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 2 部 CTD の概要

2.5 臨床に関する概括評価

株式会社オーファンパシフィック

目次

頁
略語一覧 6
2.5.1 製品開発の根拠 9
2.5.1.1 Leniolisib 9
2.5.1.2 活性化 PI3Kδ 症候群の自然歴及び疫学 9
2.5.1.2.1 日本人の試験の国際コホートとの比較 14
2.5.1.3 臨床開発プログラム 15
2.5.1.4 規制当局対応 18
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 20
2.5.2.1 臨床開発で使用した製剤 20
2.5.2.2 食事が薬物動態に及ぼす影響 20
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 22
2.5.3.1 ヒトでの ADME プロファイル 22
2.5.3.1.1 吸収 22
2.5.3.1.2 分布 22
2.5.3.1.3 代謝 22
2.5.3.1.4 排泄 23
2.5.3.2 単回及び反復投与薬物動態 24
2.5.3.3 母集団薬物動態解析 24
2.5.3.4 PK に対する内因性要因 25
2.5.3.4.1 年齢、体重、性別及び人種 25
2.5.3.4.2 肝機能及び腎機能障害 25
2.5.3.4.3 遺伝子診断 25
2.5.3.5 PK に対する外因性要因 26
2.5.3.5.1 食事の影響 26
2.5.3.5.2 薬物間相互作用 26
2.5.3.5.2.1 被相互作用薬としての薬物間相互作用 26
2.5.3.5.2.2 相互作用薬としての薬物間相互作用 26
2.5.3.6 薬力学及び曝露-反応解析 27
2.5.3.6.1 リン酸化 Akt 陽性 B 細胞 27
2.5.3.6.2 リンパ球増殖及び免疫表現型正常化に対する作用 28
2.5.3.6.3 濃度-QTcF 関係 28
2.5.4 有効性の概括評価 30
2.5.4.1 治験デザイン及び対象集団 30
2.5.4.2 有効性評価項目の設定根拠 30
2.5.4.3 データの完全性及び盲検性 31
2.5.4.4 欠測データの取扱い 32
2.5.4.5 結果の概要 32
2.5.4.5.1 リンパ球増殖の抑制 32
2.5.4.5.2 免疫表現型の正常化 36

2.5.4.5.3 臨床転帰の評価 38
2.5.4.5.4 全身性炎症マーカー 41
2.5.4.5.5 効果の発現及び持続 42
2.5.4.5.5.1 感染率 43
2.5.4.5.6 探索的評価項目 45
2.5.4.5.6.1 リンパ節腫脹 45
2.5.4.5.6.2 イムノフェノタイピング 45
2.5.4.5.6.3 免疫学的指標 46
2.5.4.5.6.4 IRT 及び抗生物質の使用 47
2.5.4.5.6.5 投与の中断 48
2.5.4.5.7 追加の事後解析 48
2.5.4.5.7.1 リンパ節腫脹 48
2.5.4.5.7.2 リンパ球増殖 50
2.5.4.5.7.3 免疫表現型解析 51
2.5.4.5.7.4 免疫表現型と臨床転帰指標の相関 53
2.5.4.6 有効性の結論 55
2.5.5 安全性の概括評価 56
2.5.5.1 曝露状況 56
2.5.5.2 有害事象 57
2.5.5.2.1 比較的よくみられる有害事象 57
2.5.5.2.1.1 器官別大分類別の有害事象 59
2.5.5.2.1.2 治験薬投与との関連性別に見た有害事象 59
2.5.5.2.1.3 PI3Kδ クラスに関連する有害事象 60
2.5.5.2.2 死亡 62
2.5.5.2.3 重篤な有害事象 63
2.5.5.2.4 その他の集団で認められた有害事象 63
2.5.5.2.5 副作用 63
2.5.5.2.6 臨床検査の評価、バイタルサイン及び身体的所見 64
2.5.5.3 特殊な部分集団での安全性 65
2.5.5.4 医薬品安全性監視計画 65
2.5.5.5 安全性の結論 65
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 67
2.5.6.1 治療の背景 67
2.5.6.2 提案されている適応症及び提案されている用量 67
2.5.6.2.1 現時点の治療 67
2.5.6.3 ベネフィット 68
2.5.6.4 リスク 69
2.5.6.5 ベネフィット-リスク評価 70
2.5.7 付録 76
2.5.8 参考文献 80

付録一覧

付録 1 補足図表（薬力学的解析対象集団）.....77
付録 2 補足図表（安全性解析対象集団）.....78
付録 3 APDS における疫学的・臨床的エビデンスを特定するための体系的文献レビュー.....79

表一覧

表 2.5-1 APDS 患者を対象とした Leniolisib の臨床開発プログラム.....17
表 2.5-2 Leniolisib に関する規制当局対応の要約.....19
表 2.5-3 2201 試験のパート II の Week 12（Day 85）における標的病変の log10 変換 SPD-主要解析、PD 解析対象集団.....33
表 2.5-4 Week 12（Day 85）時点の標的病変の log10 変換 SPD - パート I 主要解析.....35
表 2.5-5 Week 52（Day 252）時点の標的病変の log10 変換 SPD – パート II 副次解析.....36
表 2.5-6 ナイーブ B 細胞-2201 試験のパート II のベースラインから Day 85（Week 12）までの変化量-主要解析、PD 解析対象集団.....36
表 2.5-7 Week 12（Day 85）時点の免疫表現型の正常化 – LE3301 試験及び LE4301 試験.....38
表 2.5-8 Week 52（Day 252）時点の免疫表現型の正常化 – LE3301 試験及び LE4301 試験.....38
表 2.5-9 Week 12（Day 84/85）時点での PGA のベースラインからの変化量.....40
表 2.5-10 Week 12（Day 84/85）時点での PtGA のベースラインからの変化量.....41
表 2.5-11 全身性炎症マーカー：2201 試験のパート II のベースラインから Week 12 までの平均変化量、PD 解析対象集団.....41
表 2.5-12 臨床転帰の評価：2201E1 試験のベースラインから Week 12、Week 52 及び Week 130 までの平均変化量、PD 解析対象集団.....43
表 2.5-13 Day 85 及び Day 168/252 時点（最終評価時点）における Leniolisib とプラセボ投与による標的病変の SPD（25%及び 50%）及び脾臓容積（25%）の奏効例の割合（2201E1 試験）（PD 解析対象集団）.....50
表 2.5-14 2201 試験のパート II の Day 85 時点におけるベースラインからの変化率.....51
表 2.5-15 Day 85 時点における標的病変の SPD のベースラインからの減少でみた奏効例解析 – パート II（PD 解析対象集団）.....51
表 2.5-16 2201 試験のパート II における Day 85 までの免疫表現型の正常化（ベースライン時に異常値を示した患者）（安全性解析対象集団）.....52
表 2.5-17 1 年あたりの感染率モデル：ベースラインから最終来院までのナイーブ B 細胞の割合の変化の効果（主効果）（2201E1 試験）.....53
表 2.5-18 ナイーブ B 細胞の割合の変化が 1 年あたりの感染率に及ぼす効果の推定値：マルチレベルの負の二項モデル（2201E1 試験）.....54
表 2.5-19 ナイーブ B 細胞の割合の変化が 3 ヵ月時点（横断線形回帰モデル）及び複数時点（ランダム効果線形回帰モデル）の患者による総合評価に及ぼす効果の推定値（2201E1 試験）.....54
表 2.5-20 基本語別にみた Leniolisib を投与された全ての患者における発現頻度が 7%以上の TEAE–（安全性解析対象集団）.....58
表 2.5-21 Leniolisib を投与された全ての患者のうち 25%超で発現した主な器官別大分類別の有害事象（多い順）（安全性解析対象集団）.....59

表 2.5-22 基本語別にみた治験薬投与に関連した TEAE の要約（安全性解析対象集団） 60
表 2.5-23 APDS 患者における Leniolisib の副作用 64
表 2.5-24 体重に基づく推奨用法用量 67
表 2.5-25 Leniolisib の影響に関する表 71

図一覧

図 2.5-1 当初の臨床開発プログラムで Leniolisib を投与された APDS 患者 18
図 2.5-2 Leniolisib の消失経路 24
図 2.5-3 2201 試験のパート II における、標的病変の log10 変換 SPD のベースラインから Week 12（Day 85）までの変化量に関する部分集団解析のフォレストプロット-主要評価項目の解析、PD 解析対象集団 34
図 2.5-4 Leniolisib を投与された患者 2 例の脾臓及びリンパ節の X 線画像、2201 試験のパート II.....34
図 2.5-5 2201 試験のパート II における、ナイーブ B 細胞のベースラインから Week 12（Day 85）までの変化量に関するフォレストプロット-主要評価項目の解析、PD 解析対象集団 37
図 2.5-6 2201 試験（パート I 及びパート II）における感染率 – 安全性解析対象集団.....44
図 2.5-7 2201E1 継続投与試験における年間感染率 44
図 2.5-8 患者内での抗生物質使用 45
図 2.5-9 ベースライン時に IRT を使用していた患者における患者内免疫補充療法の使用 45
図 2.5-10 2201 試験のパート I で投与を開始した患者の IgM プロファイル 47
図 2.5-11 2201 試験（パート I 及びパート II）及び 2201E1 試験（2023 年 3 月 13 日まで）での 3 ヵ月ごとの Ig 使用-安全性解析対象集団.....48
図 2.5-12 標的病変の SPD のベースラインからの変化（2201E1 試験） 49
図 2.5-13 脾臓の平均容積（2201E1 試験） 49
図 2.5-14 腹部及び胸部の標的病変のベースラインからの変化のプロット（2201E1 試験）（安全性解析対象集団） 50
図 2.5-15 患者による総合評価の変化と標的病変の SPD の変化の関連性（2201 試験パート II） 53
図 2.5-16 ナイーブ B 細胞の割合と年ごとの感染の相関（平均感染数をフィッティングしたモデル）（2201E1 試験） 54

略語一覧

略語	定義	
3D	3-dimensional	3 次元
Akt	protein kinase B	タンパク質キナーゼ B
ALAG	absorption lag time	吸収ラグタイム
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APDS	activated PI3Kδ syndrome	活性化 PI3Kδ 症候群
ADR(s)	adverse drug reaction(s)	副作用
AE(s)	adverse event(s)	有害事象
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ANC	absolute neutrophil count	好中球絶対数
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration versus time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity	投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-12}	area under the concentration versus time curve from time 0 to 12 hours	投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration	投与後 0 時間から最終測定可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BCS	Biopharmaceuticals Classification System	-
BID	twice daily	1 日 2 回
CaOTE	Caregiver Overall Treatment Evaluation	介護者による総合治療評価
CaGIC	Caregiver Global Impression of Change	介護者による症状の変化の全般改善度
CGIC	Clinician Global Impression of Change	医師による全般改善度－症状の変化
CI	confidence interval	信頼区間
CIQ	Classroom Impairment Questionnaire	学校生活の障害に関する質問票
CL/F	apparent clearance	みかけのクリアランス
C_{max}	maximum concentration	最高血漿中濃度
C_{trough}	trough concentration	トラフ濃度
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
COA	clinica outcome assessment	臨床転帰の評価
CSF	clinical service form	臨床試験用製剤
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CT	computed tomography (scan)	コンピュータ断層撮影法（スキャン）
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物間相互作用
DLP	data lock point	データロックポイント
EBV	Epstein-Barr virus	エプスタイン・バーウイルス

略語	定義	
EC_{50}	concentration resulting in 50% of maximal effect	50%効果濃度
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
E_{max}	maximal effect at high drug concentrations	高薬物濃度での最大効果
ESID	European Society for Immunodeficiencies	欧州免疫不全症学会
ESR	erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
FCT	film-coated tablet	フィルムコーティング錠
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GI	gastrointestinal	消化管（の）
GMR	geometric mean ratio	幾何平均比
HC	Health Canada	カナダ保健省
HGC	hard gelatin capsule	ハードゼラチンカプセル
hsCRP	high-sensitivity C-reactive protein	高感度 C 反応性タンパク
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
IA	interim analysis	中間解析
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IRT	immunoglobulin replacement therapy	免疫グロブリン補充療法
IV	intravenous	静脈内
Ka	absorption rate constant	吸収速度定数
KINET	Korean Immunodeficiency Network	韓国免疫不全ネットワーク
MATE	multidrug and toxin extrusion protein	-
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency	英国医薬品・医療製品規制庁
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
mTOR	mechanistic target of rapamycin	ラパマイシン標的タンパク質
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
p85	85 kD regulatory subunit	85 kD 調節サブユニット
pAkt	phosphorylated protein kinase B	リン酸化タンパク質キナーゼ B
PBPK	physiologically based PK	生理学的薬物速度論
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PDK1	phosphoinositide-dependent kinase-1	ホスホイノシチド依存性キナーゼ 1
PGA	Physician Global Assessment	医師による総合評価
PI3K	phosphoinositide 3-kinase	ホスホイノシチド 3-キナーゼ
PI3Kδ	phosphoinositide 3-kinase delta	ホスホイノシチド 3-キナーゼデルタ
PIP	Paediatric Investigational Plan	小児臨床試験計画
PIP3	phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate	ホスファチジルイノシトール-3,4,5-三リン酸
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PtGA	Patient Global Assessment	患者による総合評価
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PPI	proton pump inhibitors	プロトンポンプ阻害剤
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔

略語	定義	
QTcF	QT interval corrected with Fridericia's formula	Fridericia 式で補正した QT 間隔
SAE(s)	serious adverse event(s)	重篤な有害事象
SAR	serious adverse reaction	重篤な副作用
SCAR	severe cutaneous adverse reaction	重症皮膚副作用
SF-36	Short Form-36	-
SLR	systematic literature review	体系的文献レビュー
SOC	system organ class	器官別大分類
SPD	sum of the product of diameters	二方向積和
SVT	supraventricular tachycardia	上室性頻脈
t_{max}	time to maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
ULN	upper limit of normal	基準値上限
V2/F	apparent volume of distribution in the central component	中央コンパートメントにおけるみかけの分布容積
V3/F	apparent volume of distribution in the peripheral component	末梢コンパートメントにおけるみかけの分布容積
vs	versus	対
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment	仕事の生産性及び活動障害
^{19}F-NMR	fluorine-19 nuclear magnetic resonance spectroscopy	フッ素 19 核磁気共鳴画像法

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 Leniolisib

Leniolisib（開発コード名：CDZ173）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。Leniolisib 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。この経路は活性化 PI3Kδ 症候群（APDS）の根本原因を引き起こす[Hoegenauer et al., 2017]。

Leniolisib 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[Hoegenauer et al., 2017]。Leniolisib 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 Leniolisib 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。Leniolisib 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。

2.5.1.2 活性化 PI3Kδ 症候群の自然歴及び疫学

活性化 PI3Kδ 症候群は超希少な遺伝性の原発性免疫不全症であり、有病率は世界で 100 万人あたり 1～2 人と推定されている。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。

<u>シグナル伝達経路</u>

PI3K 経路はヒトのあらゆる細胞で重要なシグナル伝達経路であり、成長、増殖、生存、死、分化及び代謝といった多様な細胞プロセスを調節する。正常な生理学的条件下で、この経路は低活性状態と高活性状態との間を変動し、ラパマイシン標的タンパク質（mTOR、タンパク質合成）、FOXO 転写因子（細胞周期）、BCL2（細胞の生存）、NF-κB（炎症）、BAX（アポトーシス）及び GSK3（グリコーゲン合成）といったいくつかの細胞プロセスを阻害したり活性化させたりする。過剰に活性化した PI3Kδ シグナル伝達経路は特定の経路を活性化させる一方で別の経路を阻害し、最終的には免疫細胞集団の攪乱及び付随する臨床症状の発現に至る[Fruman et al., 2017; Cianciuli et al, 2020]。

p110δ 触媒サブユニットをコードする *PIK3CD* の機能獲得型変異は APDS1 を発症させる。p85α 調節サブユニットをコードする *PIK3R1* の機能喪失型変異は APDS2 を発症させる。触媒サブユニットと調節サブユニットは共に PI3Kδ 脂質キナーゼ二量体を構成する。これは細胞間シグナル伝

達を介した体内の免疫細胞の発生及び機能に重要である[Nunes-Santos et al., 2019]。PI3 キナーゼは体内のほぼ全種類の細胞に遍在し、神経細胞、ミクログリア、脾臓、血小板及び内皮細胞で発現が測定されるものの、PI3Kδ シグナル伝達は主に白血球で亢進している[Fruman et al., 2017]。

PIK3CD 及び *PIK3R1* の変異は、最終的に PI3Kδ シグナル伝達の過剰な活性化に至る。PI3Kδ 酵素は p85α 調節サブユニットと p110δ 触媒サブユニットで構成され、B 細胞受容体、T 細胞受容体、サイトカイン受容体及び共刺激受容体など、免疫系細胞の複数の受容体に結合する[Lucas et al., 2014a; Lucas 2016]。その主な機能は PIP3 の生成である。PIP3 は重要な細胞内セカンドメッセンジャーとして［ホスホイノシチド依存性キナーゼ 1（PDK1）を介して］Akt を活性化させ、下流の mTOR/FOXO 経路を調節し、主な細胞活動を調節している[Kandel et al., 1999; Fruman et al., 2017]。

細胞膜の PIP3 は、セリン／スレオニン pAkt のプレクストリン相同ドメインを介して継続的に結合した後、PDK1 によりリン酸化される。いくつかの経路にわたる下流シグナル伝達を介して、細胞の活性化、分化、増殖、生存及び細胞死といった多様なプロセスが誘発される。PI3K は構造及び機能上の特性に従い 3 つのクラス（IA 及び IB、II 並びに III）に分類される。クラス IA 型 PI3K は、p85 サブユニットと 3 種類の 110 kD 触媒サブユニット（p110α、p110β 及び p110δ）のうち 1 種類からなるヘテロ二量体細胞内変換酵素分子である。p85α 調節サブユニットと p110δ 触媒サブユニットは共にヘテロ二量体脂質キナーゼである PI3Kδ を構成する。*PIK3CD* 遺伝子は p110δ サブユニットのみをコードする（APDS1）一方、*PIK3R1* 遺伝子は 3 種類のアイソフォームをコードし、このうち p85α のみが疾患に関与する（APDS2）。したがって、*PIK3CD* のヘテロ接合性機能獲得変異及び *PIK3R1* の機能喪失型変異により、事実上 PI3Kδ 経路の過剰活性化が誘導され、その結果 APDS をきたす。

全体として、過剰に活性化した PI3Kδ シグナル伝達は全てのヒトリンパ球集団の発生、分化及びエフェクター機能に著しい影響を及ぼす。PI3Kδ シグナル伝達が過剰に活性化すると B 細胞及び T 細胞両者の分化に変化が生じ、細胞集団が不十分かつ不適切となる。B 細胞に関しては、APDS 患者で未熟な移行 B 細胞が増加する。これらの細胞がリンパ節又は脾臓に滞留する結果、これらの器官のサイズが増大する。また、ナイーブ B 細胞は健康な細胞集団で成長すると考えられるため、これが生じなくなる。これらの細胞は抗原と相互作用し、クラススイッチ組換えにより IgG 及び IgA がより選択的に産生される。移行 B 細胞は IgM しか産生しないため、APDS と診断された患者では高 IgM シグナルがしばしば認められる。APDS 患者では T 細胞の恒常性にも変化が生じ、CD4/CD8 比の変化並びに PD-1+及び CD57+の最終分化 CD8+ エフェクターT 細胞集団の増加に至る。CD8+ T 細胞の増加は免疫老化及び疲弊の亢進を示している。この結果、EBV 感染及び CMV 感染に対する反応の低下並びに自己免疫性合併症がもたらされるとの仮説がある[Preite et al., 2018; Singh et al., 2019; Serra et al., 2021]。このような欠陥は本質的に、また複合的に作用し、APDS 患者の主要臨床症状、すなわち免疫表現型の障害、リンパ球増殖、自己免疫性疾患、易感染性及び悪性腫瘍として発現する[Lucas 2016; Okkenhaug 2013; Tangye et al., 2019]。

リンパ球である B 細胞及び T 細胞は、いくつかの発達段階を経て機能性細胞となる。各段階への進行には PI3Kδ 経路の調節を介する。また、これらの発達段階は身体の様々な部位で生じるが（トラフィッキングとも言われる）、これもまた PI3Kδ 及びケモカインなど別の免疫系タンパク質の調節を受ける。フローサイトメトリーのデータに基づく B 細胞と T 細胞の発達状態を反映する様々なマーカーを発現する細胞の割合が正常であるか否かは、体液性免疫系が正常に機能するか否かを示す臨床指標として知られている。

多くの先天性免疫異常で懸念される全般的な段階は次のとおりである。

B 細胞

移行 B 細胞：この細胞の増加は、B 細胞が骨髄又は末梢血及び脾臓に滞留するがナイーブ B 細胞に進行することができない状態を示す。移行 B 細胞は IgM を発現する[Tangye et al., 2019]。

ナイーブ B 細胞：抗原と相互作用し、免疫系が適応準備状態であることの指標となる[Asano et al., 2018; Avery et al., 2018]。

形質芽細胞：リンパ節からの遊出、又は高濃度の場合はリンパ節での滞留を示す。

最終分化形質細胞:体内で抗原を産生することができる唯一の細胞であり、高濃度の PI3K 存在下で高親和性 IgG 又は IgA 若しくは低親和性 IgM を産生することができる[Wang et al., 2022; Jellusova et al., 2013]。

T 細胞

濾胞性 T 細胞：高濃度の場合はリンパ節での滞留を示す。

老化 T 細胞：CD57 を発現し、炎症性サイトカインを分泌する。高濃度の場合は正常な発達段階に変化が生じていることを示す[Xu and Larbi 2017]。

疲弊 T 細胞：PD-1 を発現し、増殖したりサイトカインを分泌したりすることができない[Xu and Larbi 2017]。

CD4/CD8 比：比の変化は、適切な T 細胞の量が過剰又は不十分であることを示す[Lucas et al., 2014a; Lucas et al., 2014b; Carpier and Lucas, 2018]。

これらの免疫細胞集団の異常な変化は、特に全体として及び関連するケモカインと併せて考える場合、体液性免疫系及び獲得免疫系のトラフィッキング、発達及び機能を示している。

APDS 患者ではこれらの免疫細胞集団が異常であり、同じ患者で全ての変化が同時に起こることも多い。この免疫不全及び調節異常疾患の初期臨床症状は感染症及び良性のリンパ球増殖（リンパ節腫脹、脾腫及び肝腫大を含む）である。その後、これらの症状は重度の進行をきたすことがある。

次の領域の終末器官損傷又は増悪症状は、疾患修飾療法により進行を遅らせることができる。

- 非新生物性のリンパ球増殖（B 細胞画分及び T 細胞画分の調節異常の続発症）
- 気管支拡張症（B 細胞画分及び T 細胞画分の欠乏及び調節異常に起因する、反復性肺感染症とこれに併発する気道粘膜の結節性リンパ組織過形成の続発症）[Condliffe et al., 2018]
- リンパ腫（B 細胞及び T 細胞で過剰に活性化した PI3Kδ シグナル伝達の続発症）[Durandy and Kracker, 2020]
- 慢性下痢や大腸炎などの消化器症状[Maccari et al., 2023]
- 難聴（B 細胞画分及び T 細胞画分の欠乏に起因する反復性中耳炎の続発症）[Condliffe et al., 2018]
- 血球減少症[Maccari et al., 2023]
- 感染症、リンパ球増殖及び自己免疫疾患の多様な障害の蓄積による、根治的ではなく対症療法としての手術[Durandy and Kracker, 2020]。これらの手術には以下が含まれるがこれらに限定しない。
  - 肺切除及び肺葉切除
  - 扁桃摘出
  - アデノイド切除

- 様々な耳手術
- 脾摘
- 実質臓器移植

- EBV+ リンパ腫（EBV の侵入点及びリザーバーである可能性がある移行 B 細胞の増加、感染を防御する機能性細胞傷害性 CD8+ 細胞の減少並びに B 細胞で過剰に活性化した PI3Kδ シグナル伝達の続発症）[Carpier and Lucas, 2018; Lucas et al., 2014a; Cannons et al., 2018; Cohen 2018]
- 神経発達遅延（病因には PI3Kδ 及び免疫系が複合的に直接関与又は PI3Kδ 活性が間接的に関与する可能性がある）[Serra et al., 2021]
- 腎疾患（病因は不明であるが免疫系は介在しないと思われる）[Dimitrova et al., 2022]

APDS のような進行性疾患特有の性質を考慮すると、迅速な治療[Townsend et al., 2010]及び治療効果の即時的な指標が倫理的に必要とされる。APDS の場合、総 B 細胞のうちナイーブ B 細胞が占める割合及びリンパ節のサイズの 2 点が主な指標である。これらは免疫系の機能を細胞及び組織レベルで反映する。上述のその他のリンパ球マーカーと併用すると、免疫系の機能の全体像が明らかになり、臨床治療の予測的モデルを作成することができる。

獲得免疫系の B 細胞系列は、APDS の表現型発現の根底にある病理の中心として認識されてきた。PI3K-Akt-mTOR 経路が早期に正常化されると、適切なメモリーB 細胞の分化及び免疫グロブリン（Ig）クラススイッチにつながる。その結果、多くの APDS 患者では IgM が増加及び IgG 又は IgA が減少し、感染防御能が阻害され予防的 IRT が必要となる。無作為化、プラセボ対照試験で用いる Leniolisib の用量を確立するための検討[Rao et al., 2017]から、PI3Kδ 阻害薬を介した B 細胞での pAkt 抑制は、APDS の 2 つの特徴［リンパ球増殖（標的病変のリンパ節腫脹）及び免疫表現型の乱れ（ナイーブ B 細胞）］と関連づけが可能であることが確認された。

T 細胞の機能異常は APDS の臨床上の表現型に関与する。PI3Kδ シグナル伝達が過剰に活性化するとナイーブヘルパーT 細胞が顕著に減少し、これにより持続的な血清学的記憶を担うメモリーB 細胞及び形質 B 細胞の産生をサポートすることができなくなる。また、ヘルパーT 細胞の共刺激作用に異常が生じると、低γグロブリン血症、感染及びワクチン接種に対する抗体応答の障害並びにメモリーB 細胞の欠乏に至る。一方、細胞傷害性リンパ球に異常が生じると（T 細胞の老化の進行、エフェクター機能の低下及びアポトーシスの増加）、ウイルス防御能の低下（慢性ウイルス血症）及び悪性腫瘍進行リスクの増加に至る[Preite et al., 2019a; Preite et al., 2019b; Thauland et al., 2019]。

PI3Kδ 経路が正常化した後の免疫表現型の再構成に関して、比較的短期間の影響は測定可能であるが、完全に正常化するまでには数年間かかる。例えば、APDS 以外の患者では、造血幹細胞移植（HSCT）後の B 細胞再構成は明確なパターンを示す。すなわち、初期には 60～90 日かけてナイーブ B 細胞の増加及び移行 B 細胞の減少により B 細胞系列が回復し、その後数年間かけてメモリー細胞及び形質細胞が回復する[van der Maas et al., 2019; Ogonek et al., 2016]。APDS 患者では、Leniolisib 投与開始後数年間かけて、獲得免疫系の完全な再構成に関連するベネフィット、例えば感染率の低下や補助療法併用の減少などが累積すると予想される。またこのような回復は、既存の臓器障害の進行を停止させる、また早期に投与すると臓器障害を予防させると予想される。

臨床的発現

APDS 患者では、B 細胞及び T 細胞の機能異常により、リンパ節腫脹（縦隔閉塞による呼吸への影響又は腸閉塞、脾腫、肝腫大及び結節性リンパ組織過形成に至る）及び肺破壊に至る反復性耳・副鼻腔・肺感染、慢性ウイルス血症［エプスタイン・バーウイルス（EBV）又はサイトメガロウイルス（CMV）への感染］、自己免疫疾患（免疫性血小板減少性紫斑病又は自己免疫性溶血性貧血など）リスクの増大、ワクチン接種の不成功（炭水化物抗原の場合に最も顕著）並びにリンパ腫及びその他の悪性腫瘍のリスク増大といった臨床徴候が生じる。

また、免疫不全と免疫調節異常は複合的に幼児期からの重度の反復性耳・副鼻腔・肺感染（しばしば非可逆性の気管支拡張症及び肺障害に至る）に関与する[Condliffe et al., 2018]。さらに、大規模コホートの臨床レビューの一環として実施した検討によると、慢性ウイルス血症（EBV 又は CMV など）が約 20%～30%の患者で発現している[Coulter et al., 2017; Jamee et al., 2020]。欧州免疫不全症学会レジストリコホートの APDS 患者（68 例）で、根本的な原因のない腸症及び消化管（GI）症状（腸炎及び慢性下痢を含む）が 51%に発現していた。持続性の下痢はしばしば入院を要するほど重度であった[Maccari et al., 2018]。

大規模コホートでは患者の 61.3%～89%で脾腫及び肝腫大などのリンパ球増殖が発現した（中央値 3 歳）[Coulter et al., 2017; Elkaim et al., 2016; Jamee et al., 2020; Bloomfield et al., 2021; Maccari et al., 2018]。APDS 患者のコホートで、89%が慢性リンパ節腫脹、脾腫、結節性リンパ組織過形成若しくは耳、鼻、喉又は腸への浸潤のいずれかとして持続性（6 ヵ月超）の良性リンパ球増殖を発現した[Elkaim et al., 2016]。良性リンパ球増殖とリンパ性腫瘍は、前者が後者の前兆であるため鑑別が困難である。APDS 患者 36 例の後ろ向き解析において、10 例（28%）で悪性疾患が認められた（中央値 23 歳）。40 歳時点でのリンパ性腫瘍の累積リスクの算出値は 78%であった[Elkaim et al., 2016]。リンパ腫は早期死亡に至る可能性があり、APDS 患者の既知の死因の 42%を占める[Hanson and Bonnen, 2024]。リンパ腫は、APDS 及びその治療薬によるその他の合併症と共に、APDS の生命を脅かす性質に影響し、30 歳時点の生存率は 74%である[Hanson and Bonnen, 2024; Okano et al., 2019]。

悪性腫瘍が見られない患者でも、APDS により感染症及び敗血症が原因で早期死亡に至ることがある。APDS 患者（243 例）の体系的文献レビューにおいて、14 例が心肺停止、腸穿孔、敗血症性ショック、多臓器不全及び肺出血など悪性腫瘍以外の原因で死亡していた[Jamee et al., 2020]。

APDS の特徴であるリンパ球増殖及び免疫表現型の乱れの 2 点は、疾患の重症度及び治療に対する反応を判定するためよくモニタリングされる。リンパ球増殖は通常画像検査上でのリンパ節腫脹で測定され、免疫表現型は臨床では通常フローサイトメトリーで評価される。これらの評価項目は、治療開始後最初の数ヵ月間で APDS に対し臨床的に意義のある影響を及ぼすことから APDS 患者を対象とした臨床開発プログラムで選択された。

有病率

オーファネット（欧州の希少疾病及び希少疾病用医薬品に関する情報の参照ポータル；Orpha number 397596）のデータによると、APDS の推定有病率は「1 万人あたり約 0.01 人」（100 万人あたり 1 人）である。診断及び原発性免疫不全症の治療に遺伝子検査がますます普及していることから、APDS の有病率は増加すると予想される。しかし、推定患者数が更新されても APDS が希少疾患の基準に該当することに変わりはない。

2.5.1.2.1 日本人の試験の国際コホートとの比較

63 例の APDS 患者について報告した計 12 件の日本人試験が特定された（付録 3）。これらを、世界で確認された全 APDS 症例の体系的文献レビュー（SLR）［N=243; [Jamee et al., 2020]］、欧州免疫不全症学会（ESID）レジストリの解析［N=170）; [Maccari et al., 2023]］、及び国際コホート試験［N=53; [Coulter et al., 2017]］に報告された世界的な APDS 症例と比較した。

年齢

日本人コホートは比較的若く、試験全体で報告された年齢は 6～40 歳であった。同様に、Jamee らの報告では世界で確認された全APDS症例での診断年齢中央値（IQR）が同等の 12.0（6.5～21.5）歳であり、Coulter らの報告ではそのコホート内の平均年齢は 17.2 歳であった。

遺伝学

APDS1 は日本人コホートで最も多く報告された APDS タイプで、68.3%（43/63）の患者で報告され、最も高頻度の変異は E2012K［81.4%（35/43)］であった。APDS2 は 14.3%（9/63）の患者で報告され、最も高頻度の変異は c.1425［66.7%（6/9)］で認められた。世界的にも、APDS1 は APDS2 より多く、SLR コホート[Jamee et al., 2020]及び ESID レジストリの解析[Maccari et al., 2023]で、APDS1 はそれぞれ 73.6%（179/243）及び 67.7%（115/170）の患者で、APDS2 はそれぞれ 26.3%（64/243）及び 32.3%（55/170）の患者で報告された。日本人コホートと同様に、世界的にも APDS 患者で E2012K 変異が最も多く、ESID レジストリの解析で症例の 90%を占めた。ESID レジストリの全 APDS2 患者で確認されたように、世界的に APDS2 患者で最も多い変異はΔAA434-475 であった。全体的に、日本人試験の患者は、国際的に公表されているコホートに類似する遺伝的変異を有していた。

免疫学的所見

免疫細胞レベル及び免疫グロブリン（Ig）レベルを含む免疫学的所見の傾向は、日本人試験と国際的に公表されている試験との間で類似していた。

日本人試験で確認された APDS 患者では、IgG 及び IgA の減少、並びにメモリーB 細胞、成熟 B 細胞及びナイーブ T 細胞の割合の減少が認められた。また、Ig、調節性 T 細胞、濾胞性ヘルパーT 細胞及び移行 B 細胞の増加も認められた。CD4/CD8 の逆転、並びに pAKT 及び pS6 の発現の増加も認められた。世界的コホートの患者の免疫学的プロファイルは日本人コホートのそれと類似し、B 細胞、T 細胞、及びナチュラルキラー細胞数が少なく、CD4/CD8 の逆転を示す頻度が最も高かった。世界的な SLR コホートの患者では、低い IgG 及び IgA レベル、並びに IgM レベルの上昇も認められた。

症状

世界的に、呼吸器症状が APDS 患者で最も多い症状で、続いてリンパ増殖性疾患であり、日本人患者でも同様の所見が得られている。全ての日本人試験で症状が報告されているわけではなく、63 例中 41 例の患者の症状データが得られている。最も多かった症状は、細菌感染症、気道感染症、中耳炎、肺炎、CMV、及び EBV を含む再発性又は持続性の感染症（35/41、85.4%）であった。ESID レジストリの解析及び国際コホート試験は、世界的に APDS で認められる高頻度の感染を裏付けており、呼吸器感染はそれぞれ 92%及び 96%の患者で認められた。Jamee らによる世界的な APDS 症例の SLR で、副鼻腔炎及び中耳炎を含む気道感染症が、最も多い初期症状であった（65%）。日本人試験では気管支拡張症が多く、29.3%（12/41）の患者で報告されたのに対し、Jamee らによる世界的な SLR では 28.4%であった。

日本人試験では、リンパ増殖性疾患の患者の割合も高く、リンパ節腫脹が 75.6%（31/41）、肝脾

腫大が 41.4%（17/41）の患者で報告された。ESID レジストリの解析及び国際コホート試験では、日本人コホートと同程度の割合の患者でリンパ増殖性疾患が発現し、リンパ球増殖はそれぞれ 86%及び 75%の患者で発現した。リンパ球増殖は悪性化する可能性があり、APDS は他の悪性腫瘍とも関連する。日本人試験全体で 14.6%（6/41）の患者が悪性腫瘍（最も多いのはリンパ腫）を有し、国際的に公表されている試験では 12.8%、13%及び 14%であった。

さらに、日本人試験全体で 29.3%（12/41）の患者が血球減少症を報告したが、Coulter らによる国際コホートでは 19%であった。消化器症状（腸疾患を含む）は、日本人試験では 48.8%（20/41）の患者で発現したのに対し、国際コホートでは 25%、ESID レジストリの解析では 35%であった。

発達遅延（又は類似のもの）が日本人試験では 7.3%（3/41）の患者で報告されたのに対し、ESID レジストリの解析及び国際コホートではそれぞれ 16%及び 19%であった。

全体的に、利用可能な症例数が少ないことを考慮すると、日本の APDS 患者は国際コホートと同様の割合で症状を呈し、これらの患者での臨床的類似性が示唆された。Asano らは、Elkaim らにより公表されたコホートと比較して、そのコホートの日本人患者 4 例は APDS の典型的な症例とみなせると指摘している[Asano et al., 2018]。

介入

日本人コホートで最も多く報告された介入（63 例中 52 例で介入データが報告された）は、HSCT 又は骨髄移植［42.3%（22/52）］及び IRT［42.3%（22/52）］であり、同じ割合の患者で実施された。世界的コホートでは、IRT が最も多い介入で、SLR コホート及び ESID 解析で、APDS 患者のそれぞれ 62.1%（151/243）及び 73%（123/168）で IRT が開始された。一方 HSCT は、グローバルコホートで実施された割合は日本人コホートより少なく、SLR コホート及び ESID 解析で、それぞれ 12.8%（31/243）及び 17%（29/168）であった。

日本人試験のほうが報告割合の低い治療は、コルチコステロイド［19.2%（10/52）］、リツキシマブ［13.4%（7/52）］、及び抗ウイルス薬［1.9%（1/52）］であった。抗生物質の使用報告はわずか 9.6%（5/52）であったが、一般的に使用されていることを考慮すると、過少報告の結果である可能性が高い。日本人コホートと同様に、世界的コホートでも、コルチコステロイド及び免疫抑制療法が頻繁に処方される。ラパマイシンや Leniolisib などの標的治療も、SLR コホートの患者の 11.9%（29/243）で開始された。抗感染症薬の予防使用も国際コホート試験で高く、コホートの 69%が抗生物質の予防使用、11%が抗ウイルス薬、6%が抗真菌薬の予防使用を受けている。

2.5.1.3 臨床開発プログラム

2019 年 8 月 13 日に、Pharming Group N. V.（Pharming 社）は APDS 治療薬 Leniolisib の開発、製造及び販売に関する独占ライセンス契約を Novartis 社と締結した。2022 年 2 月時点で、Leniolisib の製造を含む臨床開発の権利は全て Pharming 社に移管された。

表 2.5-1 に APDS 患者を対象とした Leniolisib の臨床プログラムを示した。試験の識別子は、治験薬番号（CCDZ173）に続いて区切り文字（X）及び治験番号を付けたものである。これ以降は治験番号で表記する（2201 試験など）。Leniolisib の臨床プログラムの治験の一覧表には、健康被験者を対象とした 7 試験及び原発性シェーグレン症候群患者を対象とした 1 試験も含まれる（5.2 全臨床試験一覧表）。

