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

2.7.3 臨床的有効性の概要

株式会社オーファンパシフィック

目次

頁
略号一覧表 7
2.7.3.1 背景及び概観 8
2.7.3.1.1 活性化 PI3Kδ 症候群 8
2.7.3.1.1.1 APDS の自然歴 11
2.7.3.1.2 臨床開発プログラムの概要 15
2.7.3.1.3 ピボタル試験である 2201 試験のパート II 24
2.7.3.1.3.1 治験デザイン上の重要な特徴 24
2.7.3.1.3.2 治験の対象集団 24
2.7.3.1.3.3 有効性の主要評価項目 24
2.7.3.1.3.3.1 リンパ球増殖の抑制 24
2.7.3.1.3.3.2 免疫表現型の正常化 25
2.7.3.1.3.3.2.1 B 細胞 25
2.7.3.1.3.3.3 臨床転帰の評価 26
2.7.3.1.3.3.3.1 医師による総合評価 26
2.7.3.1.3.3.3.2 患者による総合評価 26
2.7.3.1.3.3.3.3 Short Form-36 26
2.7.3.1.3.3.3.4 仕事の生産性及び活動障害又は学校生活の障害 27
2.7.3.1.3.3.4 全身性炎症 27
2.7.3.1.3.4 統計学的考察 27
2.7.3.1.3.4.1 リンパ節腫脹 27
2.7.3.1.3.4.2 ナイーブ B 細胞の正常化 28
2.7.3.1.3.4.3 副次評価項目 28
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 30
2.7.3.2.1 2201 試験のパート I 30
2.7.3.2.1.1 治験デザイン及び治験方法 30
2.7.3.2.1.2 有効性の結果 30
2.7.3.2.2 2201 試験のパート II 31
2.7.3.2.2.1 治験デザイン及び治験方法 31
2.7.3.2.2.2 有効性の結果 32
2.7.3.2.3 2201E1 試験 33
2.7.3.2.3.1 治験デザイン及び治験方法 33
2.7.3.2.3.2 有効性の中間結果 33
2.7.3.2.3.2.1 2021 年 12 月 13 日のデータカットオフ時点 33
2.7.3.2.3.2.2 2023 年 3 月 13 日のデータ抽出時点 34
2.7.3.2.4 LE3301 試験 35
2.7.3.2.4.1 治験デザイン及び治験方法 35
2.7.3.2.4.2 パート I の有効性の成績 35
2.7.3.2.4.3 パート II の有効性の成績 37
2.7.3.2.4.3.1 2025 年 3 月 14 日のデータカットオフ時点 37

2.7.3.2.5 LE4301 試験 38
2.7.3.2.5.1 治験デザイン及び治験方法 38
2.7.3.2.5.2 パート I の有効性の成績 39
2.7.3.2.5.3 パート II の有効性の成績 39
2.7.3.2.5.3.1 2025 年 1 月 9 日のデータカットオフ時点 39
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 40
2.7.3.3.1 試験対象集団 40
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 46
2.7.3.3.2.1 リンパ球増殖の抑制 46
2.7.3.3.2.2 免疫表現型の正常化 53
2.7.3.3.2.3 臨床転帰の評価 55
2.7.3.3.2.3.1 治験責任医師による患者の叙述 55
2.7.3.3.2.3.2 医師による総合評価 56
2.7.3.3.2.3.3 患者による総合評価 58
2.7.3.3.2.3.4 Short Form-36 60
2.7.3.3.2.3.5 仕事の生産性及び活動障害又は学校生活の障害 61
2.7.3.3.2.4 全身性炎症マーカーの減少 62
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 64
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 69
2.7.3.5 効果の持続 70
2.7.3.5.1 臨床転帰の評価 70
2.7.3.5.1.1 PGA 及び PtGA 70
2.7.3.5.1.2 SF-36 及び WPAI-CIQ 71
2.7.3.5.2 全身性炎症マーカーの減少 72
2.7.3.5.2.1 感染症の頻度 73
2.7.3.5.3 探索的評価項目 74
2.7.3.5.3.1 その他のバイオマーカー 74
2.7.3.5.3.1.1 血清中免疫グロブリン 74
2.7.3.5.3.1.2 細胞性バイオマーカー 75
2.7.3.5.3.2 リンパ球増殖の抑制 76
2.7.3.5.3.3 併用薬の使用 77
2.7.3.5.3.3.1 抗生物質 77
2.7.3.5.3.3.2 免疫グロブリン補充療法 78
2.7.3.5.3.4 2201 試験と 2201E1 試験との間に間隔があった患者における休薬に関連する変化 79
2.7.3.6 付録 81

表一覧

表 2.7.3-1 APDS を対象とした Leniolisib の臨床プログラム 17
表 2.7.3-2 臨床開発プログラムの有効性評価項目 20
表 2.7.3-3 APDS-SSS のベースラインから Week 12（Day 85）までの変化量-LE 3301 試験

（FAS） 36
表 2.7.3-4 PedsQL のベースラインから Week 12 (Day 85) までの変化量-LE 3301 試験 (FAS) 37
表 2.7.3-5 Visit 9（Day 336）における APDS-SS のベースラインからの変化量 -LE3301 試験（FAS） 38
表 2.7.3-6 Visit 9（Day 336）における PedQL のベースラインからの変化量 -LE3301 試験（FAS） 38
表 2.7.3-7 患者の人口統計学（安全性解析対象集団） 41
表 2.7.3-8 患者のベースライン特性（安全性解析対象集団） 43
表 2.7.3-9 患者の内訳及び評価可能例 45
表 2.7.3-10 2201 試験のパート II の Week 12（Day 85）における標的病変の log10 変換 SPD-主要解析、PD 解析対象集団 46
表 2.7.3-11 Week 12（Day 85）時点での直径の積の平方根の合計-2201 試験のパート II-補助的解析、PD 解析対象集団 47
表 2.7.3-12 2201 試験のパート II の Week 12（Day 85）における、標的病変及び非標的病変（対数変換）並びに脾臓の 2 次元サイズ及び 3D 容積のベースラインからの変化量-副次評価項目、補助的 PD 解析 48
表 2.7.3-13 リンパ節腫脹 : 2201 試験のパート II の主要及び副次評価項目であるリンパ節腫脹の Week 12（Day 85）における要約統計量、PD 解析対象集団 49
表 2.7.3-14 リンパ球増殖のベースラインから Week 12（Day 84/85）までの平均変化量 50
表 2.7.3-15 リンパ節腫脹のベースラインからの Week 52 までの平均変化量 -LE3301 試験及び LE4301 試験 52
表 2.7.3-16 ナイーブ B 細胞-ベースラインから Day 85（Week 12）までの変化量-2201 試験のパート II-主要解析、PD 解析対象集団 53
表 2.7.3-17 ナイーブ B 細胞-ベースラインから Week 4 (Day 29)、Week 8 (Day 57) 及び Week 12（Day 85）までの変化量-2201 試験のパート II-感度分析、PD 解析対象集団 54
表 2.7.3-18 ナイーブ B 細胞-ベースラインから Week 12（Day 85）までの変化量-2201 試験のパート II-補助的解析、PD 解析対象集団 54
表 2.7.3-19 Week 12（Day 85）における免疫表現型の正常化-LE 3301 試験及び LE 4301 試験 55
表 2.7.3-20 Week 52（Day 252）における免疫表現型の正常化-LE 3301 試験及び LE 4301 試験 55
表 2.7.3-21 PGA のベースラインから Week 12（Day 84/85）までの平均変化量 57
表 2.7.3-22 PtGA のベースラインから Week 12（Day 84/85）までの平均変化量 59
表 2.7.3-23 SF-36 の身体機能及び精神機能のベースラインから 2201 試験（パート I 及びパート II）及び 2201E1 試験の Week 12（Day 84/85）までの平均変化量、PD 解析対象集団 61
表 2.7.3-24 WPAI による仕事の総障害率のベースラインから 2201 試験（パート I 及びパート II）及び 2201E1 試験の Week 12（Day 84/85）までの平均変化量、PD 解析対象集団 62
表 2.7.3-25 全身性炎症マーカーのベースラインから Week 12（Day 84/85）までの平均変化

量 63
表 2.7.3-26 Week 12（Day 85）におけるリンパ節腫脹を示す log10 変換 SPD-2201 試験のパート II-PD 解析対象集団、性別 65
表 2.7.3-27 Week 12（Day 85）におけるナイーブ B 細胞／総 B 細胞（%）-2201 試験のパート II-PD 解析対象集団、性別 66
表 2.7.3-28 Week 12（Day 85）におけるリンパ節腫脹を示す log10 変換 SPD-2201 試験のパート II-PD 解析対象集団、年齢別及び遺伝子診断別 67
表 2.7.3-29 Week 12（Day 85）におけるナイーブ B 細胞／総 B 細胞（%）-2201 試験のパート II-PD 解析対象集団、年齢別及び遺伝子診断別 68
表 2.7.3-30 PGA 及び PtGA : 2201E1 試験のベースラインからの平均変化量、PD 解析対象集団 70
表 2.7.3-31 SF-36 : 2201E1 試験のベースラインから Week 12、Week 52 及び Week 130 までの平均変化量（2021 年 12 月 13 日まで）、PD 解析対象集団 71
表 2.7.3-32 WPAI-CIQ に基づく仕事・学校生活の総障害率の 2201E1 試験のベースラインから Week 12、Week 52 及び Week 130 までの平均変化量（2023 年 3 月 13 日まで）、PD 解析対象集団 72
表 2.7.3-33 2201E1 試験の Week 24 及び Week 36 で見られたリンパ球増殖の抑制（一部の測定項目）、PD 解析対象集団 77
表 2.7.3-34 28 日以上の投与の間隔及び Day 84/85 から継続投与 Day 1 まで評価の間隔があった患者における臨床転帰の変化 80
表 2.7.3-35 Day 84/85 から継続投与 Day 1 まで 28 日以上の投与の間隔及び評価の間隔があった患者における細胞性バイオマーカーの変化 80

図一覧

図 2.7.3-1 欧州のレジストリデータ：症状の経時的進行 12
図 2.7.3-2 APDS 患者 8 例の臨床症状 13
図 2.7.3-3 2201 試験のパート II の患者の病歴 14
図 2.7.3-4 当初の臨床開発プログラムで Leniolisib を投与された APDS 患者 19
図 2.7.3-5 2201 試験のパート I のデザイン 30
図 2.7.3-6 2201 試験のパート II のデザイン 32
図 2.7.3-7 2201E1 試験のデザイン 33
図 2.7.3-8 LE 3301 試験のデザイン 35
図 2.7.3-9 LE 4301 試験のデザイン 39
図 2.7.3-10 APDS PGA のベースラインから Week 12（Day 85）までの平均変化量-2201 試験のパート II、PD 解析対象集団 56
図 2.7.3-11 LE3301 試験における PGA スコアの推移（平均±SD、FAS） 58
図 2.7.3-12 LE4301 試験における PGA スコアの推移（平均±SD、FAS） 58
図 2.7.3-13 LE4301 試験における PtGA スコアの推移（平均±SD、FAS） 60
図 2.7.3-14 2201E1 試験の Week 329 までの健康状態に起因する仕事の総障害率（WPAI-CIQ）（2023 年 3 月 13 日まで）-PD 解析対象集団 72
図 2.7.3-15 2201E1 試験の Week 343 までの時点別及び投与群別の hsCRP 値（重ね描き）

（2023 年 3 月 13 日まで）-PD 解析対象集団 73
図 2.7.3-16 2201E1 試験の Week 343 までの時点別及び投与群別の LDH 値（重ね描き）（2023 年 3 月 13 日まで）-PD 解析対象集団 73
図 2.7.3-17 2023 年 3 月 13 日までの感染率-安全性解析対象集団 74
図 2.7.3-18 2201 試験のパート II における平均 IgM、PD 解析対象集団 75
図 2.7.3-19 患者ごとのナイーブ B 細胞の割合（2023 年 3 月 13 日まで）（重ね描き）-全患者 75
図 2.7.3-20 患者ごとの移行 B 細胞の割合（2023 年 3 月 13 日まで）（重ね描き）-全患者 76
図 2.7.3-21 2023 年 3 月 13 日までの標的病変の SPD-全患者 76
図 2.7.3-22 2023 年 3 月 13 日までの抗生物質の使用頻度-安全性解析対象集団 77
図 2.7.3-23 2201 試験（パート I 及びパート II）及び 2201E1 試験（2023 年 3 月 13 日まで）での 3 ヵ月ごとの Ig 使用-安全性解析対象集団 78
図 2.7.3-24 2021 年 12 月 13 日までの Ig 補充療法の年率換算使用率-安全性解析対象集団 79

付録一覧

付録 1 臨床的有効性及び安全性試験の要約 81
付録 2 MRI/CT データの画像精査手順書 84
付録 3 医師による総合評価の経時的推移（平均±SD、FAS） 85

略号一覧表

ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
APDS	activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome	活性化ホスホイノシチド 3-キナーゼデルタ症候群
CIQ	Classroom Impairment Questionnaire	学校生活の障害に関する質問票
CMV	Cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
COA	Clinical outcome assessment	臨床転帰の評価
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影法
EBV	Epstein-Barr virus	エプスタイン・バーウイルス
E_{max}	maximum effect at a high drug concentration	高薬物濃度での最大効果
ESR	erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
HRQoL	health-related quality-of-life	健康関連生活の質
hsCRP	high sensitivity C-reactive protein	高感度 C 反応性タンパク
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IA	interim analysis	中間解析
IV	Intravenous	静脈内
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MCS	mental-component summary	精神的側面のサマリー
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
mTOR	mammalian target of rapamycin	哺乳類ラパマイシン標的タンパク質
pAkt	phosphorylated protein kinase B	リン酸化タンパク質キナーゼ B
PCS	physical-component summary	身体的側面のサマリー
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PD-1	programmed cell death protein 1	プログラム細胞死タンパク質 1
PGA	Physician Global Assessment	医師による総合評価
PI	primary immunodeficiency	原発性免疫不全
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PtGA	Patient Global Assessment	患者による総合評価
PI3K	phosphoinositide 3-kinase	ホスホイノシチド 3-キナーゼ
PI3Kδ	phosphoinositide 3-kinase delta	ホスホイノシチド 3-キナーゼデルタ
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
QoL	quality of life	生活の質
SD	standard deviation	標準偏差
SF-36	Short Form-36	Short Form-36
SPD	sum of product of diameters	二方向積和
TNFα	tumor necrosis factor alpha	腫瘍壊死因子アルファ
VAS	visual analog scale	視覚的アナログ尺度
vs.	versus	対
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment	仕事の生産性及び活動障害
3D	3 dimensional	3 次元

2.7.3.1 背景及び概観

Leniolisib（開発コード名：CDZ173）は、ホスファチジルイノシトール-3,4,5-三リン酸（PIP3）の産生及び結果的にその下流メッセンジャーであるリン酸化タンパク質キナーゼ B（pAkt）の産生を選択的に阻害する経口投与可能な低分子 p110δ 阻害薬である。Leniolisib は、活性化ホスホイノシチド 3-キナーゼデルタ（PI3Kδ）症候群（APDS）を生じる機能獲得変異を有するクラス IA 型ホスホイノシチド 3-キナーゼ（PI3K）の p110δ サブユニットを選択的に阻害することにより、APDS の原因因子を特異的に標的とする[Hoegenauer et al., 2017]。

本臨床的有効性の概要では APDS 患者を対象とした Leniolisib のデータを総合的に記載する。本文書では、12 週間投与、無作為化、プラセボ対照試験でリンパ球増殖の抑制が著しく改善され免疫表現型が正常化した点について述べる。また、長期継続投与試験では臨床転帰の改善、感染率の低下及び免疫グロブリン（Ig）補充療法の必要性低下を含め、継続的又は持続的な改善が認められた。継続投与試験の患者に対する Leniolisib 投与期間の中央値は 3 年間であり、少数の患者では投与期間が 5 年に達していた。日本人及び小児（4～11 歳）被験者でも Leniolisib の忍容性はおおむね良好であり、標的病変サイズの減少を指標とするリンパ球増殖の抑制、総 B 細胞中のうちナイーブ B 細胞が占める割合の改善を指標とする免疫表現型の正常化が、体重に基づき治験薬を投与された日本人被験者で認められた。本概要に記載する所見は、PI3Kδ 経路の機能を正常化させた後に獲得免疫系が再構成されるとの生物学に一致する。

2.7.3.1.1 活性化 PI3Kδ 症候群

APDS では、病原性遺伝子変異体により PI3Kδ 酵素が過剰に活性化し、免疫不全と免疫調節不全の両者を包む臨床的に不均質な原発性免疫調節疾患に至る[Angulo et al., 2013; Deau et al., 2014; Lucas et al., 2014; Lucas et al., 2014a]。PI3K-AKT シグナル伝達経路は、代謝の調節、増殖、アポトーシス、細胞周期調節及びタンパク質合成など多くの重要な細胞プロセスに関与する。PI3Kδ はリンパ球及び骨髄細胞で高度に発現し、抗原、サイトカイン及び成長因子受容体による活性化を介して免疫系で中心的な機能を担っている[Okkenhaug, 2013]。ヒトリンパ球で、PI3Kδ アイソフォームは B 細胞及び T 細胞両者の発生及び成熟に不可欠である。B 細胞及び T 細胞が適切に発生及び機能するためには PI3Kδ 経路が厳密にバランスを保つ必要がある。この経路で、酵素活性は各時点で増大したり減弱したりしなければならない[Okkenhaug, 2013]。触媒ドメインの上方制御又は調節ドメインの下方制御のいずれかに起因する PI3Kδ シグナル伝達の過剰な活性化により下流のセカンドメッセンジャーである PIP3 のリン酸化が増加し、その後 pAkt の活性化が亢進する。PI3Kδ のすぐ下流に位置するタンパク質キナーゼである pAkt の上昇は測定可能であり、これは B 細胞及び T 細胞両者の発生に影響を及ぼす PI3Kδ 経路の過剰活性化に特異的なマーカーである。

獲得免疫系の B 細胞系列は、APDS の表現型発現の根底にある病理の中心として認識されてきた。PI3K-Akt-哺乳類ラパマイシン標的タンパク質（mTOR）経路を標的として正常化することにより、適切なメモリーB 細胞の分化が起こり、長期的には Ig クラススイッチ障害が改善する。恒常性維持に関する動的シグナルが伝達されなければ、pAkt 濃度が大きく上昇し正常な B 細胞発生過程に影響を及ぼして、未成熟の移行 B 細胞が相対的に増加しこれに対応してナイーブ B 細胞の割合が減少することで IgM 産生の増加に至る。これに対応してナイーブ B 細胞集団が減少した結果、該当する B 細胞のクラススイッチ及び関連する Ig サブクラス産生が減少し、最終的に免疫不全に至る[Okkenhaug and Vanhaesebroeck, 2003; Okkenhaug, 2013; Okkenhaug, 2014]。

また、APDS で認められる、通常変動性のある pAkt 経路シグナル伝達の喪失により、下流の

mTOR 経路が過剰に活性化されると共に転写因子 FOXO の活性化が阻害され、先述のような B 細胞の適切なクラススイッチ組換えに至る。また、T 細胞では細胞周期の停止及びアポトーシスを誘導する標的のサイレンシングに至る。この結果、老化 T 細胞及び疲弊 T 細胞の集団が増加する。これらの細胞集団は APDS で多く、病態に関連する自己免疫症状の発現をもたらすと考えられている[Okkenhaug and Vanhaesebroeck, 2003; Okkenhaug, 2013; Okkenhaug, 2014]。

臨床で最初に認識される APDS の特徴は、多くの原発性免疫不全（PI）と同様に重度の再発性の副鼻腔肺感染であり、通常は 1 歳前に 96%～100%の患者で発現すると報告されている[Bloomfield et al., 2021; Carpier and Lucas, 2017; Coulter et al., 2017; Elkaim et al., 2016; Jamee et al., 2020; Maccari et al., 2018; Oh et al., 2021]。感染症及び敗血症は APDS 患者の早期死亡につながると報告されている[Coulter et al., 2017; Elkaim et al., 2016; Jamee et al., 2020]。APDS 患者はエプスタイン・バーウイルス（EBV）及びサイトメガロウイルス（CMV）などのヘルペスウイルスに特に易感染性であり、患者の 36%～49%に発現する[Carpier and Lucas, 2017; Coulter et al., 2017; Elkaim et al., 2016; Oh et al., 2021]。ヘルペスウイルス感染は局所又は全身性の影響を及ぼすが、免疫不全症患者では終末器官損傷及び悪性腫瘍など重度となりうる[Banerjee et al., 2020; Cohen, 2018]。APDS 患者では持続性、重度又は再発性のヘルペスウイルス感染に起因してウイルス血症、リンパ節炎及びリンパ腫が生じる可能性がある[Carpier and Lucas, 2017; Cohen, 2018]。

APDS 患者で見られる感染症は、成熟／機能細胞が傷害を受け未熟な細胞が増加することに主に起因する[Carpier and Lucas, 2017; Cohen, 2018; Cannons et al., 2018]。移行 B 細胞数の増加は APDS の免疫学的特徴であり、移行 B 細胞は EBV ウイルスの侵入点及びリザーバーであることが示唆されている。未熟な移行細胞の増加と対照的に、成熟したナイーブ B 細胞及びメモリーB 細胞の多くは減少し、クラススイッチ組換えが起こらなくなる[Lucas et al., 2014; Carpier and Lucas, 2017; Coulter et al., 2017; Elkaim et al., 2016; Jamee et al., 2020]。また、PI3Kδ シグナル伝達の過剰な活性化は最終分化をもたらし、APDS 患者では IgM+形質細胞が増加していることが多い[Bloomfield et al., 2021; Coulter et al., 2017; Elkaim et al., 2016]。このようにサブセットが変化した結果、多くの APDS 患者では IgM の増加及び IgG 又は IgA の減少が見られ、感染防御能が阻害されるため、静注用免疫グロブリン（IV Ig）などによる予防的免疫再構築療法が必要となる[Lucas et al., 2014; Carpier and Lucas, 2017; Coulter et al., 2017; Elkaim et al., 2016; Jamee et al., 2020]。

生殖細胞系列変異により特徴的な前駆 B 細胞過形成及び B 細胞の成熟障害を有する 4～23 歳の APDS 患者 10 例を対象とした治療前骨髄生検試験で、7 例の APDS 患者と年齢をマッチさせた対照 6 例でフローサイトメトリーにより免疫表現型検査を実施した。APDS 患者の骨髄では、対照例に比べ B リンパ球 CD10+前駆 B 細胞全体が著しく多く成熟 B 細胞が著明に減少していた。末梢血では移行 B 細胞と共に CD10+前駆 B 細胞が増加した。これらの所見から、APDS 患者では末梢のアポトーシスに異常が生じるのではなく細胞の分化及び機能が総合的に障害を受けていることがわかる[Dulau Florea et al., 2017]。したがって、総 B 細胞中のナイーブ B 細胞の割合は B 細胞サブセットの変化を反映しており、APDS が全体的な免疫不全に及ぼす影響に関する明確な徴候となる。

APDS では B 細胞分画と同様 T 細胞分画も機能性細胞の減少を認める[Lucas et al., 2014; Carpier and Lucas, 2017; Coulter et al., 2017; Elkaim et al., 2016; Jamee et al., 2020]。APDS 患者はしばしば CD4+/CD8+ T 細胞比が逆転する[Coulter et al., 2017; Elkaim et al., 2016]。B 細胞と同様、この変化は主に最終分化細胞の増加により生じる。T 細胞の場合、ナイーブ T 細胞が減少し、長期生存型のセントラルメモリー細胞が傷害を受け CD8+エフェクターメモリー細胞及び CD45 RA を発現す

るエフェクターメモリー細胞が増加することが多い[Lucas et al., 2014; Lucas et al., 2014a; Carpier and Lucas, 2017; Coulter et al., 2017; Elkaim et al., 2016; Jamee et al., 2020; Cannons et al., 2021]。これらの細胞は、炎症性性質の強い老化 CD8+ T 細胞の特徴も有する傾向がある[Lucas et al., 2014; Lucas et al., 2014a; Carpier and Lucas, 2017]。T 細胞サブセットがこのように変化した結果、感染、特に EBV 及び CMV などへの慢性感染症に対する反応が不十分となる[Lucas et al., 2014; Carpier and Lucas, 2017; Cohen, 2018; Cannons et al., 2018]。

