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

2.7.2 臨床薬理の概要

株式会社オーファンパシフィック

目次

頁
略号一覧表 9
2.7.2.1 背景及び概観 12
2.7.2.1.1 背景 12
2.7.2.1.2 ヒト生体試料を用いた試験の概要 12
2.7.2.1.3 臨床薬理の概要 14
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 23
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 23
2.7.2.2.1.1 血漿タンパク結合及び血球移行性 23
2.7.2.2.1.2 腸吸収の機序及び輸送 23
2.7.2.2.1.3 *In vitro* 肝代謝 23
2.7.2.2.1.4 *In vitro* 阻害/薬物代謝酵素の誘導 24
2.7.2.2.1.5 トランスポーターとの *in vitro* 相互作用 25
2.7.2.2.2 健康被験者を対象とした臨床試験 25
2.7.2.2.2.1 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、探索的マスバランス、代謝物プロファイリング及び濃度-QTc 解析 25
2.7.2.2.2.1.1 試験デザイン 26
2.7.2.2.2.1.2 薬物動態の結果及び結論 26
2.7.2.2.2.1.3 薬力学の結果及び結論 37
2.7.2.2.2.2 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 40
2.7.2.2.2.2.1 試験デザイン 40
2.7.2.2.2.2.2 薬物動態の結果及び結論 41
2.7.2.2.2.3 LE2101 試験：健康男性被験者に単回投与したときの PK 及びマスバランス 41
2.7.2.2.2.3.1 試験デザイン 41
2.7.2.2.2.3.2 薬物動態の結果及び結論 41
2.7.2.2.2.4 2102 試験：健康男性被験者における強力な CYP3A4 及び P-gp 阻害作用を併せ持つ薬剤（イトラコナゾール）並びに強力な P-gp 及び CYP2D6 阻害作用を併せ持つ薬剤（キニジン）との DDI の可能性 42
2.7.2.2.2.4.1 試験デザイン 42
2.7.2.2.2.4.2 薬物動態の結果及び結論 43
2.7.2.2.2.5 2104 試験：健康女性被験者における CYP3A4、UGT1A1 及び SULT1E1 基質である経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）との DDI の可能性 44
2.7.2.2.2.5.1 試験デザイン 44
2.7.2.2.2.5.2 薬物動態の結果及び結論 45
2.7.2.2.2.6 LE5101 試験：健康被験者を対象にカフェイン、ミダゾラム、ロスバスタチン、フロセミド、及びメトホルミンの薬物動態（PK）に対する Leniolisib 反復経口投与の影響を評価する非盲検、カクテル薬物間相互作用（DDI）試験 46

2.7.2.2.2.6.1 試験デザイン 46
2.7.2.2.2.6.2 薬物動態の結果及び結論 47
2.7.2.2.2.7 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 47
2.7.2.2.2.7.1 試験デザイン 47
2.7.2.2.2.7.2 薬物動態の結果及び結論 48
2.7.2.2.3 シェーグレン症候群患者を対象とした臨床試験 49
2.7.2.2.3.1 2203 試験：シェーグレン症候群患者に単回及び反復投与したときの PK 及び PD 49
2.7.2.2.3.1.1 試験デザイン 49
2.7.2.2.3.1.2 薬物動態の結果及び結論 49
2.7.2.2.3.1.3 薬力学の結果及び結論 50
2.7.2.2.4 APDS 患者を対象とした臨床試験 51
2.7.2.2.4.1 2201 試験：APDS 患者に単回及び反復投与したときの PK、PD 及び用量比例性 51
2.7.2.2.4.1.1 試験デザイン 51
2.7.2.2.4.1.2 薬物動態の結果及び結論 52
2.7.2.2.4.1.3 薬力学の結果及び結論 58
2.7.2.2.4.2 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 及び相対バイオアベイラビリティ 65
2.7.2.2.4.2.1 試験デザイン 65
2.7.2.2.4.2.2 薬物動態の結果及び結論 66
2.7.2.2.4.3 LE3301 試験：小児 APDS 患者に反復投与したときの PK 69
2.7.2.2.4.3.1 試験デザイン 69
2.7.2.2.4.3.2 薬物動態の結果及び結論 69
2.7.2.2.4.4 LE4301 試験：日本人 APDS 患者に反復投与したときの PK 71
2.7.2.2.4.4.1 試験デザイン 71
2.7.2.2.4.4.2 薬物動態の結果及び結論 71
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較 73
2.7.2.3.1 薬物動態 73
2.7.2.3.1.1 ヒトでの ADME プロファイル 73
2.7.2.3.1.1.1 吸収 73
2.7.2.3.1.1.2 分布 73
2.7.2.3.1.1.3 代謝 73
2.7.2.3.1.1.4 排泄 74
2.7.2.3.1.2 単回及び反復投与薬物動態 75
2.7.2.3.1.3 用量比例性 75
2.7.2.3.2 母集団薬物動態解析 76
2.7.2.3.3 生理学的薬物速度論解析 77
2.7.2.3.4 薬物動態に対する内因性要因の影響 79
2.7.2.3.4.1 体重 79

2.7.2.3.4.2 性別 80
2.7.2.3.4.3 人種 80
2.7.2.3.4.4 肝機能及び腎機能障害 80
2.7.2.3.4.5 遺伝子診断 81
2.7.2.3.5 薬物動態に対する外因性要因の影響 81
2.7.2.3.5.1 食事の影響 81
2.7.2.3.5.2 製剤 81
2.7.2.3.5.3 被相互作用薬としての薬物間相互作用 82
2.7.2.3.5.4 相互作用薬としての薬物間相互作用 83
2.7.2.3.6 薬力学及び曝露-反応解析 84
2.7.2.3.6.1 pAkt 陽性 B 細胞の阻害 84
2.7.2.3.6.2 リンパ球増殖及び免疫表現型正常化に対する作用 84
2.7.2.3.6.3 濃度-QTcF 関係 85
2.7.2.3.7 用量設定の根拠及び用量調節 87
2.7.2.4 特別な試験 89
2.7.2.5 付録 90

表一覧

表 2.7.2-1 ヒト生体試料を用いた試験の一覧 13
表 2.7.2-2 臨床薬理プログラムにおける臨床試験の概要 19
表 2.7.2-3 健康被験者に Leniolisib を用量漸増単回投与したときの Leniolisib の血漿中薬物動態パラメーターの要約（2101 試験、パート I） 31
表 2.7.2-4 健康被験者に Leniolisib を用量漸増 1 日 2 回投与したときの Leniolisib の血漿中薬物動態パラメーターの要約（2101 試験、パート III） 32
表 2.7.2-5 健康被験者における Leniolisib の血漿中曝露量の用量比例性に関する統計学的評価の要約（2101 試験、パート I 及びパート III） 33
表 2.7.2-6 健康被験者に Leniolisib を用量漸増単回投与したときの用量で補正した Leniolisib の血漿中曝露量の要約（2101 試験、パート I） 34
表 2.7.2-7 健康男性被験者に ^{14}C-Leniolisib 70 mg を単回投与したときの血漿中 Leniolisib 及び総 ^{14}C-放射能の薬物動態パラメーターの要約（LE2101 試験） 42
表 2.7.2-8 健康男性被験者における Leniolisib の血漿中曝露量に対するイトラコナゾール及びキニジン併用投与の影響に関する統計学的評価の要約（2102 試験） 44
表 2.7.2-9 健康女性被験者におけるエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの血漿中曝露量に対する Leniolisib 併用投与の影響に関する統計学的評価の要約（2104 試験） 46
表 2.7.2-10 被験製剤 T1 及び T2 の用量で補正した C_{max} 及び AUC_{0-t} の各対照製剤に対する統計学的比較 48
表 2.7.2-11 原発性シェーグレン症候群患者に Leniolisib 70 mg カプセルを初回投与したときの Leniolisib の血漿中薬物動態パラメーターの要約（2203 試験） 49
表 2.7.2-12 APDS 患者に Leniolisib カプセルを逐次用量漸増投与したときの血漿中 Leniolisib 薬物動態パラメーターの要約（2201 試験、パート I） 53
表 2.7.2-13 APDS 患者において 1-コンパートメントモデルを用いて推定した Leniolisib の薬物動態パラメーターの要約統計量（2201 試験、パート I） 53
表 2.7.2-14 APDS 患者に Leniolisib 70 mg カプセルを初回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-年齢群による層別（2201 試験、パート II） 58
表 2.7.2-15 APDS 患者における血漿中 Leniolisib 濃度と B 細胞中の pAkt 阻害率の関係の E_{max} モデル（2201 試験、パート I） 62
表 2.7.2-16 APDS 患者における Leniolisib 用量と B 細胞中の時間平均 pAkt 阻害率の関係の E_{max} モデル（2201 試験、パート I） 64
表 2.7.2-17 Leniolisib 70 mg をフィルムコーティング錠又はハードゼラチンカプセルとして BID 投与後の Leniolisib の PK パラメーター 67
表 2.7.2-18 APDS 患者に Leniolisib 70 mg を 1 日 2 回投与したときの Leniolisib の曝露量に対する PPI 併用の影響に関する統計学的評価の要約-製剤による層別化（2201E1 試験） 69
表 2.7.2-19 モデルから予測した値を用いた定常状態のノンコンパートメント解析 – LE3301 試験 70
表 2.7.2-20 LE4301 試験の用法用量 71
表 2.7.2-21 Leniolisib の体重に基づく投与に関する PK パラメーターの要約（PK 解析対象

集団）（LE4301 試験） 72
表 2.7.2-22 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）の存在下及び非存在下での PBPK モデルにより予測した Leniolisib の PK パラメーター 78
表 2.7.2-23 PBPK モデルにより予測した定常状態での Leniolisib がミダゾラム（CYP3A4 基質）の曝露量に及ぼす影響 79
表 2.7.2-24 45 kg 未満の被験者に対するシミュレーションに基づく用法用量 80
表 2.7.2-25 Leniolisib の曝露量に対する併用薬の影響 83
表 2.7.2-26 推奨される体重に基づく用法用量 87

図一覧

図 2.7.2-1 健康被験者に Leniolisib を用量漸増単回投与したときの Leniolisib の平均（SD）血漿中濃度-時間プロファイル（2101 試験、パート I）.....28
図 2.7.2-2 健康被験者に Leniolisib を用量漸増 1 日 2 回投与したときの Day 15 の Leniolisib の平均（SD）血漿中濃度-時間プロファイル（2101 試験、パート III）.....29
図 2.7.2-3 健康被験者に Leniolisib を用量漸増 1 日 2 回投与したときの Leniolisib の平均（SD）トラフ血漿中濃度-時間プロファイル（2101 試験、パート III）.....30
図 2.7.2-4 健康被験者に 400 mg を単回投与したときの薬物関連物質の尿及び糞中平均累積回収率の経時的推移（2101 試験）.....35
図 2.7.2-5 ヒトでの Leniolisib の推定代謝経路.....36
図 2.7.2-6 健康被験者に Leniolisib を単回投与したときの *ex vivo* 刺激 B 細胞中の平均(SD) pAkt 阻害率の経時的推移（2101 試験、パート I）.....37
図 2.7.2-7 健康被験者に Leniolisib を 1 日 2 回投与したときの *ex vivo* 刺激 B 細胞中の平均（SD）pAkt 阻害率の経時的推移（2101 試験、パート III）.....38
図 2.7.2-8 健康被験者における pAkt 陽性 *ex vivo* 刺激 B 細胞の割合と血漿中 Leniolisib 濃度の散布図（2101 試験、パート I 及び III）.....39
図 2.7.2-9 健康被験者における QTcF のベースラインからの変化と血漿中 Leniolisib 濃度の散布図（2101 試験、パート I 及び III）.....40
図 2.7.2-10 健康男性被験者に ^{14}C-Leniolisib 70 mg を単回投与したときの尿及び糞中の平均累積 ^{14}C-放射能の経時的推移（LE2101 試験）.....42
図 2.7.2-11 原発性シェーグレン症候群患者に Leniolisib 70 mg を初回投与したときの Leniolisib の平均（SD）血漿中濃度-時間プロファイル（2203 試験）.....50
図 2.7.2-12 原発性シェーグレン症候群患者に Leniolisib 70 mg を 1 日 2 回投与したときの Leniolisib の平均（SD）血漿中トラフ濃度-時間プロファイル（2203 試験）.....50
図 2.7.2-13 原発性シェーグレン症候群患者における *ex vivo* 刺激 B 細胞中の平均（SE）pAkt 阻害率の経時的推移（2203 試験）.....51
図 2.7.2-14 APDS 患者に Leniolisib カプセルを逐次用量漸増投与したときの Leniolisib の平均（SD）血漿中濃度-時間プロファイル（2201 試験、パート I）.....54
図 2.7.2-15 APDS 患者に Leniolisib カプセルを逐次用量漸増投与したときの Leniolisib の平均（SD）血漿中トラフ濃度-時間プロファイル（2201 試験、パート I）.....55
図 2.7.2-16 APDS 患者に Leniolisib 70 mg カプセルを 1 日 2 回投与したときの Day 1 の Leniolisib の平均（SD）血漿中濃度-時間プロファイル-年齢による層別（2201 試験、パート II）.....56
図 2.7.2-17 APDS 患者に Leniolisib 70 mg カプセルを 1 日 2 回投与したときの Day 1 の Leniolisib の平均（SD）血漿中濃度-時間プロファイル-遺伝子診断による層別（2201 試験、パート II）.....57
図 2.7.2-18 APDS 患者に Leniolisib 70 mg カプセルを 1 日 2 回投与したときの Leniolisib の平均（SD）血漿中トラフ濃度推移（2201 試験、パート II）.....58
図 2.7.2-19 APDS 患者における pAkt 陽性 B 細胞の割合のベースラインからの平均（SE）変化率の推移（2201 試験、パート I）.....60
図 2.7.2-20 APDS 患者における B 細胞中の pAkt 阻害率と血漿中 Leniolisib 濃度の散布図

（2201 試験、パート I） 61
図 2.7.2-21 APDS 患者における B 細胞中の時間平均 pAkt 阻害率と Leniolisib 用量の散布図（2201 試験、パート I） 63
図 2.7.2-22 APDS 患者における Day 85 の標的病変の log10 変換 SPD のベースラインからの変化と Day 1 の血漿中 Leniolisib の AUC_{last} の散布図（2201 試験、パート II） 65
図 2.7.2-23 APDS 患者における Day 85 のナイーブ B 細胞の割合のベースラインからの変化と Day 1 の血漿中 Leniolisib の AUC_{last} の散布図（2201 試験、パート II） 65
図 2.7.2-24 Leniolisib 70 mg をフィルムコーティング錠又はハードゼラチンカプセルとして BID 投与後の Leniolisib の平均（SD）血漿中濃度-時間プロファイル 67
図 2.7.2-25 APDS 患者に Leniolisib 70 mg を 1 日 2 回投与したときの Leniolisib の平均(SD) 血漿中濃度-時間プロファイル-製剤及び PPI 併用による層別化（2201E1 試験） 68
図 2.7.2-26 ヒトでの Leniolisib の消失経路 75
図 2.7.2-27 共変量効果のフォレストプロット 79
図 2.7.2-28 Leniolisib 70 mg 又はプラセボを 1 日 2 回、14 日間投与したときの母集団 PK/PD モデルにより予測した QTcF の経時的推移（2101 試験） 86

付録一覧

付録 1 ヒト生体試料を用いた Leniolisib の *in vitro* 試験 91
付録 2 ノンコンパートメント解析による Leniolisib の血漿中薬物動態パラメーターの要約 96
付録 3 Leniolisib の臨床薬物間相互作用試験における被相互作用薬基質の血漿中薬物動態パラメーターの要約 103
付録 4 血漿中 Leniolisib の母集団薬物動態モデルのパラメーター推定値 106
付録 5 曝露量-QTc 及び popPK モデルの予測値により補正した visual predictive check 107
付録 6 Leniolisib の生理学的薬物速度論モデルの検証 108
付録 7 ΔQTCF 及び ΔΔQTCF と血漿中 Leniolisib 濃度のモデルによる予測値及び観察値 111

略号一覧表

略語	定義	
%pAkt	% phosphorylated Akt	リン酸化 Akt 率
^{19}F-NMR	19-fluorine nuclear magnetic resonance	19-フッ素核磁気共鳴画像法
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
AhR	aryl hydrocarbon receptor	アリール炭化水素受容体
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
ANC	absolute neutrophil count	好中球絶対数
APDS	activated PI3Kδ syndrome	活性化 PI3Kδ 症候群
AUC	area under the concentration-time curve	濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{0-12}	area under the concentration-time curve from time 0 to 12 hours	投与 0 時点から 12 時間までの濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{0-24}	area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours	投与 0 時点から 24 時間までの濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	area under the concentration-time curve from time 0 to infinity	投与 0 時点から無限大までの濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$/用量	dose-normalized area under the concentration-time curve from time 0 to infinity	用量で補正した投与 0 時点から無限大までの濃度 - 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 0 時点から最終測定可能濃度までの濃度 - 時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BCS	Biopharmaceutics Classification System	Biopharmaceutics Classification System
BID	twice daily	1 日 2 回
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸排出ポンプ
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
CL/F	apparent clearance	みかけのクリアランス
CL_{int}	intrinsic clearance	固有クリアランス
CL_R	renal clearance	腎クリアランス
CL_{ss}/F	steady-state apparent clearance	定常状態でのみかけのクリアランス
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
$C_{max,inlet,u}$	estimated unbound C_{max} of an inhibitor at liver inlet	阻害剤の肝臓入り口の非結合型推定最高濃度
$C_{max,ss,u}$	unbound C_{max} at highest recommended dose at steady state	最大推奨用量投与時の定常状態での非結合型の最高濃度
$C_{max,ss}$	steady-state maximum concentration	定常状態での最高濃度
C_{max}/用量	dose-normalized maximum concentration	用量で補正した最高濃度
C_{trough}	trough concentration	トラフ濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物間相互作用
EC_{50}	concentration resulting in 50% of maximal effect	最大効果の 50%を生じる濃度
EC_{70}	concentration resulting in 70% of maximal effect	最大効果の 70%を生じる濃度
EC_{90}	concentration resulting in 90% of maximal effect	最大効果の 90%を生じる濃度
ED_{50}	dose producing average concentration resulting in 50% of maximal effect	最大効果の 50%を生じる平均濃度を示す用量

略語	定義	
ED_{70}	dose producing average concentration resulting in 70% of maximal effect	最大効果の 70%を生じる平均濃度を示す用量
ED_{90}	dose producing average concentration resulting in 90% of maximal effect	最大効果の 90%を生じる平均濃度を示す用量
E_{max}	maximal effect	最大効果
FMO	flavin-containing monooxygenase	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
GMR	geometric mean ratio	幾何平均比
H2RA	histamine-2 receptor antagonist	ヒスタミン 2 受容体拮抗薬
IC_{50}	concentration producing 50% inhibition	50%阻害を生じる濃度
$IC_{50,u}$	concentration producing 50% inhibition corrected by unbound fraction	非結合型分率で補正した 50%阻害を生じる濃度
$I_{max,ss,u}$	unbound steady-state maximum concentration	非結合画分の定常状態での最大濃度
IA	interim analysis	中間解析
KA	first order absorption	一次吸収
K_{deg}	apparent first-order degradation rate constant	みかけの一次分解速度定数
K_i	inhibition constant	阻害定数
K_I	inhibition constant (time-dependent inhibition)	阻害定数（時間依存的阻害）
$K_{i,u}$	inhibition constant corrected by unbound fraction	非結合型分率で補正した阻害定数
$K_{I,u}$	inhibition constant (time-dependent inhibition) corrected by unbound fraction	非結合型分率で補正した阻害定数（時間依存的阻害）
K_{inact}	maximal rate of enzyme inactivation	最大酵素不活化速度定数
$K_{m,app}$	apparent Michaelis-Menten constant	みかけのミカエリス - メンテン定数
K_{obs}	apparent first-order inactivation rate constant	みかけの一次不活化速度定数
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
MATE	multidrug and toxin extrusion protein	多剤毒素排出タンパク質
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
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
pAkt	phosphorylated Akt	リン酸化 Akt
PBPK	physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
pcVPC	prediction-corrected visual predictive check	予測値により補正した visual predictive check
PD	pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
Pharming FCT	[redacted]-manufactured leniolisib film-coated tablet	[redacted]製の Leniolisib フィルムコーティング錠
PI3K	phosphoinositide 3-kinase	ホスホイノシチド 3-キナーゼ
PI3Kδ	phosphoinositide 3-kinase δ	ホスホイノシチド 3-キナーゼ δ
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
PPI	proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害剤
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PopPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PXR	pregnane X-receptor	プレグナン X 受容体

略語	定義	
Q	intercompartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
Q/F	apparent intercompartmental clearance	みかけのコンパートメント間クリアランス
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected with Fridericia's formula	Fridericia 式で補正した QT 間隔
R_{acc}	accumulation ratio	蓄積比
SPD	sum of product of diameters	二方向積和
SULT	sulfotransferase	硫酸転移酵素
$t_{1/2}$	elimination half-life associated with the terminal slope	終末相の傾きに関連する消失半減期
$t_{1/2,acc}$	effective half-life based on accumulation	蓄積に基づく有効半減期
T_{max}	time to maximum concentration	最高濃度到達時間
TVCL	typical value of clearance	クリアランスの典型的な値
TVV	typical value of volume of distribution	分布容積の典型的な値
UGT	UDP-glucuronosyltransferase	UDP グルクロン酸転移酵素
V2	central volume of distribution	中央コンパートメントにおける分布容積
V3	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントにおける分布容積
V2/F	apparent central volume of distribution	中央コンパートメントにおけるみかけの分布容積
V_{max}	maximum reaction velocity	最大反応速度
V3/F	apparent peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントにおけるみかけの分布容積
V_z/F	apparent volume of distribution	みかけの分布容積

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 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。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 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 の薬物動態（PK）及び薬力学（PD）の特性評価に用いたヒト生体試料試験及び臨床試験（2.7.2.2 項）
- 試験間での PK 及び PD 結果の比較及び解析（2.7.2.2.4.3 項）
- Leniolisib の母集団 PK（popPK）解析（Leniolisib の PK に対する内因性及び外因性要因の影響の評価を含む）（2.7.2.3.2 項）
- Leniolisib との薬物間相互作用（DDI）の影響の可能性についての生理学的薬物速度論（PBPK）解析（2.7.2.3.3 項）
- PK に対する内因性及び外因性要因の影響（臨床 DDI 試験の結果を含む）（2.7.2.3.4 項及び 2.7.2.3.5 項）
- Leniolisib と B 細胞中のリン酸化 Akt（pAkt）阻害率の関係についての PK/PD 解析（2.7.2.3.6 項）
- 用量調節に関する推奨（2.7.2.3.7 項）

2.7.2.1.2 ヒト生体試料を用いた試験の概要

Leniolisib の血漿タンパク結合、細胞透過性、代謝及び DDI の可能性を評価するためのヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の表形式の一覧を表 2.7.2-1 に示す。これらの試験の簡潔な要約を

2.7.2.2.1 項、表形式の要約を付録 1 に示す。

表 2.7.2-1 ヒト生体試料を用いた試験の一覧

Study Report	Primary Objectives
DMPK R1100674	To assess the *in vitro* blood distribution (time, temperature, and concentration dependency) and the plasma protein binding (concentration dependency) of ^{14}C-leniolisib for mouse, rat, dog, cynomolgus monkey, and human
DMPK R1400727	To assess the predictive permeability and the potential effect of efflux transporters on the transcellular permeability of leniolisib across the intestinal barrier
DMPK R1100157	*In vitro* assessment of the mechanisms and, potentially, the kinetics of leniolisib uptake into the intestinal barrier
DMPK R1100672	To compare the hepatic metabolism of leniolisib in animal and human species based on biotransformation rates and pathways using hepatocytes
DMPK R1200021	To investigate the human enzymes involved in the oxidative metabolism of leniolisib in human liver microsomes
DMPK R1100733	To investigate the formation of covalent drug-protein adducts upon metabolic activation of leniolisib in human microsomes as well as human hepatocytes
DMPK R1100170-01	To determine the potential of leniolisib to function as an *in vitro* inhibitor of cytochrome P450 enzymes
DMPK R1600753	To investigate the inhibitory effect of leniolisib on UGT- and SULT-mediated metabolism of the potential comedication ethinylestradiol
DMPK R1300388	To evaluate the potential of leniolisib to induce cytochrome P450 enzymes (activities and mRNA) in primary human hepatocytes *in vitro*
DMPK R1100169	Assessment of PXR and AhR transcriptional activation of the CYP3A4 and CYP1A2 promoter, respectively, by leniolisib
DMPK R1100725	To determine the potential of leniolisib to function as *in vitro* substrate of human ABC transporter-mediated efflux via the P-glycoprotein (P-gp, MDR1, and ABCB1) and the breast cancer resistant protein (BCRP, MXR, and ABCG2), respectively
DMPK R1300432	*In vitro* assessment of the hepatobiliary disposition mechanisms of leniolisib in sandwich-cultured human hepatocytes
DMPK R1400728	To determine the basolateral efflux of leniolisib *in vitro* in sandwich-cultured human hepatocytes, in the absence and presence of efflux transporter inhibitors
DMPK R1100156	*In vitro* determination of the mechanism of leniolisib uptake into human hepatocytes
DMPK R1100153	To determine the potential of leniolisib to inhibit human SLC transporter-mediated uptake via the human OATP family
DMPK R1100155	To determine the potential of leniolisib to inhibit human SLC transporter-mediated uptake via OCT1 and OCT2
DMPK R1100154-01	To determine the potential of leniolisib to inhibit human SLC transporter-mediated uptake via OAT1 and OAT3
DMPK R1400476	To determine the potential of leniolisib to inhibit human SLC transporter-mediated uptake via the human MATE
DMPK R1100152	To determine the potential of leniolisib to inhibit human ABC transporter-mediated efflux via the breast cancer resistant protein (MXR, BCRP, and ABCG2) and via the human P-glycoprotein (MDR1, P-gp, and ABCB1)
DMPK R1400475	To determine the potential of leniolisib to inhibit human ABC transporter-mediated efflux via human BSEP

ABC=ATP-binding cassette; AhR=aryl hydrocarbon receptor; BSEP=bile salt export pump; MATE=multidrug and toxin extrusion proteins; OAT=organic anion transporter; OATP=organic anion transporting polypeptide; OCT=organic cation transporter; PXR=pregnane X-receptor; SLC=solute carrier; SULT=sulfotransferase; UGT=UDP-glucuronosyltransferase.