APDS 患者におけるプラセボと比較した Leniolisib の安全性及び有効性は、2201 試験のパート II から得られた。APDS 患者の長期安全性は、進行中の 2201E1 試験の中間解析から得られた（臨床試験終了、治験総括報告書作成中）。2201 試験及び 2201E1 試験における 38 例の APDS 患者（重

複なし）から得られたデータは、当初の臨床開発プログラムとみなす。成人及び青年の日本人APDS 患者の安全性は、LE4301 試験から得られた。4～11 歳の小児集団での安全性は、日本人小児被験者を含む LE3301 試験から得られた。裏付けとなるデータは以下の試験から得られた。APDS 患者を対象とした 2201 試験のパート I、pSS 患者を対象とした第 II 相 2203 試験、並びに健康被験者を対象とした第 I 相試験である 2101 試験、2102 試験、2104 試験、LE1101 試験、LE1102 試験、LE2101 試験及び LE5101 試験。LE 3302 試験は、1～6 歳の小児被験者を対象に Leniolisib を評価する進行中の試験であるが、試験のいずれのパートも完了していないため、LE 3302 試験については本文書でこれ以降考察しない。

2201 試験及び 2201E1 試験では計 38 例の APDS 患者（重複なし）に Leniolisib を投与した。2201 試験（パート I 又はパート II）から 2 例を除く全被験者を継続投与 2201E1 試験に組入れた。新たに 2 例の被験者（2201 試験に組入れられていない）も 2201E1 試験に組入れた。2201 試験のパート II を完了した 1 例は、スクリーニングを行ったが 2201E1 試験には組入れなかった（図 2.5-1）。2201 試験のパート II の有効性の主要評価項目及びその他の有効性評価項目並びに 2201 試験のパート I 及び 2201E1 試験から、有効性を確認するエビデンスが得られた。

LE3301 試験で、APDS の 4～11 歳の小児患者計 21 例（日本人小児患者 3 例を含む）に Leniolisib を投与した。LE4301 試験では、さらに計 3 例の日本人 APDS 患者が Leniolisib の投与を受けた。

さらに、107 例の患者（重複なし）が Leniolisib の市販製品（Joenja®）の投与を受けたと推定され、また、米国における 2023 年 3 月 24 日の最初の承認から、2024 年 9 月 23 日のデータロックポイント（DLP）までの累積報告期間中に、世界的な早期アクセスプログラムの中で 79 例が Leniolisib を投与されていた［定期的安全性最新報告（PSUR）3］。

表 2.5-1 APDS 患者を対象とした Leniolisib の臨床開発プログラム

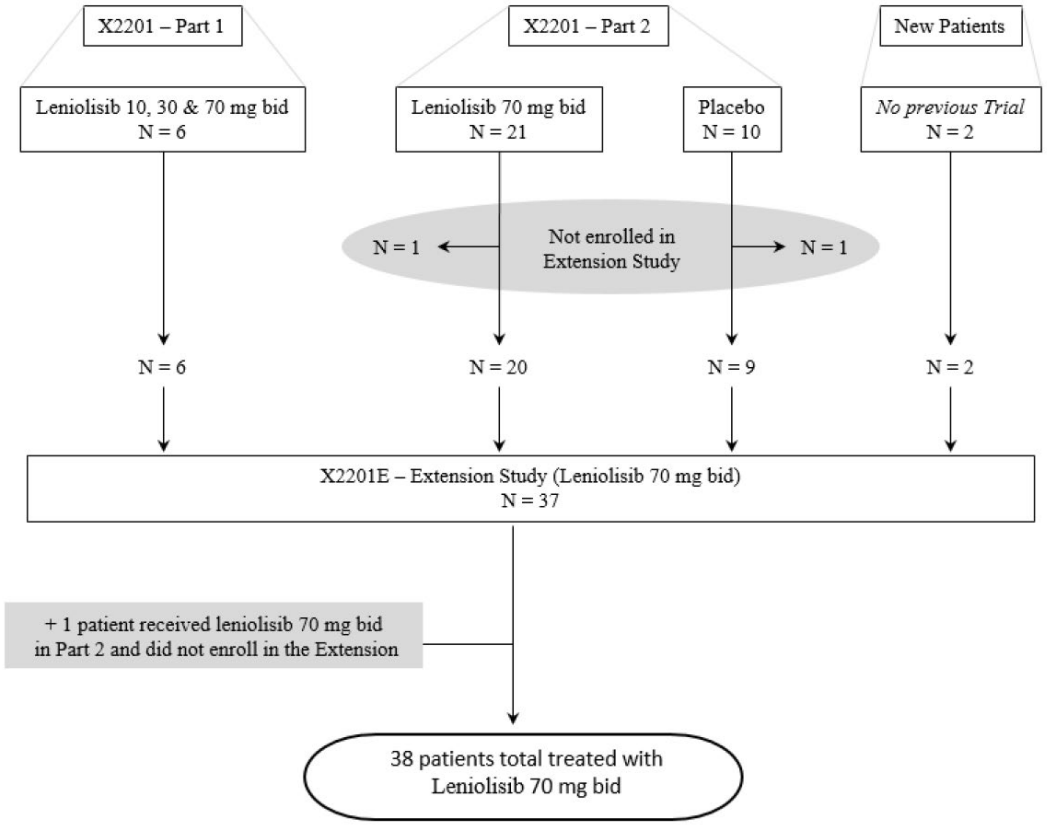
Study	Phase	Design	Objective	Dosage Planned/Enrolled Duration	Status
Adults and Adolescent Studies					
CCDZ173X2201 Part 1	2/3	OL, non-randomized, within-subject, dose-finding, multicenter	Dose-PD and PK/PD relationship for dose selection Safety and tolerability	Leniolisib 10/30/70 mg 6/6 (4 weeks per dose)	Completed
CCDZ173X2201 Part 2	2/3	Randomized, blinded, multicenter PBO-controlled	Clinical efficacy (lymphadenopathy and immune-phenotype normalization)	Leniolisib 70 mg 20/21 PBO 10/10 12 weeks	Completed
CCDZ173X2201E1	2/3	OL, non-randomized, multicenter	Long-term safety and tolerability	Leniolisib 70 mg 42/37 Up to 6 years	Ongoing[a]
LE4301	3	OL, non-randomized, multicenter	Safety, PK, efficacy Japan specific study	Leniolisib 40-70 mg BID 3/3 12 weeks + 1 year	Ongoing[a]
Pediatric Studies					
LE3301	3	OL, non-randomized, multicenter	Safety, PK, efficacy Subjects aged 4-11 years	Leniolisib 20-70 mg BID 15/17 12 weeks + 1 year	Ongoing[a]
LE3302	3	OL, non-randomized, multicenter	Safety, PK, efficacy Subjects aged 1-6 years	Leniolisib 10-50 mg BID 15/16 12 weeks + 1 year	Ongoing[a]

APDS=activated PI3Kδ syndrome; BID=twice daily; CSR=clinical study report; OL=open label; PBO=placebo; PD=pharmacodynamic(s); PK=pharmacokinetic(s).

[a] Studies are defined as ongoing until the final CSR is approved.

Source: 5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 1 and Study 2201 Part 2, 5.3.5.2 Interim CSR Study 2201E1, 5.3.5.2 52-Week Interim CSR Study LE 3301, 5.3.5.2 52-Week Interim CSR Study LE 4301.

図 2.5-1　当初の臨床開発プログラムで Leniolisib を投与された APDS 患者



APDS=activated PI3Kδ syndrome; bid=twice daily

2.5.1.4　規制当局対応

規制当局対応には、欧州医薬品庁（EMA）、英国医薬品・医療製品規制庁（MHRA）、米国食品医薬品局（FDA）、カナダ保健省（HC）、オーストラリア薬品・医薬品行政局（TGA）、及び日本の医薬品医療機器総合機構（PMDA）が含まれる。規制当局対応について表 2.5-2 に要約する。

PMDA との対応は終了し、国内の臨床試験及び小児試験の開始、並びに国内の新薬承認申請のタイミング及び内容に関して議論した。

表 2.5-2　Leniolisib に関する規制当局対応の要約

Date	Country/HA	Regulatory Interaction
04 October 2022	European Union/EMA	Marketing Authorization Application submitted; currently under review
24 March 2023	US/FDA	Marketing approval for the treatment of APDS in adult and pediatric patients (≥12 years)
25 July 2023	Canada/HC	New Drug Submission submitted; currently under review
30 April 2024	Israel	Marketing approval for the treatment of APDS in adult and pediatric patients (≥12 years) and weighing 45 kg or more
25 September 2024	UK/MHRA	Marketing approval for the treatment of APDS in adult and pediatric patients (≥12 years)
18 March 2025	Australia/TGA	Marketing approval for the treatment of APDS in adult and pediatric patients (≥12 years)
27 March 2025	South Korea	Marketing authorization application submitted; currently under review

APDS=activated PI3Kδ syndrome; EMA=European Medicines Agency; FDA=Food and Drug Administration; HA=Health Authority; HC=Health Canada; MHRA=Medicines and Healthcare products Regulatory Agency; TGA=Therapeutic Goods Administration; UK=United Kingdom; US=United States.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 臨床開発で使用した製剤

本薬は当初、添加剤として[redacted]及び[redacted]を含有するハードゼラチンカプセル（HGC）として Novartis 社が開発及び製造した。この初期製剤［臨床試験用製剤（CSF）1］は初期の臨床開発に使用された。その後、添加剤である[redacted]及び[redacted]が取り除かれた HGC 製剤（CSF2）を Novartis 社が開発した。この製剤は APDS 患者を対象とした主たる第 II/III 相試験で使用された（2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要、2.7.1.1.3.2 項）。

2101 試験で Novartis HGC の CSF1 及び CSF2 を投与された健康被験者における Leniolisib の用量補正後の曝露量は同程度であり、2 製剤間に臨床的に意義のある差はないことが示された。CSF2 を空腹時に単回投与したときの用量補正後の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均値は、それぞれ 276（19300/70） ng•h/mL/mg 及び 45.6（3190/70） ng/mL/mg であり、CSF1 を空腹時投与したときと同程度であった（それぞれ、215～297 ng•h/mL/mg 及び 32.6～42.4 ng/mL/mg）（2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要、2.7.1.3.1 項）。

非盲検継続投与 2201E1 試験の被験者には当初 Novartis HGC Leniolisib を投与したが、その後 Novartis 社が開発及び製造した 70 mg フィルムコーティング錠［Novartis 社製フィルムコーティング錠（FCT）］に切り替えた。Leniolisib が Biopharmaceuticals Classification System（BCS）クラス I であることから、製剤の変更を裏付けるために、生物学的同等性試験に代えて、Novartis HGC と Novartis FCT の相対的バイオアベイラビリティを評価する予定であった。しかし、さらに検討を行った結果、Pharming 社は Leniolisib の分類を見直して BCS クラス II の化合物としたため、正式な生物学的同等性試験を実施した（2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要、2.7.1.2.1.2 項）。

BCS の分類を見直した後、LE1101 試験で、Leniolisib 70 mg について、APDS 患者を対象とした第 II/III 相試験で用いた Novartis HGC 製剤と、Skyepharma 社が製造した FCT の市販予定製剤（Pharming FCT）との間で生物学的同等性が確立された。LE1101 試験で、健康被験者に Leniolisib 70 mg を単回投与したときの曝露量は Pharming FCT（試験製剤）と Novartis HGC（対照製剤）との間で同程度であった。曝露量指標［C_{max} 及び血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC）］の幾何平均比（試験製剤／対照製剤）の 90%信頼区間（CI）は全て 0.80～1.25 の範囲内であった（2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要、2.7.1.2.1.1 項）。

小児への投与のために、追加の FCT 製剤（10 mg 及び 30 mg）も開発した。Pharming 社の FCT の全含量（10 mg、30 mg、70 mg）について、生物学的同等性を立証した（2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要、2.7.1.2.1.3 項）。10 mg 及び 30 mg FCT の用量補正後の C_{max} 及び AUC_{0-t} の GMR は全てほぼ 100%であり、範囲は 93.57%～97.07%であった。追加の 3 つの試験製剤（40 mg Leniolisib FCT、50 mg Leniolisib FCT 及び 30 mg FCG）も評価したが、これらは本申請に関連しないため、本文書では考察しない。

2.5.2.2 食事が薬物動態に及ぼす影響

2101 試験のパート II で、健康被験者に Leniolisib 70 mg カプセルを食後及び空腹時に単回投与して、食事が Leniolisib に及ぼす影響を評価した。健康被験者に Leniolisib を高脂肪食後に投与したとき、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は投与約 1 時間後から 4 時間後に遅延し C_{max} は低下したが、$AUC_{0-\infty}$は食後投与による影響を受けず［食後／空腹時の幾何平均比（90% CI）は、それぞれ 0.59（0.53、0.66）及び 1.00（0.93、1.07）、2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要、2.7.1.2.2.1

項]、Leniolisib の吸収の速度は低下したが、吸収の程度は低下しなかった。

治療用量（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 50%効果濃度（EC_{50}、300 ng/mL）を十分に上回っていることから、Leniolisib の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、Leniolisib は食事の有無にかかわらず投与できる（2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要、2.7.1.3.2 項）。カプセル及び錠剤並びに小児用製剤の間の生物学的同等性が確立されたため、市販製品（Pharming FCT、Leniolisib 10、30 及び 70 mg 錠剤）は食事の有無にかかわらず投与できる。APDS 患者を対象とした主たる試験（2201 試験）及び継続投与試験（2201E1 試験）で、Leniolisib の投与に食事の制限は設けなかった（2.7.2 臨床薬理の概要、表 2.7.2-2）。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 ヒトでの ADME プロファイル

Leniolisib を単回投与（10～400 mg）及び反復投与（20～140 mg を 1 日 2 回）したときの薬物動態（PK）及び薬力学（PD）的特性を、健康被験者を対象とした完了済みの 7 試験、原発性シェーグレン症候群患者を対象とした完了済みの 1 試験並びに APDS 患者を対象とした完了済み及び進行中の継続投与試験（10～70 mg を 1 日 2 回）で検討した。

2.5.3.1.1 吸収

健康被験者に Leniolisib を 10～400 mg の用量で単回投与したときの吸収は速やかであり、T_{max} の中央値は投与後 1～2 時間であった。20～140 mg を 1 日 2 回投与したときの T_{max} の中央値はほぼ同じであり、投与後約 1 時間であった。Leniolisib の曝露量は検討した用量範囲で用量比例的に増加した（2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.3.1.1.1 項）。

popPK モデリングの結果、高カロリー食後に Leniolisib 投与を受けた被験者での $C_{max,ss}$ は約 43%減少すると予測され、これは食事の影響試験の結果と一致する（2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.3.5.1 項）。

APDS 患者に Leniolisib を 10～70 mg の用量で単回投与したときの T_{max} の中央値は投与後約 2～3 時間であった。1-コンパートメントモデルより推定した Ka の幾何平均の典型的な値は 3.33 hr^{-1} であった（2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.2.4.1 項）。

2.5.3.1.2 分布

Leniolisib の血漿タンパク結合率は高く（94.5%）、*in vitro* では主に血漿と関連している（平均血液／血漿比 0.643）。血漿中 Leniolisib 濃度は 2 相性の推移を示し、末梢組織への分布の遅延が示された（2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.3.1.1.2 項）。

Leniolisib の分布容積は低～中程度である。健康被験者に 10～400 mg を単回投与したときのみかけの分布容積の幾何平均は 32.3～54.3 L であった（2.7.2 臨床薬理の概要、表 2.7.2-3）。

APDS 患者において、1-コンパートメントモデルより推定した分布容積の幾何平均の典型的な値は 28.5 L であった（2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.2.4.1 項）。

最新の popPK 解析で、V2/F 及び V3/F の推定値は、それぞれ 25.0 L 及び 3.71 L であった。17 歳以下の被験者では、V2/F が成人より 53.3%小さいと推定された（2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.3.1.1.2 項）。

2.5.3.1.3 代謝

In vitro では、Leniolisib の主要代謝経路として、Phase 1 酸化的代謝（主にヒドロキシル化及び脱アルキル化）が特定され、Phase 2 代謝は見られなかった。Leniolisib の肝代謝はシトクロム P450（CYP）3A4（95.4%）によるもので、他の酵素の寄与はわずかであった（2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.2.1.3 項）。

In vivo 代謝は、フッ素 19 核磁気共鳴画像法（^{19}F-NMR）による 2101 試験（400 mg 単回投与コホート）の臨床検体の探索的マスバランス解析から評価した。この試験でのマスバランスは不完全であり、投与量の 65.5%のみが回収された（尿中 23.0%、糞中 42.4%）。投与後 120 時間の検体採取期間終了時には Leniolisib 及びその代謝物の尿中排泄は完全であったことから、この不完全なマスバランスは主に糞便検体採取時間が不十分であったためと考えられる［2.7.2 臨床薬理の

概要、2.7.2.2.2.1 項；[Pearson et al., 2019]］。

糞便のデータを回収率 100%に外挿したところ、*in vivo* での主な代謝消失経路は M6 及び M7 へのヒドロキシル化（合計 47%～70%、外挿後の値）であり、それよりも少ない程度で M1 への O-脱メチル化（10%～29%、外挿後の値）であった。親薬物のマイナーな代謝経路及び直接排泄は、投与量の 12%～20%（外挿に基づく）の消失を占めると推定された（2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.3.1.1.3 項）。Leniolisib の代謝経路を 2.7.2 臨床薬理の概要、図 2.7.2-5 に示す。

2101 試験で 110 及び 400 mg の用量を単回投与並びに 140 mg の用量を 1 日 2 回投与されたコホートの臨床検体を解析したところ、血漿中では、Leniolisib 未変化体が主な成分（AUC_{0-24} の 93.0%～96.6%）であり、代謝物 M6 及び M7 は低レベルでのみ存在した（AUC_{0-24} の 3.41%）（5.3.3.1 DMPK R1500425、DMPK R1300550 及び DMPK R1500299）。

Leniolisib はキラル分子であり、原薬は高純度の(S)-エナンチオマーである。別途指定のない限り、本文書中での Leniolisib への全ての言及は(S)-エナンチオマーを指す。Leniolisib を経口投与された APDS 患者の血漿中では、Leniolisib の(S)-エナンチオマーから(R)-エナンチオマーへの変換は認められなかった（5.3.1.4 DOC-2946）。

2.5.3.1.4 排泄

健康被験者に Leniolisib 400 mg を投与した、^{19}F-NMR を用いる探索的マスバランス試験で、120 時間の検体採取期間終了後のマスバランスは不完全であった。糞便検体採取時間が不十分なため、投与量の 65.5%のみが回収された（尿中 23.0%、糞中 42.4%）［2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.2.2.1 項；[Pearson et al., 2019]］。

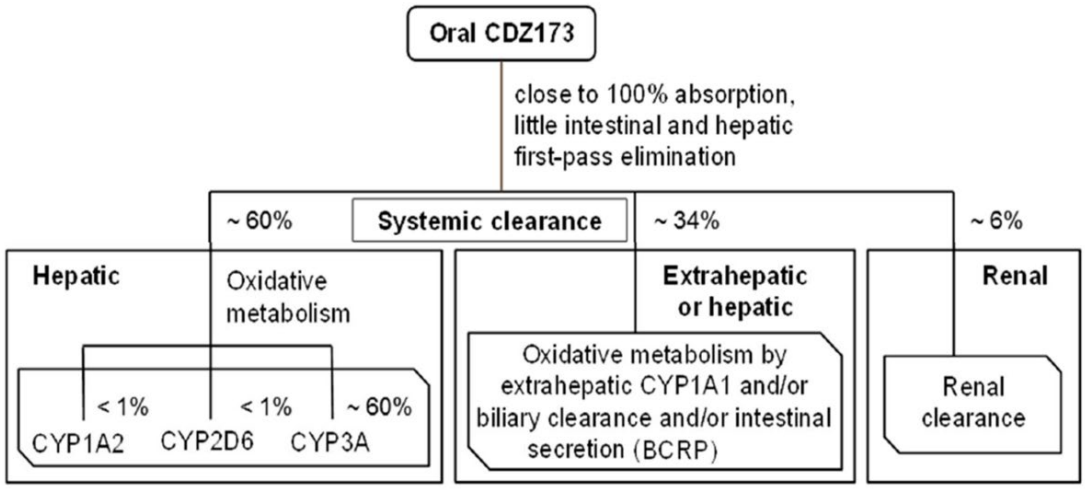
尿中に回収された薬物関連物質は、主に Leniolisib 未変化体（投与量の 6.32%）であり、次いで M3、M6 及び M7（合計で投与量の 4.35%）、M4 及び M43（合計で投与量の 2.81%）であり、その他の代謝物の検出は少量であった（投与量の 2%未満）。

未回収の薬物関連物質（投与量の 35%）は全て糞中排泄されたと仮定すると、回収率 100%への外挿により、投与量の 90%が代謝により主要代謝物に変換され、投与量の 12%～20%がマイナーな代謝経路及び直接排泄により排泄されたと推定される。糞中に回収された薬物関連物質は主に M3 及び M5（合計で投与量の 32%、外挿後の値）であり、次いで M18 及び M20（合計で投与量の 10%、外挿後の値）、M1（投与量の 9%、外挿後の値）、M4（投与量の 7%、外挿後の値）、Leniolisib 未変化体（投与量の 5%、外挿後の値）であり、その他の代謝物の検出はわずかであった（投与量の 3.7%未満、外挿後の値）（2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.3.1.1.4 項）。

次に実施した健康男性被験者に ^{14}C-Leniolisib 70 mg を単回投与したマスバランス試験では、投与後 168 時間時点の総 ^{14}C-放射能の平均回収率は 92.5%（糞中：67.0%、尿中：25.5%）であり、排泄は主に糞中排泄によるものであった（2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.2.2.3 項）。これらの結果から、探索的 ^{19}F-NMR 試験で、未回収の薬物関連物質（投与量の 35%）は大部分が糞中にあったことが確認される。

ヒトでの Leniolisib の消失全体に対する異なる経路の推定寄与率を図 2.5-2 に示す。

図 2.5-2 Leniolisib の消失経路



BCRP=breast cancer resistance protein; CYP=cytochrome P450

2.5.3.2 単回及び反復投与薬物動態

First-in-human 試験である 2101 試験で、健康被験者に Leniolisib を 10～400 mg の用量で単回投与及び 20～140 mg の用量で 1 日 2 回投与したとき、Leniolisib は線形の PK を示し曝露量は用量に比例した。対数変換した Leniolisib の曝露量（AUC 及び C_{max}）の対数変換した用量に対する回帰直線の傾きの 90% CI は 0.80～1.25 の範囲に含まれた（2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.2.2.1 項）。

健康被験者で、用量レベル及び試験全体での個人間変動（幾何変動係数）は、C_{max} では 10.4%～42.4%、AUC_{0-t} では 14.8%～53.6%であった。みかけのクリアランス（CL/F）の幾何平均は、単回投与後は 3.37～4.92 L/hr、定常状態では 3.20～3.69 L/hr であった（2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.3.1.2 項）。健康被験者データを用いた popPK 解析では、CL/F は 4.01 L/hr と推定され、みかけのコンパートメント間クリアランスは 0.510 L/hr であった（2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.3.2 項）。

APDS 患者で、Leniolisib を 10、30 及び 70 mg の用量を 1 日 2 回経口投与したときの PK を評価した。初回投与後の個人間変動（幾何変動係数）は、C_{max} では 21.7%～38.6%、AUC_{0-t} では 18.4%～35.3%であった。定常状態でのクリアランスの幾何平均の典型的な値は、1-コンパートメントモデルにより 3.72 L/hr と推定された（2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.2.4.1 項）。

健康被験者に 1 日 2 回投与したとき軽度の蓄積が見られ（蓄積比は 1.32～1.57）、投与開始から 2～3 日以内に定常状態に到達した。APDS 患者では投与開始から 1 週間以内に Leniolisib の定常状態が確認された。APDS 患者でも 1 日 2 回投与開始から 2～3 日以内に定常状態に到達した可能性があるが、2201 試験では Day 2～7 に PK 用検体を採取しなかったことから、トラフ濃度 - 時間プロファイルを観察することができなかった（2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.3.1.2 項及び 2.7.2.2.4.1 項）。

2.5.3.3 母集団薬物動態解析

最初に 2101 試験の健康被験者のデータを用いて Leniolisib の popPK 解析を実施して、曝露量 - QTc 関係を評価した（5.3.3.5 曝露量 - QTc 解析報告書）。曝露量 - QTcF 解析の詳細はモジュール 2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.3.6.3 項を参照のこと。

最新の popPK 解析では、6 つの臨床試験（2101 試験、2201 試験のパート I 及び II、2201E1 試

験、LE1101 試験、LE3301 試験のパート I 及び II 並びに LE4301 試験のパート I）を併合したモデルに基づく解析を実施して、体重（及び年齢）を含む内因性共変量の Leniolisib の PK に対する影響を評価し、小児の APDS 患者及び体重 45 kg 未満の APDS 患者に対する推奨用法用量を裏付けるシミュレーションを実施した。popPK 解析には計 196 例の被験者から得られた 4404 のデータを用いた（2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.3.2 項）。

Leniolisib の PK は、ALAG、Ka 及び一次消失を伴う 2-コンパートメントモデルにより良好に記述された。最新の popPK モデルでは、以下の共変量関係が認められた。

- 体重は、Leniolisib の動態における重要な役割を果たしており、これは、全てのクリアランス及び分布容積パラメーターの固定アロメトリックスケールを用いて記述された。
- 日本人被験者では CL/F が 40.6%高かった。

2.5.3.4 PK に対する内因性要因

2.5.3.4.1 年齢、体重、性別及び人種

2101 試験では、日本人コホートにおける用量で補正した曝露量（C_{max} 及び AUC）は、欧米人コホートでの値の範囲と重なっていたが、幾何平均値は約 7%～30%低かった（2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.2.2.1.2 項）。

popPK 解析において、体重及び人種（日本人 vs 非日本人）は Leniolisib の PK の有意な予測因子であることが明らかにされた。共変量として評価したその他の内因性要因（性別及び年齢）は PK に影響を及ぼさなかったため、最終モデルには含めなかった。

45 kg 未満の被験者のためのシミュレーションに基づく小児用用法用量は、概して表 2.5-24 に示す Leniolisib の推奨用量に合致していた（2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.3.4.1 項）。これらの用法用量は、45 kg 超の青年及び成人被験者において安全かつ有効なことが確立されている 70 mg BID 投与と同程度の Leniolisib 曝露量を示すと予測された。

日本人（民族性）では、Leniolisib の CL/F は 40.6%上昇すると推定された（2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.3.3 項）。しかし、本解析における日本人被験者は、データ全体の約 5%を占めるのみであった（非日本人被験者 187 例）。したがって、日本で進行中の試験から追加データが得られることから、日本人被験者における Leniolisib の CL/F のみかけの増加については、さらなる探索を行うべきである。

2.5.3.4.2 肝機能及び腎機能障害

Leniolisib の PK に対する肝機能障害の影響を評価するための臨床試験が進行中である（LE6101 試験）。腎機能障害集団を対象とした Leniolisib の PK を評価するための臨床試験は実施していない（2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.3.4.5 項）。

2.5.3.4.3 遺伝子診断

Leniolisib の血漿中 PK は、Leniolisib 70 mg を 1 日 2 回投与された、*PIK3CD* 変異を有する患者と *PIK3R1* 変異を有する患者で同程度であった。初回投与後の Day 1 の血漿中 $AUC_{0\text{-}8}$ 及び C_{max} の幾何平均は、*PIK3CD* 変異を有する患者では 10500 ng•h/mL 及び 2060 ng/mL、*PIK3R1* 変異を有する患者では 10300 ng•h/mL 及び 2180 ng/mL であった（2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.2.4.1 項）。

2.5.3.5 PK に対する外因性要因

2.5.3.5.1 食事の影響

popPK 解析から、高カロリー食後に Leniolisib 投与を受けた被験者において $C_{max,ss}$ の約 43%低下が予測され、これは食事の影響試験の結果と一致する。食事が Leniolisib の PK に及ぼす影響に関する概説は 2.5.2.2 項を参照のこと。

2.5.3.5.2 薬物間相互作用

2.5.3.5.2.1 被相互作用薬としての薬物間相互作用

In vitro において、CYP3A4 は Leniolisib の肝代謝に関与する主な酵素であり（95.4%）、Leniolisib は P-糖タンパク質（P-gp）、乳癌耐性タンパク質（BCRP）及び有機アニオントランスポーター（OAT）の基質であった。そこで、CYP3A4 及び P-gp 阻害剤／誘導剤との薬物間相互作用（DDI）の可能性を臨床試験並びに生理学的薬物速度論（PBPK）モデリング及びシミュレーションにより評価した（2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.3.5.3 項）。

臨床 DDI 試験において、イトラコナゾール（CYP3A4 及び P-gp の強力な阻害作用を併せ持つ薬剤）との併用投与により、Leniolisib の $AUC_{0-\infty}$は約 2 倍に増加し、C_{max} は 25%増加した一方、キニジン（CYP2D6 及び P-gp の強力な阻害作用を併せ持つ薬剤）との併用投与は Leniolisib の曝露量に影響を及ぼさなかった（2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.2.2.4 項）。したがって、Leniolisib は用量調節を行うことなく CYP2D6 及び P-gp の阻害剤と併用することができるが、強力な CYP3A4 阻害剤との併用は避けるべきである。

PBPK モデルを用いたシミュレーションを実施し、エリスロマイシン（中程度の CYP3A4 阻害剤）、リファンピシン（強力な CYP3A4 誘導剤）及びエファビレンツ（中程度の CYP3A4 誘導剤）との併用投与により Leniolisib の PK がどのような影響を受けるかを評価した。モデルからは、エリスロマイシン存在下では Leniolisib の AUC_{0-12} 及び C_{max} が増加し（それぞれ約 60%及び 30%増加）、リファンピシン存在下（それぞれ約 80%及び 50%減少）及びエファビレンツ存在下（それぞれ約 60%及び 30%減少）では Leniolisib の AUC_{0-12} 及び C_{max} が減少することが予測された（2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.3.3 項）。

Leniolisib は pH 依存的な溶解度を示し、pH 値上昇に伴い、溶解度は低下する（3.2.S.1.3 一般特性）。したがって、胃酸抑制薬又は制酸薬は Leniolisib の吸収を妨げる可能性がある。Leniolisib の PK に対する胃 pH 変動薬の影響を評価した臨床試験は実施していない。ただし、2201E1 試験の中間データの事後解析によると、プロトンポンプ阻害剤（PPI）を投与された APDS 患者における血漿中 Leniolisib 濃度 - 時間プロファイルは PPI を投与されなかった患者とほぼ同程度であった。したがって、Leniolisib は用量調節を行うことなく、PPI 及びヒスタミン 2 受容体拮抗薬と併用投与することができる（2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.3.5.3 項）。

2.5.3.5.2.2 相互作用薬としての薬物間相互作用

In vitro において、Leniolisib は CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、UGT1A1、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1、MATE2K、BCRP 及び BSEP を阻害し、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4 を誘導する可能性を示した。ICH M12 に従って算出した Leniolisib の推定 $I_{max,ss,u}$ に基づくと、Leniolisib の治療用量（70 mg 1 日 2 回投与）で、BCRP、CYP1A2、UGT1A1、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2K 阻害の臨床的に意味のある相互作用が生じる可能性は否定できなかった（2.7.2 臨床薬理の概要、

2.7.2.2.1 項)。ただし、Leniolisib はごく微量（6%）が腎排泄される（図 2.5-2）ことから、腎トランスポーターである OCT2 及び MATE2K の基質と Leniolisib との間で臨床的に意味のある DDI が生じる可能性はないと予想される。

PBPK モデルに基づくシミュレーションによると、定常状態の Leniolisib 存在下でミダゾラム（典型的な CYP3A4 基質）の曝露量が減少した。シミュレーションで求めたミダゾラム曝露量（$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）の Leniolisib 併用あり／なしでの比の 5 パーセンタイルは 0.32～0.77 であったことから、Leniolisib は CYP3A4 の弱い～中程度の誘導剤であると予想される。しかし、DDI 試験である LE5101 試験で、70 mg Leniolisib BID 投与のミダゾラムの曝露量に対する影響はごくわずか（$AUC_{0-\infty}$の 10%増加）であることが示され、Leniolisib は CYP3A4 の誘導剤ではないと結論づけられた（2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.3.3 項)。

In vivo では、Leniolisib の最大 140 mg を 1 日 2 回、14 日間投与された健康被験者において、顕著な CYP3A4 自己誘導は認められなかった（2.7.2 臨床薬理の概要、図 2.7.2-3)。しかし、より長期間にわたって 70 mg を 1 日 2 回投与された原発性シェーグレン症候群患者及び APDS 患者（2.7.2 臨床薬理の概要、図 2.7.2-12 及び図 2.7.2-18）の平均 C_{trough} は、早期の時点（Day 29）と比べて後期の時点（Day 57 及び 85）の方が低かった。したがって、Leniolisib の長期使用により CYP3A4 自己誘導が生じる可能性は否定できない。

CYP3A4、SULT1E1 及び UGT1A1 基質である経口避妊薬（エチニルエストラジオール+レボノルゲストレル）を用いた臨床 DDI 試験において、定常状態の Leniolisib 存在下で、エチニルエストラジオールの曝露量は約 30%増加し、レボノルゲストレルの曝露量は不変であった。エチニルエストラジオールの曝露量が増加してもエチニルエストラジオールとレボノルゲストレルの混合型経口避妊薬の有効性が損なわれる可能性は低い。したがって、Leniolisib は、用量調節を行うことなく、経口避妊薬と併用投与することができる（2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.3.5.4 項)。

非盲検、カクテル DDI 試験である LE5101 試験で、Leniolisib（相互作用薬として）と CYP1A2 基質（カフェイン)、CYP3A4 基質（ミダゾラム)、BCRP/OATP1B1/1B3 基質（ロスバスタチン)、OAT1/OAT3 基質（フロセミド）及び MATE/OCT1/OCT2 基質（メトホルミン）との DDI の可能性を評価した。Leniolisib は、CYP1A2 又は MATE/OCT1/OCT2 トランスポーターを阻害せず、CYP3A4 を誘導しなかった。LE 5101 試験では、Leniolisib の併用投与は OAT1/OAT3 基質の曝露量を臨床的に意味のあるレベルにまで増加させず、Leniolisib の併用投与の BCRP/OATP1B1/1B3 基質の曝露量に対する影響は 2 倍であった。Leniolisib と BCRP、OATP1B1 又は OATP1B3 の基質となる薬物との併用は避けること（2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.3.5.4 項)。この単一施設、非盲検、カクテル DDI 試験については、さらに 5.3.2.2 LE5101 試験の CSR に記載する。

2.5.3.6 薬力学及び曝露 - 反応解析

2.5.3.6.1 リン酸化 Akt 陽性 B 細胞

Leniolisib を、first-in-human 試験では 10～400 mg の用量で投与し（2101 試験のパート I 及び III)、APDS 患者を対象とした主たる試験の用量探索パート（2201 試験のパート I）では 10、30 及び 70 mg の用量で 1 日 2 回投与して、*ex vivo* 刺激 pAkt 陽性 B 細胞及び非刺激 pAkt 陽性 B 細胞により評価したところ、いずれの試験でも用量及び濃度依存的な PI3Kδ 経路の抑制が認められた（2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.3.6.1 項)。

健康被験者では、Leniolisib 投与直後に pAkt 陽性 B 細胞阻害が認められたが、プラセボではほとんど認められなかった。pAkt 阻害率は 70 及び 140 mg 1 日 2 回投与群で最大であり、投与後約

1 時間でピークに達した。pAkt 陽性 B 細胞の割合は投与中止後約 24 時間でほぼベースラインの水準に戻った（2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.2.2.1 項）。

APDS 患者では、10 mg 単回投与による pAkt 陽性 B 細胞の割合の減少は 20%未満であったが、阻害作用はその後 12 時間かけて減弱した。それに対し、高用量（30 及び 70 mg）では、より顕著な最大薬物効果及び持続的な阻害が認められた（2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.2.4.1 項）。

APDS 患者から得られたデータの E_{max} 濃度 - 反応モデルを用いた解析によると、Leniolisib 10、30 及び 70 mg を 1 日 2 回投与したときの *ex vivo* 刺激 B 細胞中の時間平均 pAkt 阻害率はそれぞれ 38%、63%及び 78%と推定され、血漿中 EC_{50} 値は 300 ng/mL であった。E_{max} 用量 - 反応モデルを用いた解析でも、おおむね同様の結果が示され、時間平均 pAkt 阻害率の推定値は Leniolisib 10、30 及び 70 mg を投与したときそれぞれ 35%、53%及び 62%であった。用量 - 反応モデルから推定した ED_{50}、ED_{70} 及び ED_{90} 値はそれぞれ 10、24 及び 94 mg であった（2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.2.4.1 項）。

2.5.3.6.2 リンパ球増殖及び免疫表現型正常化に対する作用

APDS 患者に Leniolisib 70 mg を 1 日 2 回投与したときの、Day 1 の血漿中 Leniolisib の $AUC_{0\text{-}t}$ に対する、Day 85 の主要有効性評価項目［標的病変の log10 二方向積和（SPD）及び総 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の散布図からは、$AUC_{0\text{-}t}$ 値が大きくなるにつれ、標的病変の log10 SPD の減少及びナイーブ B 細胞の割合の増加の程度が大きくなる傾向がわずかに認められた（2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.3.6.2 項）。

Day 85 の Leniolisib の C_{trough} に対する有効性評価項目のプロットでも、C_{trough} 値が大きくなるにつれ、標的病変の log10 SPD の減少及びナイーブ B 細胞の割合の増加の程度が大きくなる傾向が認められた（5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、図 14.2-13.1.2b 及び図 14.2-13.2.2b）。

2.5.3.6.3 濃度 - QTcF 関係

2101 試験の健康被験者に Leniolisib を 10～400 mg の用量で投与後、QTcF の延長は認められなかった。逆に、血漿中 Leniolisib 濃度の増加に伴い QTcF が短縮する傾向がわずかに認められ、450 ms を超える QTcF 測定値は認められなかった（2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.2.2.1.3 項）。同様に、QTcF、QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTc）及びプラセボで補正した ΔQTc に対してモデル化した Leniolisib 曝露量の PK/PD 解析でも、Leniolisib 曝露量に伴う QTcF 延長は認められなかった（2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.3.6.3 項）。

2101 試験のデータ及び popPK モデル（2.5.3.3 項）から推定した PK パラメーターの post hoc 推定値を用いた濃度 - QTcF 解析から、薬効コンパートメント及び直接効果を用いた曝露量 - 反応モデルのいずれでも推定された薬物効果の傾きは負であったことから、QTc の延長は見られず Leniolisib 濃度が高値のときに QTcF の短縮が認められた。また、濃度 - QTc モデル（効果の遅延あり／なし）から予測した QTcF の経時的推移は薬物効果を仮定しないモデル（プラセボモデル）と類似していた。したがって、解析の結果、Leniolisib を曝露しても QTc は延長しないと予想され、最終モデルとしてプラセボモデルを選択した（5.3.3.5 曝露量－QTc 解析報告書）。

