2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2201 試験で、パート I はパート II の至適用法用量を決定するよう設計された。患者に Leniolisib を 10、30 及び 70 mg の順に 4 週間ずつ 1 日 2 回投与した。各用量の最終日は、pAkt 濃度をベースラインまで回復させるため夕方の投与を実施しなかった。*Ex vivo* 刺激 B 細胞中及び非刺激 B 細胞中の pAkt を測定した（5.3.5.1 2201 試験のパート I の CSR）。タンパク質キナーゼ B は活性化 PI3Kδ の直下の標的であり、APDS の場合には過剰に活性化される。本治験において、pAkt 陽性 B 細胞で評価した PI3Kδ 経路は用量及び濃度依存的に抑制された。

単回投与したとき、10 mg の用量では pAkt 陽性 B 細胞（%）の減少はおおむね 20%未満であったが、阻害はその後 12 時間かけて減弱した。一方、高用量（30 及び 70 mg）では阻害がより長時間持続した（5.3.5.1 2201 試験のパート I の CSR、図 14.2-2.1.2）。E_{max} 濃度 - 反応モデルを用いた解析から 12 時間の投与間隔にわたる pAkt 阻害の平均値（*ex vivo* 刺激 B 細胞）を推定すると、Leniolisib の用量が 10、30 及び 70 mg のときそれぞれ 38%、63%及び 78%であった。（5.3.5.1 2201 試験のパート I の CSR、11.4.2 項）。E_{max} 用量 - 反応モデルを用いた解析でも同様の結果が得られ、pAkt の時間平均阻害はそれぞれ 35%、53%及び 62%と推定された。

PK/PD 関係並びに E_{max} 用量及び濃度 - 反応モデルに基づくと、30 及び 70 mg の用量ではいずれも投与後間もなく pAkt 経路がほぼ完全に阻害された。ただし、70 mg の用量で、検討した低用量に比べ持続的で高い時間平均 pAkt 阻害がもたらされると期待された。18 歳未満又は *PIK3R1*/APDS2 変異を有する部分集団では、症例数が少ないものの、性別、年齢及び遺伝子診断に起因する用量 - 反応関係の差は見られなかった（2.7.3.3.3 項）。また、70 mg 1 日 2 回のわずか 4 週間投与を含め 12 週間投与した後、腫大したリンパ節標的病変の SPD は 40.3%減少し、脾臓の 3D 容積は 39.2%減少した（5.3.5.1 2201 試験のパート I の CSR、表 11-5）。

2201 試験のパート II では、Leniolisib 70 mg 1 日 2 回投与の臨床有効性を APDS 患者とプラセボ投与例とで比較検討した。Leniolisib の $AUC_{0\text{-}t}$ 値は Day 85 で Day 1 よりも高かった。Leniolisib 群では、Day 85 における標的リンパ節病変の log10 変換 SPD の減少が大きくナイーブ B 細胞の割合（%）が増加する傾向がわずかに見られた（5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、11.5 項）。

健康被験者データの母集団薬物動態解析に基づくと、Leniolisib の PK に年齢及び性別による差はないと予想される（5.3.3.5 曝露量 - QTc 解析報告書）。モデルによると日本人が Leniolisib の PK に関する重要な予測因子であったが、用量調整が必要となる曝露量の差が生じるとは推定されない（モジュール 2.7.2、表 2.7.2-12）。体重 45 kg 未満の小児被験者に対する Leniolisib の曝露量に関するシミュレーションの結果、全身曝露量及び最大曝露量が成人よりも高かったことから、減量の必要性が確認された。母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションから提案される用量は、LE 3301 試験の用法に一致する。APDS 患者のデータの 1-コンパートメントモデルから推定した PK パラメーター（2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.3.4 項）は健康被験者の母集団薬物動態モデルと同様であった。APDS 患者で、Leniolisib の PK の特性は 18 歳未満と 18 歳以上、また遺伝子診断で APDS1 変異を有する患者と APDS2 変異を有する患者とで類似していた（2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.3.4 項）。Leniolisib の約 90%が代謝を介して消失することを考慮すると、肝障害患者では Leniolisib の曝露量が増加すると予想される（5.3.3.1 DMPK R1500425）。

Leniolisib の PK に及ぼす内因性要因の影響については 2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.3.4 項に詳述する。

2.7.3.5 効果の持続

ピボタル試験である無作為化、盲検化、プラセボ対照試験 2201 試験のパート II の結果並びに補助試験である 2201 試験のパート I の結果及び 2201E1 試験の Week 12 までの結果、LE3301 試験のパート I 及び Week 52 のデータカットオフ（2025 年 3 月 14 日）までのパート II の結果、LE4301 試験のパート I 及び Week 52 のデータカットオフ（2025 年 1 月 9 日）までのパート II の結果はは 2.7.3.3.2 項で比較・考察する。長期継続投与試験である 2201E1 試験では、カットオフ時点（2021 年 12 月 13 日）で 37 例が組入れられた。追加の中間解析のデータ抽出日（2023 年 3 月 13 日）時点で、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。35 例は 2201 試験（パート I 及びパート II）で Leniolisib 又はプラセボを投与されており、2 例は Leniolisib 以外の研究用 PI3Kδ 阻害薬の投与歴があった。

2201E1 試験のデータカットオフ時点で、Leniolisib への曝露期間の中央値は 154.71 週間（約 3 年間）であった。2201E1 試験では全患者が少なくとも 60 週間投与されており、5 例は約 5 年間投与されていた。Leniolisib の投与歴がある患者への投与期間の中央値は 154.79 週間（範囲：62.3～312.9 週間）、プラセボの投与歴がある患者は 131.14 週間（範囲：76.0～183.1 週間）であった。有効性の欠如のため治験を中止した患者はいなかった（5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、一覧表 16.2.2-1.1）。

2201E1 試験の主要目的は、APDS 患者における Leniolisib の長期安全性及び忍容性を評価することである。副次目的は臨床転帰の評価、感染症及びその他の合併症の頻度並びに APDS による全身性炎症軽減のバイオマーカーの評価である。2201E1 試験の探索的評価項目は、リンパ球増殖（非標的病変及び脾臓）への影響及びその他のバイオマーカーの測定である。

2.7.3.5.1 臨床転帰の評価

2.7.3.5.1.1 PGA 及び PtGA

PGA スコア及び PtGA スコアの数値は Week 12（Day 84）時点で改善を示し、Leniolisib の投与期間中、Week 182（Day 1274）まで持続した（表 2.7.3-30）。

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

Study	N	Day 84 (Week 12) Change From Baseline (SE)	N	Day 364 (Week 52) Change From Baseline (SE)	N	Day 910 (Week 130) Change From Baseline (SE)	N	Day 1274 (Week 182) Change From Baseline (SE)
PGA								
2201E1 Overall	31	-31.3809 (17.77975)	30	-31.8086 (18.92644)	19	-29.4741 (19.50021)	10	-34.0651 (10.05399)
PtGA								
2201E1 Overall	37	-14.6591 (21.41781)	33	-16.0616 (20.44174)	24	-8.6822 (28.36761)	15	-19.4853 (28.43629)

Source: 5.3.5.2 IA-2 CSR Study 2201E1, Table 14.2-6.1
CSR=clinical study report; n=number; PD=pharmacodynamic; PGA=Physician Global Assessment; PtGA=Patient Global Assessment

2.7.3.5.1.2　SF-36 及び WPAI-CIQ

SF-36 の PCS スコア及び MCS スコアは持続的に改善した（表 2.7.3-31）。Leniolisib は高用量で HRQoL の維持に有効であった。

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

Study	N	Day 84 (Week 12) Change From Baseline (SE)	N	Day 364 (Week 52) Change From Baseline (SE)	N	Study Day 910 (Week 130) Change From Baseline (SE)
SF-36 Physical Component Summary						
2201E1 Overall	31	4.838 (5.8065)	21	5.493 (7.2792)	8	3.166 (6.9500)
SF-36 Mental Component Summary						
2201E1 Overall	31	2.997 (8.8886)	21	2.760 (8.8642)	8	0.542 (7.7994)

Source: Study 2201E1 IA-1 CSR, Table 14.2-4.1
CSR=clinical study report; PD=pharmacodynamics; SF-36=Short Form-36
Note: All items are scored so that a high score indicates greater health-related quality of life.

SF-36 データの事後解析から、ベースライン時に QoL が不良であった患者（スコアが一般集団の平均値である 50 を下回っていると定義）で、Leniolisib により顕著なベネフィットが認められ、大半の患者で通常の健康状態［スコアが 45 以上であれば通常の健康状態[Maruish et al., 2011]］に回復した。通常の SF-36 に基づく下位尺度スコアがベースライン時に 50 未満であった患者の部分集団では、全ての下位尺度でベースライン時の平均値が正常範囲を下回っていた。Day 364 に、全体的健康感を除く全ての下位尺度で平均スコアが正常範囲内にまで増加した。全体的健康感スコアの平均増加量（中央値）は 8.339（8.800）ポイントであり、26 例中 14 例（54%）は SF-36v2 作成者の説明による最小重要差（7.2 ポイント）[Maruish et al., 2011]を上回った。

また、事後解析では PD 解析対象集団を対象として SF-36v2 の PCS スコア及び MCS スコアの要約統計量を解析した。2201 試験のパート I 及びパート II には、ベースライン時に PCS スコア及び MCS スコアが 10 パーセンタイル及び 25 パーセンタイルにある、HRQoL が著しく制限された患者が含まれた。Day 364 までに、パーセンタイルスコアが増加したことから患者集団内で広く改善したことが示された。Day 364 時点で、25 パーセンタイルスコアは PCS スコアで正常値の 0.10 標準偏差内及び MCS スコアで正常値の 0.45 標準偏差内にあった一方で、10 パーセンタイルスコアは PCS スコアで正常値の 0.26 標準偏差内にあった。これらの状態は以降の追跡調査期間にもおおむね維持された。

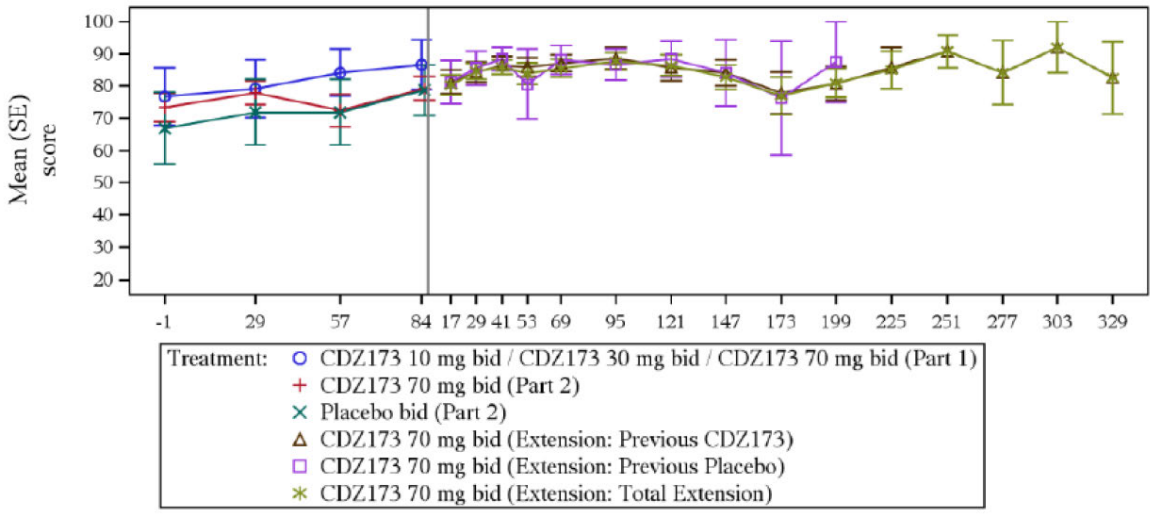
就労又は通学している患者の場合、WPAI-CIQ に基づく仕事・学校生活の総障害率は Leniolisib の継続投与により低下した（表 2.7.3-32 及び図 2.7.3-14）。

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

Study	N	Day 84 (Week 12) Change From Baseline (SE)	N	Day 364 (Week 52) Change From Baseline (SE)	N	Study Day 910 (Week 130) Change From Baseline (SE)
Percentage of Overall Work Impairment - WPAI (for Adults who Work)						
2201E1 Overall	3	-33.57 (12.412)	11	-15.42 (44.185)	10	-11.19 (35.811)
Percentage of Overall Classroom Impairment - CIQ (Students)						
2201E1 Overall	2	-46.21 (23.860)	6	-31.10 (39.994)	6	-27.15 (41.059)

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: 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.
Note: All items are scored so that a high score indicates greater impairment and less productivity.

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

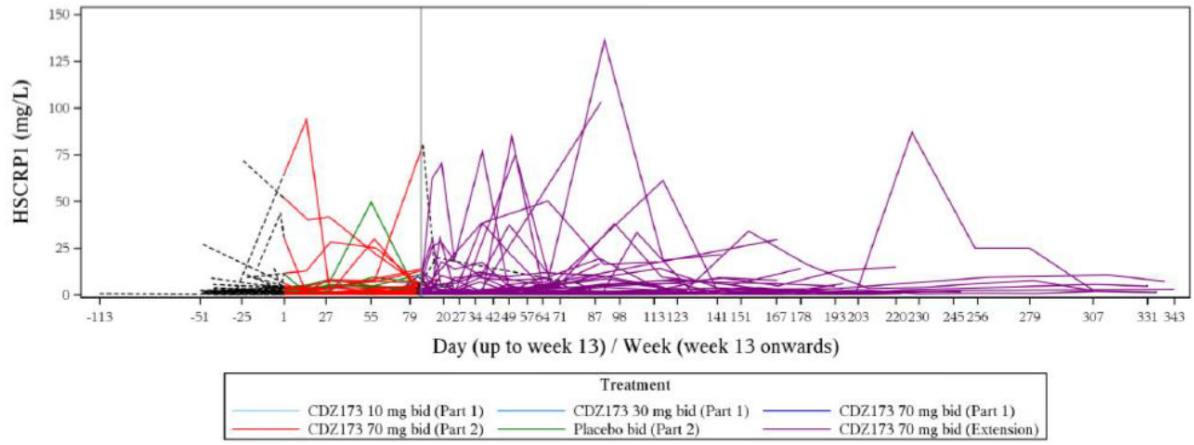


Source: 5.3.5.2 IA-2 CSR Study 2201E1, Figure 11-6
bid=twice daily; CDZ173=leniolisib; CSR=clinical study report; PD=pharmacodynamic; WPAI-CIQ=Work Productivity and Activity Impairment-Classroom Impairment Questionnaire

2.7.3.5.2　全身性炎症マーカーの減少

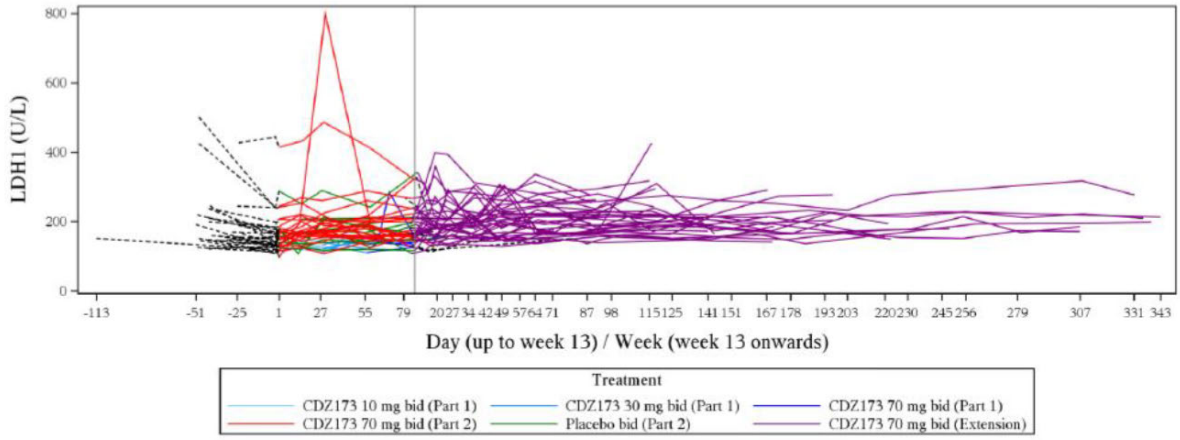
継続投与 2201E1 試験では、全身性炎症マーカーである hsCRP 及び LDH は継続投与により安定した（図 2.7.3-15 及び図 2.7.3-16）。

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



Source: 5.3.5.2 IA-2 CSR Study 2201E1, Figure 14.2-2.1
bid=twice daily; CDZ173=leniolisib; CSR=clinical study report; hsCRP=high-sensitivity C-reactive protein; PD=pharmacodynamic
Note: Black dashed lines represent a patient not on treatment. Solid grey lines represent the normal range. Vertical line indicates the change in units on the x-axis from Day to Week. The week is scaled to increase the area up to Week 13.

