2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較

2.7.2.3.1 薬物動態

2.7.2.3.1.1 ヒトでの ADME プロファイル

2.7.2.3.1.1.1 吸収

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 T_{max} の中央値は投与後 1.00～2.00 時間であった（2101 試験のパート I；表 2.7.2-3）。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 試験のパート III；表 2.7.2-4）。Leniolisib の曝露量は検討した用量範囲で用量比例的に増加した（2.7.2.3.1.3 項）。

Leniolisib カプセル 70 mg を食後（高脂肪食）投与したときの T_{max} の中央値は投与後 3.51 時間に延長した（2101 試験のパート II；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）。食後投与により C_{max} は減少したが、$AUC_{0-\infty}$は影響を受けなかったことから示されるように、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（2.7.2.3.5.1 項）。PopPK モデリングにより、高カロリー食後に Leniolisib 投与を受けた被験者での $C_{max,ss}$ の約 43%の低下が予測され、食事の影響に関する試験の結果と一致する（2.7.2.3.2 項）。

APDS 患者に Leniolisib 10～70 mg を単回投与したときの T_{max} の中央値は投与後約 2～3 時間であった。1-コンパートメントモデルを用いて推定した TVKA の幾何平均は 3.33 h^{-1} であった（2201 試験；表 2.7.2-13）。

2.7.2.3.1.1.2 分布

Leniolisib の血漿タンパク結合率は高く（94.5%）、*in vitro* では主に血漿と関連している（平均血液/血漿比 0.643；2.7.2.2.1 項）。血漿中 Leniolisib 濃度は 2 相性の推移を示し、末梢組織への分布の遅延が示された（2101 試験；図 2.7.2-2、図 2.7.2-3）。

Leniolisib の分布容積は低～中程度である。健康被験者に 10～400 mg を単回投与したときの V_z/F の幾何平均は 32.3～54.3 L であった（2101 試験のパート I；表 2.7.2-3）。

APDS 患者では、1-コンパートメントモデルを用いて推定した TVV の幾何平均は 28.5 L であった（2201 試験のパート I；表 2.7.2-13）。

最新の popPK 解析で、V2/F 及び V3/F の推定値はそれぞれ 25.0 L 及び 3.71 L であった。17 歳以下の被験者では、V2/F が成人より 53.3%低いと予測された（2.7.2.3.2 項）。

2.7.2.3.1.1.3 代謝

In vitro では、Leniolisib の主要代謝経路として、Phase 1 酸化的代謝（主にヒドロキシル化及び脱アルキル化）が特定され、Phase 2 代謝はみられなかった（2.7.2.2.1.3 項）。Leniolisib の肝代謝は CYP3A4（95.4%）によるもので、他の酵素の寄与はわずかであった（CYP3A5、CYP1A2 及び CYP2D6 の寄与はそれぞれ 3.5%、0.7%及び 0.4%；5.3.2.2 DMPK R[redacted]）。

健康被験者における探索的マスバランス ^{19}F-NMR 分析の結果を回収率 100%に外挿したところ（2101 試験のパート I；5.3.3.1 DMPK R1500425）、*in vivo* での主な代謝消失経路は M6 及び M7 へのヒドロキシル化（合計 47%～70%、外挿後の値）であり、それよりも少ない程度で M1 への O-脱メチル化（10%～29%、外挿後の値）であった。親薬物のマイナーな代謝経路及び直接排泄は、投与量の 12%～20%（外挿に基づく）の消失を占めると推定された。Leniolisib の推定代謝経路を図 2.7.2-5 に示す。

血漿中では、Leniolisib 未変化体が主な成分（$AUC_{0\text{-}24}$ の 93.0%～96.6%）であり（5.3.3.1 DMPK R1500425、DMPK R1300550 及び DMPK R1500299）、代謝物 M6 及び M7 は低レベルでのみ存在した（$AUC_{0\text{-}24}$ の 3.41%）。

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（5.3.1.4 DOC-2946）。分析した全ての検体で、*(R)*-Leniolisib 濃度は定量下限（3 ng/mL）を下回った。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。

2.7.2.3.1.1.4 排泄

健康被験者に 10～400 mg を単回投与したときの Leniolisib の CL_R は 0.144～0.206 L/h（2101 試験のパート I；表 2.7.2-3）、20～140 mg を 1 日 2 回投与したときの定常状態では 0.0861～0.251 L/h であった（2101 試験のパート III；表 2.7.2-4）。

健康被験者に Leniolisib 400 mg を単回投与した ^{19}F-NMR 分析（2101 試験のパート I；2.7.2.2.2.1 項）において、投与後 120 時間時点の累積マスバランスは不完全であり、薬物関連物質の 65.5%（糞中：42.4%、尿：23.0%）のみが排泄物中に回収された。ただし、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り、完全な尿中排泄が示唆されることから、この不完全なマスバランスは主に糞便検体採取時間が不十分であったためと考えられる（図 2.7.2-4）。

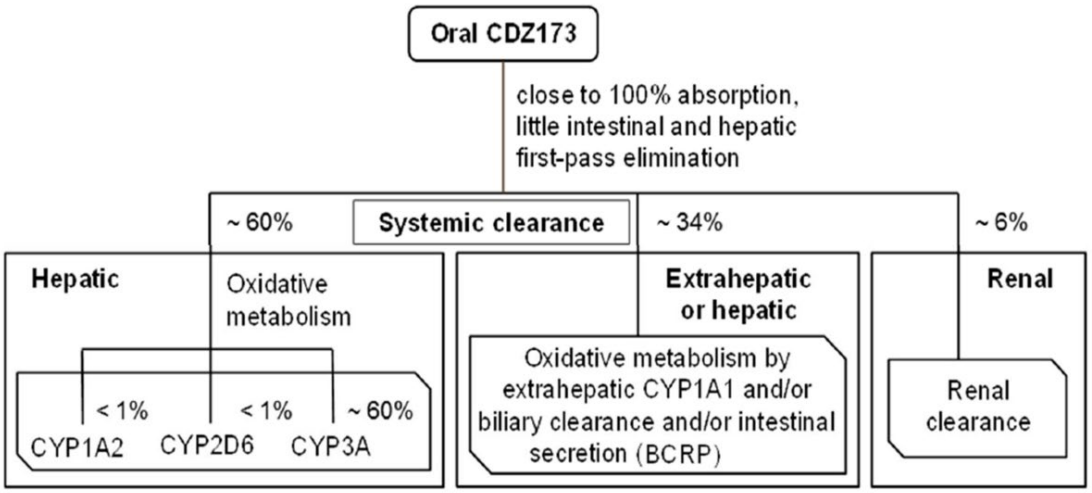
尿中に回収された薬物関連物質は、主に Leniolisib 未変化体（投与量の 6.32%）であり、次いで M3、M6 及び M7（合計で投与量の 4.35%）、M4 及び M43（合計で投与量の 2.81%）であり、その他の代謝物の検出は少量であった（投与量の 2%未満）。

未回収の薬物関連物質（投与量の 35%）は全て糞中排泄されたと仮定すると、回収率 100%への外挿により、投与量の 90%が代謝により排泄されたと推定され、そのうち 47%～70%が主要代謝物 M6/M7 を介して、約 10%～29%が主要代謝物 M1 を介して、約 12%～20%がマイナーな代謝経路及び直接排泄により排泄されたと推定される。糞中に回収された薬物関連物質は主に M3 及び M5（合計で投与量の 32%、外挿後の値）であり、次いで M18 及び M20（合計で投与量の 10%、外挿後の値）、M1（投与量の 9%、外挿後の値）、M4（投与量の 7%、外挿後の値）、Leniolisib 未変化体（投与量の 5%、外挿後の値）であり、その他の代謝物の検出は少量であった（投与量の 3.7%未満、外挿後の値）。

健康男性被験者に ^{14}C-Leniolisib 70 mg を単回投与したマスバランス試験では（LE2101 試験：2.7.2.2.2.3 項）、投与後 168 時間時点の総 ^{14}C-放射能の平均回収率は 92.5%（糞中：67.0%、尿中：25.5%）であり、排泄経路は主に糞中排泄であった。投与後 48 時間時点での総 ^{14}C-放射能の尿中排泄は完全であり（図 2.7.2-10）、探索的 ^{19}F-NMR 試験でみられた不完全なマスバランスは糞便検体採取時間が不十分であったためであることが確認された。

ヒトでの Leniolisib の消失全体に対する異なる経路の推定寄与率を図 2.7.2-26 に示す。

図 2.7.2-26 ヒトでの Leniolisib の消失経路



BCRP=breast cancer resistance protein; CYP=cytochrome P450.

2.7.2.3.1.2 単回及び反復投与薬物動態

健康被験者では、Leniolisib 10～400 mg（単回）及び 20～140 mg（1 日 2 回反復）経口投与時の PK を評価した（付録 2）。Leniolisib は線形の PK を示し、検討した用量範囲で曝露量は用量比例的であった（2.7.2.3.1.3 項）。用量レベル及び試験全体での曝露量の個人間変動（幾何 CV）は、C_{max} では 10.4%～42.4%、AUC では 14.8%～53.6%であった。T_{max} の中央値は投与後 0.642～3.51 時間であった。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。健康被験者のデータを用いた最初の popPK 解析では、CL/F は 4.01 L/h と推定された（2.7.2.3.2 項）。

健康被験者に 1 日 2 回投与したときの R_{acc} の幾何平均は 1.32～1.57 であり（2101 試験のパート III；表 2.7.2-4）、治療開始後 2～3 日以内に定常状態に達し、有効半減期は約 5.56～8.08 時間であった。

原発性シェーグレン症候群患者に Leniolisib 70 mg を単回経口投与したときの PK を評価した（2203 試験；2.7.2.2.3.1 項）。曝露量の個人間変動（幾何 CV）は、C_{max} では 39.8%、投与 0 時点から最終測定可能濃度までの AUC（AUC_{0-t}）では 37.3%であった。T_{max} の中央値［範囲］は投与後 1.00［0.250, 3.28］であった。

APDS 患者に Leniolisib 10、30 及び 70 mg を 1 日 2 回経口投与したときの PK を評価した（2201 試験；表 2.7.2-12 及び表 2.7.2-14）。初回投与後の曝露量の個人間変動（幾何 CV）は、C_{max} では 21.7%～38.6%、AUC_{0-t} では 18.4%～35.3%であった。T_{max} の中央値は投与後 1.93～3.05 時間であった。APDS 患者における定常状態での TVCL の幾何平均は、1-コンパートメントモデルを用いて 3.72 L/h と推定された（表 2.7.2-13）。

2.7.2.3.1.3 用量比例性

健康被験者に 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 の曝露量は用量比例的であった（2101 試験；2.7.2.2.2.1 項）。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）。

APDS 患者に 10～70 mg を 1 日 2 回逐次漸増投与したときの Leniolisib の曝露量（AUC 及び C_{max}）は用量比例的に増加した（2201 試験のパート I；表 2.7.2-12）。

2.7.2.3.2 母集団薬物動態解析

曝露量-QTc 関係を評価するために、最初に 2101 試験の健康被験者のデータを用いて Leniolisib の popPK 解析を実施した（5.3.3.5 曝露量 - QTc 解析報告書）。

最新の popPK 解析には、5 つ試験を追加した。すなわち健康被験者を対象に、経時的に採血して 70 mg Leniolisib の 2 製剤を比較する生物学的同等性試験である LE1101 試験、並びに APDS 被験者を対象にした 4 試験［2201 試験（パート I 及びパート II）、2201E1 試験、小児被験者での LE3301 試験（パート I 及びパート II）、及び日本人被験者での LE4301 試験（パート I）］が含まれる。6 つの臨床試験を統合したモデルベースの解析を実施して、体重（及び年齢）を含む内因性共変量の Leniolisib の PK への影響を評価し、シミュレーションを実施して体重 45 kg 未満の小児 APDS 被験者への臨床推奨用量を裏付けた（5.3.3.5 CCDZ-LENI-POPPK-02）。

更新された最新の解析では、計 196 例の被験者から得られた 4404 のデータを用いた。

健康被験者及び 12 歳以上の APDS 被験者に対して過去に構築したモデルは、中央コンパートメントからの線形の一次消失を伴う 2-コンパートメントモデルに基づいた。このモデルを新しい解析データセットを用いて再度フィッティングしたところ、最初に構築された構造的、統計学的な共変量モデルの適合性は良好であった。

PopPK モデルのパラメーター推定値を付録 4 に示す。モデルの予測性は、予測値により補正した visual predictive check（pcVPC）に示した（付録 5）。PopPK モデルは、観察された Leniolisib 濃度の中央値並びに 5 及び 95 パーセンタイル（それぞれ p5 及び p95）を良好な正確性で予測した。濃度中央値は、プロファイル全体で十分捕らえられた。

みかけのクリアランス（CL/F）及び中央コンパートメントの分布容積 V2/F の推定値は、それぞれ 3.83 L/h 及び 25 L であった。日本人（民族性）の Leniolisib の CL/F は 40.6%上昇すると推定された。データセット内の日本人被験者は 9 例のみであり、この推定の解釈には注意を要する。年齢は連続変数として、又は複数の年齢グループのビンとしてカテゴリーとして評価したが、最も適合したのは 17 歳以下の被験者であり、成人より V2/F が 53.3%低いと推定された。