次に実施した 2101 試験のデータの再解析では、QTcF 自体ではなく ΔQTc 及びプラセボで補正した ΔQTc をモデル化し、モデルによる予測濃度ではなく時間を一致させた濃度を用い、事前に規定した線形混合効果モデルを用いて解析した。再解析の濃度 - ΔQTc モデルでも、推定された薬物効果の傾きは負であったことから、治療に関連した QTc 延長はないことが示された。再解析の最終モデルを用いて、2101 試験の血漿中 Leniolisib 濃度の範囲（0～16000 ng/mL）でのプラセ

ボ補正 ΔQTc の 90% CI を予測した。モデルにより予測したプラセボ補正 ΔQTc の 90% CI の上限は全ての濃度レベルで 3 ms 未満であり、臨床的意義のある閾値（10 ms）を大きく下回った（5.3.3.5 Leniolisib-PMx001）。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 治験デザイン及び対象集団

無作為化、盲検化、プラセボ対照試験である 2201 試験のパート II で、31 例の患者を組入れて Leniolisib 70 mg を 1 日 2 回 12 週間投与したとき、APDS 治療薬としての Leniolisib の有効性が立証された。進行中の非盲検、長期継続投与試験である 2201E1 試験で、効果の持続が認められた。2201E1 試験の患者は、2201 試験で投与を開始した後［パート I（Leniolisib）又はパート II（Leniolisib 又はプラセボ）］継続投与試験にロールオーバーした患者又は Leniolisib 以外の研究用 PI3Kδ 阻害薬の投与歴がある患者（2 例）であった（表 2.5-1、図 2.5-1）。4～11 歳の患者集団での有効性が LE3301 試験で示され、これには日本人小児患者が含まれている。成人及び青年の日本人集団での有効性が LE4301 試験で認められた。非無作為化、非盲検、患者内用量探索試験である 2201 試験のパート I で、6 例の患者を組入れ 12 週間投与したときにも有効性が確認され、70 mg 1 日 2 回投与が 12 歳以上の患者の至適用法用量であると判断した（2.5.3.6.1 項）。

2201 試験のパート I 及びパート II では共通の選択／除外基準を使用したが、両方のパートに組入れることは不可とした。パート II の実施中に *PIK3R1* の特性が決定され、その後 *PIK3R1* 患者を組入れたため、*PIK3CD* 患者の方が多かった。パート II の開始約 1 年後に、最小年齢を 16 歳から 12 歳に引き下げた。各パートの終了時に、非盲検、長期継続投与試験である 2201E1 試験へ組入れてもよいこととした。全体で 38 例の APDS 患者に Leniolisib を投与した（図 2.5-1）。

2201 試験には、体重が 45 kg 以上、年齢は 12～75 歳で *PIK3CD* 変異又は *PIK3R1* 変異が見られる男女患者を組入れた。また、リンパ節及び／又は節外にリンパ球増殖が見られ、反復性の耳・副鼻腔・肺感染及び／又は臓器不全（例：肺又は肝臓）の既往など APDS に一致する臨床所見及び症状を有することとした。パート II の患者は CT 又は核磁気共鳴画像法（MRI）上で測定可能なリンパ節病変を少なくとも 1 個有することとした。

LE3301 試験及び LE4301 試験には、類似する疾患特性を有する患者が含まれた。しかし、LE3301 試験にはベースライン時に 4～11 歳で体重 13 kg 以上 45 kg 未満の患者が、LE4301 試験には日本人患者のみが含まれた。合計 6 例の日本人 APDS 患者が Leniolisib の投与を受けた。この 6 例の日本人患者には、LE3301 試験の小児患者 3 例と、LE4301 試験の青年又は成人患者 3 例が含まれる。

治験に組入れた APDS 患者の人口統計的特性及びベースライン特性は、2.7.3 臨床的有効性の概要、表 2.7.3-7 及び表 2.7.3-8 に示す。最初の臨床プログラムの 3 試験全体で、平均年齢は 22.2～26.7 歳であった。18 歳以上の患者が半数を超え、75%超が *PIK3CD* 遺伝子変異を有していた。

2.5.4.2 有効性評価項目の設定根拠

パート I でリンパ球増殖の抑制及び免疫表現型の正常化に対する十分な治療効果が認められた後、2201 試験のパート II は、主要目的であるこれらの疾患の特徴の正常化について検討するよう設計された。APDS は特定されたばかりであることから、十分特徴づけられた疾患評価項目は確立されていない。ただし、リンパ節腫脹を含むリンパ球増殖は疾患の臨床的な特徴である。また、ナイーブ B 細胞の割合の低値で測定される免疫表現型異常は APDS の続発症の多くに関与することから、免疫表現型の正常化は臨床的に意義がある[Coulter et al., 2018; Del Pino-Molina et al., 2021; Michalovich et al., 2018]。

リンパ球増殖の抑制及び正常化に関して臨床的に意義があり容易に測定可能な評価項目としてリンパ節腫脹を選択した。2201 試験の用量探索パート（パート I）で、pAkt をパート II で用いる

Leniolisib の用量を決定するための PD パラメーターとしたところ、Leniolisib を 12 週間投与中（70 mg を 1 日 2 回投与期間中の最後の 4 週間）に、獲得免疫系の正常化［ナイーブ B 細胞の割合が増加（41.970%）、移行 B 細胞が減少（−30.290%）、上昇した血清中 IgM の減少（24%～54%）、並びに老化 PD-1 CD4+細胞及び CD57+CD8+ T 細胞の減少］に加えてリンパ節腫脹及び脾腫が明らかに顕著に回復した。

MRI/CT 画像を用いて、測定可能なリンパ節病変から Cheson の方法[Cheson et al., 1999; Cheson et al., 2007]に従い標的病変を選択した。この評価方法は、非ホジキンリンパ腫の臨床試験でリンパ節腫脹の奏効及び退縮に関する標準的な指標となっている。リンパ腫の患者で PI3Kδ 阻害薬（イデラリシブ）を検討したところ、Cheson の基準で評価した奏効までの期間は 1～2 ヵ月間であった[Brown et al., 2014; Gopal et al., 2014]。したがって、Leniolisib の臨床プログラムではリンパ球増殖に対する 12 週間投与の治療効果を用いた。

また、2201 試験のパート I でもっとも顕著であったのは、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増加を指標とする、免疫表現型の正常化であった。投与終了時に、ナイーブ B 細胞の割合は 41.970%増加した。成熟 B 細胞の割合は増加した一方、形質細胞は減少した。免疫表現型の正常化は免疫補助薬の使用を減少させ、続発症である細菌及びウイルスに対する感染症を減少させると予想され、これらの結果、罹患率及び死亡率が経時的に顕著に減少しうる。免疫表現型の正常化は、HSCT では成功したがその他の既存治療法では実現できず、今後の研究開発で APDS 管理の目標となっている[Serra et al., 2021; Coulter et al., 2018; Michalovich et al., 2018]。

副次評価項目として、疾患活動性［医師による総合評価（PGA）］、患者報告健康状態［患者による総合評価（PtGA）］、健康関連生活の質調査［Short Form-36（SF-36）第 2 版］及び労働／学校の障害［仕事の生産性及び活動障害（WPAI）‐学校生活の障害に関する質問票（CIQ）］に関する臨床転帰評価並びに治験責任医師による患者の叙述を評価した。また、全身性炎症マーカーの減少を測定し、探索的解析として抗生物質の使用頻度を評価した。2201E1 試験の副次評価項目は感染症及びその他の合併症の頻度であり、2201 試験のパート I 及びパート II の患者のデータを対象とした（2.7.3 臨床的有効性の概要、表 2.7.3-2）。

LE3301 試験及び LE4301 試験では、試験全体の結果の解釈及び 2201 試験のパート II との関係を評価するため、有効性に関する同様の測定値及び評価項目を用いた（2.7.3 臨床的有効性の概要、表 2.7.3-2）。

2.5.4.3 データの完全性及び盲検性

APDS 患者を対象とした治験は Novartis 社が実施し、同社はいくつかの方法でデータの完全性を確認した。この一環として、治験実施医療機関から得たデータの質を保証するための、治験実施計画書及び医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）への遵守を検証するモニタリングを実施した。2022 年 2 月時点で、進行中の継続投与試験 2201E1 試験の治験依頼者が Pharming 社となった。

これらの治験では全ての患者に対し治験薬に加えて標準治療薬を投与した。標準治療薬は、IRT 及び感染症に対する抗生物質など、主に対症療法薬及び支持療法薬であった。グルココルチコイドなどの免疫抑制剤も標準治療薬として検討したが、治験薬の有効性に交絡する影響があることから、投与期間中の使用は不可とした（用量 25 mg 以下のプレドニゾロンを除く）。

2201 試験のパート II では、患者、治験責任医師、治験スタッフ及び治験依頼者に対し盲検化し

た。無作為化を実施した薬剤師、薬物濃度測定担当者及び調剤作業を実施したモニターのみが非盲検化された。原データの検証を実施したモニターは盲検化された。CT 及び MRI の読影者は盲検化され、中央検査機関で同一読影者が実施した。

LE3301 試験及び LE4301 試験は非盲検試験であり、盲検化手順は適用されなかった。

2.5.4.4 欠測データの取扱い

リンパ節腫脹の推測解析では、ベースライン及び投与終了時のリンパ節腫脹の測定値が得られた患者のみを対象とした。また、ベースライン時の病変が 0 個であった患者は、リンパ節腫脹の主要解析及び感度分析から除外した。

ナイーブ B 細胞の主要解析では、ベースライン及び投与終了時のナイーブ B 細胞の測定値が得られ、かつベースライン時にナイーブ B 細胞の割合が低い（48%未満と規定）患者のみを対象とした[van Gent et al., 2009]。

ベースラインとはベースライン値と Day 1 の値の算術平均（両方の値が利用できる場合）と定義したが、いずれかの値が欠測である場合は存在する方の値を使用した（5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、付録 16.1.9、5.3.5.2 2201E1 試験の中間 CSR、付録 16.1.9、5.3.5.2 LE3301 試験の Week 52 中間 CSR、付録 16.1.9、5.3.5.2 LE4301 試験の Week 52 中間 CSR、付録 16.1.9）。

安全性解析対象集団（全患者）を用いた事後感度分析で、変化量の log10 値が欠測であれば 0 を代入し、ベースラインの log10 値が欠測であれば PD 解析対象集団から除外した全患者のベースライン log10 値の平均値を代入した（付録 2、補足表 14.2-1.15.3 及び 14.2-1.16.3）。

2.5.4.5 結果の概要

APDS 患者 6 例を対象とした 2201 試験のパート I（proof-of-concept、用量探索）の結果から、Leniolisib は有効な新規治療薬であることが示された[Rao et al., 2017]。健康被験者において、70 mg BID 用量での定常状態の全投与間隔内の薬物曝露量が pAKT 活性を正常範囲内の非刺激 pAKT レベルにまで低下させることが判明したため、本用量を選択した。無作為化、プラセボ対照、固定用量試験である 2201 試験のパート II で認められた効果の程度は、パート I の結果の確証となる。また、主要評価項目は統計学的に有意な改善を示した。

青年（12 歳以上 18 歳未満）での治療効果は成人と差がなく、男性での治療効果は女性と差がなかった。進行中の非盲検継続投与試験である 2201E1 試験で、治療効果の持続が認められた。2201E1 試験（IA-2、データカットオフ日 2023 年 3 月 13 日）で、Leniolisib への曝露期間の中央値は 154.71 週間（約 3 年間）であった。2201E1 試験では全患者が Leniolisib 70 mg を 1 日 2 回、少なくとも 60 週間投与されており、5 例は約 5 年間投与されていた。小児患者を対象とした LE3301 試験の全投与群、及び日本人患者を対象とした LE4301 試験において、治験薬を投与した全患者でパート I の両主要評価項目の改善が認められた。データ全体から、Leniolisib は APDS に対し好ましい転帰を示すことが明らかにされた。

付録 1、補足表 14.2-12.1 は、来院日を問わない、それぞれの主な有効性パラメーターのベースラインからの変化量に関する事後解析の結果を示す。この表には、各患者での最終データポイント（ベースラインからの変化量が得られた時点）が含まれる。

2.5.4.5.1 リンパ球増殖の抑制

2201 試験のパート II の主要評価項目はリンパ球増殖の抑制であった。これは MRI/CT 画像検査

で Cheson の基準に従い選択した標的リンパ節病変の log10 変換 SPD のベースラインからの変化量として定義した。標的リンパ節病変の log10 変換 SPD のベースラインから Week 12 時点までの変化量の補正後平均値において、Leniolisib はプラセボと比較して統計学的に有意な改善（p=0.0006）を示した（表 2.5-3）。

表 2.5-3　2201 試験のパート II の Week 12（Day 85）における標的病変の log10 変換 SPD - 主要解析、PD 解析対象集団

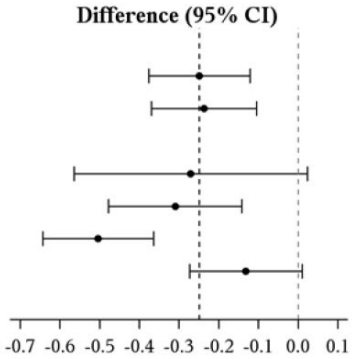
	N	Adjusted Mean Change (SE)		Comparison of Adjusted Means Leniolisib vs Placebo			
				Diff	SE	95% CI	2-Sided p-Value
Leniolisib 70 mg bid	18	-0.27	(0.04)	-0.25	0.06	-0.38, -0.12	0.0006
Placebo	8	-0.02	(0.05)				

ANCOVA=analysis of covariance; bid=twice daily; CI=confidence interval; Diff=difference (leniolisib minus placebo); Ig=immunoglobulin; PD=pharmacodynamics; SPD=sum of product of diameters; vs=versus
Note: The ANCOVA model was used with treatment as a fixed effect and log10-transformed baseline SPD as a covariate. The use of both glucocorticoids and concomitant Ig replacement therapy at Baseline was included as categorical (yes/no) covariates.
Note: The PD analysis excluded 2 subjects from each treatment group (5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 2, Section 10.3). In addition, 1 subject had a complete response and was excluded.
Source: 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Table 6

主要評価項目の結果は補助的解析で確認された（p=0.0042）。補助的解析は、Leniolisib 投与により完全奏効（Week 12 時点で肺に標的病変なし）となったため主要解析から除外した 1 例を含めた。安全性解析対象集団（全患者）を対象とした事後解析で、統計学的有意（p=0.0002）に Leniolisib が良好であった（付録 2、補足表 14.2-1.15.1）。この結果は、腫大したリンパ節（Cheson の基準による SPD を利用）が 40.3%減少し、脾臓容積が 39.2%減少した 2201 試験のパート I の Week 12 時点での結果に一致する。患者は少数であったが、標的病変の log10 変換 SPD の部分集団解析を実施した。青年及び成人（18 歳未満及び 18 歳以上）、遺伝子変異（*PIK3CD*）及び性別（男性及び女性）の部分集団で解析したときリンパ節腫脹率の減少が見られ、Leniolisib 70 mg の 1 日 2 回投与でプラセボに比べ大きく変化した。その差は成人（18 歳以上）及び *PIK3CD* 変異を有する患者で統計学的に有意であった。プラセボ群に *PIK3R1* 変異を有する患者はいなかった。ただし、*PIK3R1* 変異を有する Leniolisib 群の 4 例で見られたリンパ節腫脹の log10 変換 SPD のベースラインからの減少率（11.69%）は、Leniolisib を投与された患者全体での減少率（9.39%）よりも大きかった（2.7.3 臨床的有効性の概要、2.7.3.3.3 項）。標的病変の log10 変換 SPD のベースラインから Week 12 までの変化量に関する事後解析によると、各部分集団で Leniolisib の方が良好であることが差の点推定値（< 0）から明らかとなった（図 2.5-3）。

図 2.5-3　2201 試験のパート II における、標的病変の log10 変換 SPD のベースラインから Week 12（Day 85）までの変化量に関する部分集団解析のフォレストプロット - 主要評価項目の解析、PD 解析対象集団

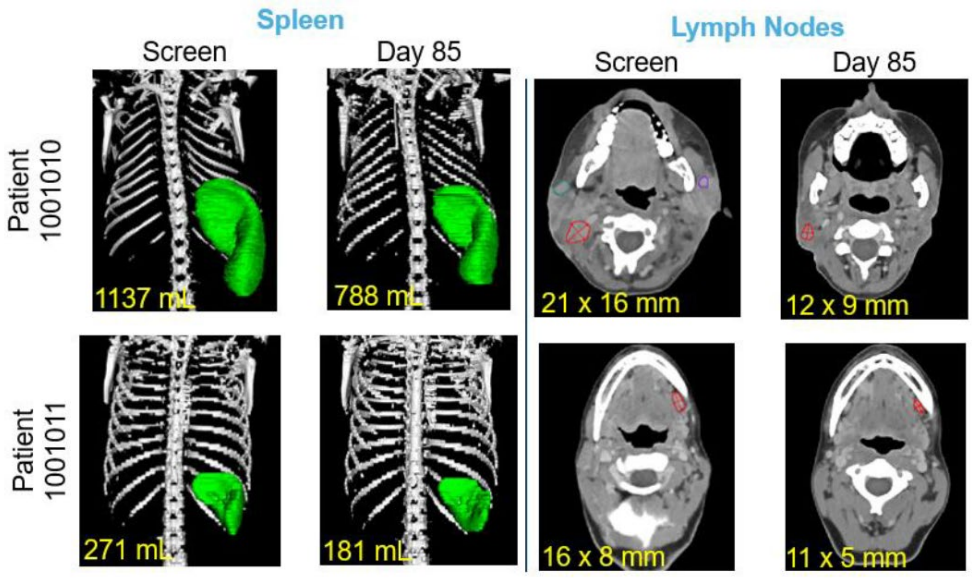
Analysis split by	Comparison	Difference (95% CI)
Overall	CDZ173 70 mg bid (N=18) vs Placebo (N=8)	-0.25 (-0.38, -0.12)
Genetic diagnosis: APDS1	CDZ173 70 mg bid (N=14) vs Placebo (N=8)	-0.24 (-0.37, -0.10)
Genetic diagnosis: APDS2	CDZ173 70 mg bid (N=4) vs Placebo (N=0)	NC (NC, NC)
Age group: <18 years	CDZ173 70 mg bid (N=7) vs Placebo (N=3)	-0.27 (-0.57, 0.02)
Age group: >=18 years	CDZ173 70 mg bid (N=11) vs Placebo (N=5)	-0.31 (-0.48, -0.14)
Sex: Male	CDZ173 70 mg bid (N=9) vs Placebo (N=3)	-0.50 (-0.64, -0.36)
Sex: Female	CDZ173 70 mg bid (N=9) vs Placebo (N=5)	-0.13 (-0.28, 0.01)



Source: Appendix 1, Supplemental Figure 14.2-1.15
ANCOVA=analysis of covariance; APDS=activated PI3Kδ syndrome; CI=confidence interval; Ig=immunoglobulin; N=number of subjects assessed; NC=not calculated; PD=pharmacodynamic; PI3Kδ=phosphoinositide 3-kinase delta; SPD=sum of the product of diameters; vs=versus
Note: Data were analyzed using ANCOVA with treatment as a fixed effect and log10-transformed baseline SPD as a covariate. The use of glucocorticoids and concomitant Ig replacement therapy at Baseline were both included as categorical (yes/no) covariates.

副次評価項目である標的病変及び非標的病変の 3 次元（3D）容積並びに脾臓の 3D 容積及び 2 次元サイズで、リンパ球増殖の抑制が認められた。Leniolisib 投与により、プラセボと比較して統計学的に有意な改善が、脾臓の容積（p=0.0020）、脾臓の 2 次元サイズ（p=0.0148）及び非標的病変の log 変換 3D 容積（p=0.0033）で認められた。標的病変の log 変換 3D 容積の減少はプラセボと比較して有意な差はなかった（p=0.2641）（2.7.3 臨床的有効性の概要、表 2.7.3-12）。図 2.5-4 は、Leniolisib を投与された患者 2 例の脾臓及びリンパ節の X 線画像を示したものである。

図 2.5-4　Leniolisib を投与された患者 2 例の脾臓及びリンパ節の X 線画像、2201 試験のパート II



Source: Data on file

リンパ球増殖の抑制は、LE3301 試験のパート I 及びパート II、LE4301 試験のパート I 及びパート II でも認められた。これらの試験の有効性の主要評価項目は、MRI/CT 画像から Cheson の方法に従って選択した標的病変の SPD のベースラインからの変化と定義する 12 週間投与後のリンパ球増殖の抑制であった。両試験のパート I で、体重に基づく全ての治験薬投与群での標的病変の SPD の数値的減少が認められた（表 2.5-4、2.7.3 臨床的有効性の概要、2.7.3.3.2.1 項）。

MRI／CT 画像に基づき Cheson 法で選定した標的病変の SPD のベースラインからの変化で定義されるリンパ球増殖の低下は、これらの試験のパート II における副次的有効性評価項目でもあった。

パート I で認められた数値的低下は、LE 3301 試験及び LE 4301 試験のいずれにおいても、パート II で安定維持又はさらに低下した（表 2.5-5；2.7.3 臨床有効性の概要、2.7.3.3.2.1 項）。

表 2.5-4 Week 12（Day 85）時点の標的病変の log10 変換 SPD - パート I 主要解析

Study/Dose	N	Baseline/ Day 1 Mean (SD)	N	Week 12 (Day 85) Mean (SD)	Change From Baseline Mean (SD)
LE3301 Part 1					
Leniolisib 20/30/40/50 BID	19	2.7696 (0.43344)	19	2.5740 (0.38208)	-0.1956 (0.12399)
LE4301 Part 1					
Leniolisib 50/70 mg BID	3	3.2509 (0.33667)	3	2.8440 (0.07557)	-0.4070 (0.26140)

BID=twice daily; CSR=clinical study report; SD=standard deviation; SPD=sum of product of diameters.
Baseline for each study is defined in the respective CSRs.
Source: 5.3.5.2 52-Week Interim CSR Study LE3301 Table 14.2.1.1.1; and 5.3.5.2 52-Week Interim CSR Study LE4301 Table 14.2.2.1.1.

表 2.5-5 Week 52（Day 252）時点の標的病変の log10 変換 SPD – パート II 副次解析

Study/Dose	N	Baseline Mean (SD)	N	Week 52 (Day 252) Mean (SD)	Change From Baseline Mean (SD)
LE3301 Part 2					
Leniolisib 20/30/40/50 mg BID	18	2.5699 (0.39273)	18	2.5049 (0.41982)	-0.0650 (0.15297)
LE4301 Part 2					
Leniolisib 50/70 mg BID	3	2.8440 (0.07557)	3	2.7367 (0.05957)	-0.1072 (0.04600)

BID=twice daily; CSR=clinical study report; SD=standard deviation; SPD=sum of product of diameters.
Baseline value is defined as value recorded on Day 85 or the last assessment of Part 1. Part 2 baseline value may differ from Day 85 value if subjects titrated between doses or discontinued from the study.
Over the course of LE 3301 Part 2, doses were adjusted as needed for changes in body weight at each scheduled study visit. However, subjects are analyzed for Part 2 based on their weight at Visit 7.
Source: 5.3.5.2 52-Week Interim CSR Study LE3301 Table 14.2.1.1.1; and 5.3.5.2 52-Week Interim CSR Study LE4301 Table 14.2.2.1.1.

2.5.4.5.2 免疫表現型の正常化

2201 試験のパート II の主要評価項目は免疫表現型の正常化であった。これは総 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として定義した。ナイーブ B 細胞の割合が低値（48%未満）であり Week 12 の測定値が得られた患者では、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 Week 12 までの補正後平均変化量において、Leniolisib はプラセボと比較して統計学的に有意な改善（p=0.0002）を示した（表 2.5-6）。

表 2.5-6 ナイーブ B 細胞 - 2201 試験のパート II のベースラインから Day 85（Week 12）までの変化量 - 主要解析、PD 解析対象集団

	N	Adjusted Mean Change (SE)		Comparison of Adjusted Means Leniolisib vs. Placebo			
				Diff	SE	95% CI	2-Sided p-Value
Leniolisib 70 mg bid	8	37.39	(5.35)	37.30	5.74	24.06, 50.54	0.0002
Placebo	5	0.09	(6.66)				

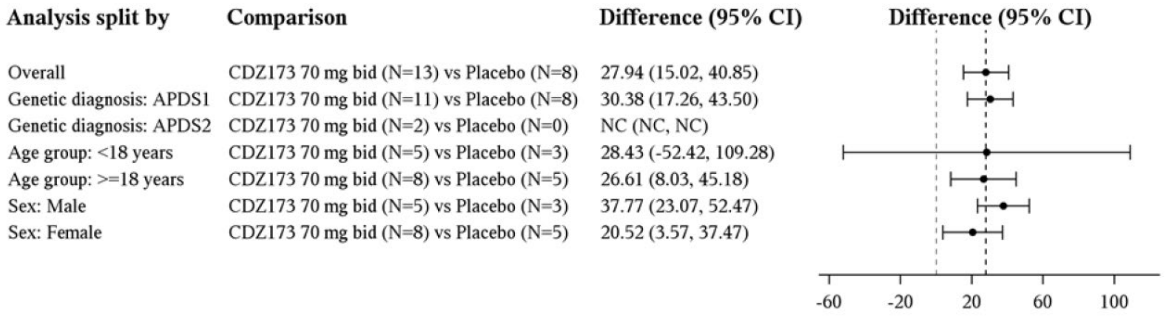
ANCOVA=analysis of covariance; bid=twice daily; CI=confidence interval; Diff=difference; Ig=immunoglobulin; PD=pharmacodynamics; vs=versus
Note: The ANCOVA model was used with treatment as a fixed effect and baseline as a covariate. The use of both glucocorticoids and concomitant Ig replacement therapy at Baseline was included as categorical (yes/no) covariates. Baseline was defined as the arithmetic mean of the baseline and Day 1 values when both were available, and if either the baseline or Day 1 value was missing, the existing value was used.
Note: The PD analysis set excluded 2 subjects from each treatment group (5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 2, Section 10.3). In addition, 5 subjects in the leniolisib group and 3 subjects in the placebo group had ≥48% naive B cells at Baseline. The leniolisib group had 5 subjects with no measurement on Day 85 and 1 subject with no baseline measurement.
Source: 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Table 11

主要評価項目の結果は、経時的混合モデルを用いた感度分析で確認された。感度分析から、早期に Week 4 で改善が見られ（p=0.0126）、Week 8 に主要解析である共分散分析（ANCOVA）と一致する治療効果が見られ（p<0.0001）、Week 12 まで持続する（p<0.0001）ことが明らかにされた。

安全性解析対象集団（全患者）を対象とした事後感度分析の結果は、プラセボと比較して統計学的有意（p<0.0001）に Leniolisib が良好であった。PD 解析対象集団から除外した患者の値に 0 を代入した場合も、Leniolisib はプラセボと比較して統計学的有意性（p=0.0008）を示した（付録 2、補足表 14.2-1.16.1 及び 14.2-1.16.3）。ベースライン時のナイーブ B 細胞の割合を問わない補助的解析でも、Leniolisib を投与された患者でプラセボと比較して統計学的に有意（p=0.0003）な改善が見られた（2.7.3 臨床的有効性の概要、2.7.3.3.2.2 項）。2201 試験のパート I では、ナイーブ B 細胞の割合の平均値がベースライン時に 32%であったのに対し Week 12 の Leniolisib 70 mg の 1 日 2 回投与終了時には 78%であったが、補助的解析の結果はこれに一致する。また、投与期間中に成熟 B 細胞の頻度は増加した一方、形質細胞は減少した。

患者は少数であったが、ナイーブ B 細胞／総 B 細胞の部分集団解析を実施した。青年及び成人（18 歳未満及び 18 歳以上）、遺伝子変異（*PIK3CD*）及び性別（男性及び女性）の部分集団で解析したとき、ナイーブ B 細胞／総 B 細胞は Leniolisib 70 mg の 1 日 2 回投与でプラセボに比べ大きく増加した。その差は *PIK3CD* と診断された成人（18 歳以上）で統計学的に有意であった。プラセボ群に *PIK3R1* 変異を有する患者はいなかった（2.7.3 臨床的有効性の概要、2.7.3.3.3 項）。ナイーブ B 細胞のベースラインから Week 12（Day 85）までの変化量に関する事後解析によると、各部分集団で Leniolisib の方が良好であることが差の点推定値（> 0）から明らかとなった（図 2.5-5）。

図 2.5-5 2201 試験のパート II における、ナイーブ B 細胞のベースラインから Week 12（Day 85）までの変化量に関するフォレストプロット - 主要評価項目の解析、PD 解析対象集団



Source: Appendix 1, Supplemental Figure 14.2-1.16
ANCOVA=analysis of covariance; APDS=activated PI3Kδ syndrome; CI=confidence interval; Ig=immunoglobulin; N=number of subjects assessed; NC=not calculated; PD=pharmacodynamic; PI3Kδ=phosphoinositide 3-kinase delta; vs=versus
Note: Data were analyzed using ANCOVA with treatment as a fixed effect and Baseline as a covariate. The use of glucocorticoids and concomitant Ig replacement therapy at Baseline were both included as categorical (yes/no) covariates. Baseline was defined as the arithmetic mean of the Baseline and Day 1 values when both were available, and if either the Baseline or Day 1 value was missing, the existing value was used.

免疫表現型の正常化は、LE3301 試験のパート I 及びパート II、LE4301 試験のパート I 及びパート II でも認められた。これらの試験のパート I の有効性の主要評価項目は、投与終了時の総 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であった。両試験の体重に基づく全ての治験薬投与群で、ナイーブ B 細胞の割合の数値的増加が認められた（表 2.5-7）。

LE 3301 試験のパート II において、ナイーブ B 細胞割合のベースラインからの変化も副次的有効性評価項目であった。また、LE 4301 試験のパート II でも継続して評価した。LE 3301 試験では、パート I 終了時に認められた免疫表現型の改善は、パート II における全ての体重別用量群で

安定していた。LE 4301 試験では、パート II の両体重別用量群で数値的な増加が継続して認められ、パート 2 の 70 mg 患者 1 例でベースラインからのわずかな低下を示した（表 2.5-8）。

また、経時的に移行 B 細胞の対応する低下が認められた（2.7.3 臨床有効性の要約、2.7.3.3.2.2 項）。

表 2.5-7 Week 12（Day 85）時点の免疫表現型の正常化 – LE3301 試験及び LE4301 試験

% of Naive B Cells out of Total B Cells Study	n	Baseline Mean (SD)	n	Week 12 (Day85) Mean (SD)	Change From Baseline Mean (SD)	% Change From Baseline Mean (SD)
LE 3301 Part 1 Leniolisib 20/30/40/50 mg BID	15	78.6867 (7.76701)	11	86.3367 (5.63150)	8.6207 (7.06813)	11.9242 (11.54370)
LE 4301 Part 1 Leniolisib 50/70 mg BID	3	74.9908 (19.79560)	3	82.1993 (15.91849)	7.2085 (6.98421)	11.5852 (12.81532)

BID=twice daily; CSR=clinical study report; SD=standard deviation.
Baseline for each study is defined in the respective CSRs.
Source: 5.3.5.2 52-Week Interim CSR Study LE3301 Table 14.2.2.2 and 5.3.5.2 52-Week Interim CSR Study LE4301 Table 14.2.2.2.1.

表 2.5-8 Week 52（Day 252）時点の免疫表現型の正常化 – LE3301 試験及び LE4301 試験

% of Naive B Cells out of Total B Cells Study	n	Baseline Mean (SD)	n	Week 52 (Day 252) Mean (SD)	Change From Baseline Mean (SD)	% Change From Baseline Mean (SD)
LE 3301 Part 2 Leniolisib 20/30/40/50 mg BID	14	85.6086 (5.46597)	11	89.7357 (3.78205)	2.6041 (3.67611)	3.1092 (4.23038)
LE 4301 Part 2 Leniolisib 50/70 mg BID	3	82.1993 (15.91849)	3	91.5580 (6.15688)	9.3587 (10.16512)	13.3751 (15.42081)

BID=twice daily; CSR=clinical study report; SD=standard deviation.
For Part 2, baseline is defined as the value recorded on Day 85 or the last assessment of Part 1. Part 2 baseline value may differ from Day 85 value if subjects titrated between doses or discontinued from the study.
Over the course of LE 3301 Part 2, doses were adjusted as needed for changes in body weight at each scheduled study visit. However, subjects are analyzed for Part 2 based on their weight at Visit 7.
Source: 5.3.5.2 52-Week Interim CSR Study LE3301 Table 14.2.2.2 and 5.3.5.2 52-Week Interim CSR Study LE4301 Table 14.2.2.2.1.

2.5.4.5.3 臨床転帰の評価

臨床開発全体を通じて、試験治療の有効性を評価するため、各種の臨床転帰の評価（COA）を実施した。小児患者の経験をより包括的に把握するため、小児開発プログラムでは追加の COA を特定し、策定した。

治験責任医師が各患者の経過を説明するため作成した患者の叙述は、2201 試験及び 2201E1 試験の事前に規定した副次評価項目であった。2201 試験のパート I では、6 例全例で活力の増加及び／又は健康状態の改善などの症状改善が見られた。治験中に活力が増加した 5 例のうち 2 例は Day 1 の投与後及び Day 4 に疲労を報告していた（5.3.5.1 2201 試験のパート I の CSR、14.3.3 項）。

2201 試験のパート II では、Leniolisib 70 mg を 1 日 2 回投与された 20 例中 14 例（70%）及びプラセボを投与された 9 例中 3 例（33%）で改善が報告された。疲労の軽減、活力の増加及び身体活動の増加を報告した患者の数はプラセボ群（3 例、33%）よりも Leniolisib 群（11 例、55%）の方が多かった。プラセボ群でベースラインから変化なし又は増悪したのは 6 例（67%）であり、Leniolisib 群でベースラインから変化なし又はわずかに増悪したのは 6 例（30%）であった（5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、14.3.3 項）。

それぞれ疾患活動性及び健康状態を評価する PGA 及び PtGA は、プラセボ投与例に比べ Leniolisib 投与例で改善した。ただし、結果は概して統計学的に有意ではなかった。これは患者が不均質であることに起因する可能性がある（表 2.5-9、表 2.5-10）。しかし、PtGA スコアのベースラインから Day 85 までの変化は、18 歳以上の患者群で統計学的に有意（p=0.0138）であった。また、SF-36 の標準値に基づくサブスケールスコアがベースライン時に 50 未満であった患者の部分集団では、ベースラインの平均値が全サブスケールについて正常範囲未満であった。Day 364 時点で、Role Emotional（日常精神的役割機能、平均 46.245）、Mental Health（精神的健康、平均 46.946）及び General Health（全般的健康、平均 44.785）を除くほとんどのサブスケールで、平均スコアが正常範囲（47 から 53）に上昇した。General Health のスコアは平均 8.339（中央値 8.800）ポイント上昇し、26 例中 14 例の患者（54%）で SF-36v2 作成者の説明による 7.2 ポイントの最小重要差の閾値を上回った[Maruish et al., 2011]。

LE3301 試験のパート I 及び LE4301 試験のパート I の臨床転帰の評価結果は、数値的な改善を示す 22011 試験及び 2201E11 試験の結果とおおむね一致する（2.7.3 臨床的有効性の概要、2.7.3.3.2.3 項）。LE3301 試験で、介護者による総合治療評価（CaOTE-APDS）による介護者の評価では、患者の 85.7%（18/21）では、治療のプラス面が大きい又は幾分マイナス面を上回ったが、9.5%（2/21）ではプラス面とマイナス面が同程度と報告され、21 例中 1 例（4.8%）の介護者のみマイナス面が幾分プラス面を上回ると報告され、マイナス面が大きくプラス面を上回るとの報告はなかった。さらに、介護者及び医師は、それぞれ介護者による APDS 症状の変化の全般改善度（CaGIC-APDS）及び医師による全般改善度 - APDS 症状の変化（CGIC-APDS）によって、それぞれ 85.7%（18/21）及び 81.0%（17/21）の患者が Day 85 までに APDS 症状の改善を示したと報告した（2.7.3 臨床的有効性の概要、2.7.3.2.4.2 項）。Week 12 時点において、LE 3301 試験パート I 及び LE 4301 試験パート I のいずれでも、医師全体評価（PGA）スコアに数値的な改善（低下）が認められた（表 2.5-9）。また、LE 4301 試験では、Week 12 時点の患者全体評価（PtGA）のベースラインからの変化スコアも改善を示した（表 2.5-10）。

LE 3301 試験のパート I 及び LE 4301 試験のパート I で認められた COA の改善は、各試験のパート II において概ね維持又は段階的に改善した（2.7.3 臨床有効性の要約、2.7.3.2.4.3 項、2.7.3.2.5.3 項、2.7.3.3.2.3 項）。

表 2.5-9 Week 12（Day 84/85）時点での PGA のベースラインからの変化量

Study	n	Baseline Mean (SD)	n	Week 12 (Day 84/85) Mean (SD)	Change From Baseline (SD)
2201 Part 2					
Leniolisib 70 mg BID	19	47.10 (17.653)	19	26.70 (22.817)	-20.40 (23.184)
Placebo	8	41.38 (17.776)	8	25.88 (16.146)	-15.50 (20.591)
LE 3301					
Leniolisib 20/30/40/50 mg BID	21	40.702 (25.5844)	21	22.238 (17.5297)	-18.464 (18.1094)
LE 4301					
Leniolisib 50/70 mg BID	3	56.7 (5.77)	3	46.7 (15.28)	NC

ANCOVA=analysis of covariance; BID=twice daily; CSR=clinical study report; NC=not calculated; PGA=Physician Global Assessment; SD=standard deviation.

p=0.8805 in Study 2201 Part 2 leniolisib vs placebo using an ANCOVA model with treatment as a fixed effect and baseline as a covariate. The use of both glucocorticoids and concomitant immune replacement therapy at Baseline were included as categorical (yes/no) covariates.

Repeated measurements were not taken into account. At each visit, only patients with a value at Baseline and that time point were included in the change from Baseline measurement.

Baseline for each study is defined in the respective CSRs.

Source: Study 2201 Part 2 CSR Tables 14.2-7.1.1b and 14.2-7.2.1b_ad; 52-Week Interim CSR Study LE 3301 Table 14.2.2.5; and Study LE 4301 Part 1 CSR Table 14.2.4.4.

