10 過量投与
11 説明
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性試験
13.1 がん原性、変異原性、受胎能の障害
14 臨床試験
16 供給方法/保管及び取り扱い方法
17 患者カウンセリング情報

＊全添付文書情報から省略された項又は小項目は記載しない。

全添付文書情報

1　効能・効果及び治療適応

JOENJA は、12 歳以上の成人及び小児患者における活性化ホスホイノシチド 3 キナーゼデルタ（PI3Kδ）症候群（APDS）の治療に適応される。-

2　用法・用量

2.1　JOENJA 投与前の検査

JOENJA の投与を開始する前に、妊娠する可能性のある女性の妊娠の有無を確認すること。[「警告及び使用上の注意」(5.1)及び「特定の集団における使用」(8.1、8.3)参照]

2.2　推奨される用法・用量

体重 45 kg 以上の 12 歳以上の成人及び小児患者に対する JOENJA の推奨用量は、食事の有無を問わず、70 mg を約 12 時間の間隔をあけて 1 日 2 回経口投与することである。体重が 45 kg 未満の被験者に対する推奨用量はない。

6 時間を超えて服用しなかった場合は、通常の時間に次の服用を行うよう被験者に助言する。

JOENJA 服用後 1 時間以内に嘔吐が生じた場合は、できるだけ早く JOENJA を服用するよう患者に助言する。投与後 1 時間を超えて嘔吐が生じた場合は、通常の時間に次の投与を行う。

3　剤型及び力価

錠剤：70 mg（レニオリシブ）、黄色、楕円形、両凸形状、面取りされた縁のフィルムコーティング錠であり、片面に「70」、もう片面に「LNB」の刻印がある。

4　禁忌

なし

5　警告及び使用上の注意

5.1　胚・胎児毒性

動物での所見に基づき、JOENJA を妊婦に投与すると胎児に害を及ぼす可能性がある。ラット及びウサギの器官形成期にレニオリシブを投与したとき、APDS 患者において奇形を含む胚・胎児毒性が最大推奨臨床用量（MRHD）の 2～6 倍の曝露量で認められた（AUC の比較に基づく）。妊娠可能な被験者については、治験薬投与開始前に妊娠の有無を確認すること。妊娠中の女性には、胎児への潜在的なリスクについて助言すべきである。妊娠可能な女性には、治験薬投与期間中及び最終投与後 1 週間、効果の高い避妊法を使用するよう指導すること。[用法・用量(2.1)、特定の集団における使用(8.1、8.3)を参照]

5.2　ワクチン接種

弱毒生ワクチンは、JOENJA 治療中に接種すると効果が低下する可能性がある。

5.3　アナフィラキシーを含む過敏症反応のリスク

アナフィラキシーを含む過敏症反応が市販後に報告されている。臨床的に問題となる過敏症反応が発現した場合は、JOENJA を中止し、適切な治療を開始する。[副作用(6.2)参照]

6 副作用

以下の臨床的に重要な副作用は、添付文書の別の箇所に記載されている:

- アナフィラキシーを含む過敏症反応のリスク[警告及び使用上の注意(5.3)参照]

6.1 臨床試験の経験

臨床試験は非常に多様な条件下で実施されるため、ある医薬品の臨床試験で認められた副作用発現率を他の医薬品の臨床試験で認められた副作用発現率と直接比較することはできず、実際の副作用発現率を反映していない可能性がある。

JOENJA の安全性は、有効成分ホスホイノシチド 3-キナーゼデルタ（PI3Kδ）症候群（APDS）を有する 38 名の成人及び 12 歳以上の小児患者の曝露に基づいており、2201 試験のプラセボ対照部分及び追加のオープンラベル臨床安全性データから得られている。38 名の患者のうち 37 名が少なくとも 25 週間、JOENJA 70 mg を 1 日 2 回経口投与され、66%が 96 週以上曝露された。JOENJA の治療期間の中央値は約 2 年間であり、4 名の患者は 5 年以上にわたって JOENJA に曝露された。[臨床試験(14)参照]

以下のデータは、APDS 患者に JOENJA 70 mg（N=21）又はプラセボ（N=10）を 1 日 2 回投与した 2201 試験の 12 週間のプラセボ対照部分に基づいている。本治験に参加した被験者の人口統計学的特性を「臨床試験」に要約する。[臨床試験(14)参照]　JOENJA 群で 2 例以上に発現し、JOENJA 群でプラセボ群より発現割合が高かった副作用について、発現例数及び発現割合を四捨五入して表 1 に示す。

最も頻度の高い（>10%）副作用は、頭痛、副鼻腔炎、アトピー性皮膚炎であった。

表 1　JOENJA 群で 2 例以上に報告され、プラセボ群と比較して頻度が高かった副作用

副作用	JOENJA 21 例 例数(%)	プラセボ 10 例 例数(%)
頭痛	5 (24)	2 (20)
副鼻腔炎	4 (19)	0
アトピー性皮膚炎 [1]	3 (14)	0
頻脈 [2]	2 (10)	0
下痢	2 (10)	0
疲労	2 (10)	1 (10)
発熱	2 (10)	0
背部痛	2 (10)	0
頸部痛	2 (10)	0
脱毛症	2 (10)	0

1 アトピー性皮膚炎： アトピー性皮膚炎及び湿疹を含む。

2 頻脈： 頻脈及び洞性頻脈を含む。

特定の副作用

臨床検査値異常

JOENJA 群の 7 例（33%）で絶対好中球（ANC）が 500～1500 個/μL となった。好中球数が 500 個/μL 未満となった患者はなく、好中球減少症に関連した感染症の報告もなかった。

体重増加

非盲検臨床試験（n=37）では、5 例（14%）に体重増加が認められた。一部の患者は過体重又は肥満になった。

6.2 市販後の使用経験

JOENJA の承認後の使用において、以下の副作用が確認されている。これらの副作用は規模が不明な集団から自発的に報告されるため、頻度を確実に推定したり、薬剤曝露との因果関係を確立したりすることは必ずしも可能ではない。

免疫系障害：過敏症（アナフィラキシー）

7 薬物相互作用

7.1 JOENJA に対する他の薬剤の影響

強力な CYP3A4 阻害剤

JOENJA と強力な CYP3A4 阻害剤との併用は避けること。

JOENJA は CYP3A4 の基質である。強力な CYP3A4 阻害薬であるイトラコナゾールと併用したとき、レニオリシブの曝露量は 2 倍に増加した。[臨床薬理(12.3)参照]

強力及び中等度の CYP3A4 誘導剤

JOENJA と強力又は中等度の CYP3A4 誘導剤との併用は避けること。

JOENJA は CYP3A4 の基質である。強力及び中等度の CYP3A4 誘導剤を併用すると、レニオリシブ中の曝露量が減少し、レニオリシブの有効性が低下する可能性がある。[臨床薬理(12.3)参照]

7.2 他の薬剤に対する JOENJA の影響

BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質

JOENJA と BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質との併用は避けること。

JOENJA は BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 トランスポーターの阻害剤である。JOENJA を投与すると、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質の曝露量が増加し[臨床薬理(12.3)参照]、これらの基質に関連した副作用のリスクが高まる可能性がある。

8 特定の集団における使用

8.1 妊娠

リスクの要約

動物試験の所見に基づくと、JOENJA は胎児に害を及ぼす可能性がある。妊娠中の女性に対する JOENJA の使用に関して、薬剤に関連した重大な先天異常、流産やその他の母体又は胎児の有害転帰のリスクに関する情報を提供するデータは存在しない。

生殖発生毒性試験において、妊娠したラット及びウサギにレニオリシブを器官形成期に AUC ベースで MRHD の約 2～6 倍の曝露量で経口投与したとき、奇形を含む胚・胎児毒性が認められた(データ参照)。胎児へのリスクの可能性について妊婦に助言すること。

適応となる集団における重大な先天異常及び流産の背景リスクは不明である。すべての妊娠には、先天異常、流産、又はその他の有害転帰の背景リスクがある。米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における重大な先天異常及び流産の背景リスクは、それぞれ 2%～4%及び 15%～20%と推定される。

データ

動物データ

妊娠したラットに、レニオリシブを 10、30 及び 120 mg/kg/日の用量で、妊娠 6 日から 17 日までの器官形成期に経口投与した。レニオリシブを 120 mg/kg/日の用量で投与したとき、AUC ベースで MRHD の約 6 倍の曝露量で、母体毒性（体重増加量の減少）を伴う胎児体重の減少、内臓及び骨格の変異、並びに外部、内臓及び骨格の奇形（眼球突出、小眼症、無眼症、眼窩ソケットサイズの減少）が認められた。ラットでは、MRHD の約 2 倍の曝露量（母動物に 30 mg/kg/日を経口投与したときの AUC に基づく）で発生毒性は認められなかった。

妊娠したウサギに、レニオリシブを 10、30 及び 100 mg/kg/日の用量で、妊娠 7 日から 20 日までの器官形成期に経口投与した。レニオリシブを 100 mg/kg/日の用量で投与したとき、AUC ベースで MRHD の約 2 倍の曝露量で、母体毒性（体重増加量の減少）を伴う骨格変異並びに内臓及び骨格奇形（小眼症及び眼窩ソケットサイズの減少）が認められた。ウサギでは、MRHD の約 0.3 倍の曝露量（母動物に 30 mg/kg/日を経口投与したときの AUC に基づく）で発生毒性は認められなかった。

出生前及び出生後の発生毒性試験において、妊娠したラットにレニオリシブを 10、30 及び 90 mg/kg/日の用量で、妊娠 7 日から生後 21 日まで経口投与した。レニオリシブを 90 mg/kg/日（AUC ベースで MRHD での曝露量の約 5 倍）の用量で投与したとき、生後 21 日まで生存した児動物の割合（乳汁分泌指数）がわずかに減少し、離乳前に児動物の体重が減少した。

8.2 授乳

リスクの要約

ヒト乳汁中のレニオリシブ又はその代謝物の存在、並びに母乳栄養児又は乳汁産生への影響に関するデータはない。レニオリシブはラットの乳汁中に存在する（データ参照）。薬物が動物の乳汁中に存在する場合、その薬物はヒトの乳汁中にも存在する可能性が高い。授乳中の子供ではレニオリシブによる重篤な副作用の可能性があるため、JOENJA 投与期間中及び最終投与後 1 週間は授乳しないよう女性に助言すること。Data_1

データ

動物データ

授乳中のラットに 10、30 及び 90 mg/kg/日を妊娠 7 日から生後 21 日まで経口投与したとき、乳汁中にレニオリシブが認められた。乳汁中レニオリシブ濃度は、母体血漿中の約 2～3 倍であった。動物の乳汁中のレニオリシブ濃度は、必ずしもヒトの乳汁中の薬物濃度を予測するものではない。

8.3 生殖能を有する男女

動物試験の所見に基づき、JOENJA を妊婦に投与すると胎児に害を及ぼす可能性がある。[特定の集団における使用(8.1)参照]

妊娠検査

JOENJA を開始する前に、妊娠する可能性のある女性の妊娠の有無を確認すること。

避妊

女性

妊娠する可能性のある女性被験者には、JOENJA 投与期間中は効果の高い避妊法を使用し、最終投与後 1 週間は避妊法を継続するよう指導すること。

8.4 小児への投与

活性化ホスホイノシチド 3 キナーゼデルタ症候群の治療における JOENJA の安全性と効果は、12 歳以上の小児患者において確立されている。この適応に対する JOENJA の使用は、12 歳以上の小児及び成人患者を対象とした適切かつ十分に管理された試験から得られたエビデンスによって支持されている。[臨床試験(14)参照] 体重が 45 kg 未満の 12 歳以上の小児患者に対する推奨用量はない。[用法・用量(2.2)参照]

12 歳未満の小児患者に対する JOENJA の安全性と効果は確立されていない。

幼若動物における毒性データ

幼若ラットを用いたレニオリシブの試験を、生後 7 日（ヒト新生児に相当）から生後 77 日（ヒト成人に相当）まで実施した。AUC ベースで MRHD の約 2～4 倍である 90 mg/kg/日を投与された幼若ラットで死亡が観察され、主に離乳前の期間（PND 9～PND 15）に発生した。幼若ラットでは、AUC ベースで MRHD の半分に相当する 30 mg/kg/日以上のレニオリシブで、成熟開始の変化（雄では遅延、雌では加速）が認められた。AUC ベースで MRHD の約 0.2 倍の曝露量で無影響量が確認された。

8.5 高齢者への投与

JOENJA の臨床試験には 65 歳以上の患者が含まれていなかったため、これらの患者の反応が若年成人患者と異なるかどうかを明らかにすることはできない。

8.6 肝機能障害

レニオリシブは大部分（60%）が肝臓で代謝される。レニオリシブの PK に及ぼす肝機能障害の影響は検討されていない。中等度から重度の肝機能障害を有する患者に対する JOENJA の使用は推奨されない。[臨床薬理(12.3)参照]

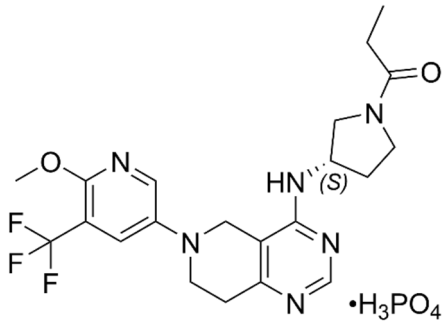
10 過量投与

過量投与が発生した場合は、副作用の徴候や症状がないか患者をモニタリングすべきである。JOENJA の過剰摂取の治療は、バイタルサインのモニタリング及び患者の臨床状態の観察を含む一般的な支持療法から成る。

11 説明

レニオリシブはキナーゼ阻害剤である。レニオリシブリン酸の化学名は、1-[(3S)-3-[5,6,7,8-Tetrahydro-6-[6-methoxy-5-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]pyrido[4,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-1-pyrrolidinyl]-1-propanone phosphate(1:1)である。

レニオリシブリン酸塩の構造式を以下に示す：



分子式は $C_{21}H_{25}F_3N_6O_2$・H_3PO_4 で、分子量はフリーベースで 450.47 g/mol、リン酸塩で 548.46 g/mol である。

レニオリシブリン酸塩は白色~帯黄色~帯黄緑色の粉末である。レニオリシブリン酸塩の水溶性は pH 依存性であり、pH の上昇に伴って水溶性は低下する。

JOENJA フィルムコーティング錠は経口投与用である。1 錠中にレニオリシブ 70 mg（レニオリシブリン酸塩 85.26 mg に相当）を含有し、添加物としてコロイド状二酸化ケイ素、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース及びデンプングリコール酸ナトリウムを含有する。錠剤のフィルムコーティング剤には、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、赤色酸化鉄、黄色酸化鉄、ポリエチレングリコール、タルク、及び酸化チタンが含まれる。

12　臨床薬理

12.1　作用機序

レニオリシブは、PI3K デルタの活性結合部位を遮断することにより、PI3K デルタを阻害する。セルフリー単離酵素アッセイでは、レニオリシブは PI3K アルファ（28 倍）、PI3K ベータ（43 倍）、PI3K ガンマ（257 倍）、及び広範なキノームよりも PI3K デルタに選択的であった。セルベースアッセイでは、レニオリシブは pAkt 経路活性を低下させ、B 細胞及び T 細胞サブセットの増殖と活性化を阻害した。p110 デルタ触媒サブユニットをコードする遺伝子の機能獲得変異、又は p85 アルファ調節サブユニットをコードする遺伝子の機能喪失変異は、それぞれ PI3K デルタの機能亢進を引き起こす。レニオリシブは、PIP3 の産生増加、下流の mTOR/Akt 経路の活動亢進、及び B 細胞と T 細胞の調節不全を引き起こすシグナル伝達経路を阻害する。

12.2　薬力学

レニオリシブの *ex vivo* 薬力学（リン酸化 Akt（pAkt）陽性 B 細胞の割合）は、APDS 患者において、各用量レベルで 4 週間にわたって 10、30、そして 70 mg を 1 日 2 回、個人内で評価された。検討した用量範囲内では、レニオリシブの血漿中濃度が高いほど一般に pAkt 陽性 B 細胞の減少が大きく、用量が高いほどピーク減少がわずかに大きく、減少がより持続的であった。JOENJA 70 mg を定常状態で 1 日 2 回投与することにより、pAkt 陽性 B 細胞が時間平均で約 80%減少すると推定される。

12.3　薬物動態

レニオリシブの全身曝露量（AUC 及び C_{max}）は、検討した用量範囲（20～140 mg 1 日 2 回投与及び 10～400 mg 単回投与）内で用量に比例して増加した。約 12 時間の間隔をあけて 1 日 2 回投与したとき、定常状態に達するまでのレニオリシブの蓄積は約 1.4 倍（1.0～2.2 倍）であり、これは有効半

減期（$t_{1/2}$）が約 7 時間であることと一致する。JOENJA 投与後約 2～3 日で定常状態の薬物濃度に到達すると考えられる。レニオリシブの薬物動態は、健康被験者と APDS 患者で類似している。

吸収

健康被験者を対象としたプラセボ対照単回及び反復漸増投与試験において、レニオリシブにおける最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）の中央値は、投与後約 1 時間であった。T_{max} は用量に依存しないと考えられ、反復経口投与後も変化しなかった。JOENJA 投与期間中のレニオリシブの全身曝露量に対して、食事が臨床的に重要な影響を及ぼす可能性は低い。

分布

レニオリシブの血漿中濃度の経時的な全身減衰は二重指数関数的であり、末梢組織への分布の遅れを示す。見かけの終末消失半減期は約 10 時間である。APDS 患者におけるレニオリシブの分布容積は 28.5 L と推定される。レニオリシブの血漿蛋白結合率は高かった（94.5%）。

排泄

^{14}C レニオリシブ 70 mg を単回経口投与したときの投与後 168 時間までの総 ^{14}C-放射活性の平均回収率は 92.5%（及び尿からの回収率はそれぞれ 67.0%及び 25.5%）であった。尿中に回収された主な薬物関連物質は、未変化のレニオリシブ（6.32%）であった。

代謝

レニオリシブは 60%が肝臓で代謝され、レニオリシブの一次酸化代謝には CYP3A4 が最も多く(95.4%)、他の酵素の寄与はわずかであった(CYP3A5 が 3.5%、CYP1A2 が 0.7%、CYP2D6 が 0.4%)。BCRP による腸分泌及び肝外の CYP1A1 が排泄される可能性が否定できない。

特定の集団

小児患者

APDS 患者にレニオリシブ 70 mg を単回経口投与したときのレニオリシブの全身曝露量は、小児患者（12～17 歳）と成人（18 歳以上）で同程度であり、T_{max} の中央値（1～5 時間）は 12～17 歳の患者で投与約 3 時間後に達した。小児患者（12～17 歳）と成人（18 歳以上）で観察された T_{max} の中央値の差は、2 つの年齢群間で PK にばらつきがあり、濃度－時間プロファイルが同等であることを考慮すると、臨床的に関連性はない。

肝機能障害を有する患者

肝機能障害がレニオリシブの薬物動態に及ぼす影響は評価されていない。レニオリシブは大部分（60%）が肝臓で代謝されるため、中等度から重度の肝機能障害を有する患者には JOENJA の使用は推奨されない。[特定の集団における使用(8.6)を参照]

薬物相互作用試験

強力な CYP3A4 阻害剤： イトラコナゾール（強力な CYP3A4 阻害剤）と併用すると、レニオリシブの暴露量は約 2 倍に増加した。

中等度の CYP3A4 阻害剤：生理的薬物動態（PBPK）モデルに基づくシミュレーションでは、エリスロマイシン（中等度の CYP3A4 阻害剤）によるレニオリシブの $AUC_{0\text{-}12}$ の最大 75%の増加が予測された。

CYP3A4 誘導剤： PBPK モデルに基づくシミュレーションでは、リファンピン（強力な CYP3A4 誘導剤）及びエファビレンツ（中等度の CYP3A4 誘導剤）により、レニオリシブの $AUC_{0\text{-}12}$ がそれぞれ最大 78%及び 58%低下すると予測された。

CYP2D6 及び P-gp 阻害剤： キニジン（強力な P-gp 及び CYP2D6 阻害剤）は、レニオリシブの全身曝露量に影響を及ぼさなかった。レニオリシブは P-gp 及び CYP2D6 の感受性基質ではない。

経口避妊薬： レニオリシブは、レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールを含有する単相性経口避妊薬と併用したとき、エチニルエストラジオールの曝露量を AUC 及び C_{max} の両面で約 25～30%増加させたが、レボノルゲストレルの C_{max} 及び AUC には影響を及ぼさなかった。エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルから成る混合型経口避妊薬の有効性は、レニオリシブとの併用によって損なわれることはないと考えられる。

胃酸分泌抑制剤： レニオリシブは pH 依存性の溶解性（pH 範囲 1.2～4）を示し、より高い pH 値（≧5）では低い溶解性を示す。しかし、APDS 患者の PK 結果からは、減酸剤（例： H 2－拮抗剤、プロトンポンプ阻害剤）がレニオリシブの全身曝露量に対して臨床的に重要な影響を及ぼすことは示されなかった。

BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質： レニオリシブを併用投与したとき、ロスバスタチン（BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質）の全身曝露量は 2 倍に増加した。

その他の薬剤：レニオリシブとの併用により、カフェイン（CYP1A2 基質）、フロセミド（OAT1 及び OAT3 の基質）及びメトフォルミン（MATE1、MATE2-K 及び OCT2 の基質）の全身曝露量に臨床的に問題となる差は認められなかった。

13　非臨床毒性試験

13.1　がん原性、変異原性、受胎能の障害

レニオリシブは、Tg.rasH2 トランスジェニックマウスを用いた 6 ヵ月間がん原性試験において、80 mg/kg/日までの用量でがん原性を示さなかった。

レニオリシブは *in vitro* の Ames 試験、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、並びに TK6 細胞（*in vitro*）及びラット（*in vivo*）を用いた小核試験において遺伝毒性を示さなかった。

受胎能試験では、雄ラットに 90 mg/kg/日（AUC ベースで MRHD の約 2 倍）を経口投与したとき、精巣の円形精子細胞及び精母細胞の減少が認められた。レニオリシブは、90 mg/kg/日（AUC ベースで MRHD の約 4 倍）までの経口投与で、雌ラットの受胎能に影響を及ぼさなかった。 最高用量の 90 mg/kg/日（AUC ベースで MRHD の約 2～4 倍）まで、雌雄の受胎能及び生殖機能指標に影響は認められなかった。

14　臨床試験

JOENJA の有効性は、2201 試験（NCT02435173）のプラセボ対照部分で評価された。これは、APDS 関連の遺伝的 PI3K デルタ変異が確認され、PIK3CD 又は PIK3R1 のいずれかに変異が記録された成人及び 12 歳以上の小児患者を対象とした、12 週間の盲検ランダム化プラセボ対照試験である。ベースライン時の患者の人口統計学的特性を表 2 に示す。

表 2　APDS 患者のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性（2201 試験）

人口統計学的特性及び疾患特性	**Joenja** **（N=21）**	**プラセボ** **（N=10）**
患者背景		
年齢[1]（歳）平均値（SD）	22.2（10.00）	26.7（13.43）
年齢カテゴリー **18 未満、n（%）**	8 （38）	4（40）

人口統計学的特性及び疾患特性	**Joenja** **（N=21）**	プラセボ **（N=10）**
（最小、最大） **18** 以上、**n(%)** （最小、最大）	（12、17） 13 （62） （18、54）	（15、17） 6（60） （18、48）
性別、**n**（%） 男性 女性	 11（52） 10 (48)	 4 （40） 6 （60）
人種、**n**（%） アジア人 黒人 白人 その他	 1（5） 1（5） 18 （86） 1（5）	 1 （10） 1 （10） 7（70） 1（10）
民族、**n**（%） ヒスパニック系又はラテン系 ヒスパニック系又はラテン系以外 報告なし	 0 14（67） 7（33）	 1（10） 7（70） 2（20）
疾患特性		
APDS 1（**PIK3CD** バリアント）、**n**（%）	16（76）	9（90）
APDS 2（**PIK3R1** バリアント）、**n**（%）	5（24）	1（10）
グルココルチコイドの併用、**n**（%）	12（57）	6（60）
免疫グロブリン **G**（**IgG**）の併用、**n**（%）	14（67）	7（70）
ラパマイシン/シロリムスの使用歴、**n**（%）	4（19）	3（30）

1 Day-4 から Joenja での初回投与までの被験者の年齢

患者は、CT または MRI の Cheson 法で選択された指標リンパ節病変と臨床所見により測定された節状及び/又は節外リンパ増殖を有し、APDS と一致する臨床所見及び症状（例：繰り返しの耳鼻肺感染、臓器機能障害の既往歴）を示していた。ベースラインからの 6 週間以内（Day -1 及び初回試験薬投与前の訪問）及び試験期間中は、免疫抑制薬又は PI3K デルタ阻害剤（選択的又は非選択的）の使用が禁止されていた。さらに、ベースラインからの 6 ヵ月以内に過去又は並行して B 細胞除去剤（例：リツキシマブ）を使用していた患者は、血中の絶対 B リンパ球が正常でない限り、試験から除外された。B 細胞除去剤は研究期間中禁止された。

31 名の患者が、JOENJA 70 mg（N=21）又はプラセボ（N=10）を 1 日 2 回、12 週間投与されるよう、2：1 の割合でランダム化された。2 つの主要評価項目は、リンパ節症のログ 10 変換した直径積の合計によるベースラインからの変化で測定されたリンパ増殖の改善と、全 B 細胞中の未成熟 B 細胞の割合で測定された免疫表現型の正常化であった。両方の共主要評価項目は統計的に有意であった（表 3）。