2.7.2.1.3 臨床薬理の概要

Leniolisib の臨床薬理プログラムには 13 臨床試験[CCDZ173X2101 試験、CCDZ173X2102 試験、CCDZ173X2104 試験、CCDZ173X2203 試験、CCDZ173X2201 試験、CCDZ173X2201E1 試験、LE1101 試験、LE2101 試験、LE5101 試験、LE1102 試験、LE3301 試験、LE3302 試験、及び LE4301 試験（以後、それぞれ 2101 試験、2102 試験、2104 試験、2203 試験、2201 試験、2201E1 試験、LE1101 試験、LE2101 試験、LE5101 試験、LE1102 試験、LE3301 試験、LE3302 試験、及び LE4301 試験と呼ぶ)］が含まれる。このプログラムの臨床試験のうち、7 試験（LE1101 試験、LE2101 試験、2101 試験、2102 試験、2104 試験、5101 試験、及び LE1102 試験）が健康被験者、1 試験（2203 試験）がシェーグレン症候群患者、並びに 5 試験（2201 試験、2201E1 試験、LE3301 試験、LE3302 試験、及び LE4301 試験）が APDS 患者を対象に実施された。

第 I 相臨床試験では、健康被験者における単回及び反復投与後の血漿及び尿中 Leniolisib の PK データが得られた。これには吸収、分布、代謝、排泄（ADME）及びマスバランスを評価する試験が含まれた。DDI の可能性は、シトクロム P450（CYP）3A4/CYP2D6/P-糖タンパク質（P-gp）阻害剤（イトラコナゾール及びキニジン)、CYP3A/UDP グルクロン酸転移酵素（UGT）1A1/硫酸転移酵素（SULT）1E1 の基質である経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル)、並びに DDI を引き起こす物質（相互作用薬）としての Leniolisib と CYP1A2（カフェイン)、CYP3A4（ミダゾラム)、BCRP/OATP1B1/1B3（ロスバスタチン)、OAT1/OAT3（フロセミド）及び MATE/OCT1/OCT2（メトホルミン）の基質との間で評価した。

さらに、日本人健康被験者コホートでは、PK に対する人種の影響を評価した。第 II 及び III 相臨床試験では、シェーグレン症候群患者及び APDS 患者における血漿中 Leniolisib の単回及び反復投与後の PK データ、並びに pAkt 陽性 B 細胞の割合についての PD データが得られた。Akt は活性化 PI3Kδ の直接的な下流標的である。4～11 歳の小児 APDS 患者及び日本人 APDS 患者の PK 及び PD データが、それぞれ LE3301 試験及び LE4301 試験で得られた。1～6 歳の小児患者のデータは LE3302 試験から得られる予定である（試験は現在組入れ中のため、本文書には含まれていない)。

Leniolisib の臨床薬理を裏付けるために、モデリング及びシミュレーションのアプローチを用いた。2101 試験の健康被験者データを用いて、血漿中 Leniolisib の popPK モデルを確立し、それを用いて、曝露量で補正した QT 間隔（QTc）解析のための個々の被験者の PK パラメーターの post hoc 推定値を算出した（5.3.3.5 曝露量 - QTc 解析報告書)。その後、QTc のベースラインからの変化（ΔQTc）及びプラセボで補正した ΔQTc のモデリングによる QTc 延長の再解析も実施した（5.3.3.5 Leniolisib-PMx001)。さらに、2201 試験の APDS 患者の PK データを 1-コンパートメントモデルに当てはめ、PK パラメーターの推定値を用いて、B 細胞中の pAkt 阻害の PK/PD 解析を実施した（5.3.5.1 2201 試験のパート I の CSR、9.5.5.2 項及び 9.7.5.2 項)。Leniolisib との DDI の可能性の評価のために、2101 試験及び 2102 試験のデータを用いた PBPK 解析も実施した（5.3.3.5 DMPK R1600092 及び DMPK R1500108)。6 つの臨床試験［2101 試験（パート I 及びパート II)、2201 試験（パート I 及びパート II)、2201E1 試験、LE 1101 試験、LE3301 試験、並びに LE4301 試験］から得たデータの popPK 解析を実施して、Leniolisib の PK に対する内因性共変量効果を評価し、臨床推奨用量を裏付けるためのシミュレーションを実施した。

Leniolisib の臨床薬理プログラムに含まれる臨床試験の簡潔な記述を表 2.7.2-2 に示す。臨床薬理プログラムの重要な所見を以下に要約する。

重要な所見：

吸収、分布、代謝及び排泄

- 健康被験者に Leniolisib を空腹時経口投与したときの吸収は速やかであり、10～400 mg を単回投与したときの最高濃度到達時間（T_{max}）の中央値は投与後 1.00～2.00 時間であった。20～140 mg を 1 日 2 回投与したときの T_{max} の中央値は投与後 0.750～1.00 時間であった（2101 試験；2.7.2.2.2.1 項）。
- 健康被験者に Leniolisib カプセル 10～400 mg を投与したときの Leniolisib は線形の PK を示した。10～400 mg を単回投与及び 20～140 mg を 1 日 2 回投与したときの Leniolisib の血漿中曝露量［濃度 - 時間曲線下面積（AUC）及び最高濃度（C_{max}）］は用量比例的に増加した（2101 試験のパート I 及び III；表 2.7.2-5）。
- 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た（平均血液/血漿比 0.643；2.7.2.2.1 項）。健康被験者では、Leniolisib のみかけの分布容積（V_z/F）の幾何平均は 32.3～54.3 L であった（2.7.2.3.1.1.2 項）。最新の popPK 解析では、中央及び末梢コンパートメントにおけるみかけの分布容積（V2/F 及び V3/F）の推定値はそれぞれ 25.0 及び 3.71 L であった（2.7.2.3.2 項）。
- 健康被験者における Leniolisib の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/h、定常状態では 3.20～3.69 L/h であった（2.7.2.3.1.2 項）。最新の popPK 解析での CL/F は 3.83 L/h と推定された（2.7.2.3.2 項）。
- *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 代謝はみられなかった（2.7.2.2.1.3 項）。*In vivo* では、19-フッ素核磁気共鳴画像法（^{19}F-NMR）分析で見出された主な代謝的消失経路は M6 及び M7 へのヒドロキシル化であり、それよりも少ない程度で M1 への O-脱メチル化であった（2.7.2.3.1.1.3 項）。
- ^{19}F-NMR 分析では、健康被験者に Leniolisib を単回経口投与したときの血漿中の主な成分は Leniolisib 未変化体であった［投与 0 時点から 24 時間までの AUC（AUC_{0-24}）の 93.0%～96.6%；2101 試験；2.7.2.2.2.1 項］。
- ^{14}C-Leniolisib を単回経口投与したときの血漿中総 ^{14}C-放射能の大部分（約 70%）が Leniolisib 未変化体と関連していた。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、排泄経路は主に糞中排泄であった（LE2101 試験；2.7.2.2.2.3 項）。
- 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が認められなかった（2.7.2.3.1.1.3 項）。本申請書類中で述べる Leniolisib は全て、別段の記載がない限り、*(S)*-エナンチオマーを指す。

薬物動態に対する内因性要因

- Leniolisib 70 mg を 1 日 2 回投与された APDS 患者における Leniolisib の PK は、遺伝子診断（APDS1 vs APDS2；2.7.2.3.4.5 項）間で類似していた。
- 最新の popPK モデルで、経口投与したときの Leniolisib の PK は、吸収ラグタイム、一次吸収、及び一次消失を伴う 2-コンパートメントモデルにより、適切に記述された。以下の共変量関係が認められた。
    - 体重は Leniolisib の動態で重要な役割を果たした。全てのクリアランス（0.750）及び分布容積（1.00）パラメーターに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（民族性）は、Leniolisib の CL/F が 40.6%上昇し、AUC_{ss} は 29%低下すると推定され、90% CI の上限は 0.83 で臨床限界内であった。C_{max} の点推定値及び 90% CI は臨床限界内であった。
- データベース内の日本人の例数は 9 例とわずかであり、推定の解釈には注意を要する。

- シミュレーションにより求めた 70 mg BID 用量での曝露量は、体重 45 kg 未満の小児での定常状態の全身曝露量が体重 45 kg 以上の青年に比較して高く、用量調節の必要性を示唆した。

<u>薬物動態に対する外因性要因</u>

- 高脂肪食後投与により Leniolisib の吸収速度は低下したが、吸収の程度への影響はみられなかった。しかし、治療用量での食後の C_{max}（1890 ng/mL）は B 細胞中での pAkt 阻害の最大効果（E_{max}）の 50%を生じる濃度（EC_{50}；300 ng/mL）を大きく上回ったことから、食事の影響はわずかであると予想され、Leniolisib は食事摂取の有無に関わらず服用することができる（2.7.2.3.5.1 項）。
- *In vitro* において、CYP3A4 は Leniolisib の肝代謝に関与する主要酵素であり（95.4%；2.7.2.2.1.3 項）、Leniolisib は 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（2.7.2.2.1.5 項）。臨床 DDI 試験では、*in vivo* の Leniolisib の曝露量はイトラコナゾール（強力な CYP3A4 及び P-gp 阻害剤）との併用投与により約 2 倍に増加したが、キニジン（強力な CYP2D6 及び P-gp 阻害剤）との併用投与では変化はみられなかった（2102 試験；2.7.2.2.2.4 項）。したがって、Leniolisib は CYP3A4 の基質であるが、CYP2D6 又は P-gp の基質ではない。
- PBPK モデルに基づくシミュレーションでは、中程度の CYP3A4 阻害剤との併用投与により Leniolisib の投与 0 時点から 12 時間までの AUC（AUC_{0-12}）は 60%増加し、強力又は中程度の CYP3A4 誘導剤との併用投与により Leniolisib の AUC_{0-12} はそれぞれ約 80%及び 60%減少すると予測された（2.7.2.3.3 項）。
- *In vitro* において、Leniolisib は CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、UGT1A1、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3、有機カチオントランスポーター（OCT）1、OCT2、OAT1、OAT3、多剤毒素排出タンパク質（MATE）1、MATE2K、BCRP 及び胆汁酸排出ポンプ（BSEP）を阻害し、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4 を誘導する可能性が示された。非結合型 Leniolisib の定常状態での C_{max}（$I_{max,ss,u}$）の予測値、50%阻害を生じる濃度（$IC_{50,u}$）及び阻害定数（$K_{i,u}$）の観察値、並びに ICH M12 に従って算出した $C_{max,u}/K_{i,u}$、$(K_{obs}+K_{deg})/K_{deg}$、$C_{max,inlet,u}/IC_{50,u}$、及び $C_{max,u}/IC_{50,u}$ 値に基づくと、Leniolisib の治療用量（70 mg 1 日 2 回投与）で、BCRP、CYP1A2、UGT1A1、OATP1B1、OATPB3、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（2.7.2.2.1 項）。
- PBPK モデルに基づくシミュレーションでは、ミダゾラム（典型的な CYP3A4 基質）の曝露量は定常状態の Leniolisib との併用投与により減少すると予測された。シミュレーションで求めたミダゾラム曝露量の 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（2.7.2.3.3 項）。しかし、*in vivo* 臨床 DDI 試験である LE5101 試験において、Leniolisib 投与のミダゾラムに対する影響はごくわずかであった。観察されたミダゾ

ラム曝露量（$AUC_{0-\infty}$）は 1.1 倍に増加し、その程度はわずかであったため、Leniolisib は CYP3A4 の誘導剤ではないと結論付けられた。

- 臨床 DDI 試験である LE5101 試験で、Leniolisib なし、又は Leniolisib 70 mg BID の 15 日間投与後にカフェイン（CYP1A2 の基質）を投与したところ、カフェインの $AUC_{0-\infty}$は 1.2 倍に増加した。これは臨床的に意味のある増加ではなかったため、Leniolisib は CYP1A2 の誘導剤又は阻害剤ではないと結論付けられた。ロスバスタチン（BCRP/OATP1B1/1B3 の基質）では、Leniolisib により曝露量は 2 倍に増加した。フロセミド（OAT1/OAT3 の基質）では、Leniolisib により曝露量は 1.4 倍に増加した。メトホルミン（MATE/OCT1/OCT2 の基質）では、Leniolisib により曝露量は 1.1 倍に増加した。
- Leniolisib と CYP3A4、UGT1A1 及び SULT1E1 基質である経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）の臨床 DDI 試験において、Leniolisib との併用投与により、エチニルエストラジオールの曝露量は約 30%増加したが、レボノルゲストレルの曝露量に変化はみられなかった。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（2104 試験；2.7.2.2.2.5 項）。

<u>薬力学及び曝露 - 反応解析</u>

- Leniolisib 10～400 mg を投与された健康被験者（2101 試験のパート I 及び III；図 2.7.2-8）並びに Leniolisib 10～70 mg を投与された APDS 患者（2201 試験のパート I；図 2.7.2-19）における PI3Kδ 経路（pAkt 陽性 B 細胞により評価）は用量及び濃度依存的に抑制された。
- 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おおむね 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、30 及び 70 mg の用量レベルでは、阻害はより持続的であった（2201 試験のパート I；図 2.7.2-19）。
- E_{max} 濃度 - 反応モデルに基づき、APDS 患者に 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、EC_{50} 値は 300 ng/mL であった（2201 試験のパート I；表 2.7.2-15）。用量 - 反応モデルからは、E_{max} の 50%（ED_{50}）、70%（ED_{70}）及び 90%（ED_{90}）を生じる平均濃度を示す用量はそれぞれ 10、24 及び 94 mg と推定された（表 2.7.2-16）。
- APDS 患者に Leniolisib 70 mg を 1 日 2 回投与したところ、Day 1 の Leniolisib 曝露量（AUC_{0-t} 及び C_{trough}）が大きくなるにつれ、投与 Day 85 の標的病変の二方向積和（SPD）の log10 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（2201 試験のパート II；図 2.7.2-22、図 2.7.2-23）。
- 健康被験者では、血漿中 Leniolisib 濃度の増加に伴い、Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTcF）が短縮する傾向がわずかに認められ（2101 試験；図 2.7.2-9）、QTcF は 10～400 mg の用量で臨床的に注目すべき最小閾値（450 ms）には達しなかった。
- Leniolisib 曝露量と QTcF 及び ΔQTc の PK/PD 解析の結果、薬物効果は負の傾きが推定され、投与に関連した QTc 延長はないことが示された（2.7.2.3.6.3 項）。2101 試験の濃度範囲全体で、モデルにより予測したプラセボ補正 ΔQTc の 90%信頼区間（CI）の上限は全て 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。

用量の設定根拠及び用量調節

- Leniolisib 70 mg 1 日 2 回投与で観察されたリンパ球増殖減少、免疫表現型正常化、及び臨床転帰に基づき、体重 45 kg 以上の青年及び成人の APDS 患者の治療には、この用量レベル（70 mg 1 日 2 回投与）が推奨される（2.7.3 臨床的有効性の概要、2.7.3.4 項）。この用量レジメンでの *ex vivo* 刺激 B 細胞中の時間平均 pAkt 阻害率は 78%と予想される（2.7.2.3.6.1 項）。
- シミュレーションを用いて、被験者の仮想集団における 70 mg BID での曝露量を比較した。45 kg 未満の小児被験者での Leniolisib 曝露量のシミュレーションの結果、成人に比較して全身曝露量及び最大曝露量が高かったことから、減量の必要性が確認された。PopPK モデルに基づくシミュレーション（表 2.7.2-24）を指針とした申請投与法は、概して LE3301 試験で選択した投与レジメンに合致する。
- Leniolisib は広範な肝代謝を受けることから、中等度～重度の肝機能障害患者での Leniolisib の使用は推奨されない（2.7.2.3.4.4 項）。現在、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者での Leniolisib の薬物動態を評価する臨床試験が進行中である。
- 強力な CYP3A4 阻害剤との併用投与により、Leniolisib 曝露量は 2 倍に増加することが示された（2.7.2.2.4 項）。したがって、強力な CYP3A4 阻害剤との併用は避けること。
- 中程度及び強力な CYP3A4 誘導剤と併用すると、Leniolisib の曝露量がそれぞれ約 60%及び 80%減少することが示された（2.7.2.2.4 項）。したがって、中程度又は強力な CYP3A4 誘導剤との併用は避けること。
- Leniolisib と併用投与したときに、ロスバスタチンの全身曝露量が 2 倍に増加したことから、Leniolisib との併用投与により BCRP、OATP1B1/B3 基質（例：スタチン系薬剤）の曝露量が増加する可能性がある。Leniolisib と BCRP、OATP1B1、又は OATP1B3 基質である薬剤との併用は避けること（2.7.2.3.5.4 項）。
- Leniolisib は pH 依存的な溶解度を示すが、プロトンポンプ阻害剤（PPI）を併用投与された APDS 患者における血漿中 Leniolisib 濃度 - 時間プロファイルは、PPI を併用投与されなかった患者とほぼ同程度であった（2201E1 試験 ; 2.7.2.2.4.2 項）。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（H2RA）と併用投与することができる（2.7.2.3.5.4 項）。

表 2.7.2-2 臨床薬理プログラムにおける臨床試験の概要

Study Number; Summary; Phase	Key Clinical Pharmacology Objectives	Study Design (Number of Participants[a])	Treatments[b]
Studies in Healthy Participants			
CCDZ173X2101 (CSR Study 2101); Section 2.7.2.2.2.1; 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 Explore the PK/PD relationship of different single and multiple oral doses of leniolisib Explorative ADME and metabolite profiling and identification (using ^{19}F-NMR)	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 leniolisib 70 mg (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.
LE1101 (CSR Study LE1101); Section 2.7.2.2.2.2; 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) formulations
LE2101 (CSR Study LE2101); Section 2.7.2.2.2.3; Phase 1	Determine total recovery and relative excretion of radioactivity in urine and feces after a single dose of 70 mg ^{14}C-leniolisib, containing 40 µCi of ^{14}C-radioactivity Determine plasma PK parameters of total ^{14}C-radioactivity and of leniolisib	Single-center, open-label, ADME study in healthy male participants (N=6)	Single oral dose of 70 mg ^{14}C-leniolisib (40 µCi) as oral solution in the fasted state
CCDZ173X2102 (CSR Study 2102);	Evaluate effect of itraconazole, a strong dual CYP3A/P-gp inhibitor, on single-dose PK of oral leniolisib Evaluate effect of quinidine, a strong P-gp inhibitor, on	Single-center, open-label, single-sequence, 3-period crossover DDI study in healthy male participants (N=20)	Single oral dose of leniolisib 10 mg (1 × 10 mg capsule) on Day 1 of Period 1, on Day 5 of Period 2 (approximately 3 h after the itraconazole dose), and on Day 1 of Period 3 (approximately 1 h after the initial quinidine dose);

Study Number; Summary; Phase	Key Clinical Pharmacology Objectives	Study Design (Number of Participants[a])	Treatments[b]
Section 2.7.2.2.2.4; Phase 1	single-dose PK of oral leniolisib		Single oral dose of itraconazole 200 mg (2 × 100 mg capsule) on Days 1 through 9 of Period 2; Two oral doses of quinidine 300 mg (1 × 300 mg tablet) 4 h apart on Day 1 of Period 3 All morning doses were administered after an overnight fast, a standard light breakfast, and another fasting period. Leniolisib was administered at least 3.5 h after the start of the breakfast.
CCDZ173X 2104 (CSR Study 2104); Section 2.7.2.2.2.5; Phase 1	Assess effect of multiple oral doses of leniolisib on the PK of a single dose of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and levonorgestrel in healthy female participants Evaluate PK of oral leniolisib	Single-center, open-label, fixed-sequence, 2-period DDI study in healthy female participants (N=30)	Single dose of oral contraceptive tablet containing 30 µg ethinylestradiol and 150 µg levonorgestrel on Day 1 of Period 1 and on Day 15 of Period 2 (coadministered with leniolisib dose); Oral leniolisib 70 mg (1 × 70 mg capsule) BID on Days 1 through 17 of Period 2 All morning doses were administered after an overnight fast. Evening doses of leniolisib were given at least 1 h after dinner was consumed.
LE 5101 (CSR Study 5101); Section 2.7.2.2.2.6; Phase 1	Assess potential DDI between leniolisib (as precipitant) and a CYP1A2 substrate (caffeine), CYP3A4 substrate (midazolam), BCRP/OATP1B1/1B3 substrate (rosuvastatin), OAT1/OAT3 substrate (furosemide) and MATE/OCT1/OCT2 substrate (metformin). Assess steady-state PK of leniolisib	Open-label DDI PK study with a fixed-sequence crossover design in healthy participants (N=20)	Leniolisib: 70 mg BID on 15 days Rosuvastatin: 5 mg SD on day -4 and 9 Metformin: 500 mg SD on day -6 and 7 Furosemide: 5 mg (0.5 mL) SD on day -6 and 7 Caffeine: 100 mg SD on day -2 and 15 Midazolam: 2 mg SD on day -2 and 15 All substrates were given orally.

Study Number; Summary; Phase	Key Clinical Pharmacology Objectives	Study Design (Number of Participants[a])	Treatments[b]
LE1102 (CSR Study LE1102); Section 2.7.2.2.2.7; 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, six-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)[f] 50 mg leniolisib FCT (T4)[f] 30 mg leniolisib as film-coated granules as two 15 mg sachets (T5)[f]
Studies in Patients with Sjögren's Syndrome			
CCDZ173X 2203 (CSR Study 2203); Section 2.7.2.2.3.1; Phase 2	Explore relationship between leniolisib PK, clinical efficacy outcomes, PD markers, and potential protein soluble serum and salivary biomarkers Assess PK of leniolisib in patients with primary Sjögren's syndrome	Multicenter, multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-design study in patients with primary Sjögren's syndrome (N=20)	Oral placebo or leniolisib 70 mg (1 × 70 mg capsule) BID for 12 weeks Morning doses on Days 1, 8, 15, 29, 57, and 85 were given following an overnight fast; all other doses were given irrespective of food.
Studies in Patients with APDS			
CCDZ173X 2201 (CSR Study 2201 Part 1 and CSR Study 2201 Part 2); Section 2.7.2.2.4.1; Phase 2/3	Assess dose-PD and PK/PD relationship of leniolisib in patients with APDS for dose selection in Part 2 Assess PK of leniolisib in patients with APDS	Part 1: Multicenter, multinational, open-label, nonrandomized, dose-finding study in patients with APDS (N=6) Part 2: Multicenter, multinational, participant-, investigator-, and sponsor-blinded, randomized, placebo-controlled, fixed-dose study in patients with APDS (N=19)	Part 1: Oral leniolisib BID at sequentially increasing dose levels every 4 weeks from 10 mg (1 × 10 mg capsule), to 30 mg (3 × 10 mg capsule), to 70 mg (1 × 70 mg capsule). Evening doses of 10 and 30 mg on Days 28 and 56, respectively, were not taken to allow for pAkt washout Part 2: Oral placebo or leniolisib 70 mg (1 × 70 mg capsule) BID for 12 weeks

Study Number; Summary; Phase	Key Clinical Pharmacology Objectives	Study Design (Number of Participants[a])	Treatments[b]
CCDZ173X 2201E1[c] (Interim Analysis-2 [IA-2] CSR Study 2201E1); Section 2.7.2.2.4.2; Phase 2/3	Characterize PK of leniolisib in patients with APDS Evaluate PK and relative bioavailability of (Novartis) leniolisib film-coated tablets compared to (Novartis) leniolisib hard gelatin capsules[d]	Multicenter, multinational, open-label, nonrandomized, active-treatment extension study in patients with APDS (N=37)	Oral leniolisib 70 mg BID initially as Novartis capsule (1 × 70 mg capsule) then as Novartis tablet (1 × 70 mg tablet) formulation[e] through the end of treatment period, up to a maximum of 6 years Treatment was given in fasted state or 0.5 h after a light breakfast for morning doses when serial PK sampling was performed and irrespective of food for all other doses.
LE3301 (CSR Study LE3301 Part 1); Section 2.7.2.2.4.3; Phase 3	To assess the plasma PK of leniolisib in pediatric subjects (aged 4 to 11 years) with APDS	Open-label, single arm study in pediatric patients (aged 4 to 11 years) with APDS (N=21)	Part 1: Oral leniolisib 20, 30, 40, or 50 mg BID based on bodyweight at baseline for 12 weeks Part 2 (ongoing): Oral leniolisib 20, 30, 40, 50, or 70 mg BID for 1 year. Doses are adjusted based on body weight at each scheduled study visit, up to a maximum daily dose of 70 mg BID.
LE4301 (CSR Study LE4301 Part 1); Section 2.7.2.2.4.4; Phase 3	To assess the PK of leniolisib in the Japanese population	Open-label, non-randomized study in Japanese patients with APDS (N=3)	Part 1: Oral leniolisib 40, 50, or 70 mg BID based on bodyweight at baseline for 12 weeks Part 2 (ongoing): Oral leniolisib 40, 50, or 70 mg BID for minimum of 1 year. Doses are adjusted based on body weight at each scheduled study visit, up to a maximum daily dose of 70 mg BID.

ADME=absorption, distribution, metabolism, excretion; APDS=activated PI3Kδ syndrome; BCS=Biopharmaceutics Classification System; BID=twice daily; CSF1=clinical service form 1; CSF2=clinical service form 2; CYP3A=cytochrome p450 3A; DDI=drug-drug interaction; ^{19}F-NMR=19-fluorine nuclear magnetic resonance; pAkt=phosphorylated Akt; PD=pharmacodynamic(s); P-gp=P-glycoprotein; PK=pharmacokinetic(s).

[a] Number of participants who received leniolisib and contributed PK data.

[b] Treatment was given without regard to food unless otherwise stated.

[c] Study CCDZ173X2201E1 is an ongoing study (ongoing is defined as until final CSR approval).

[d] Statistical analysis for relative bioavailability assessment was performed as part of a CSR addendum (2201E1 IA1 CSR Addendum 1) following reclassification of leniolisib as a BCS class 2 (low solubility, high permeability) compound. See Section 2.7.2.2.4.2 for further details.

[e] Patients from Russia were allowed to remain on capsule formulation and thus excluded from PK assessment.

[f] 40 mg FCT, 50 mg FCT, and 30 mg film-coated granule formulations were also evaluated in the study, however their results are not discussed in this document as they are not relevant to this submission.

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

2.7.2.2.1.1 血漿タンパク結合及び血球移行性

ヒト血液及び血漿を Leniolisib とインキュベーションし、*in vitro* での血漿タンパク結合及び血球移行性を評価した（5.3.2.1 DMPK R[redacted]）。Leniolisib 10、100、1000 及び 10,000 ng/mL での平均血液/血漿比は 0.643、血漿タンパク結合率は 94.5%であった。濃度依存性は認められなかった。

2.7.2.2.1.2 腸吸収の機序及び輸送

Caco-2 細胞単層を用いて、6～600 µM の濃度での Leniolisib の *in vitro* 透過性を評価した（5.3.2.3 DMPK R[redacted]）。消化管管腔側から血液側への透過性の濃度依存的な増加及び血液側から管腔側への透過性の減少が認められたことから、管腔側の排出トランスポーター過程の飽和が示唆され、みかけのミカエリス - メンテン定数（$K_{m,app}$）は 65.3 µM であった。排出トランスポーター活性の存在下であっても、Leniolisib は 40 µM 以上の濃度で高い透過性を示した。100 µM 以上の濃度での Leniolisib の受動透過性に基づき、ヒト腸吸収率は 90%超と予想される。

0.5～300 µM での腸吸収の機序の評価では、腸での Leniolisib の管腔膜への取込みは、1 つ又は複数の排出ポンプ（おそらく P-gp）により調節される受動的透過過程により生じることが示された（5.3.2.2 DMPK R[redacted]）。

2.7.2.2.1.3 *In vitro* 肝代謝

動物（マウス、ラット、イヌ、サル）及びヒト肝細胞を用いた *in vitro* 肝代謝の比較により、動物種間で類似の代謝経路が特定された（5.3.2.2 DMPK R[redacted]）。観察された代謝物は Phase 1 代謝からのもので、Phase 2 代謝は認められなかった。代謝物の一つである M18（ピロリジン上の水和を伴う O-脱メチル化による）はヒト肝細胞でのみ認められた。M18 は *in vivo* ではラットの排泄物中でも認められ（2.6.4 PK 試験の概要文、2.6.4.5.2.1 項）、ヒト血漿中の薬物関連物質の 2%未満を占めた（5.3.3.1 DMPK R1300550 及び DMPK R1500299）。

プールしたヒト肝ミクロソーム、遺伝子組換え CYP 及びフラビン含有モノオキシゲナーゼ（FMO）酵素を用いて、*in vitro* でのヒト代謝を評価した（5.3.2.2 DMPK R[redacted]）。ヒト肝ミクロソーム中での Leniolisib の生体内変換の特徴として、$K_{m,app}$ は 20.3 µM、最大反応速度（V_{max}）は 1000 pmol/min/mg、肝固有クリアランス（CL_{int}）は 49.3 µL/min/mg であった。Leniolisib は主に M6 及び M7 に代謝（ヒドロキシル化による）され、Leniolisib 10 µM の濃度での *in vitro* 代謝はケトコナゾール及びアザムリン（CYP3A4/5 阻害剤）により完全に阻害された。

遺伝子組換えヒト CYP（CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2J2、CYP3A4、CYP3A5、CYP4A11、CYP4F2、CYP4F3B、CYP4F12）及び FMO（FMO1、FMO3、FMO5）アイソエンザイムを Leniolisib（10 及び 50 µM）とインキュベーションしたところ、CYP1A1 及び CYP3A4 の代謝回転が最も高く、CYP3A5 及び CYP2D6 では低い代謝活性が認められ、他の CYP 及び FMO アイソエンザイムでは代謝はほとんど又は全く検出されなかった。これらの結果から、Leniolisib の肝代謝は CYP3A4（95.4%）によるものであり、他の酵素の寄与はわずかであり（CYP3A5、CYP1A2 及び CYP2D6 の寄与はそれぞれ 3.5%、0.7%及び 0.4%）、CYP1A1 はおそらく消化管や肺などの肝臓外での生体内変換に関与していることが示唆される[Klomp et al., 2020]。

イトラコナゾール（強力な CYP3A4 及び P-gp 阻害剤）並びにキニジン（強力な CYP2D6 及び P-gp 阻害剤）を用いた臨床 DDI 試験において、Leniolisib 曝露量はイトラコナゾールとの併用投与により 2 倍に増加したが、キニジンとの併用投与では変化はみられなかった（2102 試験；2.7.2.2.2.4 項）。したがって、Leniolisib は CYP3A4 の基質であるが、CYP2D6 又は P-gp の基質ではない。

PBPK モデルに基づくシミュレーションでは、エリスロマイシン（中程度の CYP3A4 阻害剤）との併用投与により Leniolisib の AUC_{0-12} は 60%増加し、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 AUC_{0-12} はそれぞれ約 80%及び 60%減少すると予測された（5.3.3.5 DMPK R1600092）。

ヒト肝ミクロソーム、遺伝子組換え代謝酵素及びヒト肝細胞を用いて、反応性中間体の生成を評価した（5.3.2.2 DMPK R[redacted]）。*In vitro* では、Leniolisib の代謝により、反応性中間体の生成による薬物 - タンパク質の共有結合付加体が生じた。Leniolisib の代謝的活性化は主に CYP1A1 及び CYP3A4 で認められ、それよりも少ない程度で CYP1A2、CYP2A6、CYP4A11、CYP2B6、CYP2D6、CYP4F2 及び CYP4F3A でも認められた。肝細胞中のオフターゲットタンパク質の分析では、代謝的活性化の結果として、いくつかの主要タンパク質のみが標識される可能性が示された。