表 2.5-10 Week 12（Day 84/85）時点での PtGA のベースラインからの変化量

Study	n	Baseline Mean (SD)	n	Week 12 (Day 84/85) Mean (SD)	Change From Baseline (SD)
2201 Part 2					
Leniolisib 70 mg BID	19	45.4737 (21.46669)	19	32.4211 (16.57413)	-13.05 (20.70822)
Placebo	8	37.5000 (26.55991)	8	39.7500 (23.66281)	2.2500 (28.95193)
LE 4301					
Leniolisib 50/70 mg BID	3	57.0 (16.64)	3	71.3 (2.31)	NC

ANCOVA=analysis of covariance; BID=twice daily; CSR=clinical study report; NC=not calculated; PGA=Physician Global Assessment; PtGA=Patient Global Assessment; SD=standard deviation.

Note: In Study 2201 PtGA scores were transformed so 0 indicates very good well-being and 100 indicates very poor well-being to be comparable to the PGA scores. PtGA scores were not transformed in LE 4301, so for this study 0 indicates very poor well being and 100 indicates very good well being.

p=0.2113 in Study 2201 Part 2 leniolisib vs. placebo using an ANCOVA model with treatment as a fixed effect and baseline as a covariate. The use of both glucocorticoids and concomitant immune replacement therapy at Baseline were included as categorical (Yes/No) covariates.

Repeated measurements were not taken into account. At each visit, only patients with a value at Baseline and that time point were included in the change from Baseline measurement.

Baseline for each study is defined in the respective CSRs.

Source: Study 2201E1 IA-2 CSR Table 14-2.6.1; LE 4301 Part 1 CSR Table 14.2.4.3.

2.5.4.5.4 全身性炎症マーカー

高感度 C 反応性タンパク（hsCRP）を 2201 試験のパート II のベースライン及び Week 12 時点で測定したところ、Leniolisib を投与された数例で臨床的に意義のある減少が認められた（表 2.5-11）。乳酸脱水素酵素は 2201 試験（パート I 及び II）、2201E1 試験並びに LE4301 試験で比較的安定していた（パート I 及びパート II; 5.3.5.2 LE 4301 試験の Week 52 中間 CSR 表 14.2.4.5）。

表 2.5-11 全身性炎症マーカー：2201 試験のパート II のベースラインから Week 12 までの平均変化量、PD 解析対象集団

	Leniolisib 70 mg Twice Daily					Placebo				
	N	Day 1 Mean (SD)	N	Week 12 (Day 85) Mean (SD)	Change From Baseline Mean (SD)	N	Day 1 Mean (SD)	N	Week 12 (Day 85) Mean (SD)	Change From Baseline Mean (SD)
hsCRP	4	10.575 (17.8379)	18	7.544 (18.3725)	-9.225 (18.3656)	2	5.700 (2.1920)	8	2.650 (1.7865)	-1.650 (5.7983)
LDH	19	172.92 (72.248)	19	190.63 (57.615)	17.71 (51.684)	8	169.38 (41.950)	8	179.13 (73.964)	9.75 (41.837)

hsCRP=high-sensitivity C-reactive protein; LDH=lactate dehydrogenase; SD=standard deviation
Source: 5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 2, Table 14.2-8.1.1b_ad

2201 試験のパート II では、Leniolisib 投与により β2 ミクログロブリン及び赤血球沈降速度（ESR）がベースラインから Week 12 にかけてプラセボと比較して改善（減少）した（Leniolisib 投与の平均変化量：β2 ミクログロブリンは−0.4513 mg/L 及び ESR は−11.41 mm/hr、プラセボ投与の平均変化量：β2 ミクログロブリンは 0.2444 mg/L 及び ESR は−5.81 mm/hr）。Leniolisib 投与時のフェリチン及びフィブリノゲンのベースラインから Week 12 までの変化量は安定していた（Leniolisib 投与の平均変化量：フェリチンは 0.261 µg/L 及びフィブリノゲンは 0.1521 g/L、プラセボ投与の平均変化量：フェリチンは 1.112 µg/L 及びフィブリノゲンは−0.0769 g/L）（5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、表 14.2-8.1.1b_ad）。

LE4301 試験で、ベースラインから Week 12 に β2 ミクログロブリンが減少し［平均（SD）変化：-0.743 (0.2779) mg/L］、これはリンパ球活性化及び／又は増殖の低下を示す可能性があるが、その他の一般的な炎症マーカーについては軽度の増加が認められた：ESR［平均（SD）変化：32.0 (33.06) mm/hr］、フェリチン［平均（SD）変化：94.53 (172.821) µg/L］及びフィブリノゲン［平均（SD）変化：1.4733 (1.43959) g/L］。これらの炎症性マーカーの結果は、Week 52 まで概して安定して推移した（2.7.3 臨床的有効性の概要、2.7.3.3.2.4 項）。

2.5.4.5.5 効果の発現及び持続

データ抽出日（2023 年 3 月 13 日）現在、非盲検継続投与試験である 2201E1 試験で 37 例に Leniolisib 70 mg を 1 日 2 回投与しており、投与期間中央値は約 3 年間（中央値：154.71 週間、範囲：62.3〜312.9 週間）であった。この試験には、Leniolisib の投与歴がない 11 例（2201 試験のパート II でプラセボを投与された 9 例及び Leniolisib 以外の PI3Kδ 阻害薬の投与歴がある 2 例）も含まれていた。

臨床転帰の評価の改善は Week 12 より後も持続した（表 2.5-12）。健康関連生活の質（SF-36）及び仕事／活動障害（WPAI-CIQ）を測定する患者報告アウトカムが数値的な改善を示し、Day 910 まで改善が持続した（2.7.3 臨床的有効性の概要、2.7.3.5.1.2 項）。全身性炎症マーカーである hsCRP 及び乳酸脱水素酵素は継続投与により安定した（2.7.3 臨床的有効性の概要、2.7.3.5.2 項）。

Leniolisib の長期有効性については、2.7.3 臨床的有効性の概要、2.7.3.5 項に記載する。

表 2.5-12　臨床転帰の評価：2201E1 試験のベースラインから Week 12、Week 52 及び Week 130 までの平均変化量、PD 解析対象集団

Study	N	Day 84 (Week 12) Mean Change From Baseline (SD)	N	Day 364 (Week 52) Mean Change From Baseline (SD)	N	Day 910 (Week 130) Mean Change From Baseline (SD)
Physician Global Assessment	31	-31.4131 (17.81740)	30	-31.8086 (18.92644)	19	-29.4741 (19.50021)
Patient Global Assessment	37	-14.6591 (21.41781)	33	-16.0616 (20.44174)	24	-8.6822 (28.36761)
SF-36 Physical Component	31	4.838 (5.8065)	21	5.493 (7.2792)	8	3.166 (6.9500)
WPAI- Percentage of Overall Work Impairment Due to Health	3	-33.57 (12.412)	11	-15.42 (44.185)	10	-11.19 (35.811)
WPAI-Percent Activity Impairment Due to Health	5	-12.00 (10.954)	29	-10.69 (30.229)	24	-7.92 (28.889)

bid=twice daily; n=number; PD=pharmacodynamic; SF-36=Short Form-36; SD=standard deviation; WPAI=Work Productivity and Activity Impairment

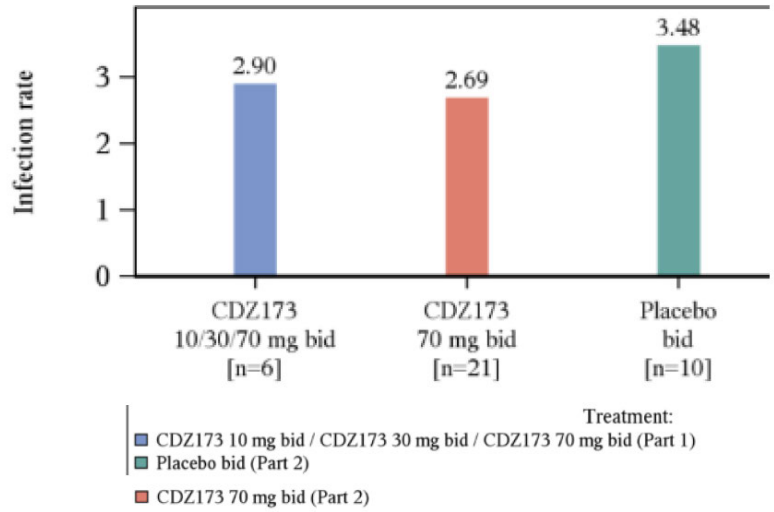
Note: For the purposes of this output, the scores of the PtGA have been transformed so that 0 indicates very good and 100 indicates very poor to be comparable with the PGA, for which higher scores indicate greater disease activity. SF-36 scores ranged from 0 to 100, with higher scores indicating greater health-related quality of life. WPAI scores ranged from 0% to 100%, with higher scores indicating greater impairment.

Source: 5.3.5.2 Interim CSR Study 2201E1, Table 14.2-5.1, Table 14.2-6.1

2.5.4.5.5.1　感染率

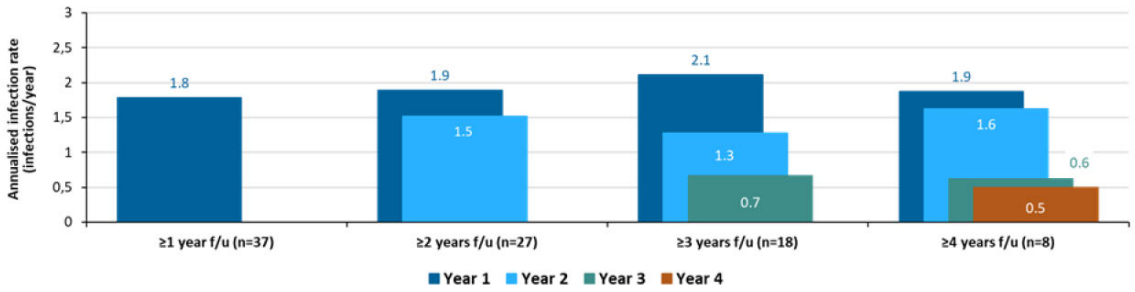
Leniolisib を投与された患者の感染率は 2201 試験のパート I とパート II で同程度であった。2201 試験のパート II で、Leniolisib 投与例の感染率はプラセボ投与例よりも低かった（図 2.5-6）。治療期間が長くなると感染率は減少した。感染率の事後解析では、Leniolisib 投与により感染率が 1 年あたり 25%と統計学的に有意（p=0.0256）に減少した（2201E1 試験の IA-2 補遺 3、表 1.1.5.1）。3 年以上追跡調査した患者 18 例で、1 年目の 2.1 から、2 年目の 1.3、3 年目の 0.7 へと経時的な感染の減少がみられ、2 年及び 4 年の追跡調査した両患者群で同様のパターンを示した（図 2.5-7）。年毎の数の減少は、単純にこの期間に（進行中の）非盲検継続投与試験に組入れられ、各年のデータが得られた患者数であることに注意すること。なお、37 例中 5 例の患者が治験薬とは関連しない理由により試験を中止した。

図 2.5-6 2201 試験（パート I 及びパート II）における感染率 - 安全性解析対象集団



bid=twice daily; CDZ173=leniolisib
Note: Only treatment-emergent infections are included.
Note: Study 2201 Part 1 and Part 2 include treatment up to Day 84.
Source: Study 2201E1-Figure 14.3-2.5.1.

図 2.5-7 2201E1 継続投与試験における年間感染率

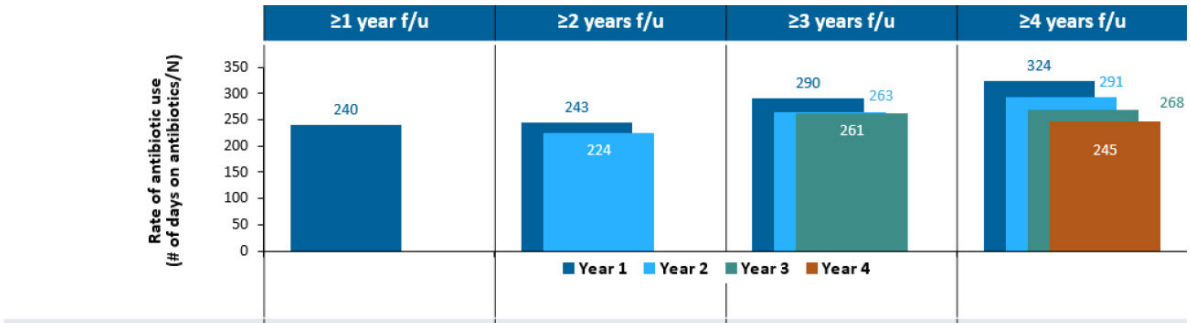


f/u=follow-up; IRT=immune replacement therapy.
Subjects were only included in the analysis if the full year of follow-up was completed.
Source: CSR Study 2201E1 Data extract date: 13 March 2023.Table 14.3-2.5.1.

1 年あたりの感染率の臨床的に意味のある減少に伴い抗生物質の使用頻度が明らかに増加することはなく（図 2.5-8）Ig の使用は減少した（図 2.5-9）。これらの所見は、投与期間の最初の数年間で獲得免疫系が継続的に再構成された点に一致する。

継続投与期間に IRT の使用が減少し、この減少は経時的に維持された。この IRT は感染率を含む臨床反応に応じて調整され、このことは経時的に持続する獲得免疫の正常化を示す。さらに、2201 試験のパート I の患者 6 例中 4 例が IRT 不使用を維持し、他の 2 例は治療量以下の IgG を維持している。IRT 又は抗生物質の投与を受けた患者では、縦断的混合モデルを用いて、時間（3 ヵ月の時間間隔ごと）を固定効果、ベースラインを共変量として治療日の解析を行った。一次自己回帰共分散行列を適合させて、同一患者での測定値間の相関を調整した。変化量解析の反復測定の結果は減少傾向を示した（2201E1 試験の CSR、表 14.2 1.18.3）。

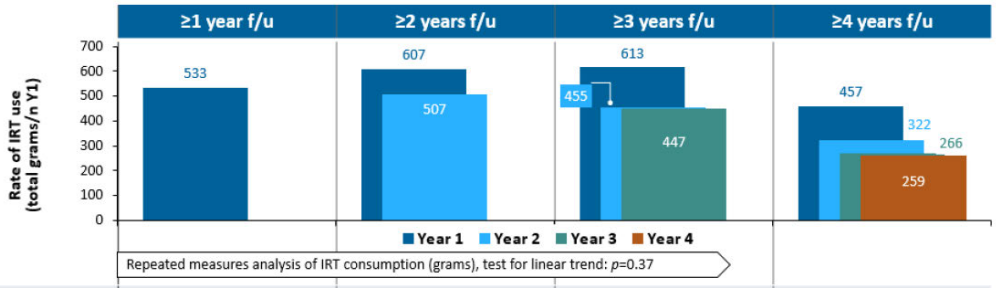
図 2.5-8 患者内での抗生物質使用



	≥1 year f/u	≥2 years f/u	≥3 years f/u	≥4 years f/u
Patients in f/u category, N	37	27	18	8
Patients on antibiotics, n (Y1/Y2/Y3/Y4)	30	22/20	16/15/15	7/7/8/8

CSR=clinical study report; f/u=follow-up duration; Y=year.
Source: Study 2201E1 IA2 CSR Addendum 3, Figure 4

図 2.5-9 ベースライン時に IRT を使用していた患者における患者内免疫補充療法の使用



	≥1 year f/u	≥2 years f/u	≥3 years f/u	≥4 years f/u
Patients in f/u category, N	37	27	18	8
Patients on IRT, n (Y1/Y2/Y3/Y4)	27	21/19	14/13/11	6/6/5/5

CSR=clinical study report; f/u=follow-up duration; IRT=immune replacement therapy; Y=year.
Source: Study 2201E1 IA2 CSR Addendum 3, Figure 3

2.5.4.5.6 探索的評価項目

2.5.4.5.6.1 リンパ節腫脹

リンパ節腫脹の抑制は 2201E1 試験の探索的評価項目であった。Leniolisib 70 mg の 1 日 2 回投与を継続すると、リンパ球増殖の抑制が持続した。標的病変の SPD のベースラインからの平均変化量は、Week 24 に画像検査を受けた患者で−632.894 単位、Week 36 に画像検査を受けた患者で−1083.158 単位であった。脾臓の容積及びサイズのベースラインからの平均変化量は、Week 24 に画像検査を受けた患者でそれぞれ−202,154.358 mm^3 及び−1762.273 mm^2 であり、Week 36 に画像検査を受けた患者でそれぞれ−221,867.675 mm^3 及び−1426.720 mm^2 であった（5.3.5.2 2201E1 試験の中間 CSR、表 14.2-11.1）。大半の患者で、別の試験でリンパ腫に対する反応の定義に用いた標的病変の SPD 減少の閾値[Cheson et al., 2014]及び骨髄線維症などの別の疾患に対する反応の定義に用いた脾臓容積減少の閾値[Tefferi et al., 2013]を上回ったことから、これらの変化は臨床的に意義がある。

2.5.4.5.6.2 イムノフェノタイピング

2201E1 試験で、総 B 細胞のうちナイーブ B 細胞が占める割合は増加を続け、移行 B 細胞は減

少した。ベースライン及び Day 252 の測定値のある 27 例で、ナイーブ B 細胞のベースラインから Week 36（Day 252）までの平均変化率は 33.90%であった（5.3.5.2 2201E1 試験の中間 CSR、表 14.2-10.1）。

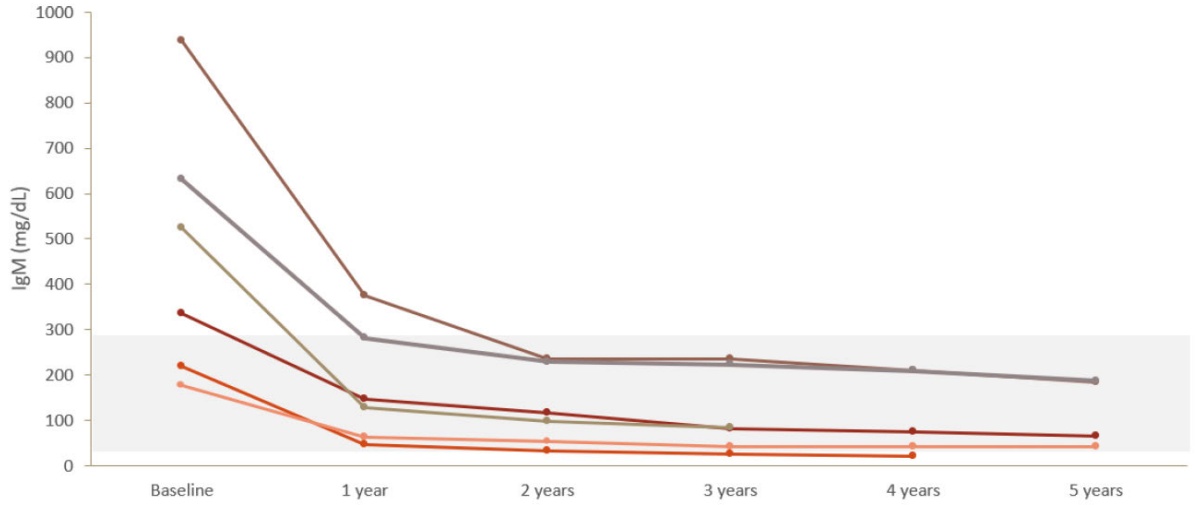
老化 T 細胞及び疲弊 T 細胞はいずれも Leniolisib 投与により減少した。2201 試験のパート I の Week 12 に、CD57+CD8+ T 細胞の平均頻度はベースラインの 26.5%から 9.7%に減少し、PD-1+CD4+ T 細胞の平均頻度はベースラインの 62%から 39%に減少した。同様に、2201 試験のパート II ではプラセボ群と比較して老化 T 細胞の減少が観察された。CD8+ T 細胞中の CD57+細胞の割合は Leniolisib 投与により減少し、ベースラインからの平均変化率は、プラセボ投与で 1.8%と増加したのに対し−6.93%であった。CD3+ T 細胞中の CD4+細胞の割合は Leniolisib 投与により増加し、ベースラインからの平均変化率は、プラセボ投与で−1.72%と減少したのに対し 7.5%であった。CD8+細胞のベースラインからの変化率は、プラセボ投与で 0.83%であったのに対し Leniolisib 投与で−6.10%であった。2201E1 試験で、ナイーブ CD8+細胞、CD4+細胞及びナイーブ CD4+細胞はベースラインから継続投与 Day 252 までの全ての時点で増加した。一方、CD8+細胞はベースラインから継続投与 Day 252 までの全ての時点で減少した（2.7.3 臨床的有効性の概要、2.7.3.2.1.2 項及び 2.7.3.2.3.2 項）。

2.5.4.5.6.3 免疫学的指標

血清中 Ig を含むその他の臨床免疫学的指標は改善し、IgA 及び IgE は安定化し IgM は減少した。2201 試験のパート I で、血清中 IgM レベルは 12 週間の投与期間終了時までに 24%から 54%減少した。これらの患者では継続投与試験中も IgM の低値が持続した（図 2.5-10）。2201 試験のパート II では IgM が Leniolisib 投与により大幅に減少し、ベースラインからの平均変化率はプラセボ投与で 2.99%であったのに対し−33.52%であった。事後解析である反復測定経時的混合モデル解析において、Leniolisib 投与による Week 12 時点での IgM の減少はプラセボと比較して統計学的有意差（p=0.0071）を示した（2.7.3 臨床的有効性の概要、2.7.3.5.3.1.1 項；付録 1、補足表 14.2-1.20）。IgM レベルは 2201E1 試験を開始した数例で高値であったが速やかに減少し、ベースラインから Week 36（Day 252）までの平均変化量は−1.6930 g/L であった（2.7.3 臨床的有効性の概要、2.7.3.5.3.1.1 項）。

また、CXCL13/BLC、CXCL10/IP-10、CCL22/MDC、CCL4/MIP-1β、インターフェロン γ 及び腫瘍壊死因子 α の平均血清中濃度が Leniolisib 投与により減少した（最大−60%）ことから、機序及び疾患に関連する潜在的な影響が示唆される。事後解析では、2201E1 試験で Leniolisib を投与された患者と欧州免疫不全症学会 - APDS レジストリに登録され標準治療（シロリムスなどの免疫抑制剤を含む）を受けた患者との間で、治療の逆確率重み付け法を用いて IgM レベルを比較した。この解析によると、IgM 減少の程度は Leniolisib 群の方が大きく、1 年あたりの差は−1.09 g/L であった（95% CI −1.78, -0.39；p=0.002）[Whalen et al., 2024]。IgM レベルが長期間安定したことから、免疫系の正常化が持続し、その後 IRT の必要性が減少すると共に臨床転帰が改善することが分かる。

図 2.5-10　2201 試験のパート I で投与を開始した患者の IgM プロファイル



Note: The grey box indicates the normal range (37 to 286 mg/dL)

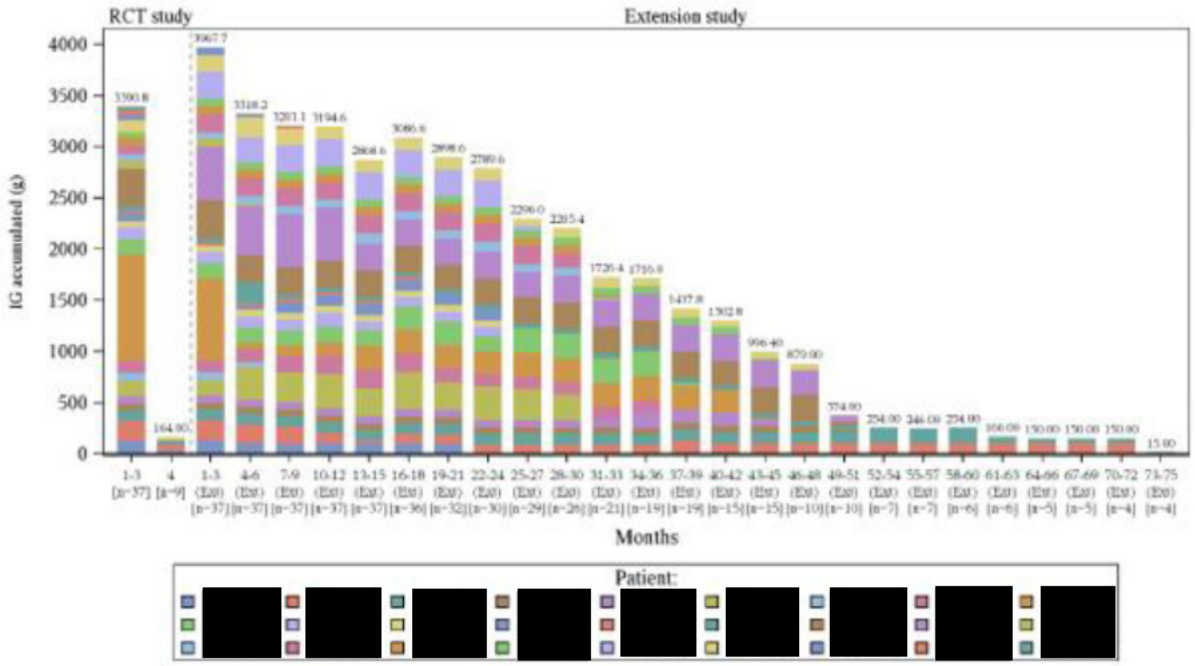
2.5.4.5.6.4　IRT 及び抗生物質の使用

全体として、抗生物質の使用は 2201 試験のパート II で減少した。抗生物質の使用歴があり、投与期間中も使用を継続した患者は Leniolisib 群で 7 例及びプラセボ群で 3 例であった。投与期間中も抗生物質の投与を必要としたのは、プラセボ群で 6 例であったのに対し、Leniolisib 70 mg の 1 日 2 回投与群ではわずか 2 例であった。Leniolisib 群における抗生物質の使用頻度（投与した日の比率）は 2201 試験のパート I とパート II とで同程度であった。2201E1 試験の Leniolisib 投与例全例での抗生物質の使用率は、2201 試験の Leniolisib 群と同程度であった（2.7.3 臨床的有効性の概要、2.7.3.2.2.2 項及び 2.7.3.5.3.1 項）。

Leniolisib 投与により IRT の必要性が低下した（図 2.5-11）。長期継続投与試験において、経時的混合モデルを用いて片側 p 値の線形傾向を検定した事後解析は、長期継続投与中の 3 ヵ月あたりの IRT 使用日数の数値的減少を示した。

IRT を投与された患者 27 例のうち、6 例で IRT が不要（3 ヵ月間 IRT を使用していないと定義）となったが、6 例中 1 例は最終的に再開した。これら 6 例で IRT が不要となった期間の平均値は 591 日間、中央値は 410 日であった。8 例の患者で、Leniolisib を平均 14.6 ヵ月間及び中央値 15 ヵ月間投与した後、3 ヵ月間にわたる（Month 1～3）総 IRT 使用量（g）がベースラインと比較して 50%以上減少した。9 例の患者で、3 ヵ月間にわたる（Month 1～3）総 IRT 使用量（g）がベースラインと比較して 25%以上減少した。これら 9 例で IRT が不要となった期間の平均値は 11.7 ヵ月間、中央値は 12 ヵ月間であった（付録 2、補足表 14.2-1.18.1～14.2-1.18.3；表 14.2-1.19.1～14.2-1.19.3；図 14.2-1.17.1～14.2-1.17.3）。これは、PI3Kδ 経路の機能が正常化した後に獲得免疫系の再構成が生じるとの予想される生物学的性質に一致する。

図 2.5-11　2201 試験（パート I 及びパート II）及び 2201E1 試験（2023 年 3 月 13 日まで）での 3 ヵ月ごとの Ig 使用 - 安全性解析対象集団



CSR=clinical study report; Ext=extension study; Ig=immunoglobulin
Note: Dashed line represents the start of Study 2201E1.
Source: 5.3.5.2 Interim CSR 2201E1, Figure 15

2.5.4.5.6.5　投与の中断

2201 試験のパート I の患者で Leniolisib 投与を中断した（2201E1 試験への組入れ待機中）ところ、血清中 IgM レベルは上昇し、Leniolisib を再投与すると再び速やかに正常化した[Rao et al, 2018]。

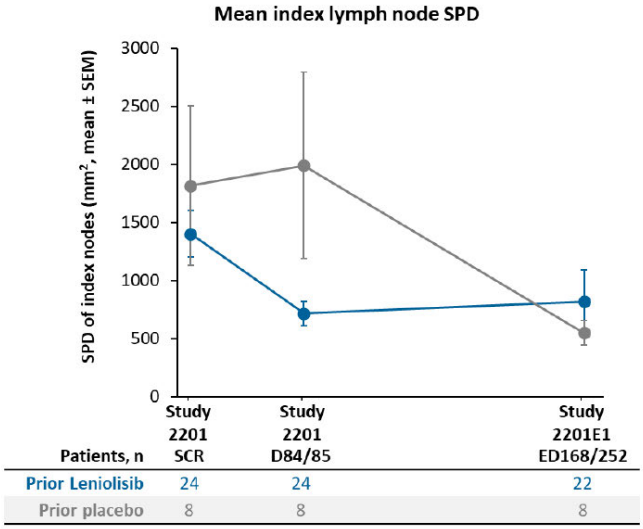
事後解析で、8 例の患者で 2201 試験の最終日（Day 84/85）から 2201E1 試験における Leniolisib の初回投与日（継続投与 Day 1）まで 28 日以上の投与の間隔及び評価の間隔があった。この集団の大半の患者で、臨床転帰の評価の安定又は悪化及び免疫系再構成の逆行が生じた。大半の患者でナイーブ B 細胞の割合は減少し、移行 B 細胞及び老化 CD57+ T 細胞が増加した（2.7.3 臨床的有効性の概要、2.7.3.5.3.4 項）。

2.5.4.5.7　追加の事後解析

2.5.4.5.7.1　リンパ節腫脹

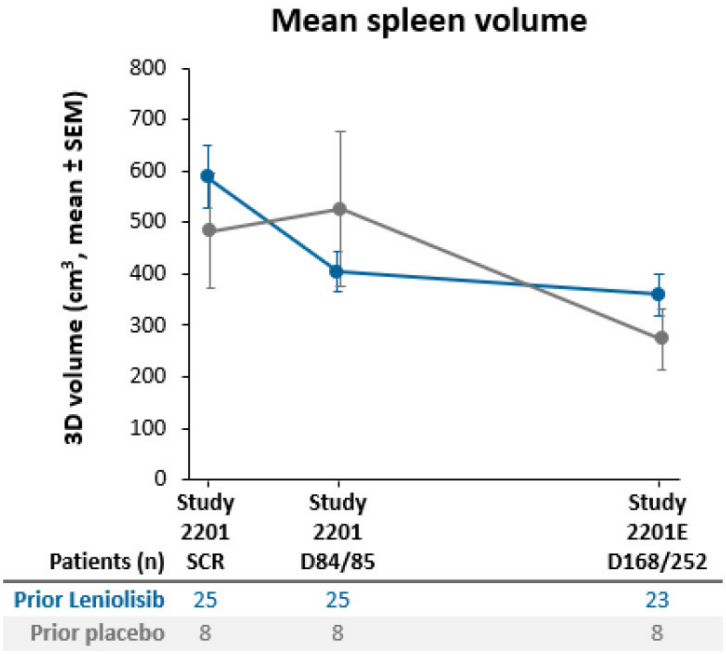
2201 試験の Leniolisib 投与により認められた標的リンパ節の SPD 減少は、過去に Leniolisib を投与した患者では Leniolisib 継続投与試験の Day 168/252 まで維持され、2201 試験のパート II でプラセボを投与した患者でも同様に再現された（図 2.5-12）。特筆すべき点は、これらの持続的な効果が、新たな又は緊急時の免疫抑制剤投与を要することなく達成されたことである[Rao et al., 2023]。継続投与中の持続的な効果は、継続投与試験の Day 168 又は Day 252 まで脾臓の 3D 容積がベースラインから持続的に減少することによっても示された（図 2.5-13）。

図 2.5-12 標的病変の SPD のベースラインからの変化（2201E1 試験）



CfB=change from baseline; OLE=open-label extension (Study 2201E1); SPD=sum of product diameters.

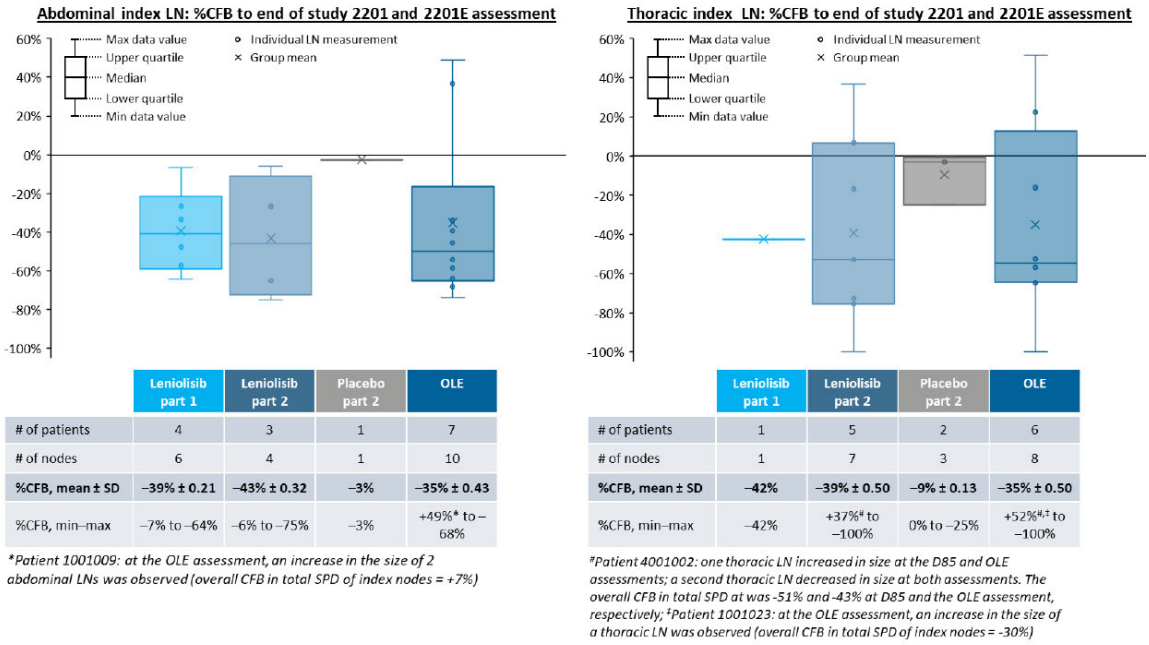
図 2.5-13 脾臓の平均容積（2201E1 試験）



D=day; ED=extension day; n=number of subjects; RCT=randomized controlled trial (Study 2201 Part 2); SCR=screening; SEM=standard error of the mean; SPD=sum of product diameters.

図 2.5-14 には、腹部及び胸部の標的リンパ節に対する一貫した顕著な効果が経時的に維持されていることを示した。

図 2.5-14　腹部及び胸部の標的病変のベースラインからの変化のプロット（2201E1 試験）（安全性解析対象集団）



	Leniolisib part 1	Leniolisib part 2	Placebo part 2	OLE
# of patients	4	3	1	7
# of nodes	6	4	1	10
%CFB, mean ± SD	**–39% ± 0.21**	**–43% ± 0.32**	**–3%**	**–35% ± 0.43**
%CFB, min–max	–7% to –64%	–6% to –75%	–3%	+49%* to –68%

*Patient 1001009: at the OLE assessment, an increase in the size of 2 abdominal LNs was observed (overall CFB in total SPD of index nodes = +7%)

	Leniolisib part 1	Leniolisib part 2	Placebo part 2	OLE
# of patients	1	5	2	6
# of nodes	1	7	3	8
%CFB, mean ± SD	**–42%**	**–39% ± 0.50**	**–9% ± 0.13**	**–35% ± 0.50**
%CFB, min–max	–42%	+37%# to –100%	0% to –25%	+52%#,‡ to –100%

#Patient 4001002: one thoracic LN increased in size at the D85 and OLE assessments; a second thoracic LN decreased in size at both assessments. The overall CFB in total SPD at was -51% and -43% at D85 and the OLE assessment, respectively; ‡Patient 1001023: at the OLE assessment, an increase in the size of a thoracic LN was observed (overall CFB in total SPD of index nodes = -30%)

CFB=change from baseline; D=day; LN=lesion; max=maximum; min=minimum; OLE=open-label extension; SD=standard deviationl; SPD= sum of product diameters.

2201 試験のパート I 及び II で示されたリンパ節腫脹に対する Leniolisib の明らかな効果は、非盲検継続投与試験の最後の画像評価（Day 168 又は Day 252 時点）まで維持された。臨床的に意味のある効果の閾値（標的病変の SPD が 25%減少、脾臓容積が 25%減少）を用いると、リンパ球増殖の抑制に関して「奏効例」の状態を達成した患者の割合が最終評価時点で維持されている又は増加した（表 2.5-13）。

表 2.5-13　Day 85 及び Day 168/252 時点（最終評価時点）における Leniolisib とプラセボ投与による標的病変の SPD（25%及び 50%）及び脾臓容積（25%）の奏効例の割合（2201E1 試験）（PD 解析対象集団）

Responder analysis	**Part 2, Day 85**		**Extension, last visit**
	Placebo n responding / N (%)	**Leniolisib n responding / N (%)**	**Leniolisib n responding / N (%)**
25% reduction in SPD	2 / 8 (25%)	17 / 19 (89%)	27 / 30 (90%)
50% reduction in SPD	0 / 8 (0%)	8 / 19 (42%)	16 / 30 (53%)
25% reduction in spleen volume	2 / 8 (25%)	12 / 19 (63%)	22 / 31 (71%)

SPD=sum of product diameters.

2.5.4.5.7.2　リンパ球増殖

Leniolisib を投与した全ての患者でベースラインに比べて数値的な改善がみられた。log10 変換した SPD データのベースラインからの変化量を、理解しやすいリンパ組織の大きさの変化量に変

換するのは困難であるため、Week 12 時点におけるリンパ節腫脹の改善の程度とその意義をより良く伝えるために、安全性解析対象集団を用いた事後解析として、「ベースラインからの変化率」でみた結果及び奏効例解析の結果を示す。Leniolisib 群はプラセボ群に比べて、標的病変の 3D 容積及び SPD のベースラインからの変化量がはるかに大きかった（表 2.5-14）。

表 2.5-14　2201 試験のパート II の Day 85 時点におけるベースラインからの変化率

Mean (SD) values of percent change from baseline at Day 85	Leniolisib 70 mg BID N=19	Placebo N=9
3D volume of index lesions (mm^3)	-58.05 (22.423)	-8.23 (30.956)
SPD of index lesions (mm^2)	-47.834 (20.350)	4.188 (26.916)

BID = twice daily; SD = standard deviation; SPD = sum of product of diameters.
Source: CSR Study 2201 Part 2, Listing 16.2.6-1.11.