シミュレーションにより、被験者の仮想集団で青年及び成人の APDS 患者の推奨用量 70 mg BID を用いたときの曝露量を比較した。45 kg 未満の小児被験者の Leniolisib 曝露量のシミュレーションの結果、同一用量を投与したときの最大の全身曝露量が成人に比較して高く、減量の必要性が確認された。

5 kg ごとの体重に対して BID 投与レジメンで 20 mg Leniolisib BID まで減量する、曝露量のシミュレーションを行った。シミュレーション情報に基づいて成人の曝露量に対応する用量を選択した。AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ を評価して、体重 45 kg 未満の所定の体重ビンにおける小児の平均曝露量が成人の基準範囲内かどうかを評価した。45 kg 未満の被験者のシミュレーションにより求めた小児用量（20、30、40、50、70 mg）は、概して LE3301 試験で選択した用法用量に合致し、45 kg 超の青年及び成人被験者で確立したものと同等の安全かつ有効な Leniolisib 曝露量を示すことが予測される（表 2.7.2-24）。

結論：

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、特性が適切に記述された。最新の popPK モデルで、以下の共変量関

係が認められた。

- 体重が Leniolisib の動態で重要な役割を果たし、これは全クリアランス及び分布容積パラメーターに関する固定アロメトリックスケールを用いて記述された。
- 日本人被験者では、CL/F が 40.6%高い。

シミュレーションにより求めた曝露量は、体重 45 kg 未満の小児では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いことを示し、用量調節の必要性を示唆した。

2.7.2.3.3 生理学的薬物速度論解析

Leniolisib と CYP3A4 阻害剤及び誘導剤との DDI の可能性の評価のために、PBPK モデリング及びシミュレーションを実施した（5.3.3.5 DMPK R1600092）。物理化学的及び *in vitro* データを、臨床試験［単回及び反復漸増投与試験（2101 試験；2.7.2.2.2.1 項）及びイトラコナゾール DDI 試験（2102 試験；2.7.2.2.2.4 項）］データのノンコンパートメント及び最初の popPK 解析から算出した PK パラメーターと組み合わせた混合アプローチを用いて、PBPK モデルを確立した。イトラコナゾールの DDI 試験での臨床試験成績に基づき、CYP3A4 により代謝される割合（fmCYP3A4、60%）について最新の PBPK モデルを最適化した。PBPK モデルの入力パラメーターについては、5.3.3.5 DMPK R1600092、表 6-1 及び表 6-2 を参照のこと。

モデルにより予測した Leniolisib の単回及び反復投与後の PK を臨床データ実測値と比較することにより、確立された PBPK モデルの検証を行った。シミュレーションにより求めた全ての PK パラメーターは臨床データ実測値とよく一致し、確立されたモデルの妥当性が示された（付録 6）。モデル検証の詳細については、5.3.3.5 DMPK R1600092、4.1 項を参照のこと。2101 試験及び 2102 試験におけるシミュレーション結果及び Leniolisib の PK パラメーターの実測値の表形式の要約については、表 6-3、表 6-4 及び表 6-5 を参照のこと。

PBPK モデルを用いたシミュレーションを実施し、エリスロマイシン（中程度の CYP3A4 阻害剤）、リファンピシン（強力な CYP3A4 誘導剤）及びエファビレンツ（中程度の CYP3A4 誘導剤）との併用投与が及ぼす Leniolisib の PK への影響を予測した。モデルからは、エリスロマイシン存在下（それぞれ約 60%及び 30%増加）では Leniolisib の $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} が増加し、リファンピシン存在下（それぞれ約 80%及び 50%減少）並びにエファビレンツ存在下（それぞれ約 60%及び 30%減少）では Leniolisib の $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} が減少することが予測された（表 2.7.2-22）。

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

Leniolisib Dose Regimen	Precipitant Dose Regimen	Geometric Mean (CV%) F	CL (L/h)	AUC_{0-12} (ng*h/mL)	C_{max} (ng/mL)	With/Without Precipitant GMR (CV%) AUC_{0-12}	C_{max}
70 mg BID; dosing started on Day 5 of simulation	Without precipitant	0.810	2.82 (36)	19899 (39)	3575 (35)	1.60 (20)	1.28 (11)
	Erythromycin 300 mg BID for 9 days	0.851	1.84 (41)	31888 (38)	4571 (34)		
70 mg BID; dosing started on Day 15 of simulation	Without precipitant	0.810	2.75 (37)	20375 (40)	3550 (32)	0.23 (40)	0.51 (23)
	Rifampicin 600 mg qd for 19 days	0.564	11.6 (44)	4712 (61)	1816 (43)		
70 mg BID; dosing started on Day 15 of simulation	Without precipitant	0.810	2.74 (36)	20472 (39)	3620 (35)	0.43 (32)	0.72 (14)
	Efavirenz 600 mg qd for 19 days	0.678	8.15 (45)	8704 (50)	2596 (39)		

Source: 5.3.3.5 DMPK R1600092, Table 3-3, Table 6-6, Table 6-7, and Table 6-8.
AUC=area under the concentration-time curve; AUC0-12=AUC from time 0 to 12 hours; BID=twice daily; CL=clearance; Cmax=maximum concentration; CV=coefficient of variation; CYP=cytochrome P450; F=bioavailability; GMR=geometric mean ratio; PBPK=physiologically based PK; PK=pharmacokinetic(s); qd=once daily.
Note: For each simulation scenario, the virtual study included 10 healthy male participants, aged 18 to 65 years old, and 10 replicates were performed. Dosing of precipitant drug began on Day 1 of the simulation for all with-precipitant scenarios.

また、PBPK モデリング及びシミュレーションを用いて、定常状態の Leniolisib が CYP3A4 基質に及ぼす DDI 作用を評価した（5.3.3.5 DMPK R1500108）。Leniolisib の PBPK モデルを確立し、それを用いて、ミダゾラム（典型的な CYP3A4 基質）との併用投与のシミュレーションを行った。2101 試験データのノンコンパートメント及び popPK 解析（2.7.2.2.2.1 項）並びに物理化学的及び *in vitro* データから、PBPK モデルの入力パラメーターを算出した。Leniolisib の PBPK モデルの入力パラメーターについては、5.3.3.5 DMPK R1500108、表 6-3 を参照のこと。モデルの検証については、4.1.1 項を参照のこと。

ミダゾラムの PK に対する Leniolisib 70 及び 140 mg 1 日 2 回投与の影響を予測するために、ヒト肝細胞中の CYP3A4 酵素活性及び mRNA データから求めた Leniolisib の CYP3A4 誘導能を組み込んだ PBPK モデルを用いてシミュレーションを実施した（5.3.2.2 DMPK R[redacted]）。モデルからは、定常状態の Leniolisib 存在下でミダゾラムの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} が減少することが予測された。CYP3A4 mRNA に基づく CYP3A4 誘導パラメーターよりも、CYP3A 活性に基づくパラメーターを用いたシミュレーションの方が減少の程度は小さかった。70 及び 140 mg 1 日 2 回投与レジメンともに、シミュレーションで求めたミダゾラム曝露量（$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）の Leniolisib 併用あり/なしでの比の 5 パーセンタイルは 0.32～0.77 であり、0.8 を下回ったことから、Leniolisib は CYP3A4 の弱い～中程度の誘導剤である可能性が示された（表 2.7.2-23）。

しかし、DDI 試験である LE5101 試験で、70 mg Leniolisib BID 投与のミダゾラムの曝露量に対

する影響はごくわずか（$AUC_{0-\infty}$の 10%増加）であることが示され、Leniolisib は CYP3A4 の誘導剤ではないと結論付けられた（2.7.2.2.2.6 項）。

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

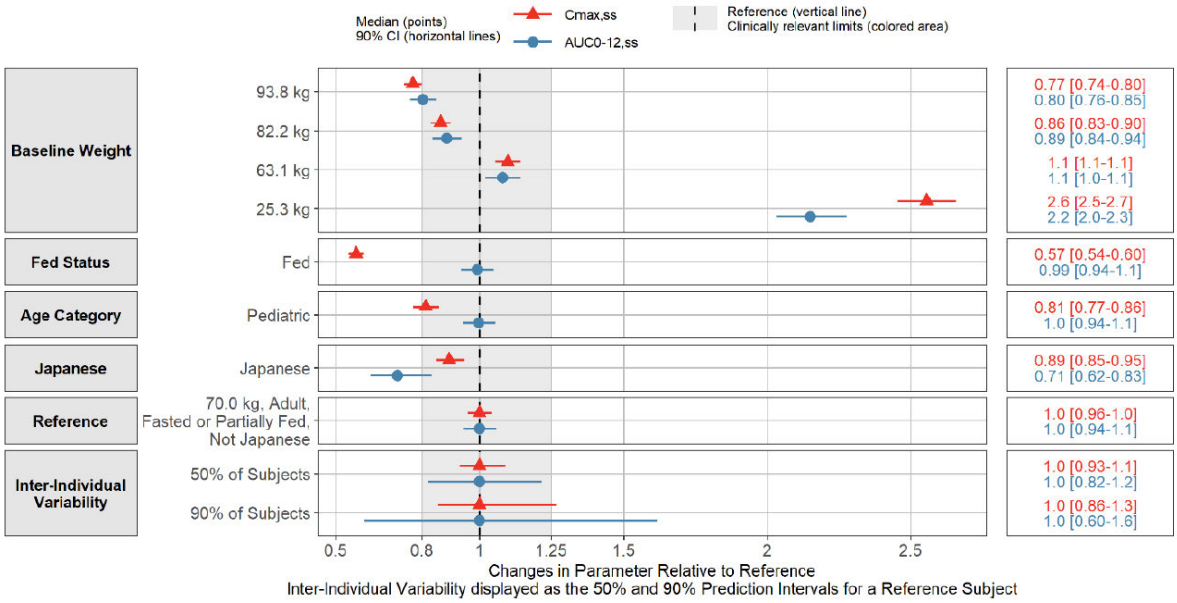
Midazolam Exposure Metric	Basis of Leniolisib CYP3A4 Induction Parameters	With/Without Precipitant Ratio Median (5th, 95th Percentile)	
		Precipitant: Leniolisib 70 mg BID	Precipitant: Leniolisib 140 mg BID
C_{max}	CYP3A activity	0.92 (0.77, 0.97)	0.85 (0.65, 0.95)
	CYP3A4 mRNA	0.77 (0.52, 0.91)	0.64 (0.36, 0.85)
$AUC_{0-\infty}$	CYP3A activity	0.91 (0.74, 0.97)	0.84 (0.61, 0.94)
	CYP3A4 mRNA	0.76 (0.48, 0.90)	0.61 (0.32, 0.82)

Source: 5.3.3.5 DMPK R1500108, Table 6-5 and Table 6-8.
AUC=area under the concentration-time curve; AUC0-∞=AUC from time 0 to infinity; BID=twice daily CI=confidence interval; Cmax=maximum concentration; CYP=cytochrome P450; GMR=geometric mean ratio; PBPK=physiologically based PK; PK=pharmacokinetic(s).
Note: The virtual study included 200 healthy participants (50% female), aged 18 to 65 years old. The simulated midazolam dose was 2 mg, given together with the leniolisib morning dose on Day 15 in the with-precipitant scenario. Simulated dosing of precipitant (leniolisib) began on Day 1 and continued through Day 20.

2.7.2.3.4 薬物動態に対する内因性要因の影響

曝露量パラメーターの変化を対照被験者と比較してフォレストプロット（図 2.7.2-27）に示す。

図 2.7.2-27 共変量効果のフォレストプロット



Source: 5.3.3.5 CCDZ-LENI-POPPK-02 Figure 10.
AUC0-12,ss=area under the concentration-time curve from time 0 to 12 hours at steady state, CI=confidence interval; Cmax,ss=steady-state maximum concentration.

2.7.2.3.4.1 体重

45 kg 未満の被験者のためのシミュレーションに基づく小児用用法用量を表 2.7.2-24 に示す。

これらの用法用量では、Leniolisib 曝露量は 45 kg 超の青年及び成人被験者で安全かつ有効であることが確立されている 70 mg BID 投与後と同程度であると予測された。

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

Body Weight (kg) Bin	Simulation Based Regimen	Total Daily Dose (mg)
9.6 to 15	20 mg BID	40
15 to 20	20 to 30 mg BID	40 to 60
20 to 25	30 mg BID	60
25 to 30	40 mg BID	80
30 to 35	50 mg BID	100
35 to 40	50 mg BID	100
40 to 45	50 to 70 mg BID	100 to 140

Source: 5.3.3.5 Population PK Modeling Report Table 24
BID=twice daily.