表 3　2201 試験のプラセボ対照部分における Week 12（Day 85）の主要評価項目

	Joenja (N=21)	**プラセボ (N=10)**
指標病変の Log 10 変換 SPD（ベースライン時に 0 病変であった被験者を除く）[a]		
n[b]	18	8
ベースラインの平均値（SD）	3.03（0.42）	3.05（0.39）
ベースラインからの変化量、最小二乗平均値（標準誤差）	-0.27（0.04）	-0.02（0.05）
プラセボとの差（95%CI）		-0.25（-0.38、 -0.12）
p 値		0.0006
全 B 細胞に占めるナイーブ B 細胞の割合（ベースライン時に 48%未満であった被験者）[c]		
n[d]	8	5
ベースライン[e]平均値（SD）	27.16（13.16）	30.51（7.97）
ベースラインからの変化量、最小二乗平均値（標準誤差）	37.39（5.34）	0.09（6.66）
プラセボとの差（95%CI）		37.30（24.06、50.54）
p 値		0.0002

CI=信頼区間、SD=標準偏差、SE=標準誤差、SPD=径和、vs=vs、LS 平均: 最小二乗平均値

注：ベースラインからの LS 平均変化量、JOENJA とプラセボ間の LS 平均変化量の差及びその p 値は、投与群、ベースライン時のグルココルチコイド及び免疫グロブリン補充療法、及びベースライン時の測定値を共変量とした共分散分析モデルから求めた。

a. 指標病変の大きさの変化は、CT/MRI で Cheson の基準に従って同定された最大のリンパ節（最大 6 個）の直径の積の対数 10 変換和（SPD）を用いて測定した。

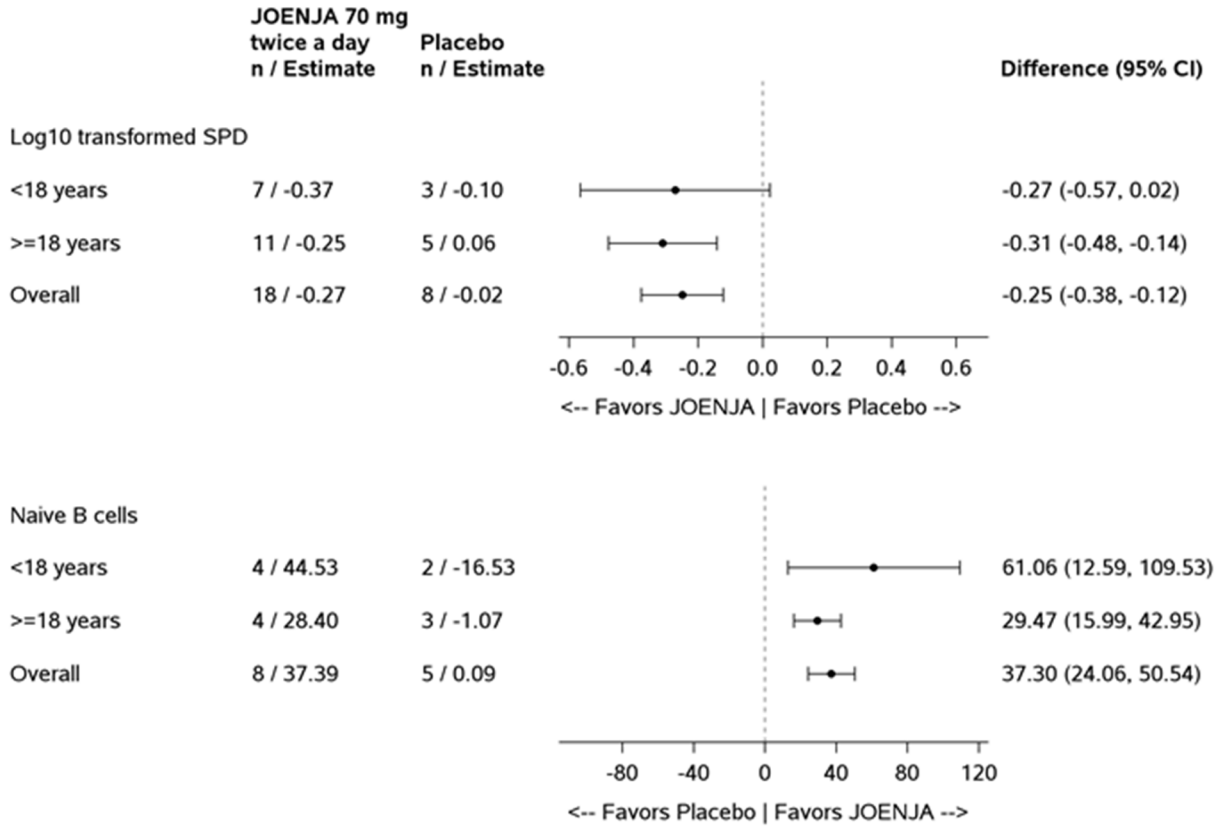
b. この解析では、治験実施計画書からの逸脱により各投与群から 2 例を除外し、ベースライン時に特定された指標病変が完全に消失した JOENJA の 1 例を除外した。

c. フローサイトメトリーでナイーブ B 細胞を識別するために用いた細胞表面マーカーは、CD19+CD27-CD10-であった。

d. この解析では、治験実施計画書からの逸脱により各投与群から 2 例、ベースライン時にナイーブ B 細胞が 48%以上であった JOENJA の被験者 5 例及びプラセボの被験者 3 例、Day 85 の測定が行われなかった JOENJA の被験者 5 例及びベースラインの測定が行われなかった JOENJA の被験者 1 例を除外した。

e. Baseline は、ベースラインと Day 1 の両方の値が得られた場合の算術平均と定義し、いずれかの値が欠測している場合は、既存の値を用いた。

図 1　年齢群別の指標病変の log10 形質転換 SPD 及び全 B 細胞に占めるナイーブ B 細胞の割合（ベースライン時にナイーブ B 細胞が 48%未満であった被験者）のベースラインからの差



16　供給方法/保管及び取り扱い方法

JOENJA には 70 mg 錠があり、黄色、楕円形、両凸形のフィルムコーティング錠で、片面に「70」、もう片面に「LNB」と刻印されている。60 錠入りの小児用安全キャップ付きボトルで提供される（NDC 71274-170-60）。

20～25 °C（68～77 °F）で保存する。許容される変動は 15～30 °C（59～86 °F）である。[USP Controlled Room Temperature 参照] 冷蔵庫に入れてはならない。

17　患者カウンセリング情報

<u>胚・胎児毒性</u>

- 胎児へのリスクの可能性について妊婦に助言する。妊娠の可能性がある女性には、妊娠が判明しているか妊娠の疑いがあることを医療関係者に伝えるよう助言する。[警告及び使用上の注意(5.1)、特定の集団における使用(8.1、8.3)参照]
- 妊娠の可能性がある女性には、JOENJA 投与期間中及び最終投与後 1 週間は効果の高い避妊法を使用するよう助言する。[警告及び使用上の注意(5.1)、特定の集団における使用(8.3)参照]

<u>ワクチン接種</u>

ワクチン接種を受ける前に、JOENJA を服用していることを医療関係者に伝えるよう患者に指示する。[警告及び使用上の注意(5.2)参照]

アナフィラキシーを含む過敏症反応のリスク

重篤なアレルギー反応の徴候及び症状が発現した場合には、JOENJA を中止し、直ちに医療機関を受診するよう被験者に助言する。[警告及び使用上の注意(5.3)参照]

授乳

JOENJA 投与期間中及び最終投与後 1 週間は授乳しないよう女性に助言する。[特定の集団における使用(8.2)参照]

管理

JOENJA は食事の有無にかかわらず服用できることを患者に助言する。[用法・用量(2.2)参照]

6 時間を超えて服用しなかった場合は、服用をスキップするよう被験者に指示する。次回の投与は予定どおりに行うよう被験者に助言する。[用法・用量(2.2)参照]

JOENJA 服用後 1 時間以内に嘔吐した場合は、できるだけ速やかに服用するよう指導する。[用法・用量(2.2)参照]

製造販売業者：

Pharming Healthcare Inc.,

10 Independence Blvd.
Warren, NJ USA 07059

JOENJA は、Pharming Intellectual Property B.V.の登録商標です。

©2025 Pharming Technologies B.V. 無断複写・転載を禁じます。

AC2004703US-0850

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Joenja 70 mg film-coated tablets

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains leniolisib phosphate equivalent to 70 mg leniolisib.

Excipient with known effect

Each film-coated tablet contains 241.16 mg of lactose monohydrate.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3 PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

Yellow, oval-shaped, biconvex, bevelled edge film-coated tablet debossed with “70” on one side and “LNB” on the other side.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Joenja is indicated for the treatment of activated phosphoinositide 3-kinase delta (P13Kδ) syndrome (APDS) in adult and paediatric patients 12 years of age and older.

4.2 Posology and method of administration

Testing prior to treatment with Joenja

Pregnancy status in females of reproductive potential should be verified prior to initiating treatment with Joenja (see sections 4.4 and 4.6).

Posology

The recommended dosage of Joenja in adult and paediatric patients 12 years of age and older weighing 45 kg or greater is 70 mg administered orally twice daily approximately 12 hours apart, with or without food. There is no recommended dosage for patients weighing less than 45 kg.

Missed dose
If a dose is missed by more than 6 hours, patients should wait and take the next dose at the usual time.

If vomiting occurs within 1 hour after taking Joenja, patients should take Joenja as soon as possible. If vomiting occurs more than 1 hour after dosing, patients should wait and take the next dose at the usual time.

Interactions
The use of Joenja is not recommended concomitantly with strong or moderate CYP3A4 inhibitors (e.g., clarithromycin, diltiazem, erythromycin, ketoconazole, ritonavir, verapamil, grapefruit juice); strong or moderate CYP3A4 inducers (e.g., carbamazepine, efavirenz, nevirapine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampin, St. John's Wort); or CYP1A2 metabolized drugs with a narrow therapeutic index (e.g., theophylline, tizanidine) (see section 4.5).

Special populations

Elderly
Because clinical studies of Joenja did not include any patients 65 years of age and older, it cannot be determined whether they respond differently from younger adult patients.

Paediatric population
The safety and effectiveness of Joenja have not been established in paediatric patients below the age of 12 years. There is no recommended dosage for paediatric patients 12 years of age and older who weigh less than 45 kg.

Patients with hepatic impairment
Leniolisib is extensively (60%) metabolized by the liver. The effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of leniolisib has not been studied. The use of Joenja in patients with moderate to severe hepatic impairment is not recommended (see section 5.2).

Method of administration

Oral use.

Joenja can be taken with or without meals. The tablets should be swallowed whole. The tablets should not be split, crushed, or chewed.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Embryo-foetal toxicity

Based on findings in animals, Joenja may cause foetal harm when administered to a pregnant woman. Administration of leniolisib to rats and rabbits during the period of organogenesis caused embryo-foetal toxicity including malformations at exposures that were 2 to 6 times higher than the maximum recommended human dose (MRHD) in APDS patients based on AUC comparisons. The pregnancy status of patients of reproductive potential should be verified prior to starting treatment. Pregnant women should be advised of the potential risk to a foetus. Females of reproductive potential should be advised to use highly effective methods of contraception during treatment and for 1 week after the last dose.

Vaccinations

Live, attenuated vaccinations may be less effective if administered during Joenja treatment.

Excipients with known effect

Lactose content

This medicinal product contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency, or glucose-galactose malabsorption must not take this medicine.

Sodium content

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per film-coated tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effect of other drugs on Joenja

Strong and moderate CYP3A4 inhibitors

Joenja is a substrate of CYP3A4. Leniolisib exposure was increased 2-fold when co-administered with itraconazole, a strong CYP3A4 inhibitor. Physiological based pharmacokinetic (PBPK) model-based simulations predicted a maximum increase of 75% in leniolisib AUC_{0-12} with erythromycin (moderate CYP3A4 inhibitor). Concomitant use of Joenja with strong and moderate CYP3A4 inhibitors (e.g., clarithromycin, cobicistat, danoprevir, dasabuvir, diltiazem, elvitegravir, erythromycin, grapefruit juice, indinavir, itraconazole, ketoconazole, lopinavir, ombitasvir, paritaprevir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, telithromycin, tipranavir, troleandomycin, verapamil, voriconazole) should be avoided.

Strong and moderate CYP3A4 inducers

Concomitant use of strong and moderate CYP3A4 inducers may result in reduced leniolisib exposure and thus reduced leniolisib efficacy. PBPK model-based simulations predicted a maximum decrease of 78% and 58% in leniolisib AUC_{0-12} with rifampin (strong CYP3A4 inducer) and efavirenz (moderate CYP3A4 inducer), respectively. Therefore, concomitant use of Joenja with strong and moderate CYP3A4 inducers (e.g., avasimibe, carbamazepine, mitotane, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampin, St. John's Wort, bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil, nafcillin, nevirapine) should be avoided.

CYP2D6 and P-gp inhibitors

Quinidine (strong P-gp and CYP2D6 inhibitor) had no effect on leniolisib systemic exposure. Leniolisib is not a sensitive substrate of P-gp and CYP2D6.

Effect of Joenja on other drugs

CYP1A2 metabolized drugs with a narrow therapeutic index

Leniolisib inhibits CYP1A2 in a time-dependent manner *in vitro*. Concomitant use of Joenja with drugs that are primarily metabolized by isoenzyme CYP1A2 and have a narrow therapeutic index (e.g., alosetron, caffeine, duloxetine, melatonin, ramelteon, tasimelteon, theophylline, tizanidine) should be avoided.

BCRP, OATP1B1, and OATP1B3 substrates

In vitro, leniolisib is a substrate and an inhibitor of the hepatic efflux transporter BCRP and a substrate of P-gp. Leniolisib was identified *in vitro* as a potential inhibitor of the hepatic uptake and efflux transporters OATP1B1/B3 and BCRP. The effect of Joenja on BCRP, OATP1B1, and OATP1B3 substrates has not been studied clinically. Due to a possible increase in systemic exposure of these substrates, concomitant use of Joenja with drugs that are BCRP, OATP1B1, and OATP1B3 substrates (e.g., rosuvastatin, pitavastatin, letermovir) should be avoided.

Oral contraceptives

When combined with a monophasic oral contraceptive containing levonorgestrel and ethinylestradiol, leniolisib increased ethinylestradiol exposure by approximately 25 to 30% in terms of both AUC and C_{max}, but did not affect the C_{max} or AUC of levonorgestrel. Efficacy of a combined oral contraceptive composed of ethinylestradiol and levonorgestrel is not expected to be compromised by concomitant use with leniolisib.

Gastric acid reducing agents

Leniolisib exhibits pH-dependent solubility (pH range of 1.2 to 4), with low solubility at higher pH values (≥ 5). However, PK results from APDS patients did not indicate that acid reducing agents (e.g., H2-antagonists, proton pump inhibitors) have a clinically relevant effect on leniolisib systemic exposure.

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/contraception in females

Women of childbearing potential should use highly effective methods of contraception during treatment with Joenja and for 1 week after the last dose. Leniolisib can cause foetal harm based on findings from animal studies. Pregnancy status in females of reproductive potential should be verified prior to initiating treatment with Joenja.

Pregnancy

There are no data from the use of leniolisib in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Joenja is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using highly effective methods of contraception.

Breast-feeding

There are no data on the presence of leniolisib or its metabolites in human milk or the effects on the breastfed infant or milk production. Available pharmacokinetic/toxicological data in animals have shown excretion of leniolisib in milk (see section 5.3). Because of the potential for serious adverse reactions from leniolisib in the breastfed child, women should be advised not to breastfeed during treatment with Joenja and for 1 week after the last dose.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Leniolisib has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

The safety of Joenja reflects exposure based on 38 adult and paediatric patients 12 years of age and older with activated phosphoinositide 3-kinase delta (PI3Kδ) syndrome (APDS) from the placebo-controlled portion of Study 2201 and additional open-label clinical safety data. Thirty-seven of 38 patients received Joenja 70 mg orally twice daily for at least 60 weeks and 81% were exposed for 96 weeks or longer. Median duration of Joenja treatment was approximately 3 years, and 5 patients had more than 5 years of Joenja exposure.

The data below are based on the 12-week, placebo-controlled portion of Study 2201 in which either Joenja 70 mg (N=21) or placebo (N=10) was administered twice daily to patients with APDS. Demographics of the patients who participated in this study are summarized in section 5.1. Table 1 presents adverse reactions that occurred in 2 or more patients treated with Joenja and for which the incidence in patients treated with Joenja was greater than the incidence in patients treated with placebo.

The most common adverse reactions (> 10%) were headache, sinusitis, and atopic dermatitis.

Adverse reactions are listed in Table 1 by system organ class and frequency. Frequencies are defined as: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100), and rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000), and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1 Adverse reactions reported by 2 or more Joenja-treated patients and more frequently than placebo

System organ class	Adverse reactions	Frequency
Infections and infestations	Sinusitis	Very common
Nervous system disorders	Headache	Very common
Cardiac disorders	Tachycardia[1]	Very common
Gastrointestinal disorders and administration site conditions	Diarrhoea	Very common
Skin and subcutaneous tissue disorders	Dermatitis atopic[2] Alopecia	Very common Very common
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Back pain Neck pain	Very common Very common
General disorders and administration site conditions	Fatigue Pyrexia	Very common Very common

[1]Tachycardia: including tachycardia and sinus tachycardia

[2]Dermatitis atopic: including dermatitis atopic and eczema

Description of selected adverse reactions

Laboratory abnormalities

Seven (33%) patients receiving Joenja developed an absolute neutrophil count (ANC) between 500 and 1500 cells/microL (0.5-1.5 x 109/L). No patients developed an ANC < 500 cells/microL (0.5-1.5 x 109/L) and there were no reports of infection associated with neutropenia.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Yellow Card Scheme Website: https://yellowcard.mhra.gov.uk/ or search for MHRA Yellow Card in the Google Play or Apple App Store.

4.9 Overdose

If overdose occurs, the patient should be monitored for any signs or symptoms of adverse reactions. Treatment of overdose with Joenja consists of general supportive measures including monitoring of vital signs as well as observation of the clinical status of the patient.

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Immunostimulants, other immunostimulants, ATC code: L03AX22

Mechanism of action

Leniolisib inhibits PI3K-delta by blocking the active binding site of PI3K-delta. In cell-free isolated enzyme assays, leniolisib was selective for PI3K-delta over PI3K-alpha (28-fold), PI3K-beta (43-fold), and PI3K-gamma (257-fold), as well as the broader kinome. In cell-based assays, leniolisib reduced pAkt pathway activity and inhibited proliferation and activation of B and T cell subsets. Gain-of-function variants in the gene encoding the p110-delta catalytic subunit or loss of function variants in the gene encoding the p85-alpha regulatory subunit each cause hyperactivity of PI3K-delta. Leniolisib inhibits the signalling pathways that lead to increased production of PIP3, hyperactivity of the downstream mTOR/Akt pathway, and to the dysregulation of B and T cells.

Pharmacodynamic effects

Ex vivo pharmacodynamics of leniolisib [proportion of phosphorylated Akt (pAkt)-positive B cells] were assessed intra-individually at 10, 30, and 70 mg twice daily for 4 weeks at each dose level in patients with APDS. Within the explored dose range, higher leniolisib plasma concentrations were generally associated with higher reduction of pAkt-positive B cells and higher doses were associated with a slightly higher peak reduction as well as more sustained reduction. Treatment with Joenja 70 mg twice a day at steady state is estimated to produce time-averaged reduction of pAkt-positive B cells by approximately 80%.

Clinical efficacy and safety

The efficacy of Joenja was evaluated in the placebo-controlled portion of Study 2201, a 12-week blinded, randomized, placebo-controlled study in adult and paediatric

patients 12 years of age and older with confirmed APDS-associated genetic PI3Kδ mutation with a documented variant in either *PIK3CD* or *PIK3R1*. Baseline patient demographics are shown in Table 2.

Table 2 Baseline demographic and disease characteristics in patients with APDS (Study 2201)

Demographics and disease characteristics	**Joenja (N=21)**	**Placebo (N=10)**
Demographics		
Age[1] (Years) Mean (SD)	22.2 (10.00)	26.7 (13.43)
Age categories		
< 18, n (%)	8 (38)	4 (40)
(Min, Max)	(12, 17)	(15, 17)
≥ 18, n (%)	13 (62)	6 (60)
(Min, Max)	(18, 54)	(18, 48)
Sex, n (%)		
Male	11 (52)	4 (40)
Female	10 (48)	6 (60)
Race, n (%)		
Asian	1 (5)	1 (10)
Black	1 (5)	1 (10)
White	18 (86)	7 (70)
Other	1 (5)	1 (10)
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	0	1 (10)
Not Hispanic or Latino	14 (67)	7 (70)
Not reported	7 (33)	2 (20)
Disease characteristics		
APDS 1 (*PIK3CD* variant), n (%)	16 (76)	9 (90)
APDS 2 (*PIK3R1* variant), n (%)	5 (24)	1 (10)
Concomitant glucocorticoids, n (%)	12 (57)	6 (60)
Concomitant immunoglobulin G (IgG), n (%)	14 (67)	7 (70)
Previous rapamycin/sirolimus use, n (%)	4 (19)	3 (30)

[1]Patient age from study Day -4 up to initial Joenja dosing

Patients had nodal and/or extranodal lymphoproliferation, as measured by index nodal lesion selected by the Cheson methodology on CT or MRI and clinical findings and manifestations compatible with APDS (e.g., history of repeated oto-sino-pulmonary infections, organ dysfunction). Immunosuppressive medications or PI3Kδ inhibitors (selective or non-selective) were prohibited within 6 weeks of baseline (Day -1 and the visit prior to first study drug administration) and throughout the study. In addition, patients who had previous or concurrent B cell depleters (e.g., rituximab) within 6 months of baseline were excluded from the study, unless absolute B lymphocytes in the blood were normal. B cell depleters were prohibited throughout the study.

Thirty-one patients were randomized 2:1 to receive either Joenja 70 mg (N=21) or placebo (N=10) twice a day for 12 weeks. The co-primary efficacy endpoints were improvement in lymphoproliferation as measured by a change from baseline in lymphadenopathy measured by the log10-transformed sum of product diameters and the normalization of immunophenotype as measured by the percentage of naïve B cells out of total B cells. Both co-primary efficacy endpoints were statistically significant (Table 3).

Table 3 Co-primary endpoints in placebo-controlled portion of Study 2201 at Week 12 (Day 85)

	Joenja	**Placebo**

	(N=21)	(N=10)
Log10-transformed SPD of index lesions (excluding patients with 0 lesions at Baseline)[a]		
n[b]	18	8
Baseline Mean (SD)	3.03 (0.42)	3.05 (0.39)
Change from Baseline, LS Mean (SE)	-0.27 (0.04)	-0.02 (0.05)
Difference vs. Placebo (95% CI)		-0.25 (-0.38, -0.12)
p-value		0.0006
Percentage of naïve B cells out of total B cells (patients with < 48% of naïve B cells at Baseline)[c]		
n[d]	8	5
Baseline[e] Mean (SD)	27.16 (13.16)	30.51 (7.97)
Change from Baseline, LS Mean (SE)	37.39 (5.34)	0.09 (6.66)
Difference vs. Placebo (95% CI)		37.30 (24.06, 50.54)
p-value		0.0002

CI=confidence interval; SD= Standard deviation; SE=standard error; SPD=sum of product diameters; vs=versus; LS Mean: Least-squares mean

Note: The LS mean change from baseline, difference in LS mean change from baseline between Joenja and placebo and its p-value were obtained from an Analysis of Covariance model with treatment, glucocorticoids use and immunoglobulin replacement therapy at baseline, and baseline measurement as covariates.

[a]Change in index lesion size was measured using the log10 transformed sum of the product of diameters (SPD) of the largest lymph nodes (maximum of 6) identified as per the Cheson criteria on CT/MRI.

[b]The analysis excluded 2 patients from each treatment group due to protocol deviations and 1 Joenja patient having complete resolution of the index lesion identified at baseline.

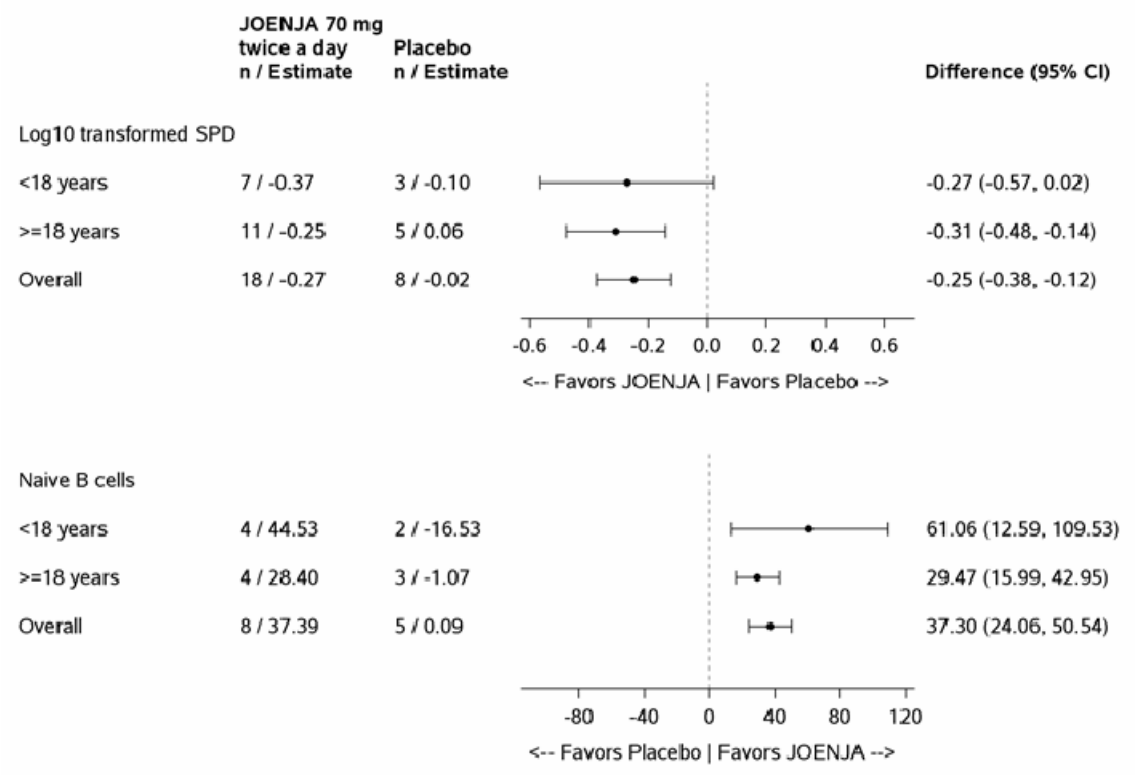
[c]Cell surface markers used to distinguish naïve B cells on flow cytometry were CD19+CD27-CD10-.