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



Source: 5.3.5.2 IA-2 CSR Study 2201E1, Figure 14.2-3.1
bid=twice daily; CDZ173=leniolisib; CSR=clinical study report; LDH=lactate dehydrogenase; PD=pharmacodynamic
Note: Black dashed lines represent a patient not on treatment. Solid grey lines represent the normal range. Vertical line indicates the change in units on the x-axis from Day to Week. The week is scaled to increase the area up to Week 13.

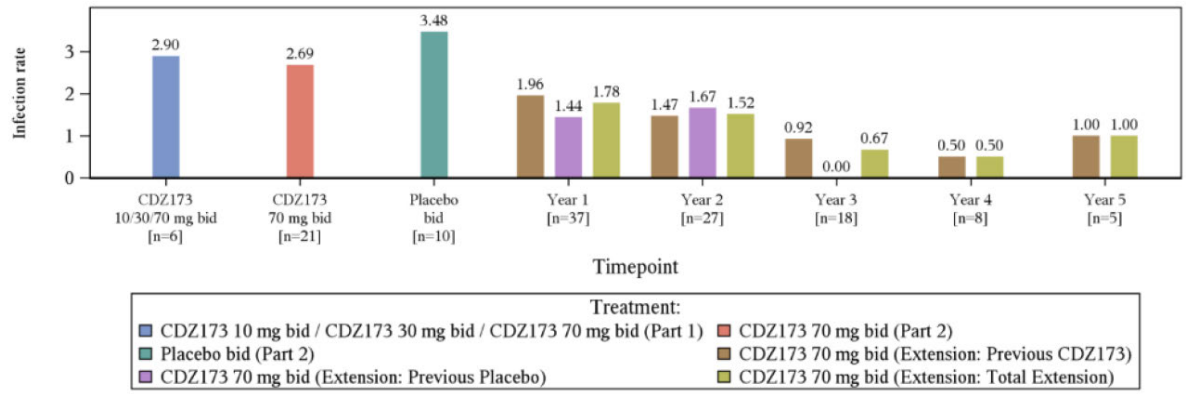
2.7.3.5.2.1 感染症の頻度

2201 試験のパート II で、感染症の割合は Leniolisib 群でプラセボ群に比べ数値上大きかった。ただし、感染症の発現率は Leniolisib 群でプラセボ群よりも低かった（2.7.4 臨床的安全性の概要、表 2.7.4-8、2201E1 試験の CSR 補遺 3、表 14.3-2.5.1）。感染症の発現率において、Leniolisib 群とプラセボ群とで統計学的な差はなかった（5.3.5.3 補遺、表 14.2-1.17.1）。

2201E1 試験で、感染症の頻度は事前に規定した副次評価項目であった。年率換算した感染数は 2201E1 試験で 2201 試験よりも少なかった（図 2.7.3-17）。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）（表 1.1.5.1）。このような感染率の臨床的に意味のある減少に伴い抗生物質の使用頻度は増加せず（図 2.7.3-22）Ig の使用も減少した（図 2.7.3-23）。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。

感染日数の要約を 5.3.5.3 補遺、表 14.3-2.5.2 に詳述する。

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



Source: 2201E1 IA-2 CSR Addendum 3, Figure 1
bid=twice daily; CDZ173=leniolisib
Note: Only treatment-emergent infections are included.
Note: Study 2201 Part 1 and Part 2 include treatment up to Day 84.
Note: Study 2201E1 includes patients with a full year of treatment (e.g., Year 1=365 days, Year 2=730 days)

2.7.3.5.3 探索的評価項目

2201E1 試験の探索的評価項目は、その他のバイオマーカーの測定、リンパ球増殖の影響（標的病変の SPD 並びに肝臓及び脾臓の 2 次元サイズの減少）及び併用薬の使用（免疫抑制剤、抗生物質及び Ig 補充療法）であった。追加解析では、2201 試験の終了から 2201E1 試験の開始までに間隔があった患者を対象として、休薬に関連する変化を探索的に検討した。

2.7.3.5.3.1 その他のバイオマーカー

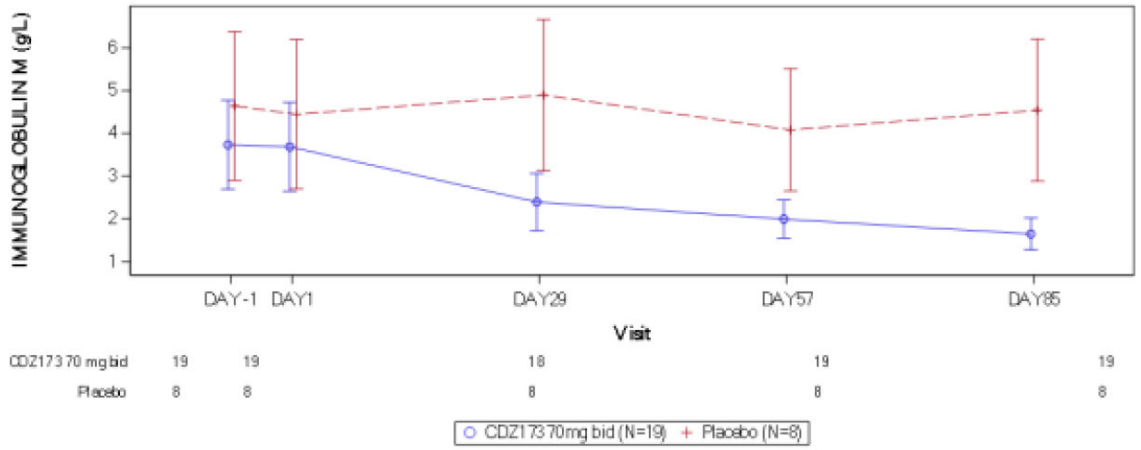
2.7.3.5.3.1.1 血清中免疫グロブリン

2201E1 試験で、ベースラインから Week 36（Day 252）までの平均変化量は IgA で 0.176 であり IgE で 554.4 であった。このことから、経時的に獲得免疫系細胞の免疫表現型が正常化するのに一致して継続的な Ig クラススイッチが生じたことが立証された。2201 試験のパート II で、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（5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR 補遺、3.2.4 項）。

2201 試験のパート II で、Leniolisib 投与により IgM 濃度が大幅に減少し、ベースラインからの平均変化量はプラセボ群で 2.99%であったのに対し−33.52%であった（図 2.7.3-18）。2201E1 試験で、IgM のベースラインからの平均変化量は Week 12（Day 84）に−1.4810 g/L、Week 24（Day 168）に−1.8417 g/L 及び Week 36（Day 252）に−1.6930 g/L であった（5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、

表 14.2-9.1）。

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



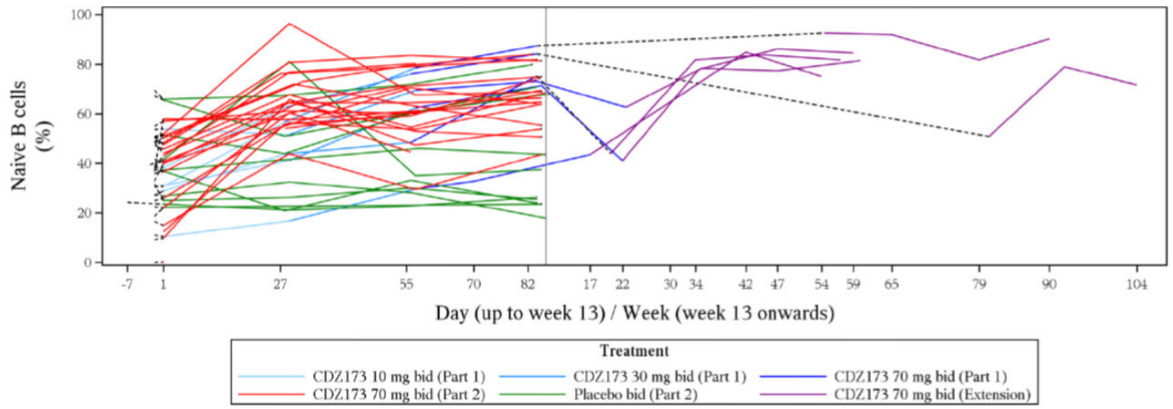
Source: 5.3.5.1 Supplementary CSR Study 2201 Part 2, Figure 3-9
bid=twice daily; CDZ173= leniolisib; CSR=clinical study report; IgM=immunoglobulin M; PD=pharmacodynamic

2.7.3.5.3.1.2　細胞性バイオマーカー

Leniolisib 70 mg 1 日 2 回投与の継続により、ナイーブ B 細胞の割合は増加し（図 2.7.3-19）移行 B 細胞の割合は減少した（図 2.7.3-20）。2201E1 試験の患者のうち Leniolisib 投与歴がある 5 例で、ナイーブ B 細胞のベースラインから Week 36（Day 252）までの平均変化は 32.42%であった（5.3.5.2 2201E1 試験の中間 CSR、表 14.2-10.1）。

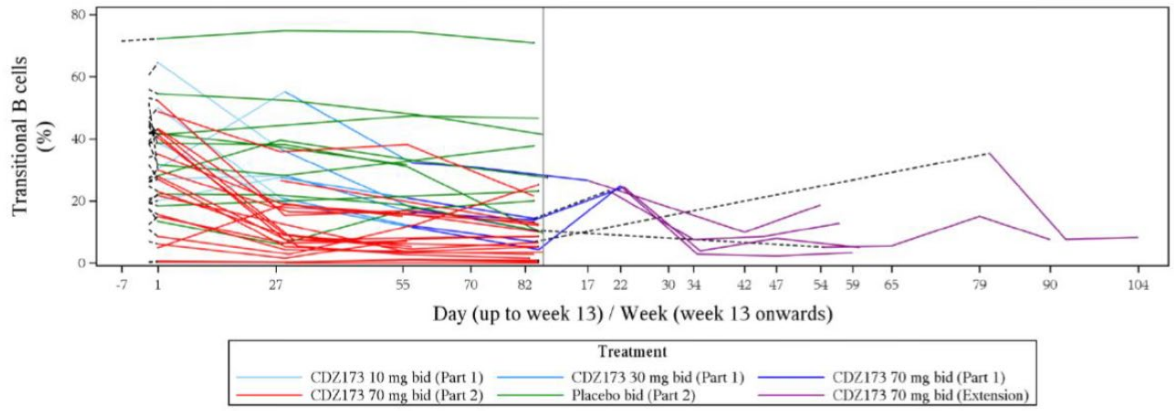
ベースラインから Week 36（Day 252）にかけて増加した細胞分画は、ナイーブ CD4−（2.51%）、CD4+（12.05%）、ナイーブ CD4+（1.5%）及び T 細胞（9.58%）であった。一方、CD4−細胞の割合は Week 36 に 11.70%減少していた。このことから、老化が進行することなく T 細胞の活性化及びサブタイプに分化させる能力が向上することが示される（5.3.5.2 2201E1 試験の中間 CSR、表 14.2-10.1）。

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



Source: 5.3.5.2 IA-2 CSR Study 2201E1, Figure 14.2-10.1 (Page 5 of 31)
bid=twice daily; CDZ173= leniolisib; CSR=clinical study report
Note: Black dashed lines represent patient not on treatment.

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

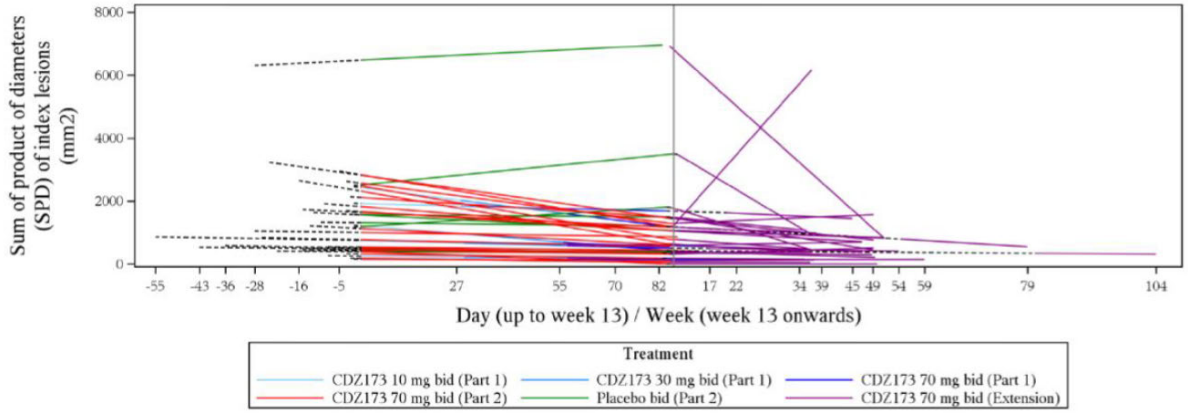


Source: 5.3.5.2 IA-2 CSR Study 2201E1, Figure 14.2-10.1 (Page 6 of 31)
bid=twice daily; CDZ173= leniolisib; CSR=clinical study report
Note: Black dashed lines represent patient not on treatment.

2.7.3.5.3.2 リンパ球増殖の抑制

Week 36（Day 252）時点で、Leniolisib 70 mg 1 日 2 回投与の継続によりリンパ節腫脹が減少した（図 2.7.3-21）。Week 36 に測定し、ベースライン値と Week 36 の測定値が得られた全てのパラメーターでリンパ球増殖が抑制された。表 2.7.3-33 は、Week 24 及び Week 36 における標的病変の SPD、肝臓の 2 次元サイズ及び脾臓の 2 次元サイズを示したものである。

図 2.7.3-21 2023 年 3 月 13 日までの標的病変の SPD - 全患者



Source: 5.3.5.2 IA-2 CSR Study 2201E1, Figure 14.2-11.1 (Page 7 of 7)
bid=twice daily; CDZ173= leniolisib; CSR=clinical study report
Note: Black dashed lines represent a patient not on treatment. Solid grey lines represent the normal range. Vertical line indicates the change in units on the x-axis from Day to Week. The week is scaled to increase the area up to Week 13.