2.7.2.2.1.4 *In vitro* 阻害/薬物代謝酵素の誘導

プールしたヒト肝ミクロソームを用いて、Leniolisib が CYP 酵素を阻害する可能性を評価した（5.3.2.2 DMPK R[redacted]-01）。最大 100 µM までの濃度の Leniolisib とともに、CYP 選択的なプローブ基質をインキュベーションした。*In vitro* において、Leniolisib は CYP2C8［非結合型分率で補正した K_i（$K_{i,u}$）=41.5 µM］、CYP2C9（$K_{i,u}$=29 µM）、CYP2C19（$K_{i,u}$=29 µM）及び CYP2D6（$K_{i,u}$=36 µM）に対する阻害能を示した。CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2E1 及び CYP3A4/5 の可逆的阻害はほとんど又は全く認められなかった。CYP1A2［$K_{I,u}$=303 µM、最大酵素不活化速度定数（k_{inact}）=0.017 min^{-1}］に対する時間依存的（不可逆的）な阻害が認められたが、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対する阻害は認められなかった。治療用量（70 mg 1 日 2 回投与）での $I_{max,ss,u}$（0.449 µM；表 2.7.2-4）は $K_{i,u}$ 値の 1/50 以下であり、$C_{max,u}/K_{i,u}$ 値は 0.02 未満であったことから（ICH M12）、Leniolisib による CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 の臨床的に意味のある阻害が生じる可能性は低い。ただし、臨床的に意味のある CYP1A2 阻害の可能性は否定できず、算出した$(K_{obs} + K_{deg})/K_{deg}$ 値は 1.25 以上であった。

プールしたヒト肝ミクロソーム及び肝サイトゾルを用いて、UGT 及び SULT を介したエチニルエストラジオール代謝に対する Leniolisib の影響を *in vitro* で調べた（5.3.2.2 DMPK R[redacted]）。Leniolisib は UGT1A1 を介したグルクロン酸抱合を濃度依存的に阻害（$K_{i,u}$=7.24 µM）したが、最大 200 µM の Leniolisib 濃度で、SULT1E1 を介した硫酸化に対する阻害作用は認められなかった。エチニルエストラジオール並びにレボノルゲストレル（CYP3A4、UGT1A1 及び SULT1E1 基質）を用いた臨床 DDI 試験において、Leniolisib との併用投与により、エチニルエストラジオールの曝露量は約 30%増加したが、レボノルゲストレルの曝露量に変化はみられなかった（2104 試験；2.7.2.2.2.5 項）。

ヒト肝細胞を用いて、Leniolisib が CYP 酵素（活性及び mRNA）を誘導する可能性を評価した（5.3.2.2 DMPK R[redacted]）。最大 75 µM の濃度の Leniolisib を初代培養ヒト肝細胞とともにインキュベーションし、mRNA の誘導を溶媒及び陽性対照と比較した。酵素活性は CYP 選択的なプローブ基質の代謝から評価した。CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4 mRNA 及び活性の濃度依存

的な誘導が認められたが、CYP1A2 mRNA 又は活性の顕著な誘導は認められなかった（陽性対照での最大誘導の 20%未満）。ICH M12 に基づいて算出した R 値（R<0.8）から、*in vitro* 試験結果に基づくと、治療用量において Leniolisib が CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4 の誘導薬である可能性を完全には否定できない。PBPK モデルに基づくシミュレーションでは、モデルにより予測したミダゾラム（典型的な CYP3A4 基質）曝露量の Leniolisib 併用あり/なしでの比の 5 パーセンタイルは 0.32～0.77 であり、Leniolisib は CYP3A4 の弱い～中程度の誘導剤であることが示された（5.3.3.5 DMPK R1500108）。一方、臨床薬物相互作用試験（5.3.3.4-3 LE5101 試験の CSR）において、Leniolisib は CYP3A4 誘導作用を示さないことが確認されている。

ヒト肝細胞癌細胞株 DPX-2 及び CYP1A2-DRE をそれぞれ用いて、Leniolisib によるプレグナン X 受容体（PXR）及びアリール炭化水素受容体（AhR）の *in vitro* 活性化を評価した（5.3.2.3 DMPK R[redacted]）。Leniolisib 濃度 25 µM 以上で PXR の顕著な活性化が認められ、*in vivo* では十分高濃度で PXR を介した CYP3A4 の誘導が生じる可能性が示された。Leniolisib 濃度 100 µM 未満で AhR の顕著な活性化は認められなかった。したがって、AhR を介した CYP1A2 の誘導が生じることは予想されない。

2.7.2.2.1.5 トランスポーターとの *in vitro* 相互作用

In vitro では、Leniolisib は OATP、OCT 又は MRP2 の基質ではなかったが、P-gp、BCRP 及び OAT の基質であった（5.3.2.2 DMPK R[redacted] 及び DMPK R[redacted]）。Leniolisib の総クリアランスには BCRP 又は P-gp を介した能動的な胆汁排泄が寄与していた（5.3.2.2 DMPK R[redacted] 及び DMPK R[redacted]）。キニジン（強力な CYP2D6 及び P-gp 阻害剤）を用いた臨床 DDI 試験では、キニジンとの併用投与による Leniolisib 曝露量の変化はみられなかった（2102 試験；2.7.2.2.2.4 項）。したがって、Leniolisib は *in vivo* では P-gp の基質ではなかった。

In vitro では、BCRP（IC_{50}=18.9 µM）、OATP1B1（IC_{50}=3.0 µM）、OATP1B3（IC_{50}=13.4 µM）、OCT1（IC_{50}=39.9 µM；K_i=39.8 µM）、OCT2（IC_{50}=3.4 µM；K_i=3.4 µM）、OAT1（IC_{50}=73.8 µM；K_i=69 µM）、OAT3（IC_{50}=15.2 µM；K_i=10 µM）、MATE1（IC_{50}=6.70 µM；K_i=6.70 µM）及び MATE2K（IC_{50}=0.85 µM；K_i=0.85 µM）に対して、Leniolisib を介した阻害が認められた（5.3.2.2 DMPK R[redacted]、DMPK R[redacted]、DMPK R[redacted]、DMPK R[redacted]-01 及び DMPK R[redacted]）。治療用量（70 mg BID）で予想される $I_{max,ss,u}$ に基づくと、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1、及び MATE2K に対する臨床的に意味のある相互作用（$I_{max,u}/IC_{50,u}$ <0.1）が生じる可能性があり、$I_{max,u}/IC_{50,u}$、又は $C_{max,inlet,u}/IC_{50,u}$ の算出値は ICH M12 のカットオフ値を上回った。

腎トランスポーターである MATE2K について算出した $I_{max,u}/IC_{50,u}$ は 0.1 を上回り、*in vivo* 阻害の可能性が示されたが、Leniolisib の約 6%のみが腎排泄されることから、Leniolisib とこのトランスポーター基質間で臨床的に意味のある相互作用が生じる可能性は低い（図 2.7.2-26）。

Leniolisib は *in vitro* では BSEP を阻害した（IC_{50}=38.03 µM、K_i=35.92 µM；5.3.2.3 DMPK R[redacted]）。しかし、K_i 値が Leniolisib の治療用量での $I_{max,ss,u}$ の 80 倍以上であることから、臨床的に意味のある阻害が生じる可能性は低い。

2.7.2.2.2 健康被験者を対象とした臨床試験

2.7.2.2.2.1 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、探索的マスバランス、代謝物プロファイリ

ング及び濃度 - QTc 解析

2.7.2.2.2.1.1 試験デザイン

2101 試験は、健康被験者を対象に 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 細胞中の pAkt に対する Leniolisib の PD 作用を検討した第 I 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回及び反復漸増投与試験であった（5.3.3.1 2101 試験の CSR）。この試験は以下の 3 パートで実施された：無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回漸増投与試験（パート I）、無作為化、非盲検、2 方向クロスオーバー、食事の影響試験（パート II）及び無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復漸増投与試験（パート III）。

パート I では、被験者を Leniolisib の漸増用量レベル（10、20、40、80、110、140、200、300 及び 400 mg）又はプラセボに無作為化し、空腹時単回経口投与を行った。パート II では、被験者を投与順序に無作為化し、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 III では、被験者を Leniolisib の漸増用量レベル（20、40、70 及び 140 mg）又はプラセボに無作為化し、1 日 2 回、15 日間空腹時経口投与を行った。パート I、II 及び III ではそれぞれ合計 64、12 及び 42 例が Leniolisib を投与され、PK データが得られた。パート I 及び III ではそれぞれ 44 例及び 26 例がプラセボ群に無作為化された。パート II 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。この試験のパート I 及び III では 10、70（パート I、コホート 20 のみ）及び 100 mg カプセルを用いて、必要用量を投与した。この試験で用いた 10 及び 100 mg カプセルは CSF1 製剤であり、70 mg カプセルは Novartis 製ハードゼラチンカプセル（Novartis HGC）の CSF2 製剤であった。

2.7.2.2.2.1.2 薬物動態の結果及び結論

- 経口投与したときの Leniolisib の吸収は速やか（T_{max} 中央値：投与後約 1 時間）であり、2 相性の薬物動態を示した。用量全体で終末相消失 $t_{1/2}$ は変動が大きく（幾何平均 5.32～10.9 時間）、蓄積に基づく $t_{1/2}$（$t_{1/2,acc}$；幾何平均 5.56～8.08 時間）と類似していた。
- 血漿中 Leniolisib の定常状態でのみかけのクリアランス（CL_{ss}/F）は小さく（幾何平均 3.33～3.69 L/h）、ヒト肝血流の 30%未満であった。腎排泄はマイナーな排泄経路（経口投与の最大約 5%）であり、定常状態での腎クリアランス（CL_R）の幾何平均は 0.0861～0.251 L/h であった。
- 検討した用量範囲（10～400 mg）全体で、単回及び反復投与（1 日 2 回）時の C_{max} 及び AUC について用量比例性からの意味のある逸脱は認められなかった。
- 血漿中 C_{trough} は 1 日 2 回投与レジメンの Day 2 までに安定し、定常状態に到達したことが示された。定常状態での Leniolisib の全身曝露量（AUC、C_{max}）の顕著な蓄積は認められなかった［蓄積比（R_{acc}）の幾何平均 1.32～1.57］。
- 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。
- 糞便検体採取時間の長さが不十分であったため、^{19}F-NMR 分析におけるマスバランスは不完全であった。Leniolisib は広範に代謝され、総回収率の 65.5%のうち、投与量の 56%が代謝物として排泄物中に回収され、Leniolisib 未変化体は 10%未満のみであった。
- Leniolisib を経口単回投与したときの血漿中の主な成分は Leniolisib 未変化体であった

（$AUC_{0\text{-}24}$ の 93.0%～96.6%）。

食事の影響評価（この試験のパート II）及び CSF1 製剤と CSF2 製剤間での用量で補正した Leniolisib 曝露量の比較に関する結果の要約については、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 項及び 2.7.1.3.1 項を参照のこと。

単回及び反復投与薬物動態

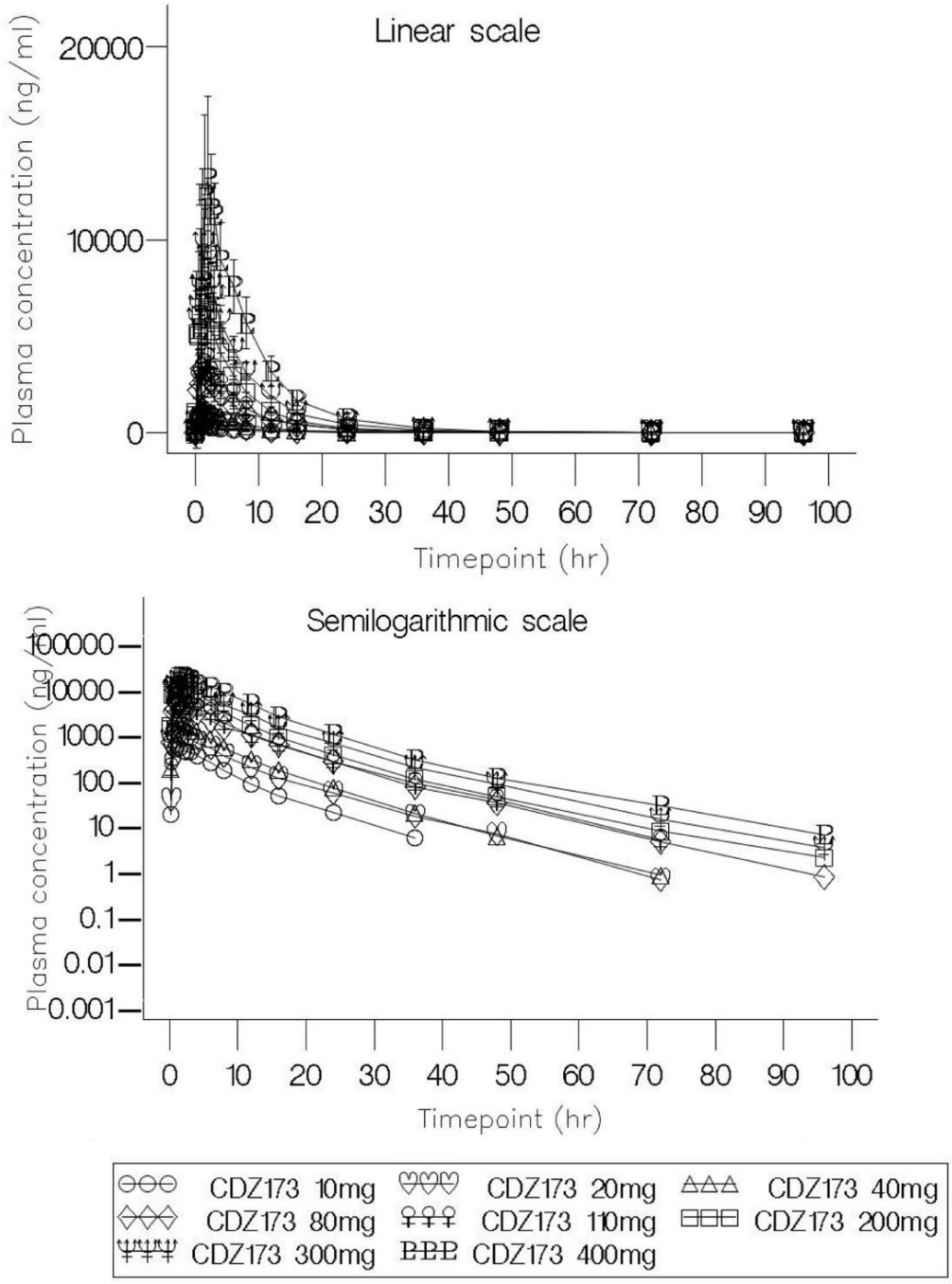
Leniolisib を空腹時単回経口投与したときの吸収は速やかであり、投与後約 1 時間で最高血漿中濃度に到達し、2 相性の薬物動態を示し、ほとんどの薬物が分布相で消失した（図 2.7.2-1、表 2.7.2-3）。1 日 2 回投与では中程度の薬物蓄積が認められ、有効半減期約 7 時間と一致した（図 2.7.2-2、表 2.7.2-4）。安定した C_{trough} 値（図 2.7.2-3）から明らかなように、ほとんどの被験者で投与後 2～3 日以内に血漿中 Leniolisib 濃度の定常状態に到達した。CL_{ss}/F 及び C_{max}（$C_{max,ss}$）の個人間変動（幾何 CV）は小さく、それぞれ 47.5%以下及び 29.7%以下であった（表 2.7.2-4）。

単回及び反復投与（1 日 2 回）ともに、検討した用量範囲全体で、Leniolisib 曝露量についての意味のある時間依存性、又は用量比例性からの逸脱は認められなかった。この試験のパート I（10～400 mg 単回投与）及びパート III（20～140 mg 1 日 2 回投与）ともに、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 0.8～1.25 の範囲に含まれ、用量比例性が裏付けられた（表 2.7.2-5）。

経口投与時の血漿中 CL_{ss}/F は小さく、幾何平均は 3.33～3.69 L/h であった。*In vitro* でのヒト血液/血漿比 0.643（5.3.2.1 DMPK R[redacted]）に基づくと、全身肝血液クリアランスの母集団での中央値は約 6 L/h と算出され、ヒト肝血流（約 90 L/h）の 30%を大きく下回り、Leniolisib は低クリアランス薬であることが示された。したがって、初回通過時の代謝抽出が Leniolisib の絶対経口バイオアベイラビリティを意味のある程度（経口投与時の 10%未満）まで低下させることは予想されない。

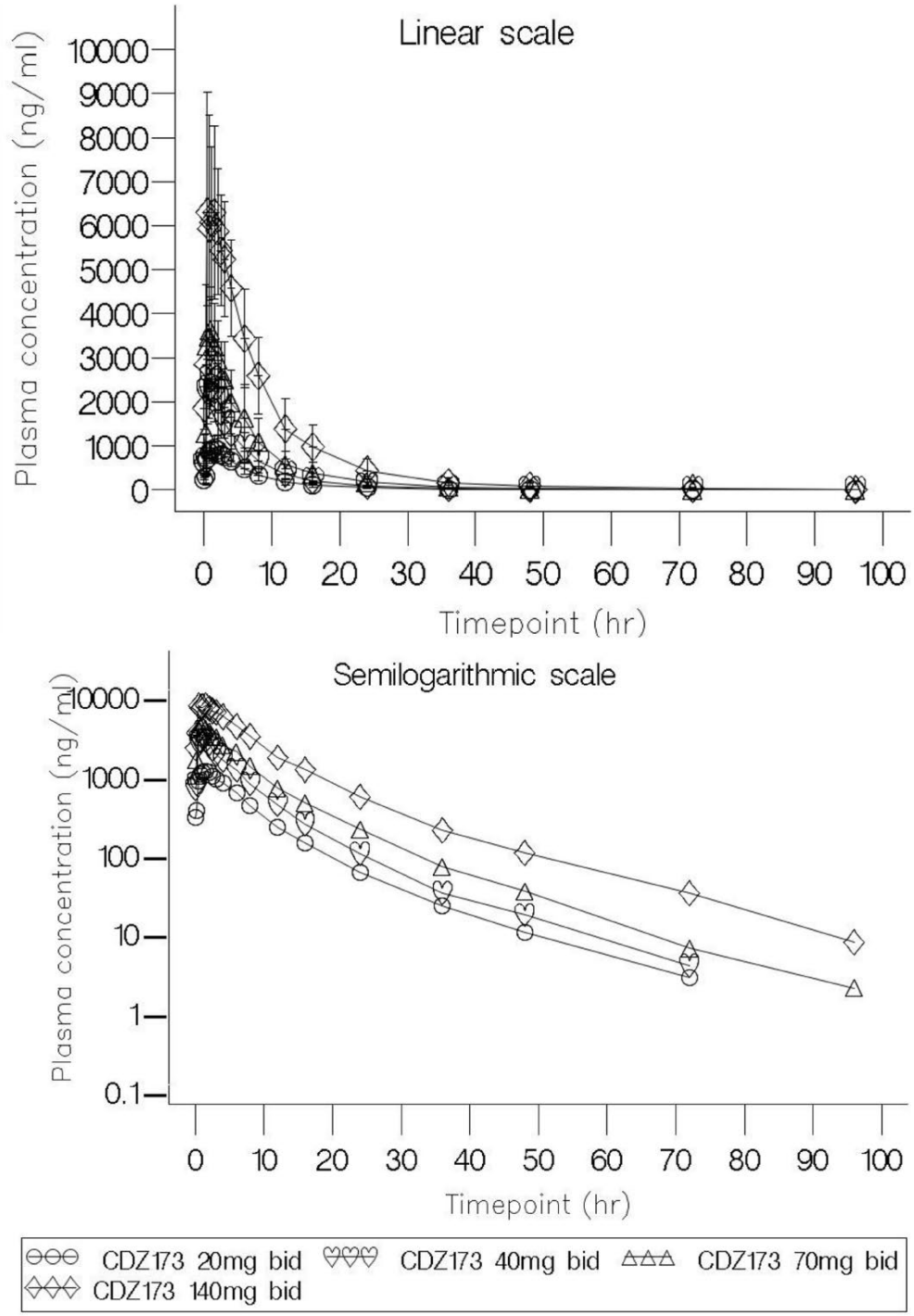
定常状態での CL_R の幾何平均は 0.0861～0.251 L/h であり、尿中排泄率は投与量のほぼ 5%未満であった。したがって、親薬物の尿中排泄が Leniolisib の主要消失経路であることは予想されない（表 2.7.2-4）。臨床尿検体の分析中に、採血管への Leniolisib の吸着が認められたことに注意する。この試験のコホート 1～19 での尿中 Leniolisib の測定値は約 30%過少推定されており、解釈には注意を要する（5.3.3.1 DMPK RCCDZ173X2101）。

図 2.7.2-1 健康被験者に Leniolisib を用量漸増単回投与したときの Leniolisib の平均（SD）血漿中濃度 - 時間プロファイル（2101 試験、パート I）



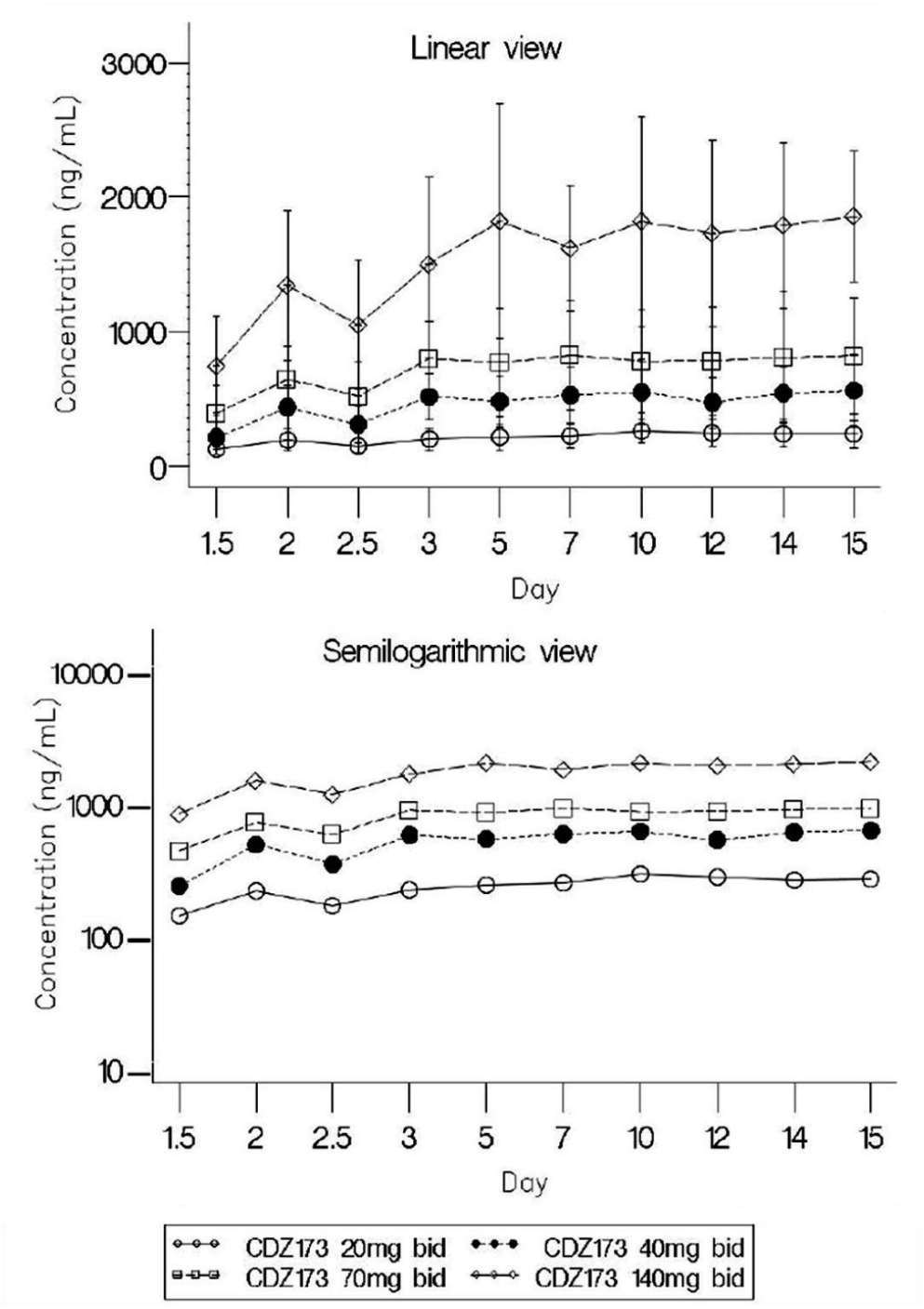
Source: 5.3.3.1 CSR Study 2101, Figure 14.2-2.1a.
SD=standard deviation.

図 2.7.2-2 健康被験者に Leniolisib を用量漸増 1 日 2 回投与したときの Day 15 の Leniolisib の平均（SD）血漿中濃度 - 時間プロファイル（2101 試験、パート III）



Source: 5.3.3.1 CSR Study 2101, Figure 14.2-2.1c.
BID=twice daily; SD=standard deviation.

図 2.7.2-3　健康被験者に Leniolisib を用量漸増 1 日 2 回投与したときの Leniolisib の平均（SD）トラフ血漿中濃度 - 時間プロファイル（2101 試験、パート III）



Source: 5.3.3.1 CSR Study 2101, Figure 14.2-4.
BID=twice daily; SD=standard deviation.

表 2.7.2-3 健康被験者に Leniolisib を用量漸増単回投与したときの Leniolisib の血漿中薬物動態パラメーターの要約（2101 試験、パート I）

Leniolisib Dose	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)	CL_R (L/h)
10 mg	8	402 (35.5)	1.00 [0.500, 2.50]	2380 (43.5)	4.21 (43.5)	32.3 (22.0)	5.32 (37.1)	0.159 (51.7)
20 mg	8	790 (20.1)	1.00 [1.00, 2.00]	5200 (30.9)	3.85 (30.9)	36.0 (14.1)	6.49 (29.6)	0.144 (51.6)
40 mg	6	1470 (33.0)	0.875 [0.500, 1.50]	8590 (39.2)	4.66 (39.2)	43.8 (33.6)	6.53 (24.4)	0.173 (13.4)
80 mg	6	3400 (42.4)	1.25 [0.500, 2.50]	23800 (44.5)	3.37 (44.5)	44.5 (66.4)	9.15 (50.5)	0.146 (17.5)
110 mg	6	4010 (33.9)	1.25 [0.500, 6.00]	28300 (29.6)	3.89 (29.6)	49.6 (62.0)	8.83 (38.5)	0.147 (36.7)
140 mg	6	5980 (27.4)	1.00 [0.517, 3.00]	28400 (20.2)	4.92 (20.2)	42.2 (56.5)	5.94 (71.7)	0.178 (36.7)
200 mg	12	7110 (22.6)	1.31 [0.500, 2.17]	45700 (33.2)	4.38 (33.2)	53.0 (39.3)	8.40 (37.7)	0.206 (19.6)
300 mg	6	9780 (17.6)	1.52 [1.50, 2.05]	70400 (20.9)	4.26 (20.9)	52.9 (42.2)	8.61 (26.0)	0.153 (38.6)
400 mg	6	13800 (29.3)	2.00 [1.50, 3.00]	111000 (21.9)	3.61 (21.9)	54.3 (36.1)	10.4 (18.8)	0.187 (55.0)

Source: 5.3.3.1 CSR Study 2101, Table 14.2-2.1a and Table 14.2-2.2a.

AUC=area under the concentration-time curve; $AUC_{0-\infty}$=AUC from time 0 to infinity; CL/F=apparent clearance; CL_R=renal 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_{max}=time to maximum concentration; V_z/F=apparent volume of distribution.

[a] Median [minimum, maximum] presented for T_{max}.

表 2.7.2-4 健康被験者に Leniolisib を用量漸増 1 日 2 回投与したときの Leniolisib の血漿中薬物動態パラメーターの要約（2101 試験、パート III）

Leniolisib Dose Regimen	n	Geometric Mean (Geometric CV%)[a]							
		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-12} (ng*h/mL)	CL/F (L/h)	$t_{1/2}$ (h)	$t_{1/2,acc}$ (h)	R_{acc}	CL_R (L/h)
Day 1									
20 mg BID	8	811 (21.9)	1.05 [0.750, 2.00]	4470 (17.1)	–	–	–	–	–
40 mg BID	6	1910 (21.7)	0.875 [0.500, 1.50]	9030 (14.9)	–	–	–	–	–
70 mg BID	22	3020 (22.5)	1.00 [0.500, 4.00]	13900 (28.0)	–	–	–	–	–
140 mg BID	8	5620 (10.4)	0.875 [0.500, 2.50]	27400 (28.6)	–	–	–	–	–
Day 15									
20 mg BID	6	1030 (24.4)	1.00 [0.583, 2.50]	5890 (28.7)	3.40 (28.7)	9.85 (46.7)	5.56 (38.5)	1.32 (16.1)	0.0861 (24.9)
40 mg BID	6	2680 (25.3)	1.00 [0.600, 1.00]	12500 (30.8)	3.20 (30.8)	9.66 (47.5)	7.25 (28.1)	1.38 (21.4)	0.193 (53.5)
70 mg BID	16	3650 (29.7)	1.00 [0.500, 2.00]	19000 (43.5)	3.69 (43.5)	9.38 (43.6)	7.26 (31.5)	1.45 (18.8)	0.179 (55.5)
140 mg BID	7	7640 (21.6)	0.750 [0.500, 2.55]	42000 (27.8)	3.33 (27.8)	10.9 (29.8)	8.08 (22.3)	1.57 (12.4)	0.251 (31.1)

Source: 5.3.3.1 CSR Study 2101, Table 14.2-2.1c and Table 14.2-2.2c.