[d]The analysis excluded 2 patients from each treatment group due to protocol deviations, 5 Joenja patients and 3 placebo patients with more than or equal to 48% naïve B cells at baseline, 5 Joenja patients with no Day 85 measurement, and 1 Joenja patient with no baseline measurement.

[e]Baseline is defined as the arithmetic mean of the Baseline and Day 1 values when both were available, and if either value was missing, the existing value was used.

Figure 1 represents the co-primary endpoints grouped by age (< 18 years of age vs ≥ 18 years of age).

Figure 1 Difference from baseline in log10 transformed SPD of index lesions and percentage of naïve B cells out of total B cells (patients with < 48% of naïve B cells at Baseline) by age group



Paediatric population

For adolescents aged 12 to 17 years, please see above. The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with leniolisib in one or more subsets of the paediatric population in APDS (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The systemic drug exposure (AUC and C_{max}) of leniolisib increased dose proportionally within the studied range of doses (20 to 140 mg twice a day dosing and single doses of 10 to 400 mg). During twice daily dosing approximately 12 hours apart, leniolisib accumulates approximately 1.4-fold (range of 1.0 to 2.2) in achieving steady-state, consistent with an effective half-life ($t_{1/2}$) of approximately 7 hours. Steady state drug concentrations can be expected to be reached after approximately 2 to 3 days of Joenja treatment. The pharmacokinetics of leniolisib are similar between healthy participants and APDS patients.

Absorption

In a placebo controlled, single and multiple ascending dose study in healthy participants, leniolisib median time to maximum plasma concentration (T_{max}) occurred at about 1 hour postdose. T_{max} appeared independent of dose and was not altered after multiple oral doses. Food is unlikely to have a clinically meaningful effect on the systemic exposure of leniolisib during Joenja treatment (see section 4.2).

Distribution
The systemic decay in leniolisib plasma concentration over time is bi-exponential, indicating a distribution delay towards peripheral tissues. The apparent terminal elimination $t_{1/2}$ is approximately 10 hours. The volume of distribution of leniolisib is estimated to be 28.5 L in patients with APDS. Leniolisib was highly bound (94.5%) to plasma proteins.
Biotransformation
Leniolisib was 60% metabolized by the liver, with CYP3A4 being the most predominant enzyme involved (95.4%) in the primary oxidative metabolism of leniolisib with minor contribution from other enzymes (3.5% CYP3A5, 0.7% CYP1A2 and 0.4% CYP2D6). Intestinal secretion by BCRP as well as extrahepatic CYP1A1 cannot be excluded as excretion routes.
Elimination
The mean recovery of total 14C-radioactivity following a single oral dose of 70 mg 14C-leniolisib was 92.5% (67.0% and 25.5% recovered via faeces and urine, respectively) 168 hours postdose. Unchanged leniolisib (6.32%) was the predominant drug-related material recovered in urine.
Paediatric patients
Following a single 70 mg oral dose of leniolisib in APDS patients, leniolisib systemic exposures were comparable between paediatric patients (12 to 17 years of age) and adults (≥ 18 years of age), with median T_{max} (ranging from 1 to 5 hours) reached approximately 3 hours post-dose in patients 12 to 17 years of age. The observed difference in the median T_{max} between paediatric patients (12 to 17 years of age) and adults (≥ 18 years of age) is not clinically relevant given the PK variability and comparable concentration-time profiles between the two age groups.
Hepatic impairment
The effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of leniolisib has not been evaluated. As leniolisib is metabolized to a large extent by the liver (60%), use of Joenja is not recommended in patients with moderate to severe hepatic impairment.

5.3 Preclinical safety data

Genotoxicity and carcinogenicity
Carcinogenicity studies have not been conducted with leniolisib.
Leniolisib was not genotoxic in the *in vitro* Ames assay, *in vitro* chromosomal aberration assay in human lymphocytes, or micronucleus assays in TK6 cells (*in vitro*) and rats (*in vivo*).
Reproductive and developmental toxicity
In a fertility study, male rats had decreased round spermatids and decreased spermatocytes in the testis at an oral dose of 90 mg/kg/day (approximately 2 times the MRHD on an AUC basis). Leniolisib had no effect on fertility in female rats at oral doses up to 90 mg/kg/day (approximately 4 times the MRHD on an AUC basis). No effects on male or female fertility and reproductive performance indices were observed up to the maximum dose administered of 90 mg/kg/day (approximately 2 to 4 times the MRHD on an AUC basis).
Leniolisib was administered orally to pregnant rats at doses of 10, 30, and 120 mg/kg/day during the period of organogenesis from gestation Day 6 to Day 17. Leniolisib at a dose of 120 mg/kg/day was associated with decreased foetal body weight, visceral and skeletal variations, and external, visceral, and skeletal malformations (eye bulge, microphthalmia, anophthalmia, and reduction in orbital socket size) in the presence of maternal toxicity (decrease in body weight gain) at exposures approximately 6 times the MRHD on an AUC basis. No developmental

toxicity was observed in rats at an exposure approximately 2 times the MRHD (on an AUC basis at a maternal oral dose of 30 mg/kg/day).
Leniolisib was administered orally to pregnant rabbits at doses of 10, 30, and 100 mg/kg/day during the period of organogenesis from gestation Day 7 to Day 20. Leniolisib at a dose of 100 mg/kg/day was associated with skeletal variations as well as visceral and skeletal malformations (microphthalmia and reduction in orbital socket size) in the presence of maternal toxicity (decrease in body weight gain) at exposures approximately 2 times the MRHD on an AUC basis. No developmental toxicity was observed in rabbits at an exposure approximately 0.3 times the MRHD (on an AUC basis at a maternal oral dose of 30 mg/kg/day).
In the pre- and postnatal developmental rat toxicity study, adverse effects on the progeny during the preweaning period, manifested as reduced pup survival and persistently lower pup weight during postweaning, were seen at maternal doses of 90 mg/kg/day. Leniolisib was detected in all lactation study samples, with leniolisib concentrations increasing in a dose-dependent manner resulting in a concentration that was approximately 2 to 3-fold higher than the maternal plasma concentration at 10 to 30 mg/kg/day.
Juvenile animal toxicity data
Studies were conducted with leniolisib in juvenile rats starting at postnatal day (PND) 7 (the equivalent of a human newborn) to PND 77 (the equivalent of a human adult). Death was observed in juvenile rats that received 90 mg/kg/day, approximately 9 times the MRHD on an AUC basis (measured after the first dose) and occurred primarily during the pre-weaning period (PND 9 to PND 15). Changes in the onset of puberty (delays in males and accelerations in females) were observed in juvenile rats at equal to or greater than 30 mg/kg/day leniolisib, which is one half to equivalent to, the MRHD on an AUC basis. A no effect dose level was identified at an exposure approximately 0.1 to 1.0 times the MRHD on an AUC basis.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Hypromellose
Sodium starch glycolate
Magnesium stearate
Colloidal anhydrous silica

Tablet film-coating

Hypromellose
Titanium dioxide
Iron oxide monohydrate yellow
Iron oxide red
Talc
Polyethylene glycol

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

48 months

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25°C. Do not refrigerate.

6.5 Nature and contents of container

High density polyethylene bottles with aluminium induction seal and child resistant polypropylene screw cap.
Each pack contains 1 bottle with 60 tablets.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.
Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
The Netherlands

8 MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

PLGB 33010/0001

9 DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

25/09/2024

10 DATE OF REVISION OF THE TEXT

27/08/2025

【UK 添付文書の和訳】

製品特性の概要

▼本医薬品は追加モニタリングの対象である。これにより、新たな安全性情報を迅速に特定することができる。医療関係者には、副作用が疑われる場合は報告するよう要請する。副作用の報告方法については 4.8 項を参照のこと。

1 医薬品の名称

Joenja 70 mg フィルムコーティング錠

2 定性及び定量分析

1 錠中にレニオリシブ 70 mg に相当するレニオリシブリン酸を含有するフィルムコーティング錠である。

既知の作用を有する添加剤

1 錠中にラクトース一水和物 241.16 mg を含有するフィルムコーティング錠である。

添加剤の全リストについては、6.1 項を参照のこと。

3 薬剤形態

フィルムコーティング錠である。

黄色、楕円形、両凸形状、面取りされた縁のフィルムコーティング錠であり、一方の面に「70」、他方の面に「LNB」が刻印されている。

4 臨床的事項

4.1 治療適応

Joenja は、活性化ホスホイノシチド 3 キナーゼデルタ（P13Kδ）症候群（APDS）の治療において、成人及び 12 歳以上の小児患者に適応される。

4.2 用法・用量

Joenja 投与前の検査
Joenja の投与を開始する前に、妊娠する可能性のある女性の妊娠の有無を確認すること（4.4 項及び 4.6 項参照）。

投与量

Joenja の成人及び 12 歳以上で体重 45 kg 以上の小児患者における推奨用量は、1 日 2 回、約 12 時間間隔で経口投与する 70 mg であり、食物の有無にかかわらず投与される。体重が 45 kg 未満の患者に対する推奨用量はない。

服用忘れ
服用が 6 時間以上遅れた場合、患者は待って通常の時間に次の服用を行うこと。

Joenja を服用後 1 時間以内に嘔吐した場合、患者は可能な限り早く Joenja を再度服用すること。服用 1 時間以上後に嘔吐が発生した場合、患者は待って通常の時間に次の服用を行うこと。

相互作用
Joenja と強力又は中等度の CYP3A4 阻害薬（例：クラリスロマイシン、ジルチアゼム、エリスロマイシン、ケトコナゾール、リトナビル、ベラパミル、グレープフルーツジュース）、強力又は中等度の CYP3A4 誘導薬（例：カルバマゼピン、エファビレンツ、ネビラピン、フェノバルビタール、フェニトイン、リファブチン、リファンピン、セイヨウオトギリソウ〔St. John's Wort〕）、又は治療域が狭い CYP1A2 で代謝される薬剤（例：テオフィリン、チザニジン）との併用は推奨されない（4.5 項参照）。

特別な患者集団

高齢者
Joenja の臨床試験には 65 歳以上の患者が含まれていなかったため、若年成人患者と異なる反応を示すかどうかは判断できない。

小児集団
Joenja の安全性と有効性は、12 歳未満の小児患者では確立されていない。12 歳以上で体重が 45 kg 未満の小児患者に対する推奨用量はない。

肝機能障害のある患者
レニオリシブは肝臓で広範囲に（60%）代謝される。肝機能障害がレニオリシブの薬物動態に及ぼす影響は研究されていない。中等度から重度の肝機能障害のある患者に対する Joenja の使用は推奨されない（5.2 項参照）。

投与方法

経口投与である。

Joenja は食事の有無にかかわらず服用可能である。錠剤は丸ごと飲み込むこと。分割、粉砕、又は噛んではいけない。

4.3 禁忌

有効成分又は 6.1 項に記載のいずれかの添加物に対して過敏症の既往がある患者。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

胚・胎児毒性

動物での所見に基づき、Joenja を妊婦に投与すると胎児に害を及ぼす可能性がある。ラット及びウサギの器官形成期にレニオリシブを投与したとき、APDS 患者において奇形を含む胚・胎児毒性が最大推奨臨床用量（MRHD）の 2～6 倍の曝露量で認められた（AUC の比較に基づく）。妊娠可能な被験者については、治験薬投与開始前に妊娠の有無を確認すること。妊娠中の女性には、胎児への潜在的なリスクについて助言すべきである。妊娠可能な女性には、治験薬投与期間中及び最終投与後 1 週間、効果の高い避妊法を使用するよう指導すること。

ワクチン接種

弱毒生ワクチンは、Joenja 治療中に接種すると効果が低下する可能性がある。

既知の作用を有する添加剤

乳糖含量
この医薬品は乳糖を含んでいる。ガラクトース不耐症、総ラクトース欠損症、及びグルコース・ガラクトース吸収不良という稀な遺伝性疾患を持つ患者は、この薬を服用してはならない。

ナトリウム含量
本品は、フィルムコーティング錠 1 錠あたり 1 mmol 未満のナトリウム（23 mg）を含んでおり、つまり実質的に「ナトリウムフリー」である。

4.5 他の医薬品及び他の剤形との相互作用

Joenja に対する他の薬物の影響

強力な及び中等度の CYP3A4 阻害剤
Joenja は CYP3A4 の基質である。強力な CYP3A4 阻害薬であるイトラコナゾールと併用したとき、レニオリシブの曝露量は 2 倍に増加した。生理学的基盤薬物動態（PBPK）モデルに基づくシミュレーションにより、エリスロマイシン（中等度の CYP3A4 阻害剤）を用いた場合にレニオリシブの AUC_{0-12} が最大で 75%増加することを予測した。Joenja と強力及び中等度の CYP3A4 阻害剤（例: クラリスロマイシン、コビシスタット、ダノプレビル、ダサブビル、ジルチアゼム、エルビテグラビル、エリスロマイシン、グレープフルーツジュース、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ロピナビル、オンビタスビル、パリタプレビル、ポサコナゾール、リトナビル、サキナビル、テリスロマイシン、チプラナビル、トロリアンドマイシン、ベラパミル、ボリコナゾール）との併用は避けること。

強力な及び中等度の CYP3A4 誘導剤
強力及び中等度の CYP3A4 誘導剤を併用すると、レニオリシブ中の曝露量が減少し、レニオリシブの有効性が低下する可能性がある。PBPK モデルに基づくシミュレーションでは、リファンピン（強力な CYP3A4 誘導剤）及びエファビレンツ（中等度の CYP3A4 誘導剤）により、レニオリシブの AUC_{0-12} がそれぞれ最大 78%及び 58%低下すると予測された。したがって、Joenja と強力及び中等度の CYP3A4 誘導剤（例: アバシミブ、カルバマゼピン、ミトタン、フェノバルビタール、フェニトイン、リファブチン、リファンピン、セントジョーンズワート、ボセンタン、エファビレンツ、エトラビリン、モダフィニル、ナフシリン、ネビラピン）との併用は避けるべきである。

CYP2D6 及び P-gp 阻害薬
キニジン(強力な P-gp 及び CYP2D6 阻害剤)は、レニオリシブの全身曝露量に影響を及ぼさなかった。レニオリシブは P-gp 及び CYP2D6 の感受性基質ではない。

他の薬剤に対する Joenja の影響

CYP1A2 により代謝される治療域の狭い薬物
レニオリシブは *in vitro* で CYP1A2 を時間依存的に阻害する。主にアイソザイム CYP1A2 によって代謝され、治療域が狭い薬物（例：アロセトロン、カフェイン、デュロキセチン、メラトニン、ラメルテオン、タシメリテオン、テオフィリン、チザニジン）との併用は避けるべきである。

BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質
In vitro において、レニオリシブは肝臓排出トランスポーターBCRP の基質及び阻害剤であり、P-gp の基質である。レニオリシブは、*in vitro* で肝臓取込み及び排出トランスポーターである OATP1B1/B3 及び BCRP の阻害剤となる可能性があることが確認された。BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質に対する Joenja の影響は、臨床的に検討されていない。これらの基質の全身曝露量が増加する可能性があるため、Joenja と BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質である薬物（例：ロスバスタチン、ピタバスタチン、レテルモビル）との併用は避けるべきである。

経口避妊薬

レニオリシブは、レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールを含有する単相性経口避妊薬との併用時に、エチニルエストラジオールの曝露を AUC 及び C_{max} 両方の観点で約 25～30%増加させたが、レボノルゲストレルの C_{max} 及び AUC には影響を及ぼさなかった。エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルから成る混合型経口避妊薬の有効性は、レニオリシブとの併用によって損なわれることはないと考えられる。

胃酸減少剤
レニオリシブは pH 依存性の溶解度を示し（pH 範囲 1.2～4）、より高い pH 値（≧5）では溶解度が低い。しかし、APDS 患者の PK 結果からは、酸減少剤（例： H 2 拮抗剤、プロトンポンプ阻害剤）がレニオリシブの体内曝露に臨床的に重要な影響を及ぼすことは示されなかった。

小児集団
相互作用試験は成人でのみ実施されている。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠可能な女性/女性における避妊

妊娠の可能性がある女性は、Joenja 投与期間中及び最終投与後 1 週間は、効果の高い避妊法を使用すること。動物試験の所見に基づくと、レニオリシブは胎児に害を及ぼす可能性がある。Joenja の投与を開始する前に、妊娠する可能性のある女性の妊娠の有無を確認すること。

妊娠

妊娠中の女性に対するレニオリシブの使用に関するデータはない。動物試験で生殖毒性が認められている（5.3 項参照）。Joenja は、妊娠中及び極めて有効な避妊法を使用していない妊娠の可能性のある女性には推奨されない。

授乳

ヒト乳汁中のレニオリシブ又はその代謝物の存在、並びに授乳中の乳児への影響、又は乳汁産生に関するデータは存在しない。動物における利用可能な薬物動態/毒性データから、レニオリシブは乳汁中に排泄されることが示されている（5.3 項参照）。授乳中の子供に対するレニオリシブの重篤な副作用の可能性があるため、Joenja 投与期間中及び最終投与後 1 週間は授乳しないよう女性に指導すること。

4.7 運転能力及び機械操作能力への影響

レニオリシブは、車の運転や機械の操作に影響を及ぼさないか、無視できる程度の影響である。

4.8 望ましくない影響

Joenja の安全は、有効成分ホスホイノシチド 3-キナーゼデルタ（PI3K δ）症候群（APDS）を有する 38 名の成人及び 12 歳以上の小児患者の曝露に基づいており、2201 試験のプラセボ対照部分及び追加のオープンラベル臨床安全性データから得られている。38 名の患者のうち 37 名が少なくとも 60 週間、Joenja 70 mg を 1 日 2 回経口投与され、81%が 96 週以上曝露された。Joenja の治療期間の中央値は約 3 年間であり、5 名の患者は 5 年以上にわたって Joenja に曝露された。

以下のデータは、2201 試験の 12 週間のプラセボ対照部分に基づいており、ここで Joenja 70 mg（N=21）又はプラセボ（N=10）が APDS 患者に 1 日 2 回投与された。研究参加者の人口統計は 5.1 項で要約されている。表 1 は、Joenja 治療を受

けた患者 2 名以上に発生し、Joenja 治療を受けた患者における発生率がプラセボ治療を受けた患者における発生率よりも高い副作用を示している。

最も一般的な副作用（> 10%）は、頭痛、副鼻腔炎及びアトピー性皮膚炎である。

器官別大分類及び頻度別の副作用一覧を表 1 に示す。頻度は次のように定義される：非常に一般的（≥ 1/10）、一般的（≥ 1/100 から< 1/10）、あまり一般的でない（≥ 1/1 000 から< 1/100）、稀な（≥ 1/10 000 から< 1/1 000）、及び不明（利用可能なデータから推定できない）。各頻度グループ内で、副作用は重症度の降順で示されている。

表 1　Joenja 群で 2 例以上に報告され、プラセボ群よりも頻度が高かった副作用

器官別大分類	副作用	頻度
感染症及び寄生虫症	副鼻腔炎	非常に一般的
神経系障害	頭痛	非常に一般的
心臓障害	頻脈	非常に一般的
胃腸障害及び投与部位の状態	下痢	非常に一般的
皮膚及び皮下組織障害	アトピー性皮膚炎	非常に一般的
	脱毛症	非常に一般的
筋骨格系及び結合組織障害	背部痛	非常に一般的
	頸部痛	非常に一般的
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	非常に一般的
	発熱	非常に一般的

1 頻脈: 頻脈及び洞性頻脈を含む。

2 アトピー性皮膚炎: アトピー性皮膚炎及び湿疹を含む。

主な副作用の説明

臨床検査値異常

Joenja 群の 7 例（33%）では、絶対好中球数（ANC）が 500～1500 個/μL（0.5～1.5×10^9/L）となった。好中球数が 500 個/μL（0.5～1.5×10^9/L）未満となった患者はなく、好中球減少症に関連する感染症の報告もなかった。

副作用の疑いのある事象の報告

医薬品の承認後に副作用の疑いがある事象を報告することは重要である。これにより、医薬品のベネフィット/リスクバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療関係者には、副作用が疑われる場合には、イエローカード制度のウェブサイト（https: //yellowcard.mhra.gov.uk/）を通じて報告するか、Google Play 又は Apple App Store で MHRA イエローカードを検索するよう要請する。

4.9 過量投与

過量投与が発生した場合は、副作用の徴候や症状がないか患者をモニタリングすべきである。Joenja の過剰摂取の治療は、バイタルサインのモニタリング及び患者の臨床状態の観察を含む一般的な支持療法から成る。

5 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物療法群：免疫刺激剤、その他の免疫刺激剤、ATC コード： L03AX22

作用機序

レニオリシブは、PI3K デルタの活性結合部位を遮断することにより、PI3K デルタを阻害する。セルフリー単離酵素アッセイでは、レニオリシブは PI3K アルファ（28 倍）、PI3K ベータ（43 倍）、PI3K ガンマ（257 倍）、及び広範なキノームよりも PI3K デルタに選択的であった。セルベースアッセイでは、レニオリシブは pAkt 経路活性を低下させ、B 細胞及び T 細胞サブセットの増殖と活性化を阻害した。p110 デルタ触媒サブユニットをコードする遺伝子の機能獲得変異、又は p85 アルファ調節サブユニットをコードする遺伝子の機能喪失変異は、それぞれ PI3K デルタの機能亢進を引き起こす。レニオリシブは、PIP3 の産生増加、下流の mTOR/Akt 経路の活動亢進、及び B 細胞と T 細胞の調節不全を引き起こすシグナル伝達経路を阻害する。

薬力学的作用

レニオリシブの *ex vivo* 薬力学（リン酸化 Akt（pAkt）陽性 B 細胞の割合）は、APDS 患者において、各用量レベルで 4 週間にわたって 10、30、そして 70 mg を 1 日 2 回、個人内で評価された。検討した用量範囲内では、レニオリシブの血漿中濃度が高いほど一般に pAkt 陽性 B 細胞の減少が大きく、用量が高いほどピーク減少がわずかに大きく、減少がより持続的であった。Joenja 70 mg を定常状態で 1 日 2 回投与することにより、pAkt 陽性 B 細胞が時間平均で約 80%減少すると推定される。

臨床的有効性及び安全性

Joenja の有効性は、2201 試験のプラセボ対照部分で評価された。これは、APDS 関連の遺伝的 PI3K デルタ変異が確認され、PIK3CD 又は PIK3R1 のいずれかに変異が記録された成人及び 12 歳以上の小児患者を対象とした、12 週間の盲検ランダム化プラセボ対照試験である。ベースライン時の患者の人口統計学的特性を表 2 に示す。

表 2　APDS 患者のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性（2201 試験）

人口統計学的特性及び疾患特性	**Joenja** **（N=21）**	**プラセボ** **（N=10）**
患者背景		
年齢[1]（歳）平均値（SD）	22.2（10.00）	26.7（13.43）
年齢カテゴリー **18 未満、n（%）** **（最小、最大）** **18 以上、n(%)** **（最小、最大）**	 8 （38） （12、17） 13 （62） （18、54）	 4（40） （15、17） 6（60） （18、48）
性別、n（%） **男性** **女性**	 11（52） 10 (48)	 4 （40） 6 （60）
人種、n（%）		

人口統計学的特性及び疾患特性	Joenja （N=21）	プラセボ （N=10）
アジア人 黒人 白人 その他	1（5） 1（5） 18（86） 1（5）	1（10） 1（10） 7（70） 1（10）
民族、n（%） ヒスパニック系又はラテン系 ヒスパニック系又はラテン系以外 報告なし	 0 14（67） 7（33）	 1（10） 7（70） 2（20）
疾患特性		
APDS 1（PIK3CD バリアント）、n（%）	16（76）	9（90）
APDS 2（PIK3R1 バリアント）、n（%）	5（24）	1（10）
グルココルチコイドの併用、n（%）	12（57）	6（60）
免疫グロブリン G（IgG）の併用、n（%）	14（67）	7（70）
ラパマイシン/シロリムスの使用歴、n（%）	4（19）	3（30）

1 Day-4 から Joenja での初回投与までの被験者の年齢

患者は、CT 又は MRI の Cheson 法で選択された指標リンパ節病変と臨床所見により測定された節状及び/又は節外リンパ増殖を有し、APDS と一致する臨床所見及び症状（例：繰り返しの耳鼻肺感染、臓器機能障害の既往歴）を示していた。ベースラインからの 6 週間以内（Day -1 及び初回試験薬投与前の訪問）及び試験期間中は、免疫抑制剤又は PI3K デルタ阻害剤（選択的又は非選択的）の使用が禁止されていた。さらに、ベースラインからの 6 ヵ月以内に過去又は並行して B 細胞除去剤（例：リツキシマブ）を使用していた患者は、血中の絶対 B リンパ球が正常でない限り、試験から除外された。B 細胞除去剤は研究期間中禁止された。

31 名の患者が、Joenja 70 mg（N=21）又はプラセボ（N=10）を 1 日 2 回、12 週間投与されるよう、2：1 の割合でランダム化された。2 つの主要評価項目は、リンパ節症のログ 10 変換した直径積の合計によるベースラインからの変化で測定されたリンパ増殖の改善と、全 B 細胞中の未成熟 B 細胞の割合で測定された免疫表現型の正常化であった。両方の共主要評価項目は統計的に有意であった（表 3）。

