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

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

株式会社オーファンパシフィック

目次

頁
略号一覧表 5
2.7.1.1 背景及び概観 6
2.7.1.1.1 背景 6
2.7.1.1.2 生物薬剤学に関する概括評価 6
2.7.1.1.3 製剤開発の経緯 9
2.7.1.1.3.1 原薬 9
2.7.1.1.3.2 製剤設計 10
2.7.1.1.3.3 溶出プロファイルの比較 12
2.7.1.1.3.3.1 Pharming FCT 70 mg と Novartis HGC 70 mg の溶出プロファイルの比較 13
2.7.1.1.3.3.2 10 mg 及び 30 mg の Pharming FCT と 70 mg の Pharming FCT の溶出プロファイルの比較 15
2.7.1.1.4 生体試料中薬物濃度分析法の概要 17
2.7.1.1.4.1 ヒト血漿中 Leniolisib 濃度の測定 17
2.7.1.1.4.2 ヒト尿中 Leniolisib 濃度の測定 19
2.7.1.1.4.3 Leniolisib の吸収・代謝・排泄の特性 20
2.7.1.1.4.4 ヒト血漿中イトラコナゾールの測定 20
2.7.1.1.4.5 ヒト血漿中エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの測定 21
2.7.1.1.4.6 ヒト全血中 pAkt 陽性 B 細胞の測定 21
2.7.1.1.4.7 ヒト血漿中カフェイン、パラキサンチン、ミダゾラム及び α-ヒドロキシミダゾラムの測定 22
2.7.1.1.4.8 ヒト血漿中フロセミド及びロスバスタチンの測定 22
2.7.1.1.4.9 ヒト血漿中メトホルミンの測定 22
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 23
2.7.1.2.1 バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験 23
2.7.1.2.1.1 LE1101 試験：健康被験者にカプセル製剤及び錠剤を単回投与したときの PK 及び生物学的同等性 23
2.7.1.2.1.1.1 試験デザイン 23
2.7.1.2.1.1.2 薬物動態試験結果及び結論 23
2.7.1.2.1.2 2201E1 試験：APDS 患者にカプセル製剤及び錠剤を反復投与したときの PK 及び相対的バイオアベイラビリティ 25
2.7.1.2.1.2.1 試験デザイン 25
2.7.1.2.1.2.2 薬物動態試験結果及び結論 26
2.7.1.2.1.3 LE1102 試験：健康被験者に小児用製剤及び対照製剤を単回投与したときの PK 及び生物学的同等性 26
2.7.1.2.1.3.1 試験デザイン 26
2.7.1.2.1.3.2 薬物動態試験結果及び結論 27
2.7.1.2.2 食事の影響に関する試験 28
2.7.1.2.2.1 2101 試験：健康被験者に単回及び反復投与したときの、PK、PD、食事の影響、用量比例性、マスバランスを評価する試験（C-QT$_C$ 解析を含む） 28

2.7.1.2.2.1.1　試験デザイン 28
2.7.1.2.2.1.2　薬物動態試験結果及び結論 29
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較 32
2.7.1.3.1　臨床試験用製剤の溶出特性及びバイオアベイラビリティ 32
2.7.1.3.2　薬物動態に及ぼす食事の影響 32
2.7.1.4　付録 34

表一覧

頁

表 2.7.1-1　臨床生物薬剤学試験の要約 8
表 2.7.1-2　Leniolisib リン酸塩の化学的・物理的特性 10
表 2.7.1-3　水系溶媒中における Leniolisib リン酸塩の溶解性 10
表 2.7.1-4　臨床開発で使用した Leniolisib 製剤 12
表 2.7.1-5　Leniolisib 10 mg、30 mg 及び 70 mg 錠の溶出試験のパラメーター並びに規格及び試験方法 13
表 2.7.1-6　Leniolisib カプセル及び FCT の複数時点の溶出試験データ 13
表 2.7.1-7　[redacted] 14
表 2.7.1-8　[redacted] 15
表 2.7.1-9　臨床試験における Leniolisib の臨床薬理評価を裏付ける生体試料中薬物濃度分析法 17
表 2.7.1-10　Leniolisib 70 mg を Pharming FCT 及び Novartis HGC として単回経口投与したときの血漿中 Leniolisib の薬物動態パラメーターの要約（LE1101 試験） 25
表 2.7.1-11　Leniolisib 70 mg の Pharming FCT 製剤と Novartis HGC 製剤の生物学的同等性に関する統計学的評価（LE1101 試験） 25
表 2.7.1-12　投与量で補正した Leniolisib の主な PK パラメーター（投与別） 28
表 2.7.1-13　試験製剤 T1 及び T2 の投与量で補正した C_{max} 及び AUC_{0-t} の統計学的比較（それぞれ対照製剤と比較） 28
表 2.7.1-14　Leniolisib 70 mg カプセルを空腹時及び食後に単回経口投与したときの Leniolisib の血漿中薬物動態パラメーター（2101 試験、パート 2） 31
表 2.7.1-15　Leniolisib 70 mg カプセルを単回経口投与したときの Leniolisib の血漿中曝露量に及ぼす食事の影響に関する統計学的評価の要約（2101 試験、パート 2） 31

図一覧

頁

図 2.7.1-1　Leniolisib リン酸塩の構造 9
図 2.7.1-2　Leniolisib 70 mg を Pharming FCT 及び Novartis HGC として単回経口投与したときの血漿中 Leniolisib 濃度-時間プロファイルの幾何平均値（LE1101 試験） 24
図 2.7.1-3　Leniolisib FCT を投与後 12 時間までの投与量で補正した血漿中 Leniolisib 濃度-時

間曲線の幾何平均値のオーバーレイプロット 27
図 2.7.1-4 Leniolisib 70 mg カプセルを空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中 Leniolisib 濃度-時間プロファイルの平均値（SD）（2101 試験、パート 2） 30

付録一覧

頁
付録 1 臨床試験に用いた Leniolisib のロット 35
付録 2 生体試料中薬物濃度分析法のライフサイクル情報 37
付録 2a. 生体試料中薬物濃度分析法のライフサイクル情報（Leniolisib） 37
付録 2b. 生体試料中薬物濃度分析法のライフサイクル情報（イトラコナゾール） 43
付録 2c. 生体試料中薬物濃度分析法のライフサイクル情報（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル） 44
付録 2d. 生体試料中薬物濃度分析法のライフサイクル情報（pAkt 陽性 B 細胞） 45
付録 2e. 生体試料中薬物濃度分析法のライフサイクル情報（カフェイン、パラキサンチン、ミダゾラム及び α-ヒドロキシミダゾラム） 47
付録 2f. 生体試料中薬物濃度分析法のライフサイクル情報（フロセミド及びロスバスタチン） 48
付録 2g. 生体試料中薬物濃度分析法のライフサイクル情報（メトホルミン） 49
付録 3 分析法の性能、変更及びクロスバリデーションの概要 50
付録 3a. ヒト血漿中 Leniolisib 濃度測定に用いた分析法の性能の概要（[redacted]） 50
付録 3b. ヒト血漿中 Leniolisib 濃度測定に用いた分析法の性能の概要（15BASM071V1） 53
付録 3c. ヒト血漿中 Leniolisib 濃度測定に用いた分析法の性能の概要（PKH/MOA/1031） 57
付録 3d. ヒト血漿中 Leniolisib 濃度測定法のパーシャルバリデーションの概要（PKH/MOA/1464） 61
付録 3e. ヒト血漿中 Leniolisib 濃度測定法のパーシャルバリデーション（別の内標準物質を使用）の概要（PKH/MOA/1464） 64
付録 3f. ヒト血漿中 Leniolisib のキラル測定の分析法の性能の概要（PKH/MOA/1411） 65
付録 3g. ヒト尿中 Leniolisib 濃度測定に用いた分析法の性能の概要（1100679g） 69
付録 3h. ヒト血漿中イトラコナゾール濃度測定に用いた分析法の性能の概要（15BAS0302） 72
付録 3i. ヒト血漿中エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル濃度測定に用いた分析法の性能の概要（Draft10BASM032V2） 73
付録 3j. ヒト血漿中カフェイン、パラキサンチン、ミダゾラム及び α-ヒドロキシミダゾラム濃度測定に用いた分析法の性能の概要（23302） 77
付録 3k. ヒト血漿中フロセミド及びロスバスタチン濃度測定に用いた分析法の性能の概要（23452） 82
付録 3l. ヒト血漿中メトホルミン濃度測定に用いた分析法の性能の概要（23306） 85
付録 4 生物薬剤学試験及び食事の影響に関する試験における血漿中 Leniolisib の薬物動態パラメーターの概要 88

略号一覧表

略語	定義	
Akt	protein kinase B	プロテインキナーゼ B
APDS	activated PI3Kδ syndrome	活性化 PI3Kδ 症候群
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	area under the concentration-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-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
BCS	Biopharmaceutics Classification System	Biopharmaceutics Classification System
CI	confidence interval	信頼区間
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
CSF1	clinical service form 1	臨床試験用製剤 1
CSF2	clinical service form 2	臨床試験用製剤 2
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CV	coefficient of variation	変動係数
EC_{50}	concentration resulting in 50% of maximal effect	50%効果濃度
FCG	film-coated granule	フィルムコーティング顆粒
FCT	film-coated tablet	フィルムコーティング錠
GMR	geometric mean ratio	幾何平均比
HPLC	high-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IA	interim analysis	中間解析
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
NMR	nuclear magnetic resonance	核磁気共鳴
Novartis FCT	[redacted]-manufactured leniolisib film-coated tablet	[redacted] 製の Leniolisib フィルムコーティング錠
Novartis HGC	[redacted]-manufactured leniolisib hard gelatin capsule	[redacted] 製の Leniolisib ハードゼラチンカプセル
QC	quality control	品質管理
pAkt	phosphorylated Akt	リン酸化 Akt
Pharming	Pharming Group N.V.	Pharming Group N.V.
Pharming FCT	[redacted]-manufactured leniolisib film-coated tablet	[redacted] 製の Leniolisib フィルムコーティング錠
PI3Kδ	phosphoinositide 3-kinase δ	ホスホイノシチド 3-キナーゼデルタ
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
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
T_{max}	time to maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　背景