リンパ節腫脹、脾腫、肝腫大及び／又は結節性リンパ組織過形成などのリンパ球増殖は APDS 患者の 71%～89%で見られるとの報告があり、発現年齢の中央値は 3 歳である[Bloomfield et al., 2021; Carpier and Lucas, 2017; Coulter et al., 2017; Elkaim et al., 2016; Jamee et al., 2020; Maccari et al., 2018]。リンパ節腫脹は APDS で最も顕著かつ早期に発現する臨床症状の一つであり、臨床で最初に認識される徴候であることが多い[Nunes-Santos et al., 2019]。リンパ節腫脹は感染に対する反応であることに加え、B 細胞の増殖に起因する。これは病理組織学的検査で見られる B 細胞の濾胞過形成により明らかにされる。APDS で増加することが多い移行 B 細胞などの未熟な B 細胞はリンパ節及び脾臓に集積し、ナイーブ B 細胞及び成熟 B 細胞のように成熟して循環血中に流出することができない。また、リンパ組織の病理組織学的検査では、プログラム細胞死タンパク質 1（PD-1）+濾胞性ヘルパーT 細胞による胚中心の破壊及び浸潤がしばしば認められる[Lucas et al., 2014; Coulter et al., 2017; Elkaim et al., 2016]。T 細胞サブセットがエフェクター表現型に偏る場合、これらの細胞は抗原と接触すると急激に増殖するため、リンパ節腫脹の一因となる可能性がある[Lucas et al., 2014]。リンパ節の腫脹はその位置及び大きさに応じて呼吸に影響を及ぼしたり腹痛をきたしたりする[Mettman et al., 2017; Condliffe, 2018]。このように、リンパ節腫脹は免疫不全症及び易感染性に一部起因する可能性があると同時に、APDS の免疫調節不全の特徴を反映している。リンパ球増殖の制御は臨床的に意義のある治療選択肢であり、増殖が抑制されると患者の生活の質（QoL）にも影響する[Maccari et al., 2018]。日本人の移植患者コホートでは、免疫抑制剤を投与してもリンパ球増殖が管理不能であるか否かは造血幹細胞移植（HSCT）の重要な指標であった。このコホート（n=23）の 6 例で見られたリンパ球増殖は、非悪性の生命を脅かす事象と記述されていた[Okano et al., 2019]。

B 細胞及び T 細胞の増殖は APDS 患者で認められる脾腫及び／又は肝腫大の一因にもなる[Bloomfield et al., 2021; Carpier and Lucas, 2017; Coulter et al., 2017; Elkaim et al., 2016; Jamee et al., 2020; Maccari et al., 2018; Oh et al., 2021]。B 細胞の増殖は著明な粘膜の結節性リンパ組織過形成にも関与する。これは APDS 患者の 24%～36%で認められ、消化管又は気道の閉塞に至ることがある[Nunes-Santos et al., 2019; Coulter et al., 2017; Elkaim et al., 2016]。例えば、APDS 患者では半数以上の患者で気管支拡張症が発現するが（発症年齢の中央値は 11.2 歳）、これは感染症のほかにリンパ節腫脹及び限局性のリンパ組織過形成から進行したものと思われる[Coulter et al., 2017; Elkaim et al., 2016; Jamee et al., 2020; Maccari et al., 2018; Oh et al., 2021; Condliffe and Chandra, 2018]。

リンパ球増殖は腸症にも関与する。これは欧州コホートで患者の 51%に発現し、発症年齢の中央値は 5 歳である[Bloomfield et al., 2021; Coulter et al., 2017; Elkaim et al., 2016; Jamee et al., 2020; Maccari et al., 2018]。消化管での結節性リンパ組織過形成のほかに、腸炎、慢性下痢及び吸収不良も認められる[Bloomfield et al., 2021; Carpier and Lucas, 2017; Coulter et al., 2017; Elkaim et al., 2016; Jamee et al., 2020; Maccari et al., 2018]。腸症は、APDS 患者でときに報告される発育不全にも関与する可能性がある[Elkaim et al., 2016; Jamee et al., 2020; Maccari et al., 2018; Oh et al., 2021; Petrovski et al., 2016]。良性リンパ球増殖は患者の最大 28%で 18 歳（中央値）までに悪性、特に B 細胞性リン

パ腫に進行する[Carpier and Lucas, 2017; Coulter et al., 2017; Elkaim et al., 2016; Jamee et al., 2020; Maccari et al., 2018; Oh et al., 2021]。リンパ腫は慢性 EBV 感染に誘発されることもあり、APDS 患者で多発性リンパ腫が発現することは珍しくない[Lucas et al., 2014; Carpier and Lucas, 2017; Coulter et al., 2017; Elkaim et al., 2016; Oh et al., 2021]。リンパ腫は早期死亡に至り、文献で追跡した APDS 患者の死因の約 62%がリンパ腫である[Carpier and Lucas, 2017]。カプランマイヤー解析の結果、APDS2 患者では 40 歳までにリンパ腫を発症するリスクが 78%であった[Elkaim et al., 2016]。

自己免疫疾患は患者の 30%で認められ、発症年齢の中央値は 10.5 歳である[Coulter et al., 2017; Elkaim et al., 2016; Jamee et al., 2020; Maccari et al., 2018]。特に血球減少症が多いが、自己免疫疾患は腎臓、皮膚、関節、肝臓及び内分泌系にも発現する[Coulter et al., 2017; Elkaim et al., 2016; Jamee et al., 2020; Maccari et al., 2018; Oh et al., 2021]。APDS 患者で認められる、形質芽細胞が分泌する IgM 自己抗体の増加及び CD21 低発現の移行 B 細胞の増加は自己免疫に関与する。これらの変化は、別の原発性免疫調節疾患である分類不能型免疫不全症の患者で見られる、自己免疫と関連する臨床変化である[Avery et al., 2018; Lau et al., 2020]。また、APDS マウスモデルを用いた試験で形質細胞の増加により自然抗体レベルが上昇することが明らかにされているが、これも自己免疫に関与する可能性がある[Wray-Dutra et al., 2018]。

APDS 患者の診断時年齢の中央値は 12 歳であるが、多様な症状が発現することから複数の専門医への受診を要することが診断の遅れ（中央値で 7 年）につながる可能性がある[Jamee et al., 2020]。

2.7.3.1.1.1 APDS の自然歴

文献には 300 例を超える APDS 患者についての記述があるものの、その自然歴は完全には明らかにされていない[Busch et al., 2025]。APDS の浸透性は多様であり家族内でも臨床症状が不均質である点から、あらゆる表現型をとらえることは困難である[Lucas et al., 2014; Coulter et al., 2017; Segundo et al., 2017]。長年にわたり診断がつかないため様々な専門医を受診するが、これらの医師は専門領域外の症状を記録しないことがある。さらに、各患者で、疾患が進行する際の自然歴は診断時点の主症状を軸とする特徴がある。症状が複雑であることから、APDS が進行するまで様々な症状と APDS とを関連づけることは難しい。APDS 患者 39 例のうち 20.5%は当初リンパ腫と診断されていた[Jamee et al., 2020]。

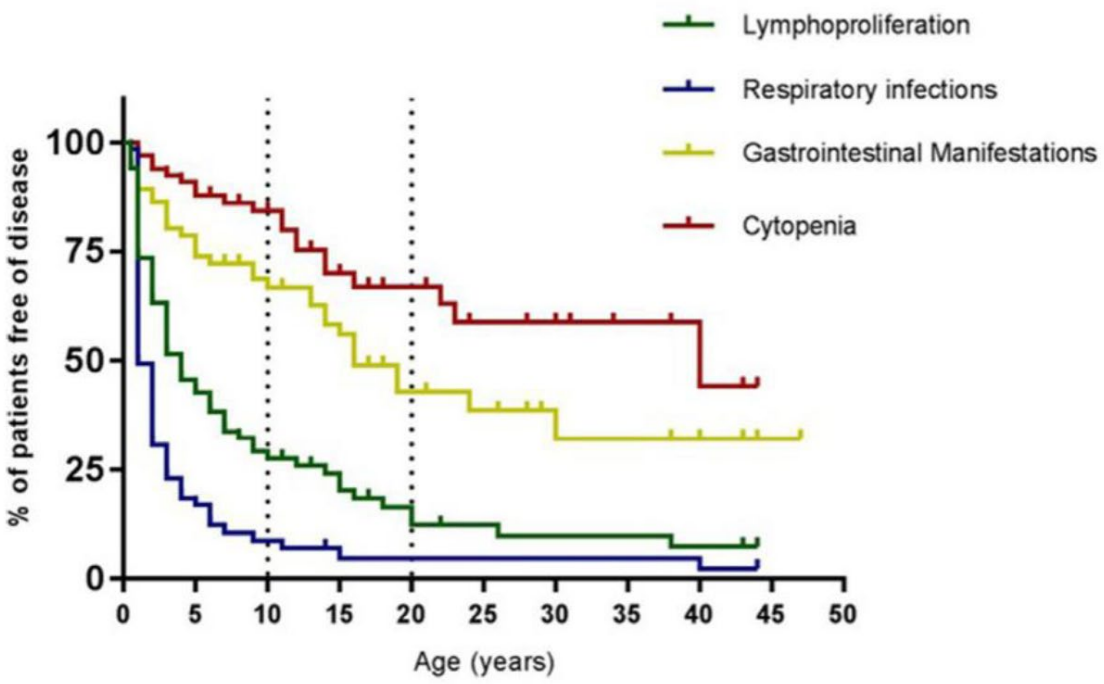
APDS 患者では B 細胞性リンパ腫の進行が著しく多いものの、APDS は悪性腫瘍がなくとも生命を脅かす病態である。コホート解析によると、生存期間は約 50%で 35 歳であり、幼児期に症状が発現していた[Elkaim et al., 2016]。別のコホート解析によると、53 例の患者のうち 5 例が死亡した。死因は、3 例がリンパ腫（1、19 及び 27 歳）、1 例が脾摘及び HSCT 後の敗血症（14 歳）、1 例が呼吸不全及び慢性肺感染症（39 歳）であった[Coulter et al., 2017]。351 例の患者を対象とした別の解析では、41 例が死亡し、このうち 33 例の死因が報告された。死因は、10 例（24%）がリンパ腫、次いで感染症［9 例（22%）］、呼吸不全／呼吸停止［3 例（7%）］、その他［3 例（7%）］であった。8 例（20%）では死因の報告がなかった[Busch et al., 2025]。

コホート試験から、APDS の主症状は感染、リンパ球増殖、腸症、自己免疫疾患及び悪性腫瘍であることが明らかにされた[Coulter et al., 2017; Elkaim et al., 2016; Maccari et al., 2018; Oh et al., 2021]。発見される患者が増えると共に、不安、発作及び神経発達遅延などその他の神経精神障害などの別の症状が明らかになってきている[Coulter et al., 2017; Elkaim et al., 2016; Maccari et al., 2018; Oh et al., 2021]。アトピー性疾患の患者数の増加も知られている[Oh et al., 2021]。さらに、APDS 患者では脾摘などの外科手術の頻度が高く、治療に関して放置されている負担や措置があ

る[Coulter et al., 2017; Elkaim et al., 2016; Jamee et al., 2020; Maccari et al., 2018]。

2018 年欧州免疫不全症学会 - APDS レジストリの発表には 77 例の APDS 患者が登録されていた。このうち 68 例は詳細情報も登録されており、APDS の一般的な病態進行が示されている。APDS 患者ではリンパ球増殖及び呼吸器感染が急速に進行すると共に、成人早期に消化管障害及び血球減少症をきたしやすい（図 2.7.3-1）。

図 2.7.3-1　欧州のレジストリデータ：症状の経時的進行



Source: Maccari et al., 2018

図 2.7.3-2 は、チェコの白人非血縁 5 家族に由来する、遺伝的に確定した APDS 患者 8 例（男性 3 例及び女性 5 例）からなるコホートを示したものである。APDS と診断された時点での年齢の中央値は 12 歳であった。

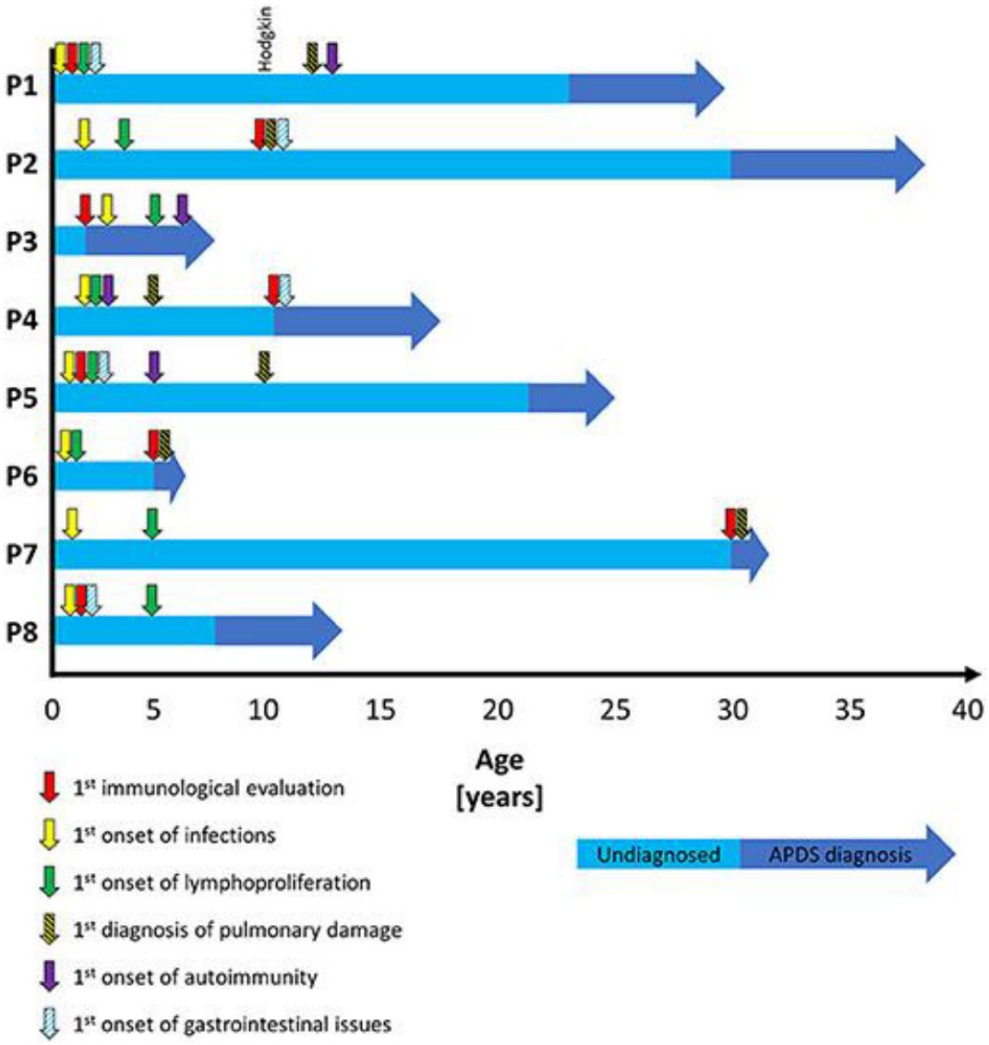
日本及び台湾の 21 家族に由来する APDS1 患者 23 例からなるコホートでも、様々な感染症及びリンパ球増殖など多様な臨床症状を示す患者を対象とした幅広いコホート研究と同様の成績が得られた[Okano et al., 2019]。9 例の患者で HSCT が施行された。このコホートで HSCT の使用が多かったのは、症状が重度であったためではなく、日本では APDS1 患者に対する mTOR 阻害薬としての使用が認可されていないことから日本での適応外使用が限られているためと思われる。

APDS では多くの症状が発現するため、プラセボ対照試験に組入れた 31 例の患者の試験前の病歴を図 2.7.3-3 に示す。この図は、個々の患者の記述、特定のカテゴリーの症状が初めて発現した又は初めて手術を受けた年齢を示している。これらの患者は文献から予想される疾患進行の自然歴をたどっている。これらの患者では、初期に反復性感染及びリンパ球増殖が発現した後、消化管及び自己免疫の症状が発現し、後年には血球減少症及び肺疾患が発現した。

治療及び診断の手順が国により異なるため、この図を作成するために用いた記録は完全性にばらつきがある。最も詳細に患者の病歴を示しているのは米国国立衛生研究所である。おそらく照

会元の地域の医療機関と共同で患者を管理しているためだと思われる。米国以外の治験責任医師から提供された患者の病歴には一部の症状が欠落しているが、それでも累積的な障害はとらえられている。ここに記載されていない、発現頻度の比較的低い症状は、治験総括報告書の個々の病歴に記載されている［5.3.5.1 2201 試験のパート II の治験総括報告書（CSR）、16.2.4 項、一覧表 16.2.4-1.3b］。

図 2.7.3-2 APDS 患者 8 例の臨床症状



Source: Bloomfield et al., 2021
APDS=activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome

図 2.7.3-3　2201 試験のパート II の患者の病歴

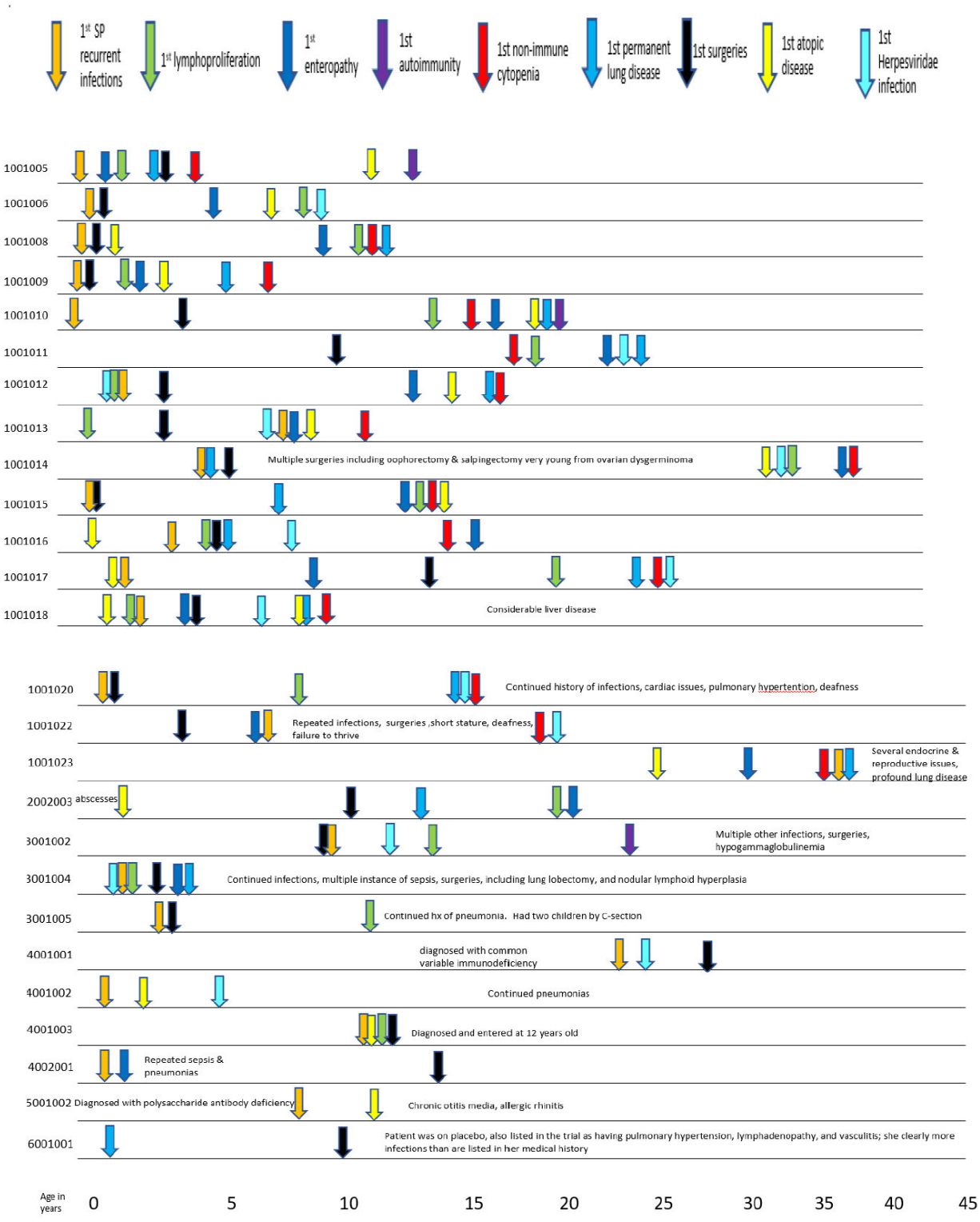
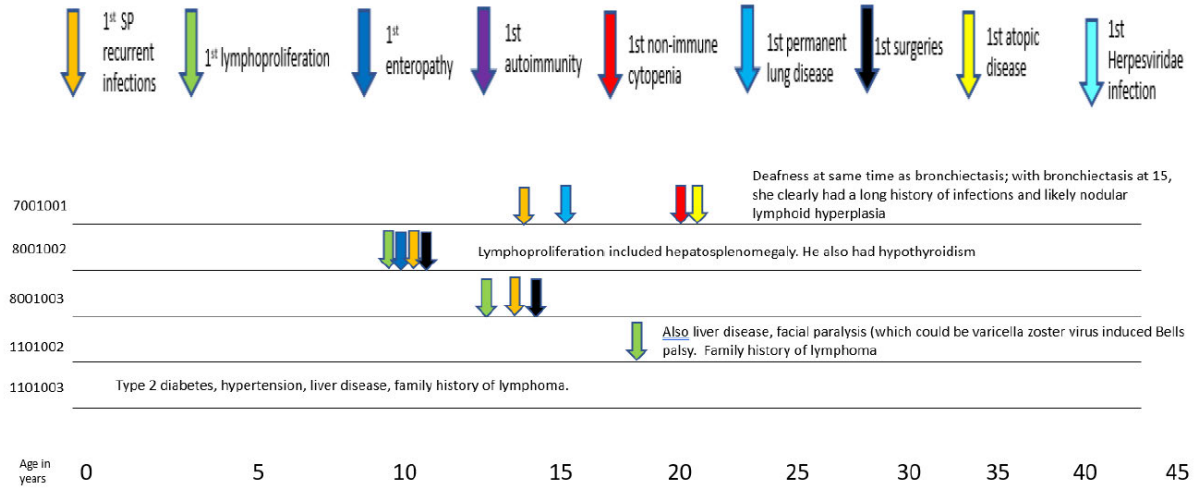


図 2.7.3-3　2201 試験のパート II の患者の病歴（続き）



Source: 5.3.5.1 Study 2201 Part 2 Clinical Study Report (CSR), Section 16.2.4, Listing 16.2.4-1.3b

2.7.3.1.2　臨床開発プログラムの概要

APDS 患者を対象とした Leniolisib の臨床プログラムは、既に完了している第 II/III 相 CCDZ173X2201 試験（以下、2201 試験、パート I 及び／又はパート II）と進行中の第 II/III 相継続投与 CCDZ173X2201E1 試験（以下、2201E1 試験、臨床パート終了、治験総括報告書作成中）、小児患者（4～11 歳）を対象とした進行中の第 III 相試験（LE 3301 試験）、小児用製剤を用いて小児患者（1～6 歳）を対象とした進行中の第 III 相試験（LE 3302 試験）、及び日本人患者を対象とした進行中の第 III 相試験（LE 4301 試験）から構成される（表 2.7.3-1 及び付録 1）。

2201 試験のパート I は非盲検、非無作為化、患者内、用量探索試験であり、パート II は無作為化、盲検化、プラセボ対照試験であった。2201 試験のパート I とパート II にはそれぞれ異なる患者を組入れたが、適格性の判断には共通の選択／除外基準を使用した。継続投与 2201E1 試験には、2201 試験（パート I 又はパート II）からのロールオーバー患者か他の PI3Kδ 阻害剤による治療歴がある患者を組入れた。2201E1 試験の中間解析を 2 回実施しており、最新のデータ抽出日は 2023 年 3 月 13 日であった。

各試験の有効性解析は薬力学的（PD）解析対象集団で実施し、有効性データが利用可能で有効性データに意義のある影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱のない患者を対象とした。

LE 3301 試験は進行中の 2 パート、前向き、非盲検、単一群、多施設共同試験であり、PIK3CD（APDS1）又は PIK3R1（APDS2）遺伝子の病原性変異により APDS と確定した小児患者（4～11 歳）15 例以上を対象として Leniolisib の安全性、忍容性、薬物動態（PK）、PD 及び有効性を評価する。パート I は、Leniolisib 投与の安全性及び有効性を評価する 12 週間のパートである。進行中のパート II は 1 年間の長期安全性追跡調査継続投与パートである。有効性解析は、最大の解析対象集団［FAS、治験薬を（Leniolisib を少なくとも 1 回）投与された全ての被験者）］、二方向積和（SPD）評価可能データセット（FAS のうち、標的病変 SPD のベースライン時の値がゼロ及び欠測でなく、ベースライン後の値が少なくとも 1 つ得られた被験者全て）及びナイーブ B 細胞評価可能データセット（ベースライン時にナイーブ B 細胞の割合が 48%以上であり、何らかの治験薬を投与され、これらのデータに影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱がない全ての被験者）を対象とする。