表 3　2201 試験のプラセボ対照部分における Week 12（Day 85）の主要評価項目

	Joenja (N=21)	プラセボ (N=10)
指標病変の Log 10 変換 SPD（ベースライン時に 0 病変であった被験者を除く）[a]		
n[b]	18	8
ベースラインの平均値（SD）	3.03（0.42）	3.05（0.39）
ベースラインからの変化量、 最小二乗平均値（標準誤差）	-0.27（0.04）	-0.02（0.05）
プラセボとの差（95%CI）		-0.25（-0.38、 -0.12）
p 値		0.0006
全 B 細胞に占めるナイーブ B 細胞の割合（ベースライン時に 48%未満であった被験者）[c]		

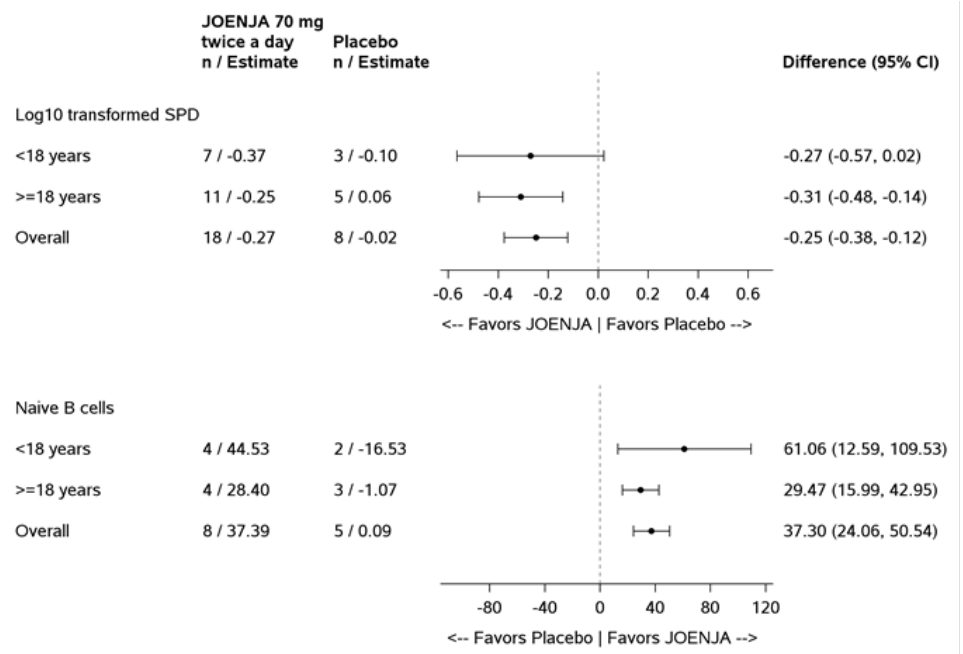
n[d]	8	5
ベースライン[e]平均値（SD）	27.16（13.16）	30.51（7.97）
ベースラインからの変化量、最小二乗平均値（標準誤差）	37.39（5.34）	0.09（6.66）
プラセボとの差（95%CI）		37.30（24.06、50.54）
p 値		0.0002

CI=信頼区間、SD=標準偏差、SE=標準誤差、SPD=径和、vs=vs、LS 平均: 最小二乗平均値
注：ベースラインからの LS 平均変化量、Joenja とプラセボ間の LS 平均変化量の差及びその p 値は、投与群、ベースライン時のグルココルチコイド及び免疫グロブリン補充療法、及びベースライン時の測定値を共変量とした共分散分析モデルから求めた。

a. 指標病変の大きさの変化は、CT/MRI で Cheson の基準に従って同定された最大のリンパ節（最大 6 個）の直径の積の対数 10 変換和（SPD）を用いて測定した。
b. この解析では、治験実施計画書からの逸脱により各投与群から 2 例を除外し、ベースライン時に特定された指標病変が完全に消失した Joenja の 1 例を除外した。
c. フローサイトメトリーでナイーブ B 細胞を識別するために用いた細胞表面マーカーは、CD19+CD27-CD10-であった。
d. この解析では、治験実施計画書からの逸脱により各投与群から 2 例、ベースライン時にナイーブ B 細胞が 48%以上であった Joenja の被験者 5 例及びプラセボの被験者 3 例、Day 85 の測定が行われなかった Joenja の被験者 5 例及びベースラインの測定が行われなかった Joenja の被験者 1 例を除外した。
e. Baseline は、ベースラインと Day 1 の両方の値が得られた場合の算術平均と定義し、いずれかの値が欠測している場合は、既存の値を用いた。

図 1 は、年齢別(18 歳未満と 18 歳以上)の主要評価項目を示す。

図 1　年齢群別の指標病変の log10 形質転換 SPD 及び全 B 細胞に占めるナイーブ B 細胞の割合（ベースライン時にナイーブ B 細胞が 48%未満であった被験者）のベースラインからの差



小児集団

12～17 歳の青年については、上記を参照のこと。医薬品・医療製品規制庁は、APDS における小児集団の 1 つ以上の部分集団を対象としたレニオリシブの試験結果の提出を延期した（小児への使用に関する情報は 4.2 項を参照）。

5.2 薬物動態特性

レニオリシブの全身曝露量（AUC 及び C_{max}）は、検討した用量範囲（20～140 mg 1 日 2 回投与及び 10～400 mg 単回投与）内で用量に比例して増加した。約 12 時間の間隔をあけて 1 日 2 回投与したとき、定常状態に達するまでのレニオリシブの蓄積は約 1.4 倍（1.0～2.2 倍）であり、これは有効半減期（$t_{1/2}$）が約 7 時間であることと一致する。Joenja 投与後約 2～3 日で定常状態の薬物濃度に到達すると考えられる。レニオリシブの薬物動態は、健康被験者と APDS 患者で類似している。

吸収

健康被験者を対象としたプラセボ対照単回及び反復漸増投与試験において、レニオリシブにおける最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）の中央値は、投与後約 1 時間であった。T_{max} は用量に依存しないと考えられ、反復経口投与後も変化しなかった。Joenja 投与期間中のレニオリシブの全身曝露量に対して、食事が臨床的に重要な影響を及ぼす可能性は低い（4.2 項参照）。

分布

レニオリシブの血漿中濃度の経時的な全身減衰は二重指数関数的であり、末梢組織への分布の遅れを示す。見かけの終末消失半減期は約 10 時間である。APDS 患者におけるレニオリシブの分布容積は 28.5 L と推定される。レニオリシブの血漿蛋白結合率は高かった（94.5%）。

生体内変化

レニオリシブは 60%が肝臓で代謝され、レニオリシブの一次酸化代謝には CYP3A4 が最も多く(95.4%)、他の酵素の寄与はわずかであった（CYP3A5 が 3.5%、CYP1A2 が 0.7%、CYP2D6 が 0.4%）。BCRP による腸分泌及び肝外 CYP1A1 も排泄経路として除外できない。

排泄

^{14}C レニオリシブ 70 mg を単回経口投与したときの投与後 168 時間までの総 ^{14}C-放射活性の平均回収率は 92.5%（及び尿からの回収率はそれぞれ 67.0%及び 25.5%）であった。尿中に回収された主な薬物関連物質は、未変化のレニオリシブ(6.32%)であった。

小児患者

APDS 患者にレニオリシブ 70 mg を単回経口投与したときのレニオリシブの全身曝露量は、小児患者（12～17 歳）と成人（18 歳以上）で同程度であり、T_{max} の中央値（1～5 時間）は 12～17 歳の患者で投与約 3 時間後に達した。小児患者（12～17 歳）と成人（18 歳以上）で観察された T_{max} の中央値の差は、2 つの年齢群間で PK にばらつきがあり、濃度-時間プロファイルが同等であることを考慮すると、臨床的に関連性はない。

肝機能障害

肝機能障害がレニオリシブの薬物動態に及ぼす影響は評価されていない。レニオリシブは大部分（60%）が肝臓で代謝されるため、中等度から重度の肝機能障害を有する患者には Joenja の使用は推奨されない。

5.3 非臨床安全性データ

遺伝毒性及びがん原性

レニオリシブに関する発がん性試験は行われていない。

レニオリシブは *in vitro* の Ames 試験、ヒトリンパ球における *in vitro* 染色体異常試験、並びに TK6 細胞（*in vitro*）及びラット（*in vivo*）を用いた小核試験において遺伝毒性を示さなかった。

生殖発生毒性試験

生殖能力試験では、雄ラットに 90 mg/kg/日（AUC ベースで MRHD の約 2 倍）を経口投与したとき、精巣の円形精子細胞及び精母細胞の減少が認められた。 レニオリシブは、90 mg/kg/日（AUC ベースで MRHD の約 4 倍）までの経口投与で、雌ラットの受胎能に影響を及ぼさなかった。最高用量の 90 mg/kg/日（AUC ベースで MRHD の約 2～4 倍）まで、雌雄の受胎能及び生殖機能指標に影響は認められなかった。

妊娠したラットに、レニオリシブを 10、30 及び 120 mg/kg/日の用量で、妊娠 6 日から 17 日までの器官形成期に経口投与した。レニオリシブを 120 mg/kg/日の用量で投与したとき、AUC ベースで MRHD の約 6 倍の曝露量で、母体毒性（体重増加量の減少）を伴う胎児体重の減少、内臓及び骨格の変異、並びに外部、内臓及び骨格の奇形（眼球突出、小眼症、無眼症、眼窩ソケットサイズの減少）が認められた。ラットでは、MRHD の約 2 倍の曝露量（母動物に 30 mg/kg/日を経口投与したときの AUC に基づく）で発生毒性は認められなかった。

妊娠したウサギに、レニオリシブを 10、30 及び 100 mg/kg/日の用量で、妊娠 7 日から 20 日までの器官形成期に経口投与した。レニオリシブを 100 mg/kg/日の用量で投与したとき、AUC ベースで MRHD の約 2 倍の曝露量で、母体毒性（体重増加量の減少）を伴う骨格変異並びに内臓及び骨格奇形（小眼症及び眼窩ソケットサイズの減少）が認められた。ウサギでは、MRHD の約 0.3 倍の曝露量（母動物に 30 mg/kg/日を経口投与したときの AUC に基づく）で発生毒性は認められなかった。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生毒性試験では、母動物に 90 mg/kg/日を投与したときに、離乳前の出生児に有害な影響が認められた。すなわち、出生児の生存率の低下及び離乳後の体重の持続的な減少が認められた。授乳試験のすべての検体でレニオリシブが検出され、レニオリシブの濃度は用量依存的に上昇し、10～30 mg/kg/日群の母動物の血漿中濃度の約 2～3 倍の濃度となった。

幼若動物における毒性データ

幼若ラットを用いたレニオリシブの試験を、生後 7 日（ヒト新生児に相当）から生後 77 日（ヒト成人に相当）まで実施した。AUC ベースで MRHD の約 9 倍である 90 mg/kg/日（初回投与後に測定）を投与された幼若ラットで死亡が観察され、主に離乳前の期間（PND 9～PND 15）に発生した。幼若ラットでは、AUC ベースで MRHD の半分に相当する 30 mg/kg/日以上のレニオリシブで、成熟開始の変化（雄では遅延、雌では加速）が認められた。AUC ベースで MRHD の約 0.1～1.0 倍の曝露量では影響がなかった。

6 製剤の詳細

6.1 添加剤の一覧

錠剤コア

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
軽質無水ケイ素

錠剤フィルムコーティング

ヒプロメロース
酸化チタン
黄色酸化鉄
赤色酸化鉄
タルク
ポリエチレングリコール

6.2 非互換性

該当なし。

6.3 有効期間

48 箇月

6.4 保管上の特別な注意

25℃を超えて保管しないこと。冷蔵しないこと。

6.5 容器の性質及び内容

アルミニウム製インダクションシール及び小児用ポリプロピレン製スクリューキャップを備えた高密度ポリエチレン製ボトル。

1 包中に 60 錠入りボトル 1 本を含有する。

6.6 廃棄時の特別な注意

特別な要件はない。

未使用の医薬品又は廃棄物は、現地の規制要件に従って廃棄すること。

7 販売承認取得者

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
The Netherlands

8 販売承認番号

PLGB 33010/0001

9 初回承認日/一変承認日

2024/09/25

10 本文改訂日

2025/08/27

レニオリシブリン酸塩

ジョエンジャ®錠 10 mg
ジョエンジャ®錠 30 mg
ジョエンジャ®錠 70 mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

株式会社オーファンパシフィック

1.7 同種同効品一覧表

本邦において、「活性化 PI3Kδ 症候群」を適応症とする医薬品はない。

レニオリシブリン酸塩

ジョエンジャ®錠 10 mg
ジョエンジャ®錠 30 mg
ジョエンジャ®錠 70 mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

株式会社オーファンパシフィック

目次

頁
1.8 添付文書（案） 3
1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠 3
1.8.1.1 効能又は効果（案） 3
1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠 3
1.8.1.3 効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠 4
1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠 4
1.8.2.1 用法及び用量（案） 4
1.8.2.2 用法及び用量（案）の設定根拠 4
1.8.3 使用上の注意（案）の設定根拠 6
1.8.4 添付文書（案） 9

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能又は効果（案）

活性化 PI3Kδ 症候群

1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠

活性化 PI3Kδ 症候群（APDS）は超希少な遺伝性の原発性免疫不全症であり、推定される世界的な有病率は 100 万人から 200 万人に 1 人である。APDS は反復性の上下気道感染症を伴う進行性で予測不能な、生命を脅かす可能性のある疾患で、通常はその進行により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、リンパ腫進行のリスクが増大する。APDS は 2013 年に初めて報告され、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、遺伝性免疫不全症として特徴づけられた。

本剤は、ホスファチジルイノシトール-3,4,5-三リン酸（PIP3）の産生及び結果的にその下流メッセンジャーであるリン酸化タンパク質キナーゼ B（pAkt）の産生を選択的に阻害する経口投与可能な低分子 p110δ 阻害薬である。本剤はクラス IA 型ホスホイノシチド 3-キナーゼ（PI3K）の p110δ サブユニットを阻害し、結果的に過剰に活性化したホスホイノシチド 3-キナーゼデルタ（PI3Kδ）のシグナル伝達を減少させる。この経路は APDS の根本原因を引き起こす。

本剤は、PI3Kδ 経路の活性を正常化させるとともにオフターゲット活性を最小限とすることにより、既存の PI3Kδ 阻害剤を最適化して、用量依存的な有効性を付与し、第 1 世代の選択的 PI3Kδ 及び PI3Kγδ 阻害剤の安全性プロファイルを向上させるように設計された。本剤は、白血球中で過剰に活性化した PI3Kδ 経路を正確に標的として阻害することで、免疫活性を正常化し、リンパ節腫脹、肝脾腫大及び感染症発症を減少させる結果、免疫グロブリン補充療法（IRT）などの補助療法の必要性が低下する。

APDS 患者では、PI3Kδ をコードする遺伝子の病原性変異により PI3Kδ シグナル伝達が過剰に活性化し、最終的には下流の PIP3 濃度及び pAkt 濃度が上昇する。利用可能な本剤の臨床及び非臨床データから PI3Kδ の選択的阻害が示されている。PI3Kδ の阻害が APDS の根底にある病態生理に対処するため、結果的に本薬で認められる疾患修飾作用がもたらされる。本剤は免疫細胞でのタンパク質キナーゼ B（Akt）のリン酸化を生理学的レベルに回復させ、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、疾患の臨床経過を改善させる。

In vitro における細胞を用いた試験では、本剤は野生型及び変異型の PI3Kδ を阻害し、B 細胞、T 細胞、好中球、単球、好塩基球、形質細胞様樹状細胞、及び肥満細胞などの免疫細胞の機能を抑制した。In vivo では、本剤は B 細胞の活性化及び抗体産生を抑制し、ラットのコラーゲン誘発関節炎モデルにおいて病態を改善した。

本剤の有効性を無作為化、プラセボ対照で評価した 2201 試験のパート II では、主要評価項目であるリンパ節腫脹の減少（標的病変の log10 変換 SPD のベースラインからの変化量）及び免疫表現型の正常化（総 B 細胞のうちナイーブ B 細胞が占める割合のベースラインからの変化量）は、本剤投与の方が統計学的に有意に良好であった（それぞれ、p=0.0006 及び p=0.0002）。また、小児（4～11 歳）APDS 患者を対象とした LE3301 試験及び日本人の成人及び青少年 APDS 患者を対象として実施した LE4301 試験においても、2201 試験と同様の主要評価項目により効果を検討し、いずれもベースラインから改善した。

以上より、本剤の効能又は効果を活性化 PI3Kδ 症候群とした。

1.8.1.3　効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠

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

【5.1 項の設定根拠】

本剤の有効性及び安全性は、「17. 臨床成績」の項に記した臨床試験において評価されている。本剤の投与にあたっては、当該試験で対象とされた患者背景や得られた有効性及び安全性の成績を理解した上で、ベネフィットとリスクを勘案して投与対象を判断する必要があることから設定した。

1.8.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　用法及び用量（案）

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

1.8.2.2　用法及び用量（案）の設定根拠

2201 試験のパート I はパート II の至適用法用量を決定するよう設計された。APDS 患者に本剤を 10、30 及び 70 mg の順に 4 週間ずつ 1 日 2 回投与した。本治験において、pAkt 陽性 B 細胞で評価した PI3Kδ 経路は用量及び濃度依存的に抑制された。

本剤を単回投与したとき、10 mg の用量では pAkt 陽性 B 細胞（%）の減少はおおむね 20%未満であったが、阻害はその後 12 時間かけて減弱した。一方、高用量（30 及び 70 mg）では阻害がより長時間持続した。E_{max} 濃度 - 反応モデルを用いた解析から 12 時間の投与間隔にわたる pAkt 阻害の平均値（*ex vivo* 刺激 B 細胞）を推定すると、本剤の用量が 10、30 及び 70 mg のときそれぞれ 38%、63%及び 78%であった。E_{max} 用量 - 反応モデルを用いた解析でも同様の結果が得られ、pAkt の時間平均阻害はそれぞれ 35%、53%及び 62%と推定された。

PK/PD 関係並びに E_{max} 用量及び濃度 - 反応モデルに基づくと、30 及び 70 mg の用量ではいずれも投与後間もなく pAkt 経路がほぼ完全に阻害された。ただし、70 mg の用量で、検討した低用量に比べ持続的で高い時間平均 pAkt 阻害がもたらされると期待された。18 歳未満又は *PIK3R1*/APDS2 変異を有する部分集団では、症例数が少ないものの、性別、年齢及び遺伝子診断に起因する用量 - 反応関係の差は見られなかった。また、70 mg 1 日 2 回 12 週間投与した後、腫

大したリンパ節標的病変の SPD は 40.3%減少し、脾臓の 3D 容積は 39.2%減少した。

2201 試験のパート II では、本剤 70 mg 1 日 2 回投与の臨床有効性を APDS 患者とプラセボ投与例とで比較検討した。本剤群では、Day 85 における標的リンパ節病変の log10 変換 SPD の減少が大きくナイーブ B 細胞の割合（%）が増加する傾向がわずかに見られた。

以上より、12 歳以上で体重 45 kg 以上の患者に対する用法用量は 70 mg を 1 日 2 回 12 時間毎を目安に投与するとした。

4 歳以上 12 歳未満の小児を対象とした LE3301 試験及び日本人を対象とした LE4301 試験では、患者の体重に応じた用法用量を設定し、13～19 kg 未満、19 kg～27 kg 未満、27 kg～38 kg 未満、38 kg～45 kg 未満、及び 45 kg 以上でそれぞれ 20 mg、30 mg、40 mg、50 mg、及び 70 mg を 1 日 2 回とした。試験の結果、いずれの用量のおいても安全性及び有効性が確認され、12 歳以上の青年及び成人患者に 70 mg を 1 日 2 回投与した海外の試験と曝露は同程度であった。

以上より、成人及び 4 歳以上の小児に対する用法用量を体重に応じて設定した。

レニオリシブリン酸塩のカプセル剤を空腹時又は高脂肪高カロリー食を摂取後に単回投与した結果、高脂肪食後投与により経口吸収の速度には影響が見られた（C_{max} が約 40%減少）ものの、吸収量（$AUC_{0-\infty}$）には影響が見られなかった。臨床用量（70 mg）を食後投与したときの C_{max}（1890 ng/mL）が B 細胞における pAkt 阻害の EC_{50}（300 ng/mL）を上回っていることから、曝露量に及ぼす食事の影響は標的経路の阻害に支障をきたすとは考えられず、本剤は食事の有無にかかわらず服用できる。

以上の試験結果より、1.8.2.1 に示す用法及び用量を設定した。

1.8.3　使用上の注意（案）の設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.4、9.5 参照］	2.1：本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与によって重篤な過敏症状が発現する可能性があるため設定した。 2.2：ラット及びウサギの器官形成期にレニオリシブを投与したとき、奇形を含む胚･胎児毒性が引き起こされたことから設定した。
8.　重要な基本的注意 8.1 発熱性好中球減少症、好中球減少症等があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。	本剤の臨床試験では好中球減少が認められていること、他の PI3Kδ 阻害薬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から設定した。
9. 特定の背景を有する患者に対する注意 9.2 腎機能障害患者 腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。	腎機能障害を有する患者を対象とした臨床試験を実施していないことから設定した。
9.3 肝機能障害患者 9.3.1 中等度又は重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B 又は C）を有する患者 患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	レニオリシブの薬物動態に対する肝障害の影響に関する試験成績は得られていないが、レニオリシブは 60%が肝臓で代謝されることから、中等度から重度の肝機能障害患者に投与した場合、血中濃度が上昇するおそれがあるため設定した。
9.4 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［2.2 参照］	非臨床試験において、妊娠動物への投与により奇形を含む胎児毒性が認められている。本剤の投与に先立ち、妊娠していないことを確認するとともに、本剤投与中に妊娠することのないよう指導する必要があるため設定した。
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験では、妊娠ラットに経口投与した場合、本剤の臨床曝露量[注1)]の約 6 倍の曝露量[注2)]で胎児に無眼球症、小眼球症及び眼窩縮小が認められた。また、妊娠ウサギに経口投与した場合、本剤の臨床曝露量[注1)]の約 2 倍の曝露量[注3)]で胎児に小眼球症及び眼窩縮小が認められた。［2.2 参照］ 注 1）本剤 70 mg を 1 日 2 回経口投与したときの定常状態における AUC_{tau} を 2 倍した値。 注 2）妊娠ラットに本剤を 120 mg/kg/日で経口投与したときの定常状態における AUC_{24h} 注 3）妊娠ウサギに本剤を 100 mg/kg/日で経口投与したときの定常状態における AUC_{24h}	非臨床試験において、妊娠動物への投与により胎児への影響が認められたことから設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>9.6 授乳婦
本剤投与中及び最終投与後 1 週間は授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への本剤の移行、授乳児への影響及び乳汁産生への影響に関するデータはないが、ラットで本剤が乳汁中へ移行することが認められている。</td><td>非臨床試験において乳汁移行が確認されていることから設定した。</td></tr>
<tr><td>9.7 小児等
4 歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。</td><td>国内外において、4 歳未満の小児を対象とした臨床試験成績が得られていないことから設定した。</td></tr>
<tr><td>9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では、生理機能が低下している。</td><td>国内外において、高齢者を対象とした臨床試験を実施していないことから設定した。</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
レニオリシブは主に CYP3A によって代謝される。また、乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質である。本剤は CYP2B6 に対して誘導作用を示す。
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>強い又は中程度の CYP3A阻害剤：
イトラコナゾール、ベラパミル、ボリコナゾール、エリスロマイシン
等
［16.7.1、16.7.10参照］</td><td>本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</td><td>これらの薬剤が CYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>強い又は中程度の CYP3A誘導剤：
フェニトイン
リファンピシン
カルバマゼピン
等
［16.7.11参照］</td><td>本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。</td><td>これらの薬剤が CYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が減少する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>BCRP、OATP1B1及びOATP1B3の基質となる薬剤：
ロスバスタチン、ピタバスタチン、レテルモビル等
［16.7.3参照］</td><td>これらの薬剤の副作用が増強するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</td><td>本剤のBCRP、OATP1B1及び OATP1B3阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>生ワクチン及び弱毒性生ワクチン</td><td>本剤による治療中の接種を避けることが望ましい。
接種が必要な場合は本剤投与開始の少なくとも6週間前までに接種することが望ましい。
本剤による治療中の場合、最終投与から1週間以降にワクチンを投与することが望ましい。
接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。</td><td>ワクチン接種に対する応答が不明であり、生ワクチンによる二次感染が否定できない。</td></tr>
</table></td><td>強い又は中程度の CYP3A 阻害剤：
本剤と強い CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾール併用時に本剤の AUC が 2 倍に増加した。また、本剤と中程度の CYP3A 阻害剤であるエリスロマイシン併用時に本剤の AUC が 1.6 倍に増加すると予測された。本剤と強い CYP3A 阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害されて血中濃度が上昇し、本剤の効果又は副作用が増強する可能性があることから設定した。

強い又は中程度の CYP3A 誘導剤：
本剤とこれらの薬剤との併用により、本剤の代謝が促進されて血中濃度が低下し、効果が減弱する可能性があることから設定した。

BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質となる薬剤：
本剤とロスバスタチン併用時にロスバスタチンの AUC が 2 倍に増加した。本剤とこれらの薬剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇して効果又は副作用が増強する可能性があることから設定した。