2.7.2.3.4.2　性別

最新の popPK 解析において、性別は共変量ではなかった。（5.3.3.5 popPK: CCDZ-LENI-POPPK-02）。

2.7.2.3.4.3　人種

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

最新の popPK 解析では、日本人（民族性）では Leniolisib の CL/F は 40.6%上昇すると推定された（2.7.2.3.2 項）。しかし、最新の popPK 解析における日本人被験者 9 例は、データ全体のほぼ 5%を占めるのみであった（非日本人被験者 187 例）。したがって、日本人被験者における Leniolisib の CL/F のみかけの増加については、日本で進行中の試験から得られる追加データでさらに探索すべきである。

2.7.2.3.4.4　肝機能及び腎機能障害

Leniolisib の PK に対する肝機能障害の影響を評価するための臨床試験が進行中である（LE 6101 試験）。

肝機能障害患者は、APDS 被験者を対象とした無作為化対照試験には含まれなかった（2201 試験；2.7.2.2.4.1 項）。APDS の非感染性の表現型の特徴の一つとして、肝腫大が高頻度（28.8%～45%の患者）で報告されているが、肝機能障害の報告はまれである[Jamee et al., 2020; Coulter et al., 2017]。Leniolisib は、約 60%が酸化的代謝を介して排泄された（2.7.2.3.1.1.4 項）。中等度～重度の肝機能障害を有する APDS 患者における血漿中 Leniolisib 濃度は 140 mg を 1 日 2 回投与された患者よりも高いと予想される。Leniolisib の消失に関する利用可能なデータ（2.7.2.3.1.1.3 項、2.7.2.3.1.1.4 項）を考慮すると、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。

Leniolisib の PK に対する腎機能障害の影響を評価するための臨床試験は実施されていない。腎クリアランスは Leniolisib のマイナーな消失経路であり、消失の約 6%のみが腎臓で生じる（図 2.7.2-26）。APDS の非感染性の表現型の特徴として、腎機能障害がまれに報告されている[Jamee et al., 2020; Coulter et al., 2017]。

2.7.2.3.4.5 遺伝子診断

Leniolisib の血漿中 PK 特性は、Leniolisib 70 mg を 1 日 2 回投与された、遺伝子診断が APDS1 の患者と APDS2 の患者で同程度であった（2201 試験のパート II、2.7.2.2.4.1 項）。初回投与後の Day 1 の血漿中 $AUC_{0\text{-}8}$ 及び C_{max} の幾何平均は、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、図 2.7.2-17）。

2.7.2.3.5 薬物動態に対する外因性要因の影響

2.7.2.3.5.1 食事の影響

Leniolisib 70 mg カプセルを高脂肪食後に単回投与したところ、食後投与により C_{max} は低下したが、$AUC_{0\text{-}\infty}$は変化しなかったことから、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（食後/空腹時 GMR［90% CI］はそれぞれ 0.59［0.53, 0.66］及び 1.00［0.93, 1.07］）。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、2.7.1.2.2.1 項を参照のこと。カプセル製剤と錠剤間での生物学的同等性が示されていることから、カプセル製剤を用いた食事の影響評価の結果は錠剤にも当てはまる（2.7.2.3.5.2 項）。

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 EC_{50} 値（300 ng/mL）を大きく上回ったことから、Leniolisib の曝露量に対する食事の影響により、オンターゲット経路阻害が妨げられることは予想されない。したがって、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。

最新の popPK モデルから、高カロリー食後に Leniolisib 投与を受けた被験者における $C_{max,ss}$ の約 43%低下が予測された（5.3.3.5 popPK: CCDZ-LENI-POPPK-02 5.3.1 項）。このモデルは、食事の影響に関する試験の結果と一致する。

2.7.2.3.5.2 製剤

2101 試験において、Novartis HGC の CSF1 及び CSF2 製剤を投与された健康被験者の用量で補正した Leniolisib 曝露量は同程度であり、両製剤間で臨床的に意味のある差はないことが示唆された。CSF2 を空腹時単回投与したときの $AUC_{0\text{-}\infty}$/用量及び C_{max}/用量の幾何平均はそれぞれ 276（19300/70）ng•h/mL/mg 及び 45.6（3190/70）ng/mL/mg であり（2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要、2.7.1.2.2.1 項）、CSF1 製剤を空腹時投与したときと同程度であった（それぞれ 215～297 ng•h/mL/mg 及び 32.6～42.4 ng/mL/mg；表 2.7.2-6）。

2101 試験の健康被験者データの popPK 解析では、KA に対する製剤（CSF1 及び CSF2）の影響の 95% CI の推定値は 1 を含んだことから、製剤をモデルに含めても予測性能は改善しなかった。したがって、製剤は共変量効果として最新のモデルには含めなかった。この popPK 解析データセットには、CSF1 製剤を投与された 100 例及び CSF2 製剤を投与された 18 例が含まれた（5.3.3.5 曝露量 - QTc 解析報告書）。

Skyepharma が製造する予定市販製剤である 70 mg フィルムコーティング錠（Pharming FCT）と APDS 患者を対象としたピボタル第 II/III 相試験で用いた製剤（Novartis HGC）の間での生物学的同等性が確立されている（2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要、2.7.1.2.1.1 項）。Leniolisib 曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）の被験製剤/対照製剤の 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。

小児用製剤である 10 mg 及び 30 mg FCT について、対照の 70 mg FCT に対する生物学的同等性が立証されている（2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要、2.7.1.2.1.3 項）。10 mg 及び 30 mg FCT の C_{max} 及び AUC_{0-t} の GMR は全て 100%に近く、93.57%～97.07%の範囲であった。

2.7.2.3.5.3 被相互作用薬としての薬物間相互作用

In vitro において、CYP3A4 は Leniolisib の肝代謝に関与する主要酵素であり（95.4% ; 2.7.2.2.1.3 項）、Leniolisib は P-gp、BCRP 及び OAT の基質であった（2.7.2.2.1.5 項）。そこで、CYP3A4 及び P-gp 阻害剤/誘導剤との DDI の可能性を臨床試験（2102 試験 ; 2.7.2.2.2.4 項）及び PBPK モデリング及びシミュレーションにより（2.7.2.3.3 項）評価した。Leniolisib の曝露量に対する併用薬の影響の臨床試験成績及び PBPK モデルでの予測の要約を、臨床での推奨とともに表 2.7.2-25 に示す。

臨床 DDI 試験において、強力な CYP2D6 及び P-gp 阻害剤との併用投与は Leniolisib の曝露量に影響を及ぼさなかった（2102 試験 ; 2.7.2.2.2.4 項）。したがって、Leniolisib は用量調節を行うことなく、CYP2D6 及び P-gp 阻害剤と併用投与することができる。

シミュレーション及び強力な CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾールとの臨床 DDI 試験に基づくと、強力及び中程度の CYP3A4 阻害剤との併用投与により、Leniolisib の総曝露量は Leniolisib 単独投与時と比べてそれぞれ約 2 倍及び 1.6 倍に増加した（2.7.2.2.4 項及び 2.7.2.3.3 項）。したがって、Leniolisib と強力な CYP3A4 阻害剤との併用投与は避けること。

PBPK モデルに基づくシミュレーションでは、強力及び中程度の CYP3A4 誘導剤との併用投与により、Leniolisib の総曝露量は Leniolisib 単独投与時と比べてそれぞれ約 80%及び 60%減少した（2.7.2.3.3 項）。ただし、強力な CYP3A4 誘導剤と併用投与したにも関わらず、シミュレーションにより求めた、Leniolisib の治療用量での C_{max}（1816 ng/mL）は、B 細胞中の pAkt 阻害の EC_{50} 値（300 ng/mL）を大きく上回ったままであった（表 2.7.2-15）。したがって、Leniolisib と中程度又は強力な CYP3A4 誘導剤の併用投与は避けるべきである。

Leniolisib は pH 依存的な溶解度を示し、pH 値上昇に伴い、溶解度は低下する（2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要、2.7.1.1.3.1 項）。したがって、制酸薬は Leniolisib の吸収を妨げる可能性がある。ただし、2201E1 試験で 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（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 H2RA と併用投与することができる。

表 2.7.2-25 Leniolisib の曝露量に対する併用薬の影響

Precipitant and Regimen	With/Without Precipitant Geometric Mean Ratio[a]		Recommendations
	AUC[b]	C_{max}	
Quinidine (strong dual CYP2D6 and P-gp inhibitor) 2 doses of 300 mg, 4 h apart	1.02	0.92	No dose adjustment necessary.
Itraconazole (strong dual CYP3A4 and P-gp inhibitor) 200 mg qd for 9 days	2.12	1.25	Avoid coadministration of strong CYP3A4 inhibitors; consider alternatives with less DDI potential.
Erythromycin (moderate CYP3A4 inhibitor) 300 mg BID for 9 days	1.60	1.28	
Rifampicin (strong CYP3A4 inducer) 600 mg qd for 19 days	0.23	0.51	Avoid coadministration; consider alternatives with less DDI potential.
Efavirenz (moderate CYP3A4 inducer) 600 mg qd for 19 days	0.43	0.72	

Source: 5.3.3.4 CSR Study 2102, Table 14.2-1.3.1; 5.3.3.5 DMPK R1600092, Table 3-3, Table 6-6, Table 6-7, and Table 6-8.

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; BID=twice daily; C_{max}=maximum concentration; CYP=cytochrome P450; DDI=drug-drug interaction potential; P-gp=P-glycoprotein; qd=once daily.

[a] Determined from clinical DDI study for quinidine and itraconazole and from physiologically based pharmacokinetic modeling and simulation for erythromycin, rifampin, and efavirenz.

[b] $AUC_{0-\infty}$ for coadministration with itraconazole and quinidine, and AUC_{0-12} for coadministration with erythromycin, rifampicin, and efavirenz.

2.7.2.3.5.4 相互作用薬としての薬物間相互作用

In vitro において、Leniolisib は CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、UGT1A1、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1、MATE2K、BCRP 及び BSEP を阻害し、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4 を誘導する可能性を示した。Leniolisib の予想される $I_{max,ss,u}$、観察された $IC_{50,u}$ 及び $K_{i,u}$ 値、並びに ICH M12 に従って算出した $C_{max,u}/K_{i,u}$、$(K_{obs}+K_{deg})/K_{deg}$ 及び R 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、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2K 阻害の臨床的に意味のある相互作用が生じる可能性は否定できなかった（2.7.2.2.1 項）。

In vitro では Leniolisib による CYP1A2 の可逆的阻害はほとんど又はまったく認められなかったものの、時間依存的な阻害が認められ、算出された$(K_{obs}+K_{deg})/K_{deg}$ 阻害値は 1.25 以上であることから、臨床的に意味のある DDI の可能性が示された（2.7.2.2.1.4 項）。CYP1A2 基質であるカフェインについては、臨床 DDI 試験である LE 5101 試験で Leniolisib の存在下で曝露量が 1.2 倍に増加し、CYP1A2 に対するわずかな阻害作用を示した。しかし、この作用は臨床的に意味があるとはみなされず、CYP1A2 阻害剤又は CYP1A2 誘導剤ではないと考えられる。

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）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）。エチニルエストラジオール曝露量の 30%増加は臨床的に意味のあ

るものである可能性は低く、この試験での忍容性は良好であった。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。

PBPK モデルに基づくシミュレーション（2.7.2.3.3 項）では、定常状態での Leniolisib との併用投与によりミダゾラム（典型的な CYP3A4 基質）の曝露量が減少した。シミュレーションで求めたミダゾラム曝露量（$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）の Leniolisib 併用あり/なしでの比の 5 パーセンタイルは 0.32～0.77 であり、0.8 を下回ったことから、Leniolisib は CYP3A4 の弱い～中程度の誘導剤であることが示された（表 2.7.2-23）。しかし、LE 5101 臨床試験で、Leniolisib のミダゾラムとの併用投与の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。

臨床 DDI 試験である LE 5101 試験で、メトホルミン（MATE/OCT1/OCT2 基質）の曝露量の増加はごくわずか（1.1 倍）であり、フロセミド（OAT1/OAT3 基質）はは 1.4 倍に増加し、臨床的に意味があるとはみなされなかった。ロスバスタチン（BCRP/OATP1B1/1B3 基質）では、Leniolisib の存在下で曝露量が 2 倍に増加した。したがって、Leniolisib が BCRP/OATP1B1/1B3 基質の曝露量を増加させる可能性があるため、BCRP/OATP1B1/1B3 の寄与の大きい基質との併用は避けること。

2.7.2.3.6 薬力学及び曝露 - 反応解析

2.7.2.3.6.1 pAkt 陽性 B 細胞の阻害

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。

健康被験者では、Leniolisib 投与直後に pAkt 陽性 B 細胞阻害が認められたが、プラセボではほとんど認められなかった（2.7.2.2.2.1.3 項）。pAkt 阻害率は 70 及び 140 mg 1 日 2 回投与群で最大であり、投与後約 1 時間でピークに達した。pAkt 陽性 B 細胞の割合は投与中止後約 24 時間でほぼベースラインの水準に戻った。

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（2.7.2.2.4.1.3 項）。それに対し、高用量（30 及び 70 mg）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。

各測定時点での血漿中 Leniolisib 濃度と pAkt 阻害率の E_{max} 濃度 - 反応モデルを用いた解析の結果、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［90% CI］はそれぞれ 38%［32, 44］、63%［59, 67］及び 78%［71, 85］であり、EC_{50} 値は 300 ng/mL と推定された（表 2.7.2-15、図 2.7.2-20）。E_{max} 用量 - 反応モデルを用いた解析でも、おおむね同様の結果が示され、時間平均 pAkt 阻害率の推定値はそれぞれ 35%［21, 48］、53%［42, 63］及び 62%［48, 75］であった。用量 - 反応モデルから推定した ED_{50}、ED_{70} 及び ED_{90} 値はそれぞれ 10、24 及び 94 mg であった（表 2.7.2-16、図 2.7.2-21）。E_{max} 濃度 - 反応及び用量 - 反応モデルの詳細については、5.3.5.1 2201 試験のパート I の CSR 9.7.5 項を参照のこと。