AUC=area under the concentration-time curve; AUC_{0-12}=AUC from time 0 to 12 hours; BID=twice daily; CL/F=apparent clearance; CL_R=renal clearance; C_{max}=maximum concentration; CV=coefficient of variation; n=number with estimable parameter; R_{acc}=accumulation ratio; $t_{1/2}$=elimination half-life associated with the terminal slope; $t_{1/2,acc}$=effective half-life based on accumulation at steady state; T_{max}=time to maximum concentration.

[a] Median [minimum, maximum] presented for T_{max}.

表 2.7.2-5 健康被験者における Leniolisib の血漿中曝露量の用量比例性に関する統計学的評価の要約（2101 試験、パート I 及びパート III）

Parameter	Following Single Ascending Dose in Part 1		At Steady State Following Multiple Ascending Doses in Part 3	
	Slope	90% CI	Slope	90% CI
C_{max} (ng/mL)	0.95	0.90, 1.00	0.98	0.86, 1.11
$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	1.01	0.95, 1.06	–	–
AUC_{0-t} (ng*h/mL)	1.01	0.95, 1.07	–	–
AUC_{0-12} (ng*h/mL)	0.99	0.94, 1.04	0.98	0.82, 1.14

Source: 5.3.3.1 CSR Study 2101, Table 14.2-3.1 and Table 14.2-3.2.

AUC=area under the concentration-time curve; $AUC_{0-\infty}$=AUC from time 0 to infinity; AUC_{0-12}=AUC from time 0 to 12 hours; AUC_{0-t}=AUC from time 0 to the last measurable concentration; BID=twice daily; CI=confidence interval; C_{max}=maximum concentration; PK=pharmacokinetic(s).

Notes: Estimates are based on a linear regression of natural logarithm of plasma PK parameters against natural logarithm of dose. Part 1 administered single ascending doses from 10 to 400 mg, and Part 3 administered multiple ascending doses (BID dosing) from 20 to 140 mg. Data from the ethnic sensitivity cohort in Japanese participants (Cohort 20) was not included in analysis.

<u>薬物動態に対する人種の影響</u>

探索的解析の結果、日本人のみのコホートにおける用量で補正した個々の $AUC_{0-\infty}$（$AUC_{0-\infty}$/用量）の範囲（169～281 ng•h/mL/mg）はパート I での白人のみのコホートにおける幾何平均の範囲（277～297 ng•h/mL/mg）と重なっていた。しかし、日本人のみのコホートにおける $AUC_{0-\infty}$/用量の幾何平均（203 ng•h/mL/mg）は白人のみのコホートよりも約 30%低かった（表 2.7.2-6）。用量で補正した C_{max}（C_{max}/用量）については、日本人のみのコホートの最高曝露量（幾何平均 42.7 ng/mL）はパート I での白人のみのコホート（幾何平均 34.5～42.4 ng/mL）よりも高い傾向を示した。この差は、日本人被験者の体重が少ないために V_z/F が小さいことにより説明可能である。人口統計学的特性のコホート別の要約については、5.3.3.1 2101 試験の CSR、表 11-4 を参照のこと。

パート III で 140 mg の用量を投与された複数人種からなる欧米人コホート（白人 50%）と比べて、日本人のみのコホートにおける AUC_{0-12} の幾何平均は約 7%低かった（27,400 vs 25,600 ng•h/mL；5.3.3.1 2101 試験の CSR、表 14.2-2.1a 及び表 14.2-2.1c）。

この試験のパート I の日本人のみのコホートで用いられた Leniolisib カプセル製剤（CSF2）はパート I 及び III の他のコホートで用いられた製剤（CSF1）とは異なるため、製剤が解析における交絡要因である可能性は否定できない。しかし、この試験のパート I とパート II での空腹時投与データの比較では、用量で補正した曝露量は CSF1 製剤と CSF2 製剤で類似していた（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）。

表 2.7.2-6 健康被験者に Leniolisib を用量漸増単回投与したときの用量で補正した Leniolisib の血漿中曝露量の要約（2101 試験、パート I）

Leniolisib Dose	n	Geometric Mean (Geometric CV%)			
		C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	$AUC_{0-\infty}$/Dose (ng*h/mL/mg)	AUC_{0-t}/Dose (ng*h/mL/mg)	AUC_{0-12}/Dose (ng*h/mL/mg)
10 mg	8	40.2 (35.5)	238 (43.5)	234 (43.6)	198 (34.2)
20 mg	8	39.5 (20.1)	260 (30.9)	258 (31.0)	204 (18.7)
40 mg	6	36.8 (33.0)	215 (39.2)	214 (39.3)	177 (32.7)
80 mg[a]	6	42.4 (42.4)	297 (44.5)	295 (44.6)	222 (40.8)
110 mg	6	36.5 (33.9)	257 (29.6)	256 (29.4)	199 (28.2)
140 mg[b]	6	42.7 (27.4)	203 (20.2)	203 (20.2)	183 (16.9)
200 mg	12	35.5 (22.6)	228 (33.2)	228 (33.2)	185 (28.1)
300 mg	6	32.6 (17.6)	235 (20.9)	234 (21.0)	180 (16.8)
400 mg[a]	6	34.5 (29.3)	277 (21.9)	277 (21.9)	210 (21.0)

Source: 5.3.3.1 CSR Study 2101, Table 14.2-2.1a.

AUC=area under the concentration-time curve; $AUC_{0-\infty}$/Dose=dose-normalized AUC from time 0 to infinity; AUC_{0-12}/Dose=dose-normalized AUC from time 0 to 12 hours; AUC_{0-t}/Dose=dose-normalized AUC from time 0 to the last measurable concentration; C_{max}/Dose=dose-normalized maximum concentration; CV=coefficient of variation; n=number with estimable parameter.

[a] Caucasian-only cohort.

[b] Japanese-only cohort.

探索的マスバランス及び代謝物プロファイリング

投与後 96 時間（血液）並びに 120 時間（尿及び糞中）まで連続的に採取した検体の ^{19}F-NMR 及び液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析により、400 mg 単回投与コホートにおける Leniolisib の ADME を検討した[5.3.3.1 DMPK R1500425; Pearson et al., 2019]。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%）。そこで次に、より長期間の尿及び糞便採取期間を設けて、^{14}C-Leniolisib を用いた ADME 試験を実施し、Leniolisib のマスバランスを検討した（LE2101 試験；2.7.2.2.2.3 項）。

投与後 24～120 時間の尿中累積回収率はほぼ一定のままであったことから、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であり、Leniolisib 及びその代謝物は 24 時間後までに完全に尿中排泄されることが示された（図 2.7.2-4）。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の仮定の下で、回収率 100%に外挿した結果については、2.7.2.3.1.1.4 項を参照のこと。以下で考察する結果は総回収率が 65.5%の実際の測定値であり、外挿は行っていない。

Leniolisib は広範に代謝され、投与量の 56%が代謝物及び 10%未満が Leniolisib 未変化体として排泄物中に回収された。主な代謝的消失経路は、M6 及び M7 へのヒドロキシル化（投与量の 29%～44%、潜在的な二次代謝物を含む）、それよりも少ない程度で M1 への O-脱メチル化（投与量の 6%～18%、潜在的な二次代謝物を含む）であった（図 2.7.2-5。M1 経路と M6/M7 経路の組合せにより生じる代謝物（投与量の 11%）の存在のため、これらの 2 経路の相対的な重要性は明らかでない。その他にマイナーな経路も認められた（投与量の 2%～8%）。

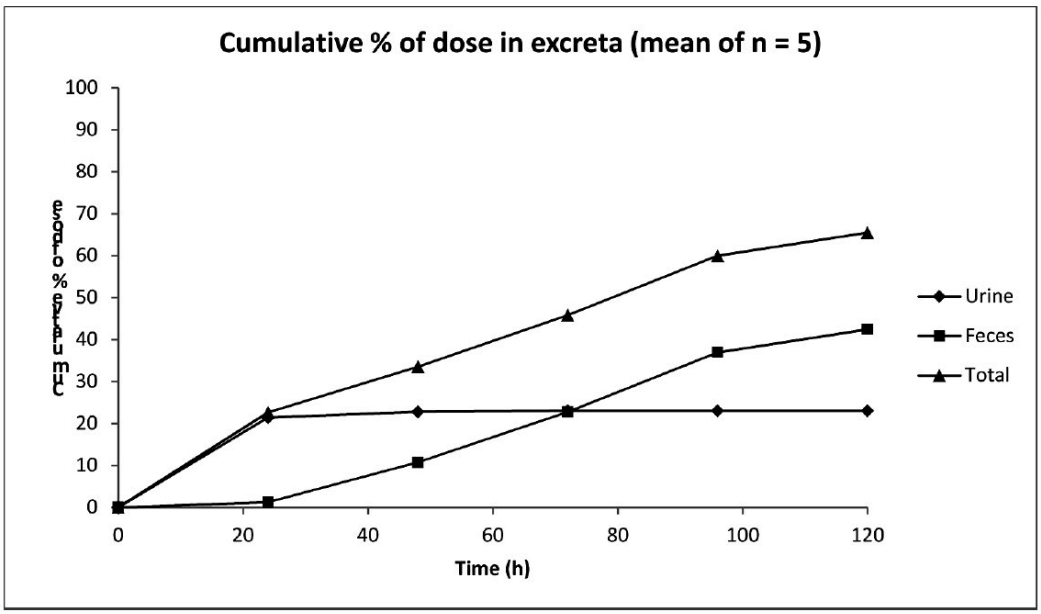
血漿中では、Leniolisib 未変化体が主なフッ素化成分であった（AUC_{0-24} の 96.6%）。血漿中では代謝物 M6 及び M7（C-ヒドロキシル化）が低濃度で検出された（AUC_{0-24} の 3.41%）。これらの結果は、110 mg 単回投与コホート（5.3.3.1 DMPK R1300550）及び 140 mg 1 日 2 回投与コホート

（5.3.3.1 DMPK R1500299）の被験者におけるプールした血漿中の代謝物プロファイリングからの結果（Leniolisib 未変化体が総 AUC_{0-24} 及び AUC_{0-12} のそれぞれ 93.0%及び 95.5%を占める）と一致する。

尿中では、Leniolisib 未変化体が主要成分（投与量の 6.32%）であり、主要代謝物は M3、M6 及び M7（合計で投与量の 4.35%）と M4 及び M43（合計で投与量の 2.81%）であった。その他の代謝物も少量検出された（投与量の 2%未満）。

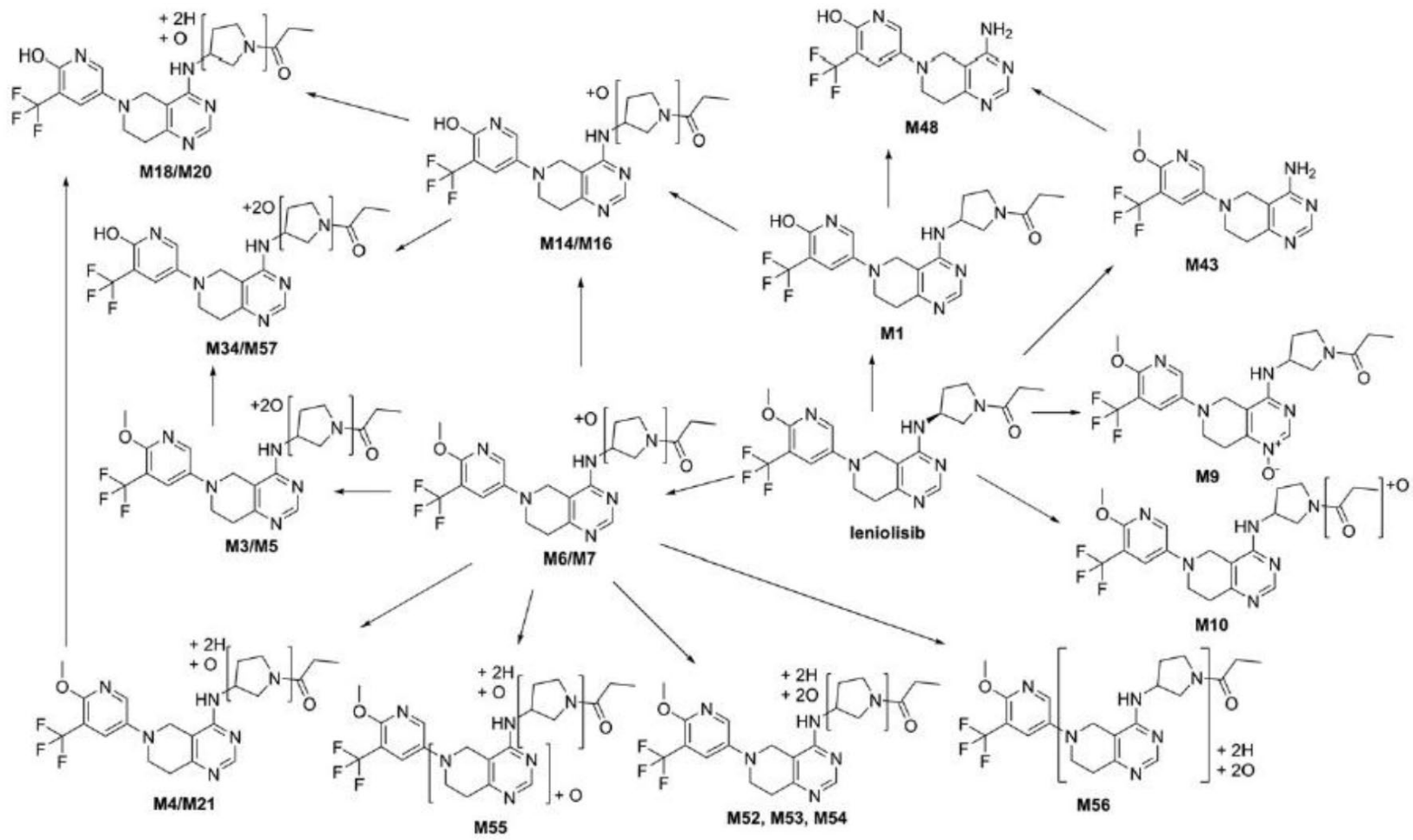
糞中では、M3 及び M5（ジヒドロキシル化）が主要成分（それぞれ投与量の 6.69%及び 10.6%）であり、次いで、M18 及び M20（投与量の 5.40%）、M1（投与量の 4.73%）、M4（投与量の 3.72%）、Leniolisib 未変化体（投与量の 2.94%）であった。その他の代謝物も少量検出された（投与量の 2%未満）。

図 2.7.2-4 健康被験者に 400 mg を単回投与したときの薬物関連物質の尿及び糞中平均累積回収率の経時的推移（2101 試験）



Source: 5.3.3.1 DMPK R1500425, Figure 8-1.
n=number of participants.

図 2.7.2-5　ヒトでの Leniolisib の推定代謝経路



Source: Pearson et al., 2019.

2.7.2.2.2.1.3 薬力学の結果及び結論

- Leniolisib 単回及び反復投与により、pAkt 陽性 *ex vivo* 刺激 B 細胞の割合は急速に減少したが、プラセボ群では減少はほとんど認められなかった。投与中止後、pAkt 陽性 B 細胞の平均割合は約 24 時間でほぼベースラインの水準に戻った。
- 血漿中 Leniolisib 濃度の増加に伴い QTcF 短縮の程度が大きくなる傾向がわずかに認められた。この試験では、QTcF 測定値が臨床的に注目すべき最小閾値（450 ms）に達した被験者はいなかった。

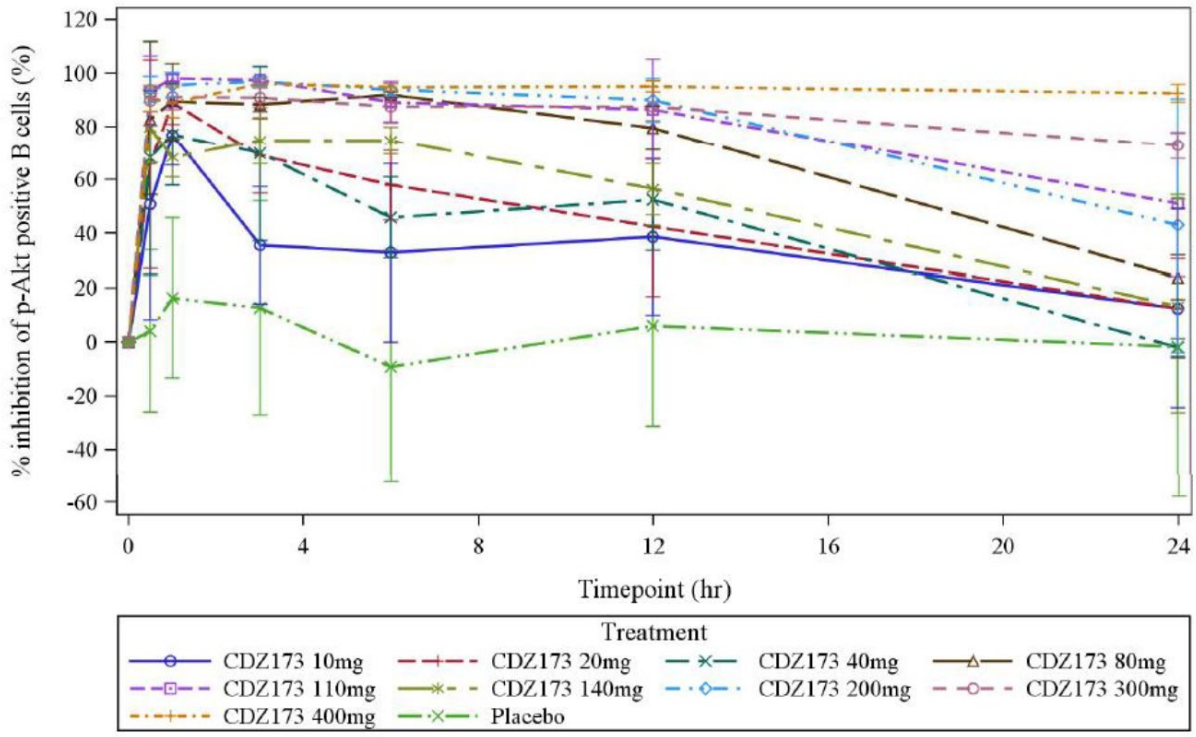
Ex vivo 刺激 B 細胞中の pAkt 阻害率

Ex vivo 刺激 pAkt 陽性 B 細胞の割合の読み取り値を用いて、Leniolisib の PD 作用を測定した。Akt は活性化 PI3Kδ の直接的な下流標的である。Leniolisib 投与直後の *ex vivo* 刺激 B 細胞中の pAkt 阻害が認められたが、プラセボ群ではほとんど認められなかった（図 2.7.2-6、図 2.7.2-7）。

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（5.3.3.1 2101 試験の CSR、表 11-13 及び表 11-14）。1 日 2 回投与レジメンを 15 日間投与した後、pAkt 陽性 B 細胞の平均割合は約 24 時間でベースラインの水準に戻った（図 2.7.2-7）。

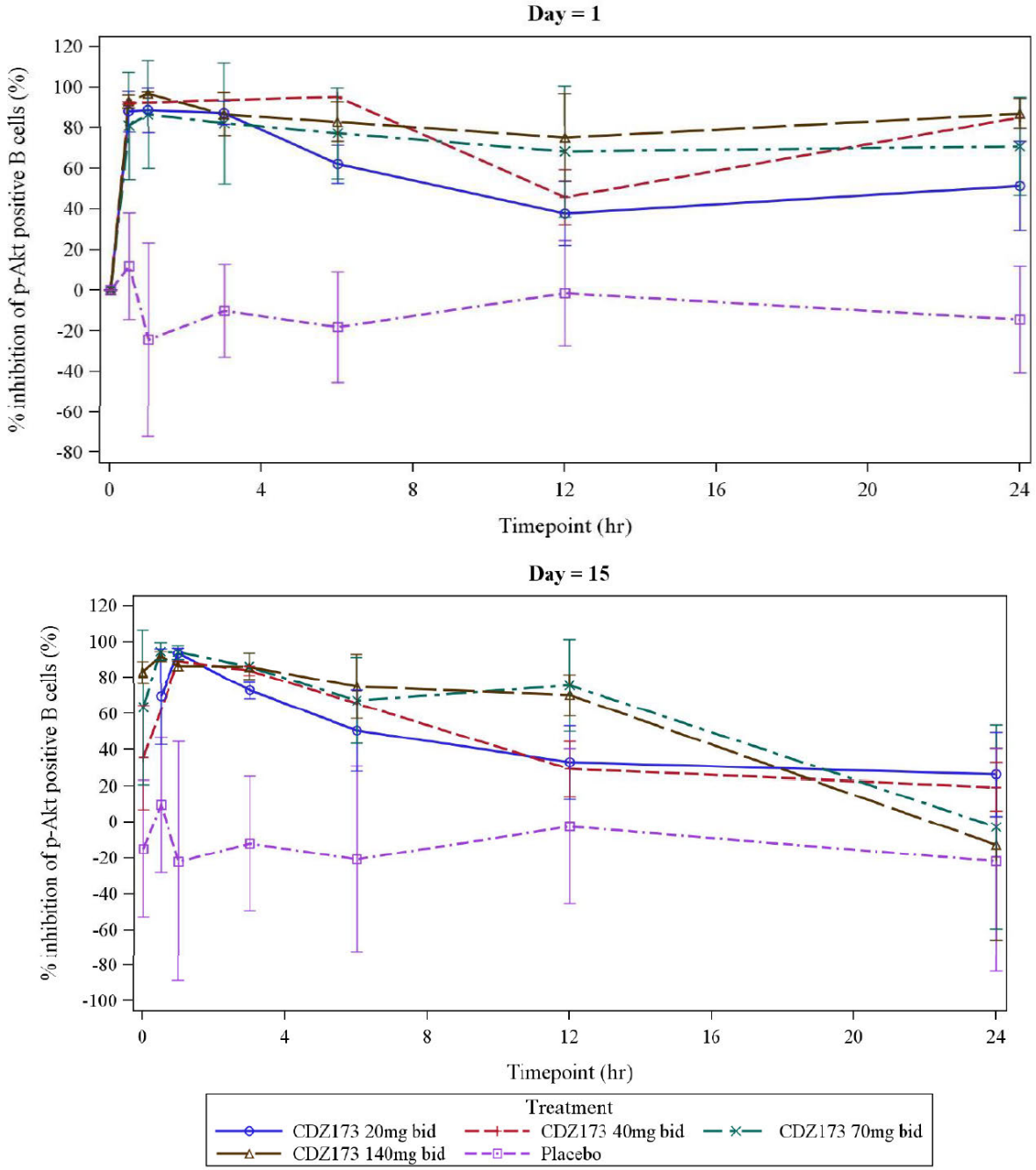
pAkt 陽性 B 細胞の割合と血漿中 Leniolisib 濃度の関係の散布図（図 2.7.2-8）から明らかなように、血漿中濃度の増加に伴い、pAkt 陽性 B 細胞の割合は急速に減少し、約 3000 ng/mL では 0 に近づいた。

図 2.7.2-6 健康被験者に Leniolisib を単回投与したときの *ex vivo* 刺激 B 細胞中の平均（SD）pAkt 阻害率の経時的推移（2101 試験、パート I）



Source: 5.3.3.1 CSR Study 2101, Figure 14.2-10a.
pAkt=phosphorylated Akt; SD=standard deviation.
Note: Baseline value was defined as the average of Day -1 and Day 1, 0 h values.

図 2.7.2-7 健康被験者に Leniolisib を 1 日 2 回投与したときの *ex vivo* 刺激 B 細胞中の平均（SD）pAkt 阻害率の経時的推移（2101 試験、パート III）



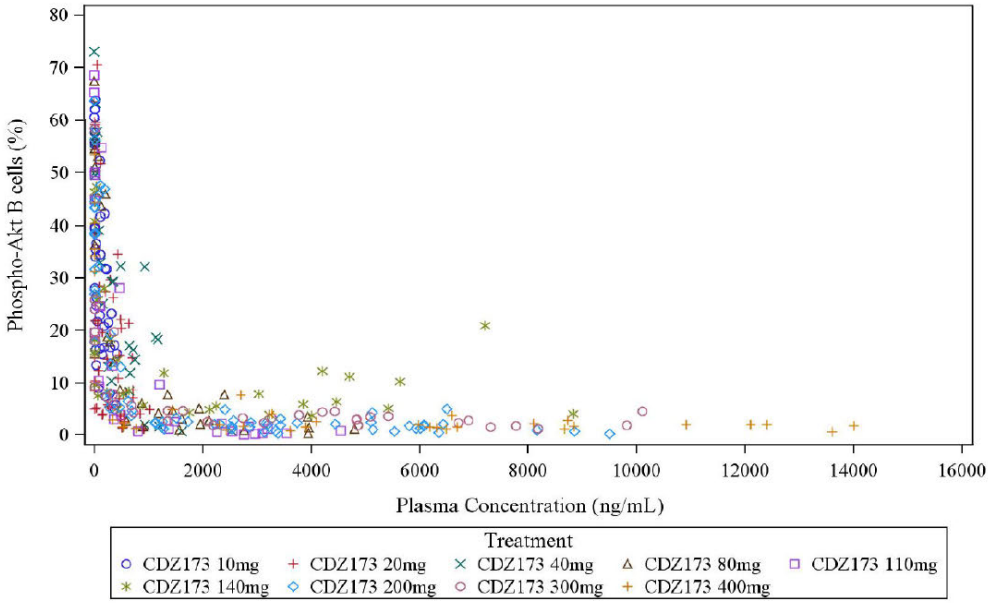
Source: 5.3.3.1 CSR Study 2101, Figure 14.2-10c.

BID=twice daily; pAkt=phosphorylated Akt; SD=standard deviation.

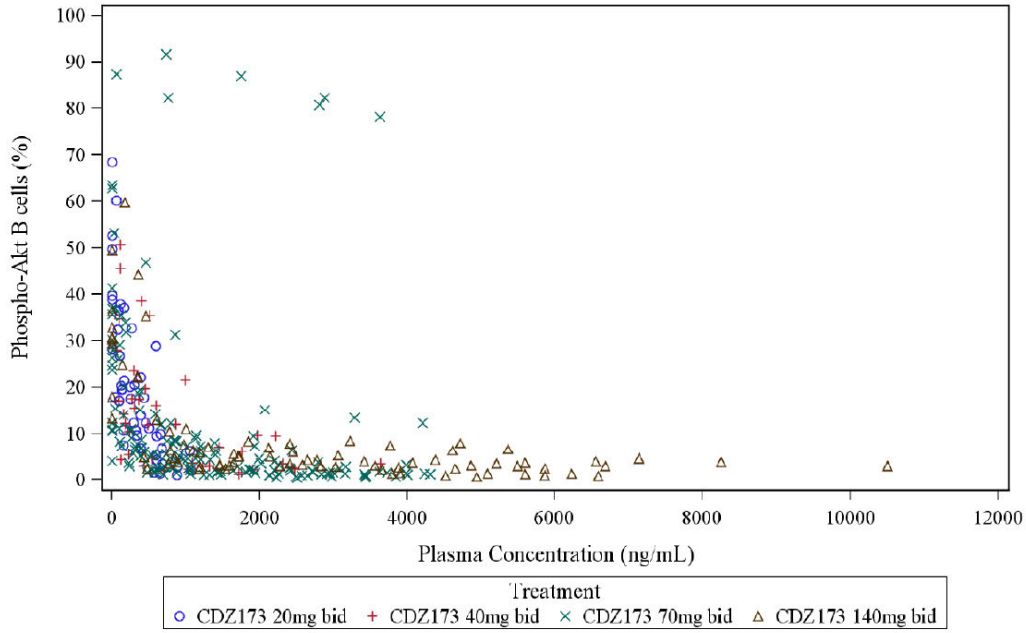
Notes: Baseline value was defined as the average of Day -1 and Day 1, 0 h values. No evening dose of leniolisib was given on Day 15.

図 2.7.2-8 健康被験者における pAkt 陽性 *ex vivo* 刺激 B 細胞の割合と血漿中 Leniolisib 濃度の散布図（2101 試験、パート I 及び III）

Study 2101, Part 1



Study 2101, Part 3



Source: 5.3.3.1 CSR Study 2101, Figure 14.2-11a and Figure 14.2-12c.
BID=twice daily; pAkt=phosphorylated Akt.