LE 3302 試験は進行中の 2 パート、前向き、非盲検、単一群、多施設共同試験であり、PIK3CD（APDS1）又は PIK3R1（APDS2）遺伝子の病原性変異により APDS と確定した小児患者（1～6 歳）15 例以上を対象として Leniolisib の安全性、忍容性、PK、PD 及び有効性を評価する。パート I は、Leniolisib 投与の安全性及び有効性を評価する 12 週間のパートである。パート II は 1 年間の長期安全性追跡調査継続投与パートであり、中間解析を行う可能性がある。有効性解析は FAS（安全性解析対象集団の全ての患者）を対象とする。いずれのパートも完了しておらず現在も患者登録中であるため、本文書ではこれ以降 LE 3302 試験の考察を行わない。

LE 4301 試験は、12～75 歳の日本人 APDS 患者を対象として 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。パート I は、Leniolisib 投与の安全性及び有効性を評価する 12 週間のパートである。進行中のパート II は、Leniolisib を 1 年間又は日本における製造販売承認時点までのいずれか長い期間にわたり投与する継続投与期である。有効性解析は FAS を対象とし、治験薬を（Leniolisib を少なくとも 1 回）投与された全ての被験者が含まれた。

Leniolisib の臨床プログラムのうち完了した試験で、計 62 例の APDS 患者に Leniolisib を投与した（図 2.7.3-4）。

表 2.7.3-1　APDS を対象とした Leniolisib の臨床プログラム

	Study 2201 Part 1	**Study 2201 Part 2**	**Study 2201E1 Extension**	**Study LE 3301 Part 1**	**Study LE 3301 Part 2**	**Study LE 4301 Part 1**	**Study LE 4301 Part 2**
Dosing Regimen	leniolisib 10/30/70 mg bid	leniolisib 70 mg bid	leniolisib 70 mg bid	leniolisib 20/30/40/50 mg bid	leniolisib 20/30/40/50/70 mg bid	leniolisib 40/50/70 mg bid	leniolisib 40/50/70 mg bid
Control	none	placebo	none	none	none	none	none
Length of Treatment	12 weeks (4 weeks at each dose level)	12 weeks	up to 6 years	12 weeks	1 year	12 weeks	minimum 1 year
Design	OL, nonrandomized, within-patient, dose-finding, multicenter	blinded, randomized, multicenter	OL, nonrandomized, multicenter	OL, single arm, multicenter	OL, single arm, multicenter	OL, nonrandomized	OL, nonrandomized
Primary Objective	dose-PD and PK/PD for dose selection safety and tolerability	clinical efficacy (lymphadenopathy and immunophenotype normalization)	long-term safety and tolerability	safety and tolerability clinical efficacy (lymphoproliferation, immunophenotype normalization)	long-term safety and tolerability	safety and tolerability clinical efficacy (lymphoproliferation, immunophenotype normalization)	long-term safety and tolerability
Secondary Objective	PK, clinical outcome assessments, and biomarkers	safety, PK, clinical outcome assessments, and biomarkers	long-term efficacy: clinical outcome assessments, biomarkers, PK, and relative BA	PK, control of infectious complications, mTOR pathway PD parameters[b]	long-term efficacy (lymphoproliferation) long-term control of infectious complications	PK, clinical outcome assessments, frequency of infections and disease-related outcomes, biomarkers	long-term efficacy (health-related quality of life, lymphoproliferation)
Number of Patients Planned/ Actual	6/6	30/31	42/37	15/ 21 (3 Japanese)	21/ 20 (3 Japanese)	3/3	3/3
Evaluable for Efficacy	6	27	37	19	18	3	3

表 2.7.3-1　APDS を対象とした Leniolisib の臨床プログラム（続き）

	Study 2201 Part 1	Study 2201 Part 2	Study 2201E1 Extension	Study LE 3301 Part 1	Study LE 3301 Part 2	Study LE 4301 Part 1	Study LE 4301 Part 2
Study Status[a]	completed	completed	ongoing	completed	ongoing	completed	ongoing

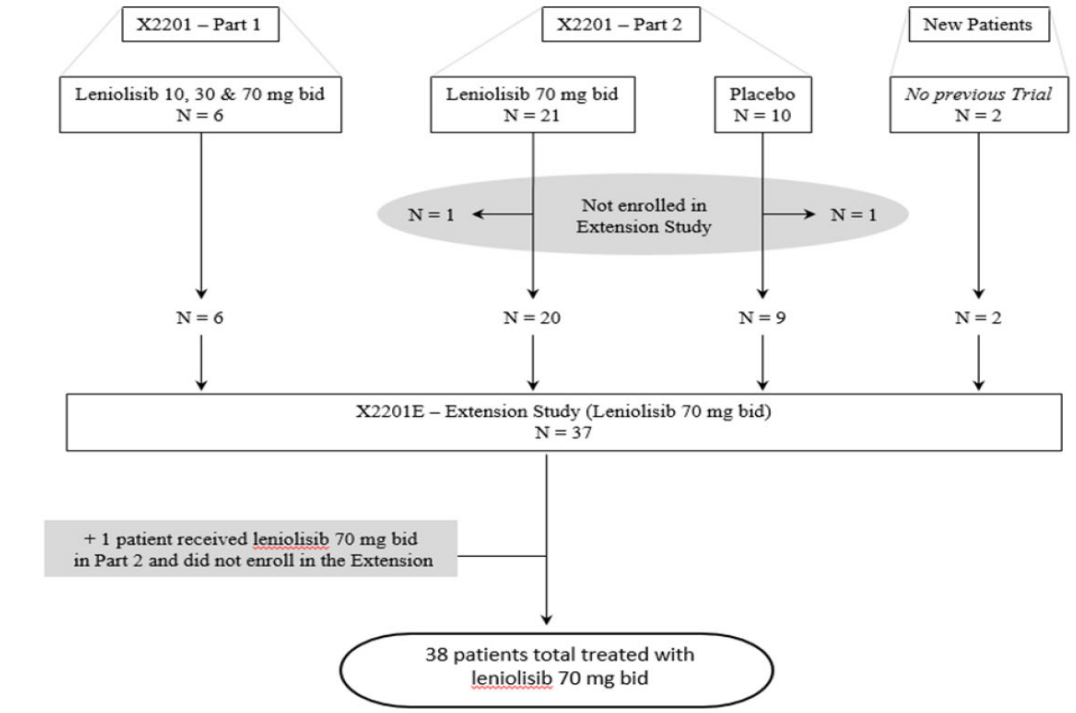
Source: 5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 1 and CSR Study 2201 Part 2; 5.3.5.2 Interim CSR Study 2201E1; 5.3.5.2 52-Week Interim CSR Study LE 3301; 5.3.5.2 52-Week Interim CSR Study LE 4301.

APDS=activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome; BA=bioavailability; bid=twice daily; CSR=clinical study report; OL=open label; PD=pharmacodynamic; PK=pharmacokinetic.

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

[b] Evaluating changes in mTOR pathway PD parameters was an original secondary objective of LE 3301 Part 1, but was not completed as the assay was unable to be validated.

図 2.7.3-4 当初の臨床開発プログラムで Leniolisib を投与された APDS 患者



APDS=activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome; bid=twice daily

APDS 患者における Leniolisib の有効性を主に裏付けるのは、2201 試験の無作為化、プラセボ対照、12 週間盲検化投与部分であるパート II の有効性データである。2201 試験のパート I の主要目的は、2201 試験のパート II における Leniolisib の用量を選定するために用量 - PD 及び PK/PD 関係を評価することであった。4～11 歳の患者集団の安全性及び有効性データは、日本人小児被験者が含まれる LE 3301 試験から得られる。日本人の成人及び青少年集団の安全性及び有効性データは LE 4301 試験から得られる。

臨床的有効性の概要は主要評価項目及び副次評価項目に基づいている（表 2.7.3-2）。探索的評価項目の結果は、主要評価項目及び副次評価項目の理解を深めるものであれば 2.7.3.2 項及び 2.7.3.5.3 項に記載する。2201 試験では、pAkt 陽性 B 細胞を用いて PI3Kδ 経路の阻害を評価すると共にその他の探索的 PD バイオマーカー（IgM など）を評価した。2201 試験のパート I で評価した、B 細胞での pAkt 阻害に関する PD 及び PK/PD 解析の要約は、2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.2.4.1.3 項に示す。

表 2.7.3-2　臨床開発プログラムの有効性評価項目

	Study 2201		Study 2201E1	LE 3301		LE 4301	
	Part 1	**Part 2**		**Part 1**	**Part 2**	**Part 1**	**Part 2**
Co-Primary	NA	Decreased lymphoproliferation (Δ from Baseline in log10-transformed SPD in lymph node index lesions)	NA	Decreased lymphoproliferation (Δ from Baseline in log10 transformed SPD in index lesions)	NA	Decreased lymphoproliferation (Δ from Baseline in log10 transformed SPD in index lesions)	NA
Co-Primary	NA	Immunophenotype normalization (Δ from Baseline in % of naïve B cells/total B cells)	NA	Immunophenotype normalization (Δ from Baseline in % of naïve B cells/total B cells)	NA	Immunophenotype normalization (Δ from Baseline in % of naïve B cells/total B cells)	NA
Secondary	NA	Decreased lymphoproliferation (3D volume of index/non-index lesions and 3D volume and bi-dimensional size of spleen)	NA	Decreased lymphoproliferation (SPD of index and measureable non-index lesions, 3D volume and bi dimensional or 3D size of spleen and liver)	Decreased lymphoproliferation (SPD of index and measureable non-index lesions, 3D volume and bi dimensional or 3D size of spleen and liver)	Decreased lymphoproliferation (3D volume of index and measureable non-index lesions, 3D volume and bi dimensional size of spleen and liver)	SF-36
Secondary	PGA	PGA	PGA	Non-lymphoproliferative manifestations (bowel inflammation) as measured by fecal calprotectin	Incidence of infections, use of antibiotics, and use of Ig replacement therapy	SF-36	WPAI-CIQ

表 2.7.3-2 臨床開発プログラムの有効性評価項目（続き）

	Study 2201		Study 2201E1	LE 3301		LE 4301	
	Part 1	Part 2		Part 1	Part 2	Part 1	Part 2
Secondary	PtGA	PtGA	PtGA	Cytopenia (WBC, hemoglobin, and platelet counts)	Immunophenotype normalization (Δ from Baseline in % of naïve B cells/total B cells)	WPAI-CIQ	Decreased lymphoproliferation (3D volume of index and measureable non-index lesions, 3D volume and bi dimensional size of spleen and liver)
Secondary	SF-36	SF-36	SF-36	PGA	Non-lymphoproliferative manifestations (bowel inflammation) as measured by fecal calprotectin	PGA	NA
Secondary	WPAI-CIQ	WPAI-CIQ	WPAI-CIQ	CGIS-APDS	Cytopenia (WBC, hemoglobin, and platelet counts)	PtGA	NA
Secondary	hsCRP	hsCRP	hsCRP	CGIC-APDS	PGA	Frequency of infections, use of antibiotics, Ig replacement therapy, and other disease complications	NA
Secondary	LDH	LDH	LDH	PedsQL™ Self Report, PedsQL Parent Proy Report	CGIS-APDS	hsCRP, LDH, beta-2 microglobulin, ferritin, fibrinogen, and erythrocyte sedimentation rate	NA
Secondary	Patient narratives by investigator	Patient narratives by investigator	Patient narratives by investigator	APDS-SSS	CGIC-APDS	Patient narratives by investigator	NA

表 2.7.3-2 臨床開発プログラムの有効性評価項目（続き）

	Study 2201		Study 2201E1	LE 3301		LE 4301	
	Part 1	Part 2		Part 1	Part 2	Part 1	Part 2
Secondary	NA	Beta 2 microglobulin, ferritin, fibrinogen, and ESR	Frequency of infections and other disease complications	CaGIC (APDS/Fatigue)	PedsQL™ Self Report, PedsQL Parent Proy Report	NA	NA
Secondary	NA	NA	NA	Caregiver meaningful change narrative	APDS-SSS	NA	NA
Secondary	NA	NA	NA	CaOTE-APDS	CaGIC (APDS/Fatigue)	NA	NA
Secondary	NA	NA	NA	Serum immunoglobulins (IgG [total and optional subclasses], IgA, IgE, and IgM)	Caregiver meaningful change narrative	NA	NA
Secondary	NA	NA	NA	Patient narratives by investigator	CaOTE-APDS	NA	NA
Secondary	NA	NA	NA	NA	Serum immunoglobulins (IgG [total and optional subclasses], IgA, IgE, and IgM)	NA	NA
Secondary	NA	NA	NA	NA	Patient narratives by investigator	NA	NA
Exploratory	Frequency of antibiotic intake	Frequency of antibiotic intake	NA	NA	NA	NA	NA
Exploratory	Frequency distribution measure by fluorescence-activated cell sorting and	Frequency distribution measure by fluorescence-activated cell sorting and T-cell	Cytokine; chemokine panels; EBV and CMV viremia; EBV and CMV lytic latent in blood; EBV DNA in	NA	NA	NA	NA

表 2.7.3-2 臨床開発プログラムの有効性評価項目（続き）

	Study 2201		Study 2201E1	LE 3301		LE 4301	
	Part 1	Part 2		Part 1	Part 2	Part 1	Part 2
	T-cell function measured by ex vivo stimulation of PBMC	function measured by ex vivo stimulation of PBMC	saliva; IgM, IgG, and IgA; T- and B-cell immunophenotyping				
Exploratory	↓ lymphadenopathy (MRI/CT) for first estimation of treatment effect	↓ hepatomegaly, 3D liver volume, and bi-dimensional liver size from MRI and CT scan	↓ lymphoproliferation (3D volume of index/non-index lesions, spleen, and liver)	NA	NA	NA	NA
Exploratory	↓ lymphadenopathy non-index lesions	physical activity via triaxial accelerometer	NA	NA	NA	NA	NA

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

CMV=cytomegalovirus; CSR=clinical study report; CT=computed tomography; DNA=deoxyribonucleic acid; EBV=Epstein-Barr virus; ESR=erythrocyte sedimentation rate; hsCRP=high-sensitivity C-reactive protein; IgA=immunoglobulin A; IgG=immunoglobulin G; IgM=immunoglobulin M; LDH=lactate dehydrogenase; MRI=magnetic resonance imaging; NA=not applicable; PBMC=peripheral blood mononuclear cells; PGA=Physician Global Assessment; PtGA=Patient Global Assessment; SF-36=Short Form-36; SPD=sum of product of diameters; WPAI-CIQ=Work Productivity and Activity Impairment-Classroom Impairment Questionnaire; 3D=3-dimensional

2.7.3.1.3 ピボタル試験である 2201 試験のパート II

2.7.3.1.3.1 治験デザイン上の重要な特徴

2201 試験のパート II は、APDS 患者 31 例を対象とした無作為化、被験者・治験責任医師・治験依頼者盲検化、プラセボ対照、固定用量試験であった。無作為化を実施した薬剤師、薬物濃度測定担当者及び調剤作業を実施したモニターのみが非盲検化された。原データの検証を実施したモニターは盲検化された。コンピュータ断層撮影法（CT）及び核磁気共鳴画像法（MRI）の盲検下評価は、中央検査機関で同一読影者が実施した。

Leniolisib 70 mg の 1 日 2 回投与又はプラセボ投与のいずれかに 2：1 の比で無作為化し、12 週間投与した（図 2.7.3-6）。主要目的は、リンパ節腫脹の減少を指標とするリンパ球増殖の正常化及び総 B 細胞のうちナイーブ B 細胞が占める割合のベースラインからの増加量を指標とする免疫表現型の正常化とした。リンパ節腫脹の減少は、MRI 又は CT 画像検査で Cheson の基準[Cheson et al., 1999]に従い選択した標的病変の log10 変換二方向積和（SPD）を指標とした。免疫表現型は、総 B 細胞のうちナイーブ B 細胞が占める割合のベースラインからの変化量により評価した。Leniolisib の安全性、忍容性、PK 及び健康関連生活の質（HRQoL）も評価した。

2.7.3.1.3.2 治験の対象集団

試験の選択基準に従い、全ての被験者は 12～75 歳、体重 45 kg 以上、*PIK3CD* 又は *PIK3R1* に変異が確認されている APDS 患者とした。また、Cheson の基準[Cheson et al., 1999]に従い選択した 1 個以上の標的リンパ節病変を測定したときリンパ節及び／又は節外にリンパ球増殖が見られ、反復性の耳・副鼻腔・肺感染症又は臓器不全（例：肺又は肝臓）の既往など APDS に一致する臨床所見及び症状を有することとした。患者はベースライン前 6 週間以内に mTOR 阻害薬（シロリムス、ラパマイシン又はエベロリムス）又は PI3Kδ 阻害薬（選択的又は非選択的 PI3K 阻害薬）などの免疫抑制剤を使用していないこととした。さらに、ベースライン前 6 ヵ月以内に B 細胞除去薬（リツキシマブなど）の使用歴又は併用歴がある患者は、血中の B 細胞絶対数が正常である場合を除き除外した。

2.7.3.1.3.3 有効性の主要評価項目

主要評価項目は次の項目のベースラインからの変化量とした。

MRI/CT 画像検査で Cheson の基準に従い選択した標的リンパ節病変の log10 変換 SPD
総 B 細胞のうちナイーブ B 細胞が占める割合

副次評価項目は表 2.7.3-2 に示すとおり、リンパ球増殖の抑制［標的／非標的病変及び脾臓の 3 次元（3D）容積及び脾臓の 2 次元サイズ］、臨床転帰の評価（医師及び患者による総合評価）及び抗炎症バイオマーカーとした。

2.7.3.1.3.3.1 リンパ球増殖の抑制

PI3Kδ は主に造血細胞上で発現し、獲得免疫系及び自然免疫系において白血球の活性化機能に重要である。APDS に特徴的な変異によりリンパ球増殖に至り、リンパ系悪性腫瘍への進行リスクが増大する。リンパ節腫脹、肝腫大、脾腫並びに腸粘膜及び気管粘膜へのリンパ球集積などのリンパ球増殖は APDS の特徴であり、肺炎、気管支拡張症、気道の閉塞、腸重積症並びに日和見感染などその他の感染症などの続発症に関与すると考えられる。APDS に伴う慢性肺感染症は肺における非可逆性の管組織破壊に関与する[Jamee et al., 2020; Singh et al., 2019; Coulter et al., 2017]。

2201 試験のパート I（用量探索パート）で、Leniolisib を様々な用量で投与したところわずか 12 週間で、70 mg を 1 日 2 回投与の場合はわずか 4 週間で、獲得免疫系の正常化に加えリンパ節腫脹及び脾腫が明確かつ著しく回復した（2.7.3.2.1.2 項）。

MRI/CT 画像検査で、測定可能なリンパ節及び節外病変から Cheson の基準[Cheson et al., 1999]に従い標的病変を選択した。この評価方法は、非ホジキンリンパ腫の臨床試験でリンパ節腫脹の奏効及び退縮に関する標準的な指標となっている。リンパ腫患者を対象として PI3Kδ 阻害薬（イデラリシブ）を検討したところ、Cheson の基準[Gopal et al., 2014; Brown et al., 2014]で評価した奏効までの期間は1～2ヵ月間であった。したがって、本治験では同様のリンパ節腫脹の減少を APDS 患者に適した臨床評価項目とした。

大きい方から 6 個までの主要病変をベースライン時及び投与終了時に評価した。主要評価のため標的病変の log10 変換 SPD を測定した。画像取得、転送、受領及び解析のプロセスを標準化するため、画像精査手順書を作成した。患者の画像を中央検査機関で精査し、判定パラダイムを使用せず同一読影者が構造及び容積のパラメーターを測定した。付録 2 に画像精査手順書を示す。

副次評価項目として、MRI/CT 画像検査で標的病変及び測定可能な非標的病変の 3D 容積並びに脾臓の 3D 容積及び 2 次元サイズを測定した。リンパ節容積の変化について、年齢による補正法は確立されていない。最近、小児集団のベースライン時リンパ節容積の年齢に応じた正常範囲が利用できるようになった[Spijkers et al., 2020]が、原発性免疫疾患を有する小児のリンパ節容積については年齢に応じた正常範囲が存在しない。リンパ節容積の変化の程度が標的病変の log10 変換 SPD として 40%である場合、腫瘍学では部分奏効として標準的に確立された値（腫瘍サイズが世界保健機関基準で 50%以上減少及び固形がんの効果判定基準で 30%以上減少）と同程度である[Park et al., 2003]。

2.7.3.1.3.3.2 免疫表現型の正常化

2.7.3.1.3.3.2.1 B 細胞

有効性の主要評価項目として、総 B 細胞のうちナイーブ B 細胞が占める割合のベースラインからの変化量により免疫不全症の正常化を評価した。Leniolisib は下流の pAkt 活性の抑制から明らかなとおり、PI3Kδ 経路の過剰な活性化を強く阻害する[Rao et al., 2017]ことで、増殖、サイトカイン産生、抗原提示細胞の機能及び抗体産生などの B 細胞の活性を正常化させる。さらに、Leniolisib は、自然免疫系の細胞（肥満細胞、好中球又は好塩基球）及び獲得免疫系の細胞（T 細胞）の活性化及び／又は機能にも影響を及ぼす。*In vivo* で、Leniolisib は *ex vivo* 刺激（ラット及びサル）B 細胞の活性化を PK 依存的に抑制する。これは免疫投与されたラットでの抗体産生阻害及びラットのコラーゲン誘発性関節炎に対する有効性と相関する（2.6.2 薬理試験の概要文、2.6.2.2.5 項）。Leniolisib は 3 mg/kg で、コラーゲン誘発性関節炎の予防モデルのラットに対し有効性を示した。2201 試験のパート I で、Leniolisib は全ての用量でナイーブ B 細胞数を正常化させると共に移行 B 細胞数の増加を抑制し、70 mg で 1 日 2 回投与すると改善が最大となった。リンパ節腫脹の減少と同様に、総 B 細胞のうちナイーブ B 細胞が占める割合の増加で測定される免疫表現型の正常化は、2201 試験のパート I の最後の 4 週間、すなわち Leniolisib 70 mg を 1 日 2 回投与した期間に最も顕著であった（2.7.3.2.1.2 項）。

18 歳以下の健康な小児 145 例から採取した血液検体を用いて小児期の B 細胞（及び T 細胞）分画の組成及び変化を解析した試験に基づき、小児患者における B 細胞（及び T 細胞）の基準値を特徴づけた。全年齢を通じたナイーブ B 細胞の下限は 47.8%であった[van Gent et al., 2009]。こ

れを踏まえて、主要評価項目の解析ではベースライン時のナイーブ B 細胞の割合の下限を 48%とした。

2.7.3.1.3.3.3 臨床転帰の評価

2.7.3.1.3.3.3.1 医師による総合評価

医師による総合評価（PGA）は、治験責任医師による疾患活動性評価に用いる視覚的アナログ尺度（VAS）である。尺度の「0」は「疾患活動性なし」、「100」は「疾患活動性が最大」を示す。客観性を高めるため、医師は自身が評価する際に患者による総合評価（PtGA）に対する患者の回答を知らない状態とした。VAS は「APDS が患者に及ぼす影響を総合的に検討し、今日の患者の体調がどの程度であるかスケール上に線を引いてください。」の 1 項目からなる。

医師による総合評価の尺度は、治験では通常、患者の状態に関する医師の全体的な判断を評価するために使用される。PGA は、患者の状態に関する医師の全体的な判断をとらえることを重視している点で普遍的である。また、APDS 患者は複数の臨床症状、不均質な徴候及び症状並びに根底に多様な病理学的所見を有するため、PGA の普遍性は患者の疾患活動性をサマリースコアという単一の指標で示すよう治験責任医師に求める際に有益である。測定値の特性は 5.3.5.3 PGA エビデンス書類に詳述する。

2.7.3.1.3.3.3.2 患者による総合評価

患者による総合評価（PtGA）は、APDS に関連する体調を「非常に悪い（0）」から「非常に良い（100）」までの間で評価するために使用する VAS である。VAS は「APDS があなたに及ぼす影響を総合的に考え、今日のあなたの体調がどの程度であるか、水平線に縦の線（|）を引いてください。」の 1 項目からなる。

患者による総合評価の尺度は、治験では通常、患者の状態又は特定の症状若しくは機能上の制限に関する患者の全体的な判断を評価するために使用される。PtGA は、患者の状態に関する自身の全体的な判断を単一項目としてとらえることを重視している点で普遍的である。測定値の特性は 5.3.5.3 PtGA エビデンス書類に詳述する。