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

APDS 患者に Leniolisib 70 mg を 1 日 2 回投与したときの、Day 1 の血漿中 Leniolisib の AUC_{0-t} に対する、投与 Day 85 における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）のベースラインからの変化の散布図では、AUC_{0-t} 値が大きくなるにつれ、標的病変の log10

SPD の減少及びナイーブ B 細胞の割合の増加の程度が大きくなる傾向がわずかに認められた（2201 試験のパート II；図 2.7.2-22、図 2.7.2-23）。

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

2.7.2.3.6.3 濃度 - QTcF 関係

2101 試験の健康被験者では、血漿中 Leniolisib 濃度の増加に伴い、QTcF が短縮する傾向がわずかに認められ（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。同様に、QTcF（5.3.3.5 曝露量 - QTc 解析報告書）及び ΔQTc（5.3.3.5 Leniolisib-PMx001）に対してモデル化した Leniolisib 曝露量の PK/PD 解析でも、Leniolisib 曝露量に伴う QTcF 延長は認められなかった。

PK/PD 解析セットには、2101 試験の 118 例からの 2803 個の血漿中 Leniolisib 濃度測定値及び 188 例からの 6765 個の QTcF 測定値が含まれた。6765 個の QTcF 測定値のうち、3508 個（52%）がプラセボ/投与前の測定値で、3257 個（48%）が投与中の測定値であった。

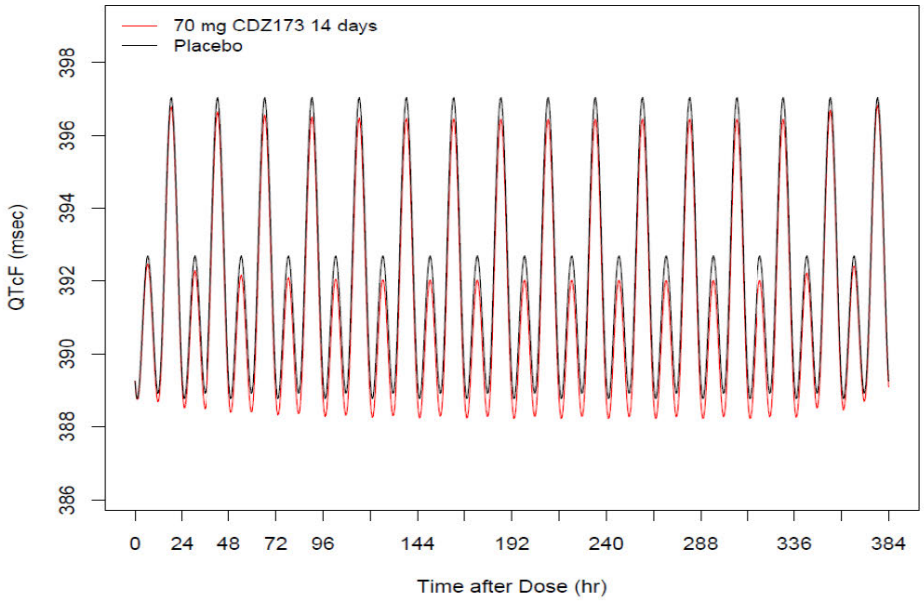
曝露量 - QTc 解析

曝露量 - QTc 解析では、Leniolisib の popPK モデルを最初に構築し、薬効コンパートメントを用いて血漿中濃度の変化と QTc の変化の間のヒステリシス（遅延）の検討を行った。PopPK 解析の説明については、2.7.2.3.2 項を参照のこと。薬効コンパートメント及び直接効果を用いた曝露量 - QTc モデル（いずれも QTcF に対する概日リズムの影響を記述するために 2 つの cosine 関数を含む）を用いて、QTcF に対する Leniolisib 曝露量の影響を評価した。いずれのモデルにおいても、Leniolisib の曝露量は QTcF を延長させず、推定された薬物効果の傾きは薬効コンパートメントモデル（-0.840 ms/μg/mL）及び直接効果モデル（-2.93 ms/μg/mL）ともに負であった。

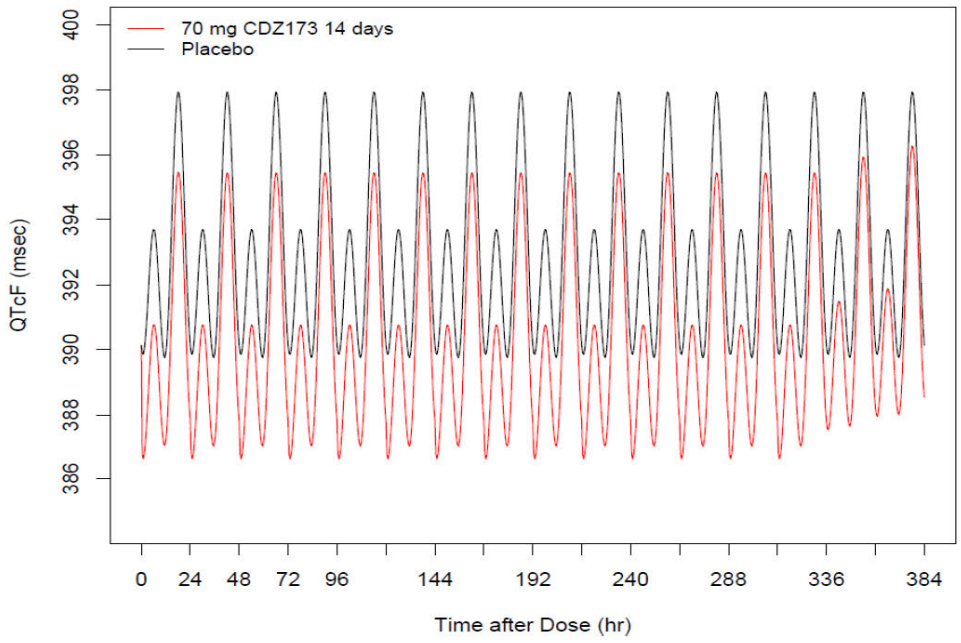
2 つの曝露量 - QTc モデル（効果の遅延あり/なし）から予測した QTcF の経時的推移は薬物効果を仮定しないモデル（プラセボモデル；図 2.7.2-28）と類似していた。したがって、最終モデルとしてプラセボモデルを選択し、Leniolisib の使用は QTc 延長とは関連しないと結論付けた。

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）

Effect Compartment Exposure-QTc Model



Direct Effect Exposure-QTc Model



Source: 5.3.3.5 Exposure-QTc Analysis Report, Figure 5-15 and Figure 5-16.

PK/PD=population pharmacokinetic/pharmacodynamic model; QTc=corrected QT interval; QTcF=QT interval corrected with Fridericia's formula.

Note: Simulation was performed for a typical subject (fasted, non-Japanese) receiving 14 days of leniolisib 70 mg or placebo twice daily using effect compartment and direct effect exposure-QTc models.

曝露量 - ΔQTc 解析

2101 試験の QTc 延長データの再解析では、Garnett et al., 2018 の推奨に従って、曝露量 - QTc モデルを更新し、QTc 自体ではなく、ΔQTc 及びプラセボで補正した ΔQTc をモデル化し、モデルに

よる予測濃度ではなく時間を一致させた濃度を使用し、事前に規定した線形混合効果モデルを用いた（5.3.3.5 Leniolisib-PMx001）。

再解析では、PK 検体採取時刻が心電図検査前、又は検査後 15 分超であった投与後の心電図を除外した。除外した後の解析データセットには、188 例からの 4617 個の QT 間隔測定値（時間を一致させた Leniolisib 濃度を伴う）が含まれた。

線形混合効果モデルは Leniolisib の血漿中濃度と ΔQTc の関係を適切に定量化した。モデルにはベースライン時の QTc、プラセボ被験者、及び切片項に対する時点効果を含め、負の切片（-0.700 ms）及び薬物効果の負の傾き（0.263 ms/μg/mL）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。最終モデルのパラメーター推定値を 5.3.3.5 Leniolisib-PMx001 表 6-3 に示す。平均モデルにより予測した ΔQTc は、観察されたデータと合理的な一致を示した（付録 7）。

モデルを用いて、2101 試験の血漿中 Leniolisib 濃度の範囲（0～16000 ng/mL）でのプラセボ補正 ΔQTc の平均及び 90% CI を予測した（ベースライン時の平均 QTc を仮定し、時点の調整は行わなかった）。モデルにより予測したプラセボ補正 ΔQTc の 90% CI の上限は全ての濃度レベルで 3 ms 未満であり、臨床的意義のある閾値（10 ms）を大きく下回った（5.3.3.5 Leniolisib-PMx001 表 6-5）。

2.7.2.3.7 用量設定の根拠及び用量調節

Leniolisib 70 mg を 1 日 2 回投与された APDS 患者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、12 歳以上の青年及び成人被験者の APDS 治療にはこの用量レジメンが推奨される（2.7.3 臨床的有効性の概要、2.7.3.4 項）。Leniolisib 曝露量と pAkt 阻害率の間の濃度及び用量 - 反応関係を特徴付けたところ、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%と予測された（2.7.2.3.6.1 項）。

17 歳以下の被験者集団で Leniolisib 曝露量のシミュレーションをした結果、体重 45 kg 未満の被験者では 45 kg 以上の被験者に比較して曝露量中央値が高く、小児患者に対する用量調節の必要性が示唆された。体重 45 kg 未満の患者に対する推奨用量を、以下の表 2.7.2-26 に示す。これらの用法用量は概してシミュレーションに基づく用法用量に合致し、小児を対象とする進行中の試験で使用されており、この試験で安全性及び有効性が確立されている。また、12 歳以上の青年及び成人被験者で安全かつ有効なことが確立された 70 mg BID 投与レジメンと同程度の Leniolisib 曝露量を示すことが予想される。

表 2.7.2-26 推奨される体重に基づく用法用量

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

BID=twice daily.

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）。中等度及び重度の肝機能障害患者を対象とする LE 6101 臨

床試験が進行中である（報告は 2026 年中旬と推定される）。

強力な CYP3A4 阻害剤を用いた治療を要する場合は、Leniolisib 投与を中断すること。中程度又は強力な CYP3A4 阻害剤と併用投与した場合、Leniolisib 曝露量が約 1.6～2 倍に増加すると予想される（2.7.2.2.4 項及び 2.7.2.3.5.3 項）。

Leniolisib と BCRP、OATP1B1、又は OATP1B3 基質の薬物との併用は避けること（2.7.2.2.1.5 項）。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし。

2.7.2.5 付録

ヒト生体試料を用いた Leniolisib の *in vitro* 試験の要約を付録 1 に示す。経時的に PK 検体採取を行った臨床試験において、ノンコンパートメント解析により算出した血漿中 Leniolisib の PK パラメーターの要約を付録 2 に示す。Leniolisib の DDI 試験における被相互作用薬基質の血漿中 PK パラメーターの要約を付録 3 に示す。PopPK モデルのパラメーター推定値の要約を付録 4 に示す。PopPK モデル及び曝露量 - QTcF モデルの pcVPC を付録 5 に示す。PBPK モデルの検証のための補助的な図を付録 6 に示す。血漿中 Leniolisib 濃度に対する、モデルにより予測した ΔQTcF、観察された ΔQTcF、及びプラセボで補正した ΔQTcF の図を付録 7 に示す。

付録 1 ヒト生体試料を用いた Leniolisib の *in vitro* 試験

Study Report; Objective	Test System	Conditions	Results
DMPK R1100674; *In vitro* blood distribution and the plasma protein binding	Human blood and plasma	Leniolisib at 1, 10, 100, 1000, and 10000 ng/mL Incubation for 1 h	Mean blood-to-plasma concentration ratio: 0.643; Mean plasma protein binding: 94.5%
DMPK R1400727; *In vitro* permeability and the potential effect of efflux transporters	Caco-2 cell monolayers	Leniolisib at 6.0 to 600 µM Incubation for 120 min Reference compounds: mannitol (5 µM), atenolol (5 µM), ranitidine (5 µM), minoxidil (5 µM), propranolol (5 µM), naproxen (5 µM), and digoxin (1 µM) Transporter inhibitor: LY335979 (5 µM)	Concentration-dependent increase in apical-to-basolateral permeability and decrease in basolateral-to-apical permeability, suggesting saturation of an apically directed efflux transporter process with an estimated $K_{m,app}$ of 65.3 µM; High permeability was observed at leniolisib concentrations ≥40 µM, even in the presence of efflux transporter activity
DMPK R1100157; *In vitro* mechanisms and kinetics of uptake into intestinal barrier	Caco-2 cell monolayers	Leniolisib at 0.5 to 300 µM Incubation for 20 min Probe substrate: digoxin (1 µM) Transporter inhibitors: LY335979 (5 µM), Ko143 (1 µM), and MK571(10 µM)	Concentration-dependent cellular uptake kinetics at 37°C, indicative of active outwards-directed efflux process across the apical membrane of Caco-2 cells; Increasing concentrations resulted in saturation of the active component, with an estimated $K_{m,app}$ of 7.9 µM; PS_{app} was significantly increased in the presence of LY335979 but not Ko143 and MK571
DMPK R1100672; *In vitro* hepatic metabolism of leniolisib in animal and human species based on biotransformation rates and pathways	Human hepatocytes and pooled human liver microsomes	Leniolisib at 1 or 5 µM Incubation for 1 or 4 h	Identified metabolic pathways in all species (mouse, rat, dog, monkey, and human) were similar; 1 metabolite, M18 (O-demethylation with hydration on pyrrolidine), was only observed in human hepatocytes; Observed metabolites were from phase 1 metabolism; no phase 2 metabolism was observed; Metabolism observed with human hepatocytes was similar to that with human liver microsomes, but with additional identified metabolites
DMPK R1200021; *In vitro* hepatic oxidative metabolism	Pooled human liver microsomes and recombinant	Leniolisib at 10 or 50 µM Incubation for 18 or 20 min Human liver microsome at 0.4 mg/mL Recombinant CYP at 30 pmol/mL	Not a substrate for CYP1B1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2E1, CYP2J2, CYP4A11, CYP4F2, CYP4F3B, CYP4F12, FMO1, FMO3, and FMO5;