生ワクチン及び弱毒性生ワクチン：
本剤投与下における生ワクチン及び弱毒性生ワクチンに対する免疫応答は確立しておらず、本剤の薬理作用により、ワクチン由来の二次感染の可能性を否定できないことから設定した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 好中球減少症
発熱性好中球減少症、好中球減少症（いずれも頻度不明）、好中球数減少（6.5%）等があらわれることがある。
11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>感染症</td><td></td><td>上気道感染</td><td></td></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td>貧血</td><td></td></tr>
<tr><td>免疫系</td><td></td><td></td><td>過敏症</td></tr>
<tr><td>代謝及び栄養障害</td><td></td><td>高血糖</td><td></td></tr>
<tr><td>神経系</td><td></td><td>頭痛、味覚障害</td><td></td></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td></td><td>動悸</td><td></td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>十二指腸潰瘍、小腸炎、胃炎、腹痛、アフタ性潰瘍、口腔内潰瘍形成、口内炎、下痢、悪心、嘔吐</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>脱毛症</td><td>そう痒症</td><td></td></tr>
<tr><td>筋骨格系</td><td></td><td>関節痛</td><td></td></tr>
<tr><td>一般・全身障害</td><td></td><td>疲労</td><td></td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>体重増加</td><td>白血球数減少、リンパ球数減少、血中免疫グロブリンG減少、AST増加、ALT増加、リパーゼ増加、尿中アルブミン／クレアチニン比増加、尿中蛋白／クレアチニン比増加</td><td></td></tr>
</table></td><td>APDS患者を対象として実施した2201試験、2201E1試験、LE3301試験及びLE4301試験の結果に加え、海外市販後の情報を基に設定した。</td></tr>
<tr><td>14. 適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
冷蔵を避け室温で保存するよう指導すること。</td><td>本剤の開放容器での苛酷試験において5℃で保存したところ、外観に基準を満たさない変化を生じたため設定した。</td></tr>
<tr><td>15. その他の注意
15.2 非臨床試験に基づく情報
15.2.1 ラットを用いた反復投与毒性試験において、本剤の臨床曝露量の1.7倍の曝露量で精巣精上皮減少が認められた。幼若ラットを用いた反復投与毒性試験において、本剤の臨床曝露量の 1 倍の曝露量で精母細胞及び円形精子細胞減少並びに精子数低値が認められた。</td><td>ラット及びウサギに本剤を投与することにより胎児への影響が認められたため設定した。</td></tr>
</table>

1.8.4 添付文書（案）

添付文書（案）を次ページ以降に示した。

2026年○月作成（第1版）

貯　　法：室温保存
有効期間：4年

日本標準商品分類番号
873999

	錠10 mg	錠30 mg	錠70 mg
承認番号			
販売開始			

活性化 PI3Kδ 症候群治療剤
レニオリシブリン酸塩錠
劇薬、処方箋医薬品[注)]

ジョエンジャ®錠 10 mg
ジョエンジャ®錠 30 mg
ジョエンジャ®錠 70 mg

JOENJA® Tablets

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.4、9.5参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ジョエンジャ錠10 mg	ジョエンジャ錠30 mg	ジョエンジャ錠70 mg
有効成分（1錠中）	レニオリシブリン酸塩12.18 mg（レニオリシブとして10 mg）	レニオリシブリン酸塩36.54 mg（レニオリシブとして30 mg）	レニオリシブリン酸塩85.26 mg（レニオリシブとして70 mg）
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ素、ヒプロメロース、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、タルク、マクロゴール		

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

活性化 PI3Kδ 症候群

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

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

体重	1回投与量
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

8. 重要な基本的注意

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.3 肝機能障害患者

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

患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［2.2参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験では、妊娠ラットに経口投与した場合、本剤の臨床曝露量[注1)]の約6倍の曝露量[注2)]で胎児に無眼球症、小眼球症及び眼窩縮小が認められた。また、妊娠ウサギに経口投与した場合、本剤の臨床曝露量[注1)]の約2倍の曝露量[注3)]で胎児に小眼球症及び眼窩縮小が認められた。

［2.2 参照］

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

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

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

4 歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い又は中程度の CYP3A阻害剤： イトラコナゾール、ベラパミル、ボリコナゾール、エリスロマイシン等 ［16.7.1、16.7.10参照］	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強い又は中程度の CYP3A誘導剤： フェニトイン、リファンピシン、カルバマゼピン等 ［16.7.11参照］	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。	これらの薬剤が CYP3A を誘導することにより、本剤の血中濃度が減少する可能性がある。
BCRP、OATP1B1及び OATP1B3の基質となる薬剤： ロスバスタチン、ピタバスタチン、レテルモビル等 ［16.7.3参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤の BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
生ワクチン及び弱毒性生ワクチン	本剤による治療中の接種を避けることが望ましい。 接種が必要な場合は本剤投与開始の少なくとも6週間前までに接種することが望ましい。 本剤による治療中の場合、最終投与から1週間以降にワクチンを投与することが望ましい。 接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	ワクチン接種に対する応答が不明であり、生ワクチンによる二次感染が否定できない。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 好中球減少症

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

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

冷蔵を避け室温で保存するよう指導すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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

投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{inf} (ng•h/mL)
10 mg	420±113	1.0［0.50, 2.5］	2,550±926
20 mg	803±150	1.0［1.0, 2.0］	5,420±1,740
40 mg	1,540±548	0.88［0.50, 1.5］	9,100±3,240
80 mg	3,610±1,270	1.3［0.50, 2.5］	25,400±9,030
110 mg	4,200±1,340	1.3［0.50, 6.0］	29,400±9,700

140 mg	6,170±1,660	1.0［0.52, 3.0］	28,900±6,160
200 mg	7,270±1,630	1.3［0.50, 2.2］	47,900±15,400
300 mg	9,900±1,620	1.5［1.5, 2.1］	71,700±14,700
400 mg	14,300±3,670	2.0［1.5, 3.0］	113,000±23,700

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

16.1.2 反復投与

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

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

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

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

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

16.3 分布

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

16.4 代謝

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

16.5 排泄

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児患者

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

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール（CYP3A を強く阻害する薬剤）

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

16.7.2 キニジン（P-gp を強く阻害する薬剤）

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

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

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

16.7.4 ミダゾラム（CYP3A の基質となる薬剤）

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

16.7.5 カフェイン（CYP1A2 の基質となる薬剤）

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

16.7.6 フロセミド（OAT1 及び OAT3 の基質となる薬剤）

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

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

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

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

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

（外国人データ）。

16.7.9 胃内 pH を上昇させる薬剤

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

16.7.10 エリスロマイシン（CYP3A を中程度に阻害する薬剤）

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

16.7.11 リファンピシン（CYP3A を強く誘導する薬剤）

生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーションより、リファンピシンと本剤の臨床用量（70 mg を 1 日 2 回）を併用投与したとき、本剤の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12h}$ は単独投与時と比較してそれぞれ 0.51 倍及び 0.23 倍に低下すると推定された[13]。［10.2 参照］

16.7.12 エファビレンツ（CYP3A を中程度に誘導する薬剤）

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

16.7.13 *In vitro* 試験

In vitro 試験において本剤は CYP2B6 の誘導作用を示した[14]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

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

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

注 1）以下を満たす患者

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

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

	本剤群 (n=21)	プラセボ群 (n=10)
標的リンパ節病変の SPD[a)]		
評価例数	19	8
ベースラインの標的リンパ節病変の SPD（中央値［最小値, 最大値］）（mm^2）	1,215.2 ［153.0, 3,226.6］	1,250.0 ［411.0, 6,310.3］
12 週時の標的リンパ節病変の SPD（中央値［最小値, 最大値］）（mm^2）	637.5 ［0, 1,485.8］	1,133.0 ［351.9, 6,958.5］
12 週時の標的リンパ節病変の SPD のベースラインからの変化量（中央値［最小値, 最大値］）（mm^2）	-550.3 ［-2,014.7, -51.6］	-66.6 ［-572.4, 648.2］
12 週時の標的リンパ節病変の $\log_{10}$ 変換した SPD のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）[b) e)]	-0.27±0.04	-0.02±0.06
群間差（本剤群－プラセボ群）［95%CI］[b) e)]	-0.25 ［-0.38, -0.12］	-
p 値[b) e) d)]	0.0006	-
総 B 細胞のうちナイーブ B 細胞が占める割合[e)]		
評価例数[f)]	8	5
ベースライン[g)] のナイーブ B 細胞の割合（平均値±標準偏差）（%）	27.16±13.16	30.51±7.97
12 週時のナイーブ B 細胞の割合（平均値±標準偏差）（%）	61.33±11.11	27.28±5.76
12 週時のナイーブ B 細胞の割合のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）（%）[b)]	37.39±5.35	0.09±6.66
群間差（本剤群－プラセボ群）［95%CI］[b)]	37.30 ［24.06, 50.54］	-
p 値[b) d)]	0.0002	-

SPD：二方向積和

a: 各群 2 例の患者をプロトコル逸脱により除外し、解析対象集団とした。

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

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

d: 有意水準両側 5%

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

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

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

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

17.1.2 国内第 III 相試験（LE4301 試験）

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

注 1）以下を満たす患者

- *PIK3CD* 又は *PIK3R1* に変異が確認されている。
- リンパ節病変を少なくとも 1 個有する。

・ リンパ節又は節外にリンパ球増殖が見られる。
・ 反復性の耳・副鼻腔・肺感染症又は関連する臓器（肺、肝臓等）の機能不全の既往など APDS に一致する臨床所見及び症状を有する。

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

標的リンパ節病変の SPD	
評価例数	3
ベースラインの標的リンパ節病変の SPD（中央値［最小値, 最大値］）（mm²）	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］）（mm²）	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］）（mm²）	-805.5［-3,328.9, -318.6］
総 B 細胞のうちナイーブ B 細胞が占める割合	
評価例数	3
ベースラインのナイーブ B 細胞の割合（平均値±標準偏差）（%）	74.99±19.80
12 週時のナイーブ B 細胞の割合（平均値±標準偏差）（%）	82.20±15.92
12 週時のナイーブ B 細胞の割合のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）（%）	7.21±6.98

SPD：二方向積和

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

17.1.3 小児を対象とした国際共同第 III 相試験（LE3301 試験）

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

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

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

標的リンパ節病変の SPD	
評価例数 [a)]	19
ベースラインの標的リンパ節病変の SPD（中央値［最小値, 最大値］）（mm²）	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］）（mm²）	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］）（mm²）	-173.3［-895.0, -5.9］
総 B 細胞のうちナイーブ B 細胞が占める割合	
評価例数 [b)]	15
ベースラインのナイーブ B 細胞の割合（平均値±標準偏差）（%）	78.69±7.77
12 週時のナイーブ B 細胞の割合（平均値±標準偏差）（%）	86.34±5.63
12 週時のナイーブ B 細胞の割合のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）（%）	8.62±7.07

SPD：二方向積和
a：ベースラインの標的リンパ節病変の SPD が測定されなかった 2 例が除外された。
b：データに影響を与えるプロトコル逸脱があった 6 例が除外された。

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

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

海外第 II/III 相試験（CCDZ173X2201 試験）に参加した患者又は過去に本剤以外の PI3Kδ 阻害薬の投与を受けた成人又は 12 歳以上の小児（体重 45 kg 以上）の APDS 患者を対象に、本剤を 70 mg 1 日 2 回で最長 6 年間継続投与した[注)]。

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

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、免疫細胞に特異的に発現する PI3Kδ 触媒サブユニット p110δ を選択的に阻害することで、APDS1 及び APDS2 において過剰に活性化した mTOR/AKT 経路を遮断する[18]。

18.2 薬理作用

18.2.1 *In vitro* 試験

本剤は、キナーゼアッセイにおいて、PI3K アイソフォームの中でも PI3Kδ の活性を選択的に阻害した。また、機能獲得変異型 PI3Kδ 導入細胞株のアッセイにおいて、野生型 PI3Kδ と比較し、変異型 PI3Kδ をより強く阻害した。本剤は、初代培養細胞のアッセイにおいて、B 細胞の活性化、増殖、サイトカイン産生、抗原提示及び抗体産生などの機能を抑制するとともに、T 細胞の活性化、増殖、並びに 1 型、2 型及び 17 型のヘルパーT 細胞への分化を阻害した。さらに、本剤は、FcγR を介した好塩基球の活性化及び脱顆粒、TLR9 刺激による形質細胞様樹状細胞の IFNγ 産生、好中球及び単球の fMLP 誘発性酸化バースト、並びに c-kit を介した肥満細胞の活性化などの自然免疫細胞の応答を阻害した[18]。

18.2.2 *In vivo* 試験

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：レニオリシブリン酸塩
（Leniolisib Phosphate）（JAN）

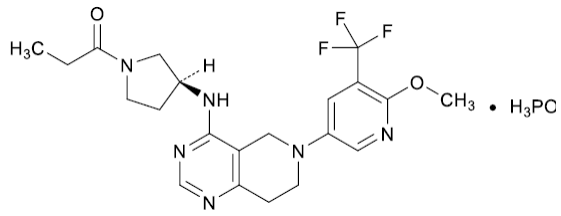
化学名：1-[(3S)-3-({6-[6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl}amino)pyrrolidin-1-yl]propan-1-one monophosphate

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

分子量：548.46

性　状：白色～帯黄緑色の粉末

化学構造式：



22. 包装

〈ジョエンジャ錠 10 mg〉
プラスチックボトル：60 錠（バラ）

〈ジョエンジャ錠 30 mg〉
プラスチックボトル：60 錠（バラ）

〈ジョエンジャ錠 70 mg〉
プラスチックボトル：60 錠（バラ）

23. 主要文献

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

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

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

レニオリシブリン酸塩

ジョエンジャ®錠 10 mg
ジョエンジャ®錠 30 mg
ジョエンジャ®錠 70 mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

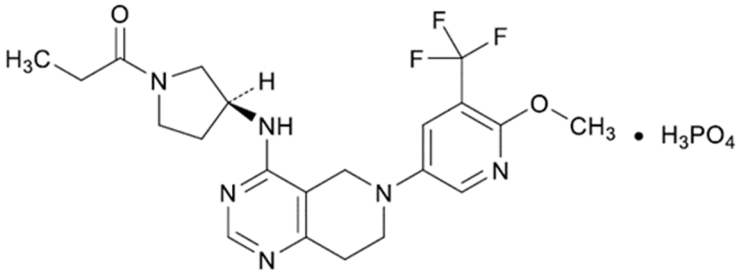
株式会社オーファンパシフィック

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　医薬品一般的名称（JAN）

本邦における医薬品一般的名称（JAN）は、「医薬品の一般的名称について（令和 6 年 7 月 22 日医薬薬審発 0722 第 1 号　厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）」により、以下のとおり定められた。

JAN（日本名）：レニオリシブリン酸塩
JAN（英　名）：Leniolisib Phosphate



1.9.2　国際一般的名称（INN）

Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances（r-INN）として、WHO Drug Information, Vol. 30, No. 3, 2016, List 76（p.511）に掲載され、WHO Drug Information, Vol. 31, No. 1, 2017, List 77（p.149）において化学名の修正が行われた。

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

レニオリシブリン酸塩

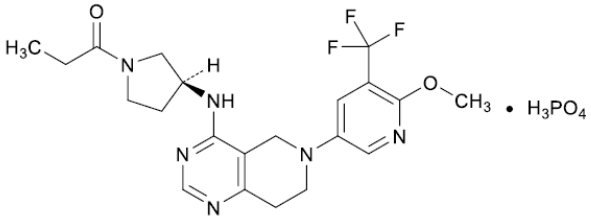
ジョエンジャ®錠 10 mg
ジョエンジャ®錠 30 mg
ジョエンジャ®錠 70 mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

株式会社オーファンパシフィック

1.10　毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	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 一リン酸塩
構造式	
効能・効果	活性化 PI3Kδ 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
劇薬等の指定	原体：劇薬 製剤：劇薬
市販名及び有効成分・分量	ジョエンジャ錠 10 mg：1 錠中にレニオリシブリン酸塩として 12.18 mg（レニオリシブとして 10 mg）含有 ジョエンジャ錠 30 mg：1 錠中にレニオリシブリン酸塩として 36.54 mg（レニオリシブとして 30 mg）含有 ジョエンジャ錠 70 mg：1 錠中にレニオリシブリン酸塩として 85.26 mg（レニオリシブとして 70 mg）含有
毒性	単回投与毒性試験

動物種	性別	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大非致死量 (mg/kg)
サル	雄	経口	10、50、150	150

毒性

反復投与毒性試験

動物種	性別	投与経路	投与量(mg/kg/日)	投与期間	無毒性量（mg/kg/日)	概略の致死量（mg/kg)	主な所見
マウス[a]	雄、雌	経口	100、240、500	4週	100	>500	500 mg/kg/日：死亡及び早期安楽死が認められ、胃における有害な病理組織学的変化が観察された。 240 mg/kg/日：雌2例が死亡した。死因は特定されなかった。
ラット	雄、雌	経口	400, 550, 700及び1,000	2日	－	550[b]	700 mg/kg：雌2例中2例が初回投与翌日に死亡した。 550 mg/kg：雌2例中2例が初回投与翌日に死亡した。
	雄	経口	0、30、100、300	2週	－	－	なし
	雄、雌	経口	0、10、50、300	2週（回復期4週）	10	－	300 mg/kg/日：死亡例が認められ、忍容性が認められなかったため投与を中止した。 50 mg/kg/日:投与期間中に流涎が認められた。
	雄、雌	経口	0、10、30、90	4週（回復期4週）	30	－	90 mg/kg/日:脾臓重量の変化、脾臓リンパ組織の減少が認められた。

反復投与毒性試験

動物種	性別	投与経路	投与量(mg/kg/日)	投与期間	無毒性量（mg/kg/日)	主な所見
ラット	雄、雌	経口	0、10、30、90/120[c]	13週（回復期4週）	30	90/120 mg/kg/日：Keyhole limpet hemocyanin に対するT細胞依存性抗体反応及びそれに相関する病理組織学的変化が認められた。
	雄、雌	経口	0、15、40、120	26週（回復期4週）	15	120 mg/kg/日：雌で投与に関連した皮膚の炎症（特に背部皮膚の真皮/表皮の亜急性炎症）による死亡が認められ、24週にすべての投与を中止した。 40 mg/kg：雌1例が脱毛を伴う皮膚の損傷及び菲薄化が認められたため投与を中止した。

毒性

反復投与毒性試験

動物種	性別	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
サル	雄	経口	0、15、150	7 日	50[d]	なし
	雄	経口	0、300	7 日	＜300	300 mg/kg/日：QT/QTc への影響が認められた。嘔吐及び糞便変化（軟便又は下痢）が認められた。
	雄、雌	経口	0、30、100、300	2 週（回復期 4 週）	100	300 mg/kg/日：1 日目から 9 日目の間に、瀕死の状態及び/又は臨床徴候（重度の下痢及び嘔吐）のため、3 匹の雄と 3 匹の雌が安楽死となった。残りの動物では、体重減少、それに伴う血液学的及び臨床化学検査項目での変化、リンパ系臓器及び腸の病理組織学的所見が認められた。1 例で洞調律と二段脈性心室期外収縮が交互に認められ、一部の動物で QT_{cI} 値の軽度な延長が認められた。
	雄、雌	経口	0、40/20、80/40、160/120/60[e]	13 週（回復期 4 週）	20	（160/120/）60 mg/kg/日及び（80/）40 mg/kg/日：下痢並びに盲腸、結腸及び直腸の亜急性から慢性の炎症所見が認められ、しばしば陰窩の微小膿瘍を伴っていた。
	雄、雌	経口	0、20、40、60	39 週（回復期 4 週）	20	60 mg/kg/日：雄 1 例に大腸の粘膜びらん及び潰瘍形成が認められた。 40 mg/kg/日以上：QT 及び QTc(B) 間隔の延長が認められた。

a: CB6F1-nonTgrasH2 wild type mice
b: Micronucleus test
c: Dose level increased from 90 mg/kg/day to 120 mg/kg/day from the start of Week 6.
d: Leniolisib was well tolerated at doses up to 150 mg/kg/day. Due to limited test article availability, the effect of higher doses could not be assessed in the sighting dose phase and a maximum tolerated dose (MTD) was not reached. However, under the conditions of this study, the no observable adverse effect level (NOAEL) for leniolisib is 50 mg/kg based on the increases in QTc in 2 of 3 animals after a single dose of 150 mg/kg in the sighting dose phase.
e: dose levels of 0 (Days 1-91), 40/20 mg/kg/day (i.e., 40 mg/kg/day on Days 1 to 30 and 20 mg/kg/day on Days 31 to 91), 80/40 mg/kg/day (i.e., 80 mg/kg/day on Days 1 to 23, followed by washout phase of 7 days, 40 mg/kg/day on Days 31 to 98), 160/120/60 mg/kg/day (i.e., 160 mg/kg/day on Days 1 to 13, followed by washout phase of 5 days, 120 mg/kg on Days 19 to 23, another washout phase of 7 days, 60 mg/kg/day on Days 31 to 105).

副作用

副作用発現率　19 例／62 例 = 30.6%

副作用の種類	例数	（発現率）
脱毛症	4 例	（6.5%）
好中球減少	4 例	（6.5%）
体重増加	4 例	（6.5%）
貧血	2 例	（3.2%）
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	2 例	（3.2%）　等

会社

株式会社オーファンパシフィック
製剤：製造

第3部　品質に関する文書

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	評価資料・参考資料の別
3.2 データ又は報告書						
3.2.S　Drug Substance（Leniolisib Phosphate、[redacted]）						
3.2.S.1　General Information（Leniolisib Phosphate、[redacted]）						
3.2.S.1.1	—	Nomenclature	—	—	—	評価資料
3.2.S.1.2	—	Structure	—	—	—	評価資料
3.2.S.1.3	—	General Properties	—	—	—	評価資料
3.2.S.2　Manufacture (s)（Leniolisib Phosphate、[redacted]）						
3.2.S.2.1	—	Manufacturer (s)	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.2	—	Description of Manufacturing Process and Process Controls	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.3	—	Control of Materials	—	—	—	評価資料
	—	TSE-BSE Statement	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.4	—	—	—	—	—	—
3.2.S.2.4.1	—	Control of Critical Steps and Intermediates Identity, Purity and Impurities by UHPLC – [redacted]	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.4.2	—	Control of Critical Steps and Intermediates Identity, Purity and Impurities by UHPLC – [redacted]	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.4.3	—	Control of Critical Steps and Intermediates R-enantiomer by Chiral HPLC – [redacted]	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.4.4	—	Control of Critical Steps and Intermediates Total Impurities by (U)HPLC – [redacted]	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.5	—	Process Validation and/or Evaluation	—	—	—	評価資料
	—	Process Validation Protocol Manufacturing leniolisib phosphate Drug Substance	—	—	—	評価資料
	—	OPV/CPV Protocol [redacted] leniolisib phosphate	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.6	—	Manufacturing Process Development	—	—	—	評価資料

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	評価資料・参考資料の別
3.2.S.3 Characterization（Leniolisib Phosphate、[redacted]）						
3.2.S.3.1	—	Elucidation of Structure and other Characteristics	—	—	—	評価資料
3.2.S.3.2	—	Impurities	—	—	—	評価資料
	—	Nitrosamine Risk Assessment Leniolisib Phosphate	—	—	—	評価資料
3.2.S.4 Control of Drug Substance（Leniolisib Phosphate、[redacted]）						
3.2.S.4.1	—	Specification	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2	—	Analytical Procedures	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2.1	—	Appearance by Visual Examination	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2.2	—	Identity by IR Spectroscopy	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2.3	—	Identity and Enan iomer by Chiral HPLC	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2.4	—	[redacted] of [redacted] by [redacted]	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2.5	—	Assay and (Un)Specified Impurities by UHPLC	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2.6	—	Total Impurities by (U)HPLC	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2.7	—	Residual solvent by GC-HS	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2.8	—	Residual solvent (benzene) by GC-HS	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2.9	—	Elemental impurities by ICP-MS	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2.10	—	Polymorphic form by XRPD	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2.11	—	[redacted]	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2.12	—	[redacted] by [redacted]	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2.13	—	Water content by Karl Fischer titration	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2.14	—	Microbial limits by pour plate	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2.15	—	[redacted] by [redacted]	—	—	—	評価資料

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	評価資料・参考資料の別
3.2.S.4.2.16	—	[redacted] (不純物F*and不純物G*) by LC-MS	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2.17	—	[redacted] (不純物H* and 不純物 I*) by GC-MS	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2.18	—	不純物 J* by GC-MS	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2.19	—	Total 不純物K*	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.3	—	Validation of Analytical Procedures	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.3.1	—	Validation report of the chiral HPLC me hod for determination of the R-enan iomeric impurity ([redacted]) in [redacted] (leniolisib phosphate) and the identity of [redacted]	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.3.2	—	Validation report for determination of the assay of [redacted] in [redacted] (leniolisib phosphate) by titration	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.3.3	—	Validation Report for the Determination of the Assay and Impurities of [redacted] leniolisib phosphate by UHPLC	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.3.4	—	Determination of 不純物 L* by [redacted] in [redacted] as a limit test	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.3.5	—	GC-MS/MS Analysis 不純物 J* impurity in leniolisib phosphate DS([redacted])	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.3.6	—	GC-MS/MS Analysis Determination of 不純物H* and不純物 I* in leniolisib phosphate DS([redacted])	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.3.7	—	LC-MS/MS Analysis Determination of不純物F* and 不純物G*in leniolisib phosphate DS([redacted])	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.3.8	—	Validation Report of the GC-[redacted] method for the determina ion of residual solvents in [redacted] (leniolisib phosphate)	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.3.9	—	Validation report for he GC-[redacted] method for the determination of 残留溶媒A* in [redacted] (leniolisib phosphate)	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.3.10	—	Validation Report for determination of elemental impurities by ICP-MS in [redacted] (Leniolisib phosphate) from [redacted]	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.3.11	—	Report [redacted] 0223-1 Identity of [redacted] (leniolisib phosphate) by X-Ray Powder diffraction	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.3.12	—	Method Validation Rreport [redacted] analysis of [redacted] (Product 391) with [redacted]	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.3.13	—	Validation report for determination of the water content of [redacted] (leniolisib phosphate) by coulometric Karl Fischer method	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.3.14	—	Study Report Suitability testing for leniolisib phosphate [redacted] according to Ph.Eur. 2.6.12 and USP < 61> “Microbiological examination of non-sterile products - Microbial Enumeration Tests” and Ph.Eur. 2.6.13 and USP <62> “Microbiological examination of non-sterile products – Test for Specified Micro-organisms”.	—	—	—	評価資料