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

Study	N	Day 168 (Week 24) Change From Baseline (SD)	N	Day 252 (Week 36) Change From Baseline (SD)
SPD of Index Lesions				
2201E1 Overall	18	-632.894 (1181.3818)	12	-1083.158 (1552.1102)
Liver Bi-dimensional Size (mm^2)				
2201E1 Overall	15	-862.080 (2505.1371)	10	-708.320 (3677.8095)
Spleen Bi-dimensional Size (mm^2)				
2201E1 Overall	15	-1762.273 (1410.2776)	10	-1426.720 (1391.0424)

Source: 5.3.5.2 IA-2 CSR Study 2201E1, Table 14.2-11.1
CSR=clinical study report; PD=pharmacodynamics; SPD=sum of product of diameters

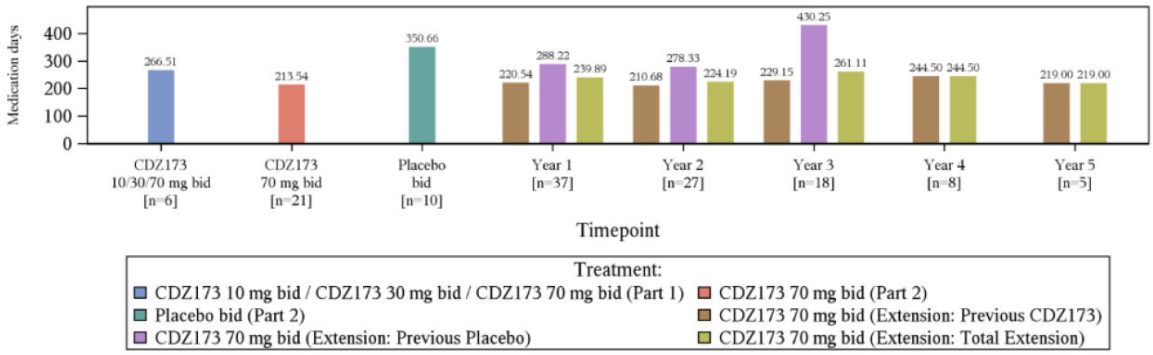
2.7.3.5.3.3　併用薬の使用

併用薬、具体的には免疫抑制剤、抗生物質及び静注用 Ig による補充療法の使用頻度を解析した。免疫抑制剤は 2201 試験（パート I 又はパート II）では使用せず、継続投与 2201E1 試験での使用はわずかであった［5.3.5.3 補遺、図 14.1-8.2（Page 3 of 3）及び表 14.1-8.2］。

2.7.3.5.3.3.1　抗生物質

抗生物質の使用頻度は 2201 試験の探索的評価項目であった。結果の確認のため継続投与 2201E1 試験でも解析した。2201 試験の Leniolisib 群における抗生物質の使用頻度（投与した日の比率）はパート I とパート II とで同程度であり、2201 試験のパート II では Leniolisib 群でプラセボ群よりも抗生物質の使用率が低かった（図 2.7.3-22）。継続投与 2201E1 試験の Leniolisib 投与例全例での抗生物質の使用率は、2201 試験の Leniolisib 群と同程度であった。

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



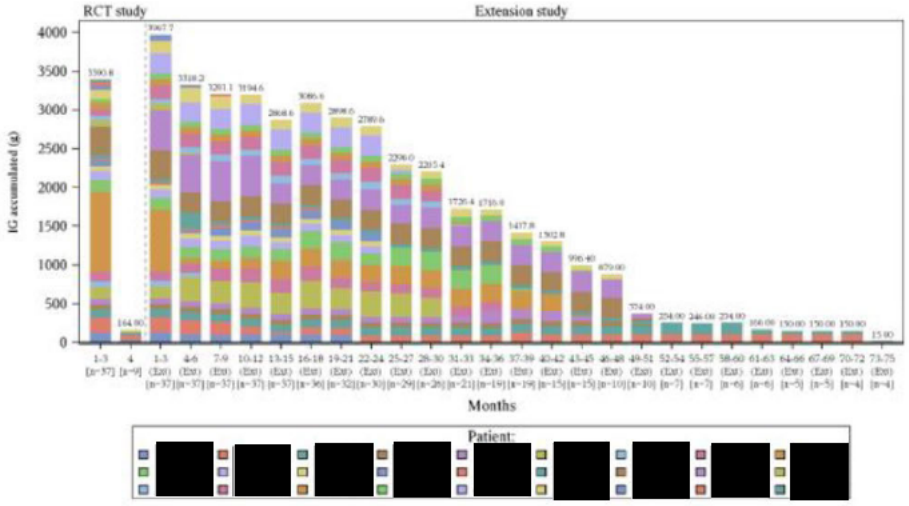
Source: 5.3.5.3 Supplemental Figure 14.1-8.2 (Page 1 of 3)
bid=twice daily; CDZ173=leniolisib
Note: The annualized rate of therapy for Study 2201 was defined by the number of mediated days of therapy/84*365.
Note: Study 2201 Part 1 and Part 2 include treatment up to Day 84.
Note: Study 2201E1 includes patients with a full year of treatment (e.g., Year 1=365 days, Year 2=730 days).

2.7.3.5.3.3.2 免疫グロブリン補充療法

Ig 補充療法の必要性は、2201E1 試験での Leniolisib 投与開始から投与 73～75 ヵ月後まで大きく減少した（図 2.7.3-23）。図 2.7.3-24 は、Ig 補充療法の年率換算使用率（日）の平均値を示したものである（2201E1 試験の CSR、補遺 3、表 14.1-8.2）。

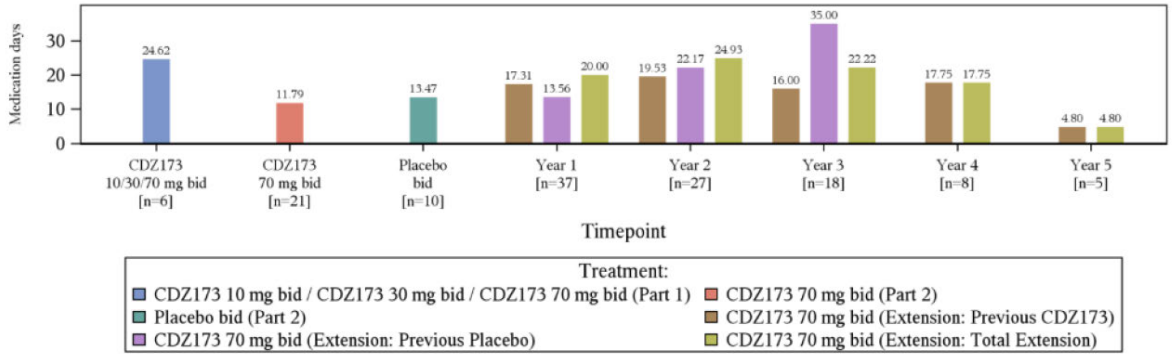
2201 試験のパート II で、Ig 補充療法の年率換算使用率（日）の平均値は Leniolisib 群とプラセボ群とで同程度であった。継続投与 2201E1 試験では 2201 試験のパート I に比べ概して低値であった。Ig の使用量（g）を経時的に要約したところ、年率換算使用率はプラセボ投与例で 2201 試験のパート II 及びパート I の Leniolisib 投与例に比べ高かった（それぞれ、577.917 vs. 275.116 vs. 417.143）。継続投与 2201E1 試験では、月あたり及び年あたりの Ig 使用量は減少した。ただし、解析に利用できる患者は少数であった（5.3.5.3 補遺、表 14.3-2.3）。

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



Source: 5.3.5.2 IA-2 CSR Study 2201E1, Figure 12
CSR=clinical study report; Ext=extension study; Ig=immunoglobulin
Note: Dashed line represents the start of Study 2201E1.

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



Source: 5.3.5.3 Supplemental Figure 14.1-8.2 (Page 2 of 3)
bid=twice daily; CDZ173=leniolisib; Ig=immunoglobulin
Note: The annualized rate of therapy for Study 2201 was defined by the number of mediated days of therapy/84*365.
Note: Study 2201 Part 1 and Part 2 include treatment up to Day 84.
Note: Study 2201E1 includes patients with a full year of treatment (e.g., Year 1=365 days, Year 2=730 days).

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

8 例の患者では、2201 試験の最終日（Day 84/85）から 2201E1 試験における Leniolisib の初回投与日（継続投与 Day 1）まで 28 日以上の投与の間隔及び評価の間隔があった。この集団の大半の患者は、臨床転帰の評価である PtGA、PGA 及び WPAI-CIQ が安定又は悪化したと報告した（表 2.7.3-34）。この解析で SF-36 のデータは入手できなかった。

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

Patient Number	Treatment Gap (Days)	Assessment Gap (Days)	Change in Points (Day 84/85 to Extension Day 1)		
			PtGA	PGA	Percentage of Overall Work/Classroom Impairment Due to Health (WPAI-CIQ)
[redacted]	305	291	-3	NR	-14
[redacted]	66	53	-34.387	NR	15.524297 work/17.521368 classroom
[redacted]	485	473	-21	NR	NR
[redacted]	44	29	7	NR	NR
[redacted]	65	65	7	NR	26.363636
[redacted]	70	70	-44	NR	10
[redacted]	28	28	-50	13.548	30 work/-5.294118 classroom
[redacted]	47	49	0	4	35.5

Source: 5.3.5.3 Supplemental Listing 16.2.6-1.12
CIQ=Classroom Impairment Questionnaire; NR=not reported; PGA=Physician Global Assessment; PtGA=Patient Global Assessment; WPAI=Work Productivity and Activity Impairment: CIQ=Classroom Impairment Questionnaire

同様に、このグループの患者では免疫表現型の正常化の逆行を示す細胞性バイオマーカーの変化が生じた（表 2.7.3-35）。大半の患者で、ナイーブ B 細胞の割合は減少し、移行 B 細胞の割合は増加した。また、CD57+及び PD-1+ T 細胞が増加したことから免疫系の調節障害が示されており、EBV 及び CMV などの細菌及びウイルスに対する慢性及び急性感染への感受性が増大する可能性がある。

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

Patient Number	Treatment Gap (Days)	Assessment Gap (Days)	Change in Percentage (Day 84/85 to Extension Day 1)			
			Naïve B Cells	Transitional B Cells	CD57+	PD-1+
[redacted]	305	291	5.1	-5.4	2.8	-12.9
[redacted]	66	53	-31.2	9	9.1	-6.7
[redacted]	485	473	-33.3	28.5	11.4	62.1
[redacted]	44	29	NR	NR	NR	NR
[redacted]	65	65	-30.3	20.5	NR	-8.0
[redacted]	70	70	-10.4	10.6	11.9	1.2
[redacted]	28	28	NR	NR	NR	NR
[redacted]	47	49	NR	NR	NR	NR

Source: 5.3.5.3 Supplemental Listing 16.2.6-1.12
NR=not reported

2.7.3.6 付録

付録 1 臨床的有効性及び安全性試験の要約

Study No.	No. of Study Centers Location(s)	Study Start Enrollment Status, Date Total Enrollment/ Enrollment Goal	Design Control Type	Treatments (Dose, Route, Regimen)	Study Objective(s)	Number of Subjects by Arm Entered/ Completed	Duration	Sex M/F Median Age (Range)	Diagnosis Inclusion Criteria	Primary Endpoint(s)
CCDZ173X2201 Part 1	3 Czech Republic, Netherlands, and US	24 Aug 2015 Completed 17 Oct 2016 6/6	OL, nonrandomized, within-patient, dose-finding, multicenter	Leniolisib (10, 30, and 70 mg PO bid sequentially each dose for 4 weeks)	Dose-PD and PK/PD relationship for dose selection in Part 2 Safety and tolerability	6/6	12 weeks	M=4 F=2 22 years (16-31)	APDS Nodal and/or extranodal lympho-proliferation and clinical findings of APDS	PD=% pAkt-positive B cells PK=E_{max} to measure concentration-response
CCDZ173X2201 Part 2	10 Belarus, Czech Republic, Germany, Ireland, Italy, Netherlands, Russia, UK, and US	05 Dec 2017 Completed 06 Aug 2021 31/30	Randomized, blinded, multicenter, PBO-controlled	Leniolisib (70 mg PO bid) or PBO	Clinical efficacy (lymphadenopathy and immuno-phenotype normalization)	Leniolisib 21/21 PBO 10/10	12 weeks	M=15 F=16 20 years (11-54)	APDS Nodal and/or extranodal lympho-proliferation and clinical findings of APDS	Lympho-proliferation (log10-transformed SPD in the index lesions) and immunophen o-type normalization (% of naïve B cells out of total B cells)

付録 1 臨床的有効性及び安全性試験の要約（続き）

Study No.	No. of Study Centers Location(s)	Study Start Enrollment Status, Date Total Enrollment/ Enrollment Goal	Design Control Type	Treatments (Dose, Route, Regimen)	Study Objective(s)	Number of Subjects by Arm Entered/ Completed	Duration	Sex M/F Median Age (Range)	Diagnosis Inclusion Criteria	Primary Endpoint(s)
CCDZ173 X2201E1 Extension	8 Belarus, Czech Republic, Germany, Italy, Netherlands, Russia, and US	08 Sept 2016 Completed 37/42	OL, nonrandomized, multicenter	Leniolisib (70 mg PO bid)	Long-term safety and tolerability	Leniolisib 37/0	Up to 6 years	M=21 F=16 20 years (12-55)	APDS Must have enrolled in CCDZ173 X2201 or was treated previously with PI3Kδ inhibitors other than leniolisib	Safety and tolerability
LE 3301 Part 1	7 France, Japan, and US	06 Feb 2023 Completed 21/15	OL, single arm, multicenter	Leniolisib (20/30/40/50 mg PO bid)	Safety and tolerability Clinical efficacy (lymphoproliferation, immunophenotype normalization)	Leniolisib 21/21	12 weeks	M=13 F=8 7.0 years (4-11)	APDS Nodal and/or extranodal lympho-proliferation and clinical findings of APDS	Safety and tolerability Reduction in lymphoproliferation and immunophenotype normalization (% of naïve B cells out of total B cells) at the end of 12 weeks

付録 1 臨床的有効性及び安全性試験の要約（続き）

Study No.	No. of Study Centers Location(s)	Study Start Enrollment Status, Date Total Enrollment/ Enrollment Goal	Design Control Type	Treatments (Dose, Route, Regimen)	Study Objective(s)	Number of Subjects by Arm Entered/ Completed	Duration	Sex M/F Median Age (Range)	Diagnosis Inclusion Criteria	Primary Endpoint(s)
LE 3301 Part 2	7 France, Japan, and US	Ongoing 20/21	OL, single arm, multicenter	Leniolisib (20/30/40/50 /70 mg PO bid)	Long-term safety and tolerability	Leniolisib 21/0 (ongoing)	1 year	M=13 F=7	APDS Patients who complete Part 1	Safety and tolerability
LE 4301 Part 1	2 Japan	03 Aug 2023 Completed 3/3	OL, nonrandomized	Leniolisib 40/50/70 mg PO bid	Safety and tolerability Clinical efficacy (lymphoproliferation, immunophenotype normalization)	Leniolisib 3/3	12 weeks	M=2 F=1 25 years (14-44)	APDS Japanese patients with nodal and/or extranodal lympho-proliferation and clinical findings of APDS	Safety and tolerability Reduction in lymphoproliferation and immunophenotype normalization (% of naïve B cells out of total B cells) at the end of 12 weeks
LE 4301 Part 2	2 Japan	06 Nov 2023 Ongoing 3/3	OL, nonrandomized	Leniolisib 40/50/70 mg PO bid	Long-term safety and tolerability	Leniolisib 3/0 (ongoing)	minimum 1 year	M=2 F=1 25 years (14-44)	APDS Patients who complete Part 1	Safety and tolerability

Source: Study 2201 Part 1 CSR; Study 2201 Part 2 CSR; Study 2201E1 IA-2 CSR; Study LE 3301 Part 1 CSR; Study LE 4301 Part 1 CSR
AE=adverse events; APDS=activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome; bid=twice daily; CSR=clinical study report; CT=computed tomography; E_{max}=maximum effect at a high drug concentration; F=female; M=male; MRI=magnetic resonance imaging; No.=number; OL=open label; P13Kδ=phosphoinositide 3-kinase delta; pAkt=phosphorylated protein kinase B; PBO=placebo; PD=pharmacodynamic; PK=pharmacokinetic; PO=orally; SPD=sum of product of diameters; UK=United Kingdom; US=United States

付録 2　MRI/CT データの画像精査手順書

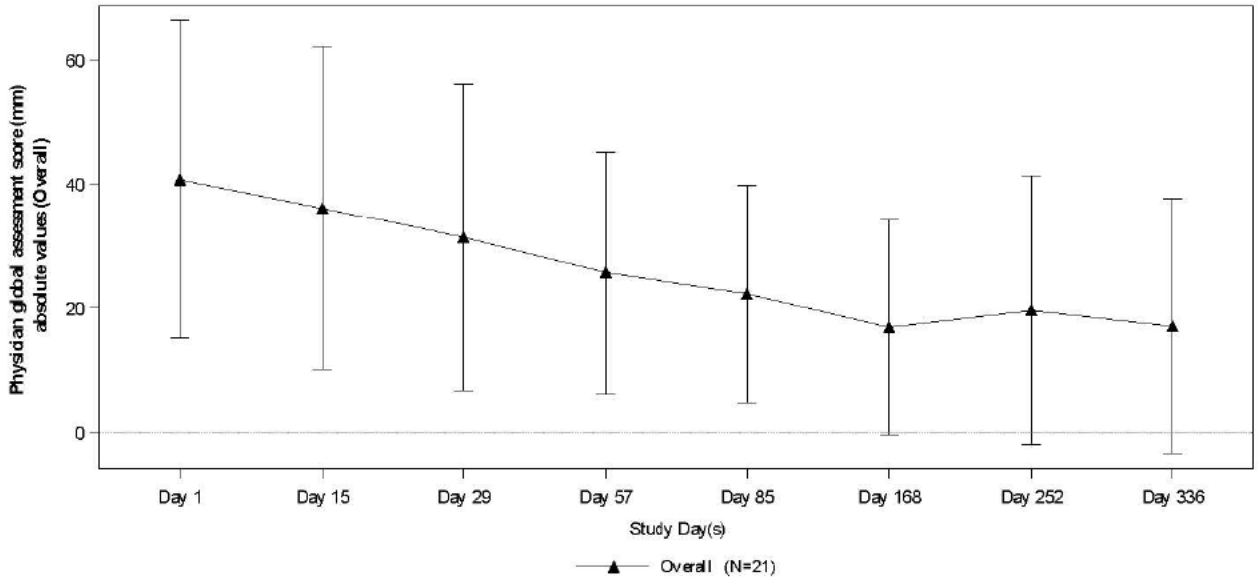
Study 2201 - Imaging Charter

Study 2201E1 - Imaging Charter

付録 3 医師による総合評価の経時的推移（平均±SD、FAS）

Pharming Technologies BV Protocol: LE 3301 Version: 12-Month Interim Analysis

Figure 14.2.3.1 Physician's Global Assessments (Mean ± SD) Across All Timepoints (Full Analysis Set)