付録 1 ヒト生体試料を用いた Leniolisib の *in vitro* 試験（続き）

Study Report; Objective	Test System	Conditions	Results
	CYP and FMO enzymes	Recombinant FMO at 0.2 mg/mL Selective CYP inhibitors: furafylline (0.156 to 10 µM), montelukast (0.00781 to 2 µM), sulfaphenazole (0.0781 to 5 µM), ticlopidine (0.0391 to 10 µM), quinidine (0.00781 to 2 µM), ketoconazole (0.00781to 1 µM), and azamulin (0.0391 to 5 µM)	CYP1A1 and CYP3A4 showed the highest turnover; CYP3A4, CYP3A5, CYP1A2, and CYP2D6 were responsible for 95.4%, 3.5%, 0.7%, and 0.4%, respectively, of hepatic metabolism
DMPK R1100733; *In vitro* formation of covalent drug-protein adducts upon metabolic activation of leniolisib	Human liver microsomes, recombinant metabolic enzymes, and human hepatocytes	Leniolisib at 5 or 10 µM Incubation for 1 or 3 h Human liver microsomes and recombinant CYP450, MAOA/B, and FMO3 enzymes at 0.5 mg/mL Hepatocytes at 0.5 × 10^6 cells/mL	Drug-protein adduct levels from incubation with human hepatocytes (100±5 pmol/10^6 cells) were above the predefined threshold of significance; Metabolic activation of leniolisib was mainly observed with CYP1A1 and CYP3A4 and to a minor extent CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2D6, CYP4F2, and CYP4F3A; Incubation with glutathione led to a 61% reduction of covalent protein adducts detected; Characterization of target proteins from incubation with human hepatocytes showed that metabolic activation presumably led to labeling of only a few major proteins located mainly in the cytosol or associated with cellular membranes
DMPK R1100170-01; *In vitro* inhibition potential on CYP enzymes	Pooled human liver microsomes	Leniolisib at 0 to 100 µM Incubation for 6 to 20 min Human liver microsome at 0.1 to 0.5 mg/mL Probe substrates (IC_{50} and K_i determination): phenacetin (10 µM), coumarin (2.5 µM), bupropion (25 µM), paclitaxel (10 µM), diclofenac (5 µM and 1 to 100 µM), S-mephenytoin (30 µM and 5 to 200 µM), bufuralol (5 µM and 1 to 40 µM), chlorzoxazone (10 µM), midazolam (1 µM), and testosterone (30 µM)	Inhibitory potency observed for CYP2C8 (Ki,u=41.5 µM), CYP2C9 ($K_{i,u}$=29 µM), CYP2C19 ($K_{i,u}$=29 µM), and CYP2D6 ($K_{i,u}$=36 µM); Very little or no reversible inhibition observed for CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2E1, and CYP3A4/5; Time-dependent (irreversible) inhibition observed for CYP1A2 ($K_{I,u}$=303 µM, k_{inact}=0.017 min^{-1}) but not CYP2C9, CYP2D6, and CYP3A4/5
DMPK R1600753; *In vitro* inhibitory effect on UGT- and SULT-mediated	Pooled human liver microsomes and cytosol	Leniolisib at 0.19 to 200 µM	Concentration-dependent inhibition of UGT1A1-mediated glucuronidation with an $IC_{50,u}$ of 7.24 µM;

付録 1 ヒト生体試料を用いた Leniolisib の *in vitro* 試験（続き）

Study Report; Objective	Test System	Conditions	Results
metabolism of ethinylestradiol		17α-[6,7-^{3}H(N)]-ethinylestradiol at 1 µM or 1 nM Incubation for 15 or 20 min Human liver microsome at 0.3 or 0.5 mg/mL	No inhibition on SULT1E1-mediated sulfation
DMPK R1300388; *In vitro* induction potential on CYP enzymes	Primary human hepatocytes	Leniolisib at 1, 5, 10, 25, 50, or 75 µM Incubation for 30 min (CYP activity) and 48 h (induction) Probe substrates: phenacetin (200 µM), bupropion (400 µM), diclofenac (100 µM), and midazolam (100 µM)	Concentration-dependent induction of CYP2B6, CYP2C9, and CYP3A4 mRNA; No significant induction (<20% of maximal positive control induction) of CYP1A2 mRNA and activity; Mean EC_{50}, E_{max} for induction of mRNA expression >75 µM for CYP1A2; 16 µM, 0.56 for CYP2B6; 12 µM, 0.64 for CYP2C9; and 35 µM, 0.71 for CYP3A4; Mean EC_{50}, E_{max} for induction of enzyme activity >75 µM for CYP1A2; 9.5 µM, 0.27 for CYP2B6; 32 µM, 0.32 for CYP2C9; and 65 µM, 0.31 for CYP3A4
DMPK R1100169; *In vitro* PXR and AhR transcriptional activation of the CYP3A4 and CYP1A2 promoter, respectively	Human hepatoma cell-lines DPX-2 and CYP1A2-DRE	Leniolisib at 0.5 to 100 µM Incubation for 24 h Positive controls: rifampin (0.2 to 10 µM) and β-naphthoflavone (0.1 to 10 µM)	Significant activation of PXR was observed in the presence of ≥25 µM leniolisib (EC_{50}=40.5 µM); No significant activation of AhR was observed at ≤100 µM leniolisib
DMPK R1100725; *In vitro* potential to be a substrate of efflux via P-gp and BCRP	Recombinant LLC-PK1 and MDCKII cells overexpressing P-gp and BCRP, respectively	Leniolisib at 2.2 to 400 µM Incubation for 40 min Probe substrates: digoxin (1 µM) and PhIP (1 µM) Transporter inhibitors: cyclosporin A (10 µM), LY335979 (1 µM), fumitremorgin C (50 µM), and Ko143 (1 µM)	Concentration-dependent saturation of P-gp- and BCRP-mediated uptake with K_m of 162.3 and 4.0 µM, respectively; PS_{app} was significantly increased in the presence of cyclosporin A, fumitremorgin C, and Ko143
DMPK R1300432; *In vitro* hepatobiliary disposition mechanisms	Sandwich-cultured human hepatocytes	Leniolisib at 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, and 100 µM Incubation for 10 min	Concentration-dependent decrease of the biliary excretion indicating saturation of an active transporter-mediated process was observed ($CL_{int,sc}$=3.21 µL/min/mg; $K_{m,sc}$=0.44 µM; $PS_{int,bile}$=7.21 µL/min/mg; and $K_{m,bile}$=0.043 µM)

付録 1 ヒト生体試料を用いた Leniolisib の *in vitro* 試験（続き）

Study Report; Objective	Test System	Conditions	Results
DMPK R1400728; *In vitro* hepatic basolateral efflux	Sandwich-cultured human hepatocytes	Leniolisib at 0.3 µM Incubation for 15 min Inhibitor: MK571 (25 and 50 µM)	Basolateral efflux was a passive process only, but canalicular efflux was mediated by active transporter-mediated processes; No relevant difference in basolateral efflux was observed with and without MK571; Canalicular efflux was reduced by in the presence of MK571 in a concentration-dependent manner
DMPK R1100156; *In vitro* hepatocyte uptake mechanisms	Cryopreserved human hepatocytes	Leniolisib at 1 and 200 µM Incubation for 3 min Probe substrate: estradiol 17β-D-glucuronide (1 µM) Transporter inhibitors: rifamycin SV (20 µM), atorvastatin (10 µM), p-aminohippuric acid (3000 µM), and tetraethylammonium (3000 µM)	Uptake profile was indicative of a passive transport mechanism modulated by at least 1 uptake carrier system; The contribution of carrier-mediated uptake to the overall uptake ($PS_{c,max}/PS_m + PS_{c,max}$) was approximately 41%; Partial reduction of uptake activity was observed in the presence of the rifamycin SV, atorvastatin, p-aminohippuric acid, and tetraethylammonium, but the reduction was statistically significant for p-aminohippuric acid (OAT inhibitor) only
DMPK R1100153; *In vitro* potential to inhibit uptake via OATP	Recombinant HEK293 cells overexpressing OATP1B1 or OATP1B3	Leniolisib at 0.2 to 200 µM Incubation for 3 min (OATP1B1) or 5 min (OATP1B3) Probe substrate: estradiol 17β-D-glucuronide (1 µM)	Transporter-mediated uptake by OATP1B1 (IC_{50}=3.0 µM) and OATP1B3 (IC_{50}=13.4 µM) was inhibited
DMPK R1100155; *In vitro* potential to inhibit uptake via OCT	Recombinant HEK293 cells overexpressing OCT1 or OCT2	Leniolisib at 0.2 to 200 µM Incubation for 3 min Probe substrate: MPP^+ (0.025 µM)	Transporter-mediated uptake by OCT1 (IC_{50}=39.9 µM; K_i=39.8 µM) and OCT2 (IC_{50}=3.4 µM; K_i=3.4 µM) was inhibited
DMPK R1100154-01; *In vitro* potential to inhibit uptake via OAT	Recombinant HEK293 cells overexpressing OAT1 or OAT3	Leniolisib at 0.2 to 200 µM Incubation for 3 min (OAT1) or 5 min (OAT3) Probe substrates: estradiol p-aminohippuric acid (1 µM) and estrone-3-sulfate (1 µM)	Transporter-mediated uptake by OAT1 (IC_{50}=73.8 µM; K_i=69 µM) and OAT3 (IC_{50}=15.2 µM; K_i=10 µM) was inhibited
DMPK R1400476; *In vitro* potential to inhibit uptake via MATE	Recombinant HEK293 cells overexpressing	Leniolisib at 0.1 to 400 µM Incubation for 2 min Probe substrate: MPP^+ (0.025 µM)	Transporter-mediated uptake by MATE1 (IC_{50}=6.70 µM; K_i=6.70 µM) and MATE2K (IC_{50}=0.85 µM; K_i=0.85 µM) was inhibited

付録 1 ヒト生体試料を用いた Leniolisib の *in vitro* 試験（続き）

Study Report; Objective	Test System	Conditions	Results
	MATE1 or MATE2K		
DMPK R1100152; *In vitro* potential to inhibit efflux via P-gp and BCRP	Recombinant LLC-PK1 and MDCKII cells overexpressing P-gp and BCRP, respectively	Leniolisib at 0.2 to 200 µM Incubation for 40 min Probe substrates: digoxin (1 µM) and PhIP (1 µM)	Transporter-mediated efflux by BCRP (IC_{50}=18.9 µM) but not by P-gp was inhibited
DMPK R1400475; *In vitro* potential to inhibit efflux via BSEP	Recombinant Sf9 (inside-out) vesicles overexpressing BSEP	Leniolisib at 0.1 to 400 µM Incubation for 5 min Probe substrate: taurocholate (0.25 µM)	Transporter-mediated efflux by BSEP (IC_{50}=38.03 µM; K_i=35.92 µM) was inhibited

AhR=aryl hydrocarbon receptor; BCRP=breast cancer resistance protein; BSEP=bile salt export pump; $CL_{int,sc}$=intrinsic sandwich-culture clearance; CYP=cytochrome P450; EC_{50}=concentration to reach 50% of maximal activation; IC_{50}=concentration of inhibitor producing 50% inhibition of probe substrate metabolism; $IC_{50,u}$=IC_{50} corrected by unbound fraction; K_i=inhibition constant (reversible inhibition); K_I=inhibition constant (time-dependent inhibition); $K_{i,u}$=K_i corrected by unbound fraction; $K_{I,u}$=K_I corrected by unbound fraction; k_{inact}=maximal rate of enzyme inactivation (time-dependent inhibition); $K_{m,app}$=apparent intrinsic transporter affinity according to Michaelis-Menten method; $K_{m,bile}$=affinity or Michaelis-Menten constant for the biliary excretion; $K_{m,sc}$=affinity or Michaelis-Menten constant for the overall excretion from sandwich-cultured hepatocytes; MATE=multidrug and toxin extrusion proteins; MPP^+=N-[methyl-3H]-4-phenylpyridinium iodide; OATP=organic anion transporting polypeptide; OCT=organic cation transporter; P-gp=P-glycoprotein; PhIP=2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b] pyridine; PS_{app}=apparent (measured) uptake permeability; $PS_{int,bile}$=intrinsic biliary permeability; $PS_{c,max}$=maximal transporter-mediated uptake permeability; PS_m=nonspecific (passive) uptake permeability; SULT=sulfotransferase; UGT=UDP-glucuronosyltransferase.