＊：新薬承認情報提供時に置き換え

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	評価資料・参考資料の別
3.2.S.4.4	—	Batch Analyses	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.5	—	Justifica ion of Specification	—	—	—	評価資料
3.2.S.5 Reference Standards or Material（Leniolisib Phosphate、[redacted]）						
3.2.S.5	—	Reference Standards or Materials	—	—	—	評価資料
	—	Report [redacted] 0248-1 Structure verification for identity testing of 不純物F*	—	—	—	評価資料
	—	Report [redacted] 0249-1 Structure verification for identity testing of 不純物G*	—	—	—	評価資料
	—	Structure Verification for Identity of 不純物B*	—	—	—	評価資料
	—	Certificate of Analysis Primary Reference Standard (PRS) [redacted] leniolisib phosphate Batch CC210008B (S-0781A)	—	—	—	評価資料
3.2.S.6 Container Closure System（Leniolisib Phosphate、[redacted]）						
3.2.S.6	—	Container Closure System	—	—	—	評価資料
3.2.S.7 Stability（Leniolisib Phosphate、[redacted]）						
3.2.S.7.1	—	Stability Summary and Conclusions	—	—	—	評価資料
3.2.S.7.2	—	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	—	—	—	評価資料
3.2.S.7.3	—	Stability Data	—	—	—	評価資料
3.2.P Drug Product（Leniolisib film-coated tablets）						
3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product（Leniolisib film-coated tablets）						
3.2.P.1	—	Description and Composition of the Drug Product	—	—	—	評価資料
3.2.P.2 Pharmaceutical Development（Leniolisib film-coated tablets）						
3.2.P.2.1	—	Components of the Drug Product	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.2	—	Drug Product	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.3	—	Manufacturing Process Development	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.4	—	Container Closure System	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.5	—	Microbiological Attributes	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.6	—	Compatibility	—	—	—	評価資料

＊：新薬承認情報提供時に置き換え

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	評価資料・参考資料の別
3.2.P.3 Manufacture（Leniolisib film-coated tablets）						
3.2.P.3.1	—	Manufacturer(s)	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.2	—	Batch Formula	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.3	—	Description of Manufacturing Process and Process Controls	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.4	—	Controls of Critical Steps and Intermediates	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.5	—	Process Validation and/or Evaluation	—	—	—	評価資料
	—	REPORT "Manufacturing process validation of leniolisib film-coated tablets(10 mg,30 mg and 70mg)"	—	—	—	評価資料
	—	FINAL REPORT "Primary packaging Validation of leniolisib film-coated tablets(10 mg,30 mg and 70mg)"	—	—	—	評価資料
3.2.P.4 Control of Excipients（Leniolisib film-coated tablets）						
3.2.P.4.1	—	Specification(s) Compendial Excipients	—	—	—	評価資料
	—	Specification(s) Non-Compendial Excipients ([redacted])	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.2	—	Analytical Procedures	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.3	—	Validation of Analytical Procedures	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.4	—	Justifica ion of Specifications	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.5	—	Excipients of Human or Animal Origin	—	—	—	評価資料
	—	TSE-BSE-statement-lactose monohydrate	—	—	—	評価資料
	—	TSE-BSE-statement-magnesium-stearate	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.6	—	Novel Excipients	—	—	—	評価資料

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	評価資料・参考資料の別
3.2.P.5 Control of Drug Product（Leniolisib film-coated tablets）						
3.2.P.5.1	—	Specification(s)	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.2	—	Analytical Procedures	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.2.1	—	Appearance by Visual Examination	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.2.2	—	Identity, assay and degrada ion products by UPLC	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.2.3	—	Uniformity of Dosage Units by Content Uniformity by UPLC	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.2.4	—	Dissolution by UV spectroscopy	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.2.5	—	Water Content by Karl Fischer Titration	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.2.6	—	Microbial Limits by Pour Plate	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.3	—	Validation of Analytical Procedures	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.3.1	—	Identification, Assay and Degrada ion Products valida ion report for leniolisib 10 mg, 30 mg and 70 mg film -coated tablets	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.3.2	—	Content Uniformity validation report for leniolisib 10 mg, 30 mg and 70 mg film -coated tablets	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.3.3	—	Dissolution validation report for leniolisib 10 mg, 30 mg and 70 mg film -coated tablets	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.3.4	—	Water content validation report for leniolisib 10 mg, 30 mg and 70 mg film -coated tablets	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.3.5	—	Verification report for the microbial method of leniolisib 10 mg, 30 mg and 70 mg film -coated tablets and applicability on blend and core tablets	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.3.6		Verifica ion report for microbial control of LENIOLISIB European Pharmacopoeia current version	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.4	—	Batch Analyses	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.5	—	Characterisation of Impurities	—	—	—	評価資料
	—	Risk assessment for elemental impurities in leniolisib film-coated tablets	—	—	—	評価資料
	—	Nitrosamine Risk Assessment Leniolisib 10,30,70 mg finished products	—	—	—	評価資料
	—	Risk assessment for residual solvents in leniolisib film-coated tablets	—	—	—	評価資料

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	評価資料・参考資料の別
3.2.P.5.6	—	Justifica ion of Specification(s)	—	—	—	評価資料
3.2.P.6 Reference Standards or Materials（Leniolisib film-coated tablets）						
3.2.P.6	—	Reference Standards or Materials	—	—	—	評価資料
	—	Structure Verification for Identity of 不純物A*	—	—	—	評価資料
3.2.P.7 Container Closure System（Leniolisib film-coated tablets）						
3.2.P.7	—	Container Closure System	—	—	—	評価資料
3.2.P.8 Stability（Leniolisib film-coated tablets）						
3.2.P.8.1	—	Stability Summary and Conclusion	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.2	—	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3	—	Stability Data	—	—	—	評価資料
3.2.A Appendices						
該当資料なし						
3.2.R Regional Information						
該当資料なし						
3.3 Literature References						
該当資料なし						

＊：新薬承認情報提供時に置き換え

第4部　非臨床試験報告書

4.2　試験報告書

4.2.1　薬理試験

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	評価資料・参考資料の別
4.2.1.1 効力を裏付ける試験						
4.2.1.1-1	[redacted]20[redacted]-00084	In vitro pharmacology of the PI3K delta inhibitors NVPCDZ173 and NVP-CFL375	25[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	評価
4.2.1.1-2	[redacted]20[redacted]-00087	Relationship of PK and ex vivo-stimulated B cell activation in rats after a single oral dose of the PI3K delta-inhibitor NVP-CDZ173	11[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.1.1-3	[redacted]20[redacted]-00088	Relationship of PK and ex vivo-stimulated B cell activation in cynomolgus monkeys after a single oral dose of the PI3K delta-inhibitor NVP-CDZ173	25[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.1.1-4	[redacted]20[redacted]-00108	Anti-IgM/IL-4-stimulated B cell activation (CD69, CD86) in 90% human whole blood: Inhibition by PI3K delta-specific compounds	11[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.1.1-5	[redacted]20[redacted]-00135	PI3Kdelta selective inhibitor NVP-CDZ173-NX-8 is efficacious in a rat collagen-induced arthritis model	16[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.1.1-6	[redacted]20[redacted]-00419	Effect of the PI3-kinase delta inhibitor, NVP-CDZ173, in an Ozone model of acute lung inflammation	30[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.1.1-7	[redacted]20[redacted]-00469	The effect of PI3K delta inhibitors on an ibody forma ion specific for sheep red blood cells using an ex vivo plaque forming cell assay	19[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.1.1-8	[redacted]20[redacted]-00588	Expression of gain-of-function mutants of PI3Kd 110kDa and its inhibi ion by CDZ173	-	[redacted], Switzerland	海外	評価
4.2.1.1-9	[redacted]20[redacted]-00785	Activity of PI3Kdelta selective inhibitor NVP-CDZ173 in a therapeutic rat collagen-induced arthritis model	-	[redacted], Switzerland	海外	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験						
4.2.1.2-1	[redacted]	Glucose and insulin tolerance test in C57/BL/6 mice	07[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.1.3 安全性薬理試験						
4.2.1.3-1	[redacted]	Effects on hERG channel currents in stably transfected HEK293 cells	29[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.1.3-2	[redacted]	Effects on hERG channel currents in stably transfected HEK293 cells	25[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.1.3-3	[redacted]	Single oral dose cardiovascular telemetry study in male monkeys	15[redacted]20[redacted]	[redacted] USA	海外	参考
4.2.1.3-4	[redacted]	Single oral dose cardiovascular telemetry study in the male cynomolgus monkey	02[redacted]20[redacted]-23[redacted]20[redacted]	[redacted] Canada	海外	評価
4.2.1.3-5	[redacted]	A single dose oral (gavage) safety pharmacology assessment on the central nervous system and respiratory functions in the male albino rat	07[redacted]20[redacted]-20[redacted]20[redacted]	[redacted] Canada	海外	評価
4.2.1.3-6	[redacted]	Effect of CDZ173 on cloned hERG potassium channels expressed in human embryonic kidney cells	17[redacted]20[redacted]-04[redacted]20[redacted]	[redacted], USA	海外	評価

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内、海外）	評価資料・ 参考資料の別
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験						
該当資料なし						

第4部　非臨床試験報告書

4.2.2　薬物動態試験

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	評価資料・参考資料の別
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1-1	[redacted]1105	Validation of a bioanalytical method for the quantitative determination of CDZ173 in mouse plasma by LC-MS/MS	21[redacted]20[redacted]-29[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.2.1-2	[redacted]	[14C]CDZ173 Synthesis and release analysis	14[redacted]20[redacted]-18[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.2.1-3	[redacted]	[13CD3]CDZ173 Synthesis and release analysis	15[redacted]20[redacted]-07[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.2.1-4	[redacted]	[3H]CDZ173 Synthesis and release analysis	26[redacted]20[redacted]-07[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.2.1-5	[redacted]	Quantitative determination of CDZ173 in cynomolgus monkey plasma by LC-MS/MS	09[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.2.1-6	[redacted]	Quantitative determination of CDZ173 in cynomolgus monkey plasma by LC-MS/MS	11[redacted]20[redacted]-20[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.2.1-7	[redacted]	Quantitative determination of CDZ173 in rat plasma by LCMS/MS	12[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.2.1-8	[redacted]	Quantitative determination of CDZ173 in rat plasma by LC-MS/MS	11[redacted]20[redacted]-19[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.2.1-9	[redacted]	[14C]CDZ173 Synthesis and release analysis	16[redacted]20[redacted]-08[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.2.1-10	[redacted]	[3H] CDZ173 Synthesis and release analysis	05[redacted]20[redacted]-15[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.2.1-11	[redacted]	[13CD3] CDZ173 Synthesis and release analysis	07[redacted]20[redacted]-09[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	評価資料・参考資料の別
4.2.2.1-12	[redacted]	Quantitative determination of CDZ173 in rabbit plasma by LC-MS/MS	02[redacted]20[redacted]-04[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.2.1-13	[redacted]	Quantitative determination of CDZ173 in human plasma by LC-MS/MS	20[redacted]20[redacted]-12[redacted]20[redacted]	[redacted], China	海外	参考
4.2.2.1-14	[redacted]	Validation of a method for the quantitative determination of CDZ173 in rat plasma by LC-MS/MS	22[redacted]20[redacted]-12[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.2.1-15	[redacted]	Validation of a LC-MS/MS analytical method for CDZ173 assay in human plasma samples	03[redacted]20[redacted]-29[redacted]20[redacted] (Amend 12[redacted]20[redacted])	[redacted], France	海外	参考
4.2.2.1-16	[redacted]2833	Qualification of a method for the quantitative determination of CDZ173 in rat milk by HPLC-MS/MS	03[redacted]20[redacted]-12[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.2.1-17	[redacted]	Quantitative determination of CDZ173 in human plasma by LC-MS/MS	31[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.2.2 吸収						
4.2.2.2-1	[redacted]	Salt selection support in rats after oral administration of 30 mg/kg CDZ173 as free base, as hydrochloride salt, and as phosphate salt	18[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.2.2-2	[redacted]	Salt selection support in monkeys after oral administration of 10 mg/kg CDZ173 as free base, as hydrochloride salt and as phosphate salt	07[redacted]20[redacted]-24[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.2.2-3	[redacted]	Absorption, distribution, metabolism, and excretion in male rats after a single intravenous (3 mg/kg) or oral (10 mg/kg) dose of [14C]CDZ173	25[redacted]20[redacted]-19[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	評価
4.2.2.2-4	[redacted]	In vitro blood distribution and plasma protein binding of [14C]CDZ173 including stability in blood and plasma of mouse, rat, dog, cynomolgus and human	19[redacted]20[redacted]-14[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.2.2-5	[redacted]	Assessment of the intestinal transport of CDZ173 using the gastrointestinal Caco-2 cell line	19[redacted]20[redacted]-25[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.2.2-6	[redacted]	Screening PK study to determine ocular exposure (cornea, aqueous humor, conjunctiva and lacrimal gland) of CDZ173 after single topical ocular instillation to male Dutch Belted rabbits	31[redacted]20[redacted]	[redacted], USA	海外	参考
4.2.2.2-7	[redacted]	An ocular pharmacokinetic screening study evaluating CDZ173 in male Dutch Belted (DB) rabbits	09[redacted]20[redacted]-25[redacted]20[redacted]	[redacted], USA	海外	参考
4.2.2.3 分布						
4.2.2.3-1	[redacted]	Assessment of melanin binding parameters of CDZ173	15[redacted]20[redacted]-20[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.2.3-2	[redacted]	QWBA in male pigmented rats after a single oral dose of [14C] CDZ173 phosphate (10 mg base/kg)	10[redacted]20[redacted]-20[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	評価資料・参考資料の別
4.2.2.4 代謝						
4.2.2.4-1	[redacted]	In vitro metabolism of [14C]CDZ173 in mouse, rat, dog, monkey and human hepatocytes and in human liver microsomes	14[redacted]20[redacted]-11[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	評価
4.2.2.4-2	[redacted]	In vitro metabolism of [14C]CDZ173: Assessment of reac ive intermediate formation	25[redacted]20[redacted]-09[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.2.4-3	[redacted]	Structure identification of CDZ173 metabolites synthesized via bioreactions	20[redacted]20[redacted]-09[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.2.4-4	[redacted]	Stability assessment of N-oxide metabolite LNB838 (M9) in human blood and plasma	04[redacted]20[redacted]-20[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.2.4-5	[redacted]	Investigation of covalent protein binding of CDZ173 or metabolites in monkey ADME plasma samples	02[redacted]20[redacted]-27[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.2.4-6	[redacted]	Absorption, metabolism and excretion following an intravenous (3 mg/kg) or oral dose (20 mg/kg) of [14C] CDZ173 in the monkey	13[redacted]20[redacted]-20[redacted]20[redacted]	[redacted], USA	海外	評価
4.2.2.4-7	[redacted]	Ex Vivo stability and metabolism of CDZ173 in feces	24[redacted]20[redacted]-16[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.2.4-8	[redacted]	Metabolite structure alignment across CDZ173 biotransformation studies	28[redacted]20[redacted]-29[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.2.5 排泄						
該当資料なし						
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）						
4.2.2.6-1	[redacted]	Assessment of efflux transporter (P-gp, BCRP) inhibition by CDZ173	30[redacted]20[redacted]-31[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.2.6-2	[redacted]	Assessment of uptake transporter (OATP1B1, OATP1B3) inhibition by CDZ173	30[redacted]20[redacted]-31[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.2.6-3	[redacted]	Assessment of uptake transporter (OAT1, OAT3) inhibition by CDZ173	09[redacted]20[redacted] (Amend1 30[redacted]20[redacted])	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.2.6-4	[redacted]	Assessment of uptake transporter (OCT1, OCT2) inhibition by CDZ173	16[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.2.6-5	[redacted]	Uptake of CDZ173 into suspensions of cryopreserved human hepatocytes	29[redacted]20[redacted]-19[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.2.6-6	[redacted]	Assessment of intestinal uptake mechanisms of CDZ173 using he gastrointestinal Caco-2 cell line	10[redacted]20[redacted]-02[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	評価資料・参考資料の別
4.2.2.6-7	[redacted]	Evalua ion of CDZ173 to ac ivate human PXR and human AhR in CYP3A4 and CYP1A2 reporter gene assays	13[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.2.6-8	[redacted]	In vitro assessment of cytochrome P450 enzyme inhibition by CDZ173	10[redacted]20[redacted] (Amend 08[redacted]20[redacted])	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.2.6-9	[redacted]	Efflux transporter (P-gp, BCRP) phenotyping for CDZ173	26[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.2.6-10	[redacted]	Evalua ion of CDZ173 as inducer of drug metabolizing enzymes in human hepatocytes	14[redacted]20[redacted]-30[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.2.6-11	[redacted]	Assessment of CDZ173 hepatobiliary disposition in vitro using sandwich-cultured human hepatocytes	10[redacted]20[redacted]-21[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.2.6-12	[redacted]	Assessment of efflux transporter (BSEP) inhibi ion by CDZ173	16[redacted]20[redacted]-20[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.2.6-13	[redacted]	Assessment of SLC transporter (MATE1, MATE2K) inhibition by CDZ173	02[redacted]20[redacted]-14[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.2.6-14	[redacted]	In vitro assessment of CDZ173 hepatic basolateral efflux using sandwich-cultured human hepatocytes	16[redacted]20[redacted]-26[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.2.6-15	[redacted]	Influence of CDZ173 on in vitro glucuronidation and sulfation of the substrate ethinylestradiol in human liver microsomes and human liver cytosol	14[redacted]20[redacted]-24[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.2.7 その他の薬物動態試験						
4.2.2.7-1	[redacted]	Identification of cytochrome P450 enzymes involved in the primary oxidative metabolism of CDZ173 in HLM	01[redacted]20[redacted]-14[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考

第4部　非臨床試験報告書

4.2.3　毒性試験

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	評価資料・参考資料の別
4.2.3.1　単回投与毒性試験						
該当資料なし						
4.2.3.2　反復投与毒性試験						
4 2.3 2.1	[redacted]	2-week oral (gavage) exploratory study in rats	20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4 2.3 2.2	[redacted]	2-week oral (gavage) toxicity study in rats wi h a 4-week recovery period	21[redacted]20[redacted]-27[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland, [redacted], France (Hormon analysis) [redacted]. (Histopathological processing)	海外	評価
4 2.3 2.3	[redacted]	4-week oral (gavage) toxicity study in rats wi h a 4-week recovery period	05[redacted]20[redacted]-05[redacted]20[redacted]	[redacted], USA, [redacted], Switzerland (Bioanalysis)	海外	評価
4 2.3 2.4	[redacted]	13 week oral (gavage) administra ion toxicity study in the rat followed by a 4-week treatment-free period	30[redacted]20[redacted]-04[redacted]20[redacted]	[redacted], England, [redacted], Switzerland (Bioanalysis)	海外	評価
4 2.3 2.5	[redacted]	26 week oral (gavage) administra ion toxicity study in the rat followed by a 4-week treatment-free period	22[redacted]20[redacted]-14[redacted]20[redacted]	[redacted], England, [redacted], Switzerland (Bioanalysis)	海外	評価
4 2.3 2.6	[redacted]	An oral (gavage) sighting dose toxicity study in male monkeys with non-invasive telemetry and a repeat dose phase	25[redacted]20[redacted]	[redacted], USA	海外	参考
4 2.3 2.7	[redacted]	An oral (gavage) 7 day toxicity study in male monkeys with non-invasive telemetry	11[redacted]20[redacted]	[redacted], USA	海外	参考
4 2.3 2.8	[redacted]	2-week oral gavage administration toxicity study in the cynomolgus monkey including jacket telemetry and a 4-week recovery period	01[redacted]20[redacted]-13[redacted]20[redacted]	[redacted], Germany [redacted], Switzerland (Bioanalysis)	海外	評価
4 2.3 2.9	[redacted]	13 week oral gavage administration toxicity study in the cynomologous monkey with a 4 week recovery phase	26[redacted]20[redacted]-21[redacted]20[redacted]	[redacted], Germany [redacted], Switzerland (Bioanalysis)	海外	評価
4 2.3 2.10	[redacted]	39 week oral (gavage) administra ion toxicity study in the monkey followed by a 4-week treatment-free period	02[redacted]20[redacted]-15[redacted]20[redacted]	[redacted], England [redacted] Switzerland (Bioanalysis) [redacted], UK (Immunohistochemistry)	海外	評価
4 2.3 2.11	[redacted]	4-week oral (gavage) toxicity study in rats wi h a 4-week recovery period Analysis of thyroxine (T4)-UDP-Glucuronosyltransferase ac ivity in rat liver	08[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.3.3　遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1　In Vitro試験						
4 2.3 3.1.1	[redacted]	Reverse mutation in five histidine-requiring strains of Salmonella typhimurium	15[redacted]20[redacted]-25[redacted]20[redacted]	[redacted], England	海外	評価
4 2.3 3.1 2	[redacted]	Micronucleus test in vitro using TK6 cells	02[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4 2.3 3.1 3	[redacted]	Induction of chromosome aberrations in cultured human peripheral blood lymphocytes	14[redacted]20[redacted]-30[redacted]20[redacted]	[redacted], England	海外	評価

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	評価資料・参考資料の別
4.2.3.3.2 In Vivo試験						
4 2.3 3.2.1	[redacted]	Induction of micronuclei in he bone marrow of treated rats	14[redacted] 20[redacted]-19[redacted] 20[redacted]	[redacted], England	海外	評価
4.2.3.4 がん原性試験（トキシコキネティクスの評価を含む）						
4.2.3.4.1 長期がん原性試験						
該当資料なし						
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験						
4 2.3.4.2.1	[redacted]17-001	7-Day oral dose tolerability study in he mice	23[redacted] 20[redacted]-20[redacted] 20[redacted]	[redacted], France	海外	参考
4 2.3.4.2 2	[redacted]1462	4-week oral (gavage) toxicity study in CB6F1-nonTg rasH2 wild type mice	05[redacted] 20[redacted]-04[redacted] 20[redacted] (Amend 30[redacted] 20[redacted])	[redacted], France (Bioanalysis, TK) [redacted], UK	海外	評価
4 2.3.4.2 3	48943[redacted] [redacted] 2858	A 26-week carcinogenicity study of CDZ173 by the oral (gavage) route in he Cbyb6f1/Tg rasH2 hemizygous mouse	30[redacted] 20[redacted]-03[redacted] 20[redacted] (Amend 18[redacted] 20[redacted])	[redacted], France, [redacted] (Bioanalysis, TK)	海外	評価
4.2.3.4.3 その他の試験						
該当資料なし						
4.2.3.5 生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
該当資料なし						
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験						
4 2.3 5.2.1	[redacted]	Oral (gavage) study of embryo-foetal development in the rat	09[redacted] 20[redacted]-02[redacted] 20[redacted]	[redacted], England, [redacted], Switzerland (Bioanalysis)	海外	評価
4 2.3 5.2 2	[redacted]	Oral (gavage) range-finding study of embryo-foetal development in the rabbit	13[redacted] 20[redacted]	[redacted], England	海外	参考
4 2.3 5.2 3	[redacted]	Oral (gavage) study of embryo-foetal development in the rabbit	23[redacted] 20[redacted]-29[redacted] 20[redacted]	[redacted], England, [redacted], Switzerland (Bioanalysis)	海外	評価

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	評価資料・参考資料の別
4.2.3.5.3 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						
4 2.3 5.3.1	[redacted]2830	An oral (gavage) administration study of the effects on pre- and postnatal development, including a postnatal behavioral/functional evalua ion in rats	27[redacted]20[redacted]-07[redacted]20[redacted]	[redacted], USA (Milk)	海外	評価
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験						
4.2.3.5.4.1	[redacted]	3 week oral (gavage) administration range finding study in he juvenile rat	13[redacted]20[redacted]	[redacted], England, [redacted], Switzerland (Bioanalysis)	海外	参考
4.2.3.5.4.2	[redacted]	10 week oral (gavage) administra ion toxicity study in the juvenile rat followed by a 7 week treatment-free period with a fer ility and early embryonic development assessment	08[redacted]20[redacted]-18[redacted]20[redacted]	[redacted], England, [redacted], Switzerland (Bioanalysis)	海外	評価
4.2.3.6 局所刺激性試験						
4 2.3.6.1	[redacted]	A 1-day topical ocular tolerability study in male rabbits	20[redacted]	[redacted], USA	海外	参考
4.2.3.7 その他の試験						
4.2.3.7.1 抗原性試験						
該当資料なし						
4.2.3.7.2 免疫毒性試験						
該当資料なし						
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験						
4 2.3.7.3.1	[redacted]	Investigation of thyroid liabilities with PI3 Kinase d inhibitor CDZ173 using an in vitro model employing rat FRTL-5 cells	29[redacted]20[redacted]-24[redacted]20[redacted]	[redacted], USA	海外	参考
4.2.3.7.4 依存性試験						
該当資料なし						
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験						
該当資料なし						
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験						
4 2.3.7.6.1	[redacted]	In silico prediction of poten ial mutagenic properties	-	[redacted], Switzerland	海外	参考
4 2.3.7.6 2	[redacted]	In silico prediction of poten ial mutagenic properties	15[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4 2.3.7.6 3	[redacted]7742	Pre-clinical safety summary report (computational toxicology; 2 impuri ies of leniolisib)	04[redacted]20[redacted]	[redacted], The Netherlands	海外	参考
4 2.3.7.6.4	[redacted]	Ames test (Propionyl chroride)	05[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4 2.3.7.6 5	[redacted]	Bacterial reverse mutation assay (CDZ173_tBuMePhos)	18[redacted]20[redacted]	[redacted], England	海外	参考

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	評価資料・参考資料の別
4 2.3.7.6.6	[redacted]/02	不純物A* qualification based on Metabolite M29 exposure	24[redacted]20[redacted]	[redacted], The Netherlands	海外	参考
4.2.3.7.7 その他の試験						
4 2.3.7.7.1	[redacted]	In vitro 3T3 NRU phototoxicity profiling assay	15[redacted]20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	参考
4 2.3.7.7 2	[redacted]	In vitro Balb/c 3T3 neutral red uptake phototoxicity assay	25[redacted]20[redacted]- 11[redacted]20[redacted]	[redacted], England	海外	評価