<u>QTcF 間隔のベースラインからの変化</u>

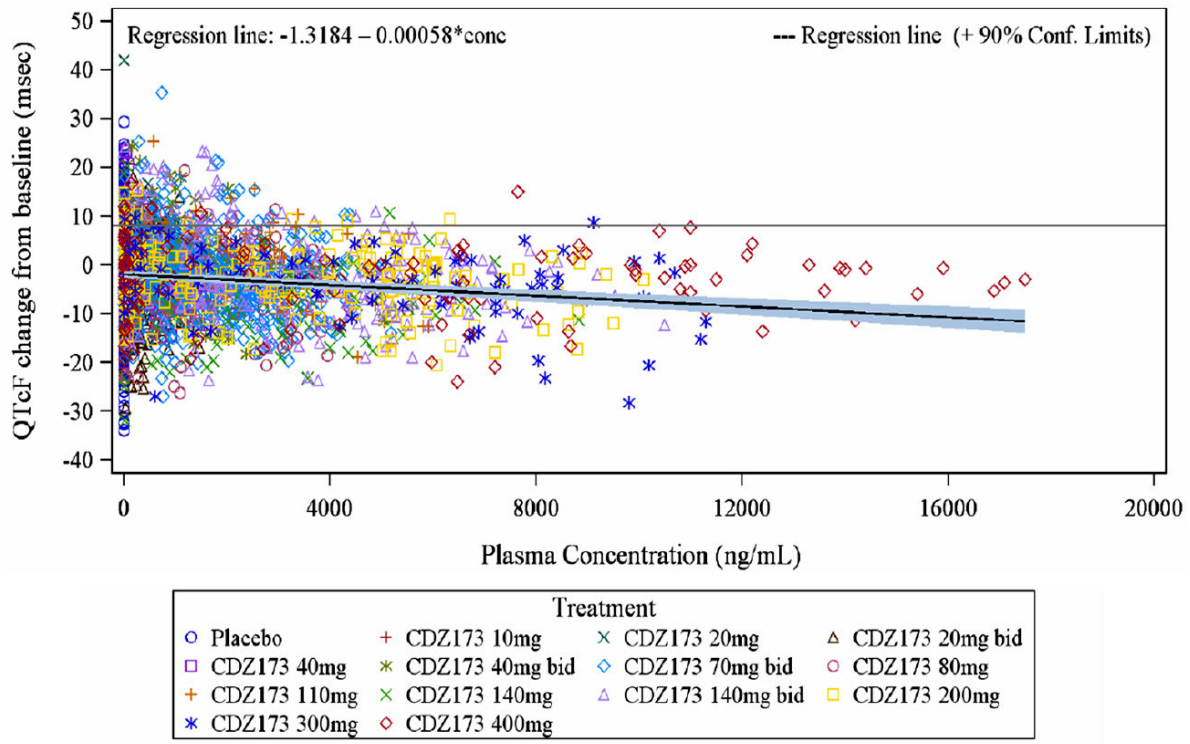
この試験のパート I 及び III の全てのデータを用いた線形混合効果モデルにより、QTcF のベースラインからの変化と Leniolisib の血漿中濃度の関係を評価した。得られたモデルからは、血漿中濃度の増加に伴い QTcF 短縮の程度が大きくなる傾向がわずかに認められた（図 2.7.2-9 及び 5.3.3.1 2101 試験の CSR、表 14.3-4.2）。

この試験では、QTcF の臨床的に注目すべき最小閾値（450 ms）に達した被験者はいなかった。

QTcF のカテゴリカルな変化（増加）については、パート I（Leniolisib 20 mg 用量群）の 1 例で 30 ms 以上の QTcF 延長が認められ、パート III（Leniolisib 70 及び 140 mg 1 日 2 回投与群各 1 例）の 2 例で試験中のいくつかの時点で同程度の増加が認められた（5.3.3.1 2101 試験の CSR、表 14.3-4.4a、表 14.3-4.4b 及び表 14.3-4.4c）。

2101 試験のデータを用いて、Leniolisib 曝露量と QTcF の母集団 PK/PD 解析を実施した。その結果を 2.7.2.3.6.3 項に簡潔に述べる。詳細については、5.3.3.5 曝露量 - QTc 解析報告書を参照のこと。

図 2.7.2-9 健康被験者における QTcF のベースラインからの変化と血漿中 Leniolisib 濃度の散布図（2101 試験、パート I 及び III）



Source: 5.3.3.1 CSR Study 2101, Figure 12-1.
BID=twice daily; conf.=confidence; QTcF=QT interval corrected with Fridericia's formula.
Note: Horizontal reference line represents the upper threshold of concern drawn at the estimated intercept (i.e., mean placebo QTcF value + 10 msec).

2.7.2.2.2.2 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

2.7.2.2.2.2.1 試験デザイン

LE1101 試験は、健康被験者を対象として Pharming 製 Leniolisib 70 mg フィルムコーティング錠（Pharming FCT）と Novartis 製 Leniolisib 70 mg ハードゼラチンカプセル（Novartis HGC）の生物学的同等性を示すことを目的とした第 I 相、単一施設、無作為化、非盲検、2 方向クロスオーバー試験であった（5.3.1.2 LE1101 試験の CSR）。合計 20 例を投与順序に無作為化し、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。18 例が両投与期を完了し、両製剤を投与された。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、投与間に 7 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。

2.7.2.2.2.2 薬物動態の結果及び結論

- Leniolisib 70 mg の Pharming FCT（被験製剤）と Novartis HGC（対照製剤）の生物学的同等性が示された。Leniolisib 曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$）の被験製剤/対照製剤の幾何平均比（GMR）［90% CI］はそれぞれ 1.0799［0.9737, 1.1977］及び 1.0374［0.9756, 1.1032］であった。

この試験の PK の結果に関する詳細については、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 項を参照のこと。

2.7.2.2.3 LE2101 試験：健康男性被験者に単回投与したときの PK 及びマスバランス

2.7.2.2.3.1 試験デザイン

LE2101 試験は、健康男性被験者を対象に ^{14}C-Leniolisib 70 mg を単回経口投与したときの放射能の総回収率、並びに尿及び糞中の相対排泄率を求めた第 I 相、単一施設、非盲検、ADME 試験であった（5.3.3.1 LE2101 試験の CSR）。合計 6 例が組み入れられ、^{14}C-Leniolisib 70 mg（40 μCi）を空腹時単回経口投与された。

2.7.2.2.3.2 薬物動態の結果及び結論

- ^{14}C-Leniolisib 70 mg を単回経口投与したときの Leniolisib 及びその代謝物の排泄経路は主に糞中排泄（67.0%）で、次いで尿中排泄（25.5%）であった。投与後 168 時間時点での総 ^{14}C-放射能の平均回収率は 92.5%であった。
- 血漿中の総 ^{14}C-放射能の大部分（約 70%）が Leniolisib 未変化体と関連していた。

^{14}C-Leniolisib 70 mg を投与したときの吸収は速やかであり、血漿中 Leniolisib 及び総 ^{14}C-放射能ともに T_{max} の中央値は 0.5 時間であった。血漿中総 ^{14}C-放射能の $t_{1/2}$ の幾何平均は血漿中 Leniolisib よりも著しく長く（32.8 時間 vs 6.39 時間）、親化合物よりも $t_{1/2}$ の長い代謝物の存在が示唆された（表 2.7.2-7）。

血漿中 Leniolisib 曝露量（AUC 及び C_{max}）/血漿中総 ^{14}C-放射能の GMR は 0.68～0.87 であり（5.3.3.1 LE2101 試験の CSR、表 15.2.1.9）、血漿中総 ^{14}C-放射能の大部分（約 70%）が Leniolisib 未変化体と関連していることが示された。

投与後 168 時間時点での総 ^{14}C-放射能の平均累積マスバランスは 92.5%であった（5.3.3.1 LE2101 試験の CSR、表 15.2.2.2）。Leniolisib 及びその代謝物の排泄経路は主に糞中排泄（67.0%）であり、次いで尿中排泄（25.5%）であった（図 2.7.2-10）。

表 2.7.2-7 健康男性被験者に ^{14}C-Leniolisib 70 mg を単回投与したときの血漿中 Leniolisib 及び総 ^{14}C-放射能の薬物動態パラメーターの要約（LE2101 試験）

Analyte	n	Geometric Mean (Geometric CV%)[a]						
		C_{max}[b] (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$[c] (ng*h/mL)	AUC_{0-t}[c] (ng*h/mL)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)	$t_{1/2}$ (h)
Plasma leniolisib	6	3153 (36.6)	0.50 [0.25, 0.75]	16008 (36.5)	15862 (36.9)	4.38 (36.2)	40.3 (36.9)	6.39 (30.3)
Plasma total ^{14}C-radioactivity	6	3606 (23.5)	0.50 [0.25, 0.75]	23371 (26.5)	21500 (23.8)	–	–	32.8 (176.9)

Source: 5.3.3.1 CSR Study LE2101, Table 15.2.1.7 and Table 15.2.1.8.

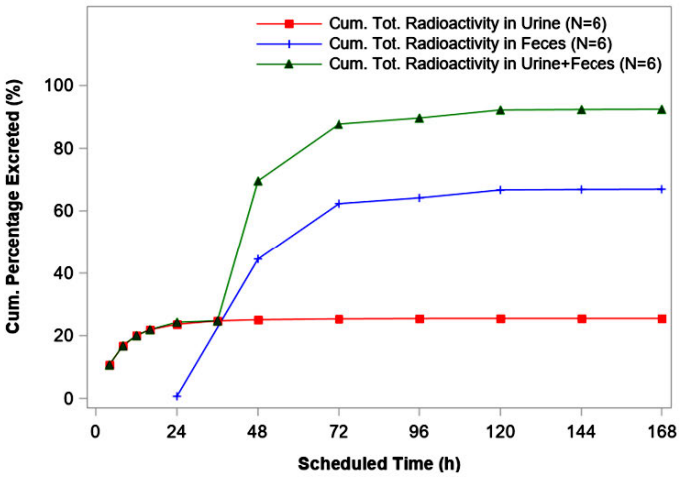
AUC=area under the concentration-time curve; $AUC_{0-\infty}$=AUC from time 0 to infinity; AUC_{0-t}=AUC from time 0 to the last measurable concentration; CL/F=apparent clearance; C_{max}=maximum concentration; CV=coefficient of variation; n=number with estimable parameter; $t_{1/2}$=elimination half-life associated with the terminal slope; T_{max}=time to maximum concentration; V_z/F=apparent volume of distribution.

[a] Median [minimum, maximum] presented for T_{max}.

[b] Expressed in ngEq/mL for total ^{14}C-radioactivity.

[c] Expressed in ngEq*h/mL for total ^{14}C-radioactivity.

図 2.7.2-10 健康男性被験者に ^{14}C-Leniolisib 70 mg を単回投与したときの尿及び糞中の平均累積 ^{14}C-放射能の経時的推移（LE2101 試験）



Source: 5.3.3.1 CSR Study LE2101, Figure 15.2.2.3.

Cum=cumulative; N=number of participants; Tot=total.

2.7.2.2.2.4 2102 試験：健康男性被験者における強力な CYP3A4 及び P-gp 阻害作用を併せ持つ薬剤（イトラコナゾール）並びに強力な P-gp 及び CYP2D6 阻害作用を併せ持つ薬剤（キニジン）との DDI の可能性

2.7.2.2.2.4.1 試験デザイン

2102 試験は、健康男性被験者を対象に Leniolisib を単回経口投与したときの PK に対するイトラコナゾール及びキニジン併用投与の影響を評価した第 I 相、単一施設、非盲検、単一順序、3 期クロスオーバーDDI 試験であった（5.3.3.4 2102 試験の CSR）。合計 20 例を以下の投与期に組み入れた。

第 1 期：Day 1 に Leniolisib 10 mg を単回投与
第 2 期：Day 1～9 にイトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回投与＋Day 5 のイトラコナゾール投与約 3 時間後に Leniolisib 10 mg を単回投与
第 3 期：Day 1 にキニジン 300 mg を 4 時間間隔で 2 回投与＋Day 1 のキニジン初回投与約 1 時間後に Leniolisib 10 mg を単回投与

午前中の投与は全て、一晩絶食、標準的な軽い朝食、及び再度の絶食の後に行った。Leniolisib は朝食開始後 3.5 時間以上経ってから投与した。治験薬は Leniolisib 10 mg カプセル、イトラコナゾール 100 mg カプセル及びキニジン 300 mg 錠として提供された。第 1 期の Day 1 と第 2 期の Day 1 の間には 1 週間以上のウォッシュアウト期間を置き、第 2 期の Day 1 と第 3 期の Day 1 の間には 4 週間以上のウォッシュアウト期間を置いた。

2.7.2.2.2.4.2 薬物動態の結果及び結論

イトラコナゾールとの併用投与により、Leniolisib の $AUC_{0-\infty}$は約 2 倍に、C_{max} は 25%増加した（イトラコナゾールとの併用投与あり/なしの GMR［90% CI］はそれぞれ 2.12［1.97, 2.28］及び 1.25［1.15, 1.36］）。

キニジンとの併用投与は Leniolisib の曝露量（AUC 及び C_{max}）に影響を及ぼさなかった。Leniolisib の曝露量指標のキニジンとの併用投与あり/なしの GMR の 90% CI は 0.80～1.25 の範囲内であった。

イトラコナゾールとの併用投与により Leniolisib の $AUC_{0-\infty}$は約 2 倍に、C_{max} は 25%増加した（表 2.7.2-8）。したがって、Leniolisib は CYP3A の高感受性基質ではなく、弱い/中程度の CYP3A 阻害剤との併用は用量調節を行うことなく可能であるが、強力な CYP3A 阻害剤との併用は避けること。

イトラコナゾールの平均血漿中 C_{trough} は第 2 期の Day 5 までに 100 ng/mL を上回り、この試験での Leniolisib 投与時点までに、強力な CYP3A/P-gp 阻害を発揮する十分なイトラコナゾール曝露量であることが確認された（5.3.3.4 2102 試験の CSR、図 14.2-2.3.1）。キニジンとの併用投与は Leniolisib 曝露量（AUC 及び C_{max}）に影響を及ぼさなかった。Leniolisib の曝露量指標のキニジンとの併用投与あり/なしの GMR の 90% CI は 0.80～1.25 の範囲内であった（表 2.7.2-8）。Leniolisib とイトラコナゾール（強力な CYP3A/P-gp 阻害作用を併せ持つ薬剤）の間では DDI が観察されたが、Leniolisib とキニジン（強力な CYP2D6/P-gp 阻害作用を併せ持つ薬剤）の間では相互作用は認められなかったことから、CYP3A は Leniolisib の *in vivo* 薬物動態において意味のある役割を果たすが、CYP2D6 及び P-gp はそうではないと結論付けられる。したがって、Leniolisib と CYP2D6 又は P-gp 阻害剤の併用は可能であり、用量調節は不要である。

表 2.7.2-8 健康男性被験者における Leniolisib の血漿中曝露量に対するイトラコナゾール及びキニジン併用投与の影響に関する統計学的評価の要約（2102 試験）

Leniolisib Exposure Metric	Treatment Period	n	Adjusted Geometric Mean	Treatment Comparison	
				Test/Reference Period	Geometric Mean Ratio [90% CI]
C_{max} (ng/mL)	1 (leniolisib alone)	20	441	–	–
	2 (leniolisib + itraconazole)	20	552	2/1	1.25 [1.15, 1.36]
	3 (leniolisib + quinidine)	18	406	3/1	0.92 [0.84, 1.00]
$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	1 (leniolisib alone)	20	2700	–	–
	2 (leniolisib + itraconazole)	20	5730	2/1	2.12 [1.97, 2.28]
	3 (leniolisib + quinidine)	18	2760	3/1	1.02 [0.95, 1.10]
AUC_{0-t} (ng*h/mL)	1 (leniolisib alone)	20	2660	–	–
	2 (leniolisib + itraconazole)	20	5620	2/1	2.12 [1.97, 2.28]
	3 (leniolisib + quinidine)	18	2710	3/1	1.02 [0.94, 1.10]
AUC_{0-24} (ng*h/mL)	1 (leniolisib alone)	20	2500	–	–
	2 (leniolisib + itraconazole)	20	4440	2/1	1.78 [1.67, 1.90]
	3 (leniolisib + quinidine)	18	2560	3/1	1.02 [0.96, 1.10]

Source: 5.3.3.4 CSR Study 2102, Table 14.2-1.3.1.

AUC=area under the concentration-time curve; $AUC_{0-\infty}$=AUC from time 0 to infinity; AUC_{0-24}=AUC from time 0 to 24 hours; AUC_{0-t}=AUC from time 0 to the last measurable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum concentration; n=number with estimable parameter; qd=once daily.

Notes: A linear mixed-effects model, with treatment as a fixed effect and participant as a random effect, was fitted to each log-transformed exposure metric. Results were back-transformed to obtain adjusted geometric mean and geometric mean ratio [90% CI].

Participants received a single dose of leniolisib 10 mg on Period 1, Day 1 (leniolisib alone); itraconazole 200 mg qd on Period 2, Days 1 through 9 + a single dose of leniolisib 10 mg on Period 2, Day 5 (leniolisib + itraconazole); and 2 doses of quinidine 300 mg separated by 4 h + a single dose of leniolisib 10 mg on Period 3, Day 1 (leniolisib + quinidine).

2.7.2.2.2.5 2104 試験：健康女性被験者における CYP3A4、UGT1A1 及び SULT1E1 基質である経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）との DDI の可能性

2.7.2.2.2.5.1 試験デザイン

2104 試験は、健康女性被験者を対象に一相性配合経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）を単回投与したときの PK に対する Leniolisib 反復投与の影響を評価した第 I 相、単一施設、非盲検、固定順序、2 期 DDI 試験であった（5.3.3.4 2104 試験の CSR）。合計 30 例を以下の投与期に組み入れた。

- 第 1 期：Day 1 に経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 µg/レボノルゲストレル 150 µg）を単回投与
- 第 2 期：Day 1～17 に Leniolisib 70 mg を 1 日 2 回投与＋Day 15 に経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 µg/レボノルゲストレル 150 µg）を単回投与

午前中の投与は全て一晩絶食後に行った。Leniolisib の夕方投与は夕食後 1 時間以上経ってから行った。治験薬は Leniolisib 70 mg カプセル及びエチニルエストラジオール 30 µg/レボノルゲストレル 150 µg 錠として提供された。第 1 期の Day 1 と第 2 期の Day 1 の間には 1 週間以上のウォッシュアウト期間を置いた。

2.7.2.2.2.5.2 薬物動態の結果及び結論

- 定常状態の Leniolisib を経口避妊薬（エチニルエストラジオール/レボノルゲストレル）単回投与と併用投与したところ、エチニルエストラジオールの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は約 30%増加したが（Leniolisib 併用投与あり/なしの GMR［90% CI］はそれぞれ 1.25［1.19, 1.30］及び 1.32［1.26, 1.39］）、レボノルゲストレルの曝露量への影響は認められなかった（GMR の 90% CI：0.80～1.25）。

定常状態の Leniolisib との併用投与により、エチニルエストラジオールの曝露量（AUC 及び C_{max}）は経口避妊薬（エチニルエストラジオール/レボノルゲストレル）単独投与時と比べて約 30%増加したが、レボノルゲストレル曝露量への影響は認められなかった（表 2.7.2-9）。エチニルエストラジオールの曝露量の 30%増加は中程度であり、エチニルエストラジオール 20～35 μg を含有する低用量経口避妊薬に伴う有害事象のリスクを増大させる可能性は低い。

両投与期ともに、定量可能な最終濃度から無限大までには 20%超の外挿を必要としたため、いくつかの PK プロファイルについては $AUC_{0-\infty}$を算出しなかった。したがって、両投与期のほとんどの被験者（27 例以上）でエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルのデータが得られたことから、投与 0 時点から 48 時間までの AUC（AUC_{0-48}）は総薬物曝露量の統計解析にとって望ましい曝露量指標であった。

表 2.7.2-9 健康女性被験者におけるエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの血漿中曝露量に対する Leniolisib 併用投与の影響に関する統計学的評価の要約（2104 試験）

Analyte Exposure Metric	Treatment Period	n	Adjusted Geometric Mean	Treatment Comparison Test/Reference Period	Treatment Comparison Geometric Mean Ratio [90% CI]
Ethinylestradiol					
C_{max} (pg/mL)	1 (leniolisib alone)	30	72.0	–	–
	2 (leniolisib + oral contraceptive)	27	89.7	2/1	1.25 [1.19, 1.30]
$AUC_{0-\infty}$ (pg*h/mL)	1 (oral contraceptive alone)	23	665	–	–
	2 (leniolisib + oral contraceptive)	22	879	2/1	1.32 [1.26, 1.39]
AUC_{0-t} (pg*h/mL)	1 (leniolisib alone)	30	513	–	–
	2 (leniolisib + oral contraceptive)	27	690	2/1	1.35 [1.29, 1.41]
AUC_{0-48} (pg*h/mL)	1 (leniolisib alone)	30	547	–	–
	2 (leniolisib + oral contraceptive)	27	723	2/1	1.32 [1.27, 1.38]
Levonorgestrel					
C_{max} (pg/mL)	1 (leniolisib alone)	29	3300	–	–
	2 (leniolisib + oral contraceptive)	27	2950	2/1	0.896 [0.823, 0.974]
$AUC_{0-\infty}$ (pg*h/mL)	1 (oral contraceptive alone)	15	39400	–	–
	2 (leniolisib + oral contraceptive)	9	39900	2/1	1.01 [0.860, 1.20]
AUC_{0-t} (pg*h/mL)	1 (leniolisib alone)	29	32600	–	–
	2 (leniolisib + oral contraceptive)	27	30800	2/1	0.945 [0.875, 1.02]
AUC_{0-48} (pg*h/mL)	1 (leniolisib alone)	29	27700	–	–
	2 (leniolisib + oral contraceptive)	27	25900	2/1	0.935 [0.867, 1.01]

Source: 5.3.3.4 CSR Study 2104, Table 14.2-3.1.

AUC=area under the concentration-time curve; $AUC_{0-\infty}$=AUC from time 0 to infinity; AUC_{0-48}=AUC from time 0 to 48 hours; AUC_{0-t}=AUC from time 0 to the last measurable concentration; BID=twice daily; CI=confidence interval; C_{max}=maximum concentration; n=number with estimable parameter.

Notes: The log-transformed exposure metrics were analyzed using an analysis of variance model with a fixed effect for treatment and a random effect for participant.

Participants received a single dose of oral contraceptive (30 µg ethinylestradiol/150 µg levonorgestrel) on Period 1, Day 1 (oral contraceptive alone) and leniolisib 70 mg BID on Period 2, Days 1 through 17 + a single dose of oral contraceptive (30 µg ethinylestradiol/150 µg levonorgestrel) on Period 2, Day 15 (leniolisib + oral contraceptive).

2.7.2.2.2.6 LE5101 試験 : 健康被験者を対象にカフェイン、ミダゾラム、ロスバスタチン、フロセミド、及びメトホルミンの薬物動態（PK）に対する Leniolisib 反復経口投与の影響を評価する非盲検、カクテル薬物間相互作用（DDI）試験

2.7.2.2.2.6.1 試験デザイン

LE5101 試験は、健康被験者を対象に、選択した CYP とトランスポータープローブを含むカク

テルを用いて Leniolisib の薬物間相互作用（DDI）の可能性の臨床的意義を評価することを目的とした。主要目的は、相互作用薬としての Leniolisib と CYP1A2（カフェイン）、CYP3A4（ミダゾラム）、BCRP/OATP1B1/1B3（ロスバスタチン）、OAT1/OAT3（フロセミド）及び MATE/OCT1/OCT2（メトホルミン）の基質との潜在的 DDI を評価することであった。Leniolisib なし又は Leniolisib あり（トランスポーター基質では定常状態、2 つの CYP 基質では Leniolisib の BID 15 日間投与後）でプローブ基質を投与した。基質の主な PK パラメーターを、Leniolisib あり／なしで比較した。各基質の主要評価項目は、Leniolisib 併用のあり／なしでの血漿中の以下である。

- 被験者の全投与での投与 0 時点（投与前）から最終定量可能濃度までの濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{0-t}）
- 投与 0 時点（投与前）から無限大時間までの濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）
- 観察された最高濃度（C_{max}）

副次目的は Leniolisib の安全性、忍容性、及び定常状態の PK であった。

2.7.2.2.2.6.2 薬物動態の結果及び結論

3 つのトランスポーター基質すべてについて、曝露量（$AUC_{0-\infty}$）の増加が観察された。メトホルミンでは曝露量の増加はごくわずか（1.1 倍）であったが、フロセミドでは 1.4 倍に増加した。ロスバスタチンでは、Leniolisib の存在下で曝露量が 2 倍に増加した。

ミダゾラムに対する影響はごくわずかで、曝露量（$AUC_{0-\infty}$）は 1.1 倍に増加し、Leniolisib は CYP3A4 の誘導剤ではないと結論付けられた。

Leniolisib が *in vivo* で CYP1A2 を阻害又は誘導する可能性を判定するために、カフェイン（100 mg）を用いてカフェイン及びその代謝物パラキサンチンの 24 時間の濃度推移を評価した。カフェイン及びパラキサンチン両者に対する分析法の高い感度（定量下限［LLOQ］5 ng/mL）のため、いくつかの投与前検体においてカフェイン及びパラキサンチンの LLOQ を上回る濃度を示したが、おそらくカフェイン投与の直前に被験者がカフェイン含有食品又は飲料を摂取したためである。投与前値が C_{max} の 5%を超える被験者のみ、カフェインに関する比較から除外した。さらに、パラキサンチンのデータは、24 時間では評価が十分に出来ず、パラキサンチンの評価は一部しか出来なかった。CYP1A2 基質であるカフェインについて、Leniolisib の存在下で曝露量は 1.2 倍に増加した。この増加は臨床的意味がないため、Leniolisib は CYP1A2 の阻害剤又は誘導剤ではない。

Leniolisib は CYP1A2 を阻害又は誘導せず、CYP3A4 を誘導しなかった。LE5101 試験では、Leniolisib の併用投与が OAT1/OAT3 基質及び MATE/OCT1/OCT2 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なかった。しかし、Leniolisib の併用投与により、BCRP/OATP1B1/1B3 基質の曝露量は 2 倍に増加した。

2.7.2.2.2.7 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

2.7.2.2.2.7.1 試験デザイン

LE1102 試験は、18～60 歳の健康被験者 18 例を対象に、2 つの小児用製剤（10 mg Leniolisib FCT 及び 30 mg Leniolisib FCT）と対照製剤（70 mg Leniolisib FCT）の生物学的同等性を評価する、単

一施設、非盲検、無作為化、6 方向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 試験の CSR）。

試験は 6 つの投与期で実施し、各期の Day 1 に単回投与し、各投与間に 7 日以上のウォッシュアウト期間を設けた。臨床試験では、生物学的同等性評価用の 2 つの被験製剤に加え、3 つの被験製剤（40 mg Leniolisib FCT、50 mg Leniolisib FCT、及び 30 mg フィルムコーティング顆粒）が含まれたが、本申請に関連しないため、ここでは考察しない。

各被験者は、無作為化順に、6 つの Leniolisib の単回投与を受けた：

- 70 mg Leniolisib FCT（=対照製剤）
- 30 mg（3 錠の 10 mg Leniolisib FCT として）（=被験製剤 1）
- 30 mg Leniolisib FCT（=被験製剤 2）
- 40 mg Leniolisib FCT（=被験製剤 3）
- 50 mg Leniolisib FCT（=被験製剤 4）
- 30 mg Leniolisib フィルムコーティング顆粒（2 袋の 15 mg 袋として）（=被験製剤 5）

治験薬は [redacted] が製造したが（Pharming FCT）、例外として被験製剤 5 は [redacted] が製造した。

2.7.2.2.2.7.2 薬物動態の結果及び結論

- 2 つの Leniolisib 小児用被験製剤［10 mg FCT（T1）及び 30 mg FCT（T2）］と 70 mg FCT Leniolisib の対照製剤で生物学的同等性が示された。T1 及び T2 の C_{max} 及び AUC_{0-t} の GMR は、すべて 100%に近く、93.57%～97.07%の範囲であった（表 2.7.2-10）。

この試験の PK 結果に関する詳細については、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 項を参照のこと。

表 2.7.2-10 被験製剤 T1 及び T2 の用量で補正した C_{max} 及び AUC_{0-t} の各対照製剤に対する統計学的比較

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 Study 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; CI=confidence interval; C_{max}/D=dose-normalized maximum observed concentration; CSR=clinical study report; 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.