2 つの閾値を用いて奏効例解析を行った（表 2.5-15）。より保守的な解析では、Leniolisib 群の 19 例中 8 例（42.1%）でこのレベル以上の治療効果が得られたのに対し、プラセボ群では 0%であった。閾値を 30%としたときの治療の差（64.5%）は名目上、統計学的に有意であった（p=0.0022）。ただし、APDS の専門家によるデルファイパネルに基づくと、25%が、臨床的に意味のあるリンパ節サイズの変化を示していると判断された。

表 2.5-15　Day 85 時点における標的病変の SPD のベースラインからの減少でみた奏効例解析 – パート II（PD 解析対象集団）

Test vs Reference	Comparison of proportions: Test vs Reference				
Reduction	Responder Leniolisib N=19* n (%)	Responder Placebo N=8* n (%)	Difference	95% CI	P-value**
≥25% (Delphi Panel)	17 (89.4)	2 (25.0)	64.4%	(0.16, 0.89)	0.0022
≥50% (Therasse-2000)	8 (42.1)	0 (0.0)	42.1%	(0.6%, 75.5%)	0.0607
≥30% (Eisenhauer-2009)	17 (89.5)	2 (25.0)	64.5%	(23.4%, 91.5%)	0.0022

CI = confidence interval; vs=versus.
Data were analyzed using a logistic regression model with treatment as a fixed effect and baseline as a covariate. The use of glucocorticoids and concomitant immune replacement therapy at baseline were both included as categorical (Yes/No) covariates.
* Number of evaluable subjects (subjects having a baseline measurement post-baseline measurement for the parameter and timeframe under consideration).
**P-value is 2-sided.
Source: Appendix 1, Table 1.1.1.1-2 (25%), Table 14.2-1.30.5 (50%), 14.2-1.30.6 (30%),

2.5.4.5.7.3　免疫表現型解析

ナイーブ B 細胞の閾値である 48%を用いるか、入手できたベースライン時のナイーブ B 細胞の割合の全データを用いるかに関わりなく、Leniolisib への曝露が 1 ヵ月になった時点からナイーブ B 細胞の免疫表現型が改善する明らかな傾向がみられ、薬物曝露期間の延長に伴って改善は持続した（2201E1 試験の CSR、図 14.2-10.1）。

最近のデルファイパネルの評価に基づき、「3 ヵ月時に 20%以上」を奏効の閾値として用いてナイーブ B 細胞の奏効例解析を行った結果、Leniolisib は免疫再構成に対して臨床的に有益である

という、有意な効果を示すエビデンスが得られた［パート II のベースラインから最終測定までの変化が 20%以上：Leniolisib 95% vs プラセボ 10%、治療の差 85%（95% CI：0.50、0.98）、名目上の p<0.001、Fisher の直接確率検定］。ナイーブ B 細胞の割合に対する臨床的に意味のある効果は維持され、継続投与試験の Day 252 時点でも大半の患者（78%）が奏効例の状態を保っていた。

免疫表現型の正常化が認められた患者の割合は、プラセボを投与した患者よりも Leniolisib を投与した患者の方が大きかった。文献中で APDS に特徴的な乱れとみなされている免疫表現型を評価し、各投与群でベースライン時に異常値を示し、その後、Day 85 に値が正常化していた患者の割合を算出した。ベースライン時又は Day 85 の値が欠測していた患者は解析から除外した。健康被験者から得た基準範囲[van Gent et al., 2009 及び Morbach et al., 2010]から、正常化の閾値を得た。一般に APDS で乱れていることの多い他の免疫表現型も含め、表 2.5-16 に奏効例解析の結果を示す。ナイーブ B 細胞の正常化は Leniolisib 投与患者の 74%及びプラセボ投与患者の 14%で認められ、正常化は継続投与期にも持続し、Day 252 時点でナイーブ B 細胞が正常レベルを示した患者は 78%であった（N=27）。免疫表現型の正常化が認められた Leniolisib 投与患者の割合が非常に大きかったことは、Leniolisib によって効果的な免疫再構成及びクラススイッチ組換えが誘発され、病原体に対する免疫監視及び免疫防御機構の効力が高まることを示している。

表 2.5-16　2201 試験のパート II における Day 85 までの免疫表現型の正常化（ベースライン時に異常値を示した患者）（安全性解析対象集団）

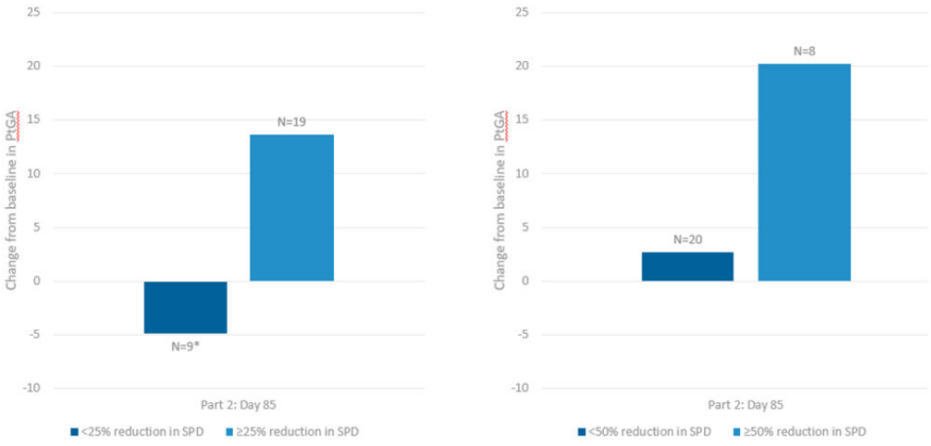
		Leniolisib		Placebo	
Cell type	**Normal level [source]**	**Abnormal at baseline N**	**Normalised by day 85 n (%)**	**Abnormal at baseline N**	**Normalised by day 85 n (%)**
B cells					
Naive	≥58.0% [1]	19	14 (74%)	8	1 (14%)
Transitional	≤19.1% [2]	12	11 (92%)	8	2 (25%)
Plasma blasts CD38+	≤1.7% [3]	13	12 (92%)	6	1 (17%)
Non-switched memory	*≤21.4% [4]*	3	2 (67%)	1	0 (0%)
Switched memory	*≤18.9% [5]*	12	2 (17%)	3	0 (0%)
T cells					
Naive CD4+	*≥49.3% [6]*	17	0 (0%)	9	0 (0%)
Naive CD8+	≥48.6% *[7]*	18	2 (11%)	9	0 (0%)
Senescent (CD57+) CD8+	*≤33.4% [8]*	0	--	0	--
Senescent (CD57+) CD4+	*≤6.0% [8]*	7	4 (57%)	4	0 (0%)
Exhausted (PD-1+) CD8+	*≤45.4% [8]*	3	1 (33%)	1	0 (0%)
Exhausted (PD-1+) CD4+	*≤24.3% [8]*	7	3 (43%)	2	0 (0%)

Sources:
1. Morbach et al. 2010; CD27-IgD+
2. van Gent et al. 2009; RBE (CD19+IgD+CD10+CD27-CD38+IgM+)
3. Morbach et al. 2010; CD24-CD38++
4. Morbach et al. 2010; CD27+IgD+
5. Morbach et al. 2010; CD27+IgD-
6. Morbach et al. 2010; CD27+CD45RO-CD4+
7. van Gent et al. 2009; CD27+CD45RO-CD9+
8. Communication with Dr Manish Butte (as described in Rao et al. 2023)

2.5.4.5.7.4 免疫表現型と臨床転帰指標の相関

2201 試験のパート II のデータの解析では、画像上のリンパ節サイズ減少と自己報告による疾患活動性低下の間に関連性が認められた（図 2.5-15）。回帰モデリングでは、Day 85 時点で、標的病変の SPD の変化と PtGA との間に名目上の統計学的に有意な関連性（Pearson の R=－0.364、p=0.034）が認められた。

図 2.5-15 患者による総合評価の変化と標的病変の SPD の変化の関連性（2201 試験パート II）



*8 Placebo patients and one CDZ173 patient. The CDZ173 patient had a 24.98% reduction in SPD and a 41-point improvement in PtGA.

PtGA=patient global assessment; SPD=sum of product of diameters.
* 8 Placebo subjects and one leniolisib subject. The leniolisib subject had a 24.98% reduction in SPD and a 41-point improvement in PtGA.

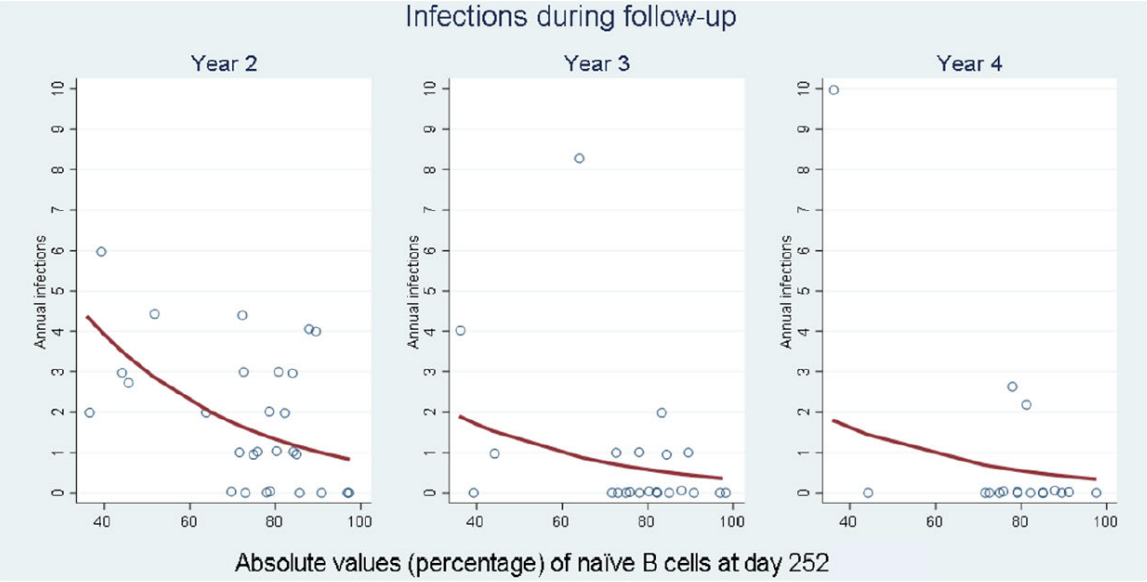
ナイーブ B 細胞の増加は感染率低下の有意な予測因子であり、ベースラインからのナイーブ B 細胞の割合の変化に 1%差が生じるごとに、1 年あたりの感染率が 2.3%低下すると推定された（表 2.5-17、図 2.5-16）。

表 2.5-17 1 年あたりの感染率モデル：ベースラインから最終来院までのナイーブ B 細胞の割合の変化の効果（主効果）（2201E1 試験）

	IRR	LCI	UCI	P-value
Naive B-cells	**0.977**	**0.966**	**0.988**	**0.001**
Year 1	1.000			
Year 2	0.816	0.509	1.307	0.398
Year 3	0.337	0.178	0.636	0.001
Year 4	0.325	0.136	0.774	0.011
Intercept	1.754	1.072	2.872	0.025

IRR: incidence rate ratio; LCI: lower 95% confidence interval; UCI: upper 95% confidence interval.

図 2.5-16 ナイーブ B 細胞の割合と年ごとの感染の相関（平均感染数をフィッティングしたモデル）（2201E1 試験）



事後解析では、総 B 細胞数に占める割合として示したナイーブ B 細胞数の 1 年間の変化と、1 年あたりの感染率の低下との間に有意な関連性が認められた（p<0.001）。ナイーブ B 細胞の割合に 1 パーセントの差が生じたときの感染率低下を表 2.5-18 に示す。また、ナイーブ B 細胞の増加は、Day 85 時点における患者による総合評価（PtGA）スコアの改善とも横断的に有意に関連しており（p=0.006）、さらに、Day 252 までの複数の観察時点にわたって縦断的に有意に関連していた（p=0.001）（表 2.5-19）。

表 2.5-18 ナイーブ B 細胞の割合の変化が 1 年あたりの感染率に及ぼす効果の推定値：マルチレベルの負の二項モデル（2201E1 試験）

Surrogate endpoint	Change from baseline to:	Number of subjects	Incidence rate ratio for infection	95% CI		P-value	
Proportion of Naive B cells	Day 85	22	0.986	0.963	1.008	0.214	
	Day 252	28	0.977	0.966	0.988	<0.001	

CI=confidence interval.

表 2.5-19 ナイーブ B 細胞の割合の変化が 3 ヵ月時点（横断線形回帰モデル）及び複数時点（ランダム効果線形回帰モデル）の患者による総合評価に及ぼす効果の推定値（2201E1 試験）

Surrogate endpoint	Analysis timepoint	Number of subjects	Coefficient estimate	95% CI		P-value
Proportion of Naive B cells	Day 84/85	30	0.55	0.17	0.94	0.006
	(full Extension dataset)	30	0.19	0.08	0.30	0.001

CI=confidence interval.

2.5.4.6 有効性の結論

Leniolisib 70 mg を 1 日 2 回経口投与された青年及び成人の APDS 患者で、標的リンパ節病変の log10 変換 SPD がプラセボ投与例と比較して統計学的有意に改善した。12 週間投与後、非標的病変及び脾臓のサイズからもリンパ球増殖の抑制が明らかとなった。また、Leniolisib 70 mg の 1 日 2 回投与により、総 B 細胞のうちナイーブ B 細胞が占める割合がプラセボ投与例と比較して統計学的有意に増加した。その他の細胞バイオマーカー及び血清中 Ig からも免疫表現型が正常化した。標的病変の SPD 減少によって測定されるリンパ球増殖の抑制、ナイーブ B 細胞の割合増加によって測定される免疫表現型の修正は、LE3301 試験の小児の体重に基づく全ての用量群及び LE4301 試験で治験薬に曝露された全ての日本人患者で観察された。

Week 12 までに認められたリンパ球増殖の数値的低下は、LE 3301 試験及び LE 4301 試験において、Week 52 まで安定維持又は更なる低下を示した。2201E1 試験の Week 12 後、Leniolisib 70 mg の 1 日 2 回投与により、現在の標準治療を受けた患者と比較して、治療効果の持続並びに医師及び患者報告アウトカムの臨床的に意義のある改善が認められた。LE 3301 試験及び LE 4301 試験において、Week 12 までに認められた医師・介護者及び患者報告アウトカムの改善は、両試験とも Week 52 まで概ね維持又は段階的に改善した。Leniolisib の長期投与によりリンパ球増殖の制御及び免疫表現型の正常化が持続し、細菌及びウイルスへの易感染性が低下した。さらに、Leniolisib 投与例で見られた感染の減少に伴い免疫補助薬（IRT 及び抗生物質など）の使用が増加することはなかった。

以上より、Leniolisib は APDS の根本原因である過剰に活性化した PI3Kδ 経路を標的とし、疾患経過を経時的に修飾することが示された。進行中の APDS プログラムのデータは Leniolisib の継続投与を支持するものである。

2.5.5 安全性の概括評価

安全性の主要解析は、無作為化、プラセボ対照、盲検化試験で APDS 患者に 12 週間投与した（2201 試験のパート II）データに基づいている。この治験の患者を年齢別（スクリーニング時に 18 歳以上又は 18 歳未満）、遺伝子変異別（*PIK3CD* 又は *PIK3R1*）及び性別（男性及び女性）に解析した。また、進行中の非盲検継続投与試験で 2023 年 3 月 13 日までに得られた長期安全性の結果も安全性プロファイルに含めた。さらに、成人及び青年の日本人 APDS 患者における安全性が LE4301 試験から得られている。日本人の小児患者が含まれている LE3301 試験からは、4〜11 歳の小児患者集団における安全性が得られている。Leniolisib を投与された APDS 患者 62 例の有害事象（AE）の併合解析には、2201 試験の用量探索パート（パート I）での APDS 患者のデータも含めた。

このデータセットを補完するため、健康被験者を対象とした複数の試験及び原発性シェーグレン症候群患者を対象とした 1 試験の安全性の結果を 2.7.4 臨床的安全性の概要、2.7.4.7 項及び 2.7.4.8 項に記載する。

2.5.5.1 曝露状況

本項で要約した曝露状況には、2201 試験（パート I 及びパート II）、継続投与 2201E1 試験、小児試験である LE3301 試験並びに青年及び成人日本人患者を対象とした LE4301 試験が含まれている。現在までに、62 例の APDS 患者（重複なし）が臨床開発プログラムの一環として Leniolisib に曝露されている。

2201 試験のパート I 及びパート II 並びに 2201E1 試験の当初の臨床開発プログラムでは、計 38 例の APDS 患者に Leniolisib を投与した。図 2.5-1 は、患者の内訳を示したものである。2201 試験の各パートでの Leniolisib への曝露状況は次のとおりである。

- 2201 試験のパート I では、6 例の患者に 10、30 及び 70 mg の順に 1 日 2 回、4 週間ずつ投与した。全ての患者が投与を完了し、Leniolisib 曝露期間の中央値は 11.93 週間（範囲 : 11.9〜12.1 週間）であった。
- 2201 試験のパート II では、31 例の患者に Leniolisib 70 mg（21 例）又はプラセボ（10 例）を 1 日 2 回、12 週間投与した。Leniolisib 曝露期間の中央値は 12.14 週間（範囲 : 11.7〜12.4 週間）であった。
- 非盲検継続投与 2201E1 試験では、37 例の患者に Leniolisib 70 mg を 1 日 2 回投与した。データ抽出時点で、Leniolisib 曝露期間の中央値は約 3 年間（中央値 : 154.71 週間、範囲 : 62.3〜312.9 週間）であった。データ抽出時点で、この治験の患者の内訳は次のとおりであった。
  - パート I から 6 例
  - パート II から 29 例（Leniolisib 群の 1 例及びプラセボ群の 1 例は組入れなかった）
  - 別の研究用 PI3Kδ の投与歴があり、Leniolisib の投与歴がない 2 例

定期的安全性最新報告（PSUR）の累積期間（2023 年 3 月 24 日〜2024 年 9 月 23 日）中、APDS を対象疾患とする複数の試験が実施中であった（2201E1 試験、LE3301 試験、LE 3302 試験、LE4301 試験）。これらの試験では、安全性に関する重大な所見や予測できない重篤な副作用（SUSAR）の報告はなかった。

さらに、2023 年 3 月 24 日の初回販売承認から 2024 年 9 月 23 日のデータロックポイント（DLP）までの累積報告期間中（PSUR 3）、推定 107 例の患者（重複なし）が販売／市販品の Leniolisib

（Joenja）を投与され、79 例がグローバル早期アクセスプログラムにより Leniolisib を投与中であった。PSUR に基づくと、Leniolisib の全般的ベネフィット・リスクプロファイルに影響する新たな重大所見は認められなかった。

2.5.5.2 有害事象

APDS に対する Leniolisib の安全性を、無作為化、プラセボ対照試験である 2201 試験のパート II の患者別に要約し、Leniolisib を投与された APDS 患者計 62 例（2201 試験のパート I 及びパート II、2201E1 試験、LE3301 試験及び LE4301 試験を含む）の併合解析によって要約した。

APDS 患者で、治験治療下で発現した死亡が 1 件（治験責任医師により治験薬投与との関連なしと判断された）及び非治験治療下で発現した死亡が 1 件（2201 試験のパート II でプラセボを投与されてから数ヵ月後；本患者は継続投与試験には組入れられなかった）報告された（2.5.5.2.2 項）。

2.5.5.2.1 比較的よくみられる有害事象

Leniolisib を投与された全 APDS 患者で最も多く見られた有害事象は頭痛（29.0%）及び SARS-CoV-2 検査陰性（24.2%）であった（表 2.5-20）。

表 2.5-20 基本語別にみた Leniolisib を投与された全ての患者における発現頻度が 7%以上の TEAE–（安全性解析対象集団）

Preferred Term, n (%)	2201 Part 2		Total Japanese	Total Leniolisib[a]
	Leniolisib 70 mg BID N=21	Placebo BID N=10	N=6	N=62
Headache	5 (23.8)	2 (20.0)	1 (16.7)	18 (29.0)
SARS-CoV-2 test negative	-	-	-	15 (24.2)
Pyrexia	2 (9.5)	-	3 (50.0)	14 (22.6)
Upper respiratory tract infection	2 (9.5)	2 (20.0)	2 (33.3)	13 (21.0)
Sinusitis	4 (19.0)	-	2 (33.3)	13 (21.0)
COVID-19	-	-	1 (16.7)	12 (19.4)
Vomiting	1 (4.8)	1 (10.0)	-	11 (17.7)
Diarrhoea	2 (9.5)	-	1 (16.7)	9 (14.5)
Nausea	1 (4.8)	3 (30.0)	1 (16.7)	5 (8.1)
Respiratory tract infection	-	1 (10.0)	-	7 (11.3)
Bronchitis	-	-	-	7 (11.3)
Gastroenteritis	1 (4.8)	-	1 (16.7)	7 (11.3)
Nasopharyngitis	-	1 (10.0)	2 (33.3)	7 (11.3)
Otitis externa	1 (4.8)	-	-	7 (11.3)
Pneumonia	1 (4.8)	-	1 (16.7)	7 (11.3)
Rhinitis	-	-	-	7 (11.3)
Abdominal pain	-	1 (10.0)	1 (16.7)	6 (9.7)
Alopecia	2 (9.5)	-	-	6 (9.7)
Cough	-	1 (10.0)	-	6 (9.7)
Otitis media	-	-	-	6 (9.7)
Pruritus	1 (4.8)	-	1 (16.7)	6 (9.7)
Weight increased	1 (4.8)	1 (10.0)	-	5 (8.1)
Arthralgia	-	-	1 (16.7)	5 (8.1)
Asthma	1 (4.8)	-	-	5 (8.1)
Dental caries	1 (4.8)	-	1 (16.7)	5 (8.1)
Oropharyngeal pain	-	-	1 (16.7)	5 (8.1)
Seborrhoeic dermatitis	-	-	1 (16.7)	5 (8.1)

AE=adverse event; BID=twice daily; ISS=Integrated Summary of Safety; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE=treatment-emergent adverse event.
AEs were coded using the MedDRA version applicable to each study.
A TEAE was defined as an AE that started during or after the first dose, or started prior to the first dose and increased in severity after the first dose.
[a]Total leniolisib includes subjects who received leniolisib in Study 2201 Part 1 and Part 2, Study 2201E1, Study LE 3301, and Study LE 4301.
Source: Module 2.7.4 Table 4; ISS Table 8

Leniolisib を投与された全 APDS 患者において、有害事象の大半は Grade 1 又は Grade 2 であった（モジュール 2.7.4、表 2.7.4-3）。12 例（19.4%）に計 50 件の Grade 3 の有害事象が発現し、3 例（4.8%）に Grade 4 の有害事象が 4 件、2201E1 試験の 1 例に Grade 5 の心停止の有害事象が 1 件発現した（2.5.5.2.2 項を参照）。

計 2 例（いずれも 2201E1 試験）に治験薬投与の早期中止又は治験中止に至った有害事象が発現した。治験薬投与を中止した 1 例は心停止により死亡した（2.5.5.2.2 項を参照）。もう 1 例は重篤な有害事象（SAE）であるホジキン病を発現したため、治験薬投与を中止し、治験も中止した。LE 3301 試験では、30 mg 群の 1 例に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現したが、試験中止には至らなかった。

2.5.5.2.1.1 器官別大分類別の有害事象

Leniolisib を投与された APDS 患者 62 例では、器官別大分類（SOC）「感染症および寄生虫症」に属する有害事象の発現頻度が最も高かった（表 2.5-21）。全 Leniolisib 投与患者から多く報告された SOC「感染症および寄生虫症」に属する有害事象は、上気道感染（21.0%）、副鼻腔炎（21.0%）、COVID-19（19.4%）及び気道感染、気管支炎、胃腸炎、鼻咽頭炎、外耳炎、肺炎、鼻炎（各 11.3%）であった。これらの有害事象はいずれも治験薬投与中止に至らなかった。LE 4301 試験で報告された上気道感染の 1 件のみ、治験責任医師が治験薬投与と関連ありと評価した。

2201 試験のパート II で、有害事象の発現頻度は Leniolisib 群でプラセボ群よりも高かった。ただし、年率換算した感染数（感染数／Day 84 × 365）は Leniolisib 群（2.69／年）でプラセボ群（3.48／年）よりも低かった。

SOC「胃腸障害」に属する有害事象が 2 番目に多く報告された。Leniolisib を投与された 38 例（61.3%）から多く報告された SOC「胃腸障害」に属する有害事象は嘔吐（17.7%）及び下痢（14.5%）であった。

表 2.5-21 Leniolisib を投与された全ての患者のうち 25%超で発現した主な器官別大分類別の有害事象（多い順）（安全性解析対象集団）

System Organ Class, n (%)	2201 Part 2		Total Japanese	Total Leniolisib[a]
	Leniolisib 70 mg BID N=21	Placebo BID N=10	N=6	N=62
Infections and infestations	11 (52.4%)	4 (40.0%)	6 (100%)	52 (83.9%)
Gastrointestinal disorders	7 (33.3%)	4 (40.0%)	5 (83.3%)	38 (61.3%)
Investigations	5 (23.8%)	2 (20.0%)	4 (66.7%)	25 (40.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (9.5%)	2 (20.0%)	1 (16.7%)	22 (35.5%)
Nervous system disorders	6 (28.6%)	3 (30.0%)	1 (16.7%)	25 (40.3%)
General disorders and administration site conditions	5 (23.8%)	2 (20.0%)	4 (66.7%)	21 (33.9%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	7 (33.3%)	1 (10.0%)	3 (50.0%)	22 (35.5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5 (23.8%)	2 (20.0%)	1 (16.7%)	17 (27.4%)
Injury, poisoning and procedural complications	3 (14.3%)	1 (10.0%)	2 (33.3%)	16 (25.8%)

AE=adverse event; BID=twice daily; ISS=Integrated Summary of Safety; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE=treatment-emergent adverse event.
AEs were coded using the MedDRA version applicable to each study.
A TEAE was defined as an AE that started during or after the first dose, or started prior to the first dose and increased in severity after the first dose.
[a]Total leniolisib includes subjects who received leniolisib in Study 2201 Part 1 and Part 2, Study 2201E1, Study LE 3301, and Study LE 4301
Source: ISS Table 2

2.5.5.2.1.2 治験薬投与との関連性別に見た有害事象

Leniolisib を投与された全患者において、治験薬投与に関連した有害事象の発現率は 30.6%であった（表 2.5-22）。報告の多かった治験薬投与に関連した有害事象は、脱毛症、好中球数減少及び体重増加（各 6.5%）並びに貧血及び尿中アルブミン／クレアチニン比増加（各 3.2%）であった。その他の治験薬投与に関連した TEAE はいずれも 1 例のみに発現したものであった。

表 2.5-22 基本語別にみた治験薬投与に関連した TEAE の要約（安全性解析対象集団）

Preferred Term, n (%)	2201 Part 2		Total Japanese	Total Leniolisib[a]
	Leniolisib 70 mg BID	Placebo BID		
	N=21	N=10	N=6	N=62
Any related TEAE	5 (23.8%)	3 (30.0%)	5 (83.3%)	19 (30.6%)
Alopecia	2 (9.5%)	-	-	4 (6.5%)
Neutrophil count decreased	-	-	2 (33.3%)	4 (6.5%)
Weight increased	1 (4.8%)	-	-	4 (6.5%)
Abdominal pain	-	1 (10.0%)	-	1 (1.6%)
Anemia	-	-	1 (16.7%)	2 (3.2%)
Fatigue	-	1 (10.0%)	-	1 (1.6%)
Headache	-	1 (10.0%)	1 (16.7%)	1 (1.6%)
Urine albumin/creatinine ratio increased	-	-	2 (33.3%)	2 (3.2%)
Alanine aminotransferase increased	-	-	1 (16.7%)	1 (1.6%)
Aphthous ulcer	1 (4.8%)	-	-	1 (1.6%)
Arthralgia	-	-	-	1 (1.6%)
Aspartate aminotransferase increased	-	-	1 (16.7%)	1 (1.6%)
Blood immunoglobulin G decreased	-	-	1 (16.7%)	1 (1.6%)
Diarrhoea	-	-	1 (16.7%)	1 (1.6%)
Duodenal ulcer	-	-	1 (16.7%)	1 (1.6%)
Dyspnoea	-	1 (10.0%)	-	-
Enteritis	-	-	1 (16.7%)	1 (1.6%)
Gastritis	-	-	1 (16.7%)	1 (1.6%)
Hyperglycaemia	-	-	-	1 (1.6%)
Lipase increased	-	-	1 (16.7%)	1 (1.6%)
Lymphocyte count decreased	-	-	1 (16.7%)	1 (1.6%)
Mouth ulceration	-	-	-	1 (1.6%)
Nausea	-	-	1 (16.7%)	1 (1.6%)
Palpitations	-	-	-	1 (1.6%)
Pruritus	-	-	-	1 (1.6%)
Stomatitis	-	-	-	1 (1.6%)
Taste disorder	1 (4.8%)	-	-	1 (1.6%)
Upper respiratory tract infection	-	-	1 (16.7%)	1 (1.6%)
Urine protein/creatinine ratio increased	-	-	1 (16.7%)	1 (1.6%)
Vasculitis	-	1 (10.0%)	-	-
Vertigo	-	1 (10.0%)	-	-
Vomiting	1 (4.8%)	-	-	1 (1.6%)
White blood cell count decreased	-	-	1 (16.7%)	1 (1.6%)

AE=adverse event; BID=twice daily; ISS=Integrated Summary of Safety; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE=treatment-emergent adverse event.
AEs were coded using the MedDRA version applicable to each study.
A TEAE was defined as an AE that started during or after the first dose, or started prior to the first dose and increased in severity after the first dose.
A treatment-related TEAE was defined as a TEAE with a relationship of possibly, probably, or definitely related to the study treatment, as determined by the investigator.
[a]Total leniolisib includes subjects who received leniolisib in Study 2201 Part 1 and Part 2, Study 2201E1, Study LE 3301, and Study LE 4301
Source: Module 2.7.4 Table 5 and ISS Table 7

2.5.5.2.1.3 PI3Kδ クラスに関連する有害事象

Leniolisib の作用機序、非臨床試験のデータ、治療薬のクラスエフェクト及び APDS の根底にある病態を考慮したとき、Leniolisib の投与により影響を受ける可能性がある、PI3Kδ 阻害剤のクラ

スエフェクトに関連する特に注目すべき安全性の重大な懸念は特定されなかった。

PI3Kδ クラスの薬物は、免疫抑制、感染、悪性腫瘍、催奇形性／生殖毒性、皮疹、脳血管疾患、QT 延長、好中球減少症、その他の血球減少症及び肝酵素上昇に関連する[Diaz et al., 2020; Helmer et al., 2017; Yang et al., 2015; Coutre et al., 2015]。研究用 PI3Kδ 阻害剤である Seletalisib は肝毒性のため中止された[Diaz et al., 2020]。このような関連は、主に血液悪性腫瘍患者で見られた。PI3K 阻害剤の作用機序が異なる場合、標的とするアイソフォームに応じて安全性プロファイルも異なる[Phillips et al., 2021; FDA, 2022]。PI3Kδ クラスに関連する事象の多くは APDS 患者に Leniolisib を投与する場合には関連しない（表 2.5-23）。

1 例が新たに悪性腫瘍を発現した。2201 試験のパート I では 3 例にリンパ腫の既往があったが、2201E1 試験の 2 回目の中間解析のデータ抽出日まで Leniolisib を投与する間に再発はなかった。悪性腫瘍の既往は 2201 試験のパート II での除外基準であった。2201E1 試験では、慢性リンパ節腫脹／リンパ球増殖を暗示する病歴を有する 1 例がホジキンリンパ腫と診断され、治験薬投与が中止された。

適切な避妊を行わない患者は治験に組入れなかった。感染症及び胃腸障害について 2.5.5.2.1 項で考察した。

皮疹は 7 例から報告された。この中には、有害事象である発疹を発現した 3 例並びに紅斑性皮疹、斑状丘疹状皮疹、斑状皮疹及びそう痒性皮疹（ともに同一患者）、汎発性皮疹（発疹の有害事象が発現した患者の 1 例）、並びに蕁麻疹を発現した各 1 例が含まれた。発疹の有害事象は全て軽度（Grade 1）であった。重篤な有害事象である発疹は発現せず、発疹に起因して治験を中止した APDS 患者はいなかった。重篤な有害事象である発疹は Leniolisib を投与された別の集団で発現した（2.5.5.2.4 項）。

疲労の新規発現又は悪化が 3 例から報告された。2201 試験のパート II で、有害事象である疲労の発現頻度は、Leniolisib 群（2 例、9.5%）もプラセボ群（1 例、10%）も同様に低かった。Leniolisib 群で発現したそれぞれの疲労について、治験責任医師は Grade 1 で治験薬投与との関連なしと判断した。2201 試験のパート I 及び 2201E1 試験では、有害事象である疲労は認められなかった。

心電図（ECG）パラメーターにおいて、臨床的に意義のある変化は認められなかった。健康被験者（2101 試験）では、血漿中 Leniolisib 濃度の増加に伴い QTcF が短縮する傾向がわずかに認められ、10～400 mg の用量では臨床的に注目すべき最小の閾値（450 ms 超）に達した測定値はなかった。同様に、2101 試験データを用いた Leniolisib 曝露量と QTcF の popPK/PD 解析（曝露量 - QTc 解析）からも、Leniolisib 投与による QTcF 延長は認められていない。

心疾患である軽度の洞性頻脈が 1 例で発現し、中等度の頻脈（Day 70～78）が 1 例で発現した。後者の患者は心筋症の基礎疾患を含む複数の医学的問題の既往を有し、Day 879 に心停止により死亡した。治験責任医師はこの死亡を治験薬投与との関連なしと判断した（2.5.5.2.2 項）。

有害事象である Grade 2 AST 増加が 2201 試験のパート II の Leniolisib 群で 1 件発現し、有害事象である肝酵素上昇 7 件が 2201E1 試験の 4 例で発現した［1 例で重篤な ALT 増加及び AST 増加、1 例で重篤な ALT 増加、1 例で AST 増加並びに 1 例で ALT 増加、血中アルカリホスファターゼ（ALP）増加及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加］。さらに、2201E1 試験の 1 例からアセトアミノフェン毒性による肝障害が 1 件報告された。これらの事象はいずれも治験責任医師により治験薬投与と関連なしと判断された。LE4301 試験では、リパーゼ増加の有害事象 1 件が報告されたが、AST、ALT、アミラーゼ増加は報告されなかった。リパーゼ増加の有害事象は軽度で非重篤であり、治験責任医師により治験薬投与と関連があるかもしれないと判断された。投与中

断や介入が行われることはなく、次回の規定来院までに有害事象は消失した。

LE3301 試験では、[redacted] 歳の男児患者で Grade 2 の AST 増加の有害事象が 1 件、ALT 増加の有害事象が 1 件報告された。この中等度の非重篤な有害事象は、治験責任医師により治験薬投与と関連ありと判断され、治験薬投与が中断された。この患者は、評価対象となっている非 APDS 関連自己免疫障害を有すると判断された。

2201E1 試験では、有害事象である好中球数減少（Grade 3）が、Leniolisib 投与歴のある 3[redacted] 歳女性で継続投与 Day 41～85 に発現した。この事象は治験責任医師により治験薬投与と関連ありと判断された。血球減少症が別の 3 例で発現した。1 例は貧血及び発熱性好中球減少症（ホジキン病を発症した患者）、1 例は鉄欠乏性貧血、1 例は好中球減少症（継続投与 Day 1227～1241）であった。これらの 3 例で発現した血球減少症は、治験責任医師により治験薬投与と関連なしと判断された。LE3301 試験及び LE4301 試験では、血液学的検査項目の平均値に関して、体重に基づく治験薬の各用量群に明らかな傾向又は臨床的に意味のあるベースラインからの変化や差は認められなかった。

2.5.5.2.2 死亡

治験責任医師により Leniolisib と関連なしと判断された 1 件の死亡が、2201E1 試験に組入れられた患者で発現した。非治験治療下で発現したもう 1 件の死亡が、2201 試験のパート II で患者にプラセボを投与した数ヵ月後に発現した。治験責任医師は、これらの死亡は治験薬投与との関連性に合理的な可能性がないと判断した。

[redacted]の追跡調査を受けていた 22 歳男性は、発育不全、再発肺炎、起立性低血圧及び頻脈を合併しており、2201 試験のパート II で Leniolisib 70 mg の 1 日 2 回投与を完了した後、継続投与試験に組入れられたが発育不全は継続していた。2201E1 試験の Day 14 に、本例は重篤な肺炎を発現した（30 日後に消失）後、重篤な有害事象である起立性低血圧（Day 84 から 2 日間）及び低カルシウム血症（Day 149 から 3 日間）を発現した。本例は重篤な有害事象である誤嚥を発現した（Day 702、翌日に消失）。継続している医療上の問題の評価のため、本例は Day 874 に入院した。肝機能検査で著しい上昇を認めた後、Day 877 に治験薬の最終投与を受けた。治験薬投与中止 2 日後の Day 879 に、心停止が生じ死亡した。本例では、2201 試験のパート II 及び 2201E1 試験で Leniolisib を投与中、臨床的に重大な心電図所見は認められなかった。考えられる寄与因子として、治験対象疾患の進行（発育不全）及び随伴疾患（慢性播種性経口マイコプラズマ感染、嚥下障害及び基礎疾患である心筋症）があった。本例で発現した重篤な有害事象は全て、治験責任医師により治験薬投与との関連なしと判断された。国立衛生研究所での剖検により、治験責任医師の結論が確認された。

2201 試験のパート II でプラセボ投与を完了した 44 歳女性。本例は、投与を受けた治験実施医療機関で継続投与試験を実施していなかったため継続投与試験には組入れられなかった。治験終了時付近で、基礎疾患である反応性リンパ節腫脹の増悪が認められ、投与期間後の Day 148 に呼吸困難が発現した。プラセボ投与期間後の Day 187 に気管支拡張症が感染により増悪し（重篤）、酸素療法依存となった。その後（投与期間後の Day 224）、肺高血圧症により死亡した。

2.5.5.2.3 重篤な有害事象

Leniolisib を投与された 12 例（19.4%）で重篤な有害事象が発現した（モジュール 2.7.4、表 2.7.4-7）。報告の多かった重篤な有害事象は、肺炎［3 例（4.8%）］、腹痛及び COVID-19［各 2 例（3.2%）］であった。いずれの重篤な有害事象も、治験責任医師及び治験依頼者の両者から治験薬と関連なしと判断された。その他の重篤な有害事象はいずれも 1 例のみに発現した。重篤な有害事象を発現した患者の簡略化した叙述をモジュール 2.7.4、2.7.4.3.1.3 項に示す。

PSUR の累積期間中に、臨床試験からの重篤な副作用の報告はなかった。

2.5.5.2.4 その他の集団で認められた有害事象

原発性シェーグレン症候群患者に Leniolisib 70 mg を 1 日 2 回、12 週間投与して検討した。Leniolisib 群の全 20 例及びプラセボ群の大半（8/10 例）で有害事象が発現した。高頻度に報告された有害事象は、発疹（Leniolisib 群 11 例、プラセボ群 1 例）、頭痛（Leniolisib 群 7 例、プラセボ群 1 例）及び下痢（Leniolisib 群 5 例、プラセボ群 1 例）であった。Leniolisib の投与中止は 8 例で生じ、原因は発疹（3 例、2 例は重度であり、このうち 1 例は重篤）、湿疹、好中球減少症（重度）、ウイルス性上気道感染、消化不良及び歯肉炎であった。治験薬投与の永続的な中止に至った有害事象はいずれも治験責任医師により治験薬投与と関連があるかもしれないと判断された（2.7.4 臨床的安全性の概要、2.7.4.6 項）。

健康被験者を対象として、広範囲の用量（10～400 mg の単回投与及び 20～140 mg の 1 日 2 回、14 日間投与）を検討した。Leniolisib 140 mg の 1 日 2 回投与群で、皮疹が用量制限要因となった。Leniolisib 140 mg の 1 日 2 回投与群の 8 例中 3 例で、投与開始 9～17 日後に発疹（1 例は中等度、2 例は軽度）が発現した。中等度の発疹が発現した被験者では投与を中止した。これらの発疹事象は治験薬と関連があるかもしれないと判断された（2.7.4 臨床的安全性の概要、2.7.4.7.1 項）。APDS を対象とした Leniolisib の臨床プログラムでは、6 例で発疹が発現した（2.7.4 臨床的安全性の概要、2.7.4.3.1.5.4 項）。発疹は全て軽度で投与中断には至らなかった。

重篤な有害事象は 2 件報告された（1 件は 2101 試験、1 件は 2102 試験）。2101 試験のパート III で、Leniolisib 70 mg の 1 日 2 回投与を受けた 2[redacted] 歳の患者に中等度の上室性頻脈（SVT）が 1 回発現し、これが原因で治験薬投与の中止に至った。後日、当該患者には潜在性側副伝導路の形成が認められることが発覚し、以前からあったこの臨床状態が SVT 発現の発端となった可能性が考えられた。治験薬投与が SVT の誘発に寄与した可能性を完全に否定することはできなかったものの、急性ウイルス症候群の併発等、他の要因がきっかけとなった可能性の方が高いと考えられた（2.7.4 臨床的安全性の概要、2.7.4.8.1 項）。2102 試験のパート II で、Leniolisib 10 mg 投与を受けた 4[redacted] 歳の患者に胸部不快感が認められたが、胸痛の原因は特定されておらず、治験責任医師は本事象を治験薬投与と関連なしと判断した（2.7.4 臨床的安全性の概要、2.7.4.8.2 項）。

2.5.5.2.5 副作用

表 2.5-23 に、Pharming 社が APDS 患者における Leniolisib の副作用（ADR）であると評価した、2201 試験及び 2201E1 試験からの事象を要約する。2201 試験のパート I では ADR は報告されなかった。

表 2.5-23　APDS 患者における Leniolisib の副作用

System Organ Class	Preferred term	Study 2201 Part 2	Study 2201E1		Study 2201 and 2201E1
		Leniolisib (N=21) n(%)	Placebo (N=10) n(%)	Leniolisib (N=37) n(%)	Leniolisib (N=38) n(%)
General Disorders and Administration Site Conditions	Fatigue	2 (10)	1 (10)	0	2 (5.3)
Investigations	Weight increased	1 (5)	1 (10)	2 (5.4)	5 (13/2)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	Alopecia[a]	2 (10)	0	2 (5.4)	4 (10.5)

Note: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 24.0
[a] Transient and mild at start of treatment and improved with continued treatment.