4.3 参考文献

4.3-01	Aliqopa FDA (CDER) New Drug Application. Application number: 209936Orig1s000.
4.3-02	Angulo I, Vadas O, Garçon F, Banham-Hall E, Plagnol V, Leahy TR, et al.: Phosphoinositide 3-kinase δ gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. Science. 2013; 342(6160): 866-871.
4.3-03	Asaoka Y, Sakai H, Sasaki J, Goryo M, Yanai T, Masegi T, et al.: Changes in the gene expression and enzyme activity of hepatic cytochrome P450 in juvenile Sprague-Dawley rats. J Vet Med Sci. 2010; 72(4): 471-479.
4.3-04	Ashby J, Tinwell H, Odum J, Kimber I, Brooks A, Pate I, et al.: Diet and the aetiology of temporal advances in human and rodent sexual development. J Appl Toxicol. 2000; 20(5): 343-347.
4.3-05	Avery DT, Kane A, Nguyen T, Lau A, Nguyen A, Lenthall H, et al.: Germline-activating mutations in PIK3CD compromise B cell development and function. J Exp Med. 2018; 215(8): 2073-2095.
4.3-06	Bondeva T, Pirola L, Bulgarelli-Leva G, Rubio I, Wetzker R, Wymann MP, et al.: Bifurcation of lipid and protein kinase signals of PI3Kgamma to the protein kinases PKB and MAPK. Science. 1998; 282(5387): 293-296.
4.3-07	Chamanza R, Marxfeld HA, Blanco AI, Naylor SW, Bradley AE.: Incidences and range of spontaneous findings in control cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis) used in toxicity studies. Toxicol Pathol. 2010; 38(4): 642-657.
4.3-08	Ciraolo E, Morello F, Hobbs R, Wolf F, Marone R, Lezzi M, et al.: Essential Role of the p110δ Subunit of Phosphoinositide 3-OH Kinase in Male Fertility. Mol Biol Cell. 2010; 21: 704-711.
4.3-09	Clayton E, Bardi G, Bell SE, Chantry D, Downes CP, Gray A, et al.: A crucial role for the p110delta subunit of phosphatidylinositol 3-kinase in B cell development and activation. J Exp Med. 2002; 196(6): 753-763.
4.3-10	Compagno M, Wang Q, Pighi C, Cheong T, Meng F, Poggio T, et al.: Phosphatidylinositol 3-kinase δ blockade increases genomic instability in B cells. Nature. 2017; 542(7642): 489-493.
4.3-11	Condliffe, AM and Chandra, A.: Respiratory Manifestations of the Activated Phosphoinositide 3-Kinase Delta Syndrome. Front Immunol. 2018; 9 338.
4.3-12	Coulter T, Chandra A, Bacon C, Babar J, Curtis J, Screaton N, et al.: Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome: A large patient cohort study. J Allergy Clin Immunol. 2017; 139(2): 597-606.
4.3-13	Crank M, Grossman J, Moir S, Pittaluga S, Buckner C, Kardava L, et al.: Mutations in PIK3CD can cause hyper IgM syndrome (HIGM) associated with increased cancer susceptibility. J Clin Immunolol. 2014; 34(3): 272-276.
4.3-14	de Zwart L, Scholten M, Monbaliu JG, Annaert PP, Van Houdt JM, den Wyngaert IV, et al.: The ontogeny of drug metabolizing enzymes and transporters in the rat. Reprod Toxicol. 2008; 26(3-4): 220-230.
4.3-15	Durandy A and Kracker S.: Increased activation of PI3 kinase-δ predisposes to B-cell lymphoma. Blood. 2020; 135(9): 638-643.
4.3-16	Edginton AN, Schmitt W, Voith B, Willmann SA.: A mechanistic approach for the scaling of clearance in children. Clin Pharmacokinet. 2006; 45(7): 683-704.
4.3-17	Ek CJ, Wong A, Liddelow SA, Johansson PA, Dziegielewska KM, Saunders NR, et al.: Efflux mechanisms at the developing brain barriers: ABC-transporters in the fetal and postnatal rat. Toxicol Lett. 2010; 197(1): 51-59.
4.3-18	Elkaim, E., Neven, B., Bruneau, J., Mitsui-Sekinaka, K., Stanislas, A., Heurtier, L., et al.: Clinical and immunologic phenotype associated with activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome 2: A cohort study. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2016; 138(1) 210-218.
4.3-19	Geering B, Cutillas PR, Nock G, Gharbi SI, Vanhaesebroeck B.: Class IA phosphoinositide 3-kinases are obligate p85-p110 heterodimers. Proc Natl Acad Sci USA. 2007; 104(19): 7809-7814.
4.3-20	Hirsch E, Katanaev VL, Garlanda C, Azzolino O, Pirola L, Silengo L, et al.: Central role for G protein-coupled phosphoinositide 3-kinase gamma in inflammation. Science. 2000; 287(5455): 1049-1053.

＊：新薬承認情報提供時に置き換え

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	評価資料・参考資料の別
4.3-21	ICH M3(R2) 医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス（旧コード：M3（M））					
4.3-22	ICH M7(R1) 潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドライン					
4.3-23	ICH M12 薬物相互作用試験に関するガイドライン					
4.3-24	ICH S2(R1) 医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンス					
4.3-25	ICH S10 医薬品の光安全性評価ガイドライン					
4.3-26	Ishida K, Werner JA, Lafleur M, Wisler J, Wannberg S, Kalanzi J, et al.: Phosphatidylinositol 3-Kinase δ-Specific Inhibitor-Induced Changes in the Ovary and Testis in the Sprague Dawley Rat and Cynomolgus Monkey. Int J Toxicol. 2021; 40(4): 344-354.					
4.3-27	Jamee, M., Moniri, S., Zaki-Dizaji, M., Olbrich, P., Yazdani, R., Jadidi-Niaragh F., et al.: Clinical, immunological, and genetic features in patients with activated PI3Kdelta syndrome (APDS): a systematic review. Clinical Reviews in Allergy and Immunology. 2020. 10.1007/s12016-019-08738-9.					
4.3-28	Jou ST, Carpino N, Takahashi Y, Piekorz R, Chao JR, Carpino N, et al.: Essential, nonredundant role for the phosphoinositide 3-kinase p110delta in signaling by the B-cell receptor complex. Mol Cell Biol. 2002; 22(24): 8580-8591.					
4.3-29	Kandel ES, Hay N.: The regulation and activities of the multifunctional serine/threonine kinase Akt/PKB. Experimental Cell Res. 1999; 253(1): 210-229.					
4.3-30	Kitamura T, Tange T, Terasawa T, Chiba S, Kuwaki T, Miyagawa K, et al.: Establishment and characterization of a unique human cell line that proliferates dependently on GM-CSF, IL-3, or erythropoietin. J Cell Physiol. 1989; 140(2): 323-334.					
4.3-31	Lam J, Baello S, Iqbal M, Kelly LE, Shannon PT, Chitayat D, et al.: The ontogeny of P-glycoprotein in the developing human blood-brain barrier: implication for opioid toxicity in neonates. Pediatr Res. 2015; 78(4): 417-421.					
4.3-32	Leeder JS, Kearns GL.: Pharmacogenetics in pediatrics. Implications for practice. Pediatr Clin North Am. 1997; 44(1): 55-77.					
4.3-33	Leishman DK, Abernathy MM, WangEB.: Revisiting the hERG safety margin after 20 years of routine hERG screening. J Pharmacol Toxicol Methods. 2020; 105: 106900.					
4.3-34	Li Z, Jiang H, Xie W, Zhang Z, Smrcka AV, Wu D.: Roles of PLC-beta2 and -beta3 and PI3Kgamma in chemoattractant-mediated signal transduction. Science. 2000; 287(5455): 1046-1049.					
4.3-35	Löscher W, Potschka H.: Blood-brain barrier active efflux transporters: ATP-binding cassette gene family. NeuroRx. 2005; 2(1): 86-98.					
4.3-36	Lucas C, Kuehn HS, Zhao F, Niemela JE, Deenick EK, Palendira U, et al.: Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110δ result in T cell senescence and human immunodeficiency. Nature Immunol. 2014; 15(1): 88-97.					
4.3-37	Marone R, Cmiljanovic V, Giese B, Wymann MP.: Targeting phosphoinositide 3-kinase: moving towards therapy. Biochim Biophys Acta. 2008; 1784(1): 159-185.					
4.3-38	Michalovich, D. and Nejentsev, S.: Activated PI3 kinase delta syndrome: from genetics to therapy. Frontiers in Immunology. 2018; 9:369.					
4.3-39	Mlakar V, Huezo-Diaz Curtis P, Uppugunduri C, Krajinovic M, Ansari M.: Pharmacogenomics in pediatric oncology: review of gene-drug associations for clinical use. Int J Mol Sci. 2016; 17(9): 1502.					
4.3-40	Moon HB, Severinson E, Heusser C, Johansson SG, Möller G, Persson U.: Regulation of IgG1 and IgE synthesis by interleukin 4 in mouse B cells. Scand J Immunol. 1989; 30(3): 355-361.					
4.3-41	Nunnery SE, Mayer IA.: Management of toxicity to isoform α-specific PI3K inhibitors. Ann Oncol. 2019; 30 Suppl 10: x21-x26.					
4.3-42	Okkenhaug K, Bilancio A, Farjot G, Priddle H, Sancho S, Peskett E, et al.: Impaired B and T cell antigen receptor signaling in p110delta PI 3-kinase mutant mice. Science. 2002; 297(5583): 1031-1034.					
4.3-43	Ose A, Kusuhara H, Yamatsugu K, Kanai M, Shibasaki M, Fujita T, et al.: P-glycoprotein restricts the penetration of oseltamivir across the blood-brain barrier. Drug Metab Dispos. 2008; 36(2): 427-434.					
4.3-44	Paranjpe MG, Elbekaei RH, Shah SA, Hickman M, Wenk ML, Zahalka EA.: Historical control data of spontaneous tumors in transgenic CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (Tg.rasH2) mice. Int J Toxicol. 2013A; 32(1): 48-57.					
4.3-45	Paranjpe MG, Shah SA, Denton MD, Elbekai RH.: Incidence of spontaneous non-neoplastic lesions in transgenic CBYB6F1-Tg(HRAS)2Jic mice. Toxicol Pathol. 2013B; 41(8): 1137-1145.					
4.3-46	Paranjpe MG, Rudmann D, Sargeant A, Morse M, Yonpiam R, Bonnette K, et al.: Proposal to eliminate urethane-treated positive control dose groups in 26-week Tg.rasH2 carcinogenicity studies. Int J Toxicol. 2021; 40(3): 207-210.					

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	評価資料・参考資料の別
4.3-47	Patrucco E, Notte A, Barberis L, Selvetella G, Maffei A, Brancaccio M, et al.: PI3Kgamma modulates the cardiac response to chronic pressure overload by distinct kinase-dependent and -independent effects. Cell. 2004; 118(3): 375-387.					
4.3-48	Pirola L, Zvelebil MJ, Bulgarelli-Leva G, Van Obberghen E, Waterfield MD, Wymann MP, et al.: Activation loop sequences confer substrate specificity to phosphoinositide 3-kinase alpha (PI3Kalpha). Functions of lipid kinase-deficient PI3Kalpha in signaling. J Biol Chem. 2001; 276(24): 21544-21554.					
4.3-49	Rao VK, Webster S, Dalm V, Sediva A, van Hagen PM, Holland S, et al.: Effective "activated PI3Kdelta syndrome"-targeted therapy with the PI3Kdelta inhibitor leniolisib. Blood. 2017; 130(21): 2307-2316.					
4.3-50	Redfern WS, Carlsson L, Davis AS, Lynch WG, MacKenzie I, Palethorpe S, et al.: Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development. Cardiovasc Res. 2003; 58(1): 32-45.					
4.3-51	Salem F, Johnson TN, Abduljalil K, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A.: A re-evaluation and validation of ontogeny functions for cytochrome P450 1A2 and 3A4 based on in vivo data. Clin Pharmacokinet. 2014; 53(7): 625-636.					
4.3-52	Sasaki T, Irie-Sasaki J, Jones RG, Oliveira-dos-Santos AJ, Stanford WL, Bolon B, et al.: Function of PI3Kgamma in thymocyte development, T cell activation, and neutrophil migration. Science. 2000; 287(5455): 1040-1046.					
4.3-53	Singh A, Joshi V, Jindal AK, Mathew B, Rawat A.: An updated review on activated PI3 kinase delta syndrome (APDS). Genes Dis. 2020; 7(1): 67-74.					
4.3-54	Takaoka M, Sehata S, Maejima T, Imai T, Torii M, Satoh H, et al.: Interlaboratory comparison of short-term carcinogenicity studies using CB6F1-rasH2 transgenic mice. Toxicol Pathol. 2003; 31(2): 191-199.					
4.3-55	Takashima T, Tsujita Y, Yeh T, Mitsuiki N, Kanegane H, Kracker S, et al.: Clinical and immunological features of patients with gain-of-function PIK3CD mutations in Japan. 16th European society for immune-deficiencies. Prague, Czech Republic: ESID-0778. 2014.					
4.3-56	Thybaud V, Aardema M, Clements J, Dearfield K, Galloway S, Hayashi M, et al.: Strategy for genotoxicity testing: Hazard identification and risk assessment in relation to in vitro testing. Mutat Res. 2007; 627: 41-58.					
4.3-57	Ueki K, Fruman DA, Yballe CM, Fasshauer M, Klein J, Asano T, et al.: Positive and negative roles of p85 alpha and p85 beta regulatory subunits of phosphoinositide 3-kinase in insulin signaling. J Biol Chem. 2003; 278(48): 48453-48466.					
4.3-58	U.S. Food & Drug Administration. Carcinogenicity Special Protocol Assessment. Final execCAC Report ND 124045. 2021.					
4.3-59	U.S. Food & Drug Administration. Drug Approval Package - Zydelig (idelalisib). 2014.					
4.3-60	U.S. Food & Drug Administration. FDA Guidance for Industry Nonclinical safety evaluation of pediatric drug products. 2006.					
4.3-61	U.S. Food & Drug Administration. FDA Alerts Healthcare Professionals About Clinical Trials with Zydelig (idelalisib) in Combination with other Cancer Medicines. 2016.					
4.3-62	Vanhaesebroeck B, Guillermet-Guibert J, Graupera M, Bilanges B.: The emerging mechanisms of isoform-specific PI3K signalling. Nat Rev Mol Cell Biol. 2010; 11(5): 329-41.					
4.3-63	Werner J, Ishida K, Wisler J, Karbowski C, Kalanzi J, Bussiere J, et al.: Phosphatidylinositol 3-Kinase δ Inhibitor-Induced Immunomodulation and Secondary Opportunistic Infection in the Cynomolgus Monkey (Macaca fascicularis). Toxicol Pathol. 2020; 48(8): 949-964.					
4.3-64	Wu K, Farrelly JG.: Preclinical development of new drugs that enhance thyroid hormone metabolism and clearance: inadequacy of using rats as an animal model for predicting human risks in an IND and NDA. Am J Ther. 2006; 13(2): 141-144.					
4.3-65	Xu SF, Hu AL, Xie L, Liu JJ, Wu Q, Liu J.: Age-associated changes of cytochrome P450 and related phase-2 gene/proteins in livers of rats. PeerJ. 2019; 7: e7429.					
4.3-66	Yu J, Zhang Y, McIlroy J, Rordorf-Nikolic T, Orr GA, Backer JM.: Regulation of the p85/p110 phosphatidylinositol 3'-kinase: stabilization and inhibition of the p110alpha catalytic subunit by the p85 regulatory subunit. Mol Cell Biol. 1998; 18(3): 1379-1387.					

第5部　臨床試験報告書

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内・海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.2　臨床試験一覧表							
5.2		臨床試験一覧表					
5.3　試験報告書及び関連情報							
5.3.1　生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
該当資料なし							
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
5.3.1.2-1	LE1101	A bioequivalence study comparing 70 mg leniolisib capsules with leniolisib tablets in healthy volunteers	2021.8.23 - 2021.12.23	1施設（オランダ）	海外	評価	有
5.3.1.2-2	LE1102	A six-way relative bioavailability study comparing 10, 30, 40 and 50 mg leniolisib film- coated tablets and 30 mg leniolisib film-coated granules with 70 mg leniolisib film-coated tablet in healthy volunteers	2024.3.6 - 2024.5.26	1施設（ドイツ）	海外	評価	無
5.3.1.3　In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書							
該当資料なし							
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	[redacted]	Quantitative determination of CDZ173 in human plasma by LC-MS/MS	20[redacted].31（報告書作成日）	1施設（スイス）	海外	評価	無
5.3.1.4-2	1100679g	Quantitative determination of CDZ173 in human urine by LC-MS/MS	2021.11.25（報告書作成日）	1施設（スイス）	海外	評価	無
5.3.1.4-3 （4.2.2.1-13と同一）	[redacted]	Quantitative determination of CDZ173 in human plasma by LC-MS/MS	20[redacted].18（報告書作成日） 20[redacted].22（amendment作成日）	1施設（中国）	海外	参考	無
5.3.1.4-4 （4.2.2.1-15と同一）	[redacted]	Validation of a LC-MS/MS analytical method for CDZ173 assay in human plasma samples	20[redacted].5 - 20[redacted].9	1施設（フランス）	海外	参考	無
5.3.1.4-5	21-0315A	Partial validation of a LC-MS/MS analytical method to measure Leniolisib in human plasma	2021.10.27 - 2022.3.16	1施設（フランス）	海外	評価	無
5.3.1.4-6	09BAS0248	Validation of a HPLC-MS/MS assay method for the determination of ethynyl estradiol (EE) and levonorgestrel (LN) in human plasma	2011.2.28（報告書作成日）	1施設（中国）	海外	評価	無
5.3.1.4-7	1250114	Validation of an intracellular flow cytometry assay for the enumeration of phospho-AKT+ B cells	2014.11.13（報告書作成日）	1施設（スイス）	海外	評価	無
5.3.1.4-8	1600304	Method transfer, cross-validation and partial validation of p-AKT and p-S6 in B cells in stimulated/non-stimulated whole blood and Cross-validation of endogenous p-AKT and p-S6 in T and B cells in whole blood samples	2017.8.7（報告書作成日）	1施設（米国）	海外	評価	無

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内・海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-9	DOC-2946	Validation of a LC-MS/MS analytical chiral method to measure PH- MP06 and leniolisib in human plasma including sample analysis	2022.3.24（報告書作成日）	1施設（フランス）	海外	評価	無
5.3.1.4-10	23302	The validation of an LC-MS/MS bioanalytical method for the determination of caffeine, paraxanthine, midazolam and alpha-hydroxymidazolam in human K2-EDTA plasma samples	2024.2.13 - 2024.5.10	1施設（オランダ）	海外	評価	無
5.3.1.4-11	23306	The validation of an LC-MS/MS bioanalytical method for the determination of metoformin in human K2-EDTA plasma samples	2024.1.22 - 2024.4.19	1施設（オランダ）	海外	評価	無
5.3.1.4-12	23452	The validation of an LC-MS/MS bioanalytical method for the determination of furosemide and rosuvastatin in human K2-EDTA plasma samples	2024.2.15 - 2024.5.8	1施設（オランダ）	海外	評価	無
5.3.1.4-13	23-0395	Partial validation of an LC-MS/MS analytical method to quantify Leniolisib in human plasma	2023.9.19 - 2024.7.4	1施設（フランス）	海外	評価	無
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書							
5.3 2.1-1 （4.2.2.2-4と同一）	[redacted]	In vitro blood distribution and plasma protein binding of [14C]CDZ173 including stability in blood and plasma of mouse, rat, dog, cynomolgus and human	20[redacted].14（報告書作成日）	1施設（スイス）	海外	参考	無
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
5.3 2.2-1 （4.2.2.7-1と同一）	[redacted]	Iden ification of cytochrome P450 enzymes involved in the primary oxidative metabolism of CDZ173 in HLM	20[redacted].1 - 20[redacted].14	1施設（スイス）	海外	参考	無
5.3 2.2-2 （4.2.2.6-8と同一）	[redacted]	In vitro assessment of cytochrome P450 enzyme inhibition by CDZ173	20[redacted].10（報告書作成日） 20[redacted].8（amendment作成日）	1施設（スイス）	海外	参考	無
5.3 2.2-3 （4.2.2.6-15と同一）	[redacted]	Influence of CDZ173 on in vitro glucuronidation and sulfation of the substrate ethinylestradiol in human liver microsomes and human liver cytosol	20[redacted].14 - 20[redacted].24	1施設（スイス）	海外	参考	無
5.3 2.2-4 （4.2.2.6-10と同一）	[redacted]	Evaluation of CDZ173 as inducer of drug metabolizing enzymes in human hepatocytes	20[redacted].14 - 20[redacted].30	1施設（スイス）	海外	参考	無
5.3 2.2-5 （4.2.2.6-6と同一）	[redacted]	Assessment of intestinal uptake mechanisms of CDZ173 using the gastrointestinal Caco-2 cell line	20[redacted].10 - 20[redacted].9	1施設（スイス）	海外	参考	無
5.3 2.2-6 （4.2.2.6-9と同一）	[redacted]	Efflux transporter (P-gp, BCRP) phenotyping for CDZ173	20[redacted].26	1施設（スイス）	海外	参考	無
5.3 2.2-7 （4.2.2.6-11と同一）	[redacted]	Assessment of CDZ173 hepatobiliary disposition in vitro using sandwich-cultured human hepatocytes	20[redacted].10 - 20[redacted].21	1施設（スイス）	海外	参考	無
5.3 2.2-8 （4.2.2.6-14と同一）	[redacted]	In vitro assessment of CDZ173 hepatic basolateral efflux using sandwich-cultured human hepatocytes	20[redacted].16 - 20[redacted].26	1施設（スイス）	海外	参考	無
5.3 2.2-9 （4.2.2.6-5と同一）	[redacted]	Uptake of CDZ173 into suspensions of cryopreserved human hepatocytes	20[redacted].29 - 20[redacted].8	1施設（スイス）	海外	参考	無

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内・海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3 2.2-10 （4.2.2.6-2と同一）	[redacted]	Assessment of uptake transporter (OATP1B1, OATP1B3) inhibition by CDZ173	20[redacted].30 - 20[redacted].21	1施設（スイス）	海外	参考	無
5.3 2.2-11 （4.2.2.6-4と同一）	[redacted]	Assessment of uptake transporter (OCT1, OCT2) inhibi ion by CDZ173	20[redacted].16	1施設（スイス）	海外	参考	無
5.3 2.2-12 （4.2.2.6-3と同一）	[redacted]	Assessment of uptake transporter (OAT1, OAT3) inhibition by CDZ173	20[redacted].9 20[redacted].30 (amendment)	1施設（スイス）	海外	参考	無
5.3 2.2-13 （4.2.2.6-13と同一）	[redacted]	Assessment of SLC transporter (MATE1, MATE2K) inhibition by CDZ173	20[redacted].2 - 20[redacted].14	1施設（スイス）	海外	参考	無
5.3 2.2-14 （4.2.2.6-1と同一）	[redacted]	Assessment of efflux transporter (P-gp, BCRP) inhibition by CDZ173	20[redacted].30 - 20[redacted].21	1施設（スイス）	海外	参考	無
5.3 2.2-15 （4.2.2.4-1と同一）	[redacted]	In vitro metabolism of [14C]CDZ173 in mouse, rat, dog, monkey and human hepatocytes and in human liver microsomes	20[redacted].14 - 20[redacted].2	1施設（スイス）	海外	評価	無
5.3 2.2-16 （4.2.2.4-2と同一）	[redacted]	In vitro metabolism of [14C]CDZ173: Assessment of reactive intermediate formation	20[redacted].25 - 20[redacted].7	1施設（スイス）	海外	参考	無
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
5.3 2.3-1 （4.2.2.2-5と同一）	[redacted]	Assessment of he intestinal transport of CDZ173 using gastrointestinal Caco-2 cell line	20[redacted].19 - 20[redacted].25	1施設（スイス）	海外	参考	無
5.3 2.3-2 （4.2.2.6-12と同一）	[redacted]	Assessment of efflux transporter (BSEP) inhibition by CDZ173	20[redacted].16 - 20[redacted].20	1施設（スイス）	海外	参考	無
5.3 2.3-3 （4.2.2.6-7と同一）	[redacted]	Evaluation of CDZ173 to activate human PXR and human AhR in CYP3A4 and CYP1A2 reporter gene assays	20[redacted].13	1施設（スイス）	海外	参考	無
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3 3.1-1	CCDZ173X2101	Randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending single and multiple dose study to explore the safety, tolerability, pharmacokinetics including food effect, and pharmacodynamics of orally administered CDZ173 in healthy subjects	2012.9.4 - 2016.4.5	1施設（米国）	海外	評価	有
5.3 3.1-2	LE2101	An open-label study to characterize the absorption, distribution, metabolism and elimination of a single oral dose of 14C-leniolisib in healthy male subjects	2021.10.15 - 2021.11.26	1施設（オランダ）	海外	評価	無
5.3 3.1-3	1300550	Iden ification and, where possible, semi-quantification of metabolites of CDZ173 in human plasma (from study CCDZ173X2101) following oral doses of 110 mg to healthy subjects	2013.9.5 - 2013.11.27	1施設（スイス）	海外	参考	無
5.3 3.1-4	1500425	Iden ification and quantification of CDZ173 and metabolites by LC-MS and fluorine NMR in human plasma, urine and feces samples from clinical study CCDZ173X2101	不明	1施設（スイス）	海外	参考	無
5.3 3.1-5	1500299	Quantification and identification of metabolites of CDZ173 in human plasma from clinical study CCDZ173X2101 by LC, 19F NMR and LC-MS	2015.9.21 - 2016.6.24	1施設（スイス）	海外	参考	無