2.7.2.2.3 シェーグレン症候群患者を対象とした臨床試験

2.7.2.2.3.1 2203 試験：シェーグレン症候群患者に単回及び反復投与したときの PK 及び PD

2.7.2.2.3.1.1 試験デザイン

2203 試験は、原発性シェーグレン症候群患者を対象に Leniolisib の PK を評価し、Leniolisib の PK と臨床効果の転帰及び PD バイオマーカーとの関係を調べた第 II 相、多施設共同、国際共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群デザイン試験であった（5.3.5.4 2203 試験の CSR）。合計 30 例を Leniolisib 70 mg（20 例）又はプラセボ（10 例）のいずれかに 2:1 の比で無作為化し、1 日 2 回、12 週間経口投与した。治験薬は Leniolisib 70 mg カプセルとして提供され、食事摂取の有無に関わらず服用した。

2.7.2.2.3.1.2 薬物動態の結果及び結論

- 原発性シェーグレン症候群患者に経口投与したときの Leniolisib の吸収は速やかであった（T_{max} 中央値：投与後 1.00 時間）。T_{max} の変動は大きく（投与後 0.25～3.28 時間）、これは食事摂取の有無に関わらず服用したためと考えられた。
- 1 日 2 回投与レジメン開始後 1 週間以内に定常状態に到達した。

原発性シェーグレン症候群患者に経口投与したときの Leniolisib の吸収は速やかであった（図 2.7.2-11）。個々の T_{max} の変動は大きく、これは食事摂取の有無に関わらず服用したためと考えられた（表 2.7.2-11）。先行する臨床経験からは、食事は Leniolisib の吸収速度を低下させるが、吸収の程度には影響しないことが知られている（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）。

投与 Day 8 までに経時的に変化しない C_{trough} に達し、定常状態に到達したことが示された。初回投与 7 時間後の C_{trough} 値（図 2.7.2-11）と定常状態での C_{trough} 値（図 2.7.2-12）が同程度であったことからも明らかなように、Leniolisib 70 mg を 1 日 2 回反復投与したときの蓄積はわずかであった。

表 2.7.2-11 原発性シェーグレン症候群患者に Leniolisib 70 mg カプセルを初回投与したときの Leniolisib の血漿中薬物動態パラメーターの要約（2203 試験）

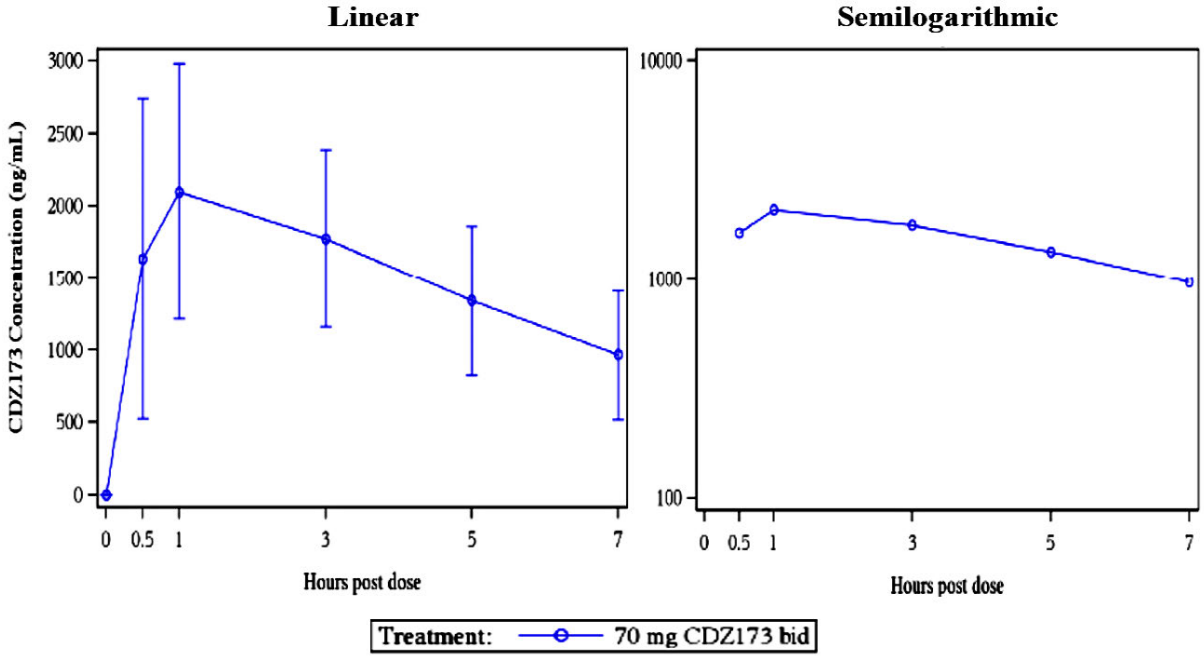
Leniolisib Dose Regimen Visit	n	Geometric Mean (Geometric CV%)[a]			
		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng*h/mL)	AUC_{0-7} (ng*h/mL)
70 mg BID					
Day 1	20	2250 (39.8)	1.00 [0.250, 3.28]	9940 (37.3)	9990 (37.2)

Source: 5.3.5.4 CSR Study 2203, Table 14.2-1.2.

AUC=area under the concentration-time curve; AUC_{0-7}=AUC from time 0 to 7 hours; AUC_{0-t}=AUC from time 0 to the last measurable concentration; BID=twice daily; C_{max}=maximum concentration; CV=coefficient of variation; n=number with estimable parameter; T_{max}=time to maximum concentration.

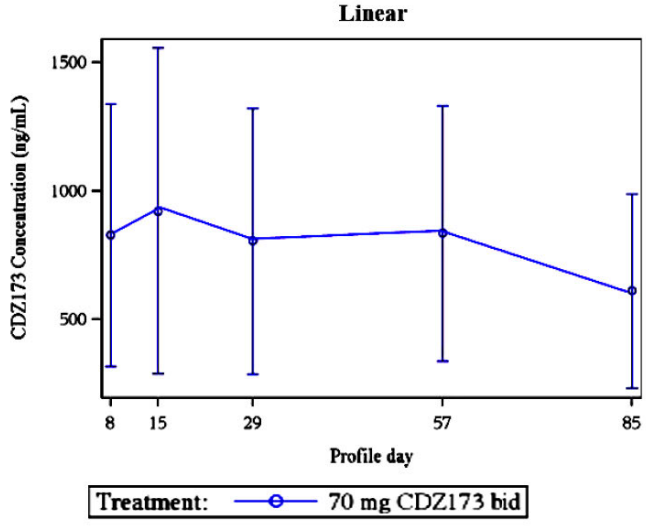
[a] Median [minimum, maximum] presented for T_{max}

図 2.7.2-11 原発性シェーグレン症候群患者に Leniolisib 70 mg を初回投与したときの Leniolisib の平均（SD）血漿中濃度 - 時間プロファイル（2203 試験）



Source: 5.3.5.4 CSR Study 2203, Figure 11-9.
BID=twice daily; SD=standard deviation.

図 2.7.2-12 原発性シェーグレン症候群患者に Leniolisib 70 mg を 1 日 2 回投与したときの Leniolisib の平均（SD）血漿中トラフ濃度 - 時間プロファイル（2203 試験）



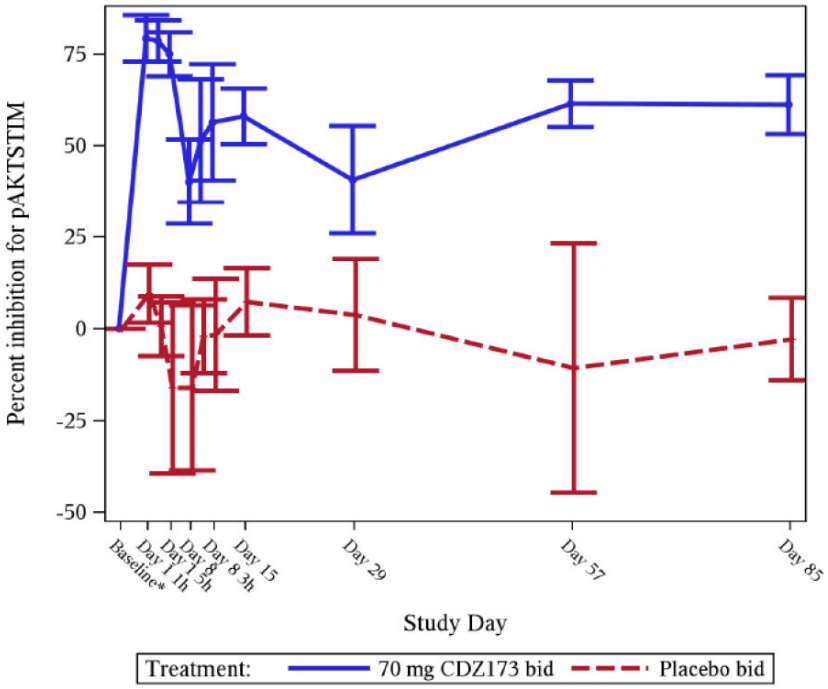
Source: 5.3.5.4 CSR Study 2203, Figure 11-10.
BID=twice daily; SD=standard deviation.

2.7.2.2.3.1.3 薬力学の結果及び結論

- Leniolisib 群では *ex vivo* 刺激 B 細胞中の pAkt の急速な阻害（Day 1 及び 85 の平均 pAkt 阻害率はそれぞれ約 80%及び 60%）が認められたが、プラセボ群での阻害の程度はわずか（最大平均 pAkt 阻害率 9.52%）であった。

Leniolisib 群では、投与 1 時間後には *ex vivo* 刺激 B 細胞中の pAkt の明らかな阻害が認められたが、プラセボ群では阻害の程度はわずかであった（図 2.7.2-13）。Day 1 の Leniolisib 初回投与後 1、3 及び 5 時間時点の平均 pAkt 阻害率はそれぞれ 79.23%、78.53%及び 74.92%であり、Leniolisib 70 mg を 1 日 2 回 12 週間投与した後の Day 85 では 61.20%であった（5.3.5.4 2203 試験の CSR、表 14.2-10.1）。プラセボ群でみられた最大平均 pAkt 阻害率は Day 1 の 9.52%であった。

図 2.7.2-13 原発性シェーグレン症候群患者における *ex vivo* 刺激 B 細胞中の平均（SE）pAkt 阻害率の経時的推移（2203 試験）



Source: 5.3.5.4 CSR Study 2203, Figure 14.2-13.3.
BID=twice daily; pAkt=phosphorylated Akt; pAKTSTIM=pAkt-positive *ex vivo* stimulated B cells; SE=standard error.
* Baseline value was defined as the average of values at Baseline and Day 1 predose.

2.7.2.2.4 APDS 患者を対象とした臨床試験

2.7.2.2.4.1 2201 試験：APDS 患者に単回及び反復投与したときの PK、PD 及び用量比例性

2.7.2.2.4.1.1 試験デザイン

2201 試験は、体重 45 kg 以上の青年及び成人の APDS 患者における Leniolisib の PK、用量 - PD 関係及び PK/PD 関係を評価した第 II/III 相、多施設共同、国際共同試験であった（5.3.5.1 2201 試験のパート I の CSR 及び 2201 試験のパート II の CSR）。この試験は以下の 2 パートで実施された：非盲検、非無作為化、用量探索試験（パート I）並びに被験者、治験責任医師及び治験依頼者盲検化、無作為化、プラセボ対照、固定用量試験（パート II）。

パート I では、合計 6 例が Leniolisib の逐次漸増用量（4 週ごとに 10 mg→30 mg→70 mg）を 1 日 2 回経口投与された。pAkt ウォッシュアウトを行うために、パート I の Day 28 及び 56 でのそれぞれ 10 及び 30 mg の夕方投与は行われなかった。パート II では、合計 31 例が Leniolisib 70 mg（21 例）又はプラセボ（10 例）の 1 日 2 回、12 週間経口投与のいずれかに 2:1 の比で無作為化さ

れた。この試験の両パートで、治験薬は Leniolisib 10 及び 70 mg カプセルとして提供され、食事摂取の有無に関わらず服用した。

2.7.2.2.4.1.2 薬物動態の結果及び結論

- APDS 患者に経口投与したときの Leniolisib の吸収は全ての用量レベルで速やかであった（T_{max} 中央値：投与後 1.93～3.05 時間）。用量レベル全体で個々の T_{max} の大きな変動が認められ（投与後 0.25～4.95 時間）、これは食事摂取の有無に関わらず服用したためと考えられた。1 日 2 回投与レジメン開始後 8 日以内に定常状態に到達した。
- 1-コンパートメントモデルからの血漿中クリアランスの推定値は低く（約 4 L/h）、個人間変動は約 30%であった。モデルから算出した分布容積及び吸収速度定数はそれぞれ約 30 L 及び 3 h^{-1} であった。
- ノンコンパートメント解析、及び 1-コンパートメントモデルを用いた解析での Leniolisib の曝露量指標（AUC、C_{max} 及び C_{trough}）に基づき、検討した用量範囲（10、30 及び 70 mg 1 日 2 回投与）で用量比例性からの意味のある逸脱は認められなかった。
- Leniolisib 70 mg を 1 日 2 回投与したときの初回投与後の AUC_{0-8} 及び C_{max} の幾何平均はそれぞれ 10400 ng•h/mL 及び 2080 ng/mL であり、T_{max} 中央値は投与後 2.87 時間であった。Leniolisib の PK は年齢群（18 歳未満 vs 18 歳以上）及び遺伝子診断（APDS1 vs APDS2）間で類似していた。

<u>パート I（用量探索）における Leniolisib の薬物動態</u>

APDS 患者に経口投与したときの Leniolisib の吸収は速やかであった（図 2.7.2-14）。個々の T_{max} の変動は大きく、これは食事摂取の有無に関わらず服用したためと考えられた（表 2.7.2-12）。先行する臨床経験からは、食事は Leniolisib の吸収速度を低下させるが、吸収の程度には影響しないことが知られている（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）。各用量レベルで、投与 Day 8 までに経時的に変化しない C_{trough} に達し、定常状態に到達したことが示された（図 2.7.2-15）。

この試験のパート I では、1-コンパートメントモデルの当てはめ（5.3.5.1 2201 試験のパート I の CSR 9.5.5.2 項に記載）により定常状態での個々の PK パラメーターを算出した。ここで、薬物動態は単回経口投与時の薬物クリアランス（TVCL）及び分布容積（TVV）パラメーターにより特徴付けられた（表 2.7.2-13）。TVCL の幾何平均の推定値は 3.72 L/h であり、個人間変動（幾何 CV）は 27.7%であった。

検討した用量範囲（10、30 及び 70 mg 1 日 2 回投与）全体で、Leniolisib の曝露量の意味のある時間依存性又は用量比例性からの逸脱は認められなかった。ノンコンパートメント解析からの Leniolisib の曝露量指標（AUC、C_{max} 及び C_{trough}）は、Leniolisib 用量の逐次増加に伴い、ほぼ用量比例的に増加した（図 2.7.2-14、図 2.7.2-15 及び表 2.7.2-12）。さらに、線形の 1-コンパートメントモデルは 3 用量レベル全体で時系列データによく当てはまり、時間又は用量に関して意味のあるモデリングバイアスは認められなかった（5.3.5.1 2201 試験のパート I の CSR、11.4.6.2 項）。

表 2.7.2-12 APDS 患者に Leniolisib カプセルを逐次用量漸増投与したときの血漿中 Leniolisib 薬物動態パラメーターの要約（2201 試験、パート I）

Leniolisib Dose Regimen Visit	n	Geometric Mean (Geometric CV%)[a]				
		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng*h/mL)	AUC_{0-8} (ng*h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
10 mg BID						
Day 1	6	372 (38.6)	2.01 [0.92, 4.78]	1710 (29.4)	1730 (28.9)	–
Day 8	5	–	–	–	–	109 (61.1)
Day 15	6	–	–	–	–	116 (39.1)
30 mg BID						
Day 29	6	1040 (21.7)	3.05 [0.25, 4.87]	4700 (18.4)	4770 (18.1)	–
Day 36	5	–	–	–	–	340 (53.6)
Day 43	6	–	–	–	–	333 (60.1)
70 mg BID						
Day 57	6	2440 (31.0)	1.93 [0.97, 4.95]	10300 (35.3)	11800 (21.6)	–
Day 64	6	–	–	–	–	872 (42.7)
Day 71	6	–	–	–	–	916 (50.1)
Day 84	5	–	–	–	–	870 (51.3)

Source: 5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 1, Table 14.2-1.2.1.

APDS=activated PI3Kδ syndrome; AUC=area under the concentration-time curve; AUC_{0-8}=AUC from time 0 to 8 hours; AUC_{0-t}=AUC from time 0 to the last measurable concentration; BID=twice daily; C_{max}=maximum concentration; C_{trough}=trough concentration; CV=coefficient of variation; n=number with estimable parameter; T_{max}=time to maximum concentration.

[a] Median [minimum, maximum] presented for T_{max}.

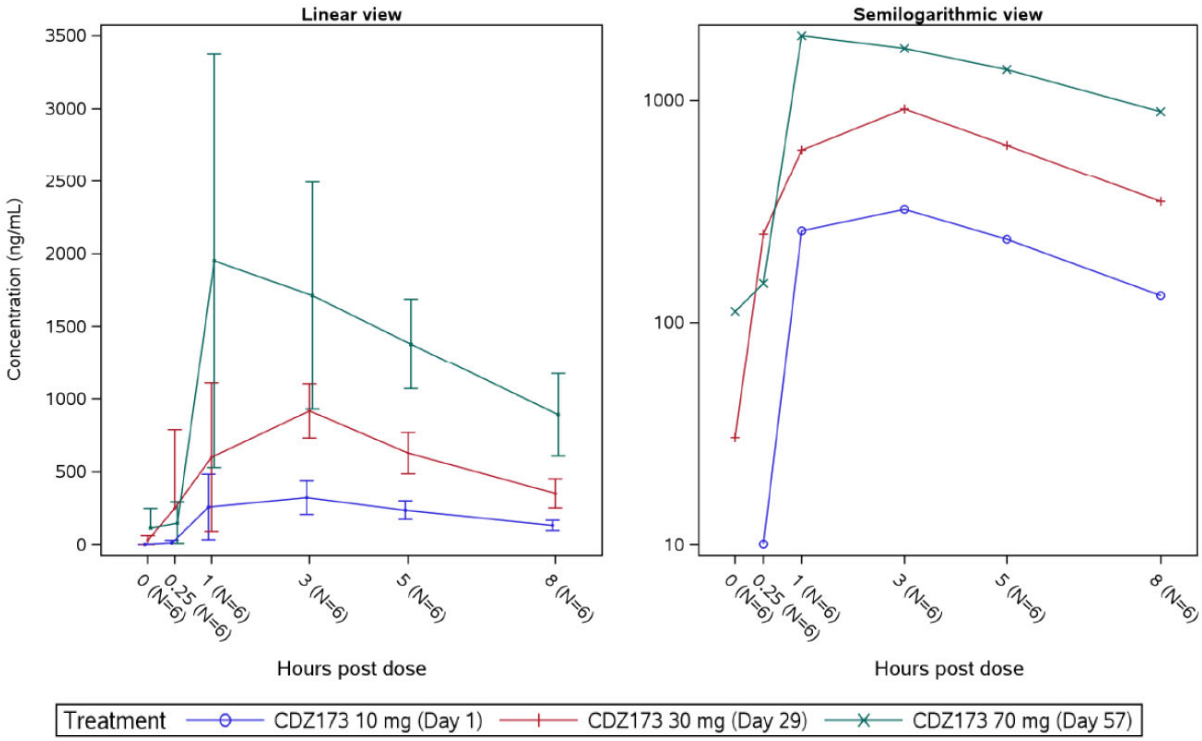
表 2.7.2-13 APDS 患者において 1-コンパートメントモデルを用いて推定した Leniolisib の薬物動態パラメーターの要約統計量（2201 試験、パート I）

Statistic	TVCL (L/h)	TVV (L)	TVKA (h^{-1})
n	6	6	6
Mean (SD)	3.83 (0.897)	29.0 (5.76)	4.25 (3.66)
Geometric mean (Geometric CV%)	3.72 (27.7)	28.5 (19.6)	3.33 (84.2)
Median [Min, Max]	4.18 [2.26, 4.75]	28.3 [22.9, 38.2]	3.47 [1.42, 11.4]

Source: 5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 1, Table 14.2-1.2.2.

APDS=activated PI3Kδ syndrome; CV=coefficient of variation; max=maximum; min=minimum; n=number with estimable parameter; SD=standard deviation; TVCL=typical value of clearance; TVKA=typical value of absorption rate constant; TVV=typical value of volume of distribution.

図 2.7.2-14 APDS 患者に Leniolisib カプセルを逐次用量漸増投与したときの Leniolisib の平均（SD）血漿中濃度 - 時間プロファイル（2201 試験、パート I）

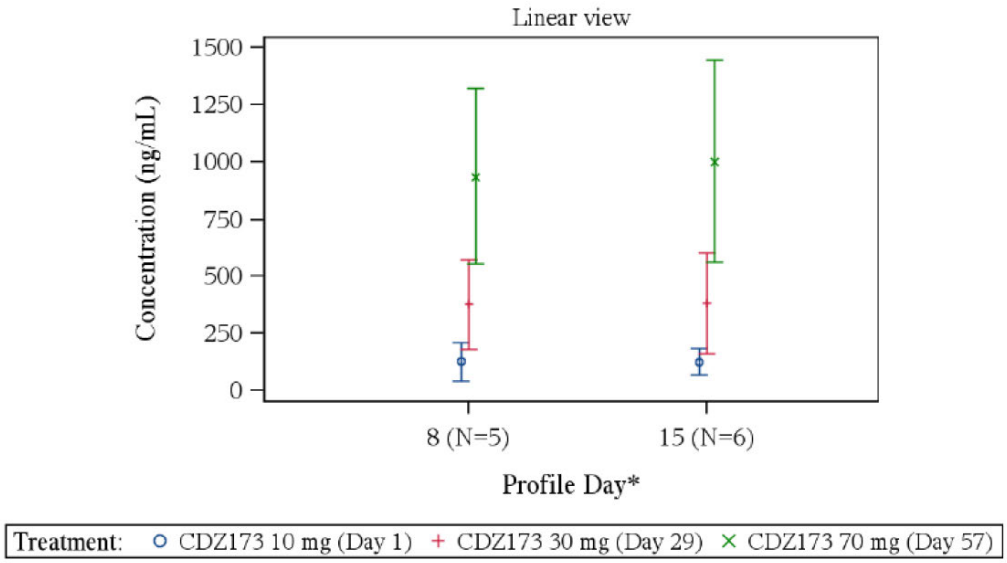


Source: 5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 1 Amendment 1, Figure 4-2.

APDS=activated PI3Kδ syndrome; BID=twice daily; N=number of patients; SD=standard deviation.

Note: Patients received leniolisib BID at sequentially escalating dose levels from 10 mg (Days 1 through 28), to 30 mg (Days 29 through 56), to 70 mg (Days 57 through 84). Hours postdose in the figure are relative to the first dose at each dose level.

図 2.7.2-15 APDS 患者に Leniolisib カプセルを逐次用量漸増投与したときの Leniolisib の平均（SD）血漿中トラフ濃度 - 時間プロファイル（2201 試験、パート I）



Source: 5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 1, Figure 14.2-1.3.

APDS=activated PI3Kδ syndrome; BID=twice daily; N=number of patients; SD=standard deviation.

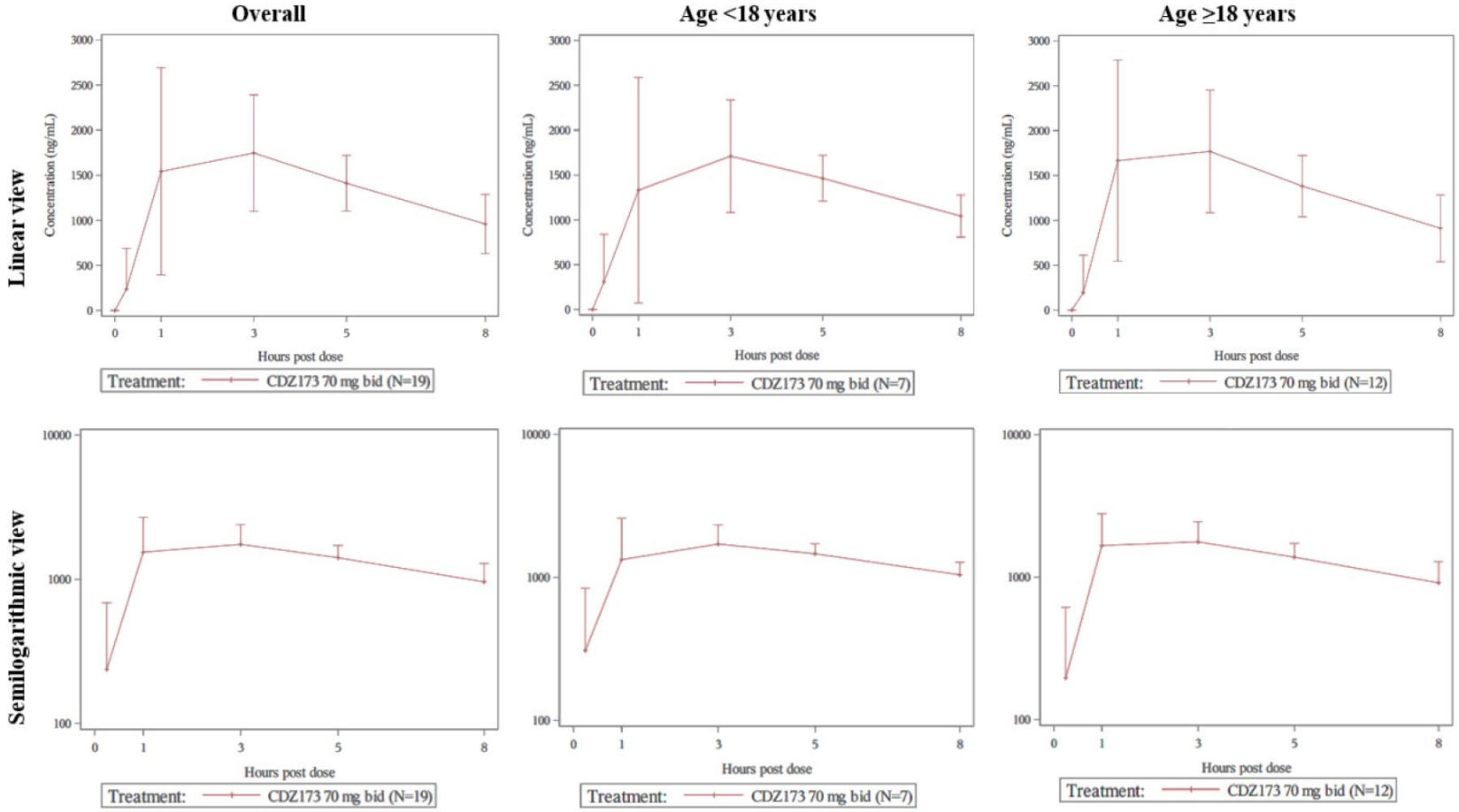
Note: Patients received leniolisib BID at sequentially escalating dose levels from 10 mg (Days 1 through 28), to 30 mg (Days 29 through 56), to 70 mg (Days 57 through 84). Profile day in the figure is relative to the first dose at each dose level.