Leniolisib（開発コード名：CDZ173）は、ホスホイノシチド 3-キナーゼデルタ（PI3Kδ）の触媒サブユニット p110δ を選択的に阻害して、ホスファチジルイノシトール-3,4,5-三リン酸（PIP3）の産生を阻害する、経口投与可能な低分子阻害薬である。本薬の標的は、二量体でシグナル伝達を担うホスホイノシチド 3-キナーゼ（PI3K）の触媒サブユニットである p110δ であり、特に、活性化 PI3Kδ 症候群（APDS）の発症をもたらす免疫細胞の原因因子を標的としている。本薬は、既存の PI3Kδ 阻害薬を最適化して、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 阻害薬の安全性プロファイルを向上させるように設計された。PI3Kδ の阻害は悪性疾患におけるベネフィットが知られる一方で、がん患者には多くのオフターゲット効果がある。本薬は、膜透過性を維持しつつ良好な溶解性と代謝安定性を確保するための親水性と、リガンドとの相互作用によって立体構造の変化を防ぎ、高い PI3Kδ 選択性をもたらすことが見出されたことを受けて、臨床開発に選択した。物理化学的設計の特徴として、PI3Kα に対して 30 倍高い細胞選択性、PI3Kβ に対して 40 倍高い細胞選択性を示し、PI3Kγ に対しては生化学的活性を示さなかった。これらの知見が、非臨床モデルにおける安全性上のベネフィット、ひいては臨床開発プログラムへの移行へとつながった[Hoegenauer et al. 2017]。

APDS は、二量体である PI3K の触媒サブユニット（p110δ）又は調節サブユニット（p85α）のいずれかの変異に起因する、常染色体優性遺伝性の原発性免疫不全症である。PI3Kδ は免疫細胞（主に白血球及び骨髄細胞とリンパ球）で発現が亢進しており、B 細胞及び T 細胞の機能に重要な役割を果たしている。調節サブユニットが触媒サブユニットに結合することで、触媒サブユニットが安定化されて触媒活性が抑えられ、リン酸化された活性化受容体のシグナル伝達を仲介する。PI3K の触媒サブユニットの機能が亢進するか、調節サブユニットの機能が低下すると、免疫細胞の触媒サブユニットの活性化を通して PI3K による転写活性が正味で上方制御される。

APDS に対する Leniolisib 10、30 及び 70 mg フィルムコーティング錠の 1 日 2 回経口投与の承認申請に向けて、本申請書類では、以下について詳細な要約を示す。

- Leniolisib の製剤開発の経緯及び関連する *in vitro* 溶出プロファイルの比較（2.7.1.1.3 項）
- Leniolisib のヒト血漿中及びその他体液中濃度測定及び臨床薬理の評価に用いた生体試料中薬物濃度分析法（2.7.1.1.4 項）
- Leniolisib の生物薬剤学的性質の検討及び臨床薬理の評価に用いた臨床試験（2.7.1.2 項）
- 全試験を通しての生物薬剤学的性質の比較と解析（2.7.1.3 項）

2.7.1.1.2　生物薬剤学に関する概括評価

Leniolisib の生物薬剤学的性質については、3 つの臨床試験（LE1101、LE1102 及び CCDZ173X2101、以下、それぞれ、LE1101 試験、LE1102 試験及び 2101 試験という）において検討した。CCDZ173X2201E1 試験（以下、2201E1 試験という）には、当初、製剤の変更を裏付けるために、従来の生物学的同等性試験に代えて、Novartis 製のカプセル製剤（Novartis HGC）と錠剤（Novartis FCT）の相対的バイオアベイラビリティの評価を含める予定であった。しかし、Leniolisib を BCS（Biopharmaceutics Classification System）クラス II の化合物（低溶解性、高膜透過性）とする分類の見直しによって、正式な生物学的同等性試験による曝露量の比較が必要となった。そのため、Leniolisib 70 mg について、主たる第 II/III 相試験で用いた製剤（Novartis HGC）と市販予定製剤（Pharming FCT）間の生物学的同等性を評価するための試験（LE1101 試験）を健康被験者を対象

として実施し、Novartis FCT と HGC 間の相対的バイオアベイラビリティについては、2201E1 試験の中間解析では評価せず、後日、2201E1 試験の第 1 回中間解析報告書の補遺（5.3.5.2　2201E1 試験の IA-1 CSR 補遺 1）において評価した。2101 試験のパート 2 では、健康被験者に Leniolisib 70 mg カプセルを食後及び空腹時に投与し、高脂肪食が Leniolisib の薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価した。LE1102 試験では、10 mg フィルムコーティング錠（FCT）及び 30 mg FCT と対照製剤（70 mg FCT）の生物学的同等性を評価した。この試験ではこれ以外の製剤（40 mg FCT、50 mg FCT、30 mg フィルムコーティング顆粒）の評価も行ったが、今回の申請とは関係ないため本申請書類には記載しない。

開発プログラムで実施した臨床生物薬剤学試験について、表 2.7.1-1 に概要を示すとともに、主な結果を以下に要約する。

主な結果：

申請する市販用製剤［Pharming FCT 70 mg（試験製剤）］と主たる臨床試験で使用した製剤［Novartis HGC 70 mg（対照製剤）］の生物学的同等性が示された。Leniolisib（試験製剤／対照製剤）の曝露量の幾何平均比（GMR）［90%信頼区間（CI）］は、最高血漿中濃度（C_{max}）及び 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（$AUC_{0-\infty}$）がそれぞれ、1.0799［0.9737, 1.1977］及び 1.0374［0.9756, 1.1032］であった（2.7.1.2.1.1 項）。

高脂肪食後に投与したとき、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。ただし、臨床用量（70 mg）を投与したときの食後 C_{max}（1890 ng/mL）は、B 細胞におけるリン酸化 Akt（pAkt）阻害の 50%効果濃度（EC_{50}）（300 ng/mL）を十分に上回っているため、食事の影響は軽微であると考えられ、Leniolisib は食事に関係なく服用することができる（2.7.1.3.2 項）。

試験製剤である 2 種類の Leniolisib 小児用製剤（10 mg FCT、30 mg FCT）と対照製剤の 70 mg FCT の生物学的同等性が示された。試験製剤である 2 種類の Leniolisib 小児用製剤を対照製剤の Leniolisib 70 mg FCT と比較したとき、投与量で補正した C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値の比の 90% CI は、標準的な生物学的同等性の範囲内（80%～125%）に含まれていた。

表 2.7.1-1 臨床生物薬剤学試験の要約

Study Number; Summary; Phase	Key Clinical Pharmacology Objectives	Study Design (Number of Participants[a])	Treatments
Bioavailability and Bioequivalence Studies			
LE1101 (CSR Study LE1101); Section 2.1.1; Phase 1	• Determine if (Novartis) 70 mg leniolisib hard gelatin capsules are bioequivalent to (Pharming) 70 mg leniolisib film-coated tablets	Single-center, randomized, open-label, 2-way crossover study in healthy participants (N=18)	Single oral dose of leniolisib 70 mg in the fasted state as Novartis capsule (1×70 mg capsule) and as Pharming tablet (1×70 mg tablet) formulation
LE1102 (CSR Study LE1102); Section 2.1.3; Phase 1	• To determine the bioequivalence (BE) of the 10 mg leniolisib FCT versus the 70 mg leniolisib FCT both administered as a single dose • To determine the BE of the 30 mg leniolisib FCT versus the 70 mg leniolisib FCT both administered as a single dose	Single-center, open-label, randomized, 6-way crossover study in healthy subjects (N=18)	Six single doses of leniolisib each time after overnight (10 h) fasting and with 240 mL of water separated by a washout of at least 7 days between each dose administration: • 70 mg leniolisib FCT (reference) • 30 mg as three 10 mg leniolisib FCTs (T1) • 30 mg leniolisib FCT (T2) • 40 mg leniolisib FCT (T3)[b] • 50 mg leniolisib FCT (T4)[b] • 30 mg leniolisib as film-coated granules (T5)[b]
Food Effect Study			
CCDZ173X2101 (CSR Study 2101); Section 2.2.1; Phase 1	• Assess PK of ascending single and multiple oral doses of leniolisib • Investigate PK of leniolisib under fed and fasted conditions • Investigate PD effect of leniolisib on pAkt in B cells after *ex vivo* stimulation of peripheral blood	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending single and multiple dose study in healthy participants Part 1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, single ascending dose study (N=64) Part 2: Randomized, open-label, 2-way crossover, food effect study (N=12) Part 3: Randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple ascending dose study (N=42)	Part 1: Single oral dose of placebo or leniolisib in the fasted state at ascending dose levels of 10, 20, 40, 80, 110, 140, 200, 300, and 400 mg Part 2: Single oral dose of 70 mg leniolisib (1×70 mg capsule) given in the fasted and fed state Part 3: Oral placebo or leniolisib bid in the fasted state at ascending dose levels of 20, 40, 70, and 140 mg for 15 days Parts 1 and 3 used 10, 70 (Part 1, Cohort 20 only), and 100 mg capsules to make the required dose. The 10 and 100 mg capsules were CSF1 formulation, while the 70 mg capsules were CSF2 formulation.

表 2.7.1-1　臨床生物薬剤学試験の要約（続き）

Study Number; Summary; Phase	Key Clinical Pharmacology Objectives	Study Design (Number of Participants[a])	Treatments

APDS=activated PI3Kδ syndrome; BCS=Biopharmaceutics Classification System; bid=twice daily; CSF1=clinical service form 1; CSF2=clinical service form 2; pAkt=phosphorylated Akt; PD=pharmacodynamic(s); PI3Kδ=phosphoinositide 3-kinase δ; PK=pharmacokinetic(s).
Note: Refer to Section 1.3.2 for details regarding CSF1 and CSF2 formulations.
[a] Number of participants who received leniolisib and contributed PK data.
[b] 40 mg FCT, 50 mg FCT, and 30 mg film-coated granule formulations were also evaluated in this study, however their results are not discussed in this document as they are not relevant to this submission.

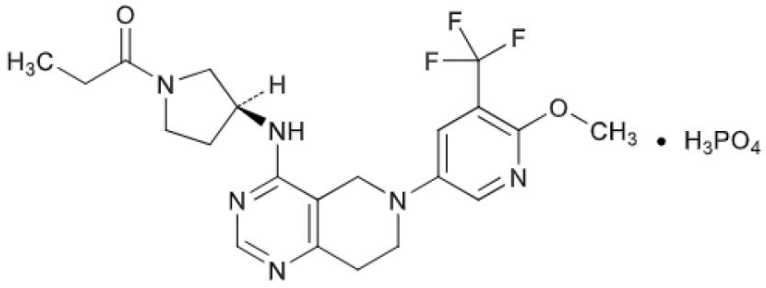
2.7.1.1.3　製剤開発の経緯

2.7.1.1.3.1　原薬

Leniolisib（リン酸塩）の化学的・物理的特性については、要約を表 2.7.1-2 に、分子構造を図 2.7.1-1 に示した。Leniolisib リン酸塩はキラル分子である。原薬の高純度*(S)*-エナンチオマーは、キラル出発物質を用いてキラル合成で得る。原薬中の Leniolisib リン酸塩の*(R)*-エナンチオマーは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）のキラルカラムを用いて制御する（3.2.S.4.1　規格及び試験方法）。ヒト血漿中で、*(S)*-エナンチオマーから*(R)*-エナンチオマーへの反転は認められなかった（2.7.2　臨床薬理試験の概要、2.7.2.3.1.1.3 項）。本申請資料中で述べる Leniolisib は、別段の記載がない限り、*(S)*-エナンチオマーを指す。

Leniolisib リン酸塩は、pH 依存性の溶解性（表 2.7.1-3）及び高い膜透過性を示し、BCS クラス II に分類される。Leniolisib リン酸塩は結晶多形を示し、複数の結晶形が確認されている（表 2.7.1-2）。[redacted]は外界温度（すなわち、50°C 以下）で最も熱力学的に安定な Leniolisib リン酸塩の結晶多形であることから、開発用として選択した。

図 2.7.1-1　Leniolisib リン酸塩の構造



Source: 3.2.S.1.2 Structure.