これらの ADR は全て軽度で投与中止には至らなかった。

2.5.5.2.6　臨床検査の評価、バイタルサイン及び身体的所見

2201 試験では、Leniolisib を投与された患者で好中球数が一時的に減少した。2201 試験のパート II では、Day 15 に最低値となった。好中球数は Day 85／試験終了時来院までに再び増加した。Leniolisib を投与された患者の 4 例で好中球数が 1000/μL を下回り、700/μL～900/μL（0.70×10^9/L～0.90×10^9/L）となった。いずれの患者も症状はなく、次回来院時には 1000/μL を上回っていた。2201E1 試験では、1 例に Grade 3 の有害事象として報告された一過性の臨床的に重大な好中球数減少が認められ、治験責任医師によって治験薬投与と関連ありと判断された。介入を要することはなく、Leniolisib 投与を中止することもなく、Day 46 の血液検査時には事象は消失していた。

Pharming 社による好中球減少症の全般的評価の結果、2201 試験のパート II で Leniolisib を投与された 7 例（33%）で、スクリーニング時には正常値であった好中球絶対数（ANC）が 500～1500/μL を示したことが明らかになった。ANC が 500/μL 未満を示した患者はおらず、好中球減少症に伴う感染の報告はなかった。好中球数減少は無症候性で一過性であり、治験薬投与開始から約 2 週間後に最低値を示した。

LE3301 試験のパート I では、便中カルプロテクチンの平均値が 69.844 mcg/g 低下した。ベースライン時の便中カルプロテクチンの最大値は 583.00 mcg/g、Week 12 時点の最大値は 148.00 mcg/g であった。値が 250 mcg/g 未満に達すると、炎症性腸疾患の活動性が改善したことを示すことが認められている（2.7.4 臨床的安全性の概要、2.7.4.4.2 項）。52 週目のデータカットオフ時点で、便中カルプロテクチンのパート II データは得られていない［次回の予定評価は Visit 10（Day 448）］。

Leniolisib の臨床プログラムで Hy's law 症例はなかった。2201 試験で、肝酵素に明らかな傾向は認められなかった。2201E1 試験で、新たに発現した肝酵素異常の報告頻度は低く、ALT 若しくは AST が基準値上限（ULN）の 3 倍、ALP が ULN の 1.5 倍又は総ビリルビンが ULN の 1.5 倍を上回ることはまれであった。Day 546 時点で、15 例中 1 例（6.7%）の ALP が ULN の 3 倍を超えており、肝イベントの閾値を上回った。Day 252、1274、1456 及び 2002 時点で、23 例中 1 例（4.3%）の総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えていた。

血液生化学検査項目及び尿検査項目に明らかな傾向は認められなかった。これらのパラメーターが正常範囲を外れた少数例を精査したが、臨床的に重大ではなく Leniolisib の投与と関連なしと判断した。

Leniolisib を投与された APDS 患者で、バイタルサイン（体温、血圧及び脈拍）は正常範囲内を維持した。体重において、2201 試験のパート I 及びパート II、LE3301 試験のパート I 又はパート II、LE4301 試験のパート I 又はパート II で明らかな差は認められなかった。2201E1 試験では、平均体重がスクリーニング時（67.43 kg）から Day 1274（78.27 kg）にかけて増加した。

2.5.5.3 特殊な部分集団での安全性

2201E1 試験のデータ抽出日までに、過量投与、薬物乱用、妊娠及び精神障害は報告されていない。安全性を年齢別、性別及び遺伝子変異別に検討したが、部分集団内で明らかな差は認められなかった。Leniolisib の安全性に関連する内因性要因を 2.7.4 臨床的安全性の概要、2.7.4.6.1 項に記載する。外因性要因は解析しなかった。18 歳未満の患者のデータは、小児を対象とした実施中の試験の継続に伴い、今後も収集を継続する。また、非盲検継続投与試験で 6 年間の投与終了時点に達する患者が多くなれば、より長期間のデータが利用できるようになる。

2.5.5.4 医薬品安全性監視計画

治験の安全性データから、APDS 患者で Leniolisib の安全性プロファイルは許容可能であり、忍容性は良好であることが立証される。Leniolisib に関連する重要な特定されたリスクはない。非臨床データに基づく重要な潜在的リスクとして胚・胎児毒性がある。製品表示の特別な警告及び使用上の注意並びに受胎能、妊娠及び授乳の項以外に追加するリスク最小化策は必要としない。

Leniolisib の安全性プロファイルをモニタリングする通常の医薬品安全性監視を計画している。本剤は主として肝臓で代謝されるため、肝障害患者集団を対象とした試験を実施中である。APDS 患者は少数であり、特殊な集団の中でも高齢者及び腎障害患者は APDS に対する Leniolisib の使用には関連しないため、これらの特殊な集団を対象とした試験を実施する予定はない。Leniolisib のベネフィット・リスクプロファイルは良好で安全性プロファイルは許容可能であることから、通常のリスク最小化策で十分と考えられ、さらなるリスク最小化策は必要ない。ただし、市販後データの継続的な精査に従いこれらの措置を評価して調整する。

2.5.5.5 安全性の結論

APDS 患者における Leniolisib の安全性は当初、用量探索試験、無作為化プラセボ対照試験及び長期継続投与試験で検討され、計 38 例（重複なし）に Leniolisib 70 mg BID 投与が行われた。全体として、Leniolisib の曝露量は治験間で異なるが、本希少疾患に対し中央値として約 3 年間曝露したという観点から、適切な安全性評価が可能である。

患者に Leniolisib 70 mg を BID 投与したとき、安全性上の懸念及び投与の制限となる ADR は認められなかった。治験責任医師により Leniolisib と関連ありと判断された重篤な有害事象は発現しなかった。高頻度に報告された有害事象は頭痛及び SARS CoV-2 検査陰性であった。有害事象は主に「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」の SOC に属していた。有害事象の大部分は軽度から中等度であった。有害事象及び重篤な有害事象の大部分は、APDS 患者で報告されている疾患活性に一致した。

LE4301 試験（N=3）のパート I 及びパート II では、体重に基づく 50 又は 70 mg BID の用量で、Leniolisib は成人及び青年の日本人患者で忍容性を示し、Leniolisib に関するこれまでの報告[Rao et al., 2023]と同様の許容可能な安全性プロファイルを示した。本試験中に 3 件の重篤な有害事象が報告された（1 件の Grade 1 COVID-19 及び 2 件の Grade 2 肺炎）。3 件の重篤な有害事象は全て

同一患者で報告されたもので、治験責任医師により Leniolisib との関連なしと判断された。死亡及び治験薬の投与中断又は中止に至った TEAE の報告はなかった。

LE3301 試験（N=21）のパート I 及びパート II において、体重に基づく 20～70 mg BID の用量で、Leniolisib は小児患者で忍容性を示し、Leniolisib に関するこれまでの報告[Rao et al., 2023]と同様の許容可能な安全性プロファイルを示した。報告頻度の高かった SOC は「感染症および寄生虫症」であった。報告された有害事象のほとんどは軽度～中等度であった。本試験中、治験薬投与と関連ある重篤な有害事象、死亡、治験薬の投与中止に至った TEAE の報告はなかった。

全体として、4 歳以上の APDS 患者（N=62）における体重に基づく Leniolisib 投与は、許容可能な安全性プロファイルを有している。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

活性化 PI3Kδ 症候群は超希少なヘテロ接合性、常染色体優性の遺伝性原発性免疫不全症であり、2013 年に初めて詳細に説明された[Angulo et al., 2013]。本疾患は PI3Kδ シグナル伝達の活性亢進を特徴とし、*PIK3CD* 遺伝子又は *PIK3R1* 遺伝子いずれかの変異により生じる。これらの遺伝子は PI3Kδ 脂質キナーゼ二量体の触媒ドメイン及び調節ドメインをコードし、細胞内シグナル伝達を介した身体の免疫細胞の発生及び機能に不可欠である[Jamee et al., 2020]。

活性化 PI3Kδ 症候群は反復性肺感染が生じることから長期的、進行性、衰弱性及び生命を脅かす疾患であり、未治療、誤診又は未診断のまま放置すると気管支拡張症、悪性腫瘍及び生命を脅かすその他の合併症が生じる可能性がある。APDS の症状は多様であるが、まず乳児期に重度の副鼻腔・肺（気道、副鼻腔及び耳）感染が高頻度に発現することが多い。感染（重度のヘルペスウイルス感染を含む）は APDS 患者で最も頻度の高い所見である。免疫調節障害の症状も高頻度であるがやや遅く小児期に発現する。免疫調節障害の症状には、リンパ節腫脹（リンパ節の腫脹）、脾腫（脾臓の腫大）、自己免疫血球減少症（免疫系の崩壊に起因する血液細胞数の低値）及び腸症（下痢などの消化管の問題）がある。若齢でも気管支拡張症（肺の永続的な障害）及びリンパ腫（免疫系のがん）が進行することがある[Coulter et al., 2017; Jamee et al., 2020; Elkaim et al., 2016]。APDS を回復、遅延又はその進行を止める承認済み治療薬はない。現時点の治療は対症療法のみである（2.5.6.2.1 項）。

2.5.6.2 提案されている適応症及び提案されている用量

Leniolisib の適応症は、4 歳以上の APDS 患者に対する治療である。

体重 45 kg 以上の青年及び成人患者に対し Leniolisib 70 mg を約 12 時間間隔で 1 日 2 回投与することを推奨する。

体重 45 kg 未満の患者に対する Leniolisib の推奨用法用量を表 2.5-24 に示す。

表 2.5-24 体重に基づく推奨用法用量

Body Weight (kg)	Dosing Regimen	Total Daily Dose (mg)
13 to <19	20 mg BID	40
19 to <27	30 mg BID	60
27 to <38	40 mg BID	80
38 to <45	50 mg BID	100
≥45	70 mg BID	140

BID=twice daily.

2.5.6.2.1 現時点の治療

活性化 PI3Kδ 症候群は超希少で重度、進行性かつ生命を脅かす疾患であり、患者の生活の質に重大な影響を及ぼす。現在、合意の得られた APDS の治療指針は存在せず、日本では、APDS の根底にある生物学を標的とした、APDS を回復、遅延若しくはその進行を止める承認済みの非侵襲的治療法は存在しない。

日本の APDS 診療ガイドライン[Moriya et al., 2023]を含め、現在の標準治療は、IRT 及び反復性感染の治療又は予防を目的とした抗感染症薬など、APDS の症状を管理しようとするものである。

大半の患者は、抗体欠損に対応し感染症の負担を軽減するために IRT を投与される。IRT は抗体欠損を部分的に修正するものの、疾患によるリンパ球増殖には対応できず、感染症の発現は継続する。

APDS の治療薬として認可されているわけではないが、シロリムス（ラパマイシン）が使用できる国々では、本剤は疾患による良性リンパ球増殖に対しいくらかベネフィットを示すものの、血球減少症及び腸疾患といった非リンパ球増殖性の症状を管理することはできず、その使用に伴い長期的な全身性毒性が生じる[Maccari et al., 2018; Coulter et al., 2017]。リツキシマブなどの B 細胞枯渇薬も自己免疫性合併症に対する免疫抑制剤として使用されるが、免疫不全には対応できず、この患者集団の感染症負担をさらに増大させる重大なリスクを伴う。

最も重度又は生命を脅かす合併症のリスクがある一部の患者には HSCT が実施されるが、APDS の治療法としては承認されていない[Okano et al., 2019]。HSCT は重度の APDS 患者に対し機能的に治療することはできるが、複数回の移植の必要性、移植片対宿主病、器官毒性、重度の感染性合併症及び死亡といった重篤な有害事象が高頻度に発現する[Dimitrova et al., 2022]。2 年生存率及び移植成功生存率はそれぞれ 86%及び 68%である。また、HSCT は腎臓の合併症及び気管支拡張症などの永続的な器官損傷といった、過剰に活性化した PI3Kδ による非免疫学的症状を治療することはできない。

最も広く使用される既存治療法は症状をいくらか緩和させるものであるが、APDS の根底にある免疫不全及び免疫調節障害には対応できない。APDS による呼吸及び肺の感染症並びに非感染性の合併症は、既存の治療法を利用しても発症率及び早期死亡率が高い。APDS の進行は衰弱性で生命を脅かすため、これを予防及び／又は回復させる治療法のアンメットニーズは高い。

2.5.6.3 ベネフィット

PI3K 経路の活性亢進を正常化する PI3Kδ 阻害薬である Leniolisib の薬効により、疾患の根底にある生物学を標的として疾患の経過を修飾することで、APDS 患者でリンパ球増殖の抑制及び免疫表現型の正常化が見られる。Leniolisib の投与 12 週間後、MRI/CT 検査で Cheson の基準に従って選択した標的病変の log10 変換 SPD が、プラセボ投与と比較して統計学的有意かつ臨床的に意義のある改善（p=0.0006）を示した。また、ベースライン時にナイーブ B 細胞の割合が 48%未満であった患者における総 B 細胞のうちナイーブ B 細胞が占める割合は、Leniolisib 投与によりプラセボ投与と比較して統計学的有意かつ臨床的に意義のある改善（p=0.0002）を示した（2.7.3 臨床的有効性の概要、2.7.3.3.2.1 項及び 2.7.3.3.2.2 項）。治療効果は、評価可能な部分集団全てで一貫していた。標的病変の SPD 及び総 B 細胞のうちナイーブ B 細胞が占める割合の改善は、小児患者及び日本人患者でも認められた。

臨床転帰は投与 12 週間後に臨床的に意義のある改善を示し、継続投与試験でも投与されていた患者で持続していた。2201 試験のパート II で治験責任医師が作成した患者の叙述によると、Week 12 時点で改善が報告された患者の割合は、プラセボ群で 33%であったのに対し Leniolisib 群で 70%であった。疾患活動性及び健康状態を評価した医師の報告による PGA 及び患者の報告による PtGA は、プラセボ投与例に比べ Leniolisib 投与例で数値的に改善した。PtGA スコアのベースラインから Day 85 までの変化は、18 歳以上の患者群で統計学的有意（p=0.0138）であった。その他の患者報告アウトカムである健康関連生活の質（SF-36）及び活動障害（WPAI-CIQ）は数値上改善を示した。臨床転帰評価の数値的改善は小児集団及び日本人集団でも認められた。投与期間が短い点及び患者が不均質である点が結果に影響を及ぼした可能性がある。

継続投与試験である 2201E1 試験（Leniolisib 曝露期間の中央値は約 3 年間）の患者で、臨床転帰の改善は持続していた。この改善は Leniolisib の疾患修飾作用機序に一致する。B 細胞画分及び T 細胞画分の正常化は持続し、抗生物質の使用量を増加させることなくリンパ節腫脹及び脾腫の軽減が持続した。また、Leniolisib 投与により経時的に感染が減少し、免疫系を持続的に安定させるための IRT 使用が減少した（2.7.3 臨床的有効性の概要、2.7.3.5 項）。また、臨床転帰も臨床的に意義のある変化の閾値を超えて改善した。

2201E1 試験で、APDS の自然歴の長期的な症状は軽減又は消失し、リンパ球増殖又は感染性合併症の治療を目的とした手術は生じなかった。リンパ腫の既往がある 3 例のうち、Leniolisib 70 mg の 1 日 2 回投与を約 5 年実施後に再発した患者はいなかった。

早期アクセスプログラムでは、ベースライン時に中等度から重度の腸症を有する 3 例に Leniolisib を投与したところ、投与 11～30 ヵ月後に部分的又は完全に改善した[Semeraro et al., 2022]。SOC「胃腸障害」に属する有害事象は、2201 試験のパート II で Leniolisib 群の 33.3%及びプラセボ群の 40%、また Leniolisib を投与された APDS 患者の 63%で発現した。腸症は原発性免疫疾患患者の約 25%で発現する。腸症は発育不全に関与し、一般に感染又は自己免疫に起因する[Elkaim et al., 2016; Petrovski et al., 2016; Jamee et al., 2020; Oh et al., 2021; Maccari et al., 2018]。

2.5.6.4 リスク

Leniolisib によるこれらのベネフィットを、Leniolisib の特定された潜在的リスクと比較検討する。Leniolisib の投与中に報告された有害事象は、APDS 患者で見られる有害事象と種類及び重症度がおおむね一貫していた。高頻度に認められる事象の多くは感染及び／又は呼吸器に関するものであった。多く見られた有害事象は COVID-19、頭痛及び上気道感染であった。2201 試験及び 2201E1 試験で、投与の制限となる ADR 及び投与に関連する重篤な有害事象は認められなかった。原発性シェーグレン症候群患者を対象とした 2203 試験（70 mg を 1 日 2 回、12 週間投与）で最も高頻度に報告された有害事象は発疹であった。発疹は、健康被験者に Leniolisib 140 mg を 1 日 2 回、14 日間投与した際の用量制限要因であった。

APDS プログラムで、治験治療下で発現した死亡が 1 件及び非治験治療下で発現した死亡が 1 件報告された。1 件は、Day 877 の最終投与の 2 日後に発現した心停止によるものであり、複数のリスク因子及び基礎疾患が関与していた。本例では、2201 試験のパート II 及び 2201E1 試験で Leniolisib を投与中、臨床的に重大な心電図所見は認められなかった。非治験治療下で発現した死亡例は、2201 試験のパート II でプラセボの投与終了から約 4.5 ヵ月後に肺高血圧症により死亡した。本例は、投与を受けた治験実施医療機関で継続投与試験を実施していなかったため、継続投与試験には組入れられなかった。いずれの死亡も、治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。

LE3301 試験では、21 例が体重に基づき Leniolisib 20、30、40 又は 50 mg の BID 投与を 12 週間受けた。本試験のパート I のデータカットオフ日時点で、Leniolisib の曝露期間の中央値は 12.143 週間であった。本試験のパート II の 52 週間のデータカットオフ日の時点で、Leniolisib（20、30、40、50 又は 70 mg）への曝露期間の中央値は 50.857 週間であった。

日本人患者を対象とする LE4301 試験では、3 例が体重に基づき Leniolisib 40、50 又は 70 mg の BID 投与を 12 週間受けた。本試験のパート I のデータカットオフ日時点で、Leniolisib の曝露期間の中央値は、50 mg BID 投与患者が 12.00 週間、70 mg BID 投与患者 2 例が 11.71 週間であった。52 週間のデータカットオフ日の時点で、パート II における Leniolisib への曝露期間の中央値は、

50 mg BID を投与の患者で 7.97 ヵ月、70 mg BID を投与の 2 例で 11.17 ヵ月であった。LE3301 試験及び LE4301 試験では、治験薬投与と関連ある Grade 3 以上の事象の報告はなかった。

非盲検試験である 2201E1 試験（2023 年 3 月 13 日のデータ抽出日時点の曝露期間の中央値は約 3 年間）で、有害事象の発現頻度は時間が経過しても変わらなかったことから、長期使用の全体的なベネフィット - リスクも好ましいことが示される。APDS 患者に対する Leniolisib の使用を妨げるような重要な特定されたリスクはない。Leniolisib の重要な潜在的リスクは胚・胎児毒性である。医師及び患者に通知するリスク最小化策を製品表示に記載する。また、腎障害又は中等度～重度の肝障害を有する患者、小児（4 歳未満）患者並びに高齢（65 歳超）患者での検討は実施しておらず、この点についても製品表示に記載する予定である。

希少な事象のリスクを評価するためには、市販後調査及び進行中の治験での安全性プロファイルの継続的モニタリングでさらなる観察及び調査が必要である。4 歳未満の小児及び中等度～重度の肝障害を有する患者集団における安全性プロファイルは進行中の治験で特徴づけることができる。通常の医薬品安全性監視計画により有害事象の継続的なモニタリングが可能である。

2.5.6.5 ベネフィット - リスク評価

Leniolisib によるベネフィットを、Leniolisib の特定された潜在的リスクと比較検討する。日本では、APDS 患者の治療を目的として販売及び承認されている薬剤はない。現在、根底にある疾患プロセスに対処する治療法は HSCT 以外にはない。現在の支持療法は症状緩和及び合併症の治療を目的としているが、依然として発症率及び死亡率は高い。APDS の臨床診断及び遺伝子診断の後直ちに Leniolisib の投与を開始するベネフィットは、リスクを明らかに上回る。Leniolisib 70 mg の 1 日 2 回投与により、リンパ球増殖が統計学的有意に抑制され、免疫表現型が正常化し、臨床転帰が良好となることが期待される。体重に基づく用量群（20～50 mg BID）では、体重 45 kg 未満の患者においても同様の臨床的に意義のある結果が期待されている。臨床開発プログラムで得られた経験及び臨床現場における通常の標準治療に基づき、Leniolisib を投与する医療従事者向けの指示が作成されている。

表 2.5-25 は、Leniolisib の好ましい影響及び好ましくない影響をまとめたものである。端的に言えば、APDS の治療には高いアンメットニーズがある。Leniolisib は、疾患の根本原因に対処することが明らかにされた、有効性の高い治療薬である。Leniolisib はリンパ球増殖を著しく抑制させ、異常な免疫表現型を正常化する。これら 2 つは本疾患に顕著な特徴である。また、臨床転帰はプラセボ対照 12 週間投与試験で早期に改善が見られ、複数の治験から得られた長期データでもさらなる臨床的改善が持続した。

Leniolisib は経時的に感染回数を減少させると共に、免疫系を持続的に安定させるための抗菌薬使用も減少させた。Leniolisib の長期投与により IRT の必要性も減少した。

Leniolisib の忍容性は良好であり、年齢別（4 歳以上）、変異の種類別及び性別に見た場合にも新たな及び予期しない安全上の問題はなかった。エビデンスを総合的に検討すると、特定の部分集団で薬効が低い又はリスクが許容できないとの特別な懸念事項はない。Leniolisib のベネフィット - リスクプロファイルが好ましい点及び本疾患は衰弱性で生命を脅かすが利用できる治療法がない点をふまえると、今回の申請で示したデータは、成人及び 4 歳以上の小児の APDS 患者に対する Leniolisib の 1 日 2 回投与を裏付けるものである。

表 2.5-25　Leniolisib の影響に関する表

	Effect	Short Description	Unit	Placebo	Leniolisib	Strength of Evidence/ Uncertainties	Reference
Favorable	log10-transformed SPD in index lesions	Lymphoproliferation reduction	n/a	-0.02 adjusted mean change from Baseline	-0.27 adjusted mean change from Baseline p=0.0006; 95% CI: (-0.38, -0.12)	Supportive and sensitivity analyses were also statistically significant favoring leniolisib. Age and body habitus; corrected normal is in the APDS population (impact on seasonality on imaging measures)	Section 2.5.4.5.1, 2.5.4.5.2 2.7.3 SCE
	Log-transformed non-index lesions	Lymphoproliferation reduction Immunophenotype normalization	n/a	0.08 adjusted mean change from Baseline	-1.63 adjusted mean change from Baseline. p=0.0033; 95% CI: (-2.77, -0.64)		
	Bi-dimensional size of spleen		mm^2	442.22 adjusted mean change from Baseline	-1427.60 adjusted mean change from Baseline p=0.0148; 95% CI: (-2409.43,291.42)		
	3D volume of spleen		mm^3	3562.24 adjusted mean change from Baseline	-182798.56 adjusted mean change from Baseline p=0.0020; 95% CI: (-296547.01, -76174.60)		
	Naive B cells from total B cells		%	0.09 adjusted mean change from Baseline	37.39 adjusted mean change from Baseline P=0.0002; 95% CI:(24.06, 50.54)		
	T cells: CD57+ out of CD8	Immunophenotype normalization	%	1.8	-6.93	*Post hoc* analysis further strengthen evidence.	Section 2.5.4.5.6

	Effect	Short Description	Unit	Placebo	Leniolisib	Strength of Evidence/ Uncertainties	Reference
	T cells CD4+ out of CD3+		%	-1.72	7.5		2.7.3 SC, Section 2.2.2
	T cells CD8+	Clinical outcomes	%	0.83	-6.10		
	Serum IgM		%	2.99 change from Baseline	-33.52		
	Subject narratives (investigator prepared)		n/a	3 of 9 subjects improved	14 of 20 subjects improved	Improvement was greater in subjects on leniolisib treatment than on placebo. If a longer duration of treatment would lead to more improved clinical outcomes.	Section 2.5.4.5.3
	Physician Global Assessment	Clinical outcomes Infections	n/a	-15.50 change from Baseline	-20.40 change from Baseline	Improvement was greater in subjects on leniolisib treatment than on placebo. If a longer duration of treatment would lead to more improved clinical outcomes. Infection rates decreased with each additional year of leniolisib treatment -0.262 (p=0.0030)	Section 2.5.4.5.3 Figure 6
	Patient Global Assessment		n/a	2.25 change from Baseline	13.05 change from Baseline		
	Infection rates		n/a	3.48	2.69		

	Effect	Short Description	Unit	Placebo	Leniolisib	Strength of Evidence/ Uncertainties	Reference
						If longer duration of treatment would improve clinical outcomes.	
	Ig replacement therapy (IRT)	Concomitant medications	Grams	577.917	275.116	The annualized rate of IRT was 11.79 on leniolisib and 13.47 on placebo. Quarterly and yearly rates of Ig use continued to decline on the extension study.	Section 2.5.4.6.1, 2.7.3 SCE Section 2.7.3.5.3 .3.2
	Antibiotic intake			6	2	New antibiotic intake was lower in subjects treated with leniolisib. If the number of subjects with prophylactic or ongoing treatment would be affected.	Section 2.5.4.5.6.4
	Teratogenicity	Defects in fetus	n/a	n/a	n/a	Teratogenicity was confirmed by reproductive and developmental toxicity studies conducted in animals. No clinical data are available in humans.	2.6.6, Section 6

	Effect	Short Description	Unit	Placebo	Leniolisib	Strength of Evidence/ Uncertainties	Reference
Unfavorable	DDI with CYP3A substrates, CYP1A2 with narrow therapeutic index, BCRP, OATP1B1/B3 substrates, and gastric acid reducing agents					Leniolisib was identified *in vitro* as a weak potential inhibitor of the hepatic uptake transporters OATP1B1/B3, the hepatic efflux transporter BCRP, and the renal uptake transporters OAT3, OCT2, and MATE1/2. It was demonstrated that neither P-gp nor CYP2D6 play a relevant role in oral drug absorption or disposition of leniolisib. In the clinical DDI study LE5101 leniolisib did not inhibit CYP1A2 or the MATE/OCT1/OCT2 transporter system and did not induce CYP3A4; coadministration of leniolisib did not increase the exposure of a OAT1/OAT3 substrate to a clinically relevant level, and the effect of leniolisib coadministration on the exposure of a BCRP/OATP1B1/1B3 substrate was 2-fold.	2.7.2, Section 2.2.6

	Effect	Short Description	Unit	Placebo	Leniolisib	Strength of Evidence/ Uncertainties	Reference
	Safety in patients with severe hepatic or renal impairment					Patients with ALT/AST >2.5 ULN or presence of impaired renal function as indicated by a serum creatinine level exceeding 1.5 mg/dL (133 µmol/L) were excluded from leniolisib Study 2201 Part 2.	2.7.2, Section 3.4.4
	Safety in pediatric (<4 years) and elderly (>65 years) patients					Patients <4 years or >75 years of age were excluded from the clinical study program for leniolisib. Therefore, safety data in these age groups are not available.	2.7.4, Section 1
	Mild dermatitis atopic, fatigue, dyspepsia, vomiting, weight increased, and headache	Adverse drug reactions	n/a		Common (≥1/100)	Non-treatment-limiting, mild ADRs were assessed as being related to leniolisib treatment by the sponsor.	Section 2.5.5.2.5

2.5.7 付録

付録 1 補足図表（薬力学的解析対象集団）

Short Table Title	Table number
Change from Baseline for last available visit without regard to visit date, key efficacy parameters	14.2-12.1
Change from Baseline in IgM (g/L), repeated measure analysis	14.2-1.20
Responder analysis of >=50% reduction from baseline at day 85 in index lesion SPD - Part 2	14.2-1.30.5
Responder analysis of >=30% reduction from baseline at day 85 in index lesion SPD - Part 2	14.2-1.30.6
Responder analysis-lymph nodes	1.1.1.1_2
	Figure number
Forest plot subgroup of co-primary endpoint of log10 transformed SPD at Week 12 (Day 85)	14.2-1.15
Forest plot subgroup for co-primary endpoint of percentage of naive B cells at Week 12 (Day 85)	14.2-1.16

Ig=immunoglobulin; SPD=sum of the product of diameters

付録 2　補足図表（安全性解析対象集団）

Short Table Title	Table number
Primary analysis of change from Baseline in log10 transformed SPD (Day 85)	14.2-1.15.1
Primary analysis of change from Baseline in naive B cells (Day 85) in patients with <48% of naive B cells at Baseline	14.2-1.16.1
Primary analysis of change from Baseline in log10 transformed SPD (Day 85) with imputations	14.2-1.15.3
Primary analysis of change from Baseline in naive B cells (Day 85) with imputations	14.2-1.16.3
IRT consumption (grams), repeated measures	14.2-1.18.1
IRT consumption (grams), repeated measures, sensitivity analysis	14.2-1.18.2
IRT number of days, repeated measured,	14.2-1.18.3
IRT freedom, summary statistics	14.2-1.19.1
≥25% IRT reduction summary statistics	14.2-1.19.2
≥50% IRT reduction, summary statistics	14.2-1.19.3
Analysis of the number of infections	1.1.5.1
	Figure Number
Kaplan-Meier time to first IRT freedom	14.2-1.17.1
Kaplan-Meier time to first ≥25% IRT reduction	14.2-1.17.2
Kaplan-Meier time to first ≥50% IRT reduction	14.2-1.17.3

IRT=immunoglobulin replacement therapy; SPD=sum of the product of diameters

付録 3　APDS における疫学的・臨床的エビデンスを特定するための体系的文献レビュー

2.5.8 参考文献

Angulo et al., 2013

Angulo I, Vadas O, Garçon F, et al. Phosphoinositide 3-kinase delta gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. Science. 2013;342(6160):866-71.

Asano et al., 2018

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.

Avery et al., 2018

Avery DT, Kane A, Nguyen T, et al. Germline-activating mutations in *PIK3CD* compromise B cell development and function. J Exp Med. 2018 Aug 6;215(8):2073-95.

Bloomfield et al., 2021

Bloomfield M, Klocperk A, Zachova R, et al. Natural course of activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome in childhood and adolescence. Front Pediatr. 2021;(9):697706.

Boyle et al., 2007

Boyle JM and Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. J Clin Immunol. 2007;27(5);497-502.

Brown et al., 2014

Brown J, Byrd JC, Coutre SE, et al. Idelalisib, an inhibitor of phosphatidylinositol 3-Kinase p110δ, for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. Blood Journal. 2014;123(22);3390-97.

Cannons et al., 2018

Cannons JL, Preite S, Kapnick SM. Genetic defects in phosphoinositide 3-kinase δ influence CD8(+) T cell survival, differentiation, and function. Front Immunol. 2018;(9):1758

Carpier and Lucas, 2018

Carpier JM, Lucas CL. Epstein-barr virus susceptibility in activated PI3Kδ syndrome (APDS) immunodeficiency. Front Immunol. 2018;(8):2005.

Cheson et al., 1999

Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. J Clin Oncol. 1999;17(4):1244.

Cheson et al., 2007

Cheson BD, Pfistner B, Juveid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007 Feb10;25(5):579-86.

Cheson et al., 2014

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. 2004 Sept20;32(27):3059-67.

Cianciuli et al, 2020

Cianciuli A, Porro C, Calvellow R, et al. Microglia mediated neuroinflammation: focus on PI3K modulation. Biomolecules 2020 Jan; 10(1) 137.

Cohen 2018

Cohen JI. Herpesviruses in the activated phosphatidylinositol-3-kinase-δ syndrome. Front Immunol. 2018;9 (237).

Condliffe et al., 2018

Condliffe AM, Chandra A. Respiratory manifestations of the activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome. Front Immunol. 2018; 9(338).

Coulter et al., 2017

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.

Coulter et al., 2018

Coulter TI and Cant AJ. The treatment of activated PI3Kdelta syndrome. Front Immunol. 2018;9:2043.

Coutre et al., 2015

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.

Del Pino-Molina et al., 2021

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 patients with common variable immunodeficiency and activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome. Cytometry B Clin Cytom. 2021 Jul;100(4):460-6.

Delphi panel, 2023

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.

Diaz et al., 2020

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.

Dimitrova et al., 2022

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.

Durandy and Kracker, 2020

Durandy A, Kracker S. Increased activation of PI3 kinase-δ predisposes to B-cell lymphoma. Blood. 2020 Feb 27;135(9):638-643.

Eades-Perner et al., 2007

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.

Eisenhauer et al., 2009

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.

Elkaim et al., 2016

Elkaim E, Neven B, Bruneau J, et al. Clinical and immunologic phenotype associated with activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome 2: a cohort study. J Allergy Clin Immunol. 2016;138 (1):201-18.

Fruman et al., 2017

Fruman DA, Chiu H, Hopkins BD, et al. The PI3K pathway in human disease. Cell. 2017 Aug 10;170(4)605-

35

FDA, 2020

FDA 2020. *In vitro* Drug Interaction Studies — Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions. Guidance for Industry.

FDA, 2022

FDA April 2022. PI3K Inhibitors in Hematologic Malignancies. Oncologic Drugs Advisory Committee Meeting. Briefing Document.

Gopal et al., 2014

Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, et al. PI3Kδ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. N Engl J Med. 2014;370:1008-18.

Hanson and Bonnen, 2024

Hanson J, Bonnen PE. Systematic review of mortality and survival rates for APDS. Clin Exp Med. 2024;24(1):17.

Helmer et al., 2017

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.

Hoegenauer et al., 2017

Hoegenauer K, Soldermann N, Zécri F, et al. Discovery of CDZ173 (leniolisib), representing a structurally novel class of PI3K delta-selective inhibitors. ACS Med Chem Lett. 2017;8(9):975-80.

ICH M12

ICH M12 on drug interaction studies - Scientific guideline

Jamee et al., 2020

Jamee M, Moniri S, Zaki-Dizaji M, et al. Clinical, immunological, and genetic features in patients with activated PI3Kδ syndrome (APDS): a systematic review. Clin Rev Allergy Immunol. 2020 Dec;59(3):323-33.

Jellusova et al., 2013

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.

Kandel et al., 1999

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.

Lucas et al., 2014a

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. 2014;15(1):88-97.

Lucas et al., 2014b

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*. 2014 Dec 15;211(13):2537-47.

Lucas 2016

Lucas CL, Chandra A, Nejentsev S, et al. PI3Kδ and primary immunodeficiencies. Nat Rev Immunol. 2016:16 (11)

Maccari et al., 2018

Maccari ME, Abolhassani H, Aghamohammadi A, 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(543).

Maccari et al., 2023

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 other autoimmunelymphoproliferative inborn errors of immunity. J Allergy Clin Immunol. 2023;152:984-96.

Maruish et al., 2011

Maruish M, Kosinski M, Bjomer J, et al. User's manual for the SF36v2 health survey (3rd ed.). Quality Metric Incorporated. 2011, Lincoln, RI.

Michalovich et al., 2018

Michalovich D and Nejentsev S. Activated PI3 kinase delta syndrome: from genetics to therapy. Front Immunol. 2018;(9):369.

Morbach et al., 2010

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.

Moriya et al., 2023

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.