パート II（固定用量）における Leniolisib の薬物動態

この試験のパート II では、APDS 患者に Leniolisib 70 mg を 1 日 2 回投与したときの初回投与後の Leniolisib の血漿中 PK プロファイルは年齢群（18 歳未満 vs 18 歳以上；図 2.7.2-16）及び遺伝子診断（APDS1 vs APDS2；図 2.7.2-17）間で類似していた。投与 Day 1 の血漿中 Leniolisib の AUC_{0-8} 及び C_{max} の幾何平均は、集団全体では 10400 ng•h/mL 及び 2080 ng/mL、18 歳未満の患者では 10200 ng•h/mL 及び 2070 ng/mL、18 歳以上の患者では 10600 ng•h/mL 及び 2090 ng/mL であった（表 2.7.2-14）。遺伝子診断で層別した場合の Day 1 の AUC_{0-8} 及び C_{max} の幾何平均は、APDS1 患者では 10500 ng•h/mL 及び 2060 ng/mL、APDS2 患者では 10300 ng•h/mL 及び 2180 ng/mL であった（5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、表 14.2-1.2.1.2b）。

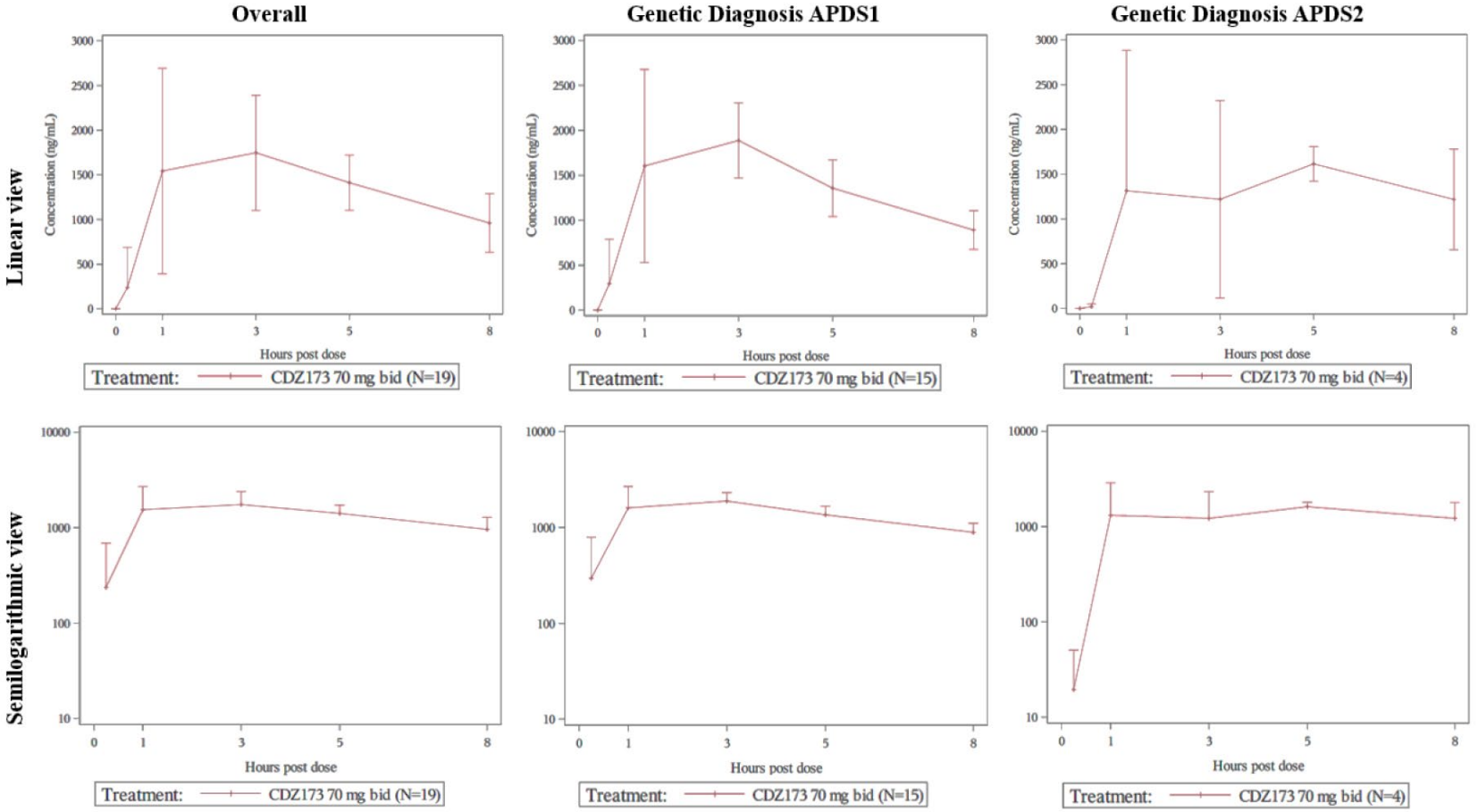
この試験のパート II では、投与 Day 29、57 及び 85 に少数時点の PK 検体採取を行った（図 2.7.2-18）。集団全体におけるこれらの時点での Leniolisib の血漿中 C_{trough} の幾何平均（幾何 CV%）はそれぞれ 926（73.2%）、844（75.7%）及び 804（67.5%）ng/mL であった（5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、表 14.2-1.1.1b）。年齢群及び遺伝子診断で層別した血漿中 C_{trough} の推移図を 5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR のそれぞれ図 14.2-1.3.1b 及び図 14.2-1.3.2b に示す。

図 2.7.2-16　APDS 患者に Leniolisib 70 mg カプセルを 1 日 2 回投与したときの Day 1 の Leniolisib の平均（SD）血漿中濃度 - 時間プロファイル - 年齢による層別（2201 試験、パート II）



Source: 5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 2, Figure 14.2-1.1.1b.
APDS=activated PI3Kδ syndrome; BID=twice daily; N=number of patients; SD=standard deviation.

図 2.7.2-17　APDS 患者に Leniolisib 70 mg カプセルを 1 日 2 回投与したときの Day 1 の Leniolisib の平均（SD）血漿中濃度 - 時間プロファイル - 遺伝子診断による層別（2201 試験、パート II）



Source: 5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 2, Figure 14.2-1.1.2b.
APDS=activated PI3Kδ syndrome; BID=twice daily; N=number of patients; SD=standard deviation.

表 2.7.2-14 APDS 患者に Leniolisib 70 mg カプセルを初回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 - 年齢群による層別（2201 試験、パート II）

Age Group Visit	n	Geometric Mean (Geometric CV%)[a]			
		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h) median [range]	AUC_{0-t} (ng*h/mL)	AUC_{0-8} (ng*h/mL)
Overall					
Day 1	19[b]	2080 (25.4)	2.87 [0.92, 7.78]	10100 (27.6)	10400 (26.3)
<18-year-old					
Day 1	7	2070 (25.4)	3.00 [1.00, 5.05]	9890 (31.1)	10200 (28.4)
≥18-year-old					
Day 1	12[c]	2090 (26.6)	1.16 [0.92, 7.78]	10100 (26.9)	10600 (26.3)

Source: 5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 2, Table 14.2-1.2.1.1b.

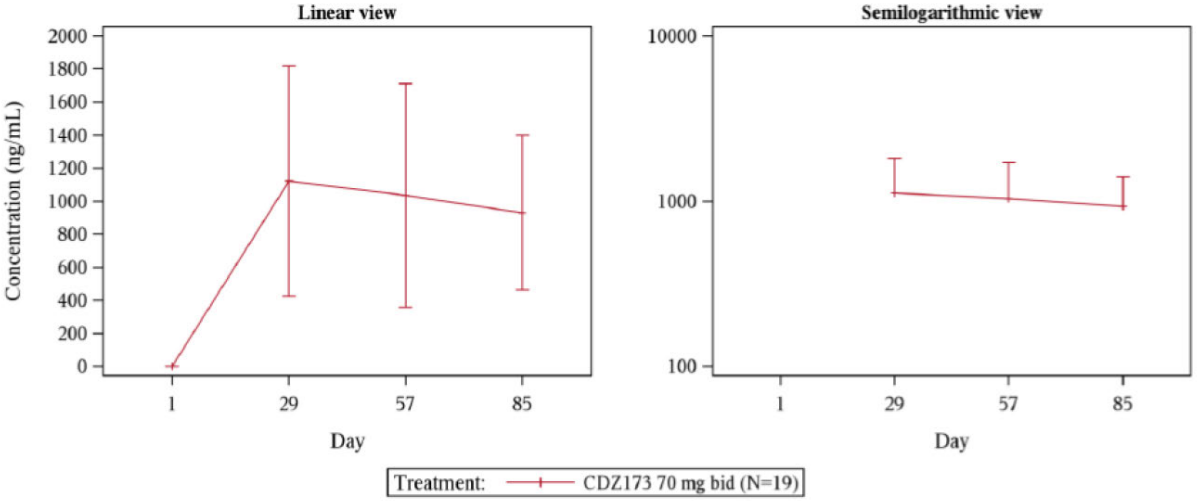
APDS=activated PI3Kδ syndrome; AUC=area under the concentration-time curve; AUC_{0-8}=AUC from time 0 to 8 hours; AUC_{0-t}=AUC from time 0 to the last measurable concentration; BID=twice daily; C_{max}=maximum concentration; CV=coefficient of variation; n=number with estimable parameter; T_{max}=time to maximum concentration.

[a] Median [minimum, maximum] presented for T_{max}.

[b] n=18 for AUC_{0-8}.

[c] n=11 for AUC_{0-8}.

図 2.7.2-18 APDS 患者に Leniolisib 70 mg カプセルを 1 日 2 回投与したときの Leniolisib の平均（SD）血漿中トラフ濃度推移（2201 試験、パート II）



Source: 5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 2, Figure 14.2-1.3.1b.

APDS=activated PI3Kδ syndrome; BID=twice daily; SD=standard deviation.

2.7.2.2.4.1.3 薬力学の結果及び結論

- Leniolisib 10、30 及び 70 mg を 1 日 2 回投与された APDS 患者における PI3Kδ 経路（pAkt 陽性 B 細胞により評価）は用量及び濃度依存的に抑制された。
- E_{max} 濃度 - 反応モデルに基づき、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%と推定された。30 mg と 70 mg の間で最大効果に差は認められなかったものの、70 mg 1 日 2 回投与

による阻害はより持続的であった。

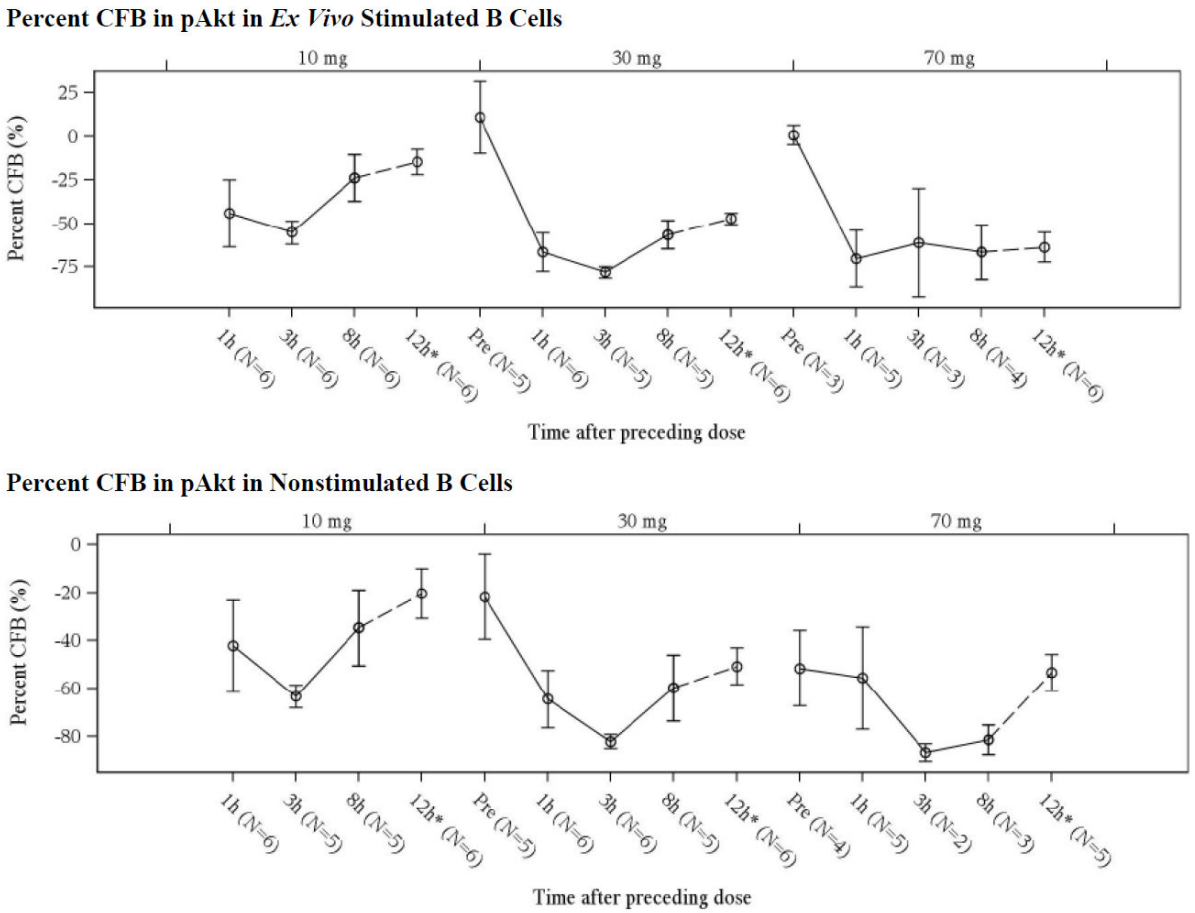
- APDS 患者に Leniolisib 70 mg を 1 日 2 回投与したところ、Day 1 の血漿中 Leniolisib の AUC_{0-t} が大きくなるにつれ、投与 Day 85 の標的病変の log10 SPD の減少及びナイーブ B 細胞の割合の増加の程度が大きくなる傾向がわずかに認められた。

pAkt 陽性 B 細胞のベースラインからの変化率

この試験のパート I では、pAkt 陽性 B 細胞割合の読み取り値を用いて、Leniolisib の PD 作用を測定した。Akt は活性化 PI3Kδ の直接的な下流標的である。APDS 患者のほとんどで、投与後 1 時間に pAkt 陽性 B 細胞割合の明らかな最大減少が認められた（図 2.7.2-19）。この早期の pAkt 阻害は血漿中 Leniolisib の T_{max} とほぼ同時点で生じたことから（表 2.7.2-12）、薬物効果及び直接 PD 反応において意味のあるヒステリシスはないことが示唆された。さらに、B 細胞中の pAkt 阻害率及び血漿中 Leniolisib 濃度は E_{max} モデルによく当てはまった（図 2.7.2-20）。

10 mg 単回投与による pAkt 陽性 B 細胞の割合の減少はおおむね 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、高用量では、わずかに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（図 2.7.2-19）。最大効果は 30 mg と 70 mg の用量レベルで差は認められなかったものの、阻害持続時間は 70 mg の方が明らかに長く、したがって、時間を平均した阻害及びトラフ（投与後 12 時間）での阻害に関してはより至適であると考えられる。

図 2.7.2-19 APDS 患者における pAkt 陽性 B 細胞の割合のベースラインからの平均（SE）変化率の推移（2201 試験、パート I）



Source: 5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 1, Figure 14.2-2.1.2.

APDS=activated PI3Kδ syndrome; BID=twice daily; CFB=change from baseline; pAkt=phosphorylated Akt; SE=standard error.

Note: Baseline value was defined as the average of values on Day -1 and Day 1 predose when both datapoints were available; where either value was missing, the existing value was defined as the baseline. Patients received leniolisib BID at sequentially escalating dose levels from 10 mg (Days 1 through 28), to 30 mg (Days 29 through 56), to 70 mg (Days 57 through 84).

* 12 h value was derived as the mean of predose values on Days 8 and 15 within the dose level when both were available; where either the Day 8 or 15 value was missing, the existing value was used.

<u>B 細胞中の pAkt 阻害率の濃度 - 反応解析</u>

5.3.5.1 2201 試験のパート I の CSR の 9.7.5.2 項に記載したとおり、B 細胞中の pAkt 阻害率と血漿中 Leniolisib 濃度は E_{max} モデルによく当てはまった（図 2.7.2-20）。*Ex vivo* 刺激及び非刺激 B 細胞中の pAkt 阻害率について、EC_{50} と E_{max} で類似のモデルのパラメーターが得られ（表 2.7.2-15）、全体的なシグナル増加は除いて、*ex vivo* 刺激は Leniolisib の効力及び最大効果に関連するモデルのパラメーターの決定には無関係である可能性が示唆された。

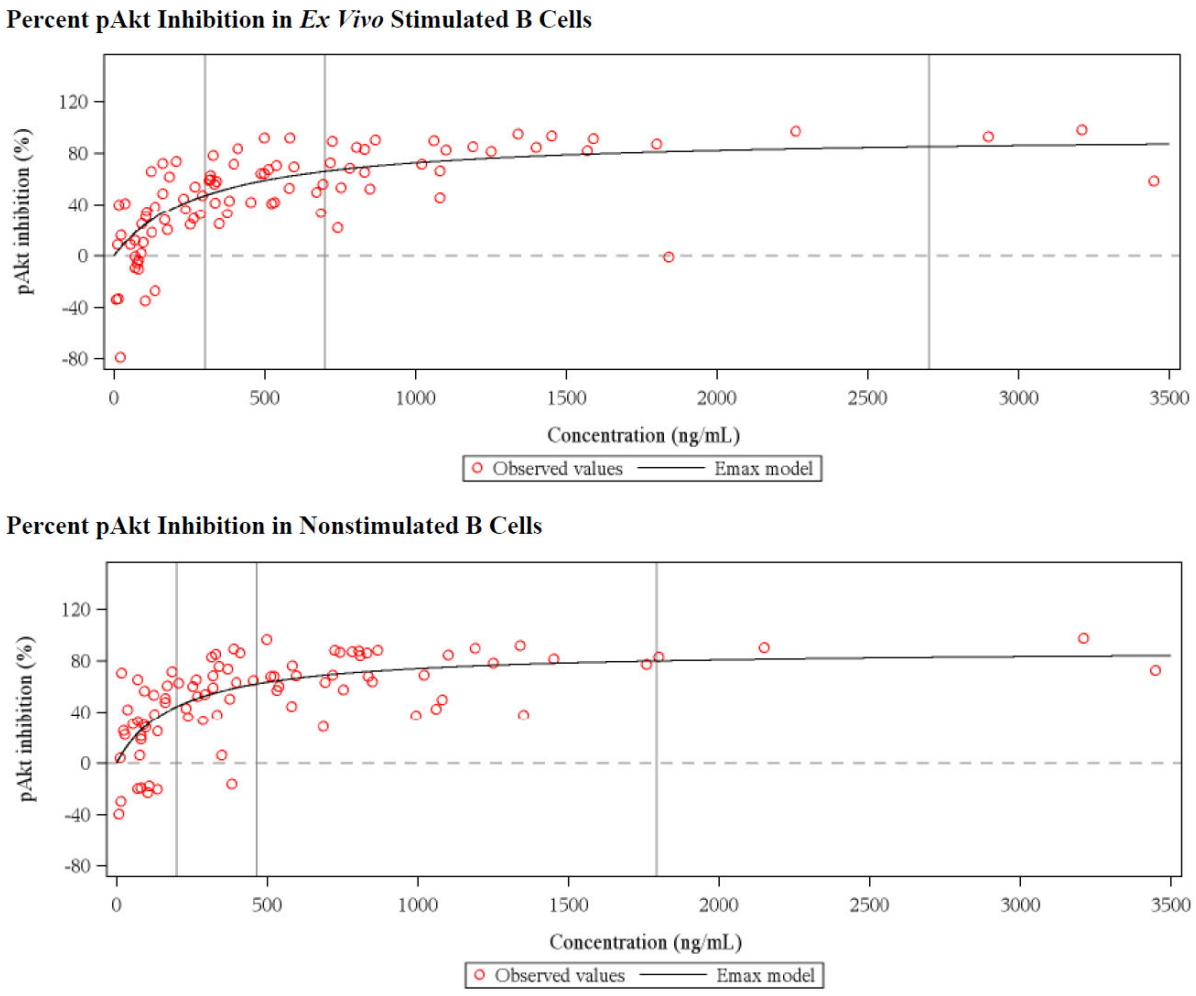
1-コンパートメント PK 解析からの TVCL 中央値を CL_{ss}/F として用いて（表 2.7.2-13）、投与間隔（12 時間）内で時間平均 pAkt 阻害の E_{max} の XX%に至る平均血漿中濃度を生じる Leniolisib 用量（mg）を以下の式を用いて算出した。

$$Dose = 10^{-3} \cdot EC_{XX} \cdot \frac{CL_{SS}}{F} \cdot 12$$

ここで、CL_{ss}/F はみかけのクリアランス（L/h）、EC_{XX} は E_{max} の XX%に到達する濃度である。投与間隔の長さ（12 時間）で正規化した台形法に従い、12 時間での pAkt 阻害率の AUC に基づき、各用量レベルの各患者について、投与間隔内での時間平均 pAkt 阻害率を算出した。

E_{max} モデルによると、Leniolisib 10、30 及び 70 mg を 1 日 2 回投与したときの B 細胞中の時間平均 pAkt 阻害率はそれぞれ約 38%、63%及び 78%であり、*ex vivo* 刺激 B 細胞中では、Leniolisib 15、35 及び 136 mg の 1 日 2 回投与により E_{max} のそれぞれ 50%（ED_{50}）、70%（ED_{70}）及び 90%（ED_{90}）の時間平均 pAkt 阻害率が得られると予想される（表 2.7.2-15）。

図 2.7.2-20 APDS 患者における B 細胞中の pAkt 阻害率と血漿中 Leniolisib 濃度の散布図（2201 試験、パート I）



Source: 5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 1, Figure 14.2-2.2.

APDS=activated PI3Kδ syndrome; EC_{50}=concentration resulting in 50% of E_{max}; EC_{70}=concentration resulting in 70% of E_{max}; EC_{90}=concentration resulting in 90% of E_{max}; E_{max}=maximal effect; pAkt=phosphorylated Akt.

Note: pAkt inhibition is calculated as (-1)*percent change from baseline pAkt value. Vertical lines represent EC_{50}, EC_{70}, and EC_{90}.

表 2.7.2-15 APDS 患者における血漿中 Leniolisib 濃度と B 細胞中の pAkt 阻害率の関係の E_{max} モデル（2201 試験、パート I）

Parameter	%pAkt Inhibition in *Ex Vivo* Stimulated B Cells		%pAkt Inhibition in Nonstimulated B Cells	
	Estimate (SE)	2-sided 95% CI	Estimate (SE)	2-sided 95% CI
E_{max} (%)	94.60 (5.80)	78.49, 110.72	88.93 (7.57)	69.47, 108.39
EC_{50} (ng/mL)	300.32 (55.68)	145.72, 454.92	199.19 (68.36)	23.45, 374.92
EC_{70} (ng/mL)	700.75 (129.93)	340.02, 1061.49	464.77 (159.51)	54.72, 874.81
EC_{90} (ng/mL)	2702.91 (501.14)	1311.51, 4094.30	1792.67 (615.27)	211.08, 3374.26
ED_{50} (mg)	15.06 (2.79)	7.31, 22.82	9.99 (3.43)	1.18, 18.81
ED_{70} (mg)	35.15 (6.52)	17.06, 53.24	23.31 (8.00)	2.75, 43.88
ED_{90} (mg)	135.58 (25.14)	65.79, 205.37	89.92 (30.86)	10.59, 169.25
Time-averaged %pAkt inhibition at 10 mg BID (%)	37.74 (2.23)	31.57, 43.92	44.48 (5.50)	30.35, 58.62
Time-averaged %pAkt inhibition at 30 mg BID (%)	62.98 (1.46)	58.92, 67.04	66.71 (4.17)	55.99, 77.43
Time-averaged %pAkt inhibition at 70 mg BID (%)	77.85 (2.58)	70.69, 85.01	77.82 (4.76)	65.59, 90.05

Source: 5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 1, Table 14.2-2.2.

APDS=activated PI3Kδ syndrome; AUC=area under the curve; BID=twice daily; CI=confidence interval; EC_{XX}=concentration resulting in XX% of E_{max}; ED_{XX}=dose producing average concentration resulting in XX% of E_{max}; E_{max}=maximal effect; pAkt=phosphorylated Akt; SE=standard error.

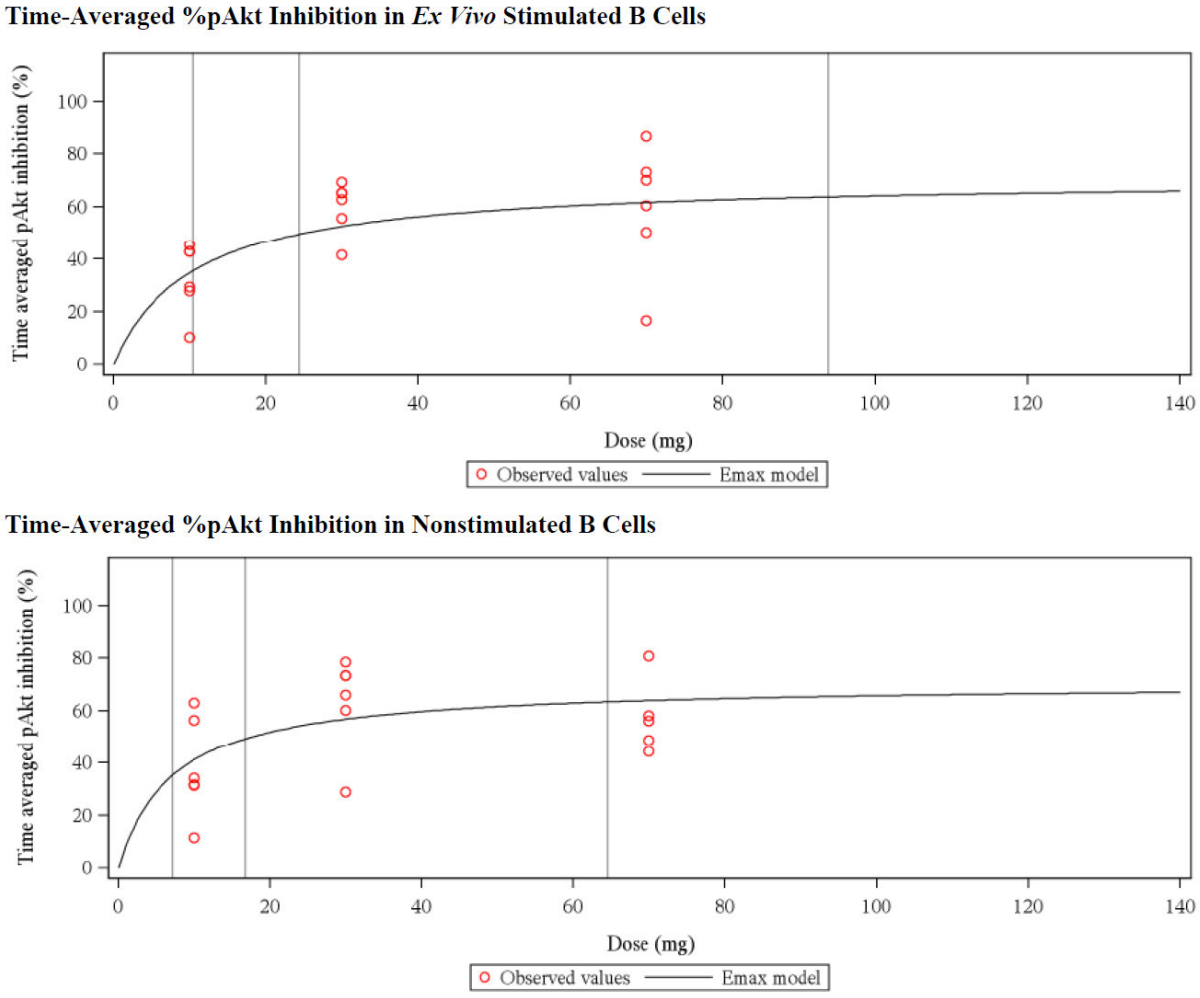
Note: pAkt inhibition is calculated as (-1)*percent change from baseline pAkt value. Time-averaged pAkt inhibition over a dosing period is calculated for each patient at each dose level based on the %pAkt inhibition AUC over 12 hours normalized by the length of the dosing interval (12 hours).

B 細胞中の pAkt 阻害率の用量 - 反応解析

5.3.5.1 2201 試験のパート I の CSR の 9.7.5.2 項に記載したとおり、E_{max} モデルを用いて、12 時間の投与間隔内での Leniolisib の用量と B 細胞中の個々の時間平均 pAkt 阻害率の散布図を当てはめた（図 2.7.2-21）。E_{max} モデルに基づき、Leniolisib 10、30 及び 70 mg を 1 日 2 回投与したときの B 細胞中の時間平均 pAkt 阻害率はそれぞれ約 35%、53%及び 62%と予想され、*ex vivo* 刺激 B 細胞中の ED_{50}、ED_{70} 及び ED_{90} の推定値はそれぞれ 10、24 及び 94 mg であった（表 2.7.2-16）。

pAkt 値の欠測のために、時間平均 pAkt 阻害率（投与間隔の長さで正規化した 12 時間の AUC）の算出は不正確となり、最適な用量 - 反応解析は行えなかった。したがって、結果は濃度 - 反応解析での推定値とは完全には一致しなかった（表 2.7.2-15）。しかし、pAkt 阻害の完全なデータセットからの時間平均 pAkt 阻害率の AUC のみを含む感度分析を実施したところ、濃度 - 反応解析と一致する推定値が示された（5.3.5.1 2201 試験のパート I の CSR、11.4.2.2 項）。

図 2.7.2-21 APDS 患者における B 細胞中の時間平均 pAkt 阻害率と Leniolisib 用量の散布図（2201 試験、パート I）



Source: 5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 1, Figure 14.2-2.3.

APDS=activated PI3Kδ syndrome; AUC=area under the curve; ED_{50}=dose producing average concentration resulting in 50% of E_{max}; ED_{70}=dose producing average concentration resulting in 70% of E_{max}; ED_{90}=dose producing average concentration resulting in 90% of E_{max}; E_{max}=maximal effect; pAkt=phosphorylated Akt.

Note: pAkt inhibition is calculated as (-1)*percent change from baseline pAkt value. Vertical lines represent ED_{50}, ED_{70}, and ED_{90}. Time-averaged pAkt inhibition over a dosing period is calculated for each patient at each dose level based on the %pAkt inhibition AUC over 12 hours normalized by the length of the dosing interval (12 hours).