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内・海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3 3.4-1	CCDZ173X2102	A single-center, open-label, single-sequence, crossover study to investigate the effect of itraconazole and quinidine on the pharmacokinetics of oral CDZ173 in healthy subjects	2015.7.20 - 2015.9.17	1施設（米国）	海外	評価	有
5.3 3.4-2	CCDZ173X2104	An open-label, two-period, fixed-sequence study to evaluate the effects of mul iple oral doses of CDZ173 on the pharmacokinetics of a monophasic oral contraceptive in healthy female subjects	2016.3.1 - 2016.5.5	1施設（米国）	海外	評価	有
5.3 3.4-3	LE5101	An open-label cocktail drug-drug interaction (DDI) clinical study to assess the effect of multiple oral dosing with leniolisib on the pharmacokinetics (PK) of caffeine, midazolam, rosuvastatin, furosemide, and metformin in healthy subjects	2024.1.29 - 2024.4.2	1施設（ドイツ）	海外	評価	有
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3 3.5-1	PoPKQTc	CDZ173 Exposure-QTc analysis in healthy volunteers	2016.12.13（報告書作成日）	−	海外	参考	無
5.3 3.5-2	1600092	Predictions of CDZ173 pharmacokinetics and drug-drug interactions with typical CYP perpetrators using Simcyp V15	2016.2.2 - 2017.4.4	−	海外	評価	有
5.3 3.5-3	1500108	Simcyp predic ion of the drug interaction effect of CDZ173 on the pharmacokinetics of midazolam	2015.7.1 - 2015.7.14	−	海外	参考	無
5.3.3.5-4	PMx001	Concentration-QTc analysis of Leniolisib in healthy subjects	2022.5.4（報告書作成日）	−	海外	評価	有
5.3.3.5-5	PHMG/1/B	Development of a PBPK model for Leniolisib with the Simcyp population-based simulator and simulation of the systemic exposure and dose of Leniolisib in paediatric subjects using in vitro and in vivo data	2021.12.10（報告書作成日）	−	海外	評価	有
5.3.3.5-6	CCDZ-LENI-POPPK-02	Population PK modeling of leniolisib in activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome patients	2025.3.26（報告書作成日）	−	海外	評価	有
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
該当資料なし							
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
該当資料なし							

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内・海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3 5.1-1	CCDZ173X2201 part 1	An open-label, non-randomized, within-patient dose-finding study to assess the safety and efficacy of CDZ173 in patients wi h APDS/PASLI (Activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome/ p110δ-activating mutation causing senescent T cells, lymphadenopathy and immunodeficiency)	2015.8.24 - 2016.10.17	3施設（米国、チェコ、オランダ）	海外	評価	有
5.3 5.1-2	CCDZ173X2201 part 2	An open-label, non-randomized, within-patient dose-finding study followed by a randomized, subject, investigator and sponsor-blinded placebo controlled study to assess the efficacy and safety of CDZ173 (Leniolisib) in patients with APDS/PASLI (Activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome/ p110d-activating mutation causing senescent T cells, lymphadenopathy and immunodeficiency)	2017.12.5 - 2021.8.16	10施設（米国、チェコ、オランダ、英国、アイルランド、イタリア、ロシア、ベラルーシ、ドイツ）	海外	評価	有
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3 5.2-1	CCDZ173X2201E1	An open-label, non-randomized extension study to evaluate the long-term safety, tolerability, efficacy, and pharmacokinetics of leniolisib in patients with APDS/PASLI (activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome/p110δ-activating mutation causing senescent T cells, lymphadenopathy and immunodeficiency)	2016.9.8 - 2023 3.13 (interim analysis data extract)	8施設（米国、ベラルーシ、チェコ、ドイツ、イタリア、オランダ、ロシア）	海外	評価	有
5.3 5.2-2	LE4301	An Open-Label, Non-Randomized Study to Assess the Safety and Efficacy of Leniolisib in Japanese Patients With Activated Phosphoinosi ide 3-Kinase Delta Syndrome (APDS) Followed By An Open-Label Long-Term Extension	2023.8.3 - 2024.4.2 (data cut off)	2施設（日本）	国内	評価	有
5.3 5.2-3	LE3301	An Open-Label, Single Arm Study of the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Leniolisib in Pediatric Patients (Aged 4 to 11 Years) With APDS (Activated Phosphoinositide 3-Kinase Delta Syndrome) Followed by an Open-Label Long-Term Extension	2023.2.6 - 2024.6.12 (data cut off)	7施設（日本、フランス、米国）	グローバル	評価	有
5.3 5.2-4	LE4301	An Open-Label, Non-Randomized Study to Assess the Safety and Efficacy of Leniolisib in Japanese Patients With Activated Phosphoinositide 3-Kinase Delta Syndrome (APDS) Followed By An Open-Label Long-Term Extension	2023.8.3 - 2025.1.9 (data cut off)	2施設（日本）	国内	評価	有
5.3 5.2-5	LE3301	An Open-Label, Single Arm Study of the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Leniolisib in Pediatric Patients (Aged 4 to 11 Years) With APDS (Activated Phosphoinositide 3-Kinase Delta Syndrome) Followed by an Open-Label Long-Term Extension	2023.2.6 - 2025 3.14 (data cut off)	7施設（日本、フランス、米国）	グローバル	評価	有
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3 5.3-1	ISE	Integrated summary of efficacy	不明	－	海外	参考資料	無
5.3 5.3-2	ISS	Integrated summary of safety	不明	－	海外	参考資料	無
5.3 5.3-3	WPAI	Evidence dossiers: WPAI	2022.7.12（報告書作成日）	－	海外	参考資料	無
5.3 5.3-4	SF-36	Evidence dossiers: SF-36	2022.5.27（報告書作成日）	－	海外	参考資料	無
5.3.5.3-5	PGA	Evidence dossiers: PGA	2022.5.27（報告書作成日）	－	海外	参考資料	無

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内・海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3 5.3-6	PtGA	Evidence dossiers: PtGA	2022.5.27（報告書作成日）	−	海外	参考資料	無
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書							
5.3 5.4-1	CCDZ173X2203	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and preliminary efficacy of CDZ173 in patients with primary Sjögren's syndrome	2016.6.1 - 2017.5.17	2施設（ドイツ、ハンガリー）	海外	参考資料	無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6-1	psur-pber-1	Periodic safety update report / periodic benefit-risk evaluation report	2023.3.24 - 2023.9.24	−	海外	参考資料	無
5.3.6-2	psur-pber-2	Periodic safety update report / periodic benefit-risk evaluation report	2023 9.25 - 2024.3.23	−	海外	参考資料	無
5.3.6-3	psur-pber-3	Periodic safety update report / periodic benefit-risk evaluation report	2024 3.24 - 2024.9.23	−	海外	参考資料	無
5.3.6-4	psur-pber-4	Periodic safety update report / periodic benefit-risk evaluation report	2024 9.24 - 2025.3.23	−	海外	参考資料	無
5.3.7 患者データー覧表及び症例記録							
該当資料なし							
5.4 参考文献							
5.4-1	Angulo I, Vadas O, Garçon F, et al. Phosphoinositide 3-kinase δ gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. Science. Nov 15 2013;342(6160) 866-71.						
5.4-2	Asano, T, Okada, S; Tsumura, M et al. Enhanced AKT Phosphorylation of Circulating B Cells in Patients With Activated PI3Kδ Syndrome. Front Immunol. 2018;9:568.						
5.4-3	Avery DA, Kane A, Ngyyen T, Lau A, Nguyen A, Lenthall H, et al: Germline-activa ion mutations in PIK3CD compromise B cell development and function. J Exp Med. 2018; 8: 2073-2095.						
5.4-4	Banerjee A, Kulkarni S, Mukherjee A. Herpes Simplex Virus: The hostile guest that takes over your home. Front Microbiol. 2020; 11: 733.						
5.4-5	Bloomfield M, Klocperk A, Zachova R, Milota T, Kanderova V, Sediva A. Natural course of activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome in childhood and adolescence. Front Pediatr. 2021; 9: 697706.						
5.4-6	Boyle JM and Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. J Clin Immunol. 2007;27(5);497-502.						
5.4-7	Brown JR, Byrd JC, Coutre SE, Benson DM, Flinn IW, Wagner-Johnston ND, et al. Idelalisib, an inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase p110d, for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2014; 123: 3390-3397.						
5.4-8	Busch K, Memmott HL, McLaughlin HM, et al. Genetic etiologies and outcomes in malignancy and mortality in activated phosphoinosi ide 3-kinase delta syndrome: a systematic review. Adv Ther. 2025;42(2):752-771.						
5.4-9	Cannons JL, Preite S, Kapnick SM, Uzel G, Schwartzberg PL. Genetic defects in phosphoinositide 3-Kinase δ influence cD8+ T cell survival, differentiation, and function. Front Immunol. 2018; 9: 1758.						
5.4-10	Cannons JL, Villarino AV, Kapnick SM, McGuire PJ, Uzel G, Schwartzberg PL. PI3Kδ coordinates transcriptional, chromatin, and metabolic changes to promote effector CD8+ T cells at he expense of central memory. Cell Reports. 2021; 37: 10984.						
5.4-11	Carpier JM, Lucas C. Epstein–Barr virus susceptibility in activated Pi3Kδ syndrome (APDS) immunodeficiency. Front Immunol. 2018; 8: 2005.						
5.4-12	Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for Non-Hodgkin's lymphomas. J Clin Oncol. 1999; 17: 1244-1253.						
5.4-13	Cheson BD, Pfistner B, Juveid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007 Feb10;25(5):579-86.						

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内・海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.4-14	Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessments of hodkin and non-hodgkin lymphoma. The Lugano classification. J Clin Oncol. 2014 Sept20;32(27):3059-67.						
5.4-15	Cianciuli A, Porro C, Calvellow R, et al. Microglia mediated neuroinflammation: focus on PI3K modulation. Biomolecules 2020 Jan; 10(1) 137.						
5.4-16	Cohen JI. Herpesviruses in the activated phosphatidylinositol-3-kinase-δ syndrome. Front Immunol. 2018; 9: 237.						
5.4-17	Condliffe AM, Chandra A. Respiratory manifestations of the activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome. Front Immunol. 2018; 9: 338.						
5.4-18	Coulter TI, Charidra A, Bacon CM, et al. Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome: a large patient cohort study. J Allergy Clin Immunol. 2017 Feb;139(2):597-606.						
5.4-19	Coulter TI and Cant AJ. The treatment of activated PI3Kdelta syndrome. Front Immunol. 2018;9:2043.						
5.4-20	Coutre SE, Barrientos JC, Brown JR. Management of adverse events associated with idelalisib treatment: expert panel opinion. J Leuk Lymphoma. 2015;56(10);2770-86.						
5.4-21	Deau MC, Heurtier L, Frange P, Suarez F, Bole-Feysot C, Nitschke P, et al. A human immunodeficiency caused by mutations in the PIK3R1 gene. J Clin Invest. 2014; 124: 3923-3928.						
5.4-22	Delphi study report (Pharming). Treatment Outcomes in Activated Phosphoinositide 3-Kinase Delta Syndrome (APDS): Results from a Clinicain Delphi Panel Study. Final results December 2023.						
5.4-23	Del Pino-Molina L, Torres Canizales JM, Rodriguez-Pena R, et al. Evaluation of B-cell intracellular signaling by monitoring the PI3K-Akt axis in pa ients with common variable immunodeficiency and activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome. Cytometry B Clin Cytom. 2021 Jul;100(4):460-6.						
5.4-24	Diaz N, Juarez M, Cancrini C, et al. Seletalisib for activated PI3Kδ syndromes: open-label phase 1b and extension studies. J Immunol. 2020;205(1)2979-87.						
5.4-25	Dimitrova D, Nademi Z, Maccari ME, et al. International retrospective study of allogeneic hematopoietic cell transplantation for activated PI3K-delta syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2022 Jan;149(1);410-21e7.						
5.4-26	Dulau Florea AE, Braylan RC, Schafernak KT, et al. Abnormal B-cell matura ion in the bone marrow of patients with germline mutations in PIK3CD. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(3):1032-35.						
5.4-27	Durandy A, Kracker S. Increased activation of PI3 kinase-δ predisposes to B-cell lymphoma. Blood. 2020 Feb 27;135(9):638-643.						
5.4-28	Eades-Perner AM, Gathmann B, Knerr V, et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies; results 2004-06. Clin Exp Immunol. 2007;147(2);306-12.						
5.4-29	Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz L, Sargent D, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228-47.						
5.4-30	Elkaim E, Neven B, Bruneau J, Mitsui-Sekinaka K, Stanislas A, Heurtier L, et al. Clinical and immunologic phenotype associated with activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome 2: A cohort study. J Allergy Clin Immunol. 2016; 138: 210-8.						
5.4-31	FDA 2020. In vitro Drug Interaction Studies — Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions. Guidance for Industry.						
5.4-32	FDA April 2022. PI3K Inhibitors in Hematologic Malignancies. Oncologic Drugs Advisory Committee Meeting. Briefing Document.						
5.4-33	Fruman DA, Chiu H, Hopkins BD, et al. The PI3K pathway in human disease. Cell. 2017 Aug 10;170(4)605-35						
5.4-34	Garnett C, Bonate PL, Dang Q, Ferber G, Huang D, Liu J, et al. Scientific white paper on concentration-QTc modelinig. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2018; 45: 383-397.						
5.4-35	Gopal A, Kahl B, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3Kδ Inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. N Engl J Med. 2014; 370: 1008-1018.						
5.4-36	Hanson J, Bonnen PE. Systematic review of mortality and survival rates for APDS. Clin Exp Med. 2024;24(1):17.						
5.4-37	Helmer E, Watling M, Jones E. First-in-human studies of seletalisib, an orally bioavailable small-molecule PI3Kδ inhibitor for the treatment of immune and inflammatory diseases. Eur J Clin Pharmacol. 2017;73(5)581-91.						
5.4-38	Hoegenauer K, Soldermannn N, Zécri F, Strang RS, Graveleau N, Wolf RM, et al. Discovery of CDZ173 (leniolisib), representing a structurally novel class of PI3K delta-selec ive inhibitors. ACS Med Chem Letters. 2017; 8: 975-980.						
5.4-39	International Council for Harmonisation Guideline: M12 Drug Interaction Studies. 2024.						

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内・海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.4-40	Jamee M, Moniri S, Zaki-Dizaji M, Olbrich P, Yazdani R, Jadidi-Niaragh F, et al. Clinical, immunological, and genetic features in patients with activated PI3Kδ syndrome (APDS): a systematic review. Clin Rev Allergy Immunol. 2020; 59: 323-333.						
5.4-41	Jellusova J, Miletic AV, Cato MH, et al. Context-specific BAFF-R signaling by the NF-κB and PI3K pathways. Cell Rep. 2013 Nov 27;5(4):1022-35.						
5.4-42	Kandel ES and Hay N. The regulation and activities of the multifunctional serine/threonine kinase Akt/PKB. Exp Cell Res. 1999;253(1):210-29.						
5.4-43	Kapel N, Ouni H, Benahmed NA, Barbot-Trystram L. Fecal calprotectin for the diagnosis and management of inflammatory bowel diseases. Clin Transl Gastroenterol 2023;14(9):e00617.						
5.4-44	Lau A, Avery DT, Jackson K, Lenthall H, Volpi S, Brigden H, et al. Ac ivated PI3Kδ breaches multiple B cell tolerance checkpoints and causes autoantibody production. J Exp Med. 2020; 217: e20191336.						
5.4-45	Leishman D, Abernathy M, Wang E. Revisiting the hERG safety margin after 20 years of routine hERG screening. J Pharmacol Toxicol Methods. 2020;105:106900.						
5.4-46	Lin JR, Chen JM, Zuo JH, et al. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. Inflamm Bowel Dis 2014;20(8):1407–15.						
5.4-47	Lucas CL, Kuehn HS, Zhao F, et al. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110δ result in T cell senescence and human immunodeficiency. Nat Immunol. Jan 2014;15(1):88-97.						
5.4-48	Lucas CL, Zhang Y, Venida A, et al. Heterozygous splice mutation in PIK3R1 causes human immunodeficiency with lymphoproliferation due to dominant activation of PI3K. J Exp Med. Dec 15 2014;211(13):2537-47.						
5.4-49	Lucas CL, Chandra A, Nejentsev S, et al. PI3Kδ and primary immunodeficiencies. Nat Rev Immunol. 2016:16 (11)						
5.4-50	Maccari ME, Abolhassani H, Aghamohammadi A, Aiuti A, Aleinikova O, Bangs C, et al. Disease evolution and response to rapamycin in Activated Phosphoinositide 3-Kinase δ syndrome: the European society for immunodeficiencies-Activated Phosphoinositide 3-Kinase δ syndrome registry. Front Immunol. 2018; 9: fimmu.2018.00543.						
5.4-51	Maccari ME, Wolkewitzz M, Schwab C, Lorenzini T, Leiding J, et al. Activated Phosphoinositide 3-Kinase δ Syndrome: Update from the ESID Registry and comparison with o her autoimmunelymphoproliferative inborn errors of immunity. J Allergy Clin Immunol. 2023;152:984-96.						
5.4-52	Maruish M, Kosinski M, Bjomer J, et al. User's manual for the SF36v2 health survey (3rd ed.). Quality Metric Incorporated. 2011, Lincoln, RI.						
5.4-53	Mettman D, Thiffault I, Dinakar C, Saunders C. Immunodeficiency-associated lymphoid hyperplasia as a cause of intussusception in a case of activated pI3K-δ syndrome. Front Pediatr. 2017; 5: fped.2017.00071.						
5.4-54	Michalovich D and Nejentsev S. Activated PI3 kinase delta syndrome: from genetics to therapy. Front Immunol. 2018;(9):369.						
5.4-55	Morbach H, Eichhorn EM, Liese JG, Girschick HJ. Reference values for B cell subpopulations from infancy to adulthood. Clin Exp Immunol. 2010 Nov;162(2):271-9.						
5.4-56	Moriya K, Mitsui-Sekinaka K, Sekinaka Y, et al. Clinical practice guideline for activated phosphatidyl inositol 3-kinase-delta syndrome in Japan. Immunol Med. 2023;46(4):153-157.						
5.4-57	Nunes-Santos CJ, Uzel G, Rosenzweig SD. PI3K pathway defects leading to immunodeficiency and immune dysregulation. J Allergy Clin Immunol. 2019; 143: 1676.						
5.4-58	Ogonek J, Juric MK, Ghimire S, et al. Immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplanta ion. Front Immunol. 2016;(7):507.						
5.4-59	Oh J, Garabedian E, Fuleihan R, Cunningham-Rundles C. Clinical manifestations and outcomes of Activated Phosphoinositide 3-Kinase δ Syndrome from the USIDNET cohort. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021; 9: 4095.						
5.4-60	Okano T, Imai K, Tsujita Y, Mitusiki N, Yoshida K, Kamae C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for progressive combined immunodeficiency and lymphoproliferation in patients with activated phosphatidylinositol-3-OH kinase d syndrome type 1. J Allergy Clin Immunol. 2019; 143: 266.						
5.4-61	Okkenhaug K, Vanhaesebroeck B. PI3K in lymphocyte development, differentiation and activation. Nature Review. 2003; 3: 317.						
5.4-62	Okkenhaug K. Signaling by the phosphoinositide 3-kinase family in immune cells. Annu Rev Immunol. 2013 (31):675-704.						
5.4-63	Okkenhaug K, Turner M, Gold MR. PI3K signaling in B cell and T cell biology. Front Immunol. 2014; 5: fimmu.2014.00557.						
5.4-64	Park JO, Lee SI, Song Y, Kim K, Kim WS, Jung CW, et al. Measuring response in solid tumors: Comparison of RECIST and WHO response criteria. Jpn J Clin Oncol. 2003; 33: 533-537.						
5.4-65	Pearson D, Garnier M, Luneau A, James AD, Walles M. 19F-NMR-based determination of the absorption, metabolism and excretion of the oral phospha idylinositol-3-kinase (PI3K) delta inhibitor leniolisib (CDZ173) in healthy volunteers. Xenobiotica. 2019; 49: 953-960.						

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内・海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.4-66	Petrovski S, Parrot R, Roberts J, et al. Dominant splice site muta ions in PIK3RI case hyper IgM syndrome, lymphadenopathy and short statue. J. Clin Immunol. 2016:36(5):462-71.						
5.4-67	Phillips TJ, Michot JM, Ribrag V. Can next-generation PI3K inhibitors unlock the full potential of he class in patients with B-cell lymphoma? Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021;21(1):8-20.						
5.4-68	Preite S, Cannons J, Radtke A, et al. Hyperactivated PI3Kδ promotes self and commensal reactivity at the expense of optimal humoral immunity. Nat Immunol. 2018:19(9):986-1000.						
5.4-69	Preite S, Huang B, Cannons JL, et al. PI3K Orchestrates T Follicular Helper Cell Differentiation in a Context Dependent Manner: Implications for Autoimmunity. Front Immunol. 2019;9:3079.						
5.4-70	Preite S, Gomez-Rodriguez J, Cannons JL, et al. T and B-cell signaling in activated PI3K delta syndrome: From immunodeficiency to autoimmunity. Immunol Rev. 2019;291(1):154-173.						
5.4-71	Rao VK, Webster S, Dalm VAS, Šedivá A, van Hagen PM, Holland S, et al. Effective “activated PI3Kd syndrome”–targeted therapy with he PI3Kd inhibitor leniolisib. Blood. 2017; 23: 2307.						
5.4-72	Rao VK, Webster S, Dalm VASH, et al. Safety and efficacy of long term suppression of PI3 kinase pathway by small molecule PI3Kδ inhibitor in APDS(activated PI3Kδ syndrome). Presented at American Society of Hematology, December 2018 San Diego, California.						
5.4-73	Rao VK, Kulm E, Šedivá A, Plebani A, Schuetz C, et al. Interim Analysis: Open-Label Extension Study of Leniolisib for Patients with APDS, Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2023. doi: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.09.032.						
5.4-74	Redfern W, Carlsson L, Davis A, Lynch W, MacKenzie I, et al. Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolonga ion and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development. Cardiovasc Res. 2003;58(1):32-45.						
5.4-75	Routes J, Costa-Carvalho BT, Grimbacher B, et al. Heal h-related quality of life and health resource utilization in patients with primary immunodeficiency disease prior to and following 12 months of immunoglobulin g treatment. J Clin Immunol. 2016(36):450-61.						
5.4-76	Segundo GRS, Takano LA, Moraes LSL, Nadaf MISV, Fernandes SJ, Ochs HD et al. Paternal gonadal mosaicism as cause of a puzzling inheritance pattern of activated PI3-kinase delta syndrome. Letters / Ann Allergy As hma Immunol, 2017; 119: 564.						
5.4-77	Semeraro M, Chentout L, Moshous D, et al. Sustained clinical improvement in three patients affected by activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome (APDS) treated by the selective PI3K-delta inhibitor leniolisib. Presented at the International Primary Immunodeficiencies Congress, 5th Edition, April 2022, Portugal.						
5.4-78	Serra I, Manusama OR, Kaiser FMP, et al. Activated PI3Kδ syndrome, an immunodeficiency disorder, leads to sensorimotor deficits recapitulated in a murine model. Brain Behav Immun Health. 2021;18:100377.						
5.4-79	Singh A, Joshi V, Jindal AK, Ma hew B, Rawat A. An updated review on activated PI3 kinase delta syndrome (APDS). Genes Dis. 2019; 7: 67-74.						
5.4-80	Spijkers S, Littooij AS, Nievelstein RA. Measurements of cervical lymph nodes in children on computed tomography. Pediatric Radiology. 2020; 50: 534-542.						
5.4-81	Tangye SG, Bier J, Lau A, et al. Immune dysregulation and disease pathogenesis due to activating mutations in PIK3CD-the goldilocks' effect. J Clin Immunol. Feb 2019;39(2):148-158.						
5.4-82	Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: international working group-myeloproliferative neoplasms research and treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. Blood. 2013 Aug;122(8):1398-158.						
5.4-83	Thauland TJ, Pellerin L, Ohgami RS, et al. Case Study: Mechanism for Increased Follicular Helper T Cell Development in Activated PI3K Delta Syndrome. Front Immunol. 2019;10:753.						
5.4-84	Therasse P, Arbuck S, Eisenhauer E, Wanders J, Kaplan R, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst. 2000;92(3):205-16.						
5.4-85	Townsend A, Adam P, Cox, SM, et al. Everyday ethics and help-seeking in early rheumatoid arthritis. Chronic Illn. 2010 Sep;6(3):171-82.						
5.4-86	US Food and Drug Administration. Guidance for industry: Assessment of abuse potential of drugs. 2017.						
5.4-87	van der Maas NG, Berghuis D, van der Burg M, et al. B cell reconstitution and influencing factors after hematopoietic stem cell transplantation in children. Front Immunol. 2019.Vol 10: Article 772:						
5.4-88	van Gent R. van Tilburg CM. Nibbelke EE, Otto AS, Gaiser JF, Janssens-Korpela PL et al. Refined characterization and reference values of the pediatric T- and B-cell compartments. Clin Immunol. 2009; 133: 95-107.						
5.4-89	Wang W, Min Q, Lai N, et al. Cellular mechanisms underlying B cell abnormalities in patients with gain-of-function mutations in the PIK3CD gene. Front Immunol. 2022 Jun 21;13:890073.						
5.4-90	Whalen J, Chandra A, Kracker S, Ehl S, Seidel M, et al. Comparative efficacy of leniolisib (CDZ173) versus standard of care on rates of respiratory tract infection and serum immunoglobulin M (IgM) levels among individuals with activated phosphatidylinositol 3-kinase delta (PI3Kδ) syndrome (APDS): An externally-controlled study. 2024. Submitted manuscript.						
5.4-91	Wray-Dutra MN, Qureshah FA, Metzler G, Oukka M, James RG, Rawlings D. Activated PIK3CD drives innate B cell expansion yet limits B cell–intrinsic immune responses. J Exp Med; 2018; 215: 2485-2496.						

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内・海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.4-92	Xu W, Larbi A. Markers of T cell senescence in humans. Int J Mol Sci. 2017 Aug 10;18(8):1742.						
5.4-93	Yang H, Medeiros PF, Raha K, et al. Discovery of a potent class of PI3Ka inhibitors with unique binding mode via encoded library technology. ACS Med Chem Lett. 2015;6(5):531-36.						
5.4-94	Klomp F, Wenzel C, Dronzdzik M, et al. Drug-drug interactions involving intestinal and hepatic CYP1A enzymes. Pharmaceutics. 2020;12:1201.						