Nunes-Santos et al., 2019

Nunes-Santos CJ, Uzel G, Rosenzweig SD. Mechanisms of allergic diseases, PI3K pathway defects leading to immunodeficiency and immune dysregulation. J Allergy Clin Immunol. 2019 May;43(5):1676-87.

Ogonek et al., 2016

Ogonek J, Juric MK, Ghimire S, et al. Immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Front Immunol. 2016;(7):507.

Oh et al., 2021

Oh J, Garabedian E, Fuleihan R, et al. Clinical manifestations and outcomes of activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome from the USIDNET cohort. J. Allergy Clin. Immunol. 2021;9(11):4095-102.

Okano et al., 2019

Okano T, Imai K, Tsujita Y, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for progressive combined immunodeficiency and lymphoproliferation in patients with activated phosphatidylinositol-3-OH kinase delta syndrome type 1. J Allergy Clin Immunol. 2019;143(1):266-75.

Okkenhaug 2013

Okkenhaug K. Signaling by the phosphoinositide 3-kinase family in immune cells. Annu Rev Immunol. 2013;31:675-704.

Pearson et al., 2019

Pearson D, Garnier M, Luneau A, et al. F-NMR-based determination of the absorption, metabolism and excretion of the oral phosphatidylinositol-3-kinase (PI3k) delta inhibitor leniolisib (CDZ173) in healthy volunteers. Xenobiotica. 2019;(49)8:953-60.

Petrovski et al., 2016

Petrovski S, Parrot R, Roberts J, et al. Dominant splice site mutations in PIK3RI case hyper IgM syndrome, lymphadenopathy and short statue. J. Clin Immunol. 2016:36(5):462-71.

Phillips et al., 2021

Phillips TJ, Michot JM, Ribrag V. Can next-generation PI3K inhibitors unlock the full potential of the class in patients with B-cell lymphoma? Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021;21(1):8-20.

Preite et al., 2018

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.

Preite et al., 2019a

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.

Preite et al., 2019b

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.

Rao et al., 2017

Rao VK, Webster S, Dalm VASH, et al. Effective “activated PI3Kd syndrome”– targeted therapy with the PI3Kd inhibitor leniolisib. Blood. 2017;130(21):2307-16.

Rao et al, 2018

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.

Rao et al., 2023

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.

Routes et al., 2016

Routes J, Costa-Carvalho BT, Grimbacher B, et al. Health-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.

Semeraro et al., 2022

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 PI3KΔ inhibitor leniolisib. Presented at the International Primary Immunodeficiencies Congress, 5th Edition, April 2022, Portugal.

Serra et al., 2021

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.

Singh et al., 2019

Singh A, Vibhu J, Kumar A. An updated review on activated PI3 kinase delta syndrome (APDS). Genes Dis. 2019;7(1); 67-74.

Tangye et al., 2019

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.

Tefferi et al., 2013

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.

Thauland et al., 2019

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.

Therasse et al., 2000

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.

Townsend et al., 2010

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.

van der Maas et al., 2019

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:

van Gent et al., 2009

van Gent R, van Tilburg CM, Nibbelke EE, et al. Refined characterization and reference values of the pediatric T- and B-cell compartments. Clin Immunol; 2009:133(1):95-107.

Wang et al., 2022

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.

Whalen et al., 2024

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.

Xu and Larbi 2017

Xu W, Larbi A. Markers of T cell senescence in humans. Int J Mol Sci. 2017 Aug 10;18(8):1742.

Yang et al., 2015

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.

Table 1.1.1.1_2 Responder Analysis - Lymph Nodes (PD analysis set)
Study: Part II

Population	Statistic	CDZ173 70 mg bid	Placebo	CDZ173 70 mg bid vs Placebo
All Patients with an Enlarged Lymph Node at Baseline	Number of Subjects, N	19	8	
	Number of Responders, n [a]	17	2	
	Proportion of Responders [a]	0.89	0.25	
	Difference in Proportions			0.64
	95% CI for the Difference in Proportions			0.16, 0.89
	Fisher's Exact Test p-value [b]			0.002

[a] A response is defined as a >=25% reduction vs baseline in index lesion SPD at last observation in Part II.
[b] p-value is obtained by performing a Fisher's Exact Test.
Patients without a defined baseline value have been excluded.
Confidence intervals for the binomial proportions are presented with Clopper-Pearson (exact) confidence intervals.

Table 14.2-1.20 (Page 1 of 1)
Repeated measures analysis of change from baseline in IgM concentration (g/L) - Part 2
PD analysis set

Visit	Test vs Ref. (Comparison)	Adjusted mean change (SE) CDZ173 70 mg bid	Placebo	Comparison of adjusted means: Test vs Ref. Diff.	SE	95% CI	P-value*
Day 29	CDZ173 70 mg bid (N=18) vs Placebo (N=8)	-0.81 (0.32)	0.64 (0.45)	-1.45	0.52	(-2.53, -0.37)	0.0113
Day 57	CDZ173 70 mg bid (N=19) vs Placebo (N=8)	-1.68 (0.41)	0.03 (0.61)	-1.71	0.71	(-3.17, -0.25)	0.0240
Day 85	CDZ173 70 mg bid (N=19) vs Placebo (N=8)	-2.03 (0.49)	0.51 (0.73)	-2.54	0.86	(-4.31, -0.76)	0.0071

*P-value is 2-sided
Data were analysed using a longitudinal mixed model, with treatment, time, treatment by time interaction, baseline and baseline by time interaction as fixed effects. An unstructured covariance matrix was fitted to adjust for correlations among the measurements made on the same patient. The use of glucocorticoids and concomitant immune replacement therapy at baseline were both included as categorical (Yes/No) covariates.
Baseline is defined as the arithmetic mean of the baseline and Day 1 values when both are available, and if either baseline or the Day 1 value is missing, the existing value is used.

[redacted]

CCDZ173X2201E1

Table 14.2-1.30.5 (Page 1 of 1)
Responder analysis of >=50% reduction from baseline at day 85 in index lesion SPD - Part 2
PD analysis set

Test vs Ref. (Comparison)	Comparison of proportions: Test vs Ref.		
	Difference	95% CI	P-value*
CDZ173 70 mg bid (n/m=8/19 [42.1%]) vs Placebo (n/m=0/8 [0.0%])	42.1%	(0.6%, 75.5%)	0.0607

*P-value is 2-sided
m = Number of evaluable patients (patients having a baseline measurement and post-baseline measurement for the parameter and timeframe under consideration), n = Number of evaluable patients who satisfy the responder category at post-baseline visit
Data were analysed using Fisher's exact test.

[redacted]

CCDZ173X2201E1

Table 14.2-1.30.6 (Page 1 of 1)
Responder analysis of >=30% reduction from baseline at day 85 in index lesion SPD - Part 2
PD analysis set

Test vs Ref. (Comparison)	Comparison of proportions: Test vs Ref.		
	Difference	95% CI	P-value*
CDZ173 70 mg bid (n/m=17/19 [89.5%]) vs Placebo (n/m=2/8 [25.0%])	64.5%	(23.4%, 91.5%)	0.0022

*P-value is 2-sided
m = Number of evaluable patients (patients having a baseline measurement and post-baseline measurement for the parameter and timeframe under consideration), n = Number of evaluable patients who satisfy the responder category at post-baseline visit
Data were analysed using Fisher's exact test.

[redacted]

CCDZ173X2201E1

Table 14.2-12.1 (Page 1 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

Index Lesion Evaluation
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: Previous CDZ173) (N=26)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
3D volume of index lesions (mm3)	n	6	6	6
	Mean (SD)	14666.28 (9226.677)	7010.23 (6504.982)	-7656.05 (8654.489)
	CV% mean	62.9	92.8	
	Median	13815.00	4858.65	-4723.55
	[Min; Max]	[3052.5; 26775.4]	[1716.1; 19454.2]	[-21755.5; 856.1]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

Table 14.2-12.1 (Page 2 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

Index Lesion Evaluation
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: No Previous CDZ173) (N=11)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
Bi-dimensional size (mm2)	n	1	1	1
	Mean (SD)	295.20	160.50	-134.70
	CV% mean			
	Median	295.20	160.50	-134.70
	[Min; Max]	[295.2; 295.2]	[160.5; 160.5]	[-134.7; -134.7]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

Table 14.2-12.1 (Page 3 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

Index Lesion Evaluation
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: Total Extension) (N=37)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
3D volume of index lesions (mm3)	n	6	6	6
	Mean (SD)	14666.28 (9226.677)	7010.23 (6504.982)	-7656.05 (8654.489)
	CV% mean	62.9	92.8	
	Median	13815.00	4858.65	-4723.55
	[Min; Max]	[3052.5; 26775.4]	[1716.1; 19454.2]	[-21755.5; 856.1]
Bi-dimensional size (mm2)	n	1	1	1
	Mean (SD)	295.20	160.50	-134.70
	CV% mean			
	Median	295.20	160.50	-134.70
	[Min; Max]	[295.2; 295.2]	[160.5; 160.5]	[-134.7; -134.7]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

[redacted]

Table 14.2-12.1 (Page 4 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

Liver Organ Evaluation
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: Previous CDZ173) (N=26)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
Bi-dimensional size (mm2)	n	14	14	14
	Mean (SD)	26551.74 (4731.802)	26368.34 (4177.831)	-183.40 (2605.203)
	CV% mean	17.8	15.8	
	Median	24951.55	25953.85	-271.95
	[Min; Max]	[20976.6; 34435.0]	[19912.2; 32430.3]	[-4857.4; 4247.2]
Organ volume (mm3)	n	20	20	20
	Mean (SD)	1510715.53 (345779.824)	1483748.99 (312716.654)	-26966.55 (167323.294)
	CV% mean	22.9	21.1	
	Median	1426513.75	1453425.95	-67142.20
	[Min; Max]	[975373.7; 2183296.2]	[971353.0; 2111476.8]	[-345647.3; 287999.5]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

Table 14.2-12.1 (Page 5 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

Liver Organ Evaluation
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: No Previous CDZ173) (N=11)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
Bi-dimensional size (mm2)	n	7	7	7
	Mean (SD)	28076.89 (3850.250)	26607.64 (5550.336)	-1469.24 (3936.283)
	CV% mean	13.7	20.9	
	Median	29037.20	24128.20	-1074.90
	[Min; Max]	[21298.7; 32240.9]	[20229.3; 33796.0]	[-7584.1; 4758.8]
Organ volume (mm3)	n	7	7	7
	Mean (SD)	1590371.13 (281507.589)	1424184.77 (474500.714)	-166186.36 (225167.652)
	CV% mean	17.7	33.3	
	Median	1561763.80	1271988.20	-237404.40
	[Min; Max]	[1232159.6; 2099467.0]	[936864.4; 2226781.9]	[-478309.4; 127314.9]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

Table 14.2-12.1 (Page 6 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

Liver Organ Evaluation
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: Total Extension) (N=37)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
Bi-dimensional size (mm2)	n	21	21	21
	Mean (SD)	27060.12 (4420.808)	26448.10 (4538.778)	-612.01 (3073.385)
	CV% mean	16.3	17.2	
	Median	26011.40	25223.80	-640.60
	[Min; Max]	[20976.6; 34435.0]	[19912.2; 33796.0]	[-7584.1; 4758.8]
Organ volume (mm3)	n	27	27	27
	Mean (SD)	1531366.99 (326996.192)	1468306.41 (352318.937)	-63060.57 (189802.276)
	CV% mean	21.4	24.0	
	Median	1432636.60	1431463.50	-87826.20
	[Min; Max]	[975373.7; 2183296.2]	[936864.4; 2226781.9]	[-478309.4; 287999.5]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

Table 14.2-12.1 (Page 7 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

Spleen Organ Evaluation
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: Previous CDZ173) (N=26)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
Bi-dimensional size (mm2)	n	14	14	14
	Mean (SD)	8968.37 (3386.544)	7743.71 (2903.796)	-1224.66 (1326.618)
	CV% mean	37.8	37.5	
	Median	8404.70	7738.10	-1226.35
	[Min; Max]	[4565.2; 14949.1]	[3710.8; 12325.7]	[-3168.1; 1524.3]
Organ volume (mm3)	n	20	20	20
	Mean (SD)	568016.10 (275724.206)	360352.72 (202961.530)	-207663.38 (131044.421)
	CV% mean	48.5	56.3	
	Median	533245.00	328159.85	-213885.35
	[Min; Max]	[158302.4; 1136961.5]	[128198.4; 910045.7]	[-428458.3; 16086.7]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

[redacted]

Table 14.2-12.1 (Page 8 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

Spleen Organ Evaluation
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: No Previous CDZ173) (N=11)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
Bi-dimensional size (mm2)	n	7	7	7
	Mean (SD)	8106.36 (2485.173)	5976.09 (2011.316)	-2130.27 (1316.460)
	CV% mean	30.7	33.7	
	Median	7323.60	5727.00	-2869.00
	[Min; Max]	[5626.1; 13093.1]	[3093.7; 9784.3]	[-3308.8; 100.9]
Organ volume (mm3)	n	7	7	7
	Mean (SD)	525980.56 (319357.796)	293761.54 (167489.886)	-232219.01 (175352.848)
	CV% mean	60.7	57.0	
	Median	443869.30	253474.70	-175136.10
	[Min; Max]	[273693.9; 1202192.8]	[138267.6; 637224.2]	[-564968.6; -83161.9]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

Table 14.2-12.1 (Page 9 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

Spleen Organ Evaluation
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: Total Extension) (N=37)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
Bi-dimensional size (mm2)	n	21	21	21
	Mean (SD)	8681.03 (3079.099)	7154.50 (2724.607)	-1526.53 (1362.067)
	CV% mean	35.5	38.1	
	Median	8249.00	6146.30	-1334.60
	[Min; Max]	[4565.2; 14949.1]	[3093.7; 12325.7]	[-3308.8; 1524.3]
Organ volume (mm3)	n	27	27	27
	Mean (SD)	557117.99 (281858.631)	343088.34 (193548.299)	-214029.66 (140589.207)
	CV% mean	50.6	56.4	
	Median	496985.00	316557.80	-206957.10
	[Min; Max]	[158302.4; 1202192.8]	[128198.4; 910045.7]	[-564968.6; 16086.7]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

Table 14.2-12.1 (Page 10 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

Sum Of Index Lesion Evaluation
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: Previous CDZ173) (N=26)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
Sum of product of diameters (SPD) of index lesions	n	19	19	19
	Mean (SD)	1311.60 (972.251)	550.51 (442.822)	-761.09 (720.207)
	CV% mean	74.1	80.4	
	Median	1215.20	472.20	-483.20
	[Min; Max]	[153.1; 3226.6]	[0.0; 1563.9]	[-2468.5; 32.9]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

Table 14.2-12.1 (Page 11 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

Sum Of Index Lesion Evaluation
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: No Previous CDZ173) (N=11)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
Sum of product of diameters (SPD) of index lesions	n	7	7	7
	Mean (SD)	2018.54 (2018.995)	587.81 (292.377)	-1430.73 (1858.258)
	CV% mean	100.0	49.7	
	Median	1566.90	452.40	-805.60
	[Min; Max]	[424.8; 6310.3]	[204.5; 1012.3]	[-5510.7; -159.7]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

Table 14.2-12.1 (Page 12 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

Sum Of Index Lesion Evaluation
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: Total Extension) (N=37)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
Sum of product of diameters (SPD) of index lesions	n	26	26	26
	Mean (SD)	1501.93 (1327.094)	560.55 (402.476)	-941.38 (1137.525)
	CV% mean	88.4	71.8	
	Median	1225.20	462.30	-620.90
	[Min; Max]	[153.1; 6310.3]	[0.0; 1563.9]	[-5510.7; 32.9]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021



Table 14.2-12.1 (Page 13 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

B cell panels
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: Previous CDZ173) (N=26)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
B cells (%)	n	6	6	6
	Mean (SD)	1.63 (0.873)	2.38 (1.563)	0.75 (0.892)
	CV% mean	53.5	65.6	
	Median	1.25	2.10	0.50
	[Min; Max]	[0.7; 3.0]	[0.6; 4.5]	[-0.1; 2.1]
Mature B cells (%)	n	6	6	6
	Mean (SD)	24.12 (12.954)	47.60 (15.910)	23.48 (21.071)
	CV% mean	53.7	33.4	
	Median	19.65	51.25	23.15
	[Min; Max]	[10.1; 47.3]	[22.0; 66.0]	[-7.7; 46.2]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

Table 14.2-12.1 (Page 14 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

B cell panels
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: Previous CDZ173) (N=26)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
Plasma blasts CD38+ (%)	n	5	5	5
	Mean (SD)	11.00 (9.258)	0.62 (0.669)	-10.38 (9.048)
	CV% mean	84.2	107.8	
	Median	8.40	0.30	-8.20
	[Min; Max]	[2.5; 23.5]	[0.2; 1.8]	[-23.2; -2.2]
Naive B cells (%)	n	6	6	6
	Mean (SD)	50.25 (26.937)	80.73 (6.655)	30.48 (23.115)
	CV% mean	53.6	8.2	
	Median	47.35	81.55	29.30
	[Min; Max]	[10.7; 92.5]	[71.6; 90.2]	[-2.3; 64.3]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

Table 14.2-12.1 (Page 15 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

B cell panels
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: Previous CDZ173) (N=26)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
Transitional B cells (%)	n	6	6	6
	Mean (SD)	23.59 (10.068)	9.25 (5.649)	-14.34 (10.526)
	CV% mean	42.7	61.1	
	Median	24.60	7.85	-14.95
	[Min; Max]	[5.1; 35.3]	[3.3; 18.7]	[-27.1; 2.4]
Memory B cells (%)	n	6	6	6
	Mean (SD)	16.03 (9.370)	9.67 (6.717)	-6.37 (11.949)
	CV% mean	58.4	69.5	
	Median	18.00	8.65	-6.15
	[Min; Max]	[2.4; 24.3]	[2.5; 20.2]	[-19.8; 7.9]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

Table 14.2-12.1 (Page 16 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

B cell panels
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: Previous CDZ173) (N=26)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
Switched memory (%)	n	6	6	6
	Mean (SD)	29.82 (12.639)	15.00 (12.099)	-14.82 (9.569)
	CV% mean	42.4	80.7	
	Median	33.00	11.95	-16.75
	[Min; Max]	[6.4; 41.5]	[3.8; 29.7]	[-25.3; -2.2]
Non switched memory (%)	n	5	5	5
	Mean (SD)	29.42 (26.529)	23.70 (21.611)	-5.72 (6.281)
	CV% mean	90.2	91.2	
	Median	26.10	18.20	-6.40
	[Min; Max]	[3.0; 59.1]	[0.4; 47.8]	[-14.3; 2.6]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

Table 14.2-12.1 (Page 17 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

B cell panels
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: Total Extension) (N=37)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
B cells (%)	n	6	6	6
	Mean (SD)	1.63 (0.873)	2.38 (1.563)	0.75 (0.892)
	CV% mean	53.5	65.6	
	Median	1.25	2.10	0.50
	[Min; Max]	[0.7; 3.0]	[0.6; 4.5]	[-0.1; 2.1]
Mature B cells (%)	n	6	6	6
	Mean (SD)	24.12 (12.954)	47.60 (15.910)	23.48 (21.071)
	CV% mean	53.7	33.4	
	Median	19.65	51.25	23.15
	[Min; Max]	[10.1; 47.3]	[22.0; 66.0]	[-7.7; 46.2]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

Table 14.2-12.1 (Page 18 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

B cell panels
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: Total Extension) (N=37)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
Plasma blasts CD38+ (%)	n	5	5	5
	Mean (SD)	11.00 (9.258)	0.62 (0.669)	-10.38 (9.048)
	CV% mean	84.2	107.8	
	Median	8.40	0.30	-8.20
	[Min; Max]	[2.5; 23.5]	[0.2; 1.8]	[-23.2; -2.2]
Naive B cells (%)	n	6	6	6
	Mean (SD)	50.25 (26.937)	80.73 (6.655)	30.48 (23.115)
	CV% mean	53.6	8.2	
	Median	47.35	81.55	29.30
	[Min; Max]	[10.7; 92.5]	[71.6; 90.2]	[-2.3; 64.3]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

Table 14.2-12.1 (Page 19 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

B cell panels
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: Total Extension) (N=37)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
Transitional B cells (%)	n	6	6	6
	Mean (SD)	23.59 (10.068)	9.25 (5.649)	-14.34 (10.526)
	CV% mean	42.7	61.1	
	Median	24.60	7.85	-14.95
	[Min; Max]	[5.1; 35.3]	[3.3; 18.7]	[-27.1; 2.4]
Memory B cells (%)	n	6	6	6
	Mean (SD)	16.03 (9.370)	9.67 (6.717)	-6.37 (11.949)
	CV% mean	58.4	69.5	
	Median	18.00	8.65	-6.15
	[Min; Max]	[2.4; 24.3]	[2.5; 20.2]	[-19.8; 7.9]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

Table 14.2-12.1 (Page 20 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

B cell panels
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: Total Extension) (N=37)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
Switched memory (%)	n	6	6	6
	Mean (SD)	29.82 (12.639)	15.00 (12.099)	-14.82 (9.569)
	CV% mean	42.4	80.7	
	Median	33.00	11.95	-16.75
	[Min; Max]	[6.4; 41.5]	[3.8; 29.7]	[-25.3; -2.2]
Non switched memory (%)	n	5	5	5
	Mean (SD)	29.42 (26.529)	23.70 (21.611)	-5.72 (6.281)
	CV% mean	90.2	91.2	
	Median	26.10	18.20	-6.40
	[Min; Max]	[3.0; 59.1]	[0.4; 47.8]	[-14.3; 2.6]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

CCDZ173X2201E1

Table 14.2-12.1 (Page 21 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

PATIENTS GLOBAL ASSESSMENT OF APDS/PASLI (VAS-SCORE)
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: Previous CDZ173) (N=26)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
ASSESSMENT (PATIENTS)	n	26	26	26
	Mean (SD)	56.0 (22.00)	71.1 (17.06)	15.1 (22.58)
	CV% mean	39.3	24.0	
	Median	52.8	72.0	19.5
	[Min; Max]	[19; 98]	[30; 100]	[-37; 59]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

CCDZ173X2201E1

Table 14.2-12.1 (Page 22 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

PATIENTS GLOBAL ASSESSMENT OF APDS/PASLI (VAS-SCORE)
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: No Previous CDZ173) (N=11)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
ASSESSMENT (PATIENTS)	n	11	11	11
	Mean (SD)	63.4 (19.93)	69.9 (19.96)	6.5 (26.67)
	CV% mean	31.5	28.5	
	Median	58.0	76.0	3.0
	[Min; Max]	[40; 94]	[32; 99]	[-43; 40]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

CCDZ173X2201E1

Table 14.2-12.1 (Page 23 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

PATIENTS GLOBAL ASSESSMENT OF APDS/PASLI (VAS-SCORE)
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: Total Extension) (N=37)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
ASSESSMENT (PATIENTS)	n	37	37	37
	Mean (SD)	58.2 (21.40)	70.8 (17.69)	12.6 (23.82)
	CV% mean	36.8	25.0	
	Median	55.0	72.0	14.0
	[Min; Max]	[19; 98]	[30; 100]	[-43; 59]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

CCDZ173X2201E1

Table 14.2-12.1 (Page 24 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

PHYSICIANS GLOBAL ASSESSMENT OF APDS/PASLI (VAS-SCORE)
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: Previous CDZ173) (N=26)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
ASSESSMENT (PHYSICIANS)	n	21	21	21
	Mean (SD)	49.328 (16.3531)	16.667 (16.4722)	-32.661 (22.0096)
	CV% mean	33.2	98.8	
	Median	49.000	12.000	-39.000
	[Min; Max]	[14.00; 78.00]	[1.00; 68.00]	[-63.00; 19.00]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

CCDZ173X2201E1

Table 14.2-12.1 (Page 25 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

PHYSICIANS GLOBAL ASSESSMENT OF APDS/PASLI (VAS-SCORE)
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: No Previous CDZ173) (N=11)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
ASSESSMENT (PHYSICIANS)	n	11	11	11
	Mean (SD)	40.038 (11.5930)	11.823 (10.5946)	-28.215 (17.5161)
	CV% mean	29.0	89.6	
	Median	42.000	8.000	-25.000
	[Min; Max]	[18.00; 54.00]	[0.05; 30.00]	[-51.00; -3.00]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

CCDZ173X2201E1

Table 14.2-12.1 (Page 26 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

PHYSICIANS GLOBAL ASSESSMENT OF APDS/PASLI (VAS-SCORE)
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: Total Extension) (N=37)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
ASSESSMENT (PHYSICIANS)	n	32	32	32
	Mean (SD)	46.135 (15.3618)	15.002 (14.7216)	-31.133 (20.3986)
	CV% mean	33.3	98.1	
	Median	46.000	9.500	-35.500
	[Min; Max]	[14.00; 78.00]	[0.05; 68.00]	[-63.00; 19.00]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

CCDZ173X2201E1

Table 14.2-12.1 (Page 27 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

SF-36V2 HEALTH SURVEY
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: Previous CDZ173) (N=26)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
PHYSICAL FUNCTIONING SCALE:	n	21	21	21
0-100 SCORE	Mean (SD)	76.953 (19.8894)	81.667 (23.5227)	4.713 (26.5842)
	CV% mean	25.8	28.8	
	Median	85.000	90.000	0.000
	[Min; Max]	[40.00; 100.00]	[5.00; 100.00]	[-95.00; 39.99]
ROLE PHYSICAL SCALE:	n	21	21	21
0-100 SCORE	Mean (SD)	69.345 (24.3594)	80.357 (16.2122)	11.012 (18.3184)
	CV% mean	35.1	20.2	
	Median	62.500	75.000	6.250
	[Min; Max]	[31.25; 100.00]	[50.00; 100.00]	[-18.75; 50.00]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

[redacted]

CCDZ173X2201E1

Table 14.2-12.1 (Page 28 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

SF-36V2 HEALTH SURVEY
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: Previous CDZ173) (N=26)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
BODILY PAIN SCALE:	n	21	21	21
0-100 SCORE	Mean (SD)	72.9 (22.24)	80.8 (20.96)	8.0 (20.97)
	CV% mean	30.5	25.9	
	Median	72.0	84.0	0.0
	[Min; Max]	[41; 100]	[42; 100]	[-26; 59]
GENERAL HEALTH SCALE:	n	21	21	21
0-100 SCORE	Mean (SD)	40.3 (18.83)	58.0 (23.72)	17.7 (16.85)
	CV% mean	46.7	40.9	
	Median	37.0	57.0	15.0
	[Min; Max]	[0; 77]	[5; 95]	[-10; 55]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

CCDZ173X2201E1

Table 14.2-12.1 (Page 29 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

SF-36V2 HEALTH SURVEY
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: Previous CDZ173) (N=26)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
VITALITY SCALE:	n	21	21	21
0-100 SCORE	Mean (SD)	58.036 (21.5732)	61.607 (22.3856)	3.571 (17.8504)
	CV% mean	37.2	36.3	
	Median	56.250	62.500	0.000
	[Min; Max]	[18.75; 100.00]	[25.00; 100.00]	[-25.00; 43.75]
SOCIAL FUNCTIONING SCALE:	n	21	21	21
0-100 SCORE	Mean (SD)	74.40 (26.064)	80.95 (18.800)	6.55 (19.613)
	CV% mean	35.0	23.2	
	Median	75.00	75.00	0.00
	[Min; Max]	[12.5; 100.0]	[37.5; 100.0]	[-25.0; 50.0]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

CCDZ173X2201E1

Table 14.2-12.1 (Page 30 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

SF-36V2 HEALTH SURVEY
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: Previous CDZ173) (N=26)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
ROLE EMOTIONAL SCALE:	n	21	21	21
0-100 SCORE	Mean (SD)	75.397 (19.8034)	82.936 (18.9076)	7.540 (21.3938)
	CV% mean	26.3	22.8	
	Median	75.000	91.670	0.000
	[Min; Max]	[41.67; 100.00]	[50.00; 100.00]	[-25.00; 50.00]
MENTAL HEALTH SCALE:	n	21	21	21
0-100 SCORE	Mean (SD)	71.9 (17.21)	77.4 (19.15)	5.5 (15.32)
	CV% mean	23.9	24.7	
	Median	75.0	80.0	0.0
	[Min; Max]	[40; 100]	[40; 100]	[-25; 35]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

[redacted]

Table 14.2-12.1 (Page 31 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

SF-36V2 HEALTH SURVEY
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: Previous CDZ173) (N=26)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
PHYSICAL FUNCTIONING SCALE:	n	21	21	21
NORM-BASED	Mean (SD)	48.718 (7.6134)	50.523 (9.0036)	1.805 (10.1759)
	CV% mean	15.6	17.8	
	Median	51.800	53.710	0.000
	[Min; Max]	[34.57; 57.54]	[21.18; 57.54]	[-36.36; 15.31]
ROLE PHYSICAL SCALE:	n	21	21	21
NORM-BASED SCORE	Mean (SD)	46.143 (8.7521)	50.099 (5.8267)	3.955 (6.5812)
	CV% mean	19.0	11.6	
	Median	43.680	48.170	2.250
	[Min; Max]	[32.46; 57.16]	[39.19; 57.16]	[-6.74; 17.97]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

Table 14.2-12.1 (Page 32 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

SF-36V2 HEALTH SURVEY
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: Previous CDZ173) (N=26)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
BODILY PAIN SCALE:	n	21	21	21
NORM-BASED SCORE	Mean (SD)	51.054 (8.9669)	54.261 (8.4537)	3.207 (8.4560)
	CV% mean	17.6	15.6	
	Median	50.710	55.550	0.000
	[Min; Max]	[38.21; 62.00]	[38.61; 62.00]	[-10.49; 23.79]
GENERAL HEALTH SCALE:	n	21	21	21
NORM-BASED SCORE	Mean (SD)	38.106 (8.9531)	46.508 (11.2767)	8.401 (8.0109)
	CV% mean	23.5	24.2	
	Median	36.540	46.050	7.130
	[Min; Max]	[18.95; 55.56]	[21.33; 64.12]	[-4.75; 26.15]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

Table 14.2-12.1 (Page 33 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

SF-36V2 HEALTH SURVEY
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: Previous CDZ173) (N=26)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
VITALITY SCALE:	n	21	21	21
NORM-BASED SCORE	Mean (SD)	50.478 (10.2531)	52.174 (10.6400)	1.697 (8.4842)
	CV% mean	20.3	20.4	
	Median	49.630	52.600	0.000
	[Min; Max]	[31.80; 70.42]	[34.77; 70.42]	[-11.88; 20.79]
SOCIAL FUNCTIONING SCALE:	n	21	21	21
NORM-BASED	Mean (SD)	47.075 (10.4526)	49.700 (7.5404)	2.625 (7.8659)
	CV% mean	22.2	15.2	
	Median	47.310	47.310	0.000
	[Min; Max]	[22.25; 57.34]	[32.27; 57.34]	[-10.03; 20.05]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

Table 14.2-12.1 (Page 34 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

SF-36V2 HEALTH SURVEY
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: Previous CDZ173) (N=26)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
ROLE EMOTIONAL SCALE:	n	21	21	21
NORM-BASED SCORE	Mean (SD)	45.889 (8.2738)	49.040 (7.9001)	3.151 (8.9384)
	CV% mean	18.0	16.1	
	Median	45.720	52.690	0.000
	[Min; Max]	[31.80; 56.17]	[35.28; 56.17]	[-10.45; 20.89]
MENTAL HEALTH SCALE:	n	21	21	21
NORM-BASED SCORE	Mean (SD)	49.249 (9.0041)	52.115 (10.0159)	2.866 (8.0156)
	CV% mean	18.3	19.2	
	Median	50.870	53.480	0.000
	[Min; Max]	[32.56; 63.95]	[32.56; 63.95]	[-13.08; 18.31]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

Table 14.2-12.1 (Page 35 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

SF-36V2 HEALTH SURVEY
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: Previous CDZ173) (N=26)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
PHYSICAL COMPONENT SUMMARY	n	21	21	21
	Mean (SD)	46.460 (7.4824)	50.520 (7.3370)	4.061 (6.0139)
	CV% mean	16.1	14.5	
	Median	47.240	52.520	4.400
	[Min; Max]	[32.32; 58.57]	[35.13; 59.23]	[-14.70; 11.92]
MENTAL COMPONENT SUMMARY	n	21	21	21
	Mean (SD)	48.030 (8.4173)	50.549 (9.3419)	2.519 (7.9870)
	CV% mean	17.5	18.5	
	Median	48.020	50.590	0.910
	[Min; Max]	[35.52; 62.66]	[31.28; 63.57]	[-9.60; 22.46]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

CCDZ173X2201E1

Table 14.2-12.1 (Page 36 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

SF-36V2 HEALTH SURVEY
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: No Previous CDZ173) (N=11)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
PHYSICAL FUNCTIONING SCALE:	n	11	11	11
0-100 SCORE	Mean (SD)	75.455 (19.2923)	83.636 (18.5864)	8.181 (15.6946)
	CV% mean	25.6	22.2	
	Median	79.990	85.000	5.000
	[Min; Max]	[40.00; 100.00]	[50.00; 100.00]	[-15.01; 35.00]
ROLE PHYSICAL SCALE:	n	11	11	11
0-100 SCORE	Mean (SD)	67.614 (21.2533)	74.432 (24.2794)	6.818 (23.1258)
	CV% mean	31.4	32.6	
	Median	56.250	81.250	0.000
	[Min; Max]	[43.75; 100.00]	[25.00; 100.00]	[-31.25; 43.75]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

Table 14.2-12.1 (Page 37 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

SF-36V2 HEALTH SURVEY
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: No Previous CDZ173) (N=11)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
BODILY PAIN SCALE:	n	11	11	11
0-100 SCORE	Mean (SD)	72.8 (25.42)	67.8 (33.34)	-5.0 (31.31)
	CV% mean	34.9	49.2	
	Median	74.0	74.0	0.0
	[Min; Max]	[41; 100]	[12; 100]	[-62; 49]
GENERAL HEALTH SCALE:	n	11	11	11
0-100 SCORE	Mean (SD)	45.3 (22.18)	58.0 (19.70)	12.7 (18.40)
	CV% mean	49.0	34.0	
	Median	37.0	52.0	10.0
	[Min; Max]	[10; 87]	[27; 92]	[-10; 45]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

Table 14.2-12.1 (Page 38 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

SF-36V2 HEALTH SURVEY
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: No Previous CDZ173) (N=11)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
VITALITY SCALE:	n	11	11	11
0-100 SCORE	Mean (SD)	56.250 (22.5347)	67.045 (18.1338)	10.795 (24.3816)
	CV% mean	40.1	27.0	
	Median	62.500	68.750	6.250
	[Min; Max]	[18.75; 87.50]	[31.25; 93.75]	[-18.75; 68.75]
SOCIAL FUNCTIONING SCALE:	n	11	11	11
0-100 SCORE	Mean (SD)	75.00 (20.156)	77.27 (28.949)	2.27 (28.405)
	CV% mean	26.9	37.5	
	Median	75.00	100.00	0.00
	[Min; Max]	[50.0; 100.0]	[25.0; 100.0]	[-50.0; 50.0]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

CCDZ173X2201E1

Table 14.2-12.1 (Page 39 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

SF-36V2 HEALTH SURVEY
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: No Previous CDZ173) (N=11)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
ROLE EMOTIONAL SCALE:	n	11	11	11
0-100 SCORE	Mean (SD)	76.515 (22.3049)	81.819 (23.5163)	5.305 (29.4100)
	CV% mean	29.2	28.7	
	Median	83.330	91.670	0.000
	[Min; Max]	[33.33; 100.00]	[41.67; 100.00]	[-33.33; 66.67]
MENTAL HEALTH SCALE:	n	11	11	11
0-100 SCORE	Mean (SD)	69.1 (11.36)	80.5 (14.40)	11.4 (16.14)
	CV% mean	16.4	17.9	
	Median	65.0	80.0	5.0
	[Min; Max]	[55; 85]	[60; 100]	[-10; 40]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

CCDZ173X2201E1

Table 14.2-12.1 (Page 40 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

SF-36V2 HEALTH SURVEY
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: No Previous CDZ173) (N=11)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
PHYSICAL FUNCTIONING SCALE:	n	11	11	11
NORM-BASED	Mean (SD)	48.146 (7.3846)	51.276 (7.1149)	3.130 (6.0085)
	CV% mean	15.3	13.9	
	Median	49.880	51.800	1.910
	[Min; Max]	[34.57; 57.54]	[38.40; 57.54]	[-5.75; 13.40]
ROLE PHYSICAL SCALE:	n	11	11	11
NORM-BASED SCORE	Mean (SD)	45.522 (7.6357)	47.970 (8.7240)	2.448 (8.3071)
	CV% mean	16.8	18.2	
	Median	41.440	50.420	0.000
	[Min; Max]	[36.95; 57.16]	[30.21; 57.16]	[-11.23; 15.72]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

[redacted]

CCDZ173X2201E1

Table 14.2-12.1 (Page 41 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

SF-36V2 HEALTH SURVEY
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: No Previous CDZ173) (N=11)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
BODILY PAIN SCALE:	n	11	11	11
NORM-BASED SCORE	Mean (SD)	51.038 (10.2486)	49.024 (13.4414)	-2.015 (12.6230)
	CV% mean	20.1	27.4	
	Median	51.510	51.510	0.000
	[Min; Max]	[38.21; 62.00]	[26.52; 62.00]	[-24.99; 19.76]
GENERAL HEALTH SCALE:	n	11	11	11
NORM-BASED SCORE	Mean (SD)	40.477 (10.5469)	46.530 (9.3687)	6.053 (8.7474)
	CV% mean	26.1	20.1	
	Median	36.540	43.680	4.760
	[Min; Max]	[23.71; 60.32]	[31.79; 62.70]	[-4.75; 21.40]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

[redacted]

CCDZ173X2201E1

Table 14.2-12.1 (Page 42 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

SF-36V2 HEALTH SURVEY
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: No Previous CDZ173) (N=11)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
VITALITY SCALE:	n	11	11	11
NORM-BASED SCORE	Mean (SD)	49.627 (10.7126)	54.759 (8.6192)	5.132 (11.5888)
	CV% mean	21.6	15.7	
	Median	52.600	55.570	2.970
	[Min; Max]	[31.80; 64.48]	[37.74; 67.45]	[-8.91; 32.68]
SOCIAL FUNCTIONING SCALE:	n	11	11	11
NORM-BASED	Mean (SD)	47.314 (8.0827)	48.225 (11.6108)	0.911 (11.3903)
	CV% mean	17.1	24.1	
	Median	47.310	57.340	0.000
	[Min; Max]	[37.29; 57.34]	[27.26; 57.34]	[-20.05; 20.05]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