2.7.3.1.3.3.3.3 Short Form-36

36-Item Short Form Survey（第 2 版）は、疾患が全体的な QoL に及ぼす影響を測定するために広く使用される質問票である。これは健康状態の一般的指標であり治療分野を超えた使用に適しており、特定の患者集団を対象として設計されたものではなく 14 歳以上の患者に使用されている。Short Form-36（SF-36）は 8 種類の下位尺度［身体機能、体の痛み、全体的健康感、心の健康、活力、社会生活機能、日常役割機能（身体）及び日常役割機能（精神）］からなり、これらから身体的側面のサマリー（PCS）スコア及び精神的側面のサマリー（MCS）スコアを算出する。

SF-36 第 2 版の測定値の特性に関するデータを APDS 患者から直接得ることはできないが、PI を含む別の患者集団の SF-36 に関して蓄積されたエビデンスから、SF-36 の変化の信頼性、妥当性及び感度が裏付けられる。SF-36 から APDS 患者の主症状及び機能上の制限を収集して得られたエビデンスから、患者は指示事項、質問、回答スケールを十分理解していることがわかる。測定値の特性は 5.3.5.3 SF-36 エビデンス書類に詳述する。

2.7.3.1.3.3.3.4 仕事の生産性及び活動障害又は学校生活の障害

就労している患者に対して、APDS に起因する出勤又は欠勤の回数及び日常活動障害を仕事の生産性及び活動障害（WPAI）質問票で収集した。学生に対しては、疾患に起因する登校又は欠席の回数及び学校での日常活動障害を測定する学校生活の障害に関する質問票（CIQ）への記入を依頼した。質問票は、疾患／状態を規定することであらゆる健康問題に対応できるよう設計されており、今回は健康問題として APDS を使用した。WPAI-CIQ の測定値の特性に関するデータを APDS 又は PI の患者集団から直接得ることはできないが、別の患者集団を用いた試験で測定値の変化の信頼性、設計、妥当性及び感度が評価されていることから、WPAI-CIQ の変化の信頼性、妥当性及び感度が裏付けられている。測定値の特性は 5.3.5.3 WPAI エビデンス書類に詳述する。

2.7.3.1.3.3.4 全身性炎症

APDS で生じる次の全身性炎症成分が減少するかを検討する。

高感度 C 反応性タンパク（hsCRP）
乳酸脱水素酵素（LDH）
β2 ミクログロブリン、フェリチン及びフィブリノゲン
赤血球沈降速度（ESR）

2.7.3.1.3.4 統計学的考察

本項で考察する統計学的考察は、主要評価項目（2201 試験のパート II）及び副次評価項目（2201 試験のパート I 及びパート II 並びに 2201E1 試験）に関するものである。有効性は PD 解析対象集団で検討した。この集団には、治験薬を投与され、有効性データに影響する治験実施計画書からの逸脱が認められない全ての患者を含めた。

2201E1 試験では、2201 試験のパート I 又はパート II のいずれかに参加し 6 週間以内に継続投与 2201E1 試験に組入れられた患者は 2201 試験のパート I 又はパート II をベースラインとした。6 週間を超える間隔があった場合、ベースラインは 2201E1 試験の開始時点とした。

また、本項では共変量の影響に関する解析及び主要評価項目の記述的解析について記載する。主要評価項目の年齢別（18 歳以上及び 18 歳未満）及び性別（男性／女性）解析を実施した。遺伝子診断（APDS1 vs. APDS2）別の部分集団解析も実施した。

2.7.3.1.3.4.1 リンパ節腫脹

この主要評価項目は、PD 解析対象集団の患者を対象とした。この解析ではベースライン時と投与終了時の SPD 測定値が必要であるため、ベースライン時の病変が 0 個の患者は主要解析から除外した。主要評価項目の共分散分析（ANCOVA）では、標的病変の log10 変換 SPD のベースラインからの変化量を Leniolisib 群とプラセボ群とで比較した。治療を固定効果とし、log10 変換ベースライン時 SPD を共変量とした。ベースライン時点でのグルココルチコイド及び静注用 Ig 両者の使用をカテゴリー（あり／なし）共変量とした。Leniolisib とプラセボとの比較では、第 1 種の過誤を両側 5%とした。

ANCOVA を使用した補助的解析を実施した。治療を固定効果、ベースライン時点での直径の積の平方根の合計を共変量とし、直径の積の平方根の合計を Leniolisib 群とプラセボ群とで比較した。ベースライン時点でのグルココルチコイド及び静注用 Ig の使用をカテゴリー（あり／なし）固定効果とした。この補助的解析では、ベースライン時の病変数に関係なく PD 解析対象集団の

全患者を対象とした。

修正感度分析では、治療を固定効果、log10 変換 SPD を共変量として、ベースライン時の Ig 補充療法（静注用 Ig 以外も含む）の併用及びグルココルチコイドの使用をカテゴリー（あり／なし）共変量として ANCOVA による主要評価解析を繰り返した。

2.7.3.1.3.4.2 ナイーブ B 細胞の正常化

この主要評価項目は、PD 解析対象集団のうちベースライン時にナイーブ B 細胞の割合が 48%未満[van Gent et al., 2009]であり投与終了時の測定値がある患者を対象とした。ANCOVA を実施し、ナイーブ B 細胞のベースラインから投与終了時［投与を完了した患者では Week 12（Day 85）、Day 85 の前に投与を早期中止した患者では中止来院時点］までの変化量をベースライン時のナイーブ B 細胞頻度で調整し、Leniolisib 群とプラセボ群とで比較した。ベースライン時点でのグルココルチコイドの使用及び Ig 補充療法（静注用 Ig 以外も含む）の併用をカテゴリー（あり／なし）固定効果とした。Leniolisib とプラセボとの比較では、第 1 種の過誤を両側 5%とした。

感度分析として、ナイーブ B 細胞のベースラインからの変化量を分析した。分析には治療、時間、治療と時間の交互作用、ベースライン及びベースラインと治療の交互作用を固定効果とする経時的混合モデルを用いた。ベースライン時点でのグルココルチコイドの使用及び Ig 補充療法（静注用 Ig 以外も含む）の併用をカテゴリー（あり／なし）固定効果とした。同一患者で測定した値の相関性を調整するため、無構造の共分散行列を当てはめた。ベースラインから投与 12 週間後までの変化量の Leniolisib 群とプラセボ群との差は両側有意水準を 5%として評価した。PD 解析対象集団のうちベースライン時にナイーブ B 細胞の割合が 48%未満である患者を解析対象とした。投与期間を完了した患者の場合、投与期間に得られた全ての測定値（ベースライン、Day 29、Day 57 及び Day 85）をこれらの繰返し測定値に関する分析に含めた。

ANCOVA を使用した補助的解析を実施した。ナイーブ B 細胞のベースラインから投与終了時［投与を完了した患者では Week 12（Day 85）、Day 85 の前に投与を早期中止した患者では中止来院時点］までの変化量をベースライン時のナイーブ B 細胞頻度で調整し、2 投与群間で比較した。ベースライン時点でのグルココルチコイドの使用及び Ig 補充療法（静注用 Ig 以外も含む）の併用をカテゴリー（あり／なし）固定効果とした。Leniolisib とプラセボとの比較では、第 1 種の過誤を両側 5%とした。この解析では、PD 解析対象集団の全患者を対象とした。

修正感度分析では、治療を固定効果、ベースラインを共変量として、ベースライン時の Ig 補充療法（静注用 Ig 以外も含む）の併用及びグルココルチコイドの使用をカテゴリー（あり／なし）共変量として ANCOVA による主要評価解析を繰り返した。全ての解析で、ベースラインとはベースライン値と Day 1 の数値の算術平均（両方の値が利用できる場合）と定義したが、いずれかの値が欠測である場合は存在する方の値を使用した。

2.7.3.1.3.4.3 副次評価項目

全ての試験で、PGA VAS、PtGA VAS、SF-36 及び WPAI-CIQ スコアのベースラインから投与終了時までの変化量を来院別に要約した。2201 試験のパート II では、臨床転帰の評価も年齢別及び投与群別に要約した。治療を固定効果、ベースラインを共変量とする ANCOVA を実施し、Leniolisib とプラセボとを比較した。ベースライン時点でのグルココルチコイド及び静注用 Ig の使用をカテゴリー（あり／なし）固定効果とした。さらに、治療、時間（カテゴリー固定効果として）、治療と時間の交互作用、ベースライン及びベースラインと時間の交互作用を固定効果とする経時的混

合モデルを用いてベースラインからの変化量を分析した。同一患者で測定した値の相関性を調整するため、無構造の共分散行列を当てはめた。ベースラインからの変化量の投与群間差は両側有意水準を 5%として評価した。

hsCRP、LDH、β2 ミクログロブリン、フェリチン、フィブリノゲン及び ESR について、ベースラインから投与終了時までの変化量の要約統計（平均値及び標準偏差）を実施した。グルココルチコイド薬（プレドニゾロンなど）の投与はこれらのパラメーター及び産物に影響を及ぼす可能性がある。このため、これらの薬剤の用量及び投与時期を収集した。

標的病変の log10 変換 3D 容積について、ベースライン値と投与終了時の測定値が得られた患者についてベースラインから投与終了時［Week 12（Day 85）又は早期投与中止日］までの変化量を算出した。治療を固定効果、ベースラインを共変量とした ANCOVA を実施し、標的病変及び測定可能な非標的病変の 3D 容積並びに脾臓の 3D 容積及び 2 次元サイズを log10 変換して、ベースラインからの変化量を 2 投与群間で比較した。ベースライン時点でのグルココルチコイド及び静注用 Ig の使用をカテゴリー（あり／なし）固定効果とした。Leniolisib とプラセボとの比較では、第 1 種の過誤を両側 5%とした。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

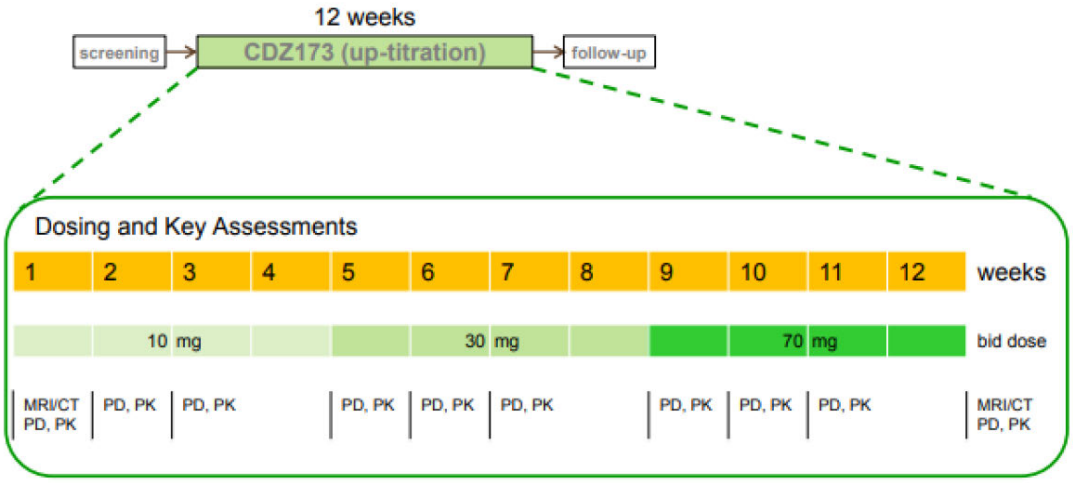
有効性及び安全性の結果が得られた試験の一覧表を付録 1 に示す。これらの試験の安全性の結果に関する追加情報は 2.7.4 臨床的安全性の概要に示す。

2.7.3.2.1 2201 試験のパート I

2.7.3.2.1.1 治験デザイン及び治験方法

2201 試験のパート I は、非無作為化、非盲検、患者内用量漸増、用量探索パートであり、APDS 患者 6 例を組入れた。Leniolisib を 10、30 及び 70 mg の用量で 1 日 2 回投与して、安全性、忍容性、PK 及び *in vivo* PD を評価した（図 2.7.3-5）。主要目的は、APDS 患者での Leniolisib の用量 - PD 及び PK/PD 関係を評価することであった。有効性の目的は、主に臨床転帰の評価及び全身性炎症の減少に焦点をおき副次評価項目を検討することであった。探索的評価項目は、2201 試験のパート II のため、治療効果の最初の推定としてのリンパ節腫脹の減少及び非標的病変のリンパ節腫脹の減少であった。Day 1 の前に、各患者で MRI 又は CT 検査を実施した。

図 2.7.3-5 2201 試験のパート I のデザイン



Source: 5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 1, Section 9.1
bid=twice daily; CDZ173=leniolisib; CSR=clinical study report; CT=computed tomography; MRI=magnetic resonance imaging; PD=pharmacodynamic; PK=pharmacokinetic

2.7.3.2.1.2 有効性の結果

pAkt 陽性 B 細胞で評価したところ、検討した用量範囲で用量及び濃度依存的に PI3Kδ 経路が抑制され、pAkt 阻害は投与約 1 時間後の時点で最大であった。pAkt 阻害の高薬物濃度での最大効果（E_{max}）濃度 - 反応モデルに基づくと、12 時間の投与間隔中の pAkt 阻害の平均値（刺激検体）は 10、30 及び 70 mg の用量でそれぞれ 38%、63%及び 78%であった。30 mg と 70 mg とで最大効果の程度に大きな差はなかったものの、70 mg を 1 日 2 回投与すると阻害が明らかに持続した。したがって、時間平均阻害及びトラフ濃度での阻害の観点で、70 mg 1 日 2 回投与を至適用量とした（5.3.5.1 2201 試験のパート I の CSR、11.4.2 項）。副次評価項目である PGA 及び PtGA は、それぞれ 2.7.3.3.2.3.2 項及び 2.7.3.3.2.3.3 項に記載するとおり、Leniolisib 投与により Week 12 における疾患活動性及び患者の健康状態が改善した（平均 PGA：−25.8 mm 及び PtGA：10.5 mm）。その他の臨床転帰評価である SF-36 及び WPAI-CIQ は、患者集団が不均質であること、評価期間が

比較的短いこと、就労中又は学生の患者が少数であることから結論づけることができなかった。治験責任医師が作成した各患者の記述では改善と記載され、大半の患者で活力の増加が報告された（2.7.3.3.2.3.1 項）。hsCRP 及び LDH で示される全身性炎症は全体として試験期間を通じて正常範囲内にあった（2.7.3.3.2.4 項）。

リンパ節腫脹の減少及びナイーブ B 細胞の増加は、それぞれリンパ球増殖及び免疫表現型の変化を測定する探索的評価項目であった。MRI/CT 画像検査で測定した標的病変の log10 変換 SPD 及び脾臓容積は、Week 12 にそれぞれ平均 40.3%［標準偏差（SD）：18.52%］及び 39.2%（SD：9.88%）減少した。肝臓の容積に目立った変化はなかった。また、ベースラインから Week 12 までの変化率は、ナイーブ B 細胞の割合が 41.970%（増加）及び移行 B 細胞の割合が−30.290%（減少）であったことから、免疫表現型の正常化が示された。

老化 T 細胞及び疲弊 T 細胞はいずれも Leniolisib 投与により減少した。Week 12 に、CD57+CD8+ T 細胞の平均頻度はベースラインの 26.5%から 9.7%に減少し、PD-1+CD4+ T 細胞の平均頻度はベースラインの 62%から 39%に減少した。

血清中 IgM は、12 週間の投与期間終了までに各患者で 24%から 54%減少した。また、CXCL13/B リンパ球化学誘引物質、CXCL10/インターフェロンγ誘導性タンパク質 10、CCL22/マクロファージ由来ケモカイン、CCL4/マクロファージ炎症性タンパク質-1β、インターフェロンγ及び腫瘍壊死因子α（TNFα）の平均血清中濃度が Leniolisib により減少した（最大−60%）ことから、機序及び疾患に関連する潜在的効果が示唆される（5.3.5.1 2201 試験のパート I の CSR、11.4.3.5 項）。

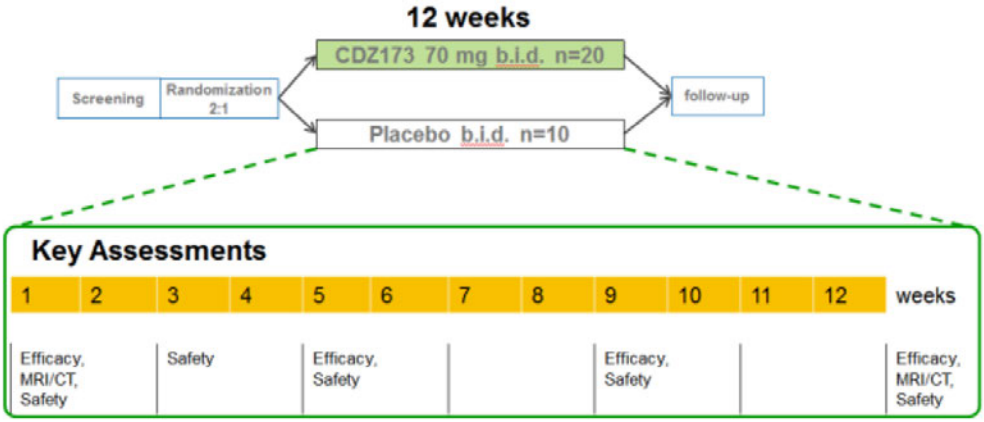
2.7.3.2.2 2201 試験のパート II

2.7.3.2.2.1 治験デザイン及び治験方法

2201 試験のパート II は、無作為化、被験者・治験責任医師・治験依頼者盲検化、プラセボ対照、固定用量試験であり、APDS 患者 31 例を組入れた（図 2.7.3-6）。有効性の主要評価項目であるリンパ節腫脹の減少は、MRI 又は CT 画像検査で Cheson の基準に従い選択した標的リンパ節病変の log10 変換 SPD のベースラインからの変化量として測定し、免疫表現型の正常化は総 B 細胞のうちナイーブ B 細胞が占める割合のベースラインからの増加量として測定した。

画像検査には、治験実施医療機関が実地臨床と各国の規制に従って MRI 又は CT のいずれかを使用した。中央検査機関の盲検化された読影者が同一読影者パラダイムを用いて CT 及び MRI を評価した。ベースライン時と投与終了時の評価には同一撮像法を用いた。また、安全性、忍容性、PK 及び HRQoL 転帰（PGA など）も評価した。パート I で、過剰に活性化した pAkt 経路の抑制が至適であったこと並びに安全性、忍容性、PK 及び PD に関するデータに基づき、Leniolisib 70 mg の 1 日 2 回投与を選択した。

図 2.7.3-6　2201 試験のパート II のデザイン



Source: 5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 2, Section 9.1
b.i.d.=twice daily; CDZ173=leniolisib; CSR=clinical study report; CT=computed tomography; MRI=magnetic resonance imaging

2.7.3.2.2.2　有効性の結果

主要評価項目であるリンパ節腫脹の減少（標的病変の log10 変換 SPD のベースラインからの変化量）及び免疫表現型の正常化（総 B 細胞のうちナイーブ B 細胞が占める割合のベースラインからの変化量）は、Leniolisib 投与の方が統計学的に有意に良好であった（それぞれ、p=0.0006 及び p=0.0002）。免疫表現型の正常化は移行 B 細胞でも認められ、ベースラインから Week 12 までに減少した（Leniolisib では−16.638%、プラセボでは 0.600%）。

リンパ球増殖のその他の指標である脾臓の容積及びサイズの減少の程度は Leniolisib 投与の方が統計学的に大きかった（それぞれ、p=0.0020 及び p=0.0148）。Leniolisib により、非標的病変（p=0.0033）及び標的病変（p=0.2641、統計学的有意ではなかった）の log 変換 3D 容積が改善した。

医師が作成した患者の叙述によると、プラセボ投与で改善したのは 9 例中 3 例（33%）であったのに対し、Leniolisib 投与により 20 例中 14 例（70%）が改善した。疾患活動性及び健康状態を評価する PGA 及び PtGA は、プラセボ投与例に比べ Leniolisib 投与例で改善した。ただし、プラセボとの結果の差は統計学的に有意ではなかった。これは患者が不均質である又は投与期間が短いことに起因する可能性がある。18 歳以上の患者で、PtGA スコアはプラセボ投与例に比べ Leniolisib 投与例で有意に良好であった（p=0.0138）。患者報告アウトカムである SF-36 及び WPAI-CIQ は、プラセボと比較して統計学的有意差はなかったものの、数値上改善した。

老化 T 細胞は Leniolisib 投与例でプラセボ投与例に比べ減少した。CD8+ T 細胞中の CD57+ T 細胞の割合は Leniolisib 投与により減少し、ベースラインからの平均変化率は、プラセボ投与で 1.8%と増加したのに対し−6.93%であった。CD3+ T 細胞中の CD4+ T 細胞の割合は Leniolisib 投与により増加し、ベースラインからの平均変化率は、プラセボ投与で−1.72%であったのに対し 7.5%であった。CD8+細胞のベースラインからの変化率は、プラセボ投与で 0.83%であったのに対し Leniolisib 投与で−6.10%であった。

血清中 IgM は Leniolisib 投与により大幅に減少し、ベースラインからの平均変化率はプラセボ投与で 2.99%であったのに対し−33.52%であった。IgA 濃度及び IgE 濃度は Leniolisib 投与期間中に増加したのに対し、IgG 及びそのサブクラスである IgG1、IgG2 及び IgG3 はわずかに減少した。IgG4 濃度は Leniolisib 投与期間中に変化しなかった。

炎症性サイトカイン濃度並びに TNFα、CXCL13、インターフェロンγ誘導性タンパク質 10、マクロファージ由来ケモカイン及びマクロファージ炎症性タンパク質-1β のようなケモカインの濃度は、プラセボ投与に比べ Leniolisib 投与で減少した。TNFα 及び CXCL13 の場合、ベースラインからの平均変化率はプラセボ投与でそれぞれ−0.47%及び 9.35%であったのに対し、Leniolisib 投与ではそれぞれ−27.3%及び−61.68%であった。

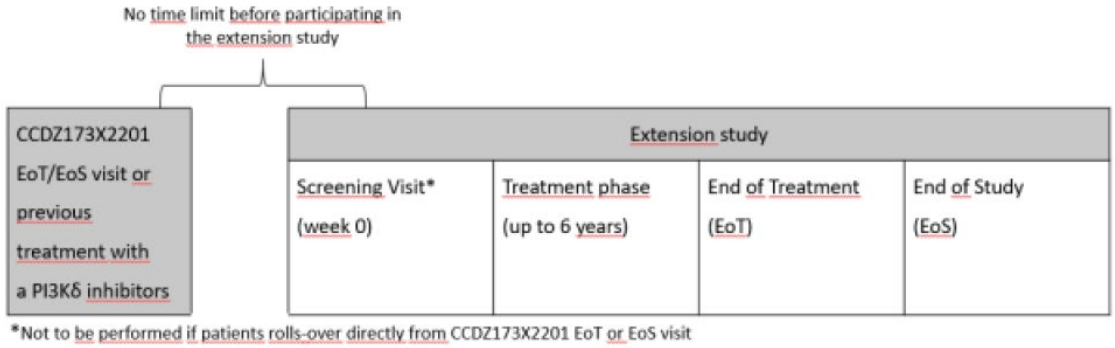
抗生物質の使用は全体として Leniolisib 投与例で減少した。ベースライン時に抗生物質を投与され、投与期間中も継続した患者は Leniolisib 群で 7 例及びプラセボ群で 3 例であった。投与期間中も抗生物質の投与を必要としたのは、プラセボ群で 6 例であったのに対し、Leniolisib 70 mg の 1 日 2 回投与群ではわずか 2 例であった（5.3.5.1 2201 試験のパート II の補遺 CSR、3.2.3 項）。

2.7.3.2.3 2201E1 試験

2.7.3.2.3.1 治験デザイン及び治験方法

2201E1 試験は、2201 試験（パート I 又はパート II）に参加した患者又は Leniolisib 以外の PI3Kδ 阻害薬の投与歴がある APDS 患者を対象とした、国際共同、多施設共同、非盲検、非無作為化試験である。主要評価項目は長期安全性及び忍容性である。副次評価項目は臨床転帰の評価、炎症の減少に関連するバイオマーカー、感染症の頻度及び PK である。探索的評価項目は Day 252 までのリンパ節腫脹（非標的病変及び脾臓）及びその他のバイオマーカーである。Leniolisib は最長 6 年間投与した（図 2.7.3-7）。

図 2.7.3-7 2201E1 試験のデザイン



Source: 5.3.5.2 Interim CSR Study 2201E1, Section 9.1
CSR=clinical study report; EoS=End of Study; EoT=End of Treatment; PI3Kδ=phosphoinositide 3-kinase delta