表 2.7.2-16 APDS 患者における Leniolisib 用量と B 細胞中の時間平均 pAkt 阻害率の関係の E_{max} モデル（2201 試験、パート I）

Parameter	%pAkt Inhibition in *Ex Vivo* Stimulated B Cells		%pAkt Inhibition in Nonstimulated B Cells	
	Estimate (SE)	2-sided 95% CI	Estimate (SE)	2-sided 95% CI
E_{max} (%)	70.978 (8.722)	48.557, 93.399	70.598 (10.067)	44.720, 96.476
ED_{50} (mg)	10.422 (4.630)	-1.479, 22.323	7.168 (4.445)	-4.257, 18.593
ED_{70} (mg)	24.318 (10.803)	-3.451, 52.087	16.726 (10.371)	-9.933, 43.384
ED_{90} (mg)	93.798 (41.667)	-13.312, 200.907	64.514 (40.001)	-38.311, 167.340
Time-averaged %pAkt inhibition at 10 mg BID (%)	34.756 (5.162)	21.486, 48.025	41.122 (6.817)	23.599, 58.644
Time-averaged %pAkt inhibition at 30 mg BID (%)	52.678 (4.001)	42.393, 62.963	56.983 (4.759)	44.749, 69.217
Time-averaged %pAkt inhibition at 70 mg BID (%)	61.780 (5.217)	48.369, 75.191	64.040 (6.509)	47.309, 80.772

Source: 5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 1, Table 14.2-2.3.

APDS=activated PI3Kδ syndrome; AUC=area under the curve; BID=twice daily; CI=confidence interval; ED_{50}=dose resulting in 50% of E_{max}; ED_{70}=dose resulting in 70% of E_{max}; ED_{90}=dose resulting in 90% of E_{max}; E_{max}=maximal effect; pAkt=phosphorylated Akt; SE=standard error.

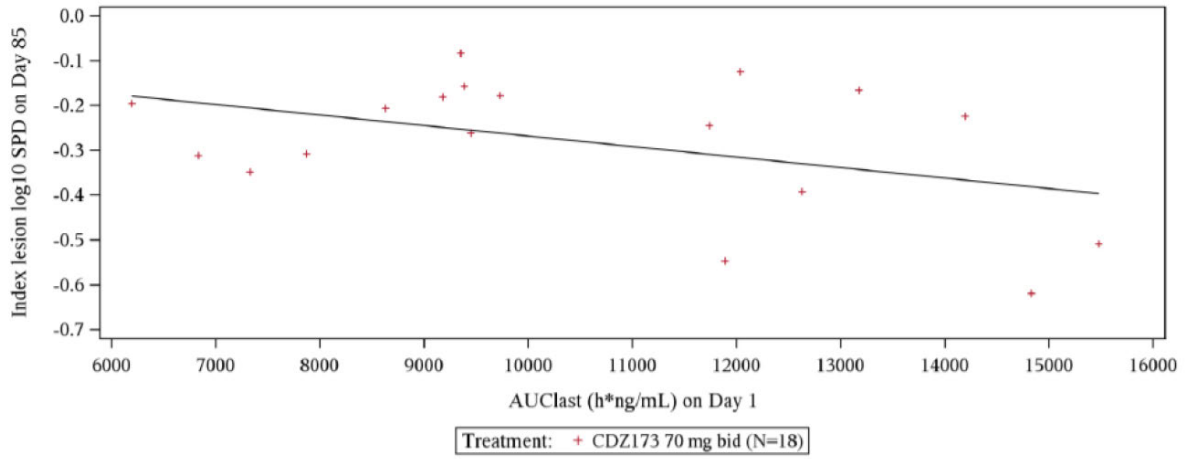
Note: pAkt inhibition is calculated as (-1)*percent change from baseline pAkt value. Time-averaged pAkt inhibition over a dosing period is calculated for each patient at each dose level based on the %pAkt inhibition AUC over 12 hours normalized by the length of the dosing interval (12 hours).

<u>リンパ球増殖及び免疫表現型正常化に対する作用の PK/PD 解析</u>

この試験のパート II では、主要有効性評価項目（標的病変の log10 SPD 及びナイーブ B 細胞の割合）により、APDS 患者におけるリンパ球増殖及び免疫表現型正常化に対する Leniolisib 70 mg 1 日 2 回投与の作用を評価した。Day 1 の血漿中 Leniolisib の $AUC_{0\text{-}t}$ に対する、投与 Day 85 における主要有効性評価項目のベースラインからの変化の散布図では、$AUC_{0\text{-}t}$ 値が大きくなるにつれ、標的病変の log10 SPD の減少（図 2.7.2-22）及びナイーブ B 細胞の割合の増加（図 2.7.2-23）の程度が大きくなる傾向がわずかに認められた。いくつかの時点（Day 29、57 及び 85）での血漿中 Leniolisib の C_{trough} に対する有効性評価項目のベースラインからの変化の解析については、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 をそれぞれ参照のこと。

この試験のパート II では、関心のある他の PD バイオマーカー［IgM 濃度及び好中球絶対数（ANC）］に対する Leniolisib の作用も評価した。投与 Day 85 の C_{trough} が大きくなるにつれ、IgM 濃度及び ANC 値減少の程度が大きくなる傾向がわずかに認められた（5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、図 14.2-13.3b 及び図 14.2-13.4b）。

図 2.7.2-22 APDS 患者における Day 85 の標的病変の log10 変換 SPD のベースラインからの変化と Day 1 の血漿中 Leniolisib の AUC_{last} の散布図（2201 試験、パート II）

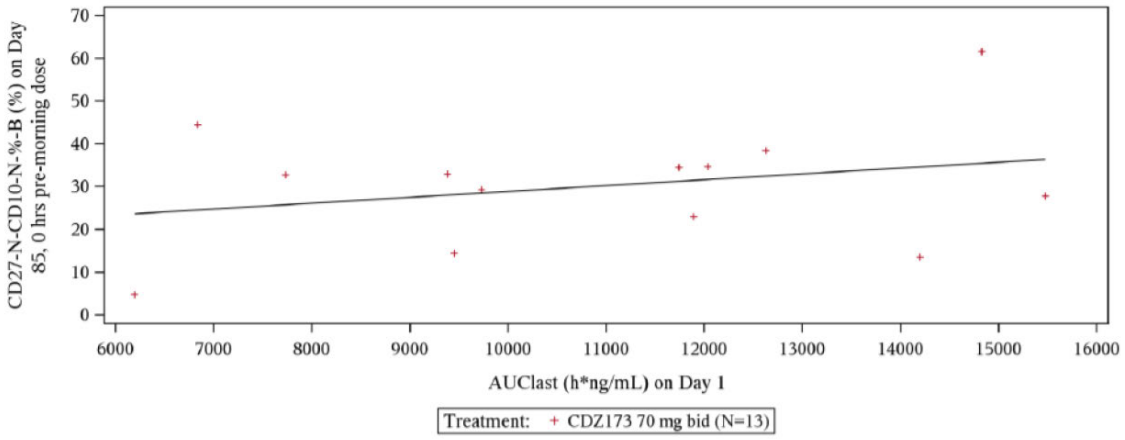


Source: 5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 2, Figure 14.2-13.1.1b.

APDS=activated PI3Kδ syndrome; AUC=area under the concentration-time curve; AUC_{last}=AUC from time 0 to the last measurable concentration; BID=twice daily; N=number of patients; PD=pharmacodynamic; PK=pharmacokinetic; SPD=sum of product of diameters.

Note: Spearman's rank coefficient = -0.212. Only patients with no missing PK and PD data were included in the analysis.

図 2.7.2-23 APDS 患者における Day 85 のナイーブ B 細胞の割合のベースラインからの変化と Day 1 の血漿中 Leniolisib の AUC_{last} の散布図（2201 試験、パート II）



Source: 5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 2, Figure 14.2-13.2.1b.

APDS=activated PI3Kδ syndrome; AUC=area under the concentration-time curve; AUC_{last}=AUC from time 0 to the last measurable concentration; BID=twice daily; N=number of patients; PD=pharmacodynamic; PK=pharmacokinetic.

Note: Spearman's rank coefficient = 0.165. Only patients with no missing PK and PD data were included in the analysis.

2.7.2.2.4.2 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 及び相対バイオアベイラビリティ

2.7.2.2.4.2.1 試験デザイン

2201E1 試験は、第 II/III 相、多施設共同、国際共同、非盲検、非無作為化、実薬継続投与試験である。この試験で得られたデータの中間解析（IA）が、2021 年 12 月 13 日をカットオフ日とし

て行われている。追加の IA（以後「IA-2」と呼ぶ）をデータ抽出日 2023 年 3 月 13 日で行った。PK に関連する副次評価項目は IA-2 に含まれなかった。1 回目の中間解析以降、新たな患者は組み入れられておらず、31 例の被験者が依然試験を継続中であった。

2201E1 試験は、2201 試験に参加した APDS 患者又は Leniolisib 以外の PI3Kδ 阻害剤の投与歴のある APDS 患者を対象に、Leniolisib の PK の特徴を明らかにし、Novartis 製 Leniolisib フィルムコーティング錠（Novartis FCT）の相対バイオアベイラビリティを Novartis HGC と比較して評価することを計画した（5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR）。合計 37 例に 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。使用する治験薬（Novartis HGC 及び Novartis FCT）は [redacted] が製造した。経時的な PK 検体を採取する場合は午前中の投与を空腹時又は軽い朝食後 0.5 時間に行い、それ以外の投与は全て食事摂取の有無に関わらず行った。

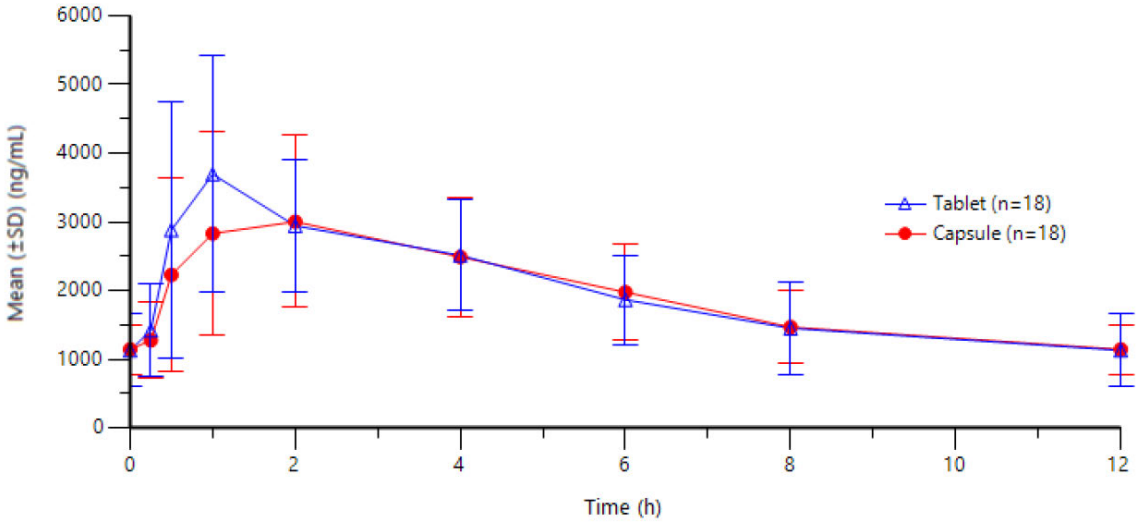
ロシア人患者 2 例は、ロシア保健当局からの指摘に従って、Novartis HGC 製剤が継続されたため、この試験の PK 評価から除外された。それ以外の患者は全て、上述のとおり、カプセル製剤から錠剤に移行した。

2.7.2.2.4.2.2 薬物動態の結果及び結論

この試験では、Novartis FCT が Novartis HGC の代替となることを裏付けるために、従来の生物学的同等性試験の代わりに、Novartis FCT と HGC の間での Leniolisib の PK の単一順序クロスオーバー比較を目的とした。類似性を示すためのこの代替アプローチは、曝露量が製剤の要因の影響を受けにくいといった Leniolisib の望ましい BCS 分類クラス 1（高溶解性、高透過性）に基づくものであった。しかし、さらなる検討の結果、Leniolisib は BCS クラス 2（低溶解性、高透過性）化合物に再分類されたため、従来の生物学的同等性試験の実施が必要となった。そこで、ピボタル臨床試験で用いた製剤と予定市販製剤の生物学的同等性試験を実施した（LE1101 試験；2.7.2.2.2.2 項）。この試験の中間解析では、Novartis FCT と HGC の相対バイオアベイラビリティは評価しなかったが、後に 2201E1 IA-1 CSR の補遺で評価した（5.3.5.2 2201E1 試験の IA-1 CSR 補遺 1）。

2201E1 IA-1 の補遺では、錠剤の方が C_{max} が高く、t_{max} にも早く到達したことを除き、両製剤の平均血漿中濃度 - 時間プロファイルは類似していた（図 2.7.2-24）。両製剤の定常状態での PK パラメーターを表 2.7.2-17 に要約する。

図 2.7.2-24 Leniolisib 70 mg をフィルムコーティング錠又はハードゼラチンカプセルとして BID 投与後の Leniolisib の平均（SD）血漿中濃度 - 時間プロファイル



Source: 5.3.5.2 IA-1 CSR Addendum 1 Study 2201E1, Figure 1
BID=twice daily; h=hour; SD=standard deviation.

表 2.7.2-17 Leniolisib 70 mg をフィルムコーティング錠又はハードゼラチンカプセルとして BID 投与後の Leniolisib の PK パラメーター

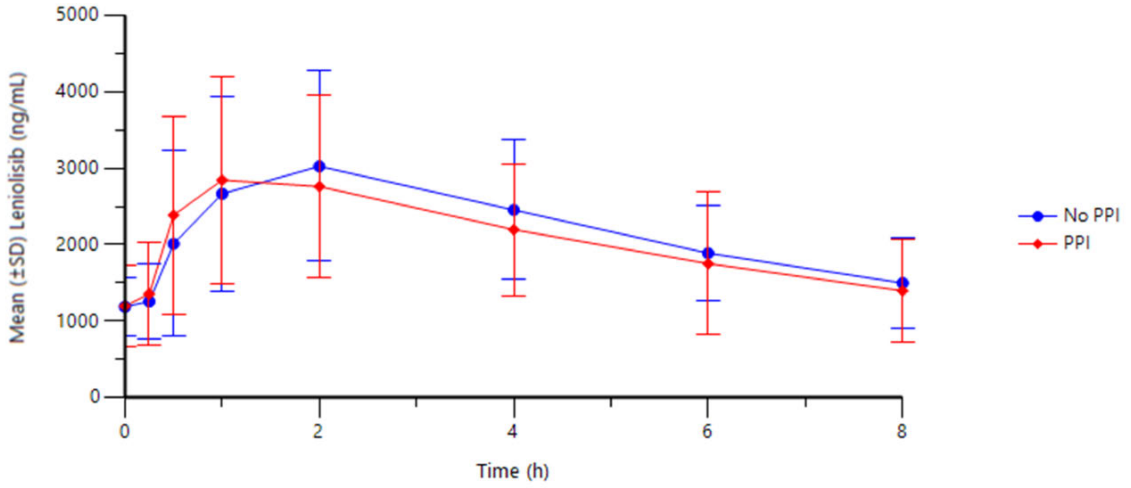
Parameter	Tablet (N=18) Mean ± SD	Capsule (N=18) Mean ± SD
C_{max} (ng/mL)	4156 ± 1538	3492 ± 1164
t_{max} (h)	1.00 (0.47 – 3.96)	1.93 (0.00 – 4.02)
$AUC_{0\text{-}12h}$ (ng*h/mL)	23873 ± 7754	23220 ± 7756

Source: 5.3.5.2 IA-1 CSR Addendum 1 Study 2201E1, Appendix 4
BID=twice daily; PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation.
Note: Median, min-max are presented for t_{max}.

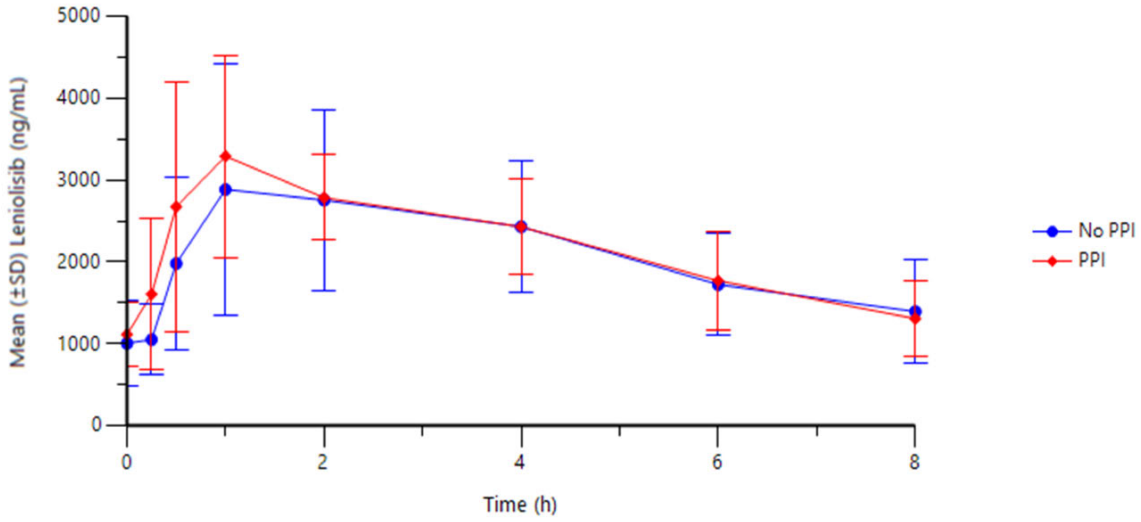
Leniolisib の PK に対する PPI 併用の影響を評価する中間データのレトロスペクティブな探索的解析を実施した。Novartis HGC 製剤及び FCT 製剤とともに、平均血漿中 Leniolisib 濃度 - 時間プロファイルは、PPI 併用が報告された APDS 患者とそうでない APDS 患者でほぼ同程度であった（図 2.7.2-25、表 2.7.2-18）。したがって、PPI 併用は Leniolisib の曝露量に対して、用量調節を要するような著しい影響を及ぼさなかった。

図 2.7.2-25 APDS 患者に Leniolisib 70 mg を 1 日 2 回投与したときの Leniolisib の平均（SD）血漿中濃度 - 時間プロファイル - 製剤及び PPI 併用による層別化（2201E1 試験）

Novartis Hard Gelatin Capsule Formulation



Novartis Film-Coated Tablet Formulation



Source: Data on file.
APDS=activated PI3Kδ syndrome; PPI=proton pump inhibitor; SD=standard deviation.

表 2.7.2-18 APDS 患者に Leniolisib 70 mg を 1 日 2 回投与したときの Leniolisib の曝露量に対する PPI 併用の影響に関する統計学的評価の要約 - 製剤による層別化（2201E1 試験）

Formulation Parameter	Treatment	n	LS Mean	Treatment Comparison	
				LS Mean Ratio (%)	90% Confidence Interval
Novartis hard gelatin capsule formulation					
C_{max} (ng/mL)	PPI use reported (test)	11	3260	101.93	80.54, 129.00
	No PPI use reported (reference)	19	3198		
AUC_{0-8} (ng*h/mL)	PPI use reported (test)	10	16478	98.25	77.22, 125.00
	No PPI use reported (reference)	19	16945		
Novartis film-coated tablet formulation					
C_{max} (ng/mL)	PPI use reported (test)	9	3628	109.07	88.61, 134.25
	No PPI use reported (reference)	18	3327		
AUC_{0-8} (ng*h/mL)	PPI use reported (test)	9	17033	104.03	84.59, 127.93
	No PPI use reported (reference)	17	16373		

Source: Data on file.

APDS=activated PI3Kδ syndrome; AUC=area under the concentration-time curve; AUC_{0-8}=AUC from time 0 to 8 hours; C_{max}=maximum concentration; LS=least-squares; n=number with estimable parameter; PPI=proton pump inhibitor.

2.7.2.2.4.3 LE3301 試験：小児 APDS 患者に反復投与したときの PK

2.7.2.2.4.3.1 試験デザイン

LE3301 試験は、小児（4～11 歳）APDS 患者（N=21）を対象に Leniolisib の安全性、忍容性、PK、PD、及び有効性を評価する第 III 相、2 パート、プロスペクティブ、非盲検、単群、多施設共同試験である。完了したパート I は、Leniolisib 投与の安全性及び有効性を評価する 12 週間で構成された。進行中のパート II は、1 年間の長期安全性を追跡調査する継続投与で構成される。試験の両パートで、Leniolisib は、体重に基づき、20～70 mg BID の用量範囲で経口投与される。

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

試験のパート I で、患者は、ベースライン時の体重に基づき 12 週間の投与期を通して同じ用量を維持した。パート II では、各予定来院時に、体重の変化に対して必要に応じて最大 1 日量 70 mg BID まで用量を調整する。

2.7.2.2.4.3.2 薬物動態の結果及び結論

LE3301 試験のシミュレーションにより求めた PK プロファイルを用いて、ノンコンパートメント解析により PK パラメーターを算出し（2.7.2.3.2 項）、以下の表 2.7.2-19 に示す。

表 2.7.2-19 モデルから予測した値を用いた定常状態のノンコンパートメント解析 – LE3301 試験

Treatment	Statistic	AUC_{0-8} (ng•hr/mL)	AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	T_{max} (hr)	CL/F (L/hr)	V_z (L)
20 mg BID	n	3	3	3	3	3	3
	Geometric mean	7970	10300	2140	0.600	1.94	10.1
	Geometric CV	6.83	8.94	5.60	0.000	8.93	4.73
	Mean (SD)	7980.77 (535.99)	10351.16 (914.17)	2138.51 (117.79)	0.60 (0.00)	1.94 (0.17)	10.10 (0.48)
	Median	8151.41	10446.94	2198.96	0.60	1.92	9.89
	Min, max	7380.23, 8410.67	9392.88, 11213.68	2002.77, 2213.80	0.60, 0.60	1.79, 2.13	9.75, 10.65
30 mg BID	n	8	8	8	8	8	30
	Geometric mean	8510	11900	2060	0.962	2.53	14.3
	Geometric CV	25.1	33.7	34.3	67.1	33.6	15.7
	Mean (SD)	8743.03 (2241.53)	12489.52 (4717.57)	2156.33 (708.49)	1.15 (0.81)	2.64 (0.74)	14.46 (2.18)
	Median	7875.18	10332.85	1957.92	0.70	2.91	14.97
	Min, max	6638.41, 12335.62	8817.67, 22642.36	1281.72, 3190.78	0.60, 2.80	1.33, 3.41	11.19, 17.00
40 mg BID	n	4	4	4	4	4	40
	Geometric mean	11600	19600	2930	0.830	2.04	16.6
	Geometric CV	27.8	46.2	29.4	72.5	46.1	16.9
	Mean (SD)	11877.17 (2919.49)	20976.15 (7991.81)	3019.83 (830.67)	1.00 (0.80)	2.21 (1.08)	16.78 (2.98)
	Median	12604.80	21613.88	3054.13	0.60	1.85	15.85
	Min, max	7869.56, 14429.51	10595.73, 30081.11	2056.90, 3914.15	0.60, 2.20	1.33, 3.78	14.35, 21.09
50 mg BID	n	3	3	3	3	3	50
	Geometric mean	11000	17500	2800	0.600	2.85	21.8
	Geometric CV	11.5	23.0	12.8	0.000	23.0	4.14
	Mean (SD)	11011.61 (1294.15)	17855.95 (4168.82)	2818.52 (369.01)	0.60 (0.00)	2.90 (0.63)	21.83 (0.89)
	Median	10573.44	16697.97	2665.75	0.60	3.00	22.16
	Min, max	9993.43, 12467.97	14388.54, 22481.34	2550.43, 3239.39	0.60, 0.60	2.23, 3.48	20.82, 22.51

表 2.7.2-19 モデルから予測した値を用いた定常状態のノンコンパートメント解析 – LE3301 試験（続き）

Treatment	Statistic	AUC_{0-8} (ng•hr/mL)	AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	T_{max} (hr)	CL/F (L/hr)	V_z (L)
70 mg BID	n	1	1	1	1	1	70
	Geometric mean	9140	13600	1960	2.00	5.16	32.0
	Geometric CV	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	Mean (SD)	9137.57 (NC)	13591.74 (NC)	1964.05 (NC)	2.00 (NC)	5.16 (NC)	31.98 (NC)
	Median	9137.57	13591.74	1964.05	2.00	5.16	31.98
	Min, max	9137.57, 9137.57	13591.74, 13591.74	1964.05, 1964.05	2.00, 2.00	5.16, 5.16	31.98, 31.98

Source: CCDZ-LENI-POPPK-02, Table 31
AUC_{0-8}=area under the plasma concentration-time curve from 0 to 8 hours; AUC_{0-t}=area under the plasma concentration-time curve over a steady state 12-hour dosing interval; BID=twice daily; CL/F=apparent clearance; $C_{max,ss}$=maximum concentration at steady state; CV=coefficient of variation; n=sample size; max=maximum; Min=minimum; NC=not calculated; NCA=noncompartmental analysis; SD=standard deviation; T_{max}=time to maximum steady state concentration, V_z=volume of distribution based on the terminal phase.
PK data from Study LE3301 Part 2 were included in this analysis.

2.7.2.2.4.4 LE4301 試験：日本人 APDS 患者に反復投与したときの PK

2.7.2.2.4.4.1 試験デザイン

LE4301 試験は、ベースライン時に 35 kg 以上の青年及び成人の日本人 APDS 患者（N=3）を対象に、Leniolisib の安全性及び有効性を評価する進行中の、2 パート、非盲検、非無作為化試験である。完了したパート I は、Leniolisib 投与の安全性及び有効性を評価する 12 週間で構成された。試験のパート I を完了した被験者は進行中の試験のパート II に入り、1 年間又は日本での市販承認までのいずれか長い期間、Leniolisib の投与を受ける。試験の両パートで、被験者は、体重に基づき、40～70 mg BID の用量範囲で Leniolisib の経口投与を受けた。（表 2.7.2-20）。被験者は、パート I の 12 週間の投与期に Leniolisib の同じ用量を維持した。進行中のパート II では、各予定来院時に、体重の変化に対して必要に応じて用量を変更してもよい。

表 2.7.2-20 LE4301 試験の用法用量

Weight	Dosage	Total Daily Dose (mg)
35 to <38	40 mg BID	80
38 to <45	50 mg BID	100
≥45	70 mg BID	140

BID=twice daily.

2.7.2.2.4.4.2 薬物動態の結果及び結論

LE4301 試験のノンコンパートメント解析で得られた薬物動態パラメーターを CSR（5.3.5.2 LE 4301 試験の CSR、表 7）及び付録 2 に示す。LE4301 試験の被験者は、最新の popPK 解析にも含まれた（2.7.2.3.2 項参照）。

表 2.7.2-21 Leniolisib の体重に基づく投与に関する PK パラメーターの要約（PK 解析対象集団）（LE4301 試験）

Treatment	Statistic	AUC_{0-8} (ng*h/mL)	AUC_{0-t} (ng*h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
50 mg BID (N=1)	n	1	1	1	1	1	1	1
	Geometric mean	8431.433	8103.229	10209.872	2295	2.917	9.794	33.546
	Geometric CV	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	Arithmetic mean (SD)	8431.433 (-)	8103.229 (-)	10209.872 (-)	2295 (-)	2.917 (-)	9.794 (-)	33.546 (-)
	Median	8431.433	8103.229	10209.872	2295	2.917	9.794	33.546
	Min, max	8431.433, 8431.433	8103.229, 8103.229	10209.872, 10209.872	2295, 2295	2.917, 2.917	9.794, 9.794	33.546, 33.546
70 mg BID (N=2)	n	2	2	2	2	2	2	2
	Geometric mean	12228.805	11958.098	21105.240	2410.732	0.991	6.633	54.797
	Geometric CV	21.3	21.3	7.9	43.0	1.2	7.9	37.3
	Arithmetic mean (SD)	12365.257 (2590.722)	12090.414 (2522.700)	21138.330 (1672.041)	2513.550 (1006.284)	0.992 (0.012)	6.644 (0.526)	56.590 (19.986)
	Median	12365.257	12090.414	21138.330	2513.550	0.992	6.644	56.590
	Min, max	10533.340, 14197.174	10306.596, 13874.232	19956.018, 22320.642	1802, 3225.100	0.983, 1.000	6.272, 7.015	42.458, 70.722

AUC_{0-8}= area under the concentration-time curve computed from time zero to 8 hours after dosing; AUC_{0-inf}=area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; AUC_{0-t}=area under the concentration-time curve computed from time zero to time of the last measurable concentration; BID=twice daily; CL/F=apparent oral clearance; C_{max}=maximum plasma concentration; CSR=clinical study report; CV=coefficient of variation (%); max=maximum; min=minimum; N=number of subjects in the analysis set; n=number of subjects with data available; NC=not calculated; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation; T_{max}=time of maximum concentration; Vz/F=apparent volume of distribution.

Source: CSR Study LE4301, Table 14.2.3.3