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

Study Number; Phase; Study Design	No. of Participants (Male/Female) Age Mean [Range]	Treatment[b]	Geometric Mean (Geometric CV%) [n][a]					
			C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng*h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
CCDZ173X2101 Part 1 (CSR Study 2101); Phase 1; Randomized, double-blind, placebo-controlled, single ascending dose study	108 healthy participants (98 M/10 F) 32.6 [20, 45] years	Oral leniolisib 10 mg, capsule, fasted state	402 (35.5) [n=8]	1.00 [0.500, 2.50] [n=8]	2340 (43.6) [n=8]	2380 (43.5) [n=8]	4.21 (43.5) [n=8]	32.3 (22.0) [n=8]
		Oral leniolisib 20 mg, capsule, fasted state	790 (20.1) [n=8]	1.00 [1.00, 2.00] [n=8]	5150 (31.0) [n=8]	5200 (30.9) [n=8]	3.85 (30.9) [n=8]	36.0 (14.1) [n=8]
		Oral leniolisib 40 mg, capsule, fasted state	1470 (33.0) [n=6]	0.875 [0.500, 1.50] [n=6]	8550 (39.3) [n=6]	8590 (39.2) [n=6]	4.66 (39.2) [n=6]	43.8 (33.6) [n=6]
		Oral leniolisib 80 mg, capsule, fasted state	3400 (42.4) [n=6]	1.25 [0.500, 2.50] [n=6]	23600 (44.6) [n=6]	23800 (44.5) [n=6]	3.37 (44.5) [n=6]	44.5 (66.4) [n=6]
		Oral leniolisib 110 mg, capsule, fasted state	4010 (33.9) [n=6]	1.25 [0.500, 6.00] [n=6]	28100 (29.4) [n=6]	28300 (29.6) [n=6]	3.89 (29.6) [n=6]	49.6 (62.0) [n=6]
		Oral leniolisib 140 mg, capsule, fasted state	5980 (27.4) [n=6]	1.00 [0.517, 3.00] [n=6]	28400 (20.2) [n=6]	28400 (20.2) [n=6]	4.92 (20.2) [n=6]	42.2 (56.5) [n=6]
		Oral leniolisib 200 mg, capsule, fasted state	7110 (22.6) [n=12]	1.31 [0.500, 2.17] [n=12]	45600 (33.2) [n=12]	45700 (33.2) [n=12]	4.38 (33.2) [n=12]	53.0 (39.3) [n=12]
		Oral leniolisib 300 mg, capsule, fasted state	9780 (17.6) [n=6]	1.52 [1.50, 2.05] [n=6]	70300 (21.0) [n=6]	70400 (20.9) [n=6]	4.26 (20.9) [n=6]	52.9 (42.2) [n=6]

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（続き）

Study Number; Phase; Study Design	No. of Participants (Male/Female) Age Mean [Range]	Treatment[b]	Geometric Mean (Geometric CV%) [n][a]					
			C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng*h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
		Oral leniolisib 400 mg, capsule, fasted state	13800 (29.3) [n=6]	2.00 [1.50, 3.00] [n=6]	111000 (21.9) [n=6]	111000 (21.9) [n=6]	3.61 (21.9) [n=6]	54.3 (36.1) [n=6]
CCDZ173X2101 Part 2 (CSR Study 2101); Phase 1; Randomized, open-label, 2-way crossover, food effect study	12 healthy participants (9 M/3 F) 33.3 [24, 42] years	Oral leniolisib 70 mg, capsule, fed state	1890 (21.2) [n=12]	3.51 [2.50, 6.00] [n=12]	19100 (33.3) [n=12]	19200 (33.2) [n=12]	3.64 (33.2) [n=12]	35.4 (15.1) [n=12]
		Oral leniolisib 70 mg, capsule, fasted state	3190 (18.0) [n=12]	0.642 [0.500, 2.02] [n=12]	19200 (42.0) [n=12]	19300 (42.0) [n=12]	3.63 (42.0) [n=12]	34.6 (27.2) [n=12]
CCDZ173X2101 Part 3 (CSR Study 2101); Phase 1; Randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple ascending dose study	68 healthy participants (62 M/6 F) 30.0 [20, 45] years	Oral leniolisib 20 mg BID, capsule, fasted state						
		Day 1	811 (21.9) [n=6]	1.05 [0.750, 2.00] [n=6]	4460 (17.1) [n=6]	–	–	–
		Day 15	1030 (24.4) [n=6]	1.00 [0.583, 2.50] [n=6]	7630 (35.7) [n=6]	–	3.40 (28.7) [n=6]	–
		Oral leniolisib 40 mg BID, capsule, fasted state						
		Day 1	1910 (21.7) [n=6]	0.875 [0.500, 1.50] [n=6]	9020 (14.8) [n=6]	–	–	–
		Day 15	2680 (25.3) [n=6]	1.00 [0.600, 1.00] [n=6]	15700 (31.8) [n=6]	–	3.20 (30.8) [n=6]	–
		Oral leniolisib 70 mg BID, capsule, fasted state						

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（続き）

Study Number; Phase; Study Design	No. of Participants (Male/Female) Age Mean [Range]	Treatment[b]	Geometric Mean (Geometric CV%) [n][a]					
			C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng*h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
		Day 1	3020 (22.5) [n=22]	1.00 [0.500, 4.00] [n=22]	13900 (28.0) [n=22]	–	–	–
		Day 15	3650 (29.7) [n=16]	1.00 [0.500, 2.00] [n=16]	24000 (53.6) [n=16]	–	3.69 (43.5) [n=16]	–
		Oral leniolisib 140 mg BID, capsule, fasted state						
		Day 1	5620 (10.4) [n=8]	0.875 [0.500, 2.50] [n=8]	27400 (28.6) [n=8]	–	–	–
		Day 15	7640 (21.6) [n=7]	0.750 [0.500, 2.55] [n=7]	58200 (31.8) [n=7]	–	3.33 (27.8) [n=7]	–
LE1101 (CSR Study LE1101); Phase 1; Single-center, randomized, open-label, 2-way crossover study	20 healthy participants (17 M/3 F) 32 [19, 58] years	Oral leniolisib 70 mg, capsule, fasted state	2873 (21.5) [n=18]	0.75 [0.50, 2.00] [n=18]	16600 (35.9) [n=18]	16701 (36.0) [n=18]	4.19 (36.0) [n=18]	39.9 (26.1) [n=18]
		Oral leniolisib 70 mg, tablet, fasted state	3102 (21.8) [n=18]	0.63 [0.50, 1.25] [n=18]	17222 (33.8) [n=18]	17327 (33.8) [n=18]	4.04 (33.8) [n=18]	38.9 (24.4) [n=18]

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（続き）

Study Number; Phase; Study Design	No. of Participants (Male/Female) Age Mean [Range]	Treatment[b]	Geometric Mean (Geometric CV%) [n][a]					
			C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng*h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
LE1102 (CSR Study LE1102); Phase 1; Single-center, open-label, randomized, six-way crossover study	18 healthy participants (14 M/4 F) 55 [35-60] years	Oral leniolisib, tablet, fasted state[c]						
		70 mg[d]	43.7 (18.6) [n=17]	0.66 (46.0) [n=17]	242 (26.6) [n=17]	244 (26.7) [n=17]	4.104 (26.7) [n=17]	–
		30 mg (3×10 mg)[d]	42.2 (16.4) [n=18]	0.66 (44.4) [n=18]	228 (30.0) [n=18]	230 (30.1) [n=18]	4.343 (30.1) [n=18]	–
		30 mg (1×30 mg)[d]	42.0 (15.3) [n=18]	0.64 (40.2) [n=18]	230 (27.6) [n=18]	233 (27.5) [n=18]	4.297 (27.5) [n=18]	–
LE2101 (CSR Study LE2101); Phase 1; Single-center, open-label, ADME study	healthy participants (6 M/0 F) 29 [23, 43] years	Oral ^{14}C-leniolisib 70 mg (40 µCi), solution, fasted state	3153 (36.6) [n=6]	0.50 [0.25, 0.75] [n=6]	15862 (36.9) [n=6]	16008 (36.5) [n=6]	4.38 (36.2) [n=6]	40.3 (36.9) [n=6]

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（続き）

Study Number; Phase; Study Design	No. of Participants (Male/Female) Age Mean [Range]	Treatment[b]	Geometric Mean (Geometric CV%) [n][a]					
			C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng*h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
CCDZ173X2102 (CSR Study 2102); Phase 1; Single-center, open-label, single-sequence, 3-period crossover DDI study	20 healthy participants (20 M/0 F) 34.0 [23, 55] years	Oral leniolisib 10 mg, capsule, fasted state Period 1, Day 1 (leniolisib alone)	441 (21.8) [n=20]	0.783 [0.500, 1.50] [n=20]	2660 (26.6) [n=20]	2700 (26.3) [n=20]	3.70 (26.3) [n=20]	34.5 (17.5) [n=20]
CCDZ173X2104 (CSR Study 2104); Phase 1; Single-center, open-label, fixed-sequence, 2-period DDI study	30 healthy participants (0 M/30 F) 42.4 [24, 59] years	Oral leniolisib 70 mg BID, capsule, fasted state Period 2, Day 1 (leniolisib alone)	3080 (22.2) [n=30]	1.00 [0.500, 3.00] [n=30]	15600 (18.4) [n=30]	–	–	–
CCDZ173X2203 (CSR Study 2203); Phase 2; Multicenter, multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-design study	30 patients with primary Sjögren's syndrome (4 M/26 F) 47.3 [26, 72] years	Oral leniolisib 70 mg BID, capsule, fasted state Day 1	2250 (39.8) [n=20]	1.00 [0.250, 3.28] [n=20]	9940 (37.3) [n=20]	–	–	–

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（続き）

Study Number; Phase; Study Design	No. of Participants (Male/Female) Age Mean [Range]	Treatment[b]	Geometric Mean (Geometric CV%) [n][a]					
			C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng*h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
CCDZ173X2201 Part 1 (CSR Study 2201 Part 1); Phase 2/3; Multicenter, multinational, open-label, nonrandomized, dose-finding study	6 patients with APDS (4 M/2 F) 22.2 [16, 31] years	Oral leniolisib BID at sequentially increasing dose levels every 4 weeks, capsule						
		Day 1 (10 mg BID)	372 (38.6) [n=6]	2.01 [0.92, 4.78] [n=6]	1710 (29.4) [n=6]	–	–	–
		Day 29 (30 mg BID)	1040 (21.7) [n=6]	3.05 [0.25, 4.87] [n=6]	4700 (18.4) [n=6]	–	–	–
		Day 57 (70 mg BID)	2440 (31.0) [n=6]	1.93 [0.97, 4.95] [n=6]	10300 (35.3) [n=6]	–	–	–
CCDZ173X2201 Part 2 (CSR Study 2201 Part 2); Phase 2/3; Multicenter, multinational, participant-, investigator-, and sponsor-blinded, randomized, placebo-controlled, fixed-dose study	31 patients with APDS (15 M/16 F) 23.7 [11, 54] years	Oral leniolisib 70 mg BID, capsule						
		Day 1	2080 (25.4) [n=19]	2.87 [0.92, 7.78] [n=19]	10100 (27.6) [n=19]	–	–	–

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（続き）

Study Number; Phase; Study Design	No. of Participants (Male/Female) Age Mean [Range]	Treatment[b]	Geometric Mean (Geometric CV%) [n][a]					
			C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng*h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
LE4301 Part 1 (CSR Study LE4301 Part 1) Phase 3 2-part, open-label, non-randomized study	3 patients with APDS (2 M/1 F) 27.7 [14, 44] years	Oral leniolisib BID dose level based on body weight, tablet						
		Day 1 50 mg BID	2295 (–) [n=1]	2.917 (–) [n=1]	8103.229 (–) [n=1]	10209.872 (–) [n=1]	9.794 (–) [n=1]	33.546 (–) [n=1]
		Day 1 70 mg BID	2410.732 (43.0) [n=2]	0.991 (1.2) [n=2]	11958.098 (21.3) [n=2]	21105.240 (7.9) [n=2]	6.633 (7.9) [n=2]	54.797 (37.3) [n=2]

ADME=absorption, distribution, metabolism, excretion; APDS=activated PI3Kδ syndrome; 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; BID=twice daily; CL/F=apparent clearance; C_{max}=maximum concentration; CSR=clinical study report; CV=coefficient of variation; DDI=drug-drug interaction; F=female; FCT=film-coated tablets; M=male; n=number with estimable parameter; PK=pharmacokinetic(s); T_{max}=time to maximum concentration; V_z=volume of distribution based on the terminal phase; V_z/F=apparent volume of distribution.

Note: Study LE3301 parameters were derived using popPK modeling and are provided in Section 2.4.3.