2.7.3.2.3.2 有効性の中間結果

2.7.3.2.3.2.1 2021 年 12 月 13 日のデータカットオフ時点

2021 年 12 月 13 日のデータカットオフ時点で、37 例の患者が継続投与試験で Leniolisib 70 mg の 1 日 2 回投与を受けていた。この中には 2201 試験のパート I の全患者及び 2201 試験のパート II の患者のうち 2 例を除く全患者が含まれる。また、2201 試験で投与を受けなかったが Leniolisib 以外の研究用 PI3Kδ 阻害薬の投与歴がある 2 例も含まれる。

データカットオフ時点で、Leniolisib への曝露期間の中央値は 102.43 週間（約 2 年間）であった。3 例は 5 年を超えて Leniolisib を投与されていた。有効性の欠如のため投与を中止した患者はいなかった。

PGA スコア及び PtGA スコアは Leniolisib 投与中の Week 12（Day 84）に改善を示した（表 2.7.3-

30)。SF-36 の PCS スコア及び MCS スコアの数値は継続的に改善した（表 2.7.3-31)。全身性炎症のマーカーである hsCRP 及び LDH は投与継続と共に安定した（それぞれ、図 2.7.3-15 及び図 2.7.3-16)。

Leniolisib 70 mg の 1 日 2 回投与を Week 36（Day 252）まで実施したとき、リンパ球増殖の抑制及び免疫表現型の正常化の改善は持続した。これには IgA 及び IgE の安定化並びに IgM の減少及び IgG 投与の減少が含まれた。また、T 細胞の免疫幹細胞分画であるナイーブ CD4−細胞、CD4+細胞及びナイーブ CD4+細胞は増加した一方、CD4−細胞は減少した。総 B 細胞に占めるナイーブ B 細胞の割合は増加を続け、移行 B 細胞は減少した（2.7.3.5.3.1.2 項)。

また、年率換算した感染患者数が 2201 試験のパート I 及びパート II よりも少なかった。1 年あたりの感染率の臨床的に意味のある減少に伴い Ig 補充療法の使用が減少し、抗生物質の使用頻度も増加しなかった。これらの所見は、投与期間の最初の数年間で獲得免疫系が継続的に再構成された点に一致する（2.7.3.5.2.1 項)。

2.7.3.2.3.2.2 2023 年 3 月 13 日のデータ抽出時点

データ抽出日を 2023 年 3 月 13 日として追加の中間解析を実施した。前回の中間解析以降に新たな患者の組入れはなく、31 例は依然として治験を継続していた。

データ抽出日時点で、Leniolisib への曝露期間の中央値は 154.79 週（約 3 年間）であった。37 例中 30 例（81.1%）が 96 週間（約 2 年間）以上 Leniolisib を投与されており、5 例（13.5%）は 5 年間（260 週間）以上投与されていた。有効性の欠如のため投与を中止した患者はいなかった。

PGA スコア及び PtGA スコアの改善は、データ抽出日時点で継続投与試験期を通じて持続していた。SF-36 プロファイルの平均スコアは、全ての下位尺度でベースラインから改善（増加）し、データ抽出日時点で継続投与試験期を通じて持続していた。継続投与 Day 728 に、日常役割機能（精神）を除く全ての下位尺度で、SF-36 の下位尺度スコアの平均値は数値上改善していた。また、データ抽出日を 2023 年 3 月 13 日とした SF-36 データの事後解析によると、ベースライン時に HRQoL が平均未満であった患者で Leniolisib 投与により改善が見られた。Day 364 時点で、下位尺度の平均スコアは日常役割機能（精神）（平均 46.245)、心の健康（平均 46.946）及び全体的健康感（平均 44.785）を除く大部分の下位尺度で正常範囲内（47〜53）まで増加した。

全身性炎症のマーカーである hsCRP の平均値は、継続投与 Day 84 までベースライン値から減少したが、その後データ抽出日までは継続投与 Day 546 及び Day 1820 を除く全ての時点でベースライン値から増加した。LDH バイオマーカーもまた、データ抽出日までの全時点でベースライン値から増加した。

二次リンパ器官の MRI/CT 画像検査パラメーターはベースラインから継続投与 Day 252 まで減少を続けたことから、無作為化対照試験で見られたリンパ球増殖抑制効果は持続していた。IgA 及び IgE のベースラインからの変化量も引き続き安定しており、IgM は継続投与 Day 252 までの各時点でベースラインからの減少を持続していた。Ig 投与の減少は Day 252 時点でも持続していた。

T 細胞、ナイーブ CD4-細胞、CD4+細胞及びナイーブ CD4+細胞の割合は、継続投与 Day 252 までの全ての時点でベースラインから増加していた。逆に、CD4-細胞及び PD-1+ CD4+細胞の割合は、継続投与 Day 252 までの全ての時点でベースラインから減少していた。

ベースラインから Day 252 まで、総 B 細胞のうちナイーブ B 細胞が占める割合は増加し、移行 B 細胞は減少後に横ばいとなったことから、適応免疫系の継続的な再構成が見られた。

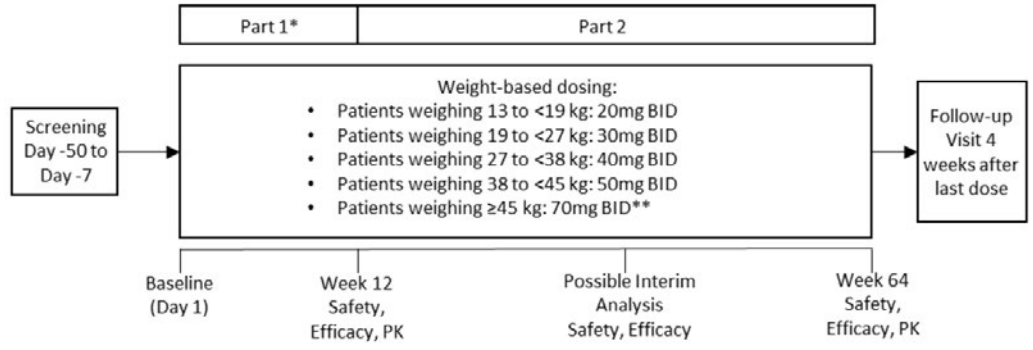
1 年あたりの感染率は、Leniolisib を長期曝露したとき、無作為化対照試験の 12 週間投与期に比べ減少した。データ抽出日を 2023 年 3 月 13 日とした感染率の事後解析によると、Leniolisib 投与により感染率が 1 年あたり 25%と名目上著しく減少した（95% CI：−無限大、−0.074；片側 p=0.0256）（2.7.3.5.2.1 項に記載）。Leniolisib への曝露期間が最も長い患者の 4/6 例では Ig 補充療法が依然として不要であり、2 例では治療量以下の IgG 投与を継続している。

2.7.3.2.4 LE3301 試験

2.7.3.2.4.1 治験デザイン及び治験方法

LE 3301 試験は、小児（4〜11 歳）APDS 患者を対象として 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、前向き、非盲検、単一群、多施設共同試験である（図 2.7.3-8）。完了したパート I の主要目的は、臨床安全性及び忍容性の評価並びに有効性の評価（リンパ球増殖の抑制及び免疫表現型の正常化）であった。主な副次目的は、血漿中 PK、本疾患の感染性合併症の管理及び PD パラメーターである mTOR 経路の変化であった（PD パラメーターである mTOR 経路の変化は、アッセイのバリデーションができなかったため評価しなかった）。その他の副次目的は、リンパ球増殖、リンパ球増殖以外の症状、血球減少症及び臨床転帰の評価（COA）などであった。パート II の主要目的は、長期の臨床安全性及び忍容性の評価である。主要な副次目的は、リンパ球増殖への影響の評価及び本疾患の感染性合併症の長期管理の評価である。追加の副次目的には、リンパ球増殖、非リンパ増殖性の臨床症状、血球減少、並びに COA が含まれた。進行中のパート II における治療は 1 年間継続する。パート II の中間成績は、Week 52 のデータカットオフ（2025 年 3 月 14 日）時点までのものである。

図 2.7.3-8 LE 3301 試験のデザイン



BID=twice daily; PK=pharmacokinetic(s).
* Dose was not changed during Part 1.
** Subjects ≥45 kg were excluded from Part 1. The 70 mg dose will only be administered to subjects of qualifying weight in Part 2.

2.7.3.2.4.2 パート I の有効性の成績

全ての用量で、Leniolisib の 12 週間投与後に主要評価項目がいずれもベースラインから改善した。Log10 変換 SPD のベースラインからの平均変化量は−0.1956 であった（n=19）。MRI/CT 画像検査で測定した標的病変の SPD のベースラインからの平均変化率は−33.8%であった（表 2.7.3-14）。

免疫表現型の正常化に及ぼす Leniolisib の影響を検討するため、ナイーブ B 細胞の割合のベースラインからの変化率を評価した。Leniolisib の投与によりナイーブ B 細胞の割合は平均 11.9%増

加した（表 2.7.3-19）。

また、非標的病変の log10 変換容積及び脾臓の log10 変換容積の数値は、データが入手可能であった、体重に基づく治験薬投与群全てで減少した（表 2.7.3-14）。

治験薬の有効性を評価するため、様々な臨床転帰の評価を治験中に実施したところ、全ての評価でベースラインから Day 85（Week 12）にかけて良好な傾向を示した。いくつかの評価では介護者及び医師が変化を直接評価しており、治療の影響について有益な洞察が得られた。具体的には、介護者による APDS 症状の変化の全般改善度（CaGIC-APDS）及び医師による全般改善度 - APDS 症状の変化（CGIC-APDS）で好ましい結果が得られた。CaGIC-APDS を用いた介護者の報告によると、Day 85 までに、APDS 症状の 85.7%（18/21）及び患者の疲労症状の 76.2%が少し改善、やや改善又ははるかに改善と評定された。同様に、CGIC-APDS を用いた医師の報告によると、同じ期間中に被験者の 81.0%（17/21 例）で APDS 症状が改善した。

さらに、介護者による総合治療評価（CaOTE-APDS）を用いた介護者の評価によると、治験薬の肯定的側面が大きく上回る又はやや上回る被験者は 85.7%（18/21 例）、治験薬の肯定的側面と否定的側面が等しい被験者は 9.5%（2/21 例）、治験薬の否定的側面がやや上回る被験者は 4.8%（1/21 例）であり、治験薬の否定的側面が大きく上回る被験者はいなかった。APDS 症状重症度尺度（APDS-SSS）を用いた介護者の評価によると患者の症状に改善が見られ、合計スコアはベースライン時の 0.47 から Visit 6 には 0.32 に改善した（ベースラインからの変化量は 0.15、表 2.7.3-3）。これらの所見は、介護者及び医師の双方が認識するとおり、治験薬が患者の転帰改善に有効である可能性を強調するものである。

表 2.7.3-3 APDS-SSS のベースラインから Week 12（Day 85）までの変化量 - LE 3301 試験（FAS）

Score	n	Baseline Mean (SD)	n	Week 12 (Day85) Mean (SD)	Change From Baseline Mean (SD)
Total symptom score	21	0.47 (0.384)	21	0.32 (0.212)	-0.15 (0.429)
Gastrointestinal symptom score	21	0.51 (0.594)	21	0.35 (0.279)	-0.16 (0.659)
Respiratory symptom score	21	0.86 (0.727)	21	0.55 (0.568)	-0.31 (0.814)
Emotional impact score	21	0.31 (0.370)	21	0.24 (0.375)	-0.07 (0.396)
Infection score	21	0.39 (0.568)	21	0.34 (0.316)	-0.05 (0.653)

Source: 5.3.5.2 52-Week Interim CSR Study LE 3301 Table 14.2.2.11
APDS=activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome; APDS-SSS=APDS Symptom Severity Scale; CSR=clinical study report; FAS=full analysis set; n=number of subjects with data available; SD=standard deviation.
For Part 1, baseline was defined as the last non-missing value collected before or on the day of the first dose of treatment.

HRQoL を、患者が報告する PedsQL™自己報告質問票及び介護者が報告する小児向け PedsQL™親代理報告質問票を用いて評価した。いずれの評価でも下位尺度スコア及び合計スコアの数値が増加した（表 2.7.3-4）。

これらの評価のデータは、引き続き治験終了まで収集する。

表 2.7.3-4 PedsQL のベースラインから Week 12（Day 85）までの変化量 - LE 3301 試験（FAS）

Score	n	Baseline Mean (SD)	n	Week 12 (Day85) Mean (SD)	Change From Baseline Mean (SD)
Total score					
Child	16	76.37 (15.994)	16	79.55 (15.352)	3.18 (15.872)
Parent	21	78.30 (15.579)	21	81.15 (13.245)	2.85 (12.891)
Physical health summary score					
Child	16	81.87 (14.530)	16	85.17 (15.486)	3.30 (17.610)
Parent	21	80.26 (17.242)	21	82.15 (16.516)	1.89 (13.780)
Psychosocial health summary score					
Child	16	73.44 (17.620)	16	76.56 (17.195)	3.12 (18.014)
Parent	21	77.30 (16.373)	21	80.60 (14.370)	3.30 (16.013)

Source: 5.3.5.2 52-Week Interim CSR Study LE 3301, Tables 14.2.2.6 and 14.2.2.7
CSR=clinical study report; FAS=full analysis set; n=number of subjects with data available; PedsQL=Pediatric Quality of Life; SD=standard deviation.
For Part 1, baseline was defined as the last non-missing value collected before or on the day of the first dose of treatment.

2.7.3.2.4.3 パート II の有効性の成績

2.7.3.2.4.3.1 2025 年 3 月 14 日のデータカットオフ時点

パート I で認められた主要評価項目の改善は、パート II における全ての体重別用量群で安定していた。パート II では、ベースラインは Day 85 又はパート I の最終評価時の値と定義した。SPD の log10 変換値のベースラインからの平均変化は−0.0650 であった（n=18；5.3.5.2 52 Week Interim CSR Study LE 3301 Table 14.2.1.1.1）。MRI/CT で測定した指標病変の SPD のベースラインからの平均変化率は−9.038%であった（表 2.7.3-15）。ナイーブ B 細胞割合のベースラインからの変化率は 3.1092%であった（表 2.7.3-20）。

さらに、パート I で観察された非標的病変の体積の log10 変換値及び脾臓の体積の log10 変換値の数値的低下は、利用可能なデータがある全ての体重別用量群で安定していた（5.3.5.2 52 Week Interim CSR Study LE 3301 5.1.2.1 項）。

パート I で認められた COA の改善は、自己報告の感情サブスケール、保護者代行報告の感情サブスケール及び保護者代行報告の心理社会的健康サマリースコアを除き、おおむね維持又は段階的に改善した（2.7.2.3.2.3 項）。介護者評価（APDS-SSS）、並びに患者報告式 PedsQL™自己報告質問票及び介護者報告式 PedsQL™保護者代行報告（児童用）による健康関連 QOL 評価は、上記の例外を除き、パート 2 でも維持又はさらに改善した（表 2.7.3-5 及び表 2.7.3-6）。

これらの評価のデータ収集は、試験終了時まで継続する予定である。

表 2.7.3-5　Visit 9（Day 336）における APDS-SS のベースラインからの変化量　-LE3301 試験（FAS）

Score	n	Baseline Mean (SD)	n	Visit 9 (Day 336) Mean (SD)	Change From Baseline Mean (SD)
Total symptom score	20	0.33 (0.217)	20	0.30 (0.215)	-0.03 (0.231)
Gastrointestinal symptom score	20	0.37 (0.274)	20	0.35 (0.369)	-0.02 (0.371)
Respiratory symptom score	20	0.58 (0.568)	20	0.48 (0.472)	-0.10 (0.528)
Emotional impact score	20	0.25 (0.380)	20	0.25 (0.414)	0.00 (0.363)
Infection score	20	0.34 (0.322)	20	0.27 (0.360)	-0.07 (0.472)

Source: 5.3.5.2 52-Week Interim CSR Study LE 3301 Table 14.2.2.11
APDS=activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome; APDS-SSS=APDS Symptom Severity Scale; CSR=clinical study report; FAS=full analysis set; n=number of subjects with data available; SD=standard deviation.
For Part 2, baseline was defined as value recorded on Day 85 or the last assessment of Part 1. Part 2 baseline value may differ from Day 85 value if subjects titrated between doses or discontinued from the study.
Over the course of Part 2, doses were adjusted as needed for changes in body weight at each scheduled study visit. However, subjects are analyzed for Part 2 based on their weight at Visit 7.

表 2.7.3-6　Visit 9（Day 336）における PedQL のベースラインからの変化量　-LE3301 試験（FAS）

Score	n	Baseline Mean (SD)	n	Visit 9 (Day 336) Mean (SD)	Change From Baseline Mean (SD)
Total score					
Child	15	78.19 (14.854))	15	82.10 (11.211)	3.91 (6.360)
Parent	20	81.14 (13.589)	20	81.16 (11.579)	0.03 (10.946)
Physical health summary score					
Child	15	84.18 (15.498)	15	86.89 (11.930)	2.71 (10.349)
Parent	20	82.98 (16.492)	20	84.07 (16.502)	1.09 (15.843)
Psychosocial health summary score					
Child	15	75.00 (16.581)	15	79.55 (12.675)	4.55 (8.681)
Parent	20	80.13 (14.576)	20	79.59 (12.281)	-0.54 (10.352)

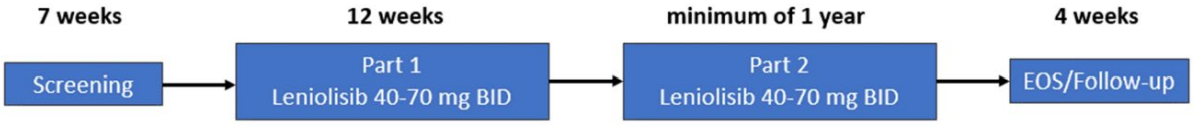
Source: 5.3.5.2 52-Week Interim CSR Study LE 3301 Tables 14.2.2.6 and 14.2.2.7
CSR=clinical study report; FAS=full analysis set; n=number of subjects with data available; PedsQL=Pediatric Quality of Life; SD=standard deviation.
For Part 2, baseline was defined as value recorded on Day 85 or the last assessment of Part 1. Part 2 baseline value may differ from Day 85 value if subjects titrated between doses or discontinued from the study.
Over the course of Part 2, doses were adjusted as needed for changes in body weight at each scheduled study visit. However, subjects are analyzed for Part 2 based on their weight at Visit 7.

2.7.3.2.5　LE4301 試験

2.7.3.2.5.1　治験デザイン及び治験方法

LE 4301 試験は、日本人の成人及び青少年 APDS 患者を対象として 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（図 2.7.3-9）。完了したパート I の主要目的は、臨床安全性及び忍容性の評価並びに有効性の評価（リンパ球増殖の抑制及び免疫表現型の正常化）であった。副次目的は、リンパ球増殖、PK、COA の評価、感染症の頻度及びバイオマーカーの評価であった。パート II の主要目的は、長期の臨床安全性及び忍容性の評価であり、副次目的は、COA 及びリンパ増殖の評価であった。進行中のパート II では、投与を 1 年間又は日本における製造販売承認時点（いずれか長い期間）まで継続する。パート 2 の中間成績は、Week 52 のデータカットオフ（2025 年 1 月 9 日）時点までのものである。

図 2.7.3-9 LE 4301 試験のデザイン



BID=twice daily; EOS=End of Study.

2.7.3.2.5.2 パート I の有効性の成績

全ての用量で、Leniolisib の 12 週間投与後に主要評価項目がいずれもベースラインから改善した。Log10 変換 SPD のベースラインからの平均変化量は−0.4070（0.26140）であった。MRI/CT 画像検査で測定した標的病変の SPD のベースラインからの平均変化率は−56.3%であった（表 2.7.3-14）。

免疫表現型の正常化に及ぼす Leniolisib の影響を検討するため、ナイーブ B 細胞の割合のベースラインからの変化率を評価した。Leniolisib の投与によりナイーブ B 細胞の割合は平均 11.6%増加した（表 2.7.3-19）。

治験薬の有効性を評価するため、様々な臨床転帰の評価を治験中に実施した。PtGA スコアは、ベースライン時の 57.0 から Week 12 には 71.3 に改善した（表 2.7.3-22、スコアが高いほど患者報告の健康状態が改善したことを示す）。PGA スコアは、ベースライン時の 56.7 から Week 12 には 46.7 に改善した（表 2.7.3-21、スコアが低いほど医師報告疾患活動性が改善したことを示す）。

2.7.3.2.5.3 パート II の有効性の成績

2.7.3.2.5.3.1 2025 年 1 月 9 日のデータカットオフ時点

パート I の両主要評価項目は、全ての用量群で Leniolisib 治療 1 年後にベースラインから改善した。SPD の log10 変換値のベースラインからの平均変化は−0.1072 であった（n=3；5.3.5.2 52 Week Interim CSR Study LE 4301 Table 14.2.2.1.1）。MRI／CT で測定した指標病変の SPD のベースラインからの平均変化率は−21.587%であった（表 2.7.3-15）。

Leniolisib が免疫表現型の正常化に及ぼす影響の評価として、ナイーブ B 細胞割合のベースラインからの変化率を評価した。Leniolisib 治療により、ナイーブ B 細胞の割合は平均で 13.3751%増加し、パート II の 70 mg 投与患者 1 例でベースラインからのわずかな低下を示した（表 2.7.3-20）。

パート I で認められた COA の改善は、パート II でもおおむね維持又は段階的に改善した（2.7.3.2.3 項）。

パート I 及びパート II のいずれにおいても、70 mg 用量群では免疫グロブリン M がベースラインから数値的に低下し、50 mg 用量群では変化を認めなかった（5.3.5.2 52 Week Interim CSR Study LE 4301 5.1.2.6 項）。

パート I では、CXCL13／B リンパ球走化因子において両用量群でベースラインからの数値的低下が認められた。パート 2 では、50 mg 被験者及び 70 mg 被験者 2 例中 1 例でベースラインからの数値的低下が認められた（5.3.5.2 52 Week Interim CSR Study LE 4301 5.1.2.6 項）。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、2201 試験（パート I 及びパート II）、2201E1 試験（Week 12 まで）、LE 3301 試験のパート I 及びパート II（2025 年 3 月 14 日の Week 52 データカットオフまで）、LE 4301 試験のパート I 及びパート II（2025 年 1 月 9 日の Week 52 データカットオフまで）の有効性の結果を記載し、可能であれば比較する。2201E1 試験の中間解析から得られた長期有効性の結果（2021 年 12 月 13 日のカットオフ時点まで及び 2023 年 3 月 13 日のデータ抽出日まで）は 2.7.3.5 項で考察する。

2.7.3.3.1 試験対象集団

APDS 患者を対象とした Leniolisib 臨床プログラムは主に米国及び欧州で実施されたが、例外として LE 4301 試験は日本で実施された。全体で 62 例の患者に Leniolisib を投与した。2201 試験のパート I の全患者及び 2201 試験のパート II の患者のうち 2 例（1 例は Leniolisib 群、1 例はプラセボ群）を除く全患者を継続投与 2201E1 試験に組入れた（2201 試験のパート II の CSR、一覧表 16.2.1.1b）。2201E1 試験には 2201 試験のうち 2 例を除く全患者及び別の PI3Kδ 阻害薬の投与歴がある患者 2 例の計 37 例を組入れた（図 2.7.3-4）。LE 3301 試験には 4～11 歳の患者 21 例を組入れ（21 例中 3 例は日本人）、LE 4301 試験には 12～75 歳の日本人患者 3 例を組入れた。

APDS 患者を対象とした Leniolisib 臨床プログラムの各試験での人口統計学的特性を表 2.7.3-7 に要約する。概して、大半の患者が白人及び 18 歳以上であった。日本人患者のみを組入れた LE 4301 試験及び 11 歳以下の患者を組入れた小児試験である LE 3301 試験は例外であった。LE 4301 試験の患者は、APDS に関する他の臨床試験の患者と比べ、体格指数（BMI）が低かった。12 歳超の患者 1 例は体重 43.5 kg であり、このため 50 mg 1 日 2 回投与（BID）を受けた（5.3.5.2 52 Week Interim CSR Study LE 4301 4.3 項）。この 2201 試験パート II からの変更は、試験に参加可能な患者数が限られていること及び日本人と欧米人の体重差を踏まえ、PMDA の承認を得た。

ベースライン特性は試験間及び投与群間で類似していたが、例外として *PIK3R1* 変異を有する患者は *PIK3CD* 変異を有する患者よりも少なかった（表 2.7.3-8）。2201 試験のパート II では、*PIK3CD* 変異を有する患者（APDS1）よりも後に *PIK3R1* 変異を有する患者（APDS2）を組入れた。また、一般に *PIK3R1* 変異の保有率は *PIK3CD* 変異よりも低く、APDS 患者 351 例を解析した結果では、APDS1 患者（*PIK3CD*）の割合は 76%、APDS2 患者（*PIK3R1*）の割合は 24%であった [Busch et al., 2025）