表 2.7.1-2　Leniolisib リン酸塩の化学的・物理的特性

Property	Value
Japanese Accepted Names (JAN)	Leniolisib Phosphate
Chemical name (IUPAC)	1-[(3*S*)-3-{[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidin-4-yl]amino}pyrrolidin-1-yl]propan-1-one-phosphoric acid (1/1)
Molecular formula	$C_{21}H_{25}F_3N_6O_2 \cdot H_3PO_4$
Molecular weight	Free base: 450.47 g/mol; Salt form: 548.46 g/mol Salt/base ratio on anhydrous basis: 1.218
Isomerism	Leniolisib phosphate is chiral; the molecule used is the *(S)*-enantiomer.
Polymorphism	[redacted], and amorphous form
BCS class	Class 2 (low solubility, high permeability)
Solubility	pH-dependent solubility in aqueous media; see Table 3
pKa	5.4
Partition coefficient	$LogP_{octanol/water}$, pH 5: 2.2 $LogP_{octanol/water}$, pH 7: 3.2 $LogP_{octanol/water}$, pH 9: 3.2

Source: 3.2.S.1.3 General Properties.
BCS=Biopharmaceutics Classification System; IUPAC=International Union of Pure and Applied Chemistry; LogP=logarithm of partition coefficient; pKa=negative logarithm of the acid dissociation constant.

表 2.7.1-3　水系溶媒中における Leniolisib リン酸塩の溶解性

Buffer (pH)	Solubility (mg/mL)
Water (pH 3.0)	29.7
0.1 M HCl (pH 1.0)	8.88
Citrate buffer (pH 4.2)	0.70
Citrate buffer (pH 5.2)	0.09
Phosphate buffer (pH 6.2)	0.04
Phosphate buffer (pH 6.8)	0.04

Source: 3.2.S.1.3 General Properties.

2.7.1.1.3.2　　製剤設計

本薬は当初、Novartis 社が同社の臨床開発プログラム用に、ハードゼラチンカプセルに封入した顆粒混合物（Novartis HGC）として開発した。Novartis HGC 製剤は、含量[redacted]及び[redacted]mg［臨床試験用製剤 1（CSF1）］で初期の開発に使用され、添加剤として[redacted]及び[redacted]を含有していた。これら 2 つの添加剤は、APDS 患者を対象とした主たる第 II/III 相試験（2201 試験）で使用された含量 70 mg の Novartis HGC 製剤［臨床試験用製剤 2（CSF2）］では取り除かれた。その後、非盲検継続投与試験（2201E1 試験）でのさらなる臨床開発に向けて、フィルムコーティング錠（Novartis FCT）が開発され、患者は Novartis HGC から Novartis FCT に移行した。詳細については、3.2.P.2.2.1　製剤設計を参照のこと。

Novartis FCT は、Novartis 社の APDS 開発プログラムにおける市販予定製剤であった。Pharming Group N.V.（Pharming 社）は、Novartis 社が有する知的財産に基づいて Leniolisib を研究、開発、

製造及び市販する独占的権利を取得したことを受けて、Novartis FCT の製造プロセスを最終市販用製剤（Pharming FCT）を製造する予定である[redacted]社に移管した。[redacted]及び[redacted]社は Leniolisib 錠について[redacted]及び[redacted]を用いており、主な違いは[redacted]による着色料の混合物を同量の[redacted]に変更)、ロットサイズ及び包装単位あたりの錠剤量のみである。詳細については、3.2.P.2.2 製剤及び 3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯を参照のこと。Pharming FCT について現在実施中の安定性プログラムについては、3.2.P.8 安定性に記載した。

臨床開発に用いた Leniolisib 製剤を表 2.7.1-4 に示す。本申請資料にデータを記載した臨床ロットのロット番号及び製造者については付録 1 を参照のこと。2101 試験のデータに基づく Novartis HGC 製剤の投与量で補正した CSF1 と CSF2 の Leniolisib 曝露量の比較は 2.7.1.3.1 項に記載する。Novartis HGC、Novartis FCT 及び Pharming FCT の各製剤（[redacted]、[redacted]及び[redacted]mg）の溶出試験データの比較は 2.7.1.1.3.3 項に示す。Novartis HGC と Pharming FCT の生物学的同等性は、LE1101 試験において確認した（2.7.1.2.1.1 項)。また、Pharming FCT の全含量の生物学的同等性（[redacted] mg 及び[redacted] mg を[redacted] mg と比較）は LE1102 試験において確認されている（5.3.1.2 LE1102 試験 CSR)。Pharming FCT の[redacted] mg 及び[redacted] mg は、Leniolisib FCT[redacted] mg と同じ[redacted]を用いて開発された。[redacted]を製造後、これを分割、圧縮して、[redacted] mg、[redacted] mg 及び[redacted] mg の Leniolisib FCT とした。製剤設計及び製造工程の開発の経緯については、それぞれ、3.2.P.2.2 製剤及び 3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯に記載した。

表 2.7.1-4　臨床開発で使用した Leniolisib 製剤

[redacted]

Source: 3.2.P.2.2.1 Formulation Development and 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development.
FCT=film-coated tablet; q.s.=a sufficient quantity.
Note: All capsules were manufactured by [redacted] Tablets used in Study 2201E1 were manufactured by [redacted]; film-coated tablets used in Study LE1101 and LE1102 were manufactured by [redacted] with the proposed commercial formulation; film-coated granules used in Study LE1102 were manufactured by [redacted]

[a] Filled into hard gelatin capsules composed of gelatin, titanium dioxide, and iron oxide red.

[b] [redacted] mg FCT, [redacted] mg FCT, and [redacted] mg [redacted] were also evaluated in Study LE1102, however their results are not discussed in this document as they are not relevant to this submission.

[c] [redacted] coating is used as coating agent: basic coating premix yellow, basic coating premix red, basic coating premix white, and basic coating premix black are used for [redacted]-manufactured tablets; [redacted] is used for [redacted] mg, [redacted] mg and [redacted] mg FCT; [redacted] is used for [redacted] mg FCT; [redacted] is used for [redacted] mg FCT; [redacted] is used for [redacted]

[d] Removed during drying process.

2.7.1.1.3.3　溶出プロファイルの比較

申請する商業用製造の溶出試験のパラメーター並びに規格及び試験方法を表 2.7.1-5 に示す。詳細については、3.2.P.5.2　試験方法（分析方法）及び 3.2.P.5.3　試験方法（分析方法）のバリデーションを参照のこと。

Leniolisib 70 mg について、Novartis HGC、Novartis FCT 及び Pharming FCT の各製剤を用い、表 2.7.1-6 に示す試験条件下で複数時点に溶出試験を実施した。溶出プロファイルの類似性を評価する試験に用いたロットには、APDS 患者を対象とした主たる第 II/III 相試験（2.7.2　臨床薬理試験の概要、2.7.2.2.4.1 項参照）、Novartis HGC と Pharming FCT の生物学的同等性試験（2.7.1.2.1.1 項）、及び Pharming FCT の全含量間のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性試験で用いたロット

が含まれていた。臨床ロットのロット番号については付録 1 を参照。

表 2.7.1-5 Leniolisib 10 mg、30 mg 及び 70 mg 錠の溶出試験のパラメーター並びに規格及び試験方法

Dissolution Testing Parameters (Ph. Eur 2.9.3, USP 711, JP 6.10)	
Equipment	Basket Apparatus 1
Temperature	37.0±0.5°C
Rotation speed	100±4 rpm
Medium	pH 4.0 acetate buffer
Medium volume	900 mL
Sampling time	Single point measurement at 75 minutes
Acceptance criteria	Not less than [redacted]% (Q in 45 minutes) of the declared content

Source: 3.2.P.5.1 Specifications and 3.2.P.5.2 Analytical Procedures.
Q=amount of dissolved active ingredient expressed as a percentage of the labeled content of the dosage unit; rpm=rotations per minute; Ph. Eur.=European Pharmacopeia; USP=United States Pharmacopeia; JP=Japanese Pharmacopeia.

表 2.7.1-6 Leniolisib カプセル及び FCT の複数時点の溶出試験データ

[redacted]

Source: 3.2.P.2.3.2 Dissolution profile similarity.
FCT=film-coated tablet; HGC=hard gelatin capsule; rpm=rotations per minute.
[a] [redacted]

2.7.1.1.3.3.1 Pharming FCT 70 mg と Novartis HGC 70 mg の溶出プロファイルの比較

Leniolisib リン酸塩が pH 依存性の溶解性を示すことを反映して、pH[redacted] では溶出は極めて速やか（[redacted] 分以内の平均溶出率が[redacted]%以上）であり、カプセル製剤とフィルムコーティング錠製剤で

同程度であったが、pH[redacted] 以上では剤型間で差がみられた（表 2.7.1-7）。

In vitro では、pH[redacted] 以上で Novartis HGC と Novartis FCT 及び Pharming FCT の溶出プロファイルに差がみられたものの、*in vivo* での Novartis HGC 70 mg と Pharming FCT 70 mg の間の Leniolisib の曝露量の差にはつながらなかった。LE1101 試験において、Novartis HGC 70 mg と Pharming FCT 70 mg の間で生物学的同等性が確認された（2.7.1.2.1.1 項）。

表 2.7.1-7 [redacted]

[redacted]

表 2.7.1-7 [redacted] 続き）

[redacted]

Source: 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development
FCT=film-coated tablet; HGC=hard gelatin capsule.