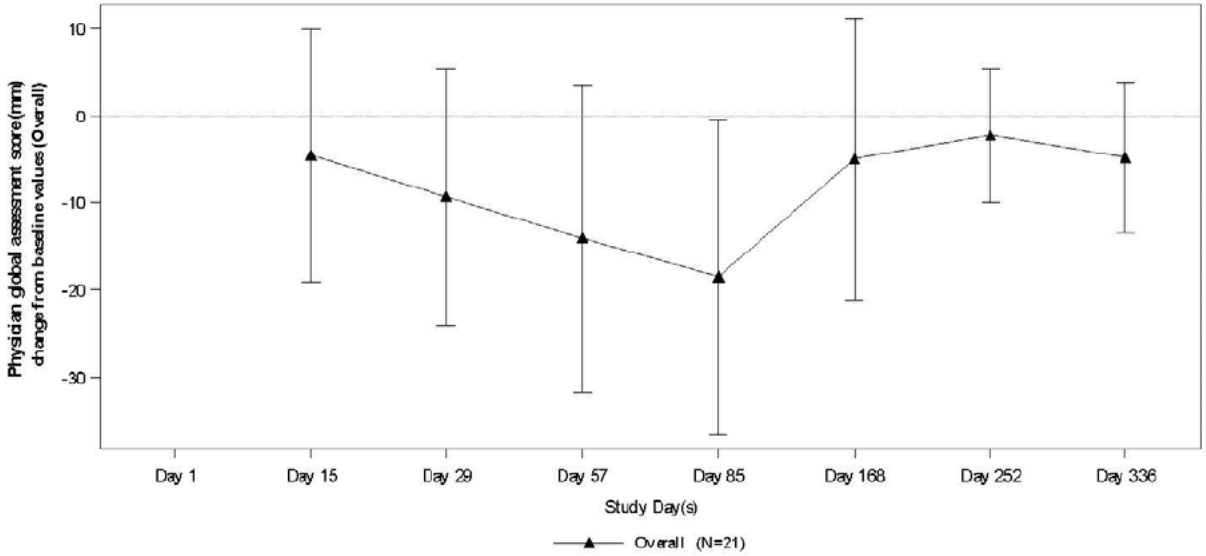


[redacted] [redacted]

付録 3　医師による総合評価の経時的推移（平均±SD、FAS）（続き）

Pharming Technologies BV　Protocol: LE 3301　Version: 12-Month Interim Analysis

Figure 14.2.3.1 Physician's Global Assessments (Mean ± SD) Across All Timepoints (Full Analysis Set)



[redacted] [redacted]

[redacted]



CCDZ173X2201

An open-label, non-randomized, within-patient dose-finding study followed by a randomized, double-blind placebo controlled study to assess the efficacy and safety of CDZ173 in patients with APDS/PASLI (Activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome/ p110δ-activating mutation causing senescent T cells, lymphadenopathy and immunodeficiency)

Imaging Review Charter for MRI/CT Data

[redacted]

2-36頁は非公表のため削除した

[redacted]



CCDZ173X2201E1

An open-label extension study to evaluate the long term safety, tolerability, efficacy and pharmacokinetics of CDZ173 in patients with APDS/PASLI (Activated Phosphoinositide 3-kinase Delta Syndrome/p110δ-activating mutation causing senescent T cells, lymphadenopathy and immunodeficiency)

Imaging Review Charter for MRI/CT Data

[redacted]

2-31頁は非公表のため削除した

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

2.7.4 臨床的安全性の概要

株式会社オーファンパシフィック

目次

頁
略号一覧表 5
2.7.4.1 臨床的安全性の背景及び概観 6
2.7.4.2 医薬品への曝露 8
2.7.4.2.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 8
2.7.4.2.1.1 Leniolisib の安全性を評価する臨床試験 8
2.7.4.2.1.2 個々の試験の概略 10
2.7.4.2.1.2.1 2201 試験 10
2.7.4.2.1.2.2 2201E1 試験 11
2.7.4.2.1.2.3 LE 3301 試験 11
2.7.4.2.1.2.4 LE 4301 試験 11
2.7.4.2.1.3 安全性データの解析 12
2.7.4.2.1.4 ヒトにおける安全性に関連する非臨床データ 13
2.7.4.2.2 全般的な曝露状況 15
2.7.4.2.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 19
2.7.4.2.3.1 人口統計学的特性、ベースライン疾患特性及び病歴 19
2.7.4.2.3.2 併用薬 20
2.7.4.3 有害事象 22
2.7.4.3.1 有害事象の解析 22
2.7.4.3.1.1 比較的よくみられる有害事象 24
2.7.4.3.1.1.1 有害事象全体の発現頻度 24
2.7.4.3.1.1.2 重症度別にみた有害事象 27
2.7.4.3.1.1.3 治験薬投与との関連性別にみた有害事象 28
2.7.4.3.1.2 死亡 31
2.7.4.3.1.3 重篤な有害事象 31
2.7.4.3.1.4 その他の重要な有害事象 37
2.7.4.3.1.4.1 治験薬投与中止又は試験の中止に至った有害事象 37
2.7.4.3.1.5 器官別又は症候群別にみた有害事象の解析 37
2.7.4.3.1.5.1 感染 37
2.7.4.3.1.5.2 悪性腫瘍 42
2.7.4.3.1.5.3 好中球減少症及び他の血球減少症 42
2.7.4.3.1.5.4 皮膚及び皮下組織障害 43
2.7.4.3.1.5.5 消化管の忍容性 44
2.7.4.3.1.5.6 心血管系障害又は QT 延長 45
2.7.4.3.1.5.7 肝酵素上昇 45
2.7.4.3.1.5.8 疲労 46
2.7.4.3.1.5.9 自己免疫性疾患 47
2.7.4.3.1.6 日本人患者における有害事象 47
2.7.4.3.2 個別有害事象の文章による説明 48
2.7.4.4 臨床検査値の評価 49

2.7.4.4.1 血液学的検査 49
2.7.4.4.2 血液生化学検査 51
2.7.4.4.2.1 肝酵素 52
2.7.4.4.3 尿検査 53
2.7.4.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 54
2.7.4.5.1 バイタルサイン 54
2.7.4.5.2 身体検査所見 54
2.7.4.5.3 心電図 55
2.7.4.6 特別な患者集団及び状況下における安全性 57
2.7.4.6.1 内因性要因 57
2.7.4.6.1.1 年齢別にみた安全性解析 57
2.7.4.6.1.2 性別にみた安全性解析 57
2.7.4.6.1.3 遺伝子変異別にみた安全性解析 57
2.7.4.6.2 外因性要因 58
2.7.4.6.3 薬物相互作用 58
2.7.4.6.4 妊娠及び授乳時の使用 59
2.7.4.6.5 過量投与 59
2.7.4.6.6 薬物乱用 59
2.7.4.6.7 離脱症状及び反跳現象 60
2.7.4.6.8 自動車運転及び機械操作に対する影響 60
2.7.4.7 APDS 以外の疾患患者 61
2.7.4.8 その他の臨床試験 66
2.7.4.8.1 2101 試験 66
2.7.4.8.2 2102 試験 67
2.7.4.8.3 2104 試験 68
2.7.4.8.4 LE1101 試験 68
2.7.4.8.5 LE2101 試験 69
2.7.4.8.6 LE5101 試験 69
2.7.4.8.7 LE1102 試験 70
2.7.4.9 市販後データ 72

表一覧

表 2.7.4-1 臨床的安全性の概要に含めた臨床試験一覧 8
表 2.7.4-2 治験薬曝露期間（安全性解析対象集団） 17
表 2.7.4-3 TEAE の概要（安全性解析対象集団） 23
表 2.7.4-4 基本語別にみた TEAE（全 Leniolisib 投与患者の 7%以上に発現）（安全性解析対象集団） 25
表 2.7.4-5 治験薬投与と関連ありと判断された TEAE の基本語別の要約（安全性解析対象集団） 29
表 2.7.4-6 Leniolisib 試験中の死亡例（安全性解析対象集団） 31

表 2.7.4-7 基本語別にみた重篤な有害事象（Leniolisib 群の 1 例以上に発現）（安全性解析対象集団） 33
表 2.7.4-8 基本語別にみた感染事象（全 Leniolisib 投与患者の 2 例以上に発現）（安全性解析対象集団） 39
表 2.7.4-9 発疹事象が発現した患者（安全性解析対象集団） 44
表 2.7.4-10 日本人患者と日本人以外の患者における基本語別にみた全 Leniolisib 投与患者での発現頻度が 7%以上の TEAE の要約（安全性解析対象集団） 48
表 2.7.4-11 有害事象の概要－2203 試験（安全性解析対象集団） 62
表 2.7.4-12 主要な器官別大分類別にみた有害事象の発現頻度－2203 試験（安全性解析対象集団） 63
表 2.7.4-13 基本語別にみた有害事象の発現頻度（全投与群での発現頻度が 5%超）－2203 試験（安全性解析対象集団） 64

図一覧

図 2.7.4-1 2201 試験及び 2201E1 試験における感染のヒートマップ（安全性解析対象集団） 41
図 2.7.4-2 2201 試験及び 2201E1 試験における肺感染のヒートマップ（安全性解析対象集団） 42

略号一覧表

略語	定義	
AE	adverse event	有害事象
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the curve	曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BID	twice daily	1 日 2 回
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COVID-19	coronavirus disease 2019	コロナウイルス感染症 2019
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物間相互作用
ECG	electrocardiogram	心電図
FAERS	FDA adverse event reporting system	FDA 有害事象報告システム
GI	gastrointestinal	消化管（の）
IA	interim analysis	中間解析
ISS	Integrated safety summary	総合安全性概要
MATE	multidrug and toxic compound extrusion	多剤・毒性化合物排出
OAT	organic anion transporter	有機アニオン輸送体
OCT	organic cation transporter	有機カチオン輸送体
PD	pharmacodynamic	薬力学
PI3Kα	phosphoinositide 3-kinase alpha	ホスホイノシチド 3-キナーゼアルファ
PI3Kβ	phosphoinositide 3-kinase beta	ホスホイノシチド 3-キナーゼベータ
PI3Kδ	phosphoinositide 3-kinase delta	ホスホイノシチド 3-キナーゼデルタ
PI3Kγ	phosphoinositide 3-kinase gamma	ホスホイノシチド 3-キナーゼガンマ
PI3Kγδ	phosphoinositide 3-kinase gamma delta	ホスホイノシチド 3-キナーゼガンマデルタ
PIP3	phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate	ホスファチジルイノシトール-3,4,5-三リン酸
PK	pharmacokinetic	薬物動態
pSS	primary Sjogren’s syndrome	原発性シェーグレン症候群
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcB	QT interval corrected using Bazett’s formula	Bazett 式で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected using Fridericia’s formula	Fridericia 式で補正した QT 間隔
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SCS	summary of clinical safety	臨床的安全性の概要
SOC	system organ class	器官別大分類
SVT	supraventricular tachycardia	上室性頻脈
ULN	upper limit of normal	基準値上限
vs.	versus	対
WBC	white blood cell	白血球

2.7.4.1 臨床的安全性の背景及び概観

Leniolisib（開発コード名 CDZ173）は、ホスホイノシチド 3-キナーゼデルタ（PI3Kδ）の触媒サブユニット p110δ を選択的に阻害して、ホスファチジルイノシトール-3,4,5-三リン酸（PIP3）の産生を阻害する、経口投与可能な低分子阻害薬である。本薬の標的は、二量体でシグナル伝達を担うホスホイノシチド 3-キナーゼ（PI3K）の触媒サブユニットである p110δ であり、特に、活性化ホスホイノシチド 3-キナーゼデルタ症候群（APDS）の発症をもたらす免疫細胞の原因因子を標的としている。本薬は、既存の PI3Kδ 阻害剤を最適化して、用量依存的な有効性を付与し、第 1 世代の選択的 PI3Kδ 及び PI3Kγδ 阻害剤の安全性プロファイルを向上させるように設計された[Hoegenauer et. al., 2017]。PI3Kδ の阻害は悪性疾患におけるベネフィットが知られる一方で、がん患者には多くのオフターゲット効果がある。本薬は、膜透過性を維持しつつ良好な溶解性と代謝安定性を確保するための親水性と、リガンドとの相互作用によって立体構造の変化を防ぎ、高い PI3Kδ 選択性をもたらすことが見出されたことを受けて、臨床開発に選択した。物理化学的設計の特徴として、PI3Kα に対して 30 倍高い細胞選択性、PI3Kβ に対して 40 倍高い細胞選択性を示し、PI3Kγ に対しては生化学的活性を示さなかった。これらの知見が、非臨床モデルにおける安全性上のベネフィット、ひいては臨床開発プログラムへの移行へとつながった[Hoegenauer et. al., 2017]。

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

APDS 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 相非盲検継続投与 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）、4～11 歳の小児患者を対象として進行中の第 III 相の LE 3301 試験、1～6 歳の小児患者を対象とし、小児用の製剤を使用する進行中の第 III 相の LE 3302 試験、並びに青年及び成人の日本人患者を対象として進行中の第 III 相の LE 4301 試験から構成される。2201 試験のパート I は非盲検、非無作為化、患者内、用量設定試験であり、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み入れたが、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み入れた。LE 3301 試験は、15 例以上の APDS の小児患者（4～11 歳）を対象として、Leniolisib の安全性、忍容性、薬物動態（PK）、薬力学（PD）、及び有効性を評価する 2 パート、プロスペクティブ、非盲検、単群、多施設共同試験である。LE 3302 試験は 1～6 歳の小児患者を対象とする同様のデザインの試験であるが、組入れ中であるため本申請には含まれていない。LE 3301 試験及び LE 3302 試験は、日本の医療機関を含む国際共同試験である。LE 4301 試験は、12～75 歳の日本人の APDS 患者を対象として、Leniolisib の安全性及び有効性を評価する 2 パート、非盲検、非無作為化試験である。

また、原発性シェーグレン症候群（pSS）患者に Leniolisib を投与した試験も実施した。この pSS

患者を対象とした Leniolisib の proof-of-concept 試験の結果からは許容可能な安全性及び忍容性プロファイルと明らかな PD 作用が認められたが、明らかな有効性シグナルを確認できなかったため、pSS プログラムは打ち切りとなった。

これまでに入手した Leniolisib の臨床及び非臨床データからは、PI3K の p110δ サブユニットを標的とする本薬が PIP3 シグナル伝達を強力かつ選択的に阻害することが実証されており、Leniolisib が APDS の根本原因を治療できる薬剤であることが裏付けられた。Leniolisib は、免疫細胞上のプロテインキナーゼ B のリン酸化レベルの回復を助けて免疫老化を防ぐことによって、T 細胞及び B 細胞集団の免疫再構築とリンパ球増殖の制御を可能にし、結果的に APDS の臨床徴候・症状の改善をもたらす。

第 II/III 相試験の安全性データと、進行中の長期継続投与試験の中間解析（IA）の追加安全性データ、小児を対象とした LE 3301 試験のデータ、及び日本人を対象とした LE 4301 試験のデータを合わせると、APDS 患者に対する Leniolisib 投与はおおむね安全であり、かつ忍容性は良好であった。これらの試験と長期継続投与試験の患者集団は、実際の臨床現場で Leniolisib によるベネフィットを享受できると考えられる予定患者集団をそのまま反映している。さらに、現在得られている市販後データから、Leniolisib が APDS 患者においておおむね安全で忍容性は良好である。

2.7.4.2 医薬品への曝露

2.7.4.2.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.2.1.1 Leniolisib の安全性を評価する臨床試験

本モジュール「臨床的安全性の概要」に掲載した臨床試験の一覧を表 2.7.4-1 に示す。APDS 患者での Leniolisib の安全性（プラセボとの比較）は 2201 試験のパート II から得たデータを基に検討し、APDS 患者での長期安全性は進行中の 2201E1 試験から得た IA データを基に検討する。成人及び青年の日本人の APDS 患者での安全性は、LE 4301 試験から得たデータを基に検討する。4～11 歳の小児集団での安全性は、日本人の小児患者を含む LE 3301 試験から得たデータを基に検討する。