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

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

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

[d] Study LE1102 parameters are dose normalized (C_{max}/D [ng/mL/mg], AUC_{0-t}/D, [ng*h/mL/mg], $AUC_{0-\infty}$/D, [ng*h/mL/mg])

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

Study Number; Phase; Study Design	No. of Participants (Male/Female) Age Mean [Range]	Treatment	Analyte	Geometric Mean (Geometric CV%) [n][a]					
				C_{max}	T_{max}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$	CL/F	V_z/F
CCDZ173X2104 (CSR Study 2104); Phase 1; Single-center, open-label, fixed-sequence, 2-period DDI study	30 healthy participants (0 M/30 F) 42.4 [24, 59] years	Oral contraceptive (30 µg ethinylestradiol/ 150 µg levonorgestrel), tablet, fasted state		(pg/mL)	(h)	(pg*h/mL)	(pg*h/mL)	(L/h)	(L)
		Period 1, Day 1 (oral contraceptive alone)	Ethinylestradiol	72.0 (38.9) [n=30]	1.03 [1.00, 2.12] [n=30]	513 (39.9) [n=30]	669 (35.7) [n=23]	44.9 (35.7) [n=23]	756 (23.9) [n=23]
			Levonorgestrel	3350 (26.6) [n=29]	1.00 [0.750, 1.58] [n=29]	33600 (35.4) [n=29]	39400 (41.6) [n=15]	3.81 (41.6) [n=15]	147 (42.7) [n=15]
		Period 2, Day 15 (oral contraceptive + oral leniolisib 70 mg BID at steady state)	Ethinylestradiol	85.8 (32.7) [n=27]	1.50 [1.00, 4.00] [n=27]	662 (34.9) [n=27]	850 (28.7) [n=22]	35.3 (28.7) [n=22]	751 (23.7) [n=22]
			Levonorgestrel	2910 (27.2) [n=27]	1.00 [0.750, 2.00] [n=27]	29900 (33.4) [n=27]	36500 (22.7) [n=9]	4.11 (22.7) [n=9]	155 (29.9) [n=9]

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（続き）

Study Number; Phase; Study Design	No. of Participants (Male/Female) Age Mean [Range]	Treatment	Analyte	Geometric Mean (Geometric CV%) [n][a]					
				C_{max}	T_{max}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$	CL/F	V_z/F
				(ng/mL)	(h)	(h*ng/mL)	(h*ng/mL)	(mL/h)	(mL)
LE 5101 (CSR LE 5101); Phase 1; Open-label PK DDI study with a fixed-sequence crossover design	20 healthy participants (18 M/2 F) 40 [20, 60] years	Leniolisib: 15 days. Substrates on two study days. Day -6, -4 or -2: substrate alone (Reference) Day 7, 9, or 15: substrate + oral leniolisib 70 mg BID at steady state (Test)	Metformin Day -6	1121 (31) [n=20]	2.12 (29.07) [n=20]	6400 (26) [n=20]	6481 (25) [n=20]	77150 (25) [n=20]	483889 (38) [n=20]
			Metformin Day 7	1075 (23) [n=20]	2.26 (45.16) [n=20]	7263 (21) [n=20]	7353 (21) [n=20]	68001 (21) [n=20]	411619 (31) [n=20]
			Furosemide Day -6	141.4 (49.8) [n=20]	0.58 (42.12) [n=20]	311 (30) [n=20]	316 (29) [n=20]	15803 (29) [n=20]	148887 (83) [n=20]
			Furosemide Day 7	237.8 (33.2) [n=20]	0.71 (36.71) [n=20]	454 (23) [n=20]	458 (23) [n=20]	10925 (23) [n=20]	56305 (99) [n=20]
			Rosuvastatine Day -4	2.17 (60.71) [n=20]	2.62 (46.69) [n=20]	22.33 (56.02) [n=20]	25.16 (52.29) [n=20]	198715 (52) [n=20]	2562328 (42) [n=20]
			Rosuvastatin Day 9	3.94 (59.12) [n=20]	4.03 (36.83) [n=20]	46.96 (50.60) [n=20]	50.46 (48.25) [n=20]	99093 (48) [n=20]	1438041 (57) [n=20]
			Caffeine Day -2	2202 (21) [n=19]	0.66 (52.82) [n=19]	14620 (37) [n=19]	15443 (45) [n=19]	6475 (45) [n=19]	45146 (15) [n=19]
			Caffeine Day 15	2231 (20) [n=19]	0.84 (52.84) [n=19]	18516 (41) [n=19]	20420 (53) [n=19]	4897 (53) [n=19]	42263 (15) [n=19]
			Midazolam Day -2	10.06 (32.46) [n=19]	0.67 (42.85) [n=19]	23.9 (36.4) [n=19]	25.3 (35.4) [n=19]	79128 (35) [n=19]	441673 (48) [n=19]
			Midazolam Day 15	9.27 (32.70) [n=19]	0.74 (40.21) [n=19]	23.9 (42.3) [n=19]	25.1 (41.2) [n=19]	79789 (41) [n=19]	419062 (66) [n=19]

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（続き）

Study Number; Phase; Study Design	No. of Participants (Male/Female) Age Mean [Range]	Treatment	Analyte	Geometric Mean (Geometric CV%) [n][a]					
				C_{max}	T_{max}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$	CL/F	V_z/F

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; BID=twice daily; CL/F=apparent clearance; C_{max}=maximum concentration; CV=coefficient of variation; DDI=drug-drug interaction; F=female; M=male; n=number with estimable parameter; T_{max}=time to maximum concentration; V_z/F=apparent volume of distribution.

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

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

Parameters	Estimates	%RSE	Bootstrap 95% CI	Shirnkage (%)
CL/F (L/hour)	3.83	2.46	3.63, 4.03	NA
V2/F (L)	25	1.54	24.2, 25.9	NA
Q/F (L/hour)	0.224 FIXED	NA	0.224, 0.224	NA
V3/F (L)	3.71 FIXED	NA	3.71, 3.71	NA
KA (hour-1)	10.4 FIXED	NA	10.4, 10.4	NA
ALAG (hour)	0.243 FIXED	NA	0.243, 0.243	NA
Covariate Effects				
Food on KA	-0.984 FIXED	NA	-0.984, -0.984	NA
Body weight on CL/F	0.750 FIXED	NA	0.750, 0.750	NA
Body weight on V2/F	1.00 FIXED	NA	1.00, 1.00	NA
Japanese on CL/F	0.406	30.6	0.172, 0.657	NA
Age category on V2/F	0.477	14.8	0.288, 0.661	NA
Random Effects	**%CV**	**%RSE**	**Bootstrap 95% CI**	**Shrinkage (%)**
IIV on CL/F	33.5	6.15	28.9, 37.4	4%
Correlation CL,V2	0.0397	16.2	0.0289, 0.0516	-
IIV on V2/F	16.8	8.61	13.8, 20.2	17%
IIV on KA	347.4	16.1	239, 491	7%
Residual Error	**Estimates**	**%RSE**	**Bootstrap 95% CI**	**Shrinkage (%)**
Proportional	0.276	1.36	0.258, 0.296	4.50%
Additive	2.77	8.19	1.53, 3.61	4.50%
Proportional 3301/4301	0.426	3.69	0.370, 0.469	4.50%
Additive 3301/4301	167	22.2	15.3, 330	4.50%

Source: 5.3.3.5 CCDZ-LENI-POPPK-02, Table 17

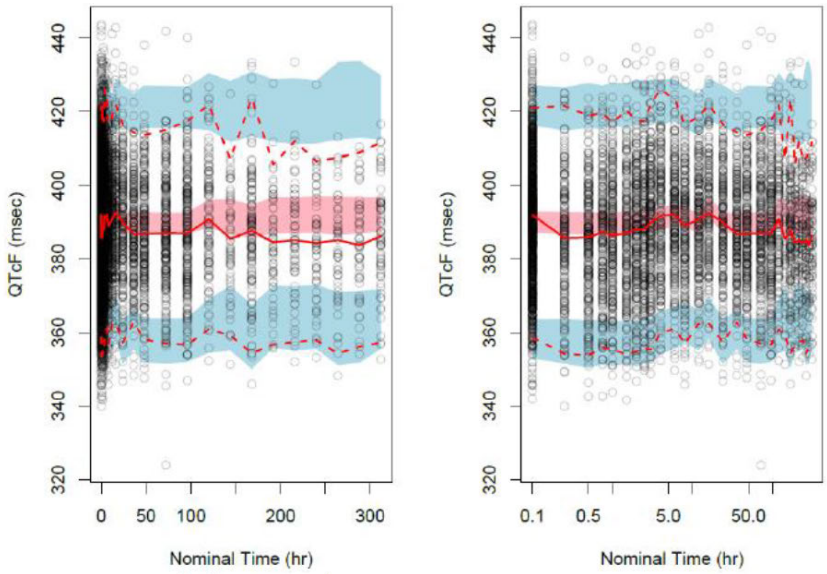
AGECAT=age category; ALAG=absorption lag time; CI=confidence interval; CL=clearance; CL/F=apparent clearance; CV=coefficient of variation; FED=food condition; IIV=interindividual variability; JPN=Japanese; KA=absorption rate constant; NA=not applicable; PK=pharmacokinetic(s); Q/F=apparent intercompartmental clearance; RSE=relative standard error; SD=standard deviation; V2=central volume of distribution; V2/F=apparent central volume of distribution; V3/F=apparent peripheral volume of distribution.

The final model is run38a. The reference population is a fasted/irrespective of food intake, non-Japanese, adult subject (>17 years of age) weighing 70 kg. CL/F=3.83 × (Weight/70)0.75 × 1.406JPN, where JPN=0 for non-Japanese and JPN=1 for Japanese; V2/F=25.0 × 1.477AGECAT × (Weight/70)1, where AGECAT=0 for adults and AGECAT=1 for subjects ≤17 years of age; and V3/F=3.71 × (Weight/70)1, Q/F=0.224 × (Weight/70)0.75, and KA=10.4 × 0.016FED where FED=0 for a true fasted state and FED=1 for fasted/irrespective of food intake and FED=1 for high-fat breakfast. RSE values were obtained using MATRIX=R.

PK data from Study LE3301 Part 2 were included in this model.

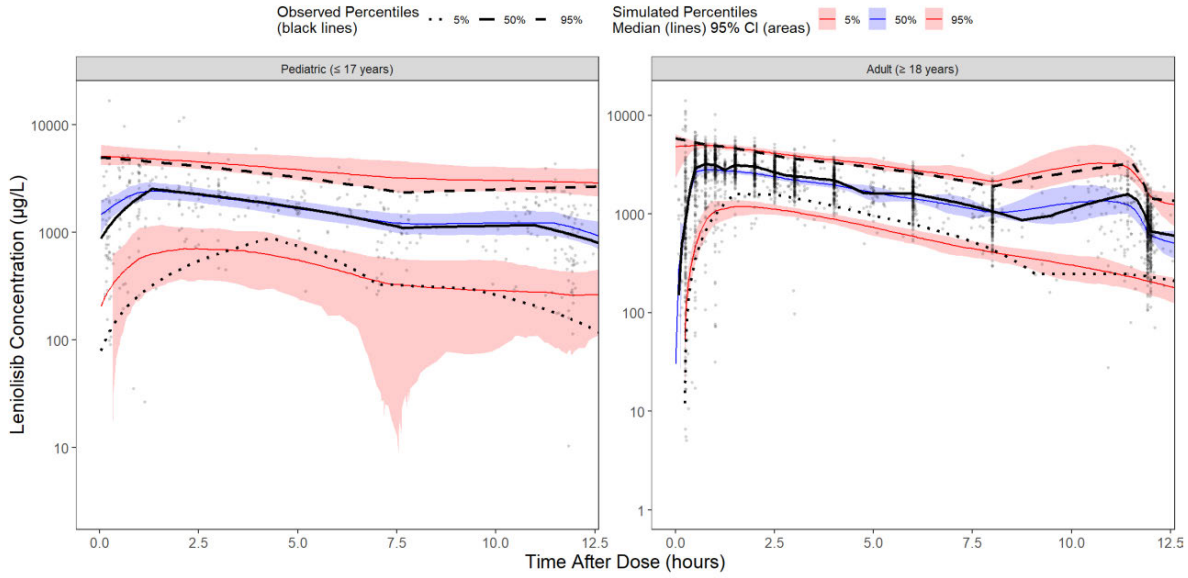
付録 5　曝露量 - QTc 及び popPK モデルの予測値により補正した visual predictive check

付録 5a　曝露量-QTc モデル（左図：線形、右図：片対数）



Source: 5.3.3.5 Exposure-QTc Analysis Report Figure 5-19.
hr=hour(s); QTc=corrected QT interval; QTcF=QT interval corrected with Fridericia's formula.
Open circles represent observed data. Solid and dashed lines represent the median and the 2.5th and 97.5th percentiles of observed data, respectively. Blue- and red-shaded regions represent 95% prediction intervals for the median and the 2.5th and 97.5th percentiles of predicted data, respectively.