[redacted]

2.7.1.1.3.3.2 [redacted] mg 及び [redacted] mg の Pharming FCT と [redacted] mg の Pharming FCT の溶出プロファイルの比較

Pharming FCT の各ロットの溶出プロファイルは、PSEHB/PED 別紙 2「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、パドル法（毎分 50 回転及び毎分 100 回転）を用いて検討した。この溶出試験のデザインは、含量[redacted] mg を対照製剤とし、[redacted] mg 錠及び[redacted] mg 錠[redacted]錠について検討した LE1102 試験を反映した。[redacted] mg 及び[redacted] mg の FCT は *in vitro* において、検討した全ての条件（pH 1.2、4.0、4.5、6.8 の緩衝液及び水）で、対照製剤の[redacted] mg FCT（ロット番号：[redacted]）と同様の溶出プロファイルを示した（表 2.7.1-8 の[redacted]を参照）。*in vitro* 溶出試験データの詳細については、3.2.P.2.3　製造工程の開発の経緯に記載した。

LE1102 試験では、*in vitro* 溶出プロファイルの類似性に加え、10 mg 及び 30 mg の Pharming FCT が対照製剤である 70 mg の Pharming FCT と生物学的に同等であることが確認された（2.7.1.2.1.3 項）。

表 2.7.1-8 [redacted]

[redacted]

表 2.7.1-8 [redacted] 続き）

[redacted]

Source: 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development
FCT=film-coated tablet; Q_{mean}=Average dissolution.

[redacted]

表 2.7.1-8 [redacted]
[redacted] 続き）

[redacted]

2.7.1.1.4　　生体試料中薬物濃度分析法の概要

Leniolisib の生物薬剤学的及び臨床薬理評価を裏付ける生体試料中薬物濃度分析法の概要を表 2.7.1-9 に示す。生体試料中薬物濃度分析法のライフサイクルに関する情報は付録 2 に記載した。各臨床試験における分析法の性能の要約は付録 3 に示した。これらの生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションについては、以下の項で簡単に述べるほか、それぞれの分析法バリデーション報告書に詳述した。

表 2.7.1-9　臨床試験における Leniolisib の臨床薬理評価を裏付ける生体試料中薬物濃度分析法

Analyte	Biomatrix	Bioanalytical Method; Laboratory	Clinical Studies Supported
Leniolisib	Human plasma	1100679b; [redacted]	2101 and 2201 Part 1
		15BASM071V1; [redacted]	2102, 2104, and 2203
		PKH/MOA/1031 and 1464; [redacted]	LE1101, LE2101, 2201 Part 2, 2201E1, LE1102, LE5101, LE4301, and LE3301
		PKH/MOA/1411; [redacted]	2201E1
	Human urine	[redacted] 1100679g	2101
Itraconazole	Human plasma	15BAS0302; [redacted]	2102
Ethinylestradiol and levonorgestrel	Human plasma	Draft10BASM032V2; [redacted]	2104
pAkt-positive B cells	Human whole blood	ICDFC 6; [redacted]	2101
		ICDFC 6; [redacted]	2203 and 2201
Caffeine, paraxanthine, midazolam and alpha-hydroxymidazolam	Human plasma	23302; [redacted]	LE5101
Furosemide and Rosuvastatin	Human plasma	23452; [redacted]	LE5101
Metformin	Human plasma	23306; [redacted]	LE5101

pAkt=phosphorylated Akt.

2.7.1.1.4.1　　ヒト血漿中 Leniolisib 濃度の測定

臨床開発を通して、臨床試料の血漿中 Leniolisib 濃度の測定は [redacted] が実施した。

当初、血漿中 Leniolisib 濃度測定のための生体試料中薬物濃度分析法の開発及びバリデーションは、[redacted]（分析法[redacted]）及び[redacted]（分析法 15BASM071V1）が実施した。[redacted] の分析法は、のちに [redacted] に移管され（分析法 PKH/MOA/1031）、バリデーションが行われた。分析法の移管後、[redacted] において分析法 PKH/MOA/1031 の定量範囲を拡張するためのパーシャルバリデーションが行われた（分析法 PKH/MOA/1464）。別の内標準物質を使用するために、2 回目のパーシャルバリデーションが行われた（分析法 PKH/MOA/1464）。

また、[redacted] は血漿中 Leniolisib の*(S)*-及び*(R)*-エナンチオマーの濃度測定のためのキラル生体試料中薬物濃度分析法の開発及びバリデーションも行った（分析法 PKH/MOA/1411）。

これらの生体試料中薬物濃度分析法について以下に概要を説明するとともに、バリデーション報告書の参照先及び分析法の性能の要約を示す。これらの分析法のライフサイクル情報については、付録 2a を参照のこと。

[redacted]（[redacted]）による分析法

K_3EDTA 処理したヒト血漿中 Leniolisib を分析するために、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）法が [redacted] で開発され、バリデーションが行われた（5.3.1.4 DMPK R[redacted]）。バリデーションの結果は判定基準を満たすものであり、要約を付録 3a に示した。

バリデートされた定量範囲は 3.00～1000 ng/mL であり、真度及び精度の評価には 3.00～750 ng/mL の QC（品質管理用）試料を用いた。希釈の妥当性は 2000 ng/mL の 100 倍希釈で評価した。

[redacted]（15BASM071V1）による分析法

K_3EDTA 処理したヒト血漿中 Leniolisib を分析するために、LC-MS/MS 法が [redacted] で開発され、バリデーションが行われた（5.3.1.4 DMPK R[redacted]）。最初の分析法バリデーション報告書は 1 度改訂され、長期安定性データが追加された（5.3.1.4 DMPK R[redacted]-01）。バリデーションの結果は判定基準を満たすものであり、要約を付録 3b に示した。

バリデートされた定量範囲は 3.00～1000 ng/mL であり、真度及び精度の評価には 3.00～750 ng/mL の QC 試料を用いた。希釈の妥当性は 5000 ng/mL の 10 倍希釈で評価した。イトラコナゾール、キニジン、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルによる干渉について評価が行われ、Leniolisib の保持時間においてクロマトグラフにこれらの薬剤による干渉は特に認められなかった。キニジン、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルによる干渉の評価は、試験内バリデーションとして実施し、5.3.3.4 DMPK RCCDZ173X2102 及び 5.3.3.4 DMPK RCCDZ173X2104 として報告した。

血漿中 Leniolisib 濃度測定用の分析法について、[redacted]（[redacted]）と [redacted]（15BASM071V1）の分析法の間でクロスバリデーションが実施された。バリデーションの結果は判定基準を満たすものであり、[redacted] が測定した 50 試料中 39 試料（78%）は参照試験所（[redacted]）による測定値との差が±20.0%以内であった。

[redacted]（PKH/MOA/1031 及び 1464）による分析法

[redacted] による血漿中 Leniolisib 濃度測定法（15BASM071V1）は [redacted]

に移管され、バリデーションが行われた（PKH/MOA/1031；5.3.1.4　DMPK R[redacted]）。最初の分析法バリデーション報告書は 1 度改訂され、追加の長期安定性データ及び[redacted]の試験方法とのクロスバリデーションの結果が追記された（5.3.1.4　DMPK R[redacted]-01）。バリデーションの結果は判定基準を満たすものであり、要約を付録 3c に示した。

[redacted]においてバリデートされた定量範囲は 3.00～1000 ng/mL であり、真度及び精度の評価には 3.00～800 ng/mL の QC 試料を用いた。希釈の妥当性は 10 倍及び 100 倍希釈で評価した。

[redacted]と[redacted]の分析法の間でクロスバリデーションが実施された。バリデーションの結果は判定基準を満たすものであり、[redacted]が測定した 24 試料中 20 試料（83%）は参照試験所[redacted]）による測定値との差が±15%（LLOQ で±20.0%）以内であった。

次いで、分析法の定量範囲を 3.00～1000 ng/mL から 5.00～5000 ng/mL に拡張するためのパーシャルバリデーションが実施された（PKH/MOA/1464；5.3.1.4　21-0315A）。真度及び精度の評価には 5.00～4000 ng/mL の QC 試料を用いた。希釈の妥当性は 5 倍希釈で評価した。バリデーションの結果は判定基準を満たすものであり、要約を付録 3d に示した。別の内標準物質を使用するために、新たにパーシャルバリデーションが実施された（23-0395）。パーシャルバリデーションの結果の要約は付録 3e に示した。

[redacted]（PKH/MOA/1411）によるキラル分析法

K_2EDTA 処理したヒト血漿中 Leniolisib のキラル測定のために、LC-MS/MS 法が[redacted]で開発され、バリデーションが行われた（5.3.1.4　DOC-2946）。バリデーションの結果は判定基準を満たすものであり、要約を付録 3f に示した。

バリデートされた定量範囲は、Leniolisib の*(S)*-エナンチオマー、*(R)*-エナンチオマーともに 3.00～1000 ng/mL であり、真度及び精度の評価には 3.00～800 ng/mL の QC 試料を用いた。希釈の妥当性は 5 倍希釈で評価した。

2.7.1.1.4.2　ヒト尿中 Leniolisib 濃度の測定

[redacted]（1100679g）による分析法

ヒト尿中 Leniolisib 濃度測定のために、LC-MS/MS 法が[redacted]で開発され、バリデーションが行われた（5.3.1.4　DMPK R1100679g）。バリデーションの結果は判定基準を満たすものであり、要約を付録 3g に示した。この分析法に関する生体試料中薬物濃度分析法のライフサイクル情報については、付録 2a を参照のこと。

バリデートされた定量範囲は 10.0～10000 ng/mL であり、真度及び精度の評価には 10.0～7500 ng/mL の QC 試料を用いた。希釈の妥当性は 100,000 ng/mL の 100 倍希釈で評価した。

なお、2101 試験の臨床試料の分析中に、Leniolisib の試料管への吸着が明らかになった。この問題は、1% Tween 20 を添加することで解消された。2101 試験のコホート 20（Leniolisib 140 mg 単回投与）の尿試料について、1% Tween 20 を添加及び非添加で濃度測定を行ったところ、Tween 20 添加時のほうが系統的に Leniolisib 濃度が高いことが示された。したがって、コホート 1～19 の尿中 Leniolisib 濃度のデータはいずれも約 30%低く評価されており、解釈には注意が必要である（5.3.3.1　DMPK RCCDZ173X2101，表 9-6）。

2.7.1.1.4.3　Leniolisib の吸収・代謝・排泄の特性

ヒト血漿、尿及び糞便の ^{19}F-NMR 解析

核磁気共鳴法は十分に定量的であり、適切な測定条件下で薬物と代謝物について等モル反応を示すため、^{19}F-NMR 解析は、フッ素原子を含む薬物分子の代謝物を検討する上で有望な選択の 1 つである。また、フッ素は内因性分子として存在しないため、内因性のバックグラウンド干渉なしに投与薬物に関連する物質を定量することが可能である。Leniolisib は 3 つのフッ素原子を含むため（図 2.7.1-1）、Leniolisib の吸収、代謝及び排泄の分析法として、^{19}F-NMR による分析を検討した。