また、以下の試験から得た安全性データを補足データとして扱う。

- APDS 患者を対象とした 2201 試験の用量設定パート（パート I）
- pSS 患者を対象とした第 II 相 2203 試験（2.7.4.7 項）
- 健康被験者を対象とした第 I 相 2101 試験、2102 試験、2104 試験、LE1101 試験、LE1102 試験、LE2101 試験、LE5101 試験（2.7.4.8 項）

表 2.7.4-1 臨床的安全性の概要に含めた臨床試験一覧

Study Number/ Number of Centers/ Phase	**Study Description**	**Leniolisib Dose Regimen**	**Number of Subjects Dosed**	
			Placebo	**Leniolisib**
Study 2201 Part 1/ 3/ Phase 2	Open-label, nonrandomized, within-subject up-titration, dose-finding study in subjects with APDS	10, 30, and 70 mg BID, 4 weeks at each dose level	--	6
Study 2201 Part 2/ 10/ Phase 3	Randomized, subject-, investigator-, and sponsor-blinded, placebo-controlled, fixed-dose study in subjects with APDS	70 mg BID over 12 weeks	10	21
Study 2201E1[a]/ 9/ Phase 2/3	Open-label, nonrandomized extension study in subjects who participated in Study 2201 or were previously treated with another PI3Kδ inhibitor	70 mg BID for maximum of 6 years	--	37
Study LE 3301[b]/ 7/ Phase 3	Open-label, single arm study in pediatric subjects (aged 4 to 11 years) with APDS	20, 30, 40, or 50 mg BID over 12 weeks + 1 year; could include doses up to 70 mg BID in Part 2	--	21
Study LE 4301[b]/ 2/ Phase 3	Open-label, non-randomized study in Japanese subjects with APDS	40, 50, or 70 mg BID over 12 weeks + 1 year	--	3

表 2.7.4-1 臨床的安全性の概要に含めた臨床試験一覧（続き）

Study Number/ Number of Centers/ Phase	Study Description	Leniolisib Dose Regimen	Number of Subjects Dosed	
			Placebo	Leniolisib
Study 2203/ 2/ Phase 2	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study in subjects with primary Sjogren's syndrome	70 mg BID over 12 weeks	10	20
Study 2101/ 3/ Phase 1	Randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending single and multiple dose study conducted in 3 parts in healthy participants: an SAD escalation (Part 1), food effect (Part 2), and MAD escalation (Part 3)	Part 1 – single doses of 10, 20, 40, 80, 110, 140, 200, 300, or 400 mg, fasted condition Part 2 – single doses of 70 mg ≥2 weeks apart, fed and fasted conditions Part 3 – 20, 40, 70, or 140 mg BID up to 15 days	Part 1: 44 Part 2: -- Part 3: 26 Total: 70	Part 1: 64 Part 2: 12 Part 3: 42 Total: 118
Study 2102/ 1/ Phase 1	Open-label, single-sequence, 3-period crossover, drug-drug interaction study between leniolisib and ITR and QUI in healthy participants	Period 1 – single dose of 10 mg on Day 1 Period 2 – ITR 200 mg on Days 1 to 9, with single dose of 10 mg leniolisib on Day 5 Period 3 – 2 separated doses of QUI 300 mg and a single dose of 10 mg leniolisib on Day 1	--	20
Study 2104/ 1/ Phase 1	Open-label, fixed-sequence, 2-period drug-drug interaction study between leniolisib and monophasic oral contraceptives in healthy female participants	Period 1 – single dose of oral contraceptive Period 2 – 70 mg BID on Days 1 to 17 and single oral contraceptive dose on Day 15	--	30
Study LE1101/ 1/ Phase 1	Open-label, randomized, 2-way crossover bioequivalence study of NVS capsules vs. Pharming tablets in healthy participants	70 mg – 2 single doses as capsule and tablet separated by washout period of ≥7 days	--	20
Study LE1102/ 1/ Phase 1	Open-label, randomized, 6-way crossover bioavailability study comparing 10 mg and 30 mg leniolisib FCTs with 70 mg leniolisib FCT in healthy volunteers	Six single doses separated by washout period of ≥7 days: • 70 mg FCT (reference) • 30 mg as three 10 mg FCTs (T1) • 30 mg FCT (T2) • 40 mg FCT (T3)[c] • 50 mg FCT (T4)[c] • 30 mg as film-coated granules (2 × 15 mg sachets) (T5)[c]	--	18

表 2.7.4-1 臨床的安全性の概要に含めた臨床試験一覧（続き）

Study Number/ Number of Centers/ Phase	Study Description	Leniolisib Dose Regimen	Number of Subjects Dosed	
			Placebo	Leniolisib
Study LE2101/ 1/ Phase 1	Open-label, ADME study in healthy male participants	Single dose of 70 mg ^{14}C-leniolisib	--	6
Study LE5101/ 1/ Phase 1	Open-label, cocktail drug-drug interaction (DDI) study with midazolam, caffeine, rosuvastatin, furosemide, and metformin in healthy participants	70 mg BID leniolisib for 15 days. Cocktail drugs orally, once without and once with leniolisib	--	20

Source: 5.3.1.2 CSR Study LE1101; 5.3.2.2 CSR Study LE5101; 5.3.3.1 CSR Study 2101 and CSR Study LE2101; 5.3.3.4 CSR Study 2102 and CSR Study 2104; 5.3.5.1 CSR Study 2201 Part 1 and CSR Study 2201 Part 2; 5.3.5.2 IA-2CSR Study 2201E1; 5.3.5.4 CSR Study 2203; 5.3.1.2 CSR Study LE1102; 5.3.5.2 52-Week Interim CSR Study LE 3301; and 5.3.5.2 52-Week Interim CSR Study LE 4301.
ADME=absorption, distribution, metabolism, and excretion; APDS=activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome; BID=twice daily; CSR=clinical study report; FCT=film-coated tablet; ITR=itraconazole; MAD=multiple ascending dose; NVS=Novartis; PI3Kδ=phosphoinositide 3-kinase delta; QUI=quinidine; SAD=single ascending dose; T=test formulation; vs.=versus.
[a] Study 2201E1 is ongoing (clinically complete; ongoing is defined as until final CSR approval). Two interim analyses were conducted: the first with a data cutoff date of 13 December 2021 and the second with a data extract date of 13 March 2023.
[b] LE 3301 Part 2 and LE 4301 Part 2 are currently ongoing.
[c] 40 mg FCT, 50 mg FCT, and 30 mg film-coated granule formulations were also evaluated in this study, however, their results are not discussed in this document as they are not relevant to this submission.

2.7.4.2.1.2 個々の試験の概略

2201 試験、2201E1 試験、LE 3301 試験、及び LE 4301 試験について、以下に説明する。また、2203 試験の治験デザインは 2.7.4.7 項に、第 I 相試験（2101 試験、2102 試験、2104 試験、LE1101 試験、LE1102 試験、LE2101 試験、LE5101 試験）の治験デザインは 2.7.4.8 項に示す。

2.7.4.2.1.2.1 2201 試験

2201 試験は 2 パートに分けて実施した。パート I は、APDS 患者 6 例を対象とした非無作為化、非盲検、患者内用量漸増、用量設定パートで、*PIK3CD*（APDS1）又は *PIK3R1*（APDS2）遺伝子に変異が確認されている 12～75 歳の男女の APDS 患者を対象とした。Leniolisib は、開始用量 10 mg 1 日 2 回投与、続いて 30 mg 1 日 2 回、70 mg 1 日 2 回をそれぞれ 4 週間ずつ（計 12 週間）投与した。安全性、忍容性、PK、PD を評価して、それを基にパート II の用量を選択した。安全性評価には、有害事象（AE）の記録、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）用の血液及び尿検体の採取、身体検査、バイタルサイン、心電図（ECG）の測定を含めた。パート I から得られた結果（2.7.2 臨床薬理の概要を参照）を基に、パート II 評価用量を 70 mg 1 日 2 回投与に決定した他、パート II の主要評価項目［リンパ節腫脹の減少を基にしたリンパ球増殖の変化、並びにナイーブ B 細胞の含有割合（%）の変化を基にした免疫表現型の正常化］を通して APDS の病勢を測定・評価できること（主要評価項目のフィージビリティ）を確認した[Rao et. al., 2017]。

2201 試験のパート II は、APDS 患者 31 例を対象とした無作為化、患者・治験責任医師・治験依頼者盲検化、プラセボ対照、固定用量試験である。選択／除外基準はパート I と同じものを採用したが、パート I に参加した 6 例はパート II には含めていない。Leniolisib 70 mg 又はプラセボを 12 週間にわたり 1 日 2 回投与する各群に 2：1 の比で無作為化した。パート II の主要目的は

Leniolisib の有効性を評価することであり、副次目的として安全性、忍容性、PK を評価した。安全性評価には、有害事象の記録、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）用の血液及び尿検体の採取、身体検査、バイタルサイン、心電図の測定を含めた。

2201 試験のパート I 及びパート II の概略図は、それぞれ 2.7.3 臨床的有効性の概要、2.7.3.2.1.1 項及び 2.7.3.2.2.1 項に示す。

2.7.4.2.1.2.2 2201E1 試験

2201 試験の継続投与試験である 2201E1 試験は、進行中の国際共同、多施設共同、非盲検、非無作為化試験である。本試験は、2201 試験に参加した APDS 患者や Leniolisib 以外の PI3Kδ 阻害剤による治療歴がある APDS 患者を対象として、Leniolisib の安全性及び忍容性を評価することを主な目的としている。主要目的は Leniolisib の長期安全性及び忍容性を評価することであり、副次目的として有効性の評価と PK の確認を行う予定である。この進行中の継続投与試験では、Leniolisib 投与を最長 6 年間継続できる。IA は、2021 年 12 月 13 日をデータカットオフ日として実施した。データカットオフ時点での組入れ患者数は計 37 例で、36 例が Leniolisib 70 mg 1 日 2 回投与を継続していた。追加の IA（以降 IA-2 と呼ぶ）は、データ抽出日 2023 年 3 月 13 日で実施した。IA-2 のデータ抽出日時点で、前の中間解析以降に新たな患者の組入れはなく、31 例が試験を継続していた。安全性評価の内容は 2201 試験のパート II と同じである（2.7.4.2.1.2.1 項）。

2201E1 試験の概略図は 2.7.3 臨床的有効性の概要、2.7.3.2.3.1 項に示す。

2.7.4.2.1.2.3 LE 3301 試験

LE 3301 試験は、APDS の小児患者（4～11 歳）で、Leniolisib の安全性、忍容性、PK、PD、及び有効性を評価する第 III 相、2 パート、プロスペクティブ、非盲検、単群、多施設共同試験である。完了したパート I は、Leniolisib 投与の安全性及び有効性を評価する 12 週間で構成された。進行中のパート II は、1 年間の長期安全性追跡調査のための継続投与で構成される。完了したパート I の主要目的は臨床的安全性と忍容性及び有効性の評価であり、副次目的として PK 及び PD を評価した。試験の両パートで、Leniolisib は、体重に基づく 20～70 mg の用量範囲で 1 日 2 回（BID）経口投与する。試験のパート I で、患者は 12 週間の投与期間を通して、ベースライン時の体重に基づく同じ用量を維持した。パート II では、予定された各治験来院時に、体重の変化に対して必要に応じて最大 1 日用量 70 mg BID まで用量を調整する。安全性評価には、有害事象の記録、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）用の血液及び尿検体の採取、身体検査、バイタルサイン、心電図の測定を含めた。

LE 3301 試験の概略図は、2.7.3 臨床的有効性の概要、2.7.3.2.4.1 項に示す。

2.7.4.2.1.2.4 LE 4301 試験

LE 4301 試験は、日本人の成人及び青年 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。完了したパート I は、Leniolisib 投与の安全性及び有効性を評価する 12 週間で構成された。試験のパート I を完了した患者は、進行中のパート II に移行し、1 年間又は日本での市販承認までのいずれか長い期間、Leniolisib 投与を受ける。完了したパート I の主要目的は、臨床的安全性と忍容性及び有効性の評価であった。試験の両パートで、患者は体重に基づく 40～70 mg BID の用量範囲で、Leniolisib の投与を受けた。安全性評価には、有害事象の記録、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）用

の血液及び尿検体の採取、身体検査、バイタルサイン、心電図の測定を含めた。

LE 4301 試験の概略図は、2.7.3 臨床的有効性の概要、2.7.3.2.5.1 項に示す。

2.7.4.2.1.3 安全性データの解析

APDS 患者を対象とした臨床試験における安全性観察項目及び測定値として、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体検査所見、心電図データを収集した。有害事象については、重症度、重篤度、治験薬投与との関連性ごとに報告するのに加えて、治験薬投与中止に至った有害事象、試験中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象についても個別に解析して報告する。器官別大分類（SOC）及び基本語別に有害事象を提示し、2201 試験については、さらに年齢、性別、遺伝子変異別に分けて提示した。臨床的に重大と考え得る臨床検査値についても報告し、肝酵素異常は各々の基準値上限（ULN）に対する規定倍数に基づいて評価した。バイタルサイン、身体検査所見又は心電図パラメーターに関連する傾向や明らかな変化についても要約し、適宜、箱ひげ図を用いて経時変化をグラフ化した。

本モジュールにおけるデータの提示方法

提示する安全性データは、2201 試験のパート I 及びパート II、2201E1 試験、LE 3301 試験のパート I 及びパート II（パート II は進行中）、並びに LE 4301 試験のパート I 及びパート II（パート II は進行中）の Leniolisib 投与患者から得たデータを統合したものである。Leniolisib の安全性を提示・考察する際には、2201 試験のパート II（プラセボ対照パート）、2201E1 試験（長期継続投与試験）、LE 3301 試験（小児集団）、及び LE 4301 試験（日本人の青年及び成人集団）に関するデータリストと統計解析結果を主要データセットとし、5.3.5.1 2201 試験、パート II の治験総括報告書（CSR）、5.3.5.2 2201E1 試験の中間 CSR、5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、5.3.5.2 LE 3301 試験の 52 週中間 CSR、及び 5.3.5.2 LE 4301 試験の 52 週中間 CSR に示す。2201 試験のパート I（用量設定パート）に関するデータリストと統計解析結果は補足情報として扱い、5.3.5.1 2201 試験のパート I の CSR に示す。

本モジュールに示す安全性成績は、最初に 2201 試験のパート I 及びパート II から得た安全性データを提示し、続けて非盲検継続投与 2201E1 試験から得た長期安全性データ、LE 3301 試験から得た小児データ、及び LE 4301 試験から得た日本人集団でのデータを示す。

他の補足的試験から得た安全性データは、2.7.4.7 項（pSS 患者を対象とした 2203 試験）及び 2.7.4.8 項（健康被験者を対象とした第 I 相試験 : 2101 試験、2102 試験、2104 試験、LE1101 試験、LE1102 試験、LE2101 試験、LE5101 試験）に示す。

一般的事項

データ解析には SAS（Statistical Analysis System）ver. 9.4 以降を用いた。

連続変数は記述統計量［観察された標本数（n）、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値］を用いて要約し、カテゴリー変数は頻度と割合（%）を用いて要約した。

解析対象集団

いずれの試験も、治験薬投与を 1 回以上受けた患者を安全性解析対象集団に含めた。

不完全データや欠測データの取扱い

利用可能な安全性データを全て提示し、欠測データの補完は行わなかった。

「治験治療下での発現」について

有害事象はいずれも「治験治療下での発現」原則に則って解析した。治験治療下で発現した有害事象とは、治験薬の初回投与開始後に発現又は悪化した全ての有害事象と定義する。

有害事象のコーディング

臨床試験で発現した有害事象は、ICH 国際医薬用語集第 18 版以降を用いてコード化した。

2.7.4.2.1.4 ヒトにおける安全性に関連する非臨床データ

Leniolisib の非臨床安全性は、ラット（最長 26 週間）及びサル（最長 39 週間、4 週間の回復期間を設定）を用いた単回投与及び反復投与試験にて広範に評価した。試験は、臨床で申請する投与経路（経口）及び投与法（連日投与）に合わせてデザインした。また、一般的な反復投与毒性プログラムに加えて、*in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験、光毒性試験、安全性薬理試験、雌雄の生殖能力試験、胚・胎児及び出生前後（PPND）の発生毒性試験、幼若動物毒性試験、並びにトランスジェニックマウスを用いた 26 週間がん原性試験も実施した。

Leniolisib は、変異原性、染色体異常誘発性、異数性誘発性を示さなかった。さらに、トランスジェニックマウスを用いた 26 週間がん原性試験で Leniolisib にがん原性がないことが確立された。