各試験における患者の内訳及び評価可能例を表 2.7.3-9 に要約する。LE 3301 試験の用量別の人口統計学及びベースライン特性は、LE 3301 試験の Week 52 の中間 CSR、4.3 項に記載する。

表 2.7.3-7　患者の人口統計学（安全性解析対象集団）

	2201 Part 1 Leniolisib 10/30/70 mg BID N=6	2201 Part 2		2201E1 Leniolisib 70 mg BID			LE 3301 Part 1 Leniolisib 20/30/40/50 mg BID N=21	LE 4301 Part 1 Leniolisib 50/70 mg BID N=3
		Leniolisib 70 mg BID N=21	Placebo BID N=10	Previous Leniolisib N=26	Previous Placebo N=9	Total Extension[a] N=37		
Age, years								
Mean (SD)	22.2 (5.64)	22.2 (10.00)	26.7 (13.43)	22.3 (9.13)	25.0 (12.96)	22.7 (9.96)	7.8 (2.38)	NC
Median	22.0	20.0	19.5	20.5	18.0	20.0	7.0	NC
Min, max	16, 31	11, 54	15, 48	12, 55	15, 49	12, 55	4, 11	14, 44
Sex, n (%)								
Male	4 (66.7)	11 (52.4)	4 (40.0)	15 (57.7)	4 (44.4)	21 (56.8)	13 (61.9)	2 (66.7)
Female	2 (33.3)	10 (47.6)	6 (60.0)	11 (42.3)	5 (55.6)	16 (43.2)	8 (38.1)	1 (33.3)
Race, n (%)								
White	6 (100.0)	18 (85.7)	7 (70.0)	23 (88.5)	6 (66.7)	31 (83.8)	9 (42.9)	0
Black or African American	0	1 (4.8)	1 (10.0)	1 (3.8)	1 (11.1)	2 (5.4)	0	0
Asian	0	1 (4.8)	1 (10.0)	1 (3.8)	1 (11.1)	2 (5.4)	4 (19.0)	3 (100.0)
Other	0	1 (4.8)	1 (10.0)	1 (3.8)	1 (11.1)	2 (5.4)	1 (4.8)	0
Not reported	0	0	0	0	0	0	4 (19.0)	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
Missing	0	0	0	0	0	0	2 (9.5)	0
Ethnicity, n (%)								
Not Hispanic or Latino	3 (50.0)	14 (66.7)	7 (70.0)	16 (61.5)	6 (66.7)	22 (59.5)	12 (57.1)	0
Hispanic or Latino	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (3.8)	1 (11.1)	3 (8.1)	3 (14.3)	0

表 2.7.3-7 患者の人口統計学（安全性解析対象集団）（続き）

	2201 Part 1 Leniolisib 10/30/70 mg BID N=6	2201 Part 2 Leniolisib 70 mg BID N=21	2201 Part 2 Placebo BID N=10	2201E1 Leniolisib 70 mg BID Previous Leniolisib N=26	2201E1 Leniolisib 70 mg BID Previous Placebo N=9	2201E1 Leniolisib 70 mg BID Total Extension[a] N=37	LE 3301 Leniolisib 20/30/40/50 mg BID N=21	LE 4301 Leniolisib 50/70 mg BID N=3
Not reported	2 (33.3)	7 (33.3)	2 (20.0)	9 (34.6)	2 (22.2)	12 (32.4)	6 (28.6)	3 (100.0)
Weight, kg								
Mean (SD)	63.92 (7.625)	66.14 (15.550)	68.55 (11.661)	64.35 (12.51)	67.88 (12.16)	65.88 (12.28)	25.96 (8.300)	NC
Median	66.80	67.10	68.90	65.50	66.60	67.10	23.90	NC
Min, max	52.9, 73.2	46.9, 100.6	50.0, 88.0	46.9, 93.7	50.0, 88.0	46.9,93.7	15.4, 44.5	43.5, 83
Height, cm								
Mean (SD)	170.63 (9.676)	163.15 (8.248)	166.19 (8.153)	164.62 (9.29)	165.64 (8.45)	165.27 (8.90)	125.47 (18.729)	NC
Median	169.75	164.90	170.15	165.80	169.30	167.00	123.20	NC
Min, max	157.3, 185.0	149.8, 177.0	151.5, 174.9	149.8, 184.5	151.5, 174.9	[149.8,184.5]	96.0, 164.0	158.2, 182.4
BMI, kg/m^2								
Mean (SD)	22.100 (3.463)	24.76 (5.121)	24.889 (4.345)	23.781 (4.46)	24.822 (4.60)	24.154 (4.37)	16.12 (2.696)	NC
Median	21.95	25.31	25.55	23.630	25.616	24.200	15.88	NC
Min, max	18.0, 27.2	17.3, 36.1	18.9, 31.6	17.35, 34.46	18.90, 31.60	17.35, 34.46	10.5, 25.0	17.221, 25.158

Source: 2201E1 IA-2 CSR Table 5, 52-Week Interim CSR Study LE 3301 Table 5, and 52-Week Interim CSR Study LE 4301 Listing 16.2.4.1.
BID=twice daily; BMI=body mass index; NC=not calculated; SD=standard deviation.
For Study 2201 and Study 2201E1, weight, height, and BMI were taken from screening vital signs evaluations. BMI was derived if it was not recorded in the database. The extract date for Study 2201E1 data was 13 March 2023.
[a] 2 patients in Study 2201E1 did not participate in Study 2201 Part 1 or Part 2.

表 2.7.3-8　患者のベースライン特性（安全性解析対象集団）

	2201 Part 1 Leniolisib 10/30/70 mg BID N=6	2201 Part 2 Leniolisib 70 mg BID N=21	2201 Part 2 Placebo BID N=10	2201E1 Leniolisib 70 mg BID Total Extension[a] N=37	LE 3301 Leniolisib 20/30/40/50 mg BID N=21	LE 4301 Leniolisib 50/70 mg BID N=3
PI3Kδ mutation						
PIK3CD	0[b]	16 (76.2)	9 (90.0)	30 (81.1)	17 (81.0)	2 (66.7)
PIK3R1	0[b]	5 (23.8)	1 (10)	7 (18.9)	4 (19.0)	1 (33.3)
Naive B cell[f]						
n	6	19	10	6	15[c]	3
mean (SD)	31.958 (14.04)	38.055 (14.38)	40.095 (16.55)	50.250 (26.94)	78.6867 (7.76701)	74.9908 (19.79560)
Log_{10} SPD of index lesions						
n	6	19	9	30	19[d]	3
mean (SD)	3.00 (0.35)	3.00 (0.42)	3.08 (0.39)	2.98 (0.38)	2.7696 (0.43344)	3.2509 (0.33667)
Sum of the square root of the SPD of index lesions						
n	6	19	9	30	NC	NC
mean (SD)	71.68 (31.92)	78.37 (45. 53)	83.84 (49.65)	71.24 (39.67)	NC	NC
Organ volume of spleen, mm^3						
n	6	20	9	31	NC	NC
mean (SD)	680090.43 (231619.80)	565704.04 (317051.86)	457431.79 (308593.26)	546881.74 (275352.17)	NC	NC
Bi-dimensional size of spleen, mm^2						
n	0	20	9	25	NC	NC
mean (SD)	-	9137.51 (3049.36)	7449.00 (2527.31)	8653.49 (2969.04)	NC	NC
Physician Global Assessment						
n	6	21	10	32	21	3
mean (SD)	34.6667 (17.07)[e]	48.1852 (17.30)[e]	43.0000 (16.19)[e]	46.1346 (15.36)[e]	40.702 (25.5844)	56.7 (5.77)
Patient Global Assessment						
n	6	21	10	37	NA	3

表 2.7.3-8 患者のベースライン特性（安全性解析対象集団）（続き）

	2201 Part 1 Leniolisib 10/30/70 mg BID N=6	2201 Part 2		2201E1 Leniolisib 70 mg BID Total Extension[a] N=37	LE 3301 Leniolisib 20/30/40/50 mg BID N=21	LE 4301 Leniolisib 50/70 mg BID N=3
		Leniolisib 70 mg BID N=21	Placebo BID N=10			
mean (SD)	38.0000 (21.90)	42.7143 (22.28)	37.8000 (23.60)	41.7942 (21.40)	NA	57.0 (16.64)

Source: 2201E1 IA-2 CSR Table 8; 52-Week Interim CSR LE 3301 Table 6, Table 10, Table 12, and Table 18; Study LE 4301 Part 1 CSR Table 14.2.4.3 and Table 14.2.4.4; and 52-Week Interim CSR LE 4301 Table 8, Table 14.2.2.1.1, and Listing 16.2.4.1.

APDS=activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome; BID=twice daily; NC=not calculated; PI3Kδ=phosphoinositide 3-kinase delta; SPD=sum of product of diameters

The extract date for Study 2201E1 data was 13 March 2023.

[a] 2 patients in Study 2201E1 did not participate in Study 2201 Part 1 or Part 2.

[b] All patients in Study 2201 Part 1 were required to have documented APDS-associated PI3Kδ mutation. All patients in Study 2201 Part 1 had *PIK3CD* (Rao 2017).

[c] Data from the Naive B Cells Evaluable Set are reported for Study LE 3301.

[d] Data from the SPD Evaluable Set are reported for Study LE 3301.

[e] For Studies 2201 and 2201E1 Patient Global Assessment data were transformed so that 0 indicates very good and 100 indicates very poor to be comparable to the Physician Global Assessment. PtGA scores were not transformed in LE 4301, so for this study 0 indicates very poor well being and 100 indicates very good well being.

[f] The naïve B cell population in 2201 and 2201E1 includes $CD19^+$, $CD27^-$, and $CD10^-$. The naïve B cell population in LE 3301 and LE 4301 includes $CD19^+$, $CD27^-$, and IgD^+.

表 2.7.3-9 患者の内訳及び評価可能例

Characteristic	2201 Part 1 Leniolisib 10/30/70 mg BID N=6	2201 Part 2		2201E1 Leniolisib 70 mg BID Total Extension[a] N=37	LE 3301 Leniolisib 20/30/40/50 mg BID N=21	LE 4301 Leniolisib 50/70 mg BID N=3
		Leniolisib 70 mg BID N=21	Placebo BID N=10			
Treated[b]	6 (100.0)	21 (100.0)	10 (100.0)	37 (100.0)	21 (100.0)	3 (100.0)
Completed treatment	6 (100.0)	21 (100.0)	10 (100.0)	31 (83.8)	6 (28.6)[c]	0[c]
Discontinued treatment	0	0	0	6 (16.2)	2 (9.5)[d]	0[d]
Death	0	0	0	1 (2.7)	0	0
Efficacy (PD) Analysis Set	6	19 (90.5)	8 (80)	37 (100)	21 (100.0)[e]	3 (100.0)[e]
SPD Evaluable Data Set[f]	NA	NA	NA	NA	19 (90.5)	NA
Naive B cells Evaluable Data Set[g]	NA	NA	NA	NA	15 (71.4)	NA

Source: 2201E1 IA-2 CSR Table 5; 52-Week Interim CSR LE 3301 Table 4; 52-Week Interim CSR LE 4301 Table 3 and Listing 16.2.3.1.
BID=twice daily; NA=not applicable; PD=pharmacodynamic(s).
A death of a patient that occurred in Study 2201E1 and a death of a patient who completed treatment with placebo in Study 2201 Part 2 are discussed in Module 2.7.4 Summary of Clinical Safety.
The extract date for Study 2201E1 data was 13 March 2023.
[a] 2 patients in Study 2201E1 did not participate in Study 2201 Part 1 or Part 2.
[b] Percentages are calculated based on the total number of patients assigned to treatment as the denominator.
[c] For Study LE 3301 and LE 4301, the number of patients who completed Part 2 is reported.
[d] For Study LE 3301 and LE 4301, the number of patients who discontinued the study through the respective 52-week data cutoff date is reported.
[e] For Study LE 3301 and LE 4301, the Full Analysis Set (for efficacy) consisted of all patients in the Safety Analysis Set.
[f] The SPD Evaluable Data Set consisted of all patients in the Safety Analysis Set who had a non-zero and non-missing value at baseline and at least 1 postbaseline value for SPD index lesion.
[g] The Naive B Cells Evaluable Data Set included all patients who had a percentage of at least 48% of naive B cells at baseline, received any study treatment, and had no protocol deviations that impacted these data.

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2201 試験のパート II の有効性の主要及び副次評価項目は事前に規定しており、本項ではこれに焦点をおく。2201 試験のパート I 及び 2201E1 試験の Week 12 までの有効性の副次評価項目並びに LE 3301 試験のパート I 及びパート II（2025 年 3 月 14 日の Week 52 カットオフまで）、LE 4301 試験のパート I 及びパート II（2025 年 1 月 9 日の Week 52 カットオフまで）の有効性の結果についても考察する。2201E1 試験で、26 例は 2201 試験のパート I 及びパート II で Leniolisib を投与されており、11 例は Leniolisib 投与歴がなかった。性別、年齢及び遺伝子診断の部分集団については 2.7.3.3.3 項で考察する。探索的評価項目の結果は CSR に記載する。

2.7.3.3.2.1 リンパ球増殖の抑制

2201 試験のパート II の主要評価項目はリンパ球増殖の抑制であった。これは、MRI/CT 画像検査で Cheson の基準に従い選択した標的（リンパ節）病変の log10 変換 SPD のベースラインからの変化量として定義した。Week 12（Day 85）時点でのベースラインからの変化率は、Leniolisib 群でプラセボ群と比較して大きかった（p=0.0006）（表 2.7.3-10）。PD 解析対象集団のうち Leniolisib を投与されていた 1 例は、ベースライン時に特定した肺の標的病変が完全に消失し log10 変換 SPD のベースラインからの変化量が算出できなかったためこの解析から除外した（2201 試験のパート II の CSR、11.1.1 項）。

表 2.7.3-10 2201 試験のパート II の Week 12（Day 85）における標的病変の log10 変換 SPD - 主要解析、PD 解析対象集団

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

Source: 5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 2, Table 11-1
ANCOVA=analysis of covariance; bid=twice daily; CI=confidence interval; CSR=clinical study report; Diff=difference (leniolisib minus placebo); Ig=immunoglobulin; IV=intravenous; PD=pharmacodynamics; SPD=sum of product of diameters; vs=versus
Note: Data were analyzed using ANCOVA model with treatment as a fixed effect and log10-transformed baseline SPD as a covariate. The use of both glucocorticoids and concomitant immune replacement therapy at Baseline were included as categorical (yes/no) covariates.
Note: The PD analysis excluded 2 patients from each treatment group (5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 2, Section 10.3). In addition, 1 patient had a complete response and was excluded.

PD 解析対象集団の全患者を対象として直径の積の平方根の合計について補助的解析を実施したところ、Week 12 時点で Leniolisib 投与によりプラセボ投与と比較して明らかな（p=0.0042）ベネフィットが継続していた（表 2.7.3-11）。

表 2.7.3-11 Week 12（Day 85）時点での直径の積の平方根の合計 - 2201 試験のパート II - 補助的解析、PD 解析対象集団

				Comparison of Adjusted Means Leniolisib vs. Placebo			
	N	Adjusted Mean Change (SE)		Diff	SE	95% CI	2-Sided p-Value
Leniolisib 70 mg bid	19	-23.68	(4.17)	-21.91	6.86	-36.12, -7.69	0.0042
Placebo	8	-1.78	(6.11)				

Source: 5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 2, Table 14.2-2.4.1b_ad
ANCOVA=analysis of covariance; bid=twice daily; CI=confidence interval; CSR=clinical study report; Diff=difference (leniolisib minus placebo); PD=pharmacodynamic; vs=versus
Note: The ANCOVA model was used with treatment as a fixed effect and baseline of the sum of the square root of the product of diameters as a covariate. The use of both glucocorticoids and concomitant immune replacement therapy at Baseline was included as categorical (yes/no) covariates.
Note: The PD analysis excluded 2 patients from each treatment group (5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 2, Section 10.3).

2201 試験のパート II の副次評価項目は、標的病変及び測定可能な非標的病変の 3D 容積並びに脾臓の 3D 容積及び 2 次元サイズであった。Week 12 時点での非標的病変の 3D 容積並びに脾臓の容積及びサイズは、Leniolisib 投与によりプラセボ投与と比較して統計学的に改善した（表 2.7.3-12）。2201 試験のパート II の主要評価項目であるリンパ節腫脹のベースラインからの変化率を表 2.7.3-13 に要約する。2201 試験の副次評価項目であるリンパ節腫脹のベースラインからの変化量を表 2.7.3-14 に要約する。

リンパ球増殖の抑制は、LE 3301 試験のパート I 及びパート II、LE 4301 試験のパート I 及びパート II でも認められた。これらの試験における有効性の主要評価項目は 12 週間投与後のリンパ球増殖の抑制であった。これは、MRI/CT 画像検査で Cheson の基準に従い選択した標的病変の SPD のベースラインからの変化量として定義した。両試験共に、体重に基づく治験薬投与群全てで標的病変の SPD の数値が減少した（表 2.7.3-14）。MRI／CT 画像に基づき Cheson の基準で選定した標的病変の SPD のベースラインからの変化で定義されるリンパ増殖の低下は、これらの試験のパート II における副次有効性評価項目でもあった。パート I で認められた数値的低下は、試験 LE 3301 及び試験 LE 4301 のいずれにおいても、パート II で安定維持又はさらに低下した（表 2.7.3-15）。

表 2.7.3-12 2201 試験のパート II の Week 12（Day 85）における、標的病変及び非標的病変（対数変換）並びに脾臓の 2 次元サイズ及び 3D 容積のベースラインからの変化量 - 副次評価項目、補助的 PD 解析

				Comparison of Adjusted Means Leniolisib vs. Placebo			
	N	Adjusted Mean Change (SE)		Diff	SE	95% CI	2-Sided p-Value
Log-Transformed Index Lesions							
Leniolisib 70 mg bid	18	-2.08	(0.52)	-0.97	0.85	-2.74, 0.79	0.2641
Placebo	8	-1.11	(0.75)				
Log-Transformed Non-Index Lesions							
Leniolisib 70 mg bid	16	-1.63	(0.31)	-1.71	0.51	-2.77, -0.64	0.0033
Placebo	8	0.08	(0.44)				
Spleen Bi-Dimensional Size (mm^2)							
Leniolisib 70 mg bid	19	-1427.60	(299.54)	-1350.43	510.64	-2409.43, -291.42	0.0148
Placebo	8	-77.18	(442.22)				
Spleen Organ Volume (mm^3)							
Leniolisib 70 mg bid	19	-182798.56	(32134.23)	-186360.80	53130.64	-296547.01, -76174.60	0.0020
Placebo	8	3562.24	(46511.13)				

Source: 5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 2, Tables 14.2-2.6.1b_ad and 14.2-2.8.1b_ad
ANCOVA=analysis of covariance; bid=twice daily; CI=confidence interval; CSR=clinical study report; Diff=difference (leniolisib minus placebo); PD=pharmacodynamics; SPD=sum of product of diameters; vs=versus; 3D=3-dimensional
Note: The ANCOVA model was used with treatment as a fixed effect and log10-transformed baseline as a covariate for index and measurable non-index lesions. The use of both glucocorticoids and concomitant immune replacement therapy at Baseline was included as categorical (yes/no) covariates.
Note: The PD analysis excluded 2 patients in each treatment group (5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 2, Section 10.3). In the leniolisib group, 1 patient with a complete index lesion response was excluded, and 3 patients were excluded for no non-index lesion at Baseline.

表 2.7.3-13 リンパ節腫脹：2201 試験のパート II の主要及び副次評価項目であるリンパ節腫脹の Week 12（Day 85）における要約統計量、PD 解析対象集団

	N	Baseline Mean (SD)	N	Week 12 Mean (SD)	Change From Baseline Mean (SD)	Percent Change From Baseline Mean (SD)
Log-Transformed SPD of Index Lesions						
Leniolisib 70 mg bid	18	3.025 (0.4197)	18	2.743 (0.4143)	-0.281 (0.1508)	-9.39 (5.268)
Placebo	8	3.046 (0.3944)	8	3.011 (0.4420)	-0.035 (0.1169)	-1.27 (3.860)
Sum of Square Root of the Product of Diameters of Index Lesions						
Leniolisib 70 mg bid	19	78.373 (45.5288)	19	53.783 (30.0390)	-24.590 (20.5739)	-31.77 (20.286)
Placebo	8	79.429 (51.1648)	8	76.332 (55.1740)	-3.097 (15.2397)	-5.61 (16.707)
Log-Transformed Sum of 3D Volume of Index Lesions						
Leniolisib 70 mg bid	18	16.947 (7.5504)	18	14.758 (6.1830)	-2.189 (2.0420)	-12.16 (6.498)
Placebo	8	16.030 (7.1037)	8	14.968 (7.0675)	-1.062 (2.7327)	-6.25 (12.235)

Source: 5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 2, Tables 14.2-2.1.1b, 14.2-2.3.1b, and 14.2-2.5.1b
bid=twice daily; CSR=clinical study report; PD=pharmacodynamics; SPD=sum of product of diameters; 3D=3-dimensional
Note: The repeated measurements are not taken into account for the calculation of the statistics. At each time point, only subjects with a value at both baseline and that time point are included.
Note: The PD analysis excluded 2 patients in each treatment group (5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 2, Section 10.3). In the leniolisib group, 1 patient with a complete index lesion response was from the log-transformed SPD analysis.

表 2.7.3-14　リンパ球増殖のベースラインから Week 12（Day 84/85）までの平均変化量

Lymphadenopathy Measures/Study	N	Baseline/Day 1 Mean (SD)	N	Week 12 (Day 84/85) Mean (SD)	Change From Baseline Mean (SD)	% Change From Baseline Mean (SD)
SPD of Index Lesions, mm^2						
2201 Part 1						
Leniolisib 10/30/70 mg BID	6	1246.300 (811.6401)	6	754.550 (571.9445)	-491.750 (445.8961)	NA
2201 Part 2						
Leniolisib 70 mg BID	19	1431.453 (1026.1418)	19	710.947 (483.5531)	-720.505 (664.2892)	NA
Placebo	8	1671.975 (1939.8121)	8	1705.238 (2192.4966)	33.262 (412.2621)	NA
LE 3301 Part 1						
Leniolisib 20/30/40/50 mg BID	19	878.156 (738.4185)	19	527.007 (468.9117)	-351.149 (342.7067)	-33.805 (18.3766)
LE 4301 Part 1						
Leniolisib 50/70 mg BID	3	2189.617 (1738.1075)	3	705.307 (124.4974)	-1484.310 (1615.9238)	-56.307 (22.5639)
Spleen Organ Volume, mm^3						
2201 Part 1						
Leniolisib 10/30/70 mg BID	6	680090.433 (231619.8007)	6	429197.783 (196201.6587)	-250892.650 (51361.6664)	NA
2201 Part 2						
Leniolisib 70 mg BID	19	586448.742 (311482.6084)	19	411130.984 (193977.4634)	-175317.758 (130153.8447)	NA
Placebo	8	448456.150 (328641.7759)	8	480333.088 (445371.9885)	31876.938 (129550.6956)	NA
LE 3301 Part 1						
Leniolisib 20/30/40/50 mg BID	NA	NA	NA	NA	NA	NA
LE 4301 Part 1						

表 2.7.3-14　リンパ球増殖のベースラインから Week 12（Day 84/85）までの平均変化量（続き）

Lymphadenopathy Measures/Study	N	Baseline/Day 1 Mean (SD)	N	Week 12 (Day 84/85) Mean (SD)	Change From Baseline Mean (SD)	% Change From Baseline Mean (SD)
Leniolisib 50/70 mg BID	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Spleen Bi-Dimensional Size, mm²						
2201 Part 1						
Leniolisib	NA	NA	NA	NA	NA	NA
2201 Part 2						
Leniolisib	19	9375.732 (2935.4926)	19	8136.905 (2438.1456)	-1238.826 (1373.6022)	NA
Placebo	8	7492.625 (2698.1782)	8	7873.813 (2914.2690)	381.188 (1273.2088)	NA
LE 3301 Part 1						
Leniolisib 20/30/40/50 mg BID	NA	NA	NA	NA	NA	NA
LE 4301 Part 1						
Leniolisib 50/70 mg BID	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Source: 2201E1 IA-2 CSR Table 14.2-11.1; 52-Week Interim CSR LE 3301 Table 14.2.1.1.1; and 52-Week Interim CSR LE 4301 Table 14.2.2.1.1.
BID=twice daily; NA=not available; SD=standard deviation; SPD=sum of product of diameters.
Baseline for each study is defined in the respective CSRs.