健康被験者に Leniolisib 400 mg を単回投与したとき（2.7.2　臨床薬理試験の概要、2.7.2.2.2.1 項）、個々の血漿、尿及び糞便試料中の投与薬物の関連物質の総量を、同じ方法で抽出及び解析したマトリックス中の Leniolisib の検量線に基づいて ^{19}F-NMR で定量した。プールした被験者の血漿、尿及び糞便抽出物プール中の Leniolisib 及び代謝物について、Leniolisib の検量線及び NMR 溶媒中の内標準物質に基づいて液体クロマトグラフィーで分離したのち、^{19}F-NMR を用いて定量した。代謝物の定量は、内標準物質に対して Leniolisib と代謝物は NMR で等モル反応を示すと仮定し、Leniolisib の検量線を用いて行った。各試料の全ての NMR ピークの積分値を合計して投与薬物の関連物質の総量を求めた。

血漿中及び尿中代謝物の構造解析は、分析対象物質を液体クロマトグラフィーで分離したのち、MS/MS 法を用いて実施した。ポジティブイオンモードを用い、精密質量測定によるシングルステージのプロダクトイオンスペクトルを得た。代謝物の構造は、プロダクトイオンの質量スペクトル及び精密質量測定による元素組成を基に推定した。対象とする成分又はその明確なフラグメントの m/z を含む MS/MS フラグメントに基づいて代謝部位を特定した。

試料調製及び分析法の詳細は、5.3.3.1　DMPK R1500425 に示した。

ヒト血漿、尿及び糞便中の ^{14}C-放射活性

バリデーション済みの液体シンチレーション計測法を用いて、健康男性被験者を対象として ^{14}C-Leniolisib 70 mg（^{14}C-放射活性：40 μCi）を単回投与するマスバランス試験で採取した血漿、尿及び糞便試料中の ^{14}C-放射活性を測定した（LE2101 試験；2.7.2　臨床薬理試験の概要、2.7.2.2.2.3 項）。バリデートされた分析法の定量範囲は、血漿が 30.0～80000 dpm/mL、尿がノーマルカウントモードで 40000～1,000,000 dpm/g、糞便がノーマルカウントモードで 100,000～1,000,000 dpm/g であった。血漿及び尿試料はシンチレーションカクテルを添加して調製し、糞便試料はホモジナイズ及び燃焼処理により調製した。これらの分析法の詳細については、5.3.3.1　LE 2101 BAR TRA、生体試料中薬物濃度分析データ報告書を参照のこと。

2.7.1.1.4.4　ヒト血漿中イトラコナゾールの測定

[redacted]（15BAS0302）による分析法

ヒト血漿中イトラコナゾールの測定のために、LC-MS/MS 法が [redacted] で開発され、バリデーションが行われた。この分析法のライフサイクル情報については、付録 2b を参照のこと。この生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関する詳細は、請求に応じて入手可能である。CCDZ173X2102 試験における分析法の性能の要約を付録 3h に記載した。

2.7.1.1.4.5　ヒト血漿中エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの測定

[redacted]（Draft10BASM032V2）による方法

K_2EDTA 処理したヒト血漿中エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの測定のために、LC-MS/MS 法が [redacted] で開発され、バリデーションが行われた（5.3.1.4 09BAS0248）。最初の分析法バリデーション報告書は 1 度改訂され、管理情報の更新、参考文献並びに法令遵守及び品質保証に関する宣誓書が追記された（5.3.1.4　09BAS0248 改訂 1）。この分析法のライフサイクル情報については、付録 2c を参照のこと。バリデーションの結果は判定基準を満たすものであり、要約を付録 3i に示した。

バリデートされた定量範囲は、エチニルエストラジオールが 5.00～2500 pg/mL、レボノルゲストレルが 50.0～25000 pg/mL である。真度及び精度の評価には、5.00～1900 pg/mL（エチニルエストラジオール）及び 50.0～19000 pg/mL（レボノルゲストレル）の QC 試料を用いた。

希釈の妥当性は 20 倍希釈で評価した。Leniolisib による干渉について評価が行われ、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの保持時間においてクロマトグラフに Leniolisib による干渉は特に認められなかった。

2.7.1.1.4.6　ヒト全血中 pAkt 陽性 B 細胞の測定

臨床開発の全期間を通じて、臨床試料中の pAkt 陽性 B 細胞の測定は [redacted] 及び [redacted] が行った。

最初に、無刺激及び *ex vivo* で刺激した全血中の pAkt 陽性 B 細胞を測定するための生体試料中濃度分析法が [redacted] によって開発され、バリデーションが行われた（分析法 0750979）。[redacted] の分析法は [redacted] に移管され（分析法 ICDFC 6）、バリデーションが行われた。その後、この分析法は [redacted] から [redacted] に移管され、パーシャルバリデーションが行われた。

これらの分析法について以下に概要を説明するとともに、バリデーション報告書の参照先を示す。これらの分析法のライフサイクル情報については、付録 2d を参照のこと。

[redacted]（0750979）による分析法

ヘパリン添加全血中の *ex vivo* 刺激 pAkt 陽性 B 細胞の計数のため、[redacted] で細胞内フローサイトメトリー法が開発され、バリデーションが行われた（0750979）。この生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関する詳細は、請求に応じて入手可能である。

[redacted]（ICDFC 6）による分析法

[redacted]（0750979）による分析法は、[redacted] に移管され、バリデーションが行われた（ICDFC 6）。その後、ICDFC 6 法は [redacted] から [redacted] に移管され、パーシャルバリデーションが行われた。

[redacted] で実施した 3 ドナー、6 回繰り返し測定による刺激試料のバリデートされた併行精度の変動係数（CV）は 3.1%～10.2%、2 ドナー、6 回測定による試験間精度の CV は 13.4%～27.7%であった。バリデーションの結果は判定基準を満たすものであり、5.3.1.4　BMD R1250114 で報告した。

[redacted] から [redacted] への分析法の移管について、2 ドナーの試料をそれぞれ 2 回繰

り返し測定して評価した。全てのドナーの刺激試料で、分析内の精度は判定基準を満たした[redacted] で実施したパーシャルバリデーションには、試験実施者及び試験日間の比較が含まれており、分析法の移管と併せて 5.3.1.4　BMD R1600304 で報告した。

4 ドナーの試料をそれぞれ 2 回繰り返し測定した [redacted]、[redacted] 及び [redacted] の各分析機関間のクロスバリデーションを実施したところ、試験室間精度の判定基準を満たした（5.3.1.4　BMD R1600304）。

2101 試験、2203 試験及び 2201 試験における pAkt 陽性 B 細胞の計数に関する生体試料中薬物濃度分析データ報告書をそれぞれ、5.3.3.1　BMD RCCDZ173X2101、5.3.5.4　MD RCCDZ173X2203 及び 5.3.5.1　BMD RCCDZ173X2201 に示した。

2.7.1.1.4.7　ヒト血漿中カフェイン、パラキサンチン、ミダゾラム及び α-ヒドロキシミダゾラムの測定

K_2EDTA 処理したヒト血漿中のカフェイン、パラキサンチン、ミダゾラム及びα-ヒドロキシミダゾラムの測定のために、LC-MS/MS 法が [redacted] で開発され、バリデーションが行われた。バリデーションの結果は判定基準を満たすものであり、要約を付録 3j に示した。

バリデートされた定量範囲は、カフェイン及びパラキサンチンが 5.00～2000 ng/mL、ミダゾラム及びα-ヒドロキシミダゾラムが 0.100～100 ng/mL である。真度及び精度の評価には、5.00～16000 ng/mL（カフェイン及びパラキサンチン）及び 0.100～800 ng/mL（ミダゾラム及びα-ヒドロキシミダゾラム）の QC 試料を用いた。希釈の妥当性は 10 倍希釈まで評価した。

2.7.1.1.4.8　ヒト血漿中フロセミド及びロスバスタチンの測定

K_2EDTA 処理したヒト血漿中のフロセミド及びロスバスタチンの測定のために、LC-MS/MS 法が [redacted] で開発され、バリデーションが行われた。バリデーションの結果は判定基準を満たすものであり、要約を付録 3k に示した。

バリデートされた定量範囲は、フロセミドが 0.200～200 ng/mL、ロスバスタチンが 0.100～100 ng/mL である。真度及び精度の評価には、0.200～1600 ng/mL（フロセミド）及び 0.100～800 ng/mL（ロスバスタチン）の QC 試料を用いた。希釈の妥当性は 10 倍希釈まで評価した。

2.7.1.1.4.9　ヒト血漿中メトホルミンの測定

K_2EDTA 処理したヒト血漿中のメトホルミンの測定のために、LC-MS/MS 法が [redacted] で開発され、バリデーションが行われた。バリデーションの結果は判定基準を満たすものであり、要約を付録 3l に示した。

バリデートされた定量範囲は、メトホルミンについて 5.00～2000 ng/mL である。真度及び精度の評価には、5.00～16000 ng/mL の QC 試料を用いた。希釈の妥当性は 10 倍希釈まで評価した。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験

2.7.1.2.1.1　LE1101 試験：健康被験者にカプセル製剤及び錠剤を単回投与したときの PK 及び生物学的同等性

2.7.1.2.1.1.1　試験デザイン

LE1101 試験は、健康被験者を対象として Pharming FCT 70 mg と Novartis HGC 70 mg の生物学的同等性を示すことを目的とした、第 I 相、単施設、無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験であった（5.3.1.2　LE1101 試験 CSR）。計 20 名を投与順に無作為化し、それぞれ、Leniolisib 70 mg をカプセル製剤（70 mg カプセル×1）及び錠剤（70 mg 錠×1）として単回経口投与した。両投与期を完了し、両製剤を投与された被験者は 18 名であった。カプセル製剤は[redacted]製（Novartis HGC）、錠剤は[redacted]製（Pharming FCT）であった。投与は空腹時に行い、7 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。