CCDZ173X2201E1

Table 14.2-12.1 (Page 43 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

SF-36V2 HEALTH SURVEY
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: No Previous CDZ173) (N=11)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
ROLE EMOTIONAL SCALE:	n	11	11	11
NORM-BASED SCORE	Mean (SD)	46.355 (9.3200)	48.574 (9.8252)	2.218 (12.2882)
	CV% mean	20.1	20.2	
	Median	49.200	52.690	0.000
	[Min; Max]	[28.31; 56.17]	[31.80; 56.17]	[-13.92; 27.86]
MENTAL HEALTH SCALE:	n	11	11	11
NORM-BASED SCORE	Mean (SD)	47.776 (5.9450)	53.723 (7.5331)	5.946 (8.4459)
	CV% mean	12.4	14.0	
	Median	45.640	53.480	2.620
	[Min; Max]	[40.40; 56.10]	[43.02; 63.95]	[-5.23; 20.93]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

CCDZ173X2201E1

Table 14.2-12.1 (Page 44 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

SF-36V2 HEALTH SURVEY
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: No Previous CDZ173) (N=11)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
PHYSICAL COMPONENT SUMMARY	n	11	11	11
	Mean (SD)	46.794 (7.5587)	48.256 (8.3614)	1.463 (8.1435)
	CV% mean	16.2	17.3	
	Median	47.980	49.230	1.250
	[Min; Max]	[36.21; 59.08]	[29.87; 58.75]	[-11.56; 15.64]
MENTAL COMPONENT SUMMARY	n	11	11	11
	Mean (SD)	47.555 (7.8216)	51.936 (8.8220)	4.381 (10.5616)
	CV% mean	16.4	17.0	
	Median	50.650	54.150	3.180
	[Min; Max]	[31.59; 55.42]	[37.19; 62.84]	[-9.27; 26.79]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

CCDZ173X2201E1

Table 14.2-12.1 (Page 45 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

SF-36V2 HEALTH SURVEY
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: Total Extension) (N=37)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
PHYSICAL FUNCTIONING SCALE:	n	32	32	32
0-100 SCORE	Mean (SD)	76.438 (19.3856)	82.344 (21.6638)	5.905 (23.1993)
	CV% mean	25.4	26.3	
	Median	79.990	87.500	5.000
	[Min; Max]	[40.00; 100.00]	[5.00; 100.00]	[-95.00; 39.99]
ROLE PHYSICAL SCALE:	n	32	32	32
0-100 SCORE	Mean (SD)	68.750 (23.0051)	78.320 (19.1808)	9.570 (19.8269)
	CV% mean	33.5	24.5	
	Median	62.500	75.000	6.250
	[Min; Max]	[31.25; 100.00]	[25.00; 100.00]	[-31.25; 50.00]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

[redacted]

CCDZ173X2201E1

Table 14.2-12.1 (Page 46 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

SF-36V2 HEALTH SURVEY
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: Total Extension) (N=37)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
BODILY PAIN SCALE:	n	32	32	32
0-100 SCORE	Mean (SD)	72.8 (22.96)	76.3 (26.10)	3.5 (25.28)
	CV% mean	31.5	34.2	
	Median	72.0	79.0	0.0
	[Min; Max]	[41; 100]	[12; 100]	[-62; 59]
GENERAL HEALTH SCALE:	n	32	32	32
0-100 SCORE	Mean (SD)	42.0 (19.83)	58.0 (22.09)	16.0 (17.26)
	CV% mean	47.2	38.1	
	Median	37.0	54.5	12.0
	[Min; Max]	[0; 87]	[5; 95]	[-10; 55]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

Table 14.2-12.1 (Page 47 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

SF-36V2 HEALTH SURVEY
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: Total Extension) (N=37)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
VITALITY SCALE:	n	32	32	32
0-100 SCORE	Mean (SD)	57.422 (21.5595)	63.477 (20.8869)	6.055 (20.2358)
	CV% mean	37.5	32.9	
	Median	56.250	62.500	0.000
	[Min; Max]	[18.75; 100.00]	[25.00; 100.00]	[-25.00; 68.75]
SOCIAL FUNCTIONING SCALE:	n	32	32	32
0-100 SCORE	Mean (SD)	74.61 (23.862)	79.69 (22.394)	5.08 (22.643)
	CV% mean	32.0	28.1	
	Median	75.00	81.25	0.00
	[Min; Max]	[12.5; 100.0]	[25.0; 100.0]	[-50.0; 50.0]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

CCDZ173X2201E1

Table 14.2-12.1 (Page 48 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

SF-36V2 HEALTH SURVEY
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: Total Extension) (N=37)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
ROLE EMOTIONAL SCALE:	n	32	32	32
0-100 SCORE	Mean (SD)	75.781 (20.3419)	82.552 (20.2318)	6.771 (23.9889)
	CV% mean	26.8	24.5	
	Median	79.165	91.670	0.000
	[Min; Max]	[33.33; 100.00]	[41.67; 100.00]	[-33.33; 66.67]
MENTAL HEALTH SCALE:	n	32	32	32
0-100 SCORE	Mean (SD)	70.9 (15.32)	78.4 (17.48)	7.5 (15.61)
	CV% mean	21.6	22.3	
	Median	75.0	80.0	5.0
	[Min; Max]	[40; 100]	[40; 100]	[-25; 40]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

[redacted]

Table 14.2-12.1 (Page 49 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

SF-36V2 HEALTH SURVEY
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: Total Extension) (N=37)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
PHYSICAL FUNCTIONING SCALE:	n	32	32	32
NORM-BASED	Mean (SD)	48.522 (7.4205)	50.782 (8.2922)	2.261 (8.8803)
	CV% mean	15.3	16.3	
	Median	49.880	52.755	1.910
	[Min; Max]	[34.57; 57.54]	[21.18; 57.54]	[-36.36; 15.31]
ROLE PHYSICAL SCALE:	n	32	32	32
NORM-BASED SCORE	Mean (SD)	45.930 (8.2654)	49.367 (6.8927)	3.437 (7.1227)
	CV% mean	18.0	14.0	
	Median	43.680	48.170	2.250
	[Min; Max]	[32.46; 57.16]	[30.21; 57.16]	[-11.23; 17.97]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

CCDZ173X2201E1

Table 14.2-12.1 (Page 50 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

SF-36V2 HEALTH SURVEY
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: Total Extension) (N=37)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
BODILY PAIN SCALE:	n	32	32	32
NORM-BASED SCORE	Mean (SD)	51.049 (9.2604)	52.461 (10.5250)	1.412 (10.1921)
	CV% mean	18.1	20.1	
	Median	50.710	53.530	0.000
	[Min; Max]	[38.21; 62.00]	[26.52; 62.00]	[-24.99; 23.79]
GENERAL HEALTH SCALE:	n	32	32	32
NORM-BASED SCORE	Mean (SD)	38.921 (9.4291)	46.515 (10.5050)	7.594 (8.2079)
	CV% mean	24.2	22.6	
	Median	36.540	44.865	5.705
	[Min; Max]	[18.95; 60.32]	[21.33; 64.12]	[-4.75; 26.15]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

Table 14.2-12.1 (Page 51 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

SF-36V2 HEALTH SURVEY
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: Total Extension) (N=37)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
VITALITY SCALE:	n	32	32	32
NORM-BASED SCORE	Mean (SD)	50.185 (10.2475)	53.063 (9.9276)	2.878 (9.6182)
	CV% mean	20.4	18.7	
	Median	49.630	52.600	0.000
	[Min; Max]	[31.80; 70.42]	[34.77; 70.42]	[-11.88; 32.68]
SOCIAL FUNCTIONING SCALE:	n	32	32	32
NORM-BASED	Mean (SD)	47.157 (9.5696)	49.193 (8.9820)	2.036 (9.0803)
	CV% mean	20.3	18.3	
	Median	47.310	49.820	0.000
	[Min; Max]	[22.25; 57.34]	[27.26; 57.34]	[-20.05; 20.05]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

Table 14.2-12.1 (Page 52 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

SF-36V2 HEALTH SURVEY
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: Total Extension) (N=37)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
ROLE EMOTIONAL SCALE:	n	32	32	32
NORM-BASED SCORE	Mean (SD)	46.049 (8.4992)	48.879 (8.4532)	2.830 (10.0228)
	CV% mean	18.5	17.3	
	Median	47.460	52.690	0.000
	[Min; Max]	[28.31; 56.17]	[31.80; 56.17]	[-13.92; 27.86]
MENTAL HEALTH SCALE:	n	32	32	32
NORM-BASED SCORE	Mean (SD)	48.743 (8.0132)	52.668 (9.1449)	3.925 (8.1653)
	CV% mean	16.4	17.4	
	Median	50.870	53.480	2.615
	[Min; Max]	[32.56; 63.95]	[32.56; 63.95]	[-13.08; 20.93]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

Table 14.2-12.1 (Page 53 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

SF-36V2 HEALTH SURVEY
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: Total Extension) (N=37)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
PHYSICAL COMPONENT SUMMARY	n	32	32	32
	Mean (SD)	46.574 (7.3876)	49.742 (7.6470)	3.168 (6.8043)
	CV% mean	15.9	15.4	
	Median	47.275	51.365	3.440
	[Min; Max]	[32.32; 59.08]	[29.87; 59.23]	[-14.70; 15.64]
MENTAL COMPONENT SUMMARY	n	32	32	32
	Mean (SD)	47.867 (8.0930)	51.026 (9.0476)	3.159 (8.8288)
	CV% mean	16.9	17.7	
	Median	48.850	51.595	2.045
	[Min; Max]	[31.59; 62.66]	[31.28; 63.57]	[-9.60; 26.79]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

CCDZ173X2201E1

Table 14.2-12.1 (Page 54 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

WPAI+CIQ: APDS-PASLI
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: Previous CDZ173) (N=26)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
DAILY ACTIVITY AFFECT BY APDS-PASLI	n	26	26	26
	Mean (SD)	3.9 (2.86)	2.1 (2.27)	-1.8 (3.28)
	CV% mean	73.7	107.2	
	Median	4.0	1.5	-1.0
	[Min; Max]	[0; 10]	[0; 7]	[-10; 4]
% OVERALL WORK IMPAIRMENT DUE TO HEALTH	n	12	12	12
	Mean (SD)	48.119474 (28.7693928)	21.287879 (22.4175871)	-26.831595 (41.1133162)
	CV% mean	59.8	105.3	
	Median	53.840580	15.000000	-35.355731
	[Min; Max]	[0.00000; 100.00000]	[0.00000; 70.00000]	[-70.00000; 70.00000]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

CCDZ173X2201E1

Table 14.2-12.1 (Page 55 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

WPAI+CIQ: APDS-PASLI
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: No Previous CDZ173) (N=11)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
DAILY ACTIVITY AFFECT BY APDS-PASLI	n	11	11	11
	Mean (SD)	2.7 (2.45)	3.0 (2.37)	0.3 (2.37)
	CV% mean	90.0	78.9	
	Median	2.0	2.0	0.0
	[Min; Max]	[0; 7]	[0; 8]	[-3; 5]
% OVERALL WORK IMPAIRMENT DUE TO HEALTH	n	3	3	3
	Mean (SD)	6.666667 (5.7735027)	18.571429 (17.8999487)	11.904762 (12.9625310)
	CV% mean	86.6	96.4	
	Median	10.000000	20.000000	10.000000
	[Min; Max]	[0.00000; 10.00000]	[0.00000; 35.71429]	[0.00000; 25.71429]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

Table 14.2-12.1 (Page 56 of 56)
Summary statistics of the last available study visit for key PD parameters
PD analysis set

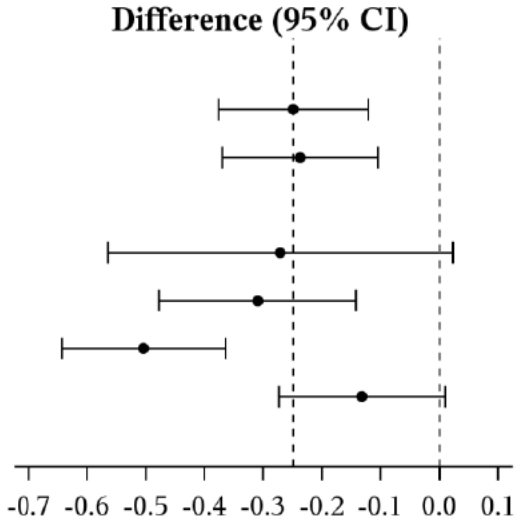
WPAI+CIQ: APDS-PASLI
Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension: Total Extension) (N=37)

Parameter	Statistics	Baseline	Post baseline	Change from baseline
DAILY ACTIVITY AFFECT BY APDS-PASLI	n	37	37	37
	Mean (SD)	3.5 (2.76)	2.4 (2.30)	-1.2 (3.15)
	CV% mean	78.1	96.8	
	Median	3.0	2.0	-1.0
	[Min; Max]	[0; 10]	[0; 8]	[-10; 5]
% OVERALL WORK IMPAIRMENT DUE TO HEALTH	n	15	15	15
	Mean (SD)	39.828912 (30.8164251)	20.744589 (21.0213437)	-19.084324 (40.1164552)
	CV% mean	77.4	101.3	
	Median	50.000000	20.000000	-26.000000
	[Min; Max]	[0.00000; 100.00000]	[0.00000; 70.00000]	[-70.00000; 70.00000]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
This table includes the last data point for each patient where a change from baseline result is available.
Baseline is taken as the Part 1 or 2 baseline if there is no gap longer than 6 weeks between the end of the respective Part 1 or 2 to the beginning of the extension study. If there is a gap longer than 6 weeks, the baseline would be the start of the extension. For subjects that did not participate in either Part 1 or Part 2 then the start of the extension study will be their baseline.
The PD analysis set is used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021

Figure 14.2-1.15 (Page 1 of 1)
Forest plot of the subgroup analysis of change from baseline at day 85 in the log10 transformed SPD - genetic diagnosis, age, and sex split
PD analysis set

Analysis split by	Comparison	Difference (95% CI)
Overall	CDZ173 70 mg bid (N=18) vs Placebo (N=8)	-0.25 (-0.38, -0.12)
Genetic diagnosis: APDS1	CDZ173 70 mg bid (N=14) vs Placebo (N=8)	-0.24 (-0.37, -0.10)
Genetic diagnosis: APDS2	CDZ173 70 mg bid (N=4) vs Placebo (N=0)	NC (NC, NC)
Age group: <18 years	CDZ173 70 mg bid (N=7) vs Placebo (N=3)	-0.27 (-0.57, 0.02)
Age group: >=18 years	CDZ173 70 mg bid (N=11) vs Placebo (N=5)	-0.31 (-0.48, -0.14)
Sex: Male	CDZ173 70 mg bid (N=9) vs Placebo (N=3)	-0.50 (-0.64, -0.36)
Sex: Female	CDZ173 70 mg bid (N=9) vs Placebo (N=5)	-0.13 (-0.28, 0.01)



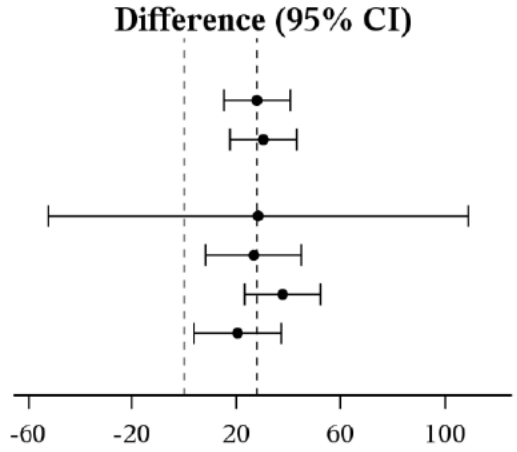
Data were analysed using an ANCOVA model with treatment as a fixed effect and log10 transformed baseline SPD as a covariate. The use of glucocorticoids and concomitant immune replacement therapy at baseline were both included as categorical (Yes/No) covariates.

[redacted]

CCDZ173X2201E1

Figure 14.2-1.16 (Page 1 of 1)
Forest plot of the subgroup analysis of change from baseline at day 85 in the naive B cells - genetic diagnosis, age, and sex split analysis - Part II
PD analysis set

Analysis split by	Comparison	Difference (95% CI)
Overall	CDZ173 70 mg bid (N=13) vs Placebo (N=8)	27.94 (15.02, 40.85)
Genetic diagnosis: APDS1	CDZ173 70 mg bid (N=11) vs Placebo (N=8)	30.38 (17.26, 43.50)
Genetic diagnosis: APDS2	CDZ173 70 mg bid (N=2) vs Placebo (N=0)	NC (NC, NC)
Age group: <18 years	CDZ173 70 mg bid (N=5) vs Placebo (N=3)	28.43 (-52.42, 109.28)
Age group: >=18 years	CDZ173 70 mg bid (N=8) vs Placebo (N=5)	26.61 (8.03, 45.18)
Sex: Male	CDZ173 70 mg bid (N=5) vs Placebo (N=3)	37.77 (23.07, 52.47)
Sex: Female	CDZ173 70 mg bid (N=8) vs Placebo (N=5)	20.52 (3.57, 37.47)



Data were analysed using an ANCOVA model with treatment as a fixed effect and baseline as a covariate. The use of glucocorticoids and concomitant immune replacement therapy at baseline were both included as categorical (Yes/No) covariates.
Baseline is defined as the arithmetic mean of the baseline and Day 1 values when both are available, and if either baseline or the Day 1 value is missing, the existing value is used.

[redacted]

CCDZ173X2201
Table 1.1.5.1 Analysis of the Number of Infections (Safety Analysis Set)
Study: Extension Part

Treatment: CDZ173 70 mg bid (Extension) (N/n/m = 37/ 31/147)

	Estimate	SE	One-sided 95% CI	One-sided p-value
Slope (year effect)	-0.282	0.126	(-Inf, -0.074)	0.0256

Counts per year per patient were analysed using a log-linear negative binomial model including an effect for time at the start of infection (in years) and an offset for the amount of follow-up time available within each year.
A repeated statement with an exchangeable correlation structure was used to model the intra-patient correlation.
N = Number of patients in treatment arm for extension.
n = Number of patients with infections. m = Number of infections.

[redacted] [redacted]

Table 14.2-1.15.1 (Page 1 of 1)
Primary analysis of change from baseline at day 85 in the log10 transformed SPD
Safety analysis set

Test vs Ref. (Comparison)	Adjusted mean change (SE)		Comparison of adjusted means: Test vs Ref.			
	CDZ173 70 mg bid	Placebo	Diff.	SE	95% CI	P-value*
CDZ173 70 mg bid (N=18) vs Placebo (N=9)	-0.27 (0.04)	-0.01 (0.05)	-0.26	0.06	(-0.38, -0.14)	0.0002

*P-value is 2-sided
Data were analysed using an ANCOVA model with treatment as a fixed effect and log10 transformed baseline SPD as a covariate. The use of glucocorticoids and concomitant immune replacement therapy at baseline were both included as categorical (Yes/No) covariates.

[redacted]

Table 14.2-1.15.3 (Page 1 of 1)
Primary analysis of change from baseline at day 85 in the log10 transformed SPD - with imputations
Safety analysis set with changes set to 0 for subjects excluded from PD analysis set

Test vs Ref. (Comparison)	Adjusted mean change (SE)		Comparison of adjusted means: Test vs Ref.			
	CDZ173 70 mg bid	Placebo	Diff.	SE	95% CI	P-value*
CDZ173 70 mg bid (N=21) vs Placebo (N=10)	-0.38 (0.14)	-0.02 (0.21)	-0.36	0.24	(-0.86, 0.13)	0.1407

*P-value is 2-sided
Data were analysed using an ANCOVA model with treatment as a fixed effect and log10 transformed baseline SPD as a covariate. The use of glucocorticoids and concomitant immune replacement therapy at baseline were both included as categorical (Yes/No) covariates. As there were changes and baseline values of 0, 0.1 was added to all data prior to the log10 transformation to allow 0 values to be included. For subjects not in PD analysis set, missing log10 changes were set to 0 and missing log10 baseline values were set to mean of log10 baseline across all subjects.

[redacted]

Table 14.2-1.16.1 (Page 1 of 1)
Primary analysis of change from baseline at day 85 in naive B cells
Safety analysis set with less than 48% of naive B cells at baseline

Test vs Ref. (Comparison)	Adjusted mean change (SE)		Comparison of adjusted means: Test vs Ref.			
	CDZ173 70 mg bid	Placebo	Diff.	SE	95% CI	P-value*
CDZ173 70 mg bid (N=9) vs Placebo (N=7)	35.25 (3.79)	0.81 (4.38)	34.44	4.93	(23.59, 45.30)	<.0001

*P-value is 2-sided
Data were analysed using an ANCOVA model with treatment as a fixed effect and baseline as a covariate. The use of glucocorticoids and concomitant immune replacement therapy at baseline were both included as categorical (Yes/No) covariates.
Baseline is defined as the arithmetic mean of the baseline and Day 1 values when both are available, and if either baseline or the Day 1 value is missing, the existing value is used.

[redacted]

Table 14.2-1.16.3 (Page 1 of 1)
Primary analysis of change from baseline at day 85 in naive B cells - with imputations
Safety analysis set with changes set to 0 for subjects excluded from PD analysis set

Test vs Ref. (Comparison)	Adjusted mean change (SE)		Comparison of adjusted means: Test vs Ref.			
	CDZ173 70 mg bid	Placebo	Diff.	SE	95% CI	P-value*
CDZ173 70 mg bid (N=15) vs Placebo (N=10)	23.89 (4.48)	0.67 (4.95)	23.22	5.91	(10.89, 35.56)	0.0008

*P-value is 2-sided
Data were analysed using an ANCOVA model with treatment as a fixed effect and baseline as a covariate. The use of glucocorticoids and concomitant immune replacement therapy at baseline were both included as categorical (Yes/No) covariates.
Baseline is defined as the arithmetic mean of the baseline and Day 1 values when both are available, and if either baseline or the Day 1 value is missing, the existing value is used.

[redacted]

CCDZ173X2201E1

Table 14.2-1.18.1 (Page 1 of 1)
Repeated measures analysis of IRT consumption (g) - Extension Part
Safety analysis set

Treatment: CDZ173 70 mg bid

Estimate	2-sided P-value
Test for linear trend	0.2831

Data were analysed using a longitudinal mixed model with time (by 3-month time intervals) as fixed effect.
A first order autoregressive covariance matrix was fitted to adjust for correlations among the measurements made on the same patient. The presence of infection at baseline was included as categorical (Yes/No) covariate.

[redacted]

CCDZ173X2201E1

Table 14.2-1.18.2 (Page 1 of 1)
Sensitivity repeated measures analysis of IRT consumption (g) - Extension Part
Safety analysis set

Treatment: CDZ173 70 mg bid

Estimate	2-sided P-value
Test for difference in linear trend between subjects that were on CDZ173 versus Placebo in Part 2	0.9050

Data were analysed using a longitudinal mixed model with time (by 3-month time intervals) as fixed effect.
A first order autoregressive covariance matrix was fitted to adjust for correlations among the measurements made on the same patient. The presence of infection at baseline and treatment assignment from double blind phase were both included as categorical (Yes/No) covariates, noting that all subjects who were on either CDZ173 or Placebo in Part 2 had no infection at baseline recorded. Time by treatment assignment from double blind phase interaction was also included.

[redacted]

CCDZ173X2201E1

Table 14.2-1.18.3 (Page 1 of 2)
Repeated measures analysis of number of days on IRT - Extension Part
Safety analysis set

Treatment: CDZ173 70 mg bid

Estimate	n	Least Square Mean (95% CI)
Test for decreasing linear trend		0.0242*
Month 1-3	37	60.08 (45.42, 74.75)
Month 4-6	34	55.80 (41.09, 70.51)
Month 7-9	31	53.32 (38.51, 68.13)
Month 10-12	30	52.20 (37.28, 67.12)
Month 13-15	29	51.35 (36.30, 66.40)
Month 16-18	26	53.66 (38.42, 68.91)
Month 19-21	25	53.07 (37.62, 68.52)
Month 22-24	20	50.80 (34.97, 66.63)
Month 25-27	17	49.87 (33.53, 66.20)
Month 28-30	14	51.63 (34.62, 68.65)

*1-sided P-value displayed
n = number of patients
Data were analysed using a longitudinal mixed model with time (by 3-month time intervals) as fixed effect.
A first order autoregressive covariance matrix was fitted to adjust for correlations among the measurements made on the same patient.
For patients who did not have data over complete 3-month period, adjusted 3-monthly outcome was derived and used in the model.

Table 14.2-1.18.3 (Page 2 of 2)
Repeated measures analysis of number of days on IRT - Extension Part
Safety analysis set

Treatment: CDZ173 70 mg bid

Estimate	n	Least Square Mean (95% CI)
Month 31-33	13	51.79 (34.07, 69.50)
Month 34-36	8	51.97 (32.86, 71.08)
Month 37-39	8	52.15 (31.82, 72.47)
Month 40-42	8	52.32 (30.92, 73.71)
Month 43-45	8	41.23 (18.88, 63.57)
Month 46-48	5	41.75 (17.61, 65.89)
Month 49-51	5	29.05 (3.35, 54.76)
Month 52-54	5	24.74 (-2.33, 51.80)
Month 55-57	5	25.20 (-3.07, 53.47)
Month 58-60	5	25.64 (-3.70, 54.98)
Month 61-63	5	26.07 (-4.23, 56.36)

*1-sided P-value displayed
n = number of patients
Data were analysed using a longitudinal mixed model with time (by 3-month time intervals) as fixed effect.
A first order autoregressive covariance matrix was fitted to adjust for correlations among the measurements made on the same patient.
For patients who did not have data over complete 3-month period, adjusted 3-monthly outcome was derived and used in the model.

[redacted]

Table 14.2-1.19.1 (Page 1 of 2)
Summary statistics of IRT freedom
Safety analysis set

Event: Patients achieving IRT freedom

Statistic	Placebo	CDZ173
Number of patients with an event	0	7
Total time from the first event to the end of follow-up (patient-years)	NC	11.5
Mean time to first event (days)	NC	529.0
SD time to first event (days)	NC	476.8
Median time to the first event (days)	NC	396.0

Event was defined as no recorded IRT use for a 3 month period.
Summary statistics are based on subjects with event.

[redacted]

Table 14.2-1.19.1 (Page 2 of 2)
Summary statistics of IRT freedom
Safety analysis set

Event: Patients restarting IRT after achieving IRT freedom

Statistic	Placebo	CDZ173
Number of patients with an event	0	2
Total time from the first event to the end of follow-up (patient-years)	NC	4.8
Mean time to first event (days)	NC	467.0
SD time to first event (days)	NC	48.1
Median time to the first event (days)	NC	467.0

Event was defined as no recorded IRT use for a 3 month period.
Summary statistics are based on subjects with event.

[redacted]

CCDZ173X2201E1

Table 14.2-1.19.2 (Page 1 of 1)
Summary statistics of >=25% IRT reduction
Safety analysis set

Event: Patients achieving >=25% reduction in IRT

Statistic	Placebo	CDZ173
Number of patients with an event	0	9
Total time from the first event to the end of follow-up (patient-years)	NC	20.0
Mean time to first event (months)	NC	11.7
SD time to first event (months)	NC	5.5
Median time to the first event (months)	NC	12.0

Event was defined as at least 25% reduction in total IRT consumption (g) over a 3 month period versus baseline (month 1 to 3).
Summary statistics are based on subjects with event.

[redacted]

CCDZ173X2201E1

Table 14.2-1.19.3 (Page 1 of 1)
Summary statistics of >=50% IRT reduction
Safety analysis set

Event: Patients achieving >=50% reduction in IRT

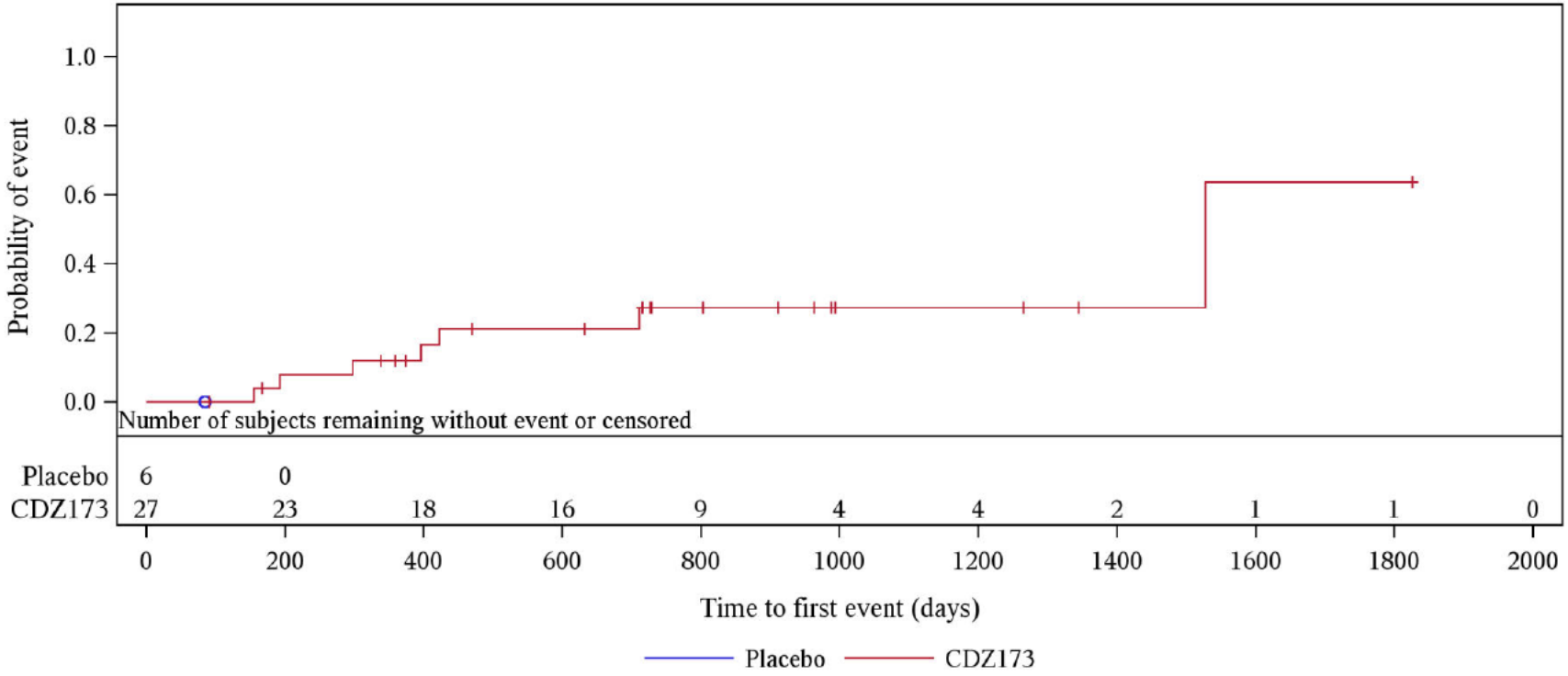
Statistic	Placebo	CDZ173
Number of patients with an event	0	8
Total time from the first event to the end of follow-up (patient-years)	NC	16.2
Mean time to first event (months)	NC	14.6
SD time to first event (months)	NC	7.8
Median time to the first event (months)	NC	15.0

Event was defined as at least 50% reduction in total IRT consumption (g) over a 3 month period versus baseline (month 1 to 3).
Summary statistics are based on subjects with event.

[redacted]

CCDZ173X2201E1

Figure 14.2-1.17.1 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier analysis time to first IRT freedom
Safety analysis set

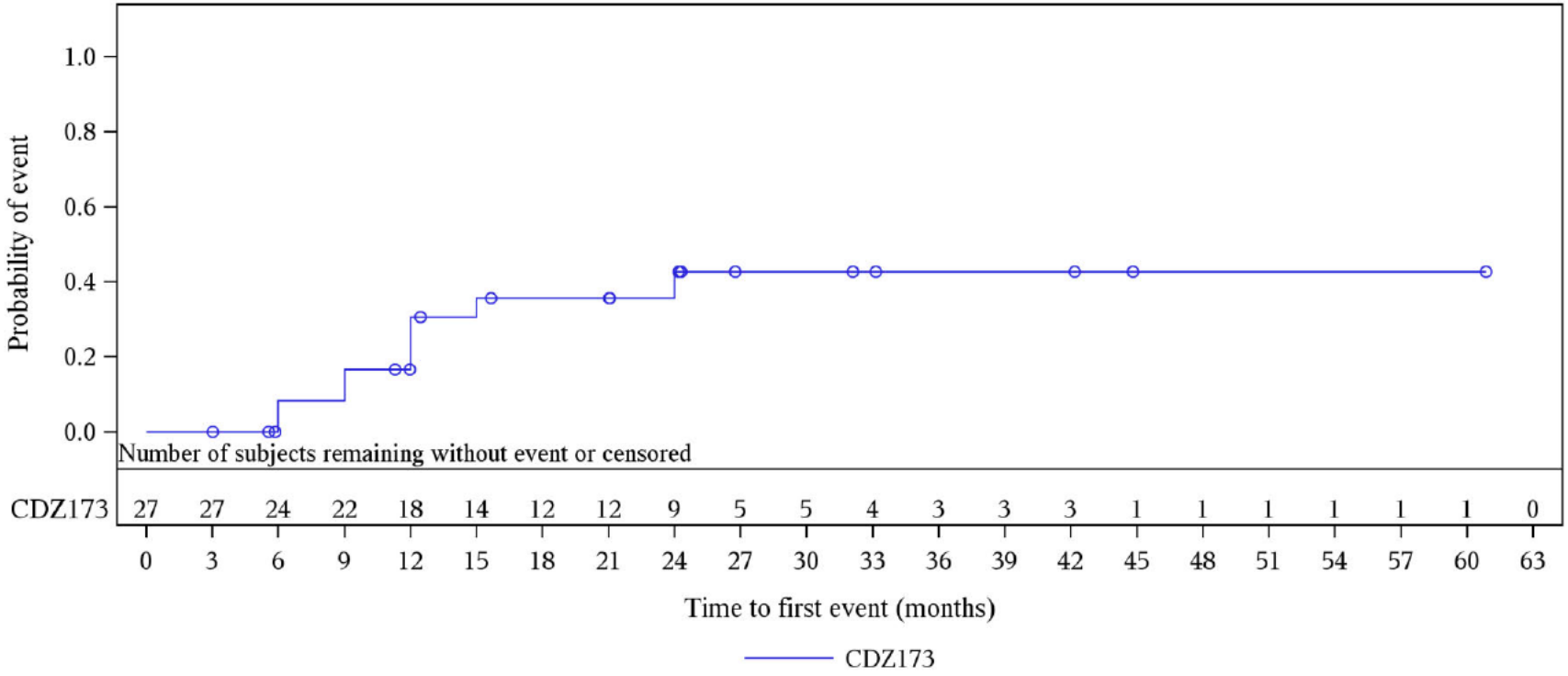


Event was defined as no recorded IRT use for a 3 month period.

[redacted]

CCDZ173X2201E1

Figure 14.2-1.17.2 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier analysis time to first >=25% IRT reduction
Safety analysis set

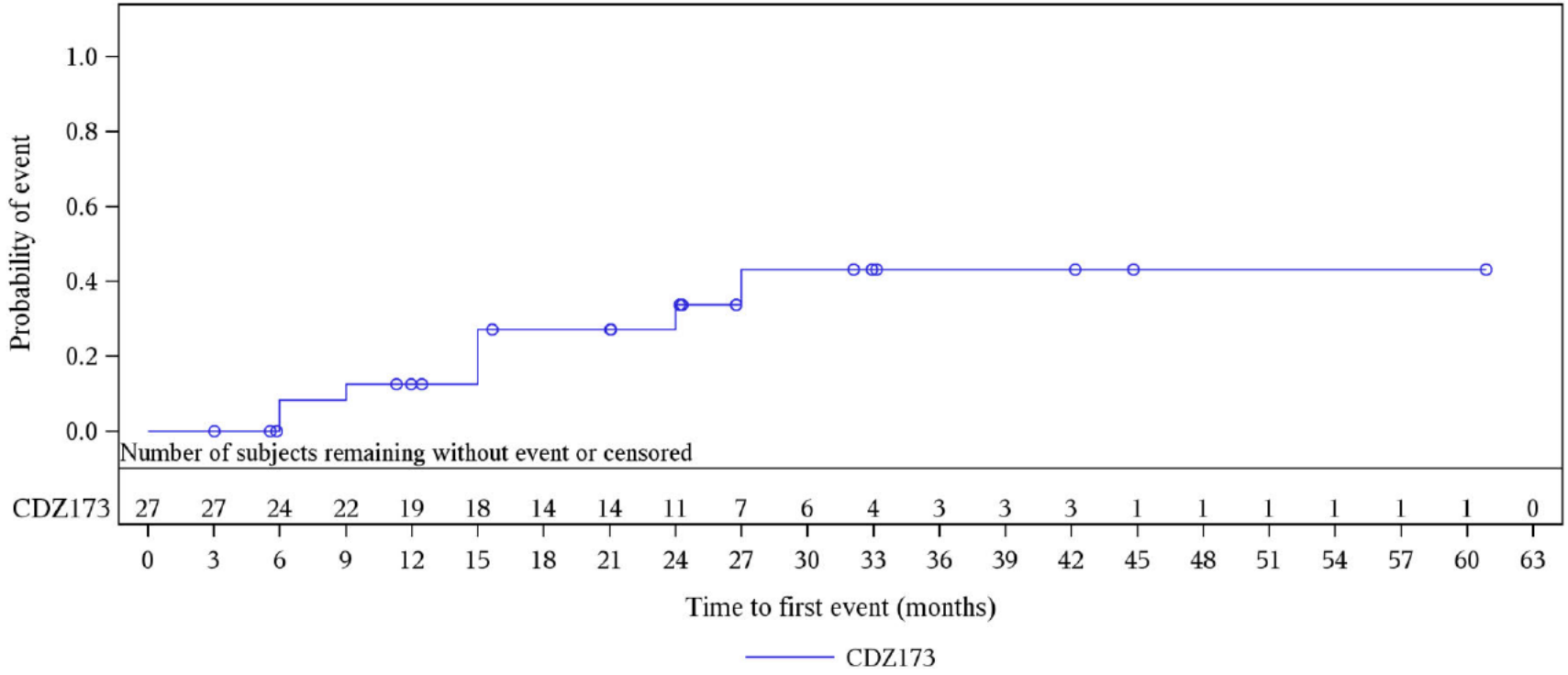


Event was defined as at least 25% reduction in total IRT consumption (g) over a 3 month period versus baseline (month 1 to 3).

[redacted]

CCDZ173X2201E1

Figure 14.2-1.17.3 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier analysis time to first >=50% IRT reduction
Safety analysis set



Event was defined as at least 50% reduction in total IRT consumption (g) over a 3 month period versus baseline (month 1 to 3).

[redacted]

Systematic Literature Reviews to Identify Epidemiological and Clinical Evidence in APDS

[redacted]

2～138頁は非公表のため削除した