表 2.7.3-15　リンパ節腫脹のベースラインからの Week 52 までの平均変化量 -LE3301 試験及び LE4301 試験

Lymphadenopathy Measures/Study	N	Baseline/Day 1 Mean (SD)	N	Week 52 (Day 252) Mean (SD)	Change From Baseline Mean (SD)	% Change From Baseline Mean (SD)
SPD of Index Lesions, mm^2						
LE 3301 Part 2						
Leniolisib 20/30/40/50 mg BID	18	531.637 (482.0590)	18	487.303 (506.1653)	-44.334 (133.6051)	-9.038 (29.3229)
LE 4301 Part 2						
Leniolisib 50/70 mg BID	3	705.307 (124.4974)	3	548.740 (72.0802)	-156.567 (83.5123)	-21.587 (8.2814)

Source: 5.3.5.2 52-Week Interim CSR Study LE 3301, Table 14.2.1.1.1 and 5.3.5.2 52-Week Interim CSR Study LE 4301, Table 14.2.2.1.1.
BID=twice daily; NA=not available; SD=standard deviation; SPD=sum of product of diameters.
For Part 2, baseline value is defined as value recorded on Day 85 or the last assessment of Part 1. Part 2 baseline value may differ from Day 85 value if subjects titrated between doses or discontinued from the study.
For LE 3301, over the course of Part 2, doses were adjusted as needed for changes in body weight at each scheduled study visit. However, subjects are analyzed for Part 2 based on their weight at Visit 7.

2.7.3.3.2.2 免疫表現型の正常化

2201 試験のパート II の主要評価項目は免疫表現型の正常化であり、総 B 細胞のうちナイーブ B 細胞が占める割合のベースラインからの変化量として定義した。Leniolisib 70 mg の 1 日 2 回投与により、Week 12 時点でのナイーブ B 細胞の割合はプラセボ投与と比較して統計学的有意（p=0.0002）に改善した（表 2.7.3-16）。ベースライン時にナイーブ B 細胞の割合が 48%以上であった 8 例、ベースライン測定値がなかった 1 例及び Day 85 に評価を実施しなかった 5 例を解析対象集団から除外した。この解析の利用可能例は 13 例であり、投与群間で人口統計学的特性は類似していた（2201 試験のパート II の CSR、表 10-5）。

表 2.7.3-16 ナイーブ B 細胞 - ベースラインから Day 85（Week 12）までの変化量 - 2201 試験のパート II - 主要解析、PD 解析対象集団

		Adjusted Mean Change (SE)		Comparison of Adjusted Means Leniolisib vs Placebo			
	N			Diff	SE	95% CI	2-Sided p-Value
Leniolisib 70 mg BID	8	37.39	(5.35)	37.30	5.744	24.06, 50.54	0.0002
Placebo	5	0.09	(6.66)				

Source: 2201 Part 2 CSR Section 11.1.2 and Table 14.2-3.1.1b
ANCOVA=analysis of covariance; BID=twice daily; CI=confidence interval; CSR=clinical study report; Diff=difference; PD=pharmacodynamics; SE=standard error; vs=versus.
The ANCOVA model was used with treatment as a fixed effect and baseline as a covariate. The use of both glucocorticoids and concomitant immune replacement therapy at Baseline were included as categorical (yes/no) covariates. Baseline was defined as the arithmetic mean of the baseline and Day 1 values when both were available, and if either the baseline or Day 1 value was missing, the existing value was used.
The PD analysis set excluded 2 patients from each treatment group (Study 2201 Part 2 CSR Section 10.3). In addition, 5 patients in the leniolisib group and 3 patients in the placebo group had ≥48% naïve B cells at Baseline. The leniolisib group had 5 patients with no measurement on Day 85 and 1 patient with no baseline measurement.

主要評価項目の結果を経時的混合モデルを用いた感度分析で確認した。感度分析は、ベースライン時にナイーブ B 細胞の割合が 48%未満であった患者を対象とした。これらの患者では Week 4 からベネフィットが見られ、Week 8 には統計学的有意（p<0.0001）となり、Week 12 まで持続した（表 2.7.3-17）。ベースライン時にナイーブ B 細胞が認められた全ての患者を対象とした補助的解析では、Leniolisib 70 mg の 1 日 2 回投与により Week 12 でプラセボと比較して統計学的に有意（p=0.0003）な改善が見られた（表 2.7.3-18）。

表 2.7.3-17 ナイーブ B 細胞 - ベースラインから Week 4（Day 29）、Week 8（Day 57）及び Week 12（Day 85）までの変化量 - 2201 試験のパート II - 感度分析、PD 解析対象集団

	N	Adjusted Mean Change (SE)		Comparison of Adjusted Means Leniolisib vs. Placebo			
				Diff	SE	95% CI	2-Sided p-Value
Week 4 (Day 29)							
Leniolisib 70 mg bid	11	31.76	(4.734)	26.97	9.54	6.65, 47.28	0.0126
Placebo	4	4.80	(8.31)				
Week 8 (Day 57)							
Leniolisib 70 mg bid	12	29.17	(2.68)	32.04	5.57	20.06, 44.01	<0.0001
Placebo	4	-2.87	(5.11)				
Week 12 (Day 85)							
Leniolisib 70 mg bid	8	33.07	(3.12)	36.81	5.78	24.07, 49.55	<0.0001
Placebo	5	-3.74	(5.16)				

Source: 5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 2, Table 14.2-3.3.1b_ad
ANCOVA=analysis of covariance; bid=twice daily; CI=confidence interval; CSR=clinical study report; Diff=difference; PD=pharmacodynamics; vs=versus
Note: A longitudinal mixed model, with treatment, time, treatment-by-time interaction, baseline, and baseline-by-time interaction as fixed effects, was used. An unstructured covariance matrix was fitted to adjust for correlations among the measurements made on the same patient. The use of both glucocorticoids and concomitant immune replacement therapy at Baseline were included as categorical (yes/no) covariates. Baseline was defined as the arithmetic mean of the baseline and Day 1 values when both were available, and if either the baseline or Day 1 value was missing, the existing value was used.
Note: The PD analysis set excluded 2 patients from each treatment group (5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 2, Section 10.3). In addition, 5 patients in the leniolisib group and 3 patients in the placebo group had ⩾48% naïve B cells at Baseline. One patient in the leniolisib group did not have a baseline measurement. Several patients were missing a measurement on Day 29, Day 57, or Day 85.

表 2.7.3-18 ナイーブ B 細胞 - ベースラインから Week 12（Day 85）までの変化量 - 2201 試験のパート II - 補助的解析、PD 解析対象集団

	N	Adjusted Mean Change (SE)		Comparison of Adjusted Means Leniolisib vs. Placebo			
				Diff	SE	95% CI	2-Sided p-Value
Leniolisib 70 mg bid	13	34.70	(5.66)	27.94	6.09	15.02, 40.85	0.0003
Placebo	8	6.76	(5.67)				

Source: 5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 2, Table 14.2-3.2.1b_ad
ANCOVA=analysis of covariance; bid=twice daily; CI=confidence interval; CSR=clinical study report; Diff=difference; PD=pharmacodynamics; vs=versus
Note: The ANCOVA model was used with treatment as a fixed effect and baseline as a covariate. The use of both glucocorticoids and concomitant immune replacement therapy at Baseline were included as categorical (yes/no) covariates. Baseline was defined as the arithmetic mean of the baseline and Day 1 values when both were available, and if either the baseline or Day 1 value was missing, the existing value was used.
Note: The PD analysis set excluded 2 patients from each treatment group (5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 2, Section 10.3). In the leniolisib group, 1 patient did not have a baseline measurement, and 5 patients were missing a measurement on Day 85.

免疫表現型の正常化は LE 3301 試験のパート I 及びパート II、LE 4301 試験のパート I 及びパート II でも認められた。これらの試験のパート I における有効性の主要評価項目は、総 B 細胞のうちナイーブ B 細胞が占める割合のベースラインから投与終了時までの変化量であった。両

試験共に、体重に基づく治験薬投与群全てでナイーブ B 細胞の割合が数値上増加した（表 2.7.3-19）。LE 3301 試験のパート II において、ナイーブ B 細胞の割合のベースラインからの変化も副次有効性評価項目であった。また、LE 4301 試験のパート II でも継続して評価した。LE 3301 試験では、パート I 終了時に認められた免疫表現型の改善は、パート II における全ての体重別用量群で安定していた。LE 4301 試験では、パート II の両体重別用量群で数値的な増加が継続して認められ、パート II の 70 mg 投与患者 1 例でベースラインからのわずかな低下を示した（表 20）。さらに、経時的に移行 B 細胞の減少が対応して認められた（5.3.5.2 52-Week Interim CSR Study LE 3301 listing 16.2.6.2 及び 5.3.5.2 52 Week Interim CSR Study LE 4301 listing 16.2.6.3）。

表 2.7.3-19 Week 12（Day 85）における免疫表現型の正常化 - LE 3301 試験及び LE 4301 試験

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

Source: 5.3.5.2 52-Week Interim CSR Study LE 3301, Table 14.2.2.2 and 5.3.5.2 52-Week Interim CSR Study LE 4301, Table 14.2.2.2.1.
BID=twice daily; SD=standard deviation.
Baseline for each study is defined in the respective CSRs.

表 2.7.3-20 Week 52（Day 252）における免疫表現型の正常化 - LE 3301 試験及び LE 4301 試験

% of Naive B Cells out of Total B Cells Study	n	Baseline Mean (SD)	n	Week 52 (Day 252) Mean (SD)	Change From Baseline Mean (SD)	% Change From Baseline Mean (SD)
LE 3301 Part 2 leniolisib 20/30/40/50 mg BID	14	85.6086 (5.46597)	10	89.7357 (3.78205)	2.6041 (3.67611)	3.1092 (4.23038)
LE 4301 Part 2 leniolisib 50/70 mg BID	3	82.1993 (15.91849)	3	91.5580 (6.15688)	9.3587 (10.16512)	13.3751 (15.42081)

Source: 5.3.5.2 52-Week Interim CSR Study LE 3301, Table 14.2.2.2 and 5.3.5.2 52-Week Interim CSR Study LE 4301, Table 14.2.2.2.1.
BID=twice daily; SD=standard deviation.
For Part 2, baseline was defined as the value recorded on Day 85 or the last assessment of Part 1. Part 2 baseline value may differ from Day 85 value if subjects titrated between doses or discontinued from the study.
For LE 3301, over the course of Part 2, doses were adjusted as needed for changes in body weight at each scheduled study visit. However, subjects are analyzed for Part 2 based on their weight at Visit 7.

2.7.3.3.2.3 臨床転帰の評価

治療の有効性を評価するため、臨床開発全体で様々な COA を実施した。小児患者の経験をより包括的に把握する目的で、小児開発プログラムでは追加の COA を特定し、策定した。

2.7.3.3.2.3.1 治験責任医師による患者の叙述

投与中の各患者の経過を説明するため、治験責任医師が患者の叙述を作成した。2201 試験のパート I では、6 例全例で活力の増加及び／又は健康状態の改善などの症状改善が見られた。治験中に活力が増加した 5 例のうち 2 例は Day 1 の投与後及び Day 4 に疲労を報告していた（5.3.5.1 2201 試験のパート I の CSR、14.3.3 項）。

2201 試験のパート II では、Leniolisib 70 mg を 1 日 2 回投与された 20 例中 14 例（70%）及びプラセボを投与された 9 例中 3 例（33%）で改善が報告された。疲労の軽減、活力の増加及び身体

活動の増加を報告した患者の数はプラセボ群（3 例）よりも Leniolisib 群（11 例）の方が多かった。プラセボ群でベースラインから変化なし又は増悪したのは 6 例（67%）であり、Leniolisib 群でベースラインから変化なし又はわずかに増悪したのは 6 例（30%）であった（5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、11.3 項）。

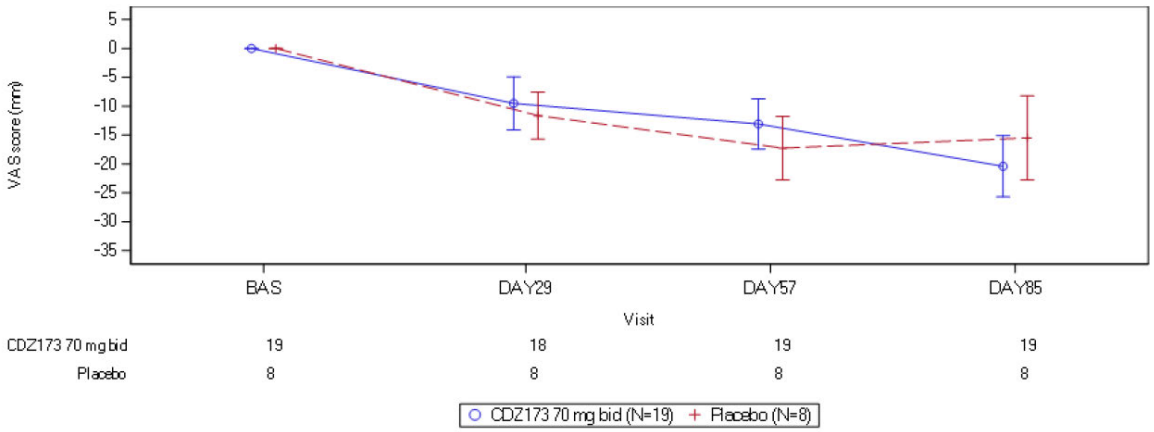
治験責任医師による患者の叙述は 2201E1 試験の IA-2 CSR、14.3.3 項に示す。

2.7.3.3.2.3.2 医師による総合評価

医師による患者の疾患活動性評価に、「0（疾患活動性なし）」から「100（疾患活動性が最大）」の VAS で評価する PGA を使用した。2201 試験のパート II では、Leniolisib 70 mg を 1 日 2 回投与したとき、Week 12 時点でプラセボ投与と比較して数値上、臨床的に改善（減少）した（p=0.8805）（図 2.7.3-10）。Leniolisib の臨床プログラム全体で、PGA スコアは Leniolisib 投与例で Week 12 までに改善した（表 2.7.3-21）。

LE 3301 試験のパート I 及び LE 4301 試験のパート I から得られた PGA の結果は、概して 2201 試験及び 2201E1 試験の結果に一致していた。2 試験共に、PGA スコアは Week 12 時点で数値上改善（減少）した（表 2.7.3-21）。LE3301 試験及び LE4301 試験の Week 52 のデータカットオフ時点では、パート I で認められた改善がさらに改善した（図 2.7.3-11 及び図 2.7.3-12）。

図 2.7.3-10 APDS PGA のベースラインから Week 12（Day 85）までの平均変化量 - 2201 試験のパート II、PD 解析対象集団



Source: 5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 2, Figure 14.2-6.1.2.1b Page 3 of 3; Table 14.2-7.2.1b_ad
APDS=activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome; BAS=Baseline; bid=twice daily; CDZ173=leniolisib; CSR=clinical study report; PD=pharmacodynamics; PGA=Physician Global Assessment; VAS=visual analog scale
The ANCOVA model was used with treatment as a fixed effect and baseline as a covariate. The use of both glucocorticoids and concomitant immune replacement therapy at Baseline were included as categorical (yes/no) covariates.
Note: p=0.8805. 2-sided P-value

表 2.7.3-21 PGA のベースラインから Week 12（Day 84/85）までの平均変化量

Study	n	Baseline Mean (SD)	n	Week 12 (Day 84/85) Mean (SD)	Change From Baseline (SD)
2201 Part 1					
Leniolisib 10/30/70 mg BID	6	34.7 (17.07)	6	8.8 (4.12)	-25.8 (15.98)
2201 Part 2					
Leniolisib 70 mg BID	19	47.10 (17.653)	19	26.70 (22.817)	-20.40 (23.184)
Placebo	8	41.38 (17.776)	8	25.88 (16.146)	-15.50 (20.591)
2201E1 total extension					
Leniolisib 70 mg BID	31	46.2680 (15.59687)	31	15.0156 (12.93438)	-31.4131 (17.81740)
LE 3301					
Leniolisib 20/30/40/50 mg BID	21	40.702 (25.5844)	21	22.238 (17.5297)	-18.464 (18.1094)
LE 4301					
Leniolisib 50/70 mg BID	3	56.7 (5.77)	3	46.7 (15.28)	NC

Source: Study 2201 Part 1 CSR Table 14.2-10.1; Study 2201 Part 2 CSR Tables 14.2-7.1.1b and 14.2-7.2.1b_ad; Study 2201E1 IA-2 CSR Table 14.2-6.1; 52-Week Interim CSR Study LE 3301 Table 14.2.2.5; and Study LE 4301 Part 1 CSR Table 14.2.4.4.

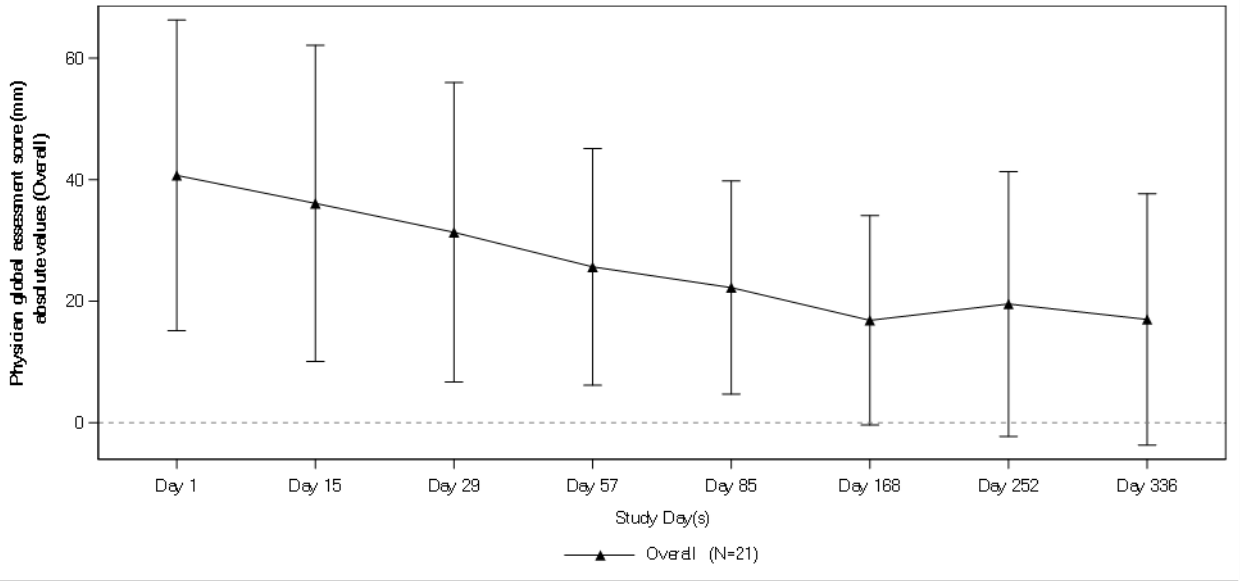
ANCOVA=analysis of covariance; BID=twice daily; CSR=clinical study report; NC=not calculated; PGA=Physician Global Assessment; PD=pharmacodynamics

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

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

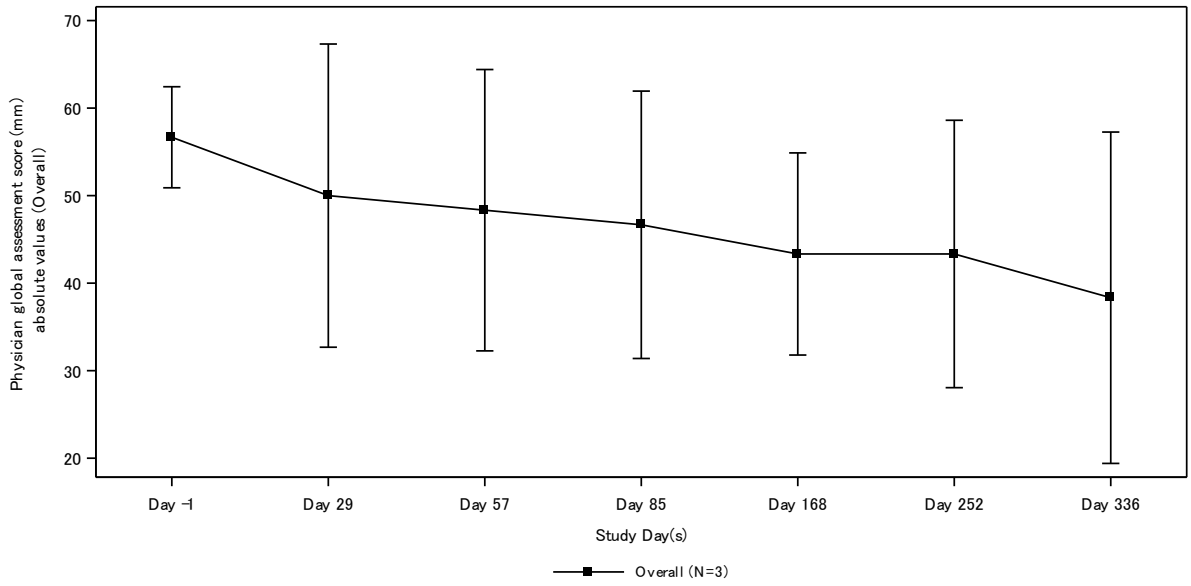
Baseline for each study is defined in the respective CSRs.

図 2.7.3-11　LE3301 試験における PGA スコアの推移（平均±SD、FAS）



Source: 付録 3
FAS=Full Analysis Set; N=number of subjects in the analysis set; PGA=Physician Global Assessment; SD=standard deviation.
Physicians used the PGA to rate the patient's disease activity on a visual analog scale ranging from "0" indicating "no disease activity" to "100" indicating "maximal disease activity."
Over the course of Part 2, doses were adjusted as needed for changes in body weight at each scheduled study visit. However, subjects are analyzed for Part 2 based on their weight at Visit 7.

図 2.7.3-12　LE4301 試験における PGA スコアの推移（平均±SD、FAS）



Source: 5.3.5.2 52-Week Interim CSR Study LE 4301 Figure 14.2.3.2
FAS=Full Analysis Set; N=number of subjects in the analysis set; PGA=Physician Global Assessment; SD=standard deviation.
Note: Physicians used the PGA to rate the patient's disease activity on a visual analog scale ranging from "0" indicating "no disease activity" to "100" indicating "maximal disease activity."

2.7.3.3.2.3.3　患者による総合評価

PtGA 質問票は、患者が APDS に関連する自身の健康状態を「0（非常に悪い）」から「100（非常に良い）」の範囲で VAS を用いて回答するものである。2201 試験のパート II の 18 歳以上の患

者では、Leniolisib 70 mg の 1 日 2 回投与により PtGA がプラセボ投与と比較して統計学的に有意に改善した（p=0.0138）。18 歳未満の患者では、有意ではないが数値上改善した。2201E1 試験の解析では、PGA に合わせるため、PtGA スコアを「0（非常に良い）」から「100（非常に悪い）」となるように変換した。4301 試験では PtGA スコアを変換しなかった。これらの治験で、Leniolisib 投与 Week 12 の PtGA スコアのベースラインからの変化量が改善した（表 2.7.3-22）。

LE4301 試験の Week 52 のカットオフ時点まで、パート I で認められた改善は継続した（図 2.7.3-13）。

表 2.7.3-22 PtGA のベースラインから Week 12（Day 84/85）までの平均変化量

Study	n	Baseline Mean (SD)	n	Week 12 (Day 84/85) Mean (SD)	Change From Baseline (SD)
2201 Part 1					
Leniolisib 10/30/70 mg bid	6	38.0000 (21.89977)	6	27.5000 (13.36787)	-10.5000 (10.70981)
2201 Part 2					
Leniolisib 70 mg bid	19	45.4737 (21.46669)	19	32.4211 (16.57413)	-13.05 (20.70822)
Placebo	8	37.5000 (26.55991)	8	39.7500 (23.66281)	2.2500 (28.95193)
2201E1 total extension					
Leniolisib 70 mg BID	37	41.7972 (21.39914)	37	27.1351 (17.12886)	-14.6591 (21.41781)
LE 4301					
Leniolisib 50/70 mg BID	3	57.0 (16.64)	3	71.3 (2.31)	NC

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

ANCOVA=analysis of covariance; bid=twice daily; CSR=clinical study report; NC=not calculated; PtGA=Patient Global Assessment

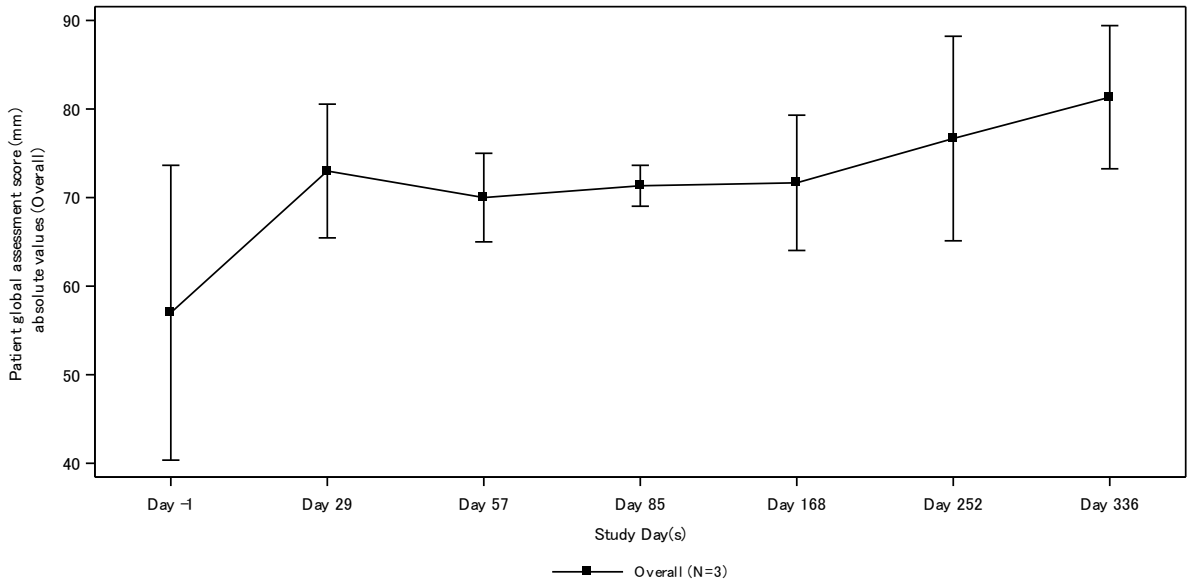
Note: In Study 2201 and 2201E1 PtGA scores were transformed so 0 indicates very good well-being and 100 indicates very poor well-being to be comparable to the PGA scores. PtGA scores were not transformed in LE 4301, so for this study 0 indicates very poor well being and 100 indicates very good well being.