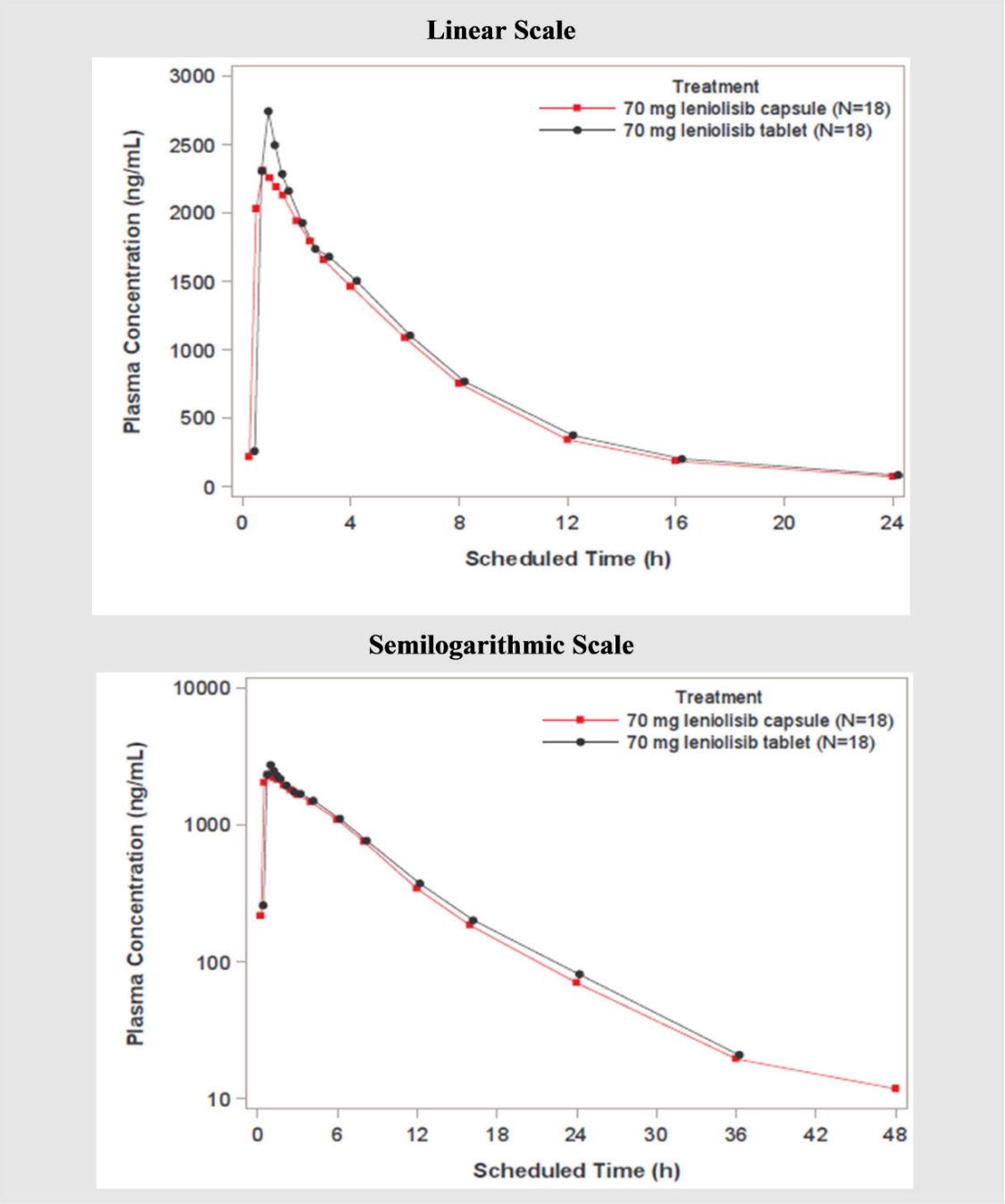
2.7.1.2.1.1.2　薬物動態試験結果及び結論

Leniolisib 70 mg の Pharming FCT（試験製剤）及び Novartis HGC（対照製剤）の生物学的同等性が示された。Leniolisib（試験製剤／対照製剤）の曝露量の GMR［90% CI］は、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ 1.0799［0.9737, 1.1977］及び 1.0374［0.9756, 1.1032］であった。

Leniolisib 70 mg を Pharming FCT 及び Novartis HGC として単回投与したときの血漿中濃度-時間プロファイルの幾何平均値を図 2.7.1-2 に示す。Leniolisib の吸収の速度及び程度は、両製剤間で同程度であった（表 2.7.1-10）。最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）中央値は、Pharming FCT 及び Novartis HGC でそれぞれ投与後 0.63 及び 0.75 時間であった。C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は、Pharming FCT がそれぞれ 3102 ng/mL 及び 17327 ng•h/mL、Novartis HGC がそれぞれ 2873 ng/mL 及び 16701 ng•h/mL であった。

生物学的同等性に関する統計解析で、Leniolisib の曝露量（C_{max} 及び AUC）の GMR（試験製剤／対照製剤）の 90% CI は、全ての曝露量指標が 0.80～1.25 の範囲内であった（表 2.7.1-11）。したがって、Leniolisib 70 mg の Pharming FCT（試験製剤）と Novartis HGC（対照製剤）は生物学的に同等であると結論した。

図 2.7.1-2 Leniolisib 70 mg を Pharming FCT 及び Novartis HGC として単回経口投与したときの血漿中 Leniolisib 濃度-時間プロファイルの幾何平均値（LE1101 試験）



Source: 5.3.1.2 CSR Study LE1101, Figure 15.2.4
FCT=film-coated tablet; HGC=hard gelatin capsule; N=number of subjects.

表 2.7.1-10 Leniolisib 70 mg を Pharming FCT 及び Novartis HGC として単回経口投与したときの血漿中 Leniolisib の薬物動態パラメーターの要約（LE1101 試験）

Treatment Group	n	Geometric Mean (Geometric CV%)[a]					
		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)	$t_{1/2}$ (h)
Pharming FCT	18	3102 (21.8)	0.63 [0.50, 1.25]	17327 (33.8)	4.04 (33.8)	38.9 (24.4)	6.67 (24.1)
Novartis HGC	18	2873 (21.5)	0.75 [0.50, 2.00]	16701 (36.0)	4.19 (36.0)	39.9 (26.1)	6.60 (26.6)

Source: 5.3.1.2 CSR Study LE1101, Table 15.2.2
AUC=area under the concentration-time curve; $AUC_{0-\infty}$=AUC from time 0 to infinity; CL/F=apparent clearance; C_{max}=maximum concentration; CV=coefficient of variation; FCT=film-coated tablet; HGC=hard gelatin capsule; n=number with estimable parameter; $t_{1/2}$=elimination half-life associated with the terminal slope; T_{max}=time to maximum concentration; V_z/F=apparent volume of distribution.
[a] Median [minimum, maximum] presented for T_{max}.

表 2.7.1-11 Leniolisib 70 mg の Pharming FCT 製剤と Novartis HGC 製剤の生物学的同等性に関する統計学的評価（LE1101 試験）

Parameter	Treatment	n	Geometric LS Mean	Test/Reference Comparison	
				Geometric LS Mean Ratio (%)	90% Confidence Interval
C_{max} (ng/mL)	Pharming FCT (test)	18	3102	1.0799	0.9737, 1.1977
	Novartis HGC (reference)	18	2873		
AUC_{0-t} (ng*h/mL)	Pharming FCT (test)	18	17222	1.0375	0.9756, 1.1032
	Novartis HGC (reference)	18	16600		
$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	Pharming FCT (test)	18	17327	1.0374	0.9756, 1.1032
	Novartis HGC (reference)	18	16701		

Source: 5.3.1.2 CSR Study LE1101, Table 15.2.3
AUC=area under the concentration-time curve; $AUC_{0-\infty}$=AUC from time 0 to infinity; AUC_{0-t}=AUC from time 0 to the last measurable concentration; C_{max}=maximum concentration; FCT=film-coated tablet; HGC=hard gelatin capsule; LS=least-squares; n=number with estimable parameter.
Note: Results are based on a mixed effect analysis of variance model with treatment, period, sequence, and subject nested within sequence as fixed factors.

2.7.1.2.1.2 2201E1 試験：APDS 患者にカプセル製剤及び錠剤を反復投与したときの PK 及び相対的バイオアベイラビリティ

2.7.1.2.1.2.1 試験デザイン

2201E1 試験は、2201 試験に参加した APDS 患者又は Leniolisib 以外の PI3Kδ 阻害薬の投与歴のある APDS 患者を対象として、Leniolisib の PK を明らかにし、Novartis FCT の Novartis HGC に対する相対的バイオアベイラビリティを評価する、現在実施中［臨床試験は完了、治験総括報告書（CSR）の作成完了まで実施中とみなす］の第 II/III 相、多施設、国際共同、非盲検、非無作為化、実薬投与延長試験である（5.3.5.2 2201E1 試験 IA-2 CSR）。計 37 名に、Leniolisib 70 mg 1 日 2 回を、最初はカプセル製剤（70 mg カプセル×1）、次いで錠剤（70 mg 錠×1）として投与期の終了時まで最長 6 年間継続して経口投与した。使用した治験薬（Novartis HGC 及び Novartis FCT）は、[redacted] が製造した。経時的 PK 解析用試料を採取する場合は午前の投与を空腹時又

は軽い朝食後 0.5 時間に行い、それ以外の投与はいずれも食事に関係なく行った。

ロシア人患者 2 名は、ロシア保健当局からの指摘に従って、Novartis HGC が継続投与されたため、この試験の PK 評価から除外した。それ以外の患者は全て、上述のとおり、カプセル製剤から錠剤に移行した。

この試験で得られたデータについて、2021 年 12 月 13 日をデータカットオフ日及び 2023 年 3 月 23 日をデータ抽出日として、2 回の中間解析が行われている。

2.7.1.2.1.2.2　薬物動態試験結果及び結論

この試験では、Novartis HGC に代わる Novartis FCT の適格性を裏付けるために、従来の生物学的同等性試験に代えて、Leniolisib の PK を Novartis FCT と HGC の単一投与順序クロスオーバーで比較した。この同等性／同質性を示すための代替アプローチは、Leniolisib が BCS クラス I（高溶解性、高膜透過性）であり、曝露量が製剤因子の影響を受けないと考えることができることに基づいていた。しかし、さらに検討を行った結果、Leniolisib の分類を見直して BCS クラス II の化合物（低溶解性、高膜透過性）としたため、従来の生物学的同等性試験を実施しない前提が無効となった。そのため、主たる臨床試験で使用した製剤と市販予定製剤間の生物学的同等性試験を実施し（LE1101 試験；2.7.1.2.1.1 項）、Novartis FCT 及び HGC 間の相対的バイオアベイラビリティについては、この試験の中間解析では評価せず、後日、2201E1 試験の第 1 回中間解析報告書の補遺（5.3.5.2　2201E1 試験 IA-1 CSR 補遺 1）において評価した。

2.7.1.2.1.3　LE1102 試験：健康被験者に小児用製剤及び対照製剤を単回投与したときの PK 及び生物学的同等性

2.7.1.2.1.3.1　試験デザイン

LE1102 試験は、18 歳～60 歳の健康被験者 18 名を対象として、2 種類の小児用製剤（Leniolisib 10 mg FCT 及び Leniolisib 30 mg FCT）と対照製剤（Leniolisib 70 mg FCT）の生物学的同等性を評価する、単施設、非盲検、無作為化、6 期クロスオーバーデザイン、第 I 相試験であった（5.3.1.2 LE1102 試験 CSR）。