Leniolisib は光毒性がないと判定された。

安全性薬理試験で、ラットの神経系機能及び呼吸機能に対する明らかな影響はみられなかったが、Leniolisib は hERG チャネルの阻害（IC_{50}：11.9 µM、5.4 µg/mL）を示した。hERG の阻害は、トルサード・ド・ポアン（TdP）に至る可能性のある心室再分極遅延のリスクを有する。hERG の IC_{50} は、Leniolisib 70 mg（BID）を投与したヒトの定常状態での $C_{max,\ u}$ の 26 倍である。このマージンは、TdP 傾向を有する薬剤とこの不整脈と関連しない薬剤を分けるのに使用される 30 倍のマージンよりわずかに低い[Redfern et al., 2003; Leishman et al., 2020]。この観点から、Leniolisib の hERG IC_{50} から TdP のリスクがわずかに上昇すると考えられる。サルでの心血管系安全性薬理評価では、150 mg/kg の単回経口投与から約 4～14 時間後の補正 QT（QTc）間隔に、一過性の延長が認められた。ベースラインで補正した基剤対照と比較した平均延長時間は、32 ms であった。雄ザルに 150 mg/kg/日投与時の血漿中 Leniolisib 曝露量は、ヒトの定常状態での曝露量の約 9 倍及び 6 倍（それぞれヒトの治療量での $C_{max,\ u}$ 及び $AUC_{0\text{-}24h,\ u}$ に基づく）であった。また、40 mg/kg/日以上の用量を 25 週間以上投与したサルでも QTc の延長傾向が明らかであった。40 mg/kg/日での雌雄合わせた血漿中曝露量（$AUC_{0\text{-}24h,\ u}$）は、臨床用量での定常状態曝露量の 2.1 倍であった。まとめると、非臨床データから、Leniolisib は臨床的に意義のある QT 間隔の延長を引き起こす可能性があると考えられる。5.3 項に要約するように、臨床試験の全ての電気生理学的データの評価は、Leniolisib が心臓再分極又はその他の心電図パラメーターに対する臨床的意義のある影響と関連しなかったことを示す。さらに、Leniolisib 群及びプラセボ群でのトルサード・ド・ポアン／QT 延長の MedDRA 標準検索式（SMQ）に分類される有害事象の評価で、安全性シグナルは明らかにならなかった。最後に、2101 試験で実施した健康被験者の曝露量 - QTc モデリング解析からも、Leniolisib による QTcF 延長は確認されなかった（2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.3.6.3 項）。

マウス、ラット、サルを用いた非臨床反復投与毒性試験からは、主な安全性リスクとしてLeniolisibの免疫調節作用に関連する造血・造リンパ系リスクと消化管（GI）リスクが特定されている。ラットでは日和見皮膚感染の増加と消化管における炎症作用、反復投与毒性試験では死亡及び／又は瀕死に至る消化管の炎症／感染が認められた。これらはいずれも概して高用量群で観察されており、4週間の回復期間内に完全又は部分的に回復する可逆的な作用であった。

Leniolisibは動物種に催奇形性作用があると考えられる。ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験では、最高用量（100～120 mg/kg/日）でラット及びウサギに小眼球症と眼窩サイズの減少、ラットに無眼球症が認められた。ラットを用いた試験では、器官形成期にLeniolisib 10、30、120 mg/kg/日を強制経口投与し、全ての用量レベルで母体毒性（摂餌量の低下及び体重増加量の減少）が観察された。用量120 mg/kg/日で胎児体重減少及び奇形（小眼球症／無眼球症）の発生毒性が現れた。120 mg/kg/日投与時の母体のLeniolisibの総曝露量［曲線下面積（AUC）］は、推奨用量である70 mg 1日2回投与を受けた患者のLeniolisibの総曝露量［40,800 ng•h/mL（2101試験）、2.4 非臨床試験の概要、表2.4-14］の6.1倍に相当した。ウサギを用いた試験では、器官形成期にLeniolisib 10、30、100 mg/kg/日を強制経口投与した。母体毒性（摂餌量の低下及び体重増加量の減少）は100 mg/kg/日でのみ観察された。100 mg/kg/日を投与されたウサギ1例の2胎児に小眼球症が認められた。さらに、2胎児の1つに小眼球症／眼窩サイズの減少が認められ、Leniolisibとの関連性を完全には否定できなかった。100 mg/kg/日投与時の母体のLeniolisibの総曝露量（AUC）は、推奨用量である70 mg 1日2回投与を受けた患者のLeniolisibの総曝露量の2.1倍に相当した（2.4 非臨床試験の概要、表2.4-14）。これらの試験結果から、Leniolisibは妊娠中の女性や効果の高い避妊法を用いていない妊娠可能な女性には投与を中止すべきと判断した（2.7.4.6.4項）。

ラットを用いたPPND試験の離乳前期間中に、高用量（90 mg/kg/日）で哺育率（出生後21日に生存している子の割合）の低下が認められた。同様に、ラットを用いた幼若動物毒性試験からは、同じ用量で主に離乳前期間中の死亡率のわずかな上昇及びリンパ系組織への影響が明らかになり、免疫調節応答はLeniolisibの薬理活性に関連している。Leniolisibは1歳未満の乳児で使用すべきではない。

幼若ラットの10週間試験及びラットを用いた26週間試験（39週間まで投与したサルではない）で、雄性生殖器（前立腺、精巣及び精巣上体）に対して軽微な影響が認められたが、受胎能指数や妊娠率の低下には結びついていない。これらの作用の重症度は最小であり、サルでは観察されず、事実上進行性ではなく、生殖障害を引き起こすことはなかったため、また、病理組織学検査で回復を示したことから、ヒトの安全性に関連しないとみなされる。

体重増加量のわずかな減少とそれに伴う身体的及び性的発達のわずかな遅延が、雄ラット［性成熟（亀頭と包皮の分離）の1日遅延］及び雌ラット（腟開口が対照より1日早かったが性周期評価又は生殖器の病理検査でホルモンの混乱はなし）で認められた。臨床的意義は不明である。

授乳ラットから得られたデータは、Leniolisibの乳汁中への排出を示している。乳汁中のLeniolisib濃度は、F0母ラットの10～30 mg/kg用量に対応する血漿中濃度より2～3倍高かった。Leniolisib及びその代謝物がヒト乳汁中に排出されるかは不明である。母乳を与えられた新生児／乳児へのリスクを排除することはできない。Leniolisib投与中及び最終投与後1週間は授乳を中止すべきである。

非臨床試験結果の詳細は2.4 非臨床試験の概要に示す。

2.7.4.2.2 全般的な曝露状況

本項には、2201 試験（パート I、パート II）、継続投与 2201E1 試験、小児を対象とした LE 3301 試験、青年及び成人の日本人患者を対象とした LE 4301 試験における曝露状況を要約する。臨床開発プログラムの一環として、これまでに APDS 患者 62 例に Leniolisib が投与されている。2203 試験で評価した pSS 患者と第 I 相試験で評価した健康被験者に関する追加曝露データは、それぞれ 2.7.4.7 項及び 2.7.4.8 項に示す。

2201 試験のパート I とパート II にはそれぞれ別の患者を組み入れたが、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み入れた。

2201 試験のパート I では、Leniolisib 10 mg、30 mg 及び 70 mg の 1 日 2 回投与を 12 週間（各用量レベルにつき 4 週間）行った。パート I に参加した 6 例はいずれも割当てられた治験薬投与を治験実施計画書の規定どおりに服用した。Leniolisib に対する平均総曝露量は 6160.0 mg であった。

2201 試験のパート II に参加した 31 例はいずれも治験実施計画書の規定どおりに治験薬（Leniolisib 又はプラセボ）を服用しており、投与中止や、用量調節、休薬が報告された患者はいなかった。ただし、1 例から Day 85 に投与関連の治験実施計画書からの逸脱が報告されており、何らかの手違いで治験薬が返却されなかったために、患者は試験終了後さらに 3 日間治験薬を服用した（5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、一覧表 16.2.5-1.1b 及び一覧表 16.2.2-1.1b）。

パート II における治験薬曝露期間の中央値は、Leniolisib 群とプラセボ群で同じであった［12.0 週間（範囲：11.7～12.3 週間）、表 2.7.4-2］。Leniolisib に対する平均総曝露量は 11770.0 mg であった。

継続投与 2201E1 試験における曝露期間の中央値は 154.71 週間（範囲：62.3～312.9 週間）で、96 週間以上にわたって投与を受けている患者が約 81.1%を占める（表 2.7.4-2）。Leniolisib に対する平均総曝露量は 155674.3 mg であった。

小児を対象とした LE 3301 試験パート I で、21 例が、体重に基づいて 20、30、40、又は 50 mg の Leniolisib の投与を 1 日 2 回、12 週間受けた。試験のパート I のデータカットオフ日時点で、Leniolisib への曝露期間の中央値は 12.143 週間で、患者の 95.2%が少なくとも 11 週間の治験薬投与を受けた（表 2.7.4-2、5.3.5.2 LE 3301 試験の 52 週中間 CSR、表 27）。患者の計 71.4%で 1 回以上の飲み忘れがあり、患者の 38.1%は 4 回以上飲み忘れた。試験のパート II の 52 週間のデータカットオフ日の時点で、leniolisib（20、30、40、50 又は 70 mg）への曝露期間の中央値は 50.857 週間で、患者の 95.0%が 6 ヵ月以上の治験薬投与を受けた（表 2.7.4-2、5.3.5.2 LE 3301 試験の 52 週中間 CSR、表 28）。計 90.0%の患者が 1 回以上の飲み忘れがあり、患者の 70.0%が 4 回以上飲み忘れた。

日本人患者を対象とした LE 4301 試験で、3 例が体重に基づいて 40、50、又は 70 mg の Leniolisib の投与を 1 日 2 回受けた。試験のパート I の Leniolisib への曝露期間の中央値は、50 mg BID 投与の 1 例では 12.00 週間、70 mg BID 投与の 2 例では 11.71 週間であった（5.3.5.2 LE 4301 試験の 52 週中間 CSR、表 11）。52 週間のデータカットオフ日の時点で、パート II における leniolisib への曝露期間の中央値は、50 mg BID を投与の患者で 7.97 ヵ月、70 mg BID を投与の 2 例で 11.17 ヵ月であった（5.3.5.2 LE 4301 の 52 週中間 CSR、表 12）。

患者ごとの治験薬曝露量の一覧は、個々の試験の CSR（5.3.5.1 2201 試験のパート I の CSR 一覧表 16.2.5-1.1、5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR 一覧表 16.2.5-1.1b、5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR 一覧表 16.2.5-1.1、5.3.5.2 LE 3301 試験の 52 週中間 CSR 一覧表 16.2.5.1、及び 5.3.5.2 LE 4301

試験の 52 週中間 CSR 一覧表 16.2.5.1）に提示する。

表 2.7.4-2 治験薬曝露期間（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 Total Extension N=37	LE 3301 Part 1 Leniolisib 20/30/40/50 mg BID N=21	LE 3301 Part 2 Leniolisib 20/30/40/50 mg BID N=20	LE 4301 Part 1 Leniolisib 50/70 mg BID N=3	LE 4301 Part 2 Leniolisib 50/70 mg BID N=3
		Leniolisib 70 mg BID N=21	Placebo BID N=10					
Total exposure, mg								
n	6	21	10	37	NA	NA	NA	NA
Mean (SD)	6160.0 (77.97)	11770.0 (251.69)	0.0 (0.00)	155674.3 (71372.91)	NA	NA	NA	NA
Median	6150.0	11760.0	0.0	150500.0	NA	NA	NA	NA
Min, max	6060, 6300	10920, 12180	0, 0	61040, 306600	NA	NA	NA	NA
Duration of exposure, weeks								
n	6	21	10	37	21	20	NA	NA
Mean (SD)	11.95 (0.117)	12.09 (0.146)	12.01 (0.196)	159.76 (72.645)	12.408 (2.5412)	46.229 (10.7437)	NA	NA
Median	11.93	12.14	12.00	154.71	12.143	50.857	NA	NA
Min, max	11.9, 12.1	11.7, 12.4	11.7, 12.3	62.3, 312.9	4.14, 19.43	18.29, 64.00	NA	NA
Maximum duration of exposure, n (%)								
1-2 weeks	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA
2-4 weeks	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA
4-10 weeks	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA
10-11 weeks	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA
11-12 weeks	3 (50.0)	2 (9.5)	4 (40.0)	0	NA	NA	NA	NA
12-24 weeks	3 (50.0)	19 (90.5)	6 (60.0)	0	NA	NA	NA	NA
24-36 weeks	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA
36-48 weeks	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA
48-60 weeks	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA
60-72 weeks	0	0	0	3 (8.1)	NA	NA	NA	NA

表 2.7.4-2 治験薬曝露期間（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 N=37	LE 3301 Part 1 Leniolisib 20/30/40/50 mg BID N=21	LE 3301 Part 2 Leniolisib 20/30/40/50 mg BID N=20	LE 4301 Part 1 Leniolisib 50/70 mg BID N=3	LE 4301 Part 2 Leniolisib 50/70 mg BID N=3
		Leniolisib 70 mg BID N=21	Placebo BID N=10					
Maximum duration of exposure, n (%)								
72-84 weeks	0	0	0	4 (10.8)	NA	NA	NA	NA
84-96 weeks	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA
96-108 weeks	0	0	0	5 (13.5)	NA	NA	NA	NA
108-156 weeks	0	0	0	8 (21.6)	NA	NA	NA	NA
156-208 weeks	0	0	0	8 (21.6)	NA	NA	NA	NA
208-260 weeks	0	0	0	4 (10.8)	NA	NA	NA	NA
≥260 weeks	0	0	0	5 (13.5)	NA	NA	NA	NA

Source: 5.3.5.2 IA-2 CSR Study 2201E1 Table 14.1-4.1; 5.3.5.2 52-Week Interim CSR Study LE 3301 Table 14.3.1.1; 5.3.5.2 52-Week Interim CSR Study LE 4301 Table 14.3.1.1
BID=twice daily; max=maximum; min=minimum; NA=not available; SCS=summary of clinical safety; SD=standard deviation.
Cells are marked NA if the relevant data are not available in the CSR source tables.
Part 1 duration of exposure for LE 3301 in this 2.7.4 SCS has been updated from the original 2.7.4 SCS to reflect actual end date and duration of drug interruption in Part 1.
Over the course of LE 3301 Part 2, doses were adjusted as needed for changes in body weight at each scheduled study visit. However, subjects are analyzed for Part 2 based on their weight at Visit 7.