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

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

Baseline for each study is defined in the respective CSRs.

図 2.7.3-13 LE4301 試験における PtGA スコアの推移（平均±SD、FAS）



Source: 5.3.5.2 52 Week Interim CSR Study LE 4301 Figure 14.2.3.1
FAS=Full Analysis Set; N=number of subjects in the analysis set; PtGA=Patient Global Assessment; SD=standard deviation.
Note: The PtGA questionnaire asks patients about their well-being using a visual analog scale that ranges from “0” indicating “very poor” to “100” indicating “very good.”

2.7.3.3.2.3.4 Short Form-36

SF-36 は疾患が全体的な QoL に及ぼす影響を測定するものである。SF-36 は 8 種類の下位尺度［身体機能、体の痛み、全体的健康感、心の健康、活力、社会生活機能、日常役割機能（身体）及び日常役割機能（精神）］からなり、これらから PCS スコア及び MCS スコアを算出する。2201 試験のパート II で、Leniolisib 70 mg を 1 日 2 回投与したときの Week 12 時点でのコンポーネント・サマリースコアはプラセボ投与と同程度（身体：p=0.8567、精神：p=0.7279）の改善を示した（5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、表 14.2-4.2.1b_ad）。Week 12 時点で最も改善したスコアは、Leniolisib 投与歴のある 2201E1 試験の患者における身体的側面のスコアであった（表 2.7.3-23）。

LE 4301 試験の Week 52 のデータカットオフ時点までに、パート I 及びパート II の被験者 3 例中 1 例が、全般的健康状態について「1 年前よりやや良好」又は「大幅に良好」と回答した。該当被験者は Leniolisib 70 mg 1 日 2 回投与であった。他の 2 例は「1 年前と同程度」と回答した（5.3.5.2 Study LE 4301 52-Week Interim CSR 5.1.2.2 項）。

表 2.7.3-23 SF-36 の身体機能及び精神機能のベースラインから 2201 試験（パート I 及びパート II）及び 2201E1 試験の Week 12（Day 84/85）までの平均変化量、PD 解析対象集団

Study	n	Baseline Mean (SD)	n	Week 12 (Day 84/85) Mean (SD)	Change From Baseline Mean (SD)
SF-36 Physical Component Summary					
2201 Part 1					
Leniolisib 10/30/70 mg BID	6	47.542 (9.2426)	6	50.177 (7.1306)	2.635 (4.3996)
2201 Part 2					
Leniolisib 70 mg BID	19	44.487 (7.0759)	19	47.585 (6.2187)	3.097 (4.8119)
Placebo	8	44.058 (8.5948)	8	47.484 (8.4754)	3.426 (7.9724)
2201E1 total extension					
Leniolisib 70 mg BID	31	46.210 (7.2115)	32	50.839 (6.3826)	4.838 (5.8065)
SF-36 Mental Component Summary					
2201 Part 1					
Leniolisib 10/30/70 mg BID	6	47.938 (8.2156)	6	52.453 (6.5786)	4.515 (3.3300)
2201 Part 2					
Leniolisib 70 mg BID	19	47.363 (7.9753)	19	49.216 (8.1672)	1.853 (7.2519)
Placebo	8	45.938 (8.1360)	8	47.318 (8.7345)	1.380 (13.6797)
2201E1 total extension					
Leniolisib 70 mg BID	31	47.674 (8.1514)	32	50.393 (8.9959)	2.997 (8.8886)

Source: Study 2201 Part 1 CSR Table 14.2-12.1; Study 2201 Part 2 CSR Table 14.2-4.1.1b_ad; Study 2201E1 IA-1 CSR Table 14.2-4.1 (data cutoff 13 December 2021).
BID=twice daily; CSR=clinical study report; PD=pharmacodynamics; SF-36=Short Form-36
Repeated measurements are not taken into account for the calculation of the statistics. At each time point, only patients with a value at both Baseline and that time point were included in the change from Baseline measurement. All items are scored so that a higher score indicates improvement in health-related quality of life.

2.7.3.3.2.3.5 仕事の生産性及び活動障害又は学校生活の障害

WPAI（就労している患者）及び CIQ（学生）は、就労又は学校生活のいずれかについて、APDS に起因する欠勤／欠席又は出勤／出席の回数及び日常活動障害を測定する質問票である。2201 試験のパート II で、Leniolisib 群とプラセボ群との間に統計学的な差は認められなかった（2201 試験のパート II の CSR、表 14.2-5.3.1b_ad 及び表 14.2-5.2.2b_ad）。2201 試験のパート I 及び 2201E1 試験の Week 12（Day 84）でも同様の結果であった（表 2.7.3-24）。CIQ は患者数が少なかったため傾向が判断できなかった。また、患者集団が不均質であること及び評価期間が比較的短いことが WPAI-CIQ 測定値に影響を及ぼした可能性がある。

表 2.7.3-24　WPAI による仕事の総障害率のベースラインから 2201 試験（パート I 及びパート II）及び 2201E1 試験の Week 12（Day 84/85）までの平均変化量、PD 解析対象集団

Study	N	Baseline Mean (SD)	N	Week 12 (Day 84/85) Mean (SD)	Change From Baseline (SD)
Percentage of Overall Work Impairment - WPAI (for Adults who Work)					
2201 Part 1					
Leniolisib 10/30/70 mg bid	2	25.00 (35.355)	3	32.94 (20.369)	19.41 (27.452)
2201 Part 2					
Leniolisib 70 mg bid	9	51.25 (37.229)	9	35.59 (31.852)	-15.66 (35.983)
Placebo	2	5.00 (7.071)	2	25.00 (7.071)	20.00 (14.142)
2201E1 Previously Treated					
Leniolisib 70 mg bid	3	50.24 (12.343)	3	16.67 (20.817)	-33.57 (12.412)

Source: 5.3.5.2 IA-2 CSR Study 2201E1, Table 14.2-5.1
bid=twice daily; CIQ=Classroom Impairment Questionnaire; CSR=clinical study report; PD=pharmacodynamics; WPAI=Work Productivity and Activity Impairment
Note: No patients in Study 2201E1 previously untreated with leniolisib had an assessment on Day 84 for WPAI-CIQ.
Note: Repeated measurements are not taken into account for the calculation of the statistics. At each time point, only patients with a value at both Baseline and that time point were included in the change from Baseline measurement. Scores range from 0 to 100, with higher scores indicating greater impairment.

2.7.3.3.2.4　全身性炎症マーカーの減少

2201 試験のパート II では、Leniolisib 投与により hsCRP のベースラインから Week 12 までの変化量がプラセボと比較して改善（減少）した。Leniolisib 投与歴のある 2201E1 試験の患者も同様であった（表 2.7.3-25）。LDH は 2201 試験（パート I 及び II）、2201E1 試験及び LE 4301 試験で比較的安定していた（パート I 及びパート II; 5.3.5.2 Study LE 4301 52-Week Interim CSR Table 14.2.4.5）。

2201 試験のパート II では、Leniolisib 投与により全身性炎症マーカーである β2 ミクログロブリン及び ESR がベースラインから Week 12 にかけて改善（減少）した（Leniolisib 投与の平均変化量：β2 ミクログロブリンは−0.4513 mg/L 及び ESR は−11.41 mm/h、プラセボ投与の平均変化量：β2 ミクログロブリンは 0.2444 mg/L 及び ESR は−5.81 mm/h）。Leniolisib 投与時のフェリチン及びフィブリノゲンのベースラインから Week 12 までの変化量は安定していた（Leniolisib 投与の平均変化量：フェリチンは 0.261 µg/L 及びフィブリノゲンは 0.1521 g/L、プラセボ投与の平均変化量：フェリチンは 1.112 µg/L 及びフィブリノゲンは−0.0769 g/L）（5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、表 14.2-8.1.1b_ad）。これらの検査は 2201 試験のパート II の患者のみで実施した。

LE 4301 試験では、β2 ミクログロブリンがベースラインから Week 12 にかけて減少［平均（SD）変化量：−0.743（0.2779） mg/L］し、リンパ球の活性化及び／又は増殖の軽減が示唆された一方、その他の一般的な炎症マーカーは軽度な増加を認めた：ESR［平均（SD）変化量：32.0（33.06） mm/hr］、フェリチン［平均（SD）変化量：94.53（172.821） µg/L］及びフィブリノゲン［平均（SD）変化量：1.4733（1.43959） g/L；LE 4301 試験の 52-Week Interim CSR Table 14.2.4.5］。

これら炎症性のマーカーは、Week 52 までおおむね安定していた（5.3.5.2 Study LE 4301 52-Week Interim CSR Table 14.2.4.5。

表 2.7.3-25　全身性炎症マーカーのベースラインから Week 12（Day 84/85）までの平均変化量

Study	n	Baseline Mean (SD)	n	Week 12 (Day 84/85) Mean (SD)	Change From Baseline Mean (SD)
		hsCRP (mg/L)			
2201 Part 1					
Leniolisib 10/30/70 mg BID	5	2.22 (1.235)	5	2.82 (4.108)	0.60 (4.927)
2201 Part 2					
Leniolisib 70 mg BID	4	10.575 (17.8379)	18	7.544 (18.3725)	-9.225 (18.3656)
Placebo	2	5.700 (2.1920)	8	2.650 (1.7865)	-1.650 (5.7983)
2201E1 previous placebo					
Leniolisib 70 mg BID	2	3.6500 (0.63640)	8	3.6850 (6.39679)	9.3500 7.99031)
2201E1 previous leniolisib					
Leniolisib 70 mg BID	12	6.0500 (12.13384)	12	3.3000 (4.50463)	-3.8583 (10.33973)
2201E1 total extension					
Leniolisib 70 mg BID	15	5.4333 (10.84156)	35	3.2623 (4.80493)	-1.8333 (10.49807)
LE 4301 Part 1					
Leniolisib 50/70 mg BID	3	0.1957 (0.30528)	3	0.6650 (1.03064)	0.4693 (0.72554)
		LDH (U/L)			
2201 Part 1					
Leniolisib 10/30/70 mg BID	5	130.40 (20.437)	5	142.60 (18.528)	12.20 (9.712)
2201 Part 2					
Leniolisib 70 mg BID	19	172.92 (72.248)	19	190.63 (57.615)	17.71 (51.684)
Placebo	8	169.38 (41.950)	8	179.13 (73.964)	9.75 (41.837)
2201E1 previous placebo					
Leniolisib 70 mg BID	8	157.13 (40.913)	9	203.84 (49.882)	36.35 (19.561)
2201E1 previous leniolisib					

表 2.7.3-25　全身性炎症マーカーのベースラインから Week 12（Day 84/85）までの平均変化量
（続き）

Study	n	Baseline Mean (SD)	n	Week 12 (Day 84/85) Mean (SD)	Change From Baseline Mean (SD)
Leniolisib 70 mg BID	23	170.88 (66.707)	24	204.74 (59.246)	32.77 (39.524)
2201E1 total extension					
Leniolisib 70 mg BID	33	170.87 (61.536)	35	203.80 (54.609)	29.62 (38.464)
LE 4301 Part 1					
Leniolisib 50/70 mg BID	3	158.3 (16.62)	3	180.7 (32.62)	22.3 (17.62)

Source: Study 2201 Part 1 CSR Table 14.2-14.1; Study 2201 Part 2 CSR Table 14.2-8.1.1b_ad; Study 2201E1 IA-2 CSR Tables 14.2-2.1 and 14.2-3.1; 52-Week Interim CSR Study LE 4301 Table 14.2.4.5.
BID=twice daily; CSR=clinical study report; hsCRP=high-sensitivity C-reactive protein; LDH=lactate dehydrogenase; PD=pharmacodynamics
The PD analysis set excluded 4 patients (2 on leniolisib and 2 on placebo) in Study 2201 Part 2 (5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 2, Section 10.3). Patients who did not have a baseline or Day 84/85 measurement were also not included.
Baseline for each study is defined in the respective CSRs.

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

2201 試験のパート II では、各評価項目について年齢別及び遺伝子診断別の部分集団解析を実施した。また、主要評価項目について性別の部分集団解析を実施した。ベースライン時点で、18 歳未満の患者（Leniolisib 群 38.1%及びプラセボ群 40.0%）は 18 歳以上の患者よりも少なかった。また、組入れられた患者のうち *PIK3R1*/APDS2 変異を有する患者（Leniolisib 群 23.8%及びプラセボ群 10%）は *PIK3CD*/APDS1 変異を有する患者よりも少なかった。

本項では、主要評価項目について実施した部分集団解析に焦点をおく。副次評価項目及び探索的評価項目の年齢別及び遺伝子診断別の部分集団解析は、5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、11.1.1 項に記載する。主要評価項目であるリンパ節腫脹を年齢別及び遺伝子診断別に解析したところ、18 歳未満の患者では Leniolisib 群とプラセボ群との間で治療効果に統計学的有意差はなかった（p=0.0648）が、18 歳以上の患者では Leniolisib 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意（p=0.00204）に改善した（5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、表 14.2-2.2.1b_ad）。また、主要評価項目であるリンパ節腫脹は *PIK3CD*/APDS1 変異と診断された患者で Leniolisib 投与によりプラセボ投与と比較して統計学的に改善した（p=0.0016）。*PIK3R1*/APDS2 変異を有しプラセボ群に無作為化された患者はいなかった。表 2.7.3-26 は、リンパ節腫脹を示す log10 変換 SPD のベースラインからの変化量を性別に示したものであり、表 2.7.3-28 は年齢別及び遺伝子診断別に示したものであるが、いずれも全患者を対象とした場合に類似している。

表 2.7.3-26 Week 12（Day 85）におけるリンパ節腫脹を示す log10 変換 SPD - 2201 試験のパート II - PD 解析対象集団、性別

		Male		Female		All Patients	
	Statistics	Leniolisib 70 mg bid N=9	Placebo N=3	Leniolisib 70 mg bid N=9	Placebo N=5	Leniolisib 70 mg bid N=18	Placebo N=8
Day 85	Mean (SD)	2.860 (0.4544)	3.425 (0.3644)	2.627 (0.3575)	2.764 (0.2660)	2.743 (0.4143)	3.011 (0.4420)
	Min, max	1.70, 3.16	3.17, 3.84	2.01, 3.17	2.55, 3.08	1.70, 3.17	2.55, 3.84
Change from Baseline	Mean (SD)	-0.352 (0.1494)	0.070 (0.1067)	-0.211 (0.1221)	-0.097 (0.0725)	-0.281 (0.1508)	-0.035 (0.1169)
	Min, max	-0.62, -0.17	-0.02, 0.19	-0.51, -0.08	-0.19, -0.03	-0.62, -0.08	-0.19, 0.19

Source: 5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 2, Table 14.2-15.2b
bid=twice daily; CSR=clinical study report, min=minimum; max=maximum; PD=pharmacodynamics; SPD=sum of product of diameters
Note: Repeated measurements are not taken into account for the calculation of the statistics. At each time point, only patients with a value at both Baseline and that time point were included.

もう一つの主要評価項目は、PD 解析対象集団でベースライン時のナイーブ B 細胞が 48%未満であった患者における、総 B 細胞のうちナイーブ B 細胞が占める割合のベースラインからの変化量であった。この患者集団は 13 例（Leniolisib 投与例 8 例及びプラセボ投与例 5 例）であった。患者の人口統計学的特性は投与群間で類似していたが、部分集団解析では各部分集団の患者数が少数であった（5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、表 10-5）。主要評価項目であるナイーブ B 細胞を年齢別及び遺伝子診断別に解析したところ、18 歳未満の部分集団では Leniolisib 群とプラセボ群との間で統計学的有意差はなかった［p=0.3447；*PIK3R1*/APDS2 変異を有する患者で比較対象とするプラセボを投与された患者はいなかった（5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、表 14.2-3.2.1b_ad 及び表 14.2-3.2.2b）］。18 歳以上の患者では Leniolisib 群でプラセボ群と比較して統計学的に改善した（p=0.0108）。また、*PIK3CD*/APDS1 変異と診断された患者では Leniolisib 投与により統計学的な改善（p=0.0002）が見られた。表 2.7.3-27 は、ベースライン時のナイーブ B 細胞が 48%未満であった患者における、総 B 細胞のうちナイーブ B 細胞が占める割合のベースラインからの変化量を性別に示したものであり、表 2.7.3-29 は年齢別及び遺伝子診断別に示したものであるが、いずれも全患者を対象とした場合に類似している。

表 2.7.3-27 Week 12（Day 85）におけるナイーブ B 細胞／総 B 細胞（%） - 2201 試験のパート II - PD 解析対象集団、性別

		Male		Female		All Patients	
	Statistics	Leniolisib 70 mg bid N=6	Placebo N=3	Leniolisib 70 mg bid N=8	Placebo N=5	Leniolisib 70 mg bid N=14	Placebo N=8
Day 85	Mean (SD)	61.783 (8.3748)	25.167 (1.1676)	69.538 (14.2120)	55.900 (24.1435)	66.214 (12.3123)	44.375 (24.2174)
	Min, max	50.60, 73.80	23.90, 26.20	43.50, 83.90	23.50, 79.80	43.50, 83.90	23.50, 79.80
Change from Baseline	Mean (SD)	36.330[a] (18.4645)	-4.950 (8.1702)	26.244 (11.0788)	6.470 (9.2568)	30.123[a] (14.5372)	2.187 (10.1474)
	Min, max	14.35, 61.50	-13.95, 2.00	4.75, 34.65	-2.50, 19.85	4.75, 61.50	-13.95, 19.85

Source: 5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 2, Table 14.2-15.3b
bid=twice daily; CSR=clinical study report, LLOQ=lower limit of quantification; max=maximum; min=minimum; PD=pharmacodynamics; SPD=sum of product of diameters; ULOQ=upper limit of quantification
Note: Values below the LLOQ are imputed as 0.5*LLOQ for analysis. Values above the ULOQ are imputed as ULOQ for analysis. Repeated measurements are not taken into account for the calculation of the statistics.
Note: The PD analysis set excluded 2 patients from each treatment group (5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 2, Section 10.3). In the leniolisib group, 1 patient did not have a baseline measurement, and 5 patients were missing a measurement on Day 85.
[a] One less patient was available for the change from Baseline analysis than the visit mean.

表 2.7.3-28 Week 12（Day 85）におけるリンパ節腫脹を示す log10 変換 SPD - 2201 試験のパート II - PD 解析対象集団、年齢別及び遺伝子診断別

		<18 years		≥18 years		*PIK3CD*/APDS1		*PIK3R1*/ APDS2	All Patients	
	Statistics	Leniolisib 70 mg bid N=7	Placebo N=3	Leniolisib 70 mg bid N=11	Placebo N=5	Leniolisib 70 mg bid N=14	Placebo N=8	Leniolisib 70 mg bid N=4	Leniolisib 70 mg bid N=18	Placebo N=8
Day 85	Mean (SD)	2.732 (0.3984)	2.921 (0.3174)	2.751 (0.4432)	3.065 (0.5308)	2.783 (0.3350)	3.011 (0.4420)	2.604 (0.6730)	2.743 (0.4143)	3.011 (0.4420)
	Min, max	2.01, 3.11	2.57, 3.17	1.70, 3.17	2.55, 3.84	2.01, 3.17	2.55, 3.84	1.70, 3.16	1.70, 3.17	2.55, 3.84
Change from Baseline	Mean (SD)	-0.289 (0.1707)	-0.123 (0.0894)	-0.276 (0.1452)	0.019 (0.1026)	-0.272 (0.1492)	-0.035 (0.1169)	-0.315 (0.1747)	-0.281 (0.1508)	-0.035 (0.1169)
	Min, max	-0.62, -0.12	-0.19,-0.02	-0.55, -0.08	-0.07, 0.19	-0.62, -0.08	-0.19, 0.19	-0.55, -0.17	-0.62, -0.08	-0.19, 0.19
%Change from Baseline	Mean (SD)	-9.26 (4.425)	-4.13 (3.006)	-9.47 (5.951)	0.45 (3.424)	-8.73 (4.101)	-1.27 (3.860)	-11.69 (8.679)	-9.39 (5.268)	-1.27 (3.860)
	Min, max	-18.1, -4.6	-5.9, -0.7	-24.4, -2.8	-2.6, 6.1	-18.1, -2.8	-5.9, 6.1	-24.4, -5.1	-24.4, -2.8	-5.9, 6.1

Source: 5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 2, Tables 14.2-2.1.1b_ad and 14.2-2.1.2b_ad
APDS=activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome; bid=twice daily; CSR=clinical study report; max=maximum; min=minimum; PD=pharmacodynamics; SPD=sum of product of diameters
Note: Patients with 0 lesions at Baseline were excluded. No patients with *PIK3R1* were treated with placebo.
Note: Repeated measurements were not taken into account. At each time point, only patients with a value at both Baseline and that time point were included.

表 2.7.3-29 Week 12（Day 85）におけるナイーブ B 細胞／総 B 細胞（%） - 2201 試験のパート II - PD 解析対象集団、年齢別及び遺伝子診断別

		<18 years		≥18 years		*PIK3CD*/APDS1		*PIK3R1*/ APDS2	All Patients	
	Statistics	Leniolisib 70 mg bid N=6	Placebo N=3	Leniolisib 70 mg bid N=8	Placebo N=5	Leniolisib 70 mg bid N=12[a]	Placebo N=8	Leniolisib 70 mg bid N=2	Leniolisib 70 mg bid N=14	Placebo N=8
Day 85	Mean (SD)	66.450 (7.1857)	43.600 (21.9663)	66.038 (15.6385)	44.840 (28.0065)	67.308 (12.9063)	44.375 (24.2174)	59.650 (6.1518)	66.214 (12.3123)	44.375 (24.2174)
	Min, max	55.30, 74.80	25.40, 68.00	43.50, 83.90	23.50, 79.80	43.50, 83.90	23.50, 79.80	55.30, 64.00	43.50, 83.90	23.50, 79.80
Change from Baseline	Mean (SD)	33.710[a] (20.3331)	-1.250 (2.5194)	27.881 (10.5402)	4.250 (12.7610)	33.077 (13.2114)	2.187 (10.1474)	13.875 (12.9047)	30.123[a] (14.5372)	2.187 (10.1474)
	Min, max	4.75, 61.50	-2.90, 1.65	13.50, 44.40	-13.95, 19.85	13.50, 61.50	-13.95, 19.85	4.75, 23.00	4.75, 61.50	-13.95, 19.85

Source: 5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 2, Tables 14.2-11.1.1b and 14.2-11.1.2b_ad
APDS=activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome; bid=twice daily; CSR=clinical study report; max=maximum; min=minimum; PD=pharmacodynamics
Note: Patients with ≥48% of naïve B cells at Baseline were excluded.
[a] One less patient was available for the change from Baseline analysis than the visit mean.