試験では、6 つの投与期の各期の Day 1 に単回投与を行い、各回の投与間には 7 日以上のウォッシュアウト期間を設けた。この試験では、生物学的同等性を評価する 2 種類の試験製剤のほか、さらに 3 種類の試験製剤（Leniolisib 40 mg FCT、Leniolisib 50 mg FCT 及び 30 mg FCG）の検討も行ったが、今回の申請とは関係ないため本申請書類には記載しない。

各被験者に対し、以下の 6 種類の Leniolisib を無作為な順序で単回投与した：

- Leniolisib 70 mg FCT（＝対照製剤）
- 10 mg FCT×3 として Leniolisib 30 mg（＝試験製剤 1）
- Leniolisib 30 mg FCT（＝試験製剤 2）
- Leniolisib 40 mg FCT（＝試験製剤 3）
- Leniolisib 50 mg FCT（＝試験製剤 4）
- 15 mg 分包×2 として Leniolisib 30 mg FCG（＝試験製剤 5）

治験薬は、試験製剤 5（[redacted] が製造）を除き、[redacted] が製造した（Pharming FCT）。

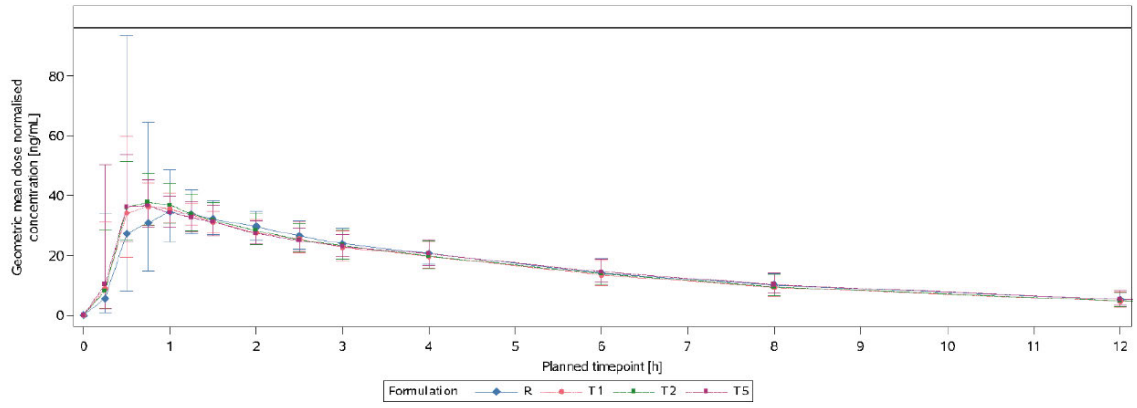
2.7.1.2.1.3.2　　薬物動態試験結果及び結論

試験製剤である 2 種類の Leniolisib 小児用製剤［10 mg FCT（T1）及び 30 mg FCT（T2）］と対照製剤である Leniolisib 70 mg FCT の生物学的同等性が確認された。T1 及び T2 の C_{max} 及び AUC_{0-t} の GMR はいずれも 100%に近く、93.57%～97.07%であった。

小児用の Leniolisib FCT 製剤を単回投与したときの血漿中 Leniolisib 濃度-時間プロファイルの幾何平均値を図 2.7.1-3 に示す。投与量で補正した主な PK パラメータ（C_{max}/D 及び AUC_{0-t}/D）の幾何平均値は、試験製剤と対照製剤で同程度であった（表 2.7.1-12）。

生物学的同等性に関する統計解析で、Leniolisib の曝露量（C_{max} 及び AUC）の GMR（試験製剤／対照製剤）の 90% CI は、いずれも 0.80～1.25 の範囲内であった（表 2.7.1-13）。したがって、小児用製剤（10 mg FCT 及び 30 mg FCT）と 70 mg FCT（対照製剤）は生物学的に同等であると結論した。

図 2.7.1-3　Leniolisib FCT を投与後 12 時間までの投与量で補正した血漿中 Leniolisib 濃度-時間曲線の幾何平均値のオーバーレイプロット



Source: CSR LE 1102 Figure 14.2.10.3
h=hours; FCT=film-coated tablet; LLOQ=lower limit of quantification; R=70 mg leniolisib FCT; T1=30 mg as three 10 mg leniolisib FCT; T2=30 mg leniolisib FCT; T5=30 mg leniolisib film-coated granules.
Note: Whiskers represent the geometric standard deviation, with the upper whisker showing the geometric mean multiplied by the geometric standard deviation, and the lower whisker showing the geometric mean divided by the geometric standard deviation.
LLOQ: 5 ng/mL

表 2.7.1-12 投与量で補正した Leniolisib の主な PK パラメーター（投与別）

Parameter	Statistic	T1 30 mg (3 x 10 mg) FCT N=18	T2 30 mg (1 x 30 mg) FCT N=18	R 70 mg (1 x 70 mg) FCT N=17
C_{max}/D [ng/mL/mg]	n	18	18	17
	GeoMean	42.2	42.0	43.7
	GeoCV [%]	16.4	15.3	18.6
AUC_{0-t}/D [h*ng/mL/mg]	n	18	18	17
	GeoMean	228	230	242
	GeoCV [%]	30.0	27.6	26.6

Source: CSR LE1102 Table 14.2.12
AUC_{0-t}/D=dose-normalized area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; C_{max}/D=dose-normalized maximum observed concentration; FCT=film-coated tablet; GeoCV=geometric coefficient of variation; GeoMean=geometric mean; n=number of observations; N=number of subjects who received treatment formulation; PK=pharmacokinetics; R=70 mg leniolisib FCT; T1=30 mg as three 10 mg leniolisib FCT; T2=30 mg leniolisib FCT.

表 2.7.1-13 試験製剤 T1 及び T2 の投与量で補正した C_{max} 及び AUC_{0-t} の統計学的比較（それぞれ対照製剤と比較）

Comparison	Parameter [Unit]	Ratio (Test/Reference) of geo. LS means [%]	90% CI of Ratio (Test/Reference) [%]
T1 vs. R	C_{max}/D [ng/mL/mg]	96.76	86.06, 108.80
	AUC_{0-t}/D [h*ng/mL/mg]	93.57	85.28, 102.68
T2 vs. R	C_{max}/D [ng/mL/mg]	97.07	87.74, 107.39
	AUC_{0-t}/D [h*ng/mL/mg]	93.87	84.40, 104.40

Source: CSR LE1102 Table 14.2.13
AUC_{0-t}/D=dose-normalized area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; C_{max}/D=dose-normalized maximum observed concentration; FCT=film-coated tablets; geo.=geometric, LS=Least Squares; R=70 mg leniolisib FCT; T1=30 mg as three 10 mg leniolisib FCT; T2=30 mg leniolisib FCT.

2.7.1.2.2 食事の影響に関する試験

2.7.1.2.2.1 2101 試験：健康被験者に単回及び反復投与したときの、PK、PD、食事の影響、用量比例性、マスバランスを評価する試験（C-QT_C 解析を含む）

2.7.1.2.2.1.1 試験デザイン

2101 試験は、健康被験者を対象として、Leniolisib を食後及び空腹時に単回及び反復経口投与したときの Leniolisib の PK を評価し、*ex vivo* 刺激 B 細胞の pAkt に及ぼす Leniolisib の薬力学的作用を検討する、第 I 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回及び反復投与用量漸増試験であった（5.3.5.1 2101 試験 CSR）。この試験は以下の 3 パートで実施した：無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与用量漸増試験（パート 1）、無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー、食事の影響に関する試験（パート 2）及び無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与用量漸増試験（パート 3）。

パート 1 では、Leniolisib 10、20、40、80、110、140、200、300 及び 400 mg の漸増用量又はプ

ラセボの空腹時単回経口投与に被験者を無作為化した。パート 2 では、被験者を投与順に無作為化し、Leniolisib 70 mg（70 mg カプセル×1）を空腹時及び食後に単回経口投与した。パート 3 では、Leniolisib 20、40、70 及び 140 mg の漸増用量又はプラセボの 1 日 2 回空腹時経口投与に被験者を無作為化し、15 日間投与した。パート 1、2 及び 3 では、それぞれ計 64 名、12 名及び 42 名に Leniolisib が投与され、PK データが得られた。パート 1 及び 3 では、それぞれ 44 名及び 26 名がプラセボ群に無作為化された。パート 2 では、投与間に 14 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。

治験薬は [redacted] が製造した。試験のパート 1 及び 3 では、10、70（パート 1、コホート 20 のみ）及び 100 mg カプセルを用いて必要投与量とした。この試験の製剤は、10 及び 100 mg カプセルは Novartis HGC の CSF1 であったが、70 mg カプセルは CSF2 であった。