2.7.4.2.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.2.3.1 人口統計学的特性、ベースライン疾患特性及び病歴

人口統計学的特性

Leniolisib の臨床プログラムは、日本で実施された LE 4301 試験を除き主に米国及び欧州で行われた。2201 試験のパート I の患者 6 例はいずれも白人（100%）で、4 例（66.7%）が男性、年齢の中央値は 22 歳（範囲：16～31 歳）であった。パート II の患者の大半は白人（80.6%）で、日本人患者はいなかった。男性（48.4%）と女性（51.6%）の割合はほぼ同じであった。年齢の中央値（Leniolisib 群 20.0 歳、プラセボ群 19.5 歳）及び範囲（Leniolisib 群 11～54 歳、プラセボ群 15～48 歳）は両群で類似していた。年齢分布も両群間でよく類似しており、患者の 60.0%～61.9%が 18 歳以上であった。体重、身長、BMI の平均値も両群間で類似していた。

継続投与 2201E1 試験には、2201 試験のパート I の全患者、パート II の 2 例（Leniolisib 群、プラセボ群各 1 例）を除く全患者、並びに Leniolisib 臨床プログラムへの参加経験はないものの Leniolisib 以外の PI3Kδ 阻害剤による治療歴がある患者 2 例を組み入れた。2201E1 試験の参加患者の人口統計学的特性も 2201 試験とよく類似しており、主に白人（83.8%）で、日本人患者はいなかった。年齢の中央値は 20.0 歳（範囲：12～55 歳）であった。性別は、男性（56.8%）の方が女性（43.2%）よりもやや多めであった。

LE 3301 試験には 4～11 歳（中央値 7.0 歳）の患者 21 例を組み入れた。患者は主に白人（42.9%）で、13 例は男性（61.9%）であった。3 例は日本人であった。

LE 4301 試験には、14～44 歳の日本人患者 3 例を組み入れた。2 例は男性、1 例は女性であった。

2201 試験、2201E1 試験、LE 3301 試験、及び LE 4301 試験の人口統計学的特性は、それぞれ 5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR 表 10-4、5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR 表 7、5.3.5.2 LE 3301 試験の 52 週中間 CSR、表 5、及び 5.3.5.2 LE 4301 試験の 52 週中間 CSR 一覧表 16.2.4.1 に要約する。

ベースライン疾患特性

ベースライン疾患特性は、*PIK3R1* 変異を有する患者よりも *PIK3CD* 変異を有する患者の方が多かった以外は（2201 試験のパート II、2201E1 試験、LE 3301 試験、及び LE 4301 試験でそれぞれ 80.6%、81.1%、81.0%、及び 66.7%が *PIK3CD* 変異患者）、試験間及び投与群間で類似していた。医療機関は、2201 試験のパート II の後半には、*PIK3CD* 変異を有する患者（APDS1）よりも *PIK3R1* 変異を有する患者（APDS2）の募集を行った。さらに、351 例の APDS 患者の解析で 76%が APDS1（PIK3CD）、24%が APDS2（PIK3R1）であり、*PIK3R1* 変異は一般に *PIK3CD* 変異より少ないことが示された[Busch et al., 2025]。

2201 試験、2201E1 試験、LE 3301 試験、及び LE 4301 試験のベースライン疾患特性は、2.7.3 臨床的有効性の概要 表 2.7.3-8 に要約する。

病歴

2201 試験のパート I、パート II、継続投与 2201E1 試験への患者は全て、病歴として APDS に特徴的な病状を 1 つ以上過去に有していたか併存していた。プラセボ群と Leniolisib 群の病歴に明らかな相違はなかった。最も高頻度（各群の 66.7%超）に報告された病状は、SOC「感染症および寄生虫症」、「外科および内科処置」、「血液およびリンパ系障害」、「免疫系障害」、「呼吸器、胸

郭および縦隔障害」、「臨床検査」に属するものであった。基本語別にみると、最も高頻度（各群の 60%超）に報告された病状は、気管支拡張症、リンパ節症、副鼻腔炎、肺炎であった。2201E1 試験でも同様の病歴が確認されており、最も高頻度に報告された病状は上記と同じであった。

LE 3301 試験で、20 例（95.2%）がスクリーニング時に既往及び／又は併発疾患を報告した。多くみられた（10%超）基本語は、活性化 PI3-キナーゼデルタ症候群及び気管支拡張症（各 33.3%）、扁桃摘出（28.6%）、耳チューブ挿入（23.8%）、アデノイド切除、喘息、リンパ節症、及び中耳炎（各 19.0%）、並びに腹痛、肺炎、副鼻腔炎、及び脾腫（各 14.3%）であった。

LE 4301 試験でも同様の病歴が認められ、多くみられた基本語は気管支拡張症（3 例中 3 例）、続いて肺炎及び副鼻腔炎（各 3 例中 2 例）であった。

2201 試験、2201E1 試験、LE 3301 試験、及び LE 4301 試験の患者の病歴は、それぞれ 5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR 表 14.1-5.1、5.3.5.2 LE 3301 試験の 52 週中間 CSR、表 14.1.3.2、及び 5.3.5.2 LE 4301 試験の 52 週中間 CSR、一覧表 16.2.4.3 に要約する。

2.7.4.2.3.2 併用薬

2201 試験のパート I では、全 6 例に APDS 関連の既往症状に対する前治療歴があり、6 例中 4 例は有害事象に対する治療薬として何らかの併用薬を使用していた（5.3.5.1 2201 試験のパート I の CSR、一覧表 16.2.5-1.2）。最も多く使用されていた薬剤は、免疫グロブリン、抗感染症薬、抗アレルギー薬であった。全ての患者が少なくとも 1 種類の抗生物質又は免疫補充療法を処方されていた（5.3.5.3 補遺、表 14.1-8.1）。最も多く服用されていた抗生物質は Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤）（3 例）であった。また、3 例は試験組入れ前に免疫抑制剤（シロリムス）を服用していた（5.3.5.1 2201 試験のパート I の CSR、一覧表 16.2.5-1.2 及び一覧表 16.2.9-1.3.1）。これらの薬剤に試験データの解釈に影響を及ぼすと考えられるものはない。

2201 試験のパート II では、全 31 例が APDS に関連する併用薬を少なくとも 1 種類使用していた（5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、表 14.1-4.1b）。最も多く使用されていた薬剤は、グルココルチコイド（Leniolisib 群 71.4%、プラセボ群 70.0%）、アニリド系薬剤（Leniolisib 群 61.9%、プラセボ群 60.0%）、抗生物質（Leniolisib 群 42.9%、プラセボ群 80.0%）、コルチコステロイド（Leniolisib 群 47.6%、プラセボ群 70.0%）であった。患者の大半が、少なくとも 1 種類の抗生物質（Leniolisib 群 76.2%、プラセボ群 90.0%）又は免疫補充療法（Leniolisib 群 66.7%、プラセボ群 70.0%）を処方されていた（5.3.5.3 補遺、表 14.1-8.1）。最も多く服用されていた抗生物質はクラブラン酸カリウム・アモキシシリン、アジスロマイシンであった（両剤ともに、Leniolisib 群 28.6%、プラセボ群 30.0%）。免疫抑制剤の服用患者は Leniolisib 群 7 例（33.3%）、プラセボ群 4 例（40.0%）で、最も多く処方されていたのはシロリムスであった（Leniolisib 群 19.0%、プラセボ群 30.0%）。

パート II では、併用禁止薬（プレドニゾン、ケトコナゾール）を使用した 3 例について治験実施計画書からの逸脱の報告があった（5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、表 10-2）。患者 3001005 は、MRI 検査用の造影剤注入前にプレドニゾン 40 mg の単回投与を受けた（造影剤に対するアレルギーが疑われたことによる予防投与）。これは、治験薬投与開始の約 4 週間前に行われたスクリーニング来院時のエピソードである。残りの 2 例（患者 [redacted] 及び [redacted]）は、試験期間中を通してケトコナゾール外用薬（クリーム及びシャンプー）を使用していた（5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、一覧表 16.2.2-1.1b）。

継続投与 2201E1 試験では、全 37 例が APDS に関連する併用薬を少なくとも 1 種類使用していた（5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、表 14.1-7.1）。最も多く（全体の 20%超で）使用されていた

薬剤は、他のウイルスワクチン（70.3%）、SARS-CoV-2 ワクチン（67.6%）、paracetamol（アセトアミノフェン）（62.2%）、サルブタモール（51.4%）、イブプロフェン（51.4%）、通常のヒト Ig 製剤（51.4%）、Bactrim（40.5%）、アジスロマイシン（37.8%）、塩化ナトリウム（35.1%）、プレドニゾン（27.0%）、オメプラゾール（27.0%）、クラブラン酸カリウム・アモキシシリン（27.0%）、インフルエンザワクチン（24.3%）、フルチカゾンプロピオン酸エステル（24.3%）、モンテルカストナトリウム（21.6%）であった。患者の 16.2%はヒト Ig 製剤を併用していた。過去に Leniolisib 又はプラセボの投与を受けた患者間で、併用薬の使用に明らかな相違はなかった。37 例中 8 例の患者（21.6%）が試験中に併用禁止薬を使用しており、多くはケトコナゾール（37 例中 6 例、16.2%）であった。

LE 3301 試験パート I では、全ての患者が併用薬を報告した。多かった（33.3%以上）併用薬は、通常のヒト免疫グロブリン製剤（76.2%）、スルファメトキサゾール・トリメトプリム（42.9%）、サルブタモール（38.1%）、paracetamol（アセトアミノフェン）（33.3%）であった（5.3.5.2 LE 3301 試験の 52 週中間 CSR、表 7）。ほぼ全ての患者（95.2%）が何らかの免疫グロブリン補充療法を報告した（5.3.5.2 LE 3301 試験の 52 週中間 CSR、表 14.1.4.3）。試験のパート II では、患者の 60.0%が併用薬を報告した。患者の 10%超で報告された併用薬の基本語は、ヒト免疫グロブリン血症（25.0%）及びパラセタモール（25.0%）のみであった（表 14.1.4.2）。免疫グロブリン補充療法を受けたと報告した患者は、パート I（95.2%）と比較してパート II（25.0%）で少なかった（5.3.5.2 LE 3301 試験の 52 週中間 CSR 表 14.1.4.3）。

LE 4301 試験では、全ての患者が併用薬を報告した。全 3 例が免疫グロブリン補充療法を受け、3 例中 2 例が経口抗生物質の予防投与を受けていた（5.3.5.2 LE 4301 試験の 52 週中間 CSR 一覧表 16.2.4.5）。

2.7.4.3 有害事象

2.7.4.3.1 有害事象の解析

2201 試験のパート II（プラセボ対照）

2201 試験のパート II における有害事象全体の発現頻度は、Leniolisib 群（85.7%）とプラセボ群（90.0%）間で同程度であった（表 2.7.4-3）。本試験中に死亡例は報告されなかった（5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、一覧表 14.3.2-1.2b）。ただし、プラセボ群の 1 例が試験後（治験薬最終投与の約 4.5 ヵ月後）に肺高血圧症によって死亡している（本患者は継続投与試験に移行しなかった）。重篤な有害事象全体の発現頻度は、プラセボ群 20.0%に対して Leniolisib 群 14.3%であった。

Leniolisib 群及びプラセボ群の大部分は、重症度が最も重いもので Grade 1 又は Grade 2 の有害事象であった。Grade 3 の有害事象の発現頻度は、プラセボ群（30.0%）よりも Leniolisib 群（9.5%）の方が低かった。Grade 4 の（生命を脅かす）有害事象の発現頻度は、Leniolisib 群（9.5%）とプラセボ群（10.0%）で同程度であった。治験責任医師により治験薬投与と関連ありと判断された有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 30.0%であったのに対し Leniolisib 群では 23.8%であった。両群ともに治験薬投与中止や試験中止に至った有害事象は報告されなかった。

2201E1 試験（非盲検継続投与）

2201E1 試験での Leniolisib 長期曝露時の有害事象プロファイルは、2201 試験のパート II で観察された有害事象プロファイルとおおむね一致していた（表 2.7.4-3）。1 例（2.7%）で治験薬投与の中止に至った有害事象が発現した。心停止の有害事象が発現した患者の死亡が 1 件報告され、治験責任医師は治験薬投与と関連なしと判断した。

全 Leniolisib 投与患者

全 Leniolisib 群の患者の大半（96.8%）で 1 件以上の有害事象が発現した（表 2.7.4-3）。ほとんどの有害事象は、最も重い重症度が Grade 1 又は Grade 2 であった。Leniolisib 投与を受けた患者での重篤な有害事象の発現頻度は 19.4%であった。

日本人患者

全ての日本人患者（LE 3301 試験の 3 例、LE 4301 試験の 3 例の計 6 例）に 1 件以上の有害事象が発現し、全ての有害事象が Grade 1 又は Grade 2 であった。LE 4301 試験の日本人患者 1 例で、3 件の重篤な有害事象（1 件の COVID-19 及び 2 件の肺炎）が発現した。日本人患者で死亡は報告されなかった（ISS 表 1 及び表 9）。

表 2.7.4-3 TEAE の概要（安全性解析対象集団）

n (%) [E]	2201 Part 1 Leniolisib 10/30/70 mg BID N=6	2201 Part 2		2201E1 Leniolisib 70 mg BID Total Extension N=37	LE 3301 Leniolisib 20/30/40/50 mg BID N=21	LE 4301 Leniolisib 50/70 mg BID N=3	Total Leniolisib N=62
		Leniolisib 70 mg BID N=21	Placebo BID N=10				
Any TEAE	4 (66.7) [18]	18 (85.7) [92]	9 (90.0) [46]	34 (91.9) [418]	21 (100) [156]	3 (100) [32]	60 (96.8) [720]
Serious	-	3 (14.3) [5]	2 (20.0) [6]	8 (21.6) [36]	2 (9.5) [2]	1 (33.3) [3]	12 (19.4) [46]
Leading to discontinuation	-	-	-	1 (2.7) [1]	-	-	1 (1.6) [1]
Leading to death	-	-	1 (10.0) [2]	1 (2.7) [1]	-	-	1 (1.6) [1]
Severity							
Grade 1	4 (66.7) [12]	15 (71.4) [65]	8 (80.0) [27]	32 (86.5) [228]	20 (95.2) [115]	3 (100) [24]	56 (90.3) [448]
Grade 2	3 (50.0) [5]	9 (42.9) [19]	5 (50.0) [13]	24 (64.9) [104]	11 (52.4) [40]	3 (100) [8]	42 (67.7) [176]
Grade 3	1 (16.7) [1]	2 (9.5) [3]	3 (30.0) [4]	10 (27.0) [45]	1 (4.8) [1]	-	12 (19.4) [50]
Grade 4	-	2 (9.5) [3]	1 (10.0) [1]	1 (2.7) [1]	-	-	3 (4.8) [4]
Grade 5	-	-	1 (10.0) [1]	1 (2.7) [1]	-	-	1 (1.6) [1]
Missing	-	2 (9.5) [2]	-	16 (43.2) [39]	-	-	17 (27.4) [41]

Source: ISS Table 1
%=percentage of subjects with an adverse event (n/N×100); AE=adverse event; BID=twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; E=events; n=number of subjects with an adverse event; N=number of subjects; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Severity grades: 1=mild; 2=moderate; 3=severe; 4=life-threatening; 5=fatal.
AEs were assigned severity grade using the CTCAE version applicable to the study.
A TEAE was defined as an AE that started during or after the first dose, or started prior to the first dose and increased in severity after the first dose.
Over the course of LE 3301 Part 2, doses were adjusted as needed for changes in body weight at each scheduled study visit. However, subjects are analyzed for Part 2 based on their weight at Visit 7.

2.7.4.3.1.1 比較的よくみられる有害事象

2.7.4.3.1.1.1 有害事象全体の発現頻度

2201 試験のパート II（プラセボ対照）

患者の大半（Leniolisib 群 85.7%、プラセボ群 90.0%）で 1 件以上の有害事象が認められた（表 2.7.4-3）。有害事象が最も高頻度に報告された SOC は「感染症および寄生虫症」（Leniolisib 群 52.4%、プラセボ群 40.0%）で、次に「胃腸障害」（Leniolisib 群 33.3%、プラセボ群 40.0%、2201E1 試験の IA-2 CSR、表 13）であった。Leniolisib 群の方がプラセボ群よりも事象が高頻度にみられた（20%以上の差）SOC は、「皮膚および皮下組織障害」（Leniolisib 群 33.3%、プラセボ群 10.0%、2201E1 試験の IA-2 CSR、表 13）であった。Leniolisib 群の 2 例に洞性頻脈及び頻脈（ともに無症状、SOC「心臓障害」）が認められた（2201E1 試験の IA-2 CSR、一覧表 16.2.7-1.1）。

Leniolisib 群に多くみられた有害事象は頭痛及び副鼻腔炎で（表 2.7.4-4）、副鼻腔炎の発現頻度はプラセボ群よりも高く（Leniolisib 群 19.0%、プラセボ群 0%）、頭痛の発現頻度はプラセボ群と同程度（Leniolisib 群 23.8%、プラセボ群 20.0%）であった。プラセボ群での報告はなく Leniolisib 群で 2 例以上に発現した有害事象は、上記の副鼻腔炎の他に、発熱、下痢、脱毛症、背部痛、湿疹、頸部痛であった（表 2.7.4-4 及び 2201E1 試験の IA-2 CSR、表 14）。

2201E1 試験（非盲検継続投与）

2201E1 試験では、Leniolisib への長期曝露に伴う有害事象全体の発現割合に増加はみられなかった。2201 試験のパート II のどちらかの投与群よりも事象が高頻度にみられた（20%以上の差）SOC は、「感染症および寄生虫症」（83.8%）、「胃腸障害」（62.2%）、及び「臨床検査」（48.6%）であった（2201E1 試験の IA-2 CSR、表 13）。よくみられた有害事象は SARS-CoV-2 検査陰性、COVID-19、上気道感染、頭痛、発熱であった。2201 試験のパート II のどちらかの投与群よりも高頻度にみられた（10%の差）有害事象は、SARS-CoV-2 検査陰性、COVID-19、咽頭炎、鼻炎、気管支炎であった（表 2.7.4-4 及び ISS 表 6）。

全 Leniolisib 投与患者

Leniolisib 投与を受けた全患者で、有害事象が最も高頻度に報告された SOC は「感染症および寄生虫症」（患者の 83.9%）で、次に「胃腸障害」（61.3%）であった（ISS 表 2）。多くみられた有害事象は、頭痛（29.0%）及び SARS CoV-2 検査陰性（24.2%）であった（表 2.7.4-4）。