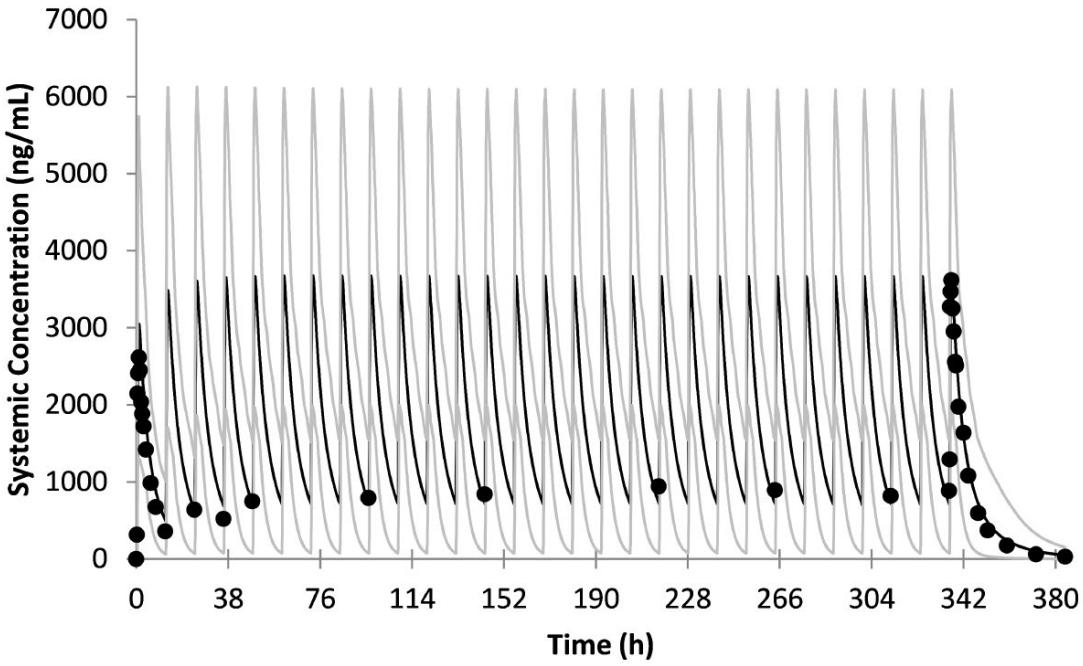
付録 5b　空腹時／食事摂取を問わない、年齢区分別の非日本人被験者に対する予測値により補正した VPC



Source: 5.3.3.5 CCDZ-LENI-POPPK-02, Figure 9
CI=confidence interval; PI=prediction interval; VPC=visual predictive check.
The black dots are the observed data points; the black solid lines are the observed medians; the black dotted and dashed lines are the observed 5th and 95th percentiles. The blue-shaded area is the 95% PI of the simulated median (blue line), and the pink-shaded areas are the 95% PI of the simulated 5th and 95th percentiles (red lines).

付録 6　Leniolisib の生理学的薬物速度論モデルの検証

付録 6a　70 mg を 1 日 2 回投与したときの平均血漿中 Leniolisib 濃度 - 時間プロファイルの PBPK モデルによるシミュレーション及び観察値



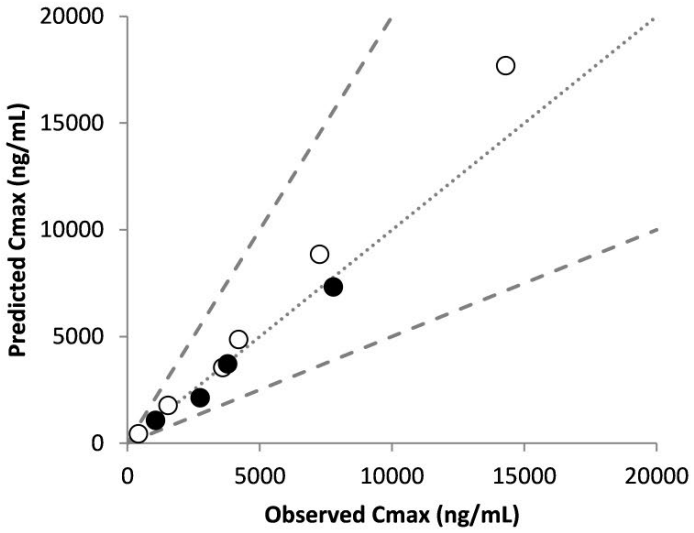
Source: 5.3.3.5 DMPK R1600092, Figure 7-1.

PBPK=physiologically based pharmacokinetic model.

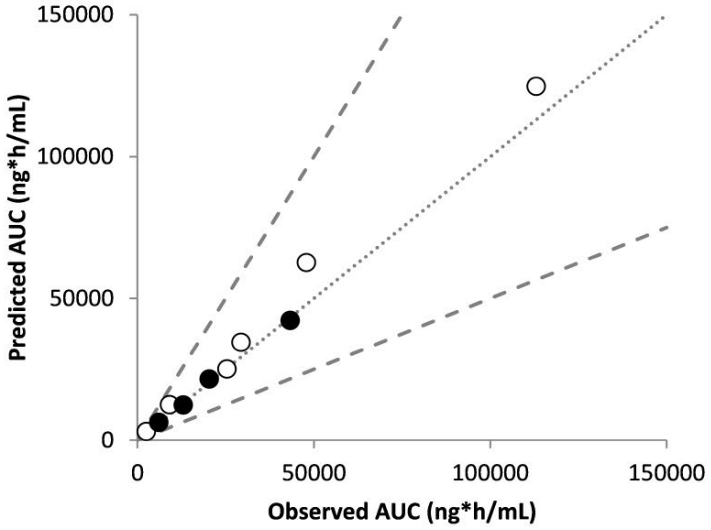
Note: Black lines represent predicted plasma leniolisib concentration; gray lines represent the 5th and 95th percentiles. Simulation was performed with 10 replicates of a virtual study with 10 healthy participants. Observed mean plasma leniolisib concentration in 16 healthy participants in Study 2101 (5.3.3.1 CSR Study 2101) are presented as dots.

付録 6b　Leniolisib を単回及び 1 日 2 回投与したときの血漿中 Leniolisib 曝露量の PBPK モデルによる予測値及び観察値

C_{max}



$AUC_{0-\infty}$ and $AUC_{tau,ss}$

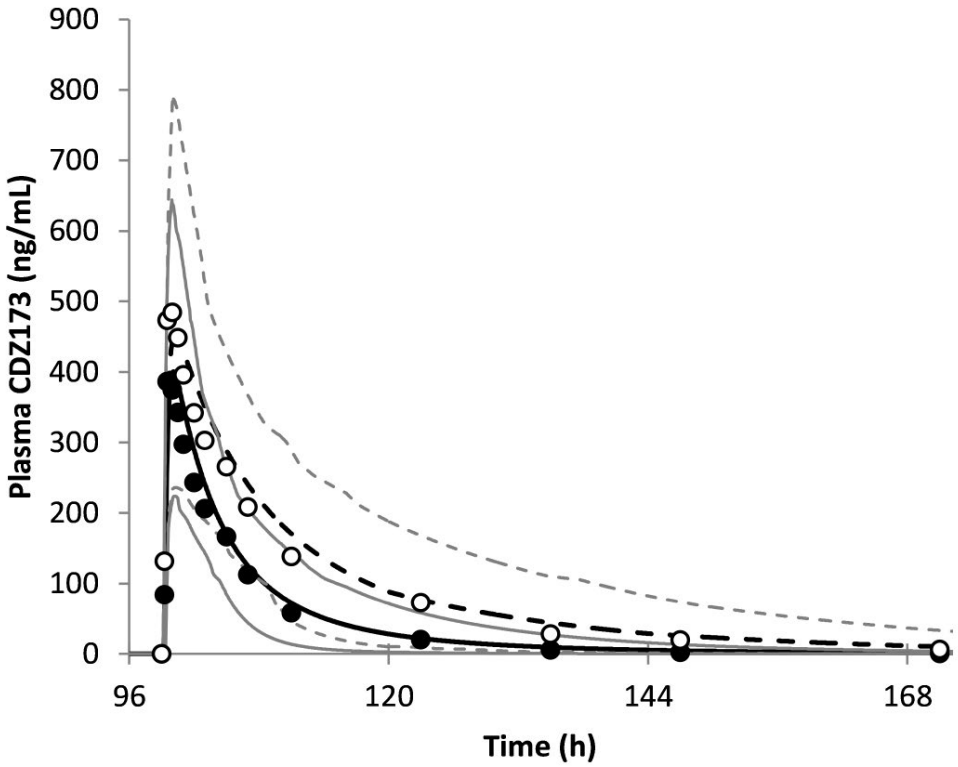


Source: 5.3.3.5 DMPK R1600092, Figure 7-3.

AUC=area under the concentration-time curve; $AUC_{0-\infty}$=AUC from time 0 to infinity; $AUC_{tau,ss}$=AUC over the dosing interval at steady state; C_{max}=maximum concentration; PBPK=physiologically based pharmacokinetic model.

Note: Open and filled circles represent single- and multiple-dose data, respectively, at doses from 10 to 400 mg in Study 2101 (5.3.3.1 CSR Study 2101). The dotted line represents the line of unity; dashed lines represent 2-fold deviations from the line of unity.

付録 6c　イトラコナゾールの存在下及び非存在下での平均血漿中 Leniolisib 濃度 - 時間プロファイルの PBPK モデルによるシミュレーション及び観察値

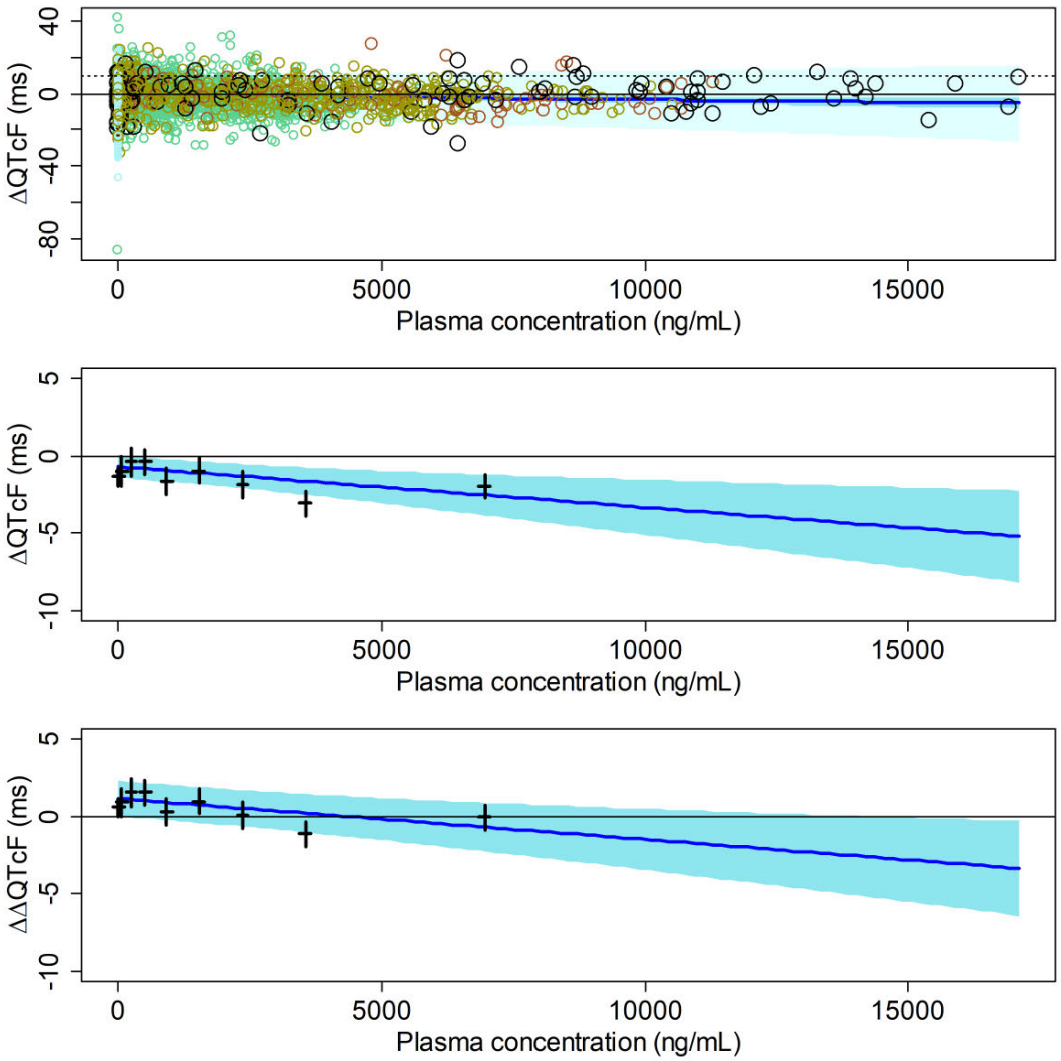


Source: 5.3.3.5 DMPK R1600092, Figure 7-5.

PBPK=physiologically based pharmacokinetic model.

Note: Dashed and solid lines represent predicted mean plasma leniolisib concentration with and without 200 mg itraconazole coadministration, respectively; gray lines represent the 5th and 95th percentiles. Open and filled circles represent observed data with and without 200 mg itraconazole coadministration, respectively, in Study 2102 (5.3.3.4 CSR Study 2102).

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



Source: 5.3.3.5 Leniolisib-PMx001, Figure 6-5.

CI=confidence interval; QTcF=QT interval corrected with Fridericia's formula; ΔQTcF=change from baseline in QTcF; ΔΔQTcF=placebo-corrected ΔQTcF.

Notes: Center blue lines are the model-projected mean ΔQTc (with baseline set to sample mean); dark-blue shaded areas are the corresponding 2-sided 90% CIs. For the top-most plot, circles represent observed data (larger circles and darker colors indicate higher doses); the light-blue shaded area is the 90% prediction interval including between-subject and residual variability; and the dotted horizontal line corresponds to a ΔQTc of 10 ms. For the bottom 2 plots, black bars represent the observed mean and 90% CI of ΔQTc at the mean of each concentration decile, excluding concentration values of 0.