2.7.1.2.2.1.2 薬物動態試験結果及び結論

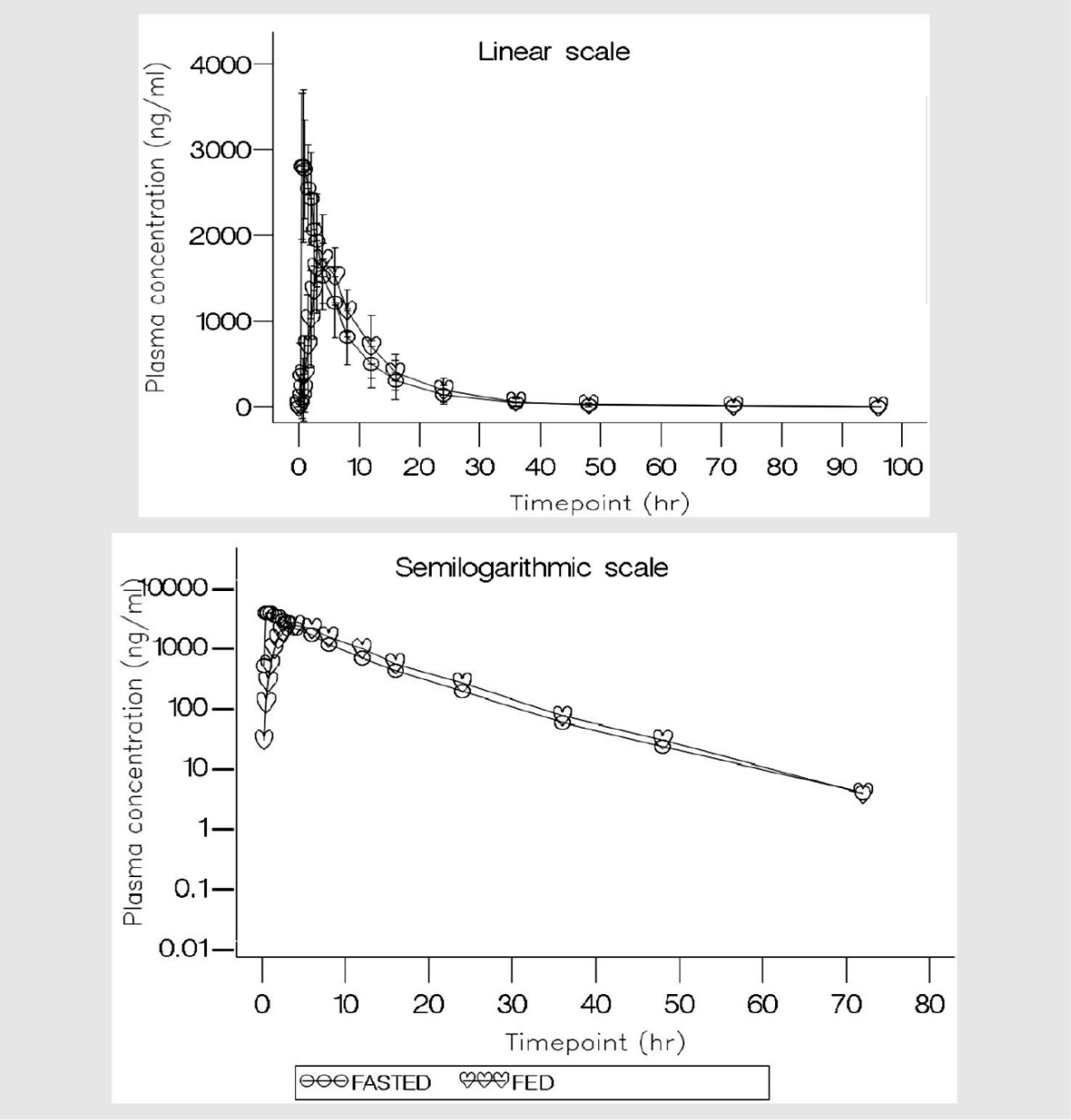
健康被験者に高脂肪食後に投与したとき、食後投与の C_{max} は低下したが $AUC_{0-\infty}$は影響を受けなかった（食後／空腹時 GMR［90% CI］は、それぞれ 0.59［0.53, 0.66］及び 1.00［0.93, 1.07］）であった。Leniolisib の吸収の速度は低下したが、吸収の程度は低下しなかった。

本項には、食事の影響の評価（試験のパート 2）に関する結果のみを示す。この試験における臨床薬理に関するその他の結果については、2.7.2　臨床薬理試験の概要、2.7.2.2.2.1 項を参照のこと。

Leniolisib 70 mg を食後及び空腹時に単回投与したときの血漿中濃度-時間プロファイルの平均値を図 2.7.1-4 に示す。高脂肪食後に投与したとき、T_{max} 中央値は空腹時投与と比較して遅延し（3.51 vs 0.64 時間）、C_{max} の幾何平均値は低下したが（1890 vs 3190 ng/mL）、$AUC_{0-\infty}$、みかけのクリアランス（CL/F）及び消失半減期（$t_{1/2}$）に大きな影響はなかった（表 2.7.1-14）。

高脂肪食後及び空腹時の Leniolisib の曝露量［0 時間から最終測定可能時間までの AUC（AUC_{0-t}）、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}］は、食後／空腹時 GMR の 90% CI は、C_{max} を除く全ての曝露量指標で 0.80～1.25 の範囲内であった（表 2.7.1-15）。C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の食後／空腹時 GMR［90% CI］はそれぞれ 0.59［0.53, 0.66］及び 1.00［0.93, 1.07］で、食後投与で吸収速度は低下するものの、吸収の程度には影響しないことを示しており、CL/F 及び $t_{1/2}$ が食事の有無にかかわらず同程度であったことと一致する。

図 2.7.1-4 Leniolisib 70 mg カプセルを空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中 Leniolisib 濃度-時間プロファイルの平均値（SD）（2101 試験、パート 2）



Source: 5.3.3.1 CSR Study 2101, Figure 14.2-2.1b
SD=standard deviation.

表 2.7.1-14 Leniolisib 70 mg カプセルを空腹時及び食後に単回経口投与したときの Leniolisib の血漿中薬物動態パラメーター（2101 試験、パート 2）

Treatment Group	n	Geometric Mean (Geometric CV%)[a]						
		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)	$t_{1/2}$ (h)	t_{lag} (h)
Fed	12	1890 (21.2)	3.51 [2.50, 6.00]	19200 (33.2)	3.64 (33.2)	35.4 (15.1)	6.75 (32.2)	0.500 [0.00, 1.02]
Fasted	12	3190 (18.0)	0.642 [0.500, 2.02]	19300 (42.0)	3.63 (42.0)	34.6 (27.2)	6.61 (47.4)	0.00 [0.00, 0.250]

Source: 5.3.3.1 CSR Study 2101, Table 14.2-2.1b
AUC=area under the concentration-time curve; $AUC_{0-\infty}$=AUC from time 0 to infinity; CL/F=apparent clearance; C_{max}=maximum concentration; CV=coefficient of variation; n=number with estimable parameter; $t_{1/2}$=elimination half-life associated with the terminal slope; t_{lag}=lag time; T_{max}=time to maximum concentration; V_z/F=apparent volume of distribution.
[a] Median [minimum, maximum] presented for T_{max} and t_{lag}.

表 2.7.1-15 Leniolisib 70 mg カプセルを単回経口投与したときの Leniolisib の血漿中曝露量に及ぼす食事の影響に関する統計学的評価の要約（2101 試験、パート 2）

Parameter	Treatment	n	Geometric LS Mean[a]	Fed/Fasted Comparison[b]	
				Geometric LS Mean Ratio (%)	90% Confidence Interval (%)
AUC_{0-t} (ng*h/mL)	Fed	12	19105.35	99.43	92.40, 107.00
	Fasted	12	19214.41		
$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	Fed	12	19223.28	99.66	92.52, 107.35
	Fasted	12	19288.30		
C_{max} (ng/mL)	Fed	12	1886.32	59.20	52.92, 66.23
	Fasted	12	3186.31		

Source: 5.3.3.1 CSR Study 2101, Table 14.2-4.1
AUC=area under the concentration-time curve; $AUC_{0-\infty}$=AUC from time 0 to infinity; AUC_{0-t}=AUC from time 0 to the last measurable concentration; C_{max}=maximum concentration; LS=least-squares; n=number with estimable parameter.
Note: Results are based on a mixed-effects model with food status, sequence, and period as fixed effects and participant as a random effect.
[a] Exponentiated value of the LS mean based on natural log-transformed data.
[b] Ratios and confidence limits were transformed back to raw units by exponentiating and are expressed as percentage.

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較

2.7.1.3.1　臨床試験用製剤の溶出特性及びバイオアベイラビリティ

Leniolisib は当初、カプセル製剤（Novartis HGC）として臨床開発が開始され、その後、Novartis 社によって錠剤（Novartis FCT）が開発された。臨床試験では Novartis HGC の 2 製剤（CSF1 及び CSF2）が使用された。含量が Leniolisib 70 mg の Novartis HGC 製剤は、いずれも CSF2 であった。Pharming 社による権利取得後、錠剤の製造工程は [redacted] から Pharming 社が市販用製剤の製造を予定する [redacted] 社に移管された（Pharming FCT）。

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（2.7.1.2.2.1 項）、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 ; 2.7.2　臨床薬理試験の概要、2.7.2.2.2.1 項）。

In vitro の溶出プロファイルは、pH 1.2 では剤型、製剤及び製造者にかかわらず極めて速やかな溶出性を示したが（15 分以内の平均溶出率が 85%以上）、pH 4.0 以上では剤型間で差がみられた（2.7.1.1.3.3.1 項）。ただし、*in vitro* で認められた pH 4.0 以上での溶出性の差は、臨床試験において製剤間の *in vivo* での Leniolisib の曝露量の差とはならなかった（2.7.1.2.1 項）。

LE1101 試験において、健康被験者を対象として、Leniolisib 70 mg の Novartis HGC と Pharming FCT の生物学的同等性を評価したところ、両製剤は生物学的に同等であることが示された（2.7.1.2.1.1 項）。Pharming FCT と Novartis HGC の GMR の 90% CI は、Leniolisib の全ての曝露量指標（C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$）で 0.80～1.25 の範囲内に含まれていた。そのため、市販用製剤（Pharming FCT）と主たる臨床試験で使用した製剤（Novartis HGC）間で Leniolisib の曝露量に臨床的に意義のある差はないと考えられる。

In vitro の溶出プロファイルから、検討した全ての pH において、10 mg 及び 30 mg の Pharming FCT は対照製剤である 70 mg の Pharming FCT と同等の溶出挙動を持つことが示された（2.7.1.1.3.3.2 項）。また、LE1102 試験において、試験製剤である 2 種類の Leniolisib 小児用製剤（10 mg FCT 及び 30 mg FCT）と対照製剤の 70 mg FCT の投与量（2.7.1.2.1.3 項）で補正した C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値の比の 90% CI は、標準的な生物学的同等性の範囲内（80%～125%）に含まれており、両製剤の生物学的同等性が確認された。

2.7.1.3.2　薬物動態に及ぼす食事の影響

食事が Leniolisib の PK に及ぼす影響は、健康被験者に Leniolisib 70 mg カプセルを空腹時及び食後に単回経口投与して単回投与時の PK を比較した 2101 試験のパート 2 で評価した（2.7.1.2.2.1 項）。高脂肪食後に投与したとき、Leniolisib の曝露の程度に影響はなかったが、最大曝露量は空腹時投与と比較して 41%低下した。C_{max} の低下、T_{max} の遅延がみられた一方で、$AUC_{0-\infty}$は影響を受けなかったことは、食後投与では空腹時投与と比べて胃排泄が遅延することを反映していると考えられる。

臨床用量（70 mg）を食後投与したときの C_{max}（1890 ng/mL）が B 細胞における pAkt 阻害の EC_{50}（300 ng/mL ; 2.7.2　臨床薬理試験の概要、表 2.7.2-14 参照）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 カプセルは食事の有無にかかわらず服用できる。カプセル製剤と錠剤の生物学的同等性

が確認されていることから（LE1101、2.7.1.2.1.1 項）、市販用製剤（Pharming FCT、Leniolisib 10、30 及び 70 mg 錠）も食事の有無にかかわらず服用することができる。また、LE1102 試験での 2 種類の小児用製剤に関する生物学的同等性の評価から、これらの小児用製剤は食事の有無に関係なく服用することができる。