日本人患者

日本人患者で最も多く報告された有害事象は、発熱、尿中アルブミン／クレアチニン比増加及び尿中タンパク／クレアチニン比増加［各 3 例（50%）、ISS 表 6］であった。上気道感染、副鼻腔炎、鼻咽頭炎、結膜炎、便秘、インフルエンザ及び好中球数減少［各 2 例（33.3%）］であった（ISS 表 6）。他の有害事象は全て、日本人患者 1 例でのみ発現した。

表 2.7.4-4 基本語別にみた TEAE（全 Leniolisib 投与患者の 7%以上に発現）（安全性解析対象集団）

Preferred Term, n (%)	2201 Part 1 Leniolisib 10/30/70 mg BID N=6	2201 Part 2		2201E1 Leniolisib 70 mg BID Total Extension N=37	LE 3301 Leniolisib 20/30/40/50 mg BID N=21	LE 4301 Leniolisib 50/70 mg BID N=3	Total Leniolisib N=62
		Leniolisib 70 mg BID N=21	Placebo BID N=10				
Headache	1 (16.7)	5 (23.8)	2 (20.0)	7 (18.9)	7 (33.3)	-	18 (29.0)
SARS-CoV-2 test negative	-	-	-	15 (40.5)	-	-	15 (24.2)
Pyrexia	-	2 (9.5)	-	7 (18.9)	6 (28.6)	-	14 (22.6)
Upper respiratory tract infection	-	2 (9.5)	2 (20.0)	10 (27.0)	1 (4.8)	1 (33.3)	13 (21.0)
Sinusitis	1 (16.7)	4 (19.0)	-	5 (13.5)	4 (19.0)	-	13 (21.0)
COVID-19	-	-	-	11 (29.7)	-	1 (33.3)	12 (19.4)
Vomiting	-	1 (4.8)	1 (10.0)	5 (13.5)	5 (23.8)	-	11 (17.7)
Diarrhoea	1 (16.7)	2 (9.5)	-	4 (10.8)	3 (14.3)	-	9 (14.5)
Nausea	-	1 (4.8)	3 (30.0)	2 (5.4)	2 (9.5)	-	5 (8.1)
Respiratory tract infection	-	-	1 (10.0)	5 (13.5)	2 (9.5)	-	7 (11.3)
Bronchitis	-	-	-	4 (10.8)	3 (14.3)	-	7 (11.3)
Gastroenteritis	1 (16.7)	1 (4.8)	-	2 (5.4)	4 (19.0)	-	7 (11.3)
Nasopharyngitis	1 (16.7)	-	1 (10.0)	4 (10.8)	2 (9.5)	1 (33.3)	7 (11.3)
Otitis externa	-	1 (4.8)	-	5 (13.5)	1 (4.8)	-	7 (11.3)
Pneumonia	-	1 (4.8)	-	4 (10.8)	1 (4.8)	1 (33.3)	7 (11.3)
Rhinitis	1 (16.7)	-	-	4 (10.8)	2 (9.5)	-	7 (11.3)
Abdominal pain	-	-	1 (10.0)	4 (10.8)	2 (9.5)	-	6 (9.7)
Alopecia	-	2 (9.5)	-	2 (5.4)	2 (9.5)	-	6 (9.7)
Cough	1 (16.7)	-	1 (10.0)	2 (5.4)	4 (19.0)	-	6 (9.7)
Otitis media	-	-	-	3 (8.1)	3 (14.3)	-	6 (9.7)
Pruritus	1 (16.7)	1 (4.8)	-	1 (2.7)	2 (9.5)	1 (33.3)	6 (9.7)
Weight increased	-	1 (4.8)	1 (10.0)	5 (13.5)	-	-	5 (8.1)

表 2.7.4-4 基本語別にみた TEAE（全 Leniolisib 投与患者の 7%以上に発現）（安全性解析対象集団）（続き）

Preferred Term, n (%)	2201 Part 1 Leniolisib 10/30/70 mg BID N=6	2201 Part 2		2201E1 Leniolisib 70 mg BID Total Extension N=37	LE 3301 Leniolisib 20/30/40/50 mg BID N=21	LE 4301 Leniolisib 50/70 mg BID N=3	Total Leniolisib N=62
		Leniolisib 70 mg BID N=21	Placebo BID N=10				
Arthralgia	-	-	-	3 (8.1)	2 (9.5)	-	5 (8.1)
Asthma	-	1 (4.8)	-	4 (10.8)	-	-	5 (8.1)
Dental caries	-	1 (4.8)	-	4 (10.8)	1 (4.8)	-	5 (8.1)
Oropharyngeal pain	1 (16.7)	-	-	3 (8.1)	1 (4.8)	-	5 (8.1)
Seborrhoeic dermatitis	1 (16.7)	-	-	3 (8.1)	1 (4.8)	-	5 (8.1)

Source: ISS Table 8
%=percentage of subjects with an adverse event (n/N×100); AE=adverse event; BID=twice daily; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of subjects with an adverse event; N=number of subjects; TEAE=treatment-emergent adverse event.
AEs were coded using the MedDRA version applicable to each study.
A TEAE was defined as an AE that started during or after the first dose, or started prior to the first dose and increased in severity after the first dose.
Over the course of LE 3301 Part 2, doses were adjusted as needed for changes in body weight at each scheduled study visit. However, subjects are analyzed for Part 2 based on their weight at Visit 7.

2.7.4.3.1.1.2 重症度別にみた有害事象

治験責任医師は、全ての有害事象の重症度を有害事象共通用語規準（米国国立がん研究所）に基づいてグレード判定した。本規準では、Grade 1 は軽度、Grade 2 は中等度、Grade 3 は重度、Grade 4 は生命を脅かす事象、Grade 5 は死亡に至った事象に相当する。

2201 試験のパート II（プラセボ対照）

2201 試験のパート II で報告された有害事象の大半が Grade 1 又は Grade 2 であった（表 2.7.4-3）。Grade 3 の有害事象の発現頻度は Leniolisib 群（9.5%）の方がプラセボ群（30.0%）よりも低かった。Grade 4 の有害事象の発現頻度は Leniolisib 群（9.5%）とプラセボ群（10.0%）で同程度であった。Leniolisib 群でみられた Grade 3 の事象は、1 例で報告された発育不全と血便排泄、並びに別の 1 例で報告された失神であった。Leniolisib 群でみられた Grade 4 の事象は、1 例で報告されたアルコール中毒と昏睡、別の 1 例で報告されたリパーゼ増加であった。Grade 5 の重篤な有害事象として 1 件の肺高血圧症がプラセボ群で報告された（2201E1 試験の IA-2 CSR、一覧表 14.3.2-1.1）。

2 例以上に発現した Grade 3、4 及び 5 の有害事象はなく、治験薬投与と関連ありと判断された事象もなかった（2201E1 試験の IA-2 CSR、表 14.3.1-1.2 及び表 14.3.1-2.2）。

2201E1 試験（非盲検継続投与）

2201E1 試験での Leniolisib 長期曝露に伴う有害事象の種類や重症度は、2201 試験のパート II から得られた結果と類似していた（表 2.7.4-3）。2 例以上に発現した Grade 3 の事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（8.1%）、体重増加（8.1%）、腹痛（5.4%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5.4%）、肥満（5.4%）であった（2201E1 試験の IA-2 CSR、表 14.3.1-1.2）。1 件の Grade 5 の事象が重篤な有害事象である心停止を発現した 1 例で報告されたが、治験責任医師は治験薬投与と関連なしと判断した。

治験責任医師により治験薬投与と関連ありと判断された Grade 3 の事象は、1 例で報告された好中球数減少、1 例で報告された高血糖と体重増加であった（2201E1 試験の IA-2 CSR、表 14.3.1-2.2）。

CD4 リンパ球減少症の病歴を有する 3[redacted] 歳の[redacted]患者[redacted] は、Day 2 に一過性の好中球数減少の有害事象を認めた。治験薬投与に対して措置を講じたり有害事象に対する治療を施したりすることなく、Day 46 に患者は回復している（2201E1 試験の IA-2 CSR、一覧表 16.2.7-1.1）。

2201 試験のパート II への組入れ前に（口腔咽頭炎症に対する）高用量ステロイドの使用歴がある 1[redacted] 歳の女性患者[redacted] は、Day 667 に Grade 2 の有害事象である高血糖を認め、メトホルミンによる治療を開始した。Day 715 に高血糖が Grade 3 に悪化して、インスリングラルギンによる治療を開始した。当該患者は、Day 49 に Grade 3 の体重増加も認めている（2201E1 試験の IA-2 CSR、一覧表 16.2.5-1.2 及び一覧表 16.2.7-1.1）。

全 Leniolisib 投与患者

Leniolisib 投与を受けた全患者で、有害事象の大半が Grade 1 又は Grade 2 であった（表 2.7.4-3）。Grade 3 の有害事象計 50 件が 12 例（19.4%）で発現した。上記に加えて、以下の Grade 3 の

事象が報告された。

- 2201 試験パート I : Day 14 に 1 件のリパーゼ増加が報告された。本事象はいかなる介入も要さずに 7 日以内に消失し、治験責任医師は治験薬投与と関連するとは判断しなかった。
- LE 3301 試験：1 件の大腿骨骨折が報告されたが、治験責任医師は治験薬投与と関連なしと判断した。

LE 4301 試験で、Grade 3 以上の有害事象は報告されなかった（表 2.7.4-3）。

日本人患者

日本人患者で発現した有害事象は全て、Grade 1 又は Grade 2 であった（ISS 表 1）。

2.7.4.3.1.1.3 治験薬投与との関連性別にみた有害事象

治験責任医師が評価した有害事象と治験薬投与との関連性を以下に示す。

2201 試験のパート II（プラセボ対照）

治験薬投与と関連ありと判断された有害事象の発現頻度は、プラセボ群 30.0%に対して Leniolisib 群では 23.8%であった（表 2.7.4-5）。パート II 期間中に 2 例以上で報告された治験薬投与と関連ありと判断された有害事象は脱毛症（n=2）のみであった。

2201E1 試験（非盲検継続投与）

2201E1 試験での Leniolisib 長期曝露に伴って報告された治験薬投与と関連ありと判断された有害事象全体の発現頻度は、2201 試験のパート II よりも低かった（表 2.7.4-5）。継続投与試験にて最も多く報告された Leniolisib 投与と関連ありと判断された有害事象は、パート II でも報告された体重増加であった。

全 Leniolisib 投与患者

Leniolisib 投与を受けた全患者で、治験薬投与と関連ありと判断された有害事象の発現頻度は 30.6%であった（表 2.7.4-5）。最も多く報告された治験薬投与と関連ありと判断された有害事象は、脱毛症、好中球数減少及び体重増加（各 6.5%）、並びに貧血及び尿中アルブミン／クレアチニン比増加（各 3.2%）であった。それ以外の治験薬投与と関連ありと判断された TEAE は全て、1 例のみで発現した。

日本人患者

日本人患者で、治験薬投与と関連ありと判断された有害事象の発現頻度は 83.3%であった（ISS 表 7）。複数の日本人患者で発現した治験薬投与と関連ありと判断された有害事象は、好中球数減少及び尿中アルブミン／クレアチニン比増加［各 2 例（33.3%）］であった。

表 2.7.4-5 治験薬投与と関連ありと判断された TEAE の基本語別の要約（安全性解析対象集団）

Preferred Term, n (%)	2201 Part 1 Leniolisib 10/30/70 mg BID N=6	2201 Part 2		2201E1 Leniolisib 70 mg BID Total Extension N=37	LE 3301 Leniolisib 20/30/40/50 mg BID N=21	LE 4301 Leniolisib 50/70 mg BID N=3	Total Leniolisib N=62
		Leniolisib 70 mg BID N=21	Placebo BID N=10				
Any related TEAE	-	5 (23.8)	3 (30.0)	5 (13.5)	7 (33.3)	3 (100)	19 (30.6)
Alopecia	-	2 (9.5)	-	-	2 (9.5)	-	4 (6.5)
Neutrophil count decreased	-	-	-	1 (2.7)	2 (9.5)	1 (33.3)	4 (6.5)
Weight increased	-	1 (4.8)	-	3 (8.1)	-	-	4 (6.5)
Abdominal pain	-	-	1 (10.0)	-	1 (4.8)	-	1 (1.6)
Anemia	-	-	-	-	1 (4.8)	1 (33.3)	2 (3.2)
Fatigue	-	-	1 (10.0)	-	1 (4.8)	-	1 (1.6)
Headache	-	-	1 (10.0)	-	1 (4.8)	-	1 (1.6)
Urine albumin/creatinine ratio increased	-	-	-	-	-	2 (66.7)	2 (3.2)
Alanine aminotransferase increased	-	-	-	-	1 (4.8)	-	1 (1.6)
Aphthous ulcer	-	1 (4.8)	-	-	-	-	1 (1.6)
Arthralgia	-	-	-	1 (2.7)	-	-	1 (1.6)
Aspartate aminotransferase increased	-	-	-	-	1 (4.8)	-	1 (1.6)
Blood immunoglobulin G decreased	-	-	-	-	-	1 (33.3)	1 (1.6)
Diarrhoea	-	-	-	-	1 (4.8)	-	1 (1.6)
Duodenal ulcer	-	-	-	-	-	1 (33.3)	1 (1.6)

表 2.7.4-5 治験薬投与と関連ありと判断された TEAE の基本語別の要約（安全性解析対象集団）（続き）

Preferred Term, n (%)	2201 Part 1 Leniolisib 10/30/70 mg BID N=6	2201 Part 2		2201E1 Leniolisib 70 mg BID Total Extension N=37	LE 3301 Leniolisib 20/30/40/50 mg BID N=21	LE 4301 Leniolisib 50/70 mg BID N=3	Total Leniolisib N=62
		Leniolisib 70 mg BID N=21	Placebo BID N=10				
Dyspnoea	-	-	1 (10.0)	-	-	-	-
Enteritis	-	-	-	-	-	1 (33.3)	1 (1.6)
Gastritis	-	-	-	-	-	1 (33.3)	1 (1.6)
Hyperglycaemia	-	-	-	1 (2.7)	-	-	1 (1.6)
Lipase increased	-	-	-	-	-	1 (33.3)	1 (1.6)
Lymphocyte count decreased	-	-	-	-	-	1 (33.3)	1 (1.6)
Mouth ulceration	-	-	-	-	1 (4.8)	-	1 (1.6)
Nausea	-	-	-	-	1 (4.8)	-	1 (1.6)
Palpitations	-	-	-	-	1 (4.8)	-	1 (1.6)
Pruritus	-	-	-	-	1 (4.8)	-	1 (1.6)
Stomatitis	-	-	-	-	1 (4.8)	-	1 (1.6)
Taste disorder	-	1 (4.8)	-	-	-	-	1 (1.6)
Upper respiratory tract infection	-	-	-	-	-	1 (33.3)	1 (1.6)
Urine protein/creatinine ratio increased	-	-	-	-	-	1 (33.3)	1 (1.6)
Vasculitis	-	-	1 (10.0)	-	-	-	-
Vertigo	-	-	1 (10.0)	-	-	-	-
Vomiting	-	1 (4.8)	-	-	-	-	1 (1.6)
White blood cell count decreased	-	-	-	-	-	1 (33.3)	1 (1.6)

Source: ISS Table 7
%=percentage of subjects with an adverse event (n/N×100); AE=adverse event; BID=twice daily; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of subjectswith an adverse event; N=number of subjects; TEAE=treatment-emergent adverse event.
AEs were coded using the MedDRA version applicable to each study.
A TEAE was defined as an AE that started during or after the first dose, or started prior to the first dose and increased in severity after the first dose.
A treatment-related TEAE was defined as a TEAE with a relationship of possibly, probably, or definitely related to the study treatment, as determined by the investigator.
Over the course of LE 3301 Part 2, doses were adjusted as needed for changes in body weight at each scheduled study visit. However, subjects are analyzed for Part 2 based on their weight at Visit 7.

2.7.4.3.1.2　死亡

Leniolisib 臨床開発プログラムでは、臨床試験参加中の死亡が 1 件報告されている（表 2.7.4-6）。当該死亡例は、治験責任医師が治験薬投与と関連なしと判断した心停止を認めた男性患者で、[redacted]における試験組入れ時の年齢は 22 歳であった。2201 試験のパート II にて Leniolisib 投与を開始した本患者は 2201E1 試験で投与を継続していたが、肝機能検査値［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリホスファターゼ（ALP）］に顕著な上昇がみられた後、Day 877 に Leniolisib 投与を中止し、投与中止から 2 日後の Day 879 に心停止により死亡した。患者には、発育不全、代謝・栄養障害、慢性乳様突起炎、耳下腺炎、慢性中耳炎、再発性/慢性肺炎、誤嚥性肺炎、慢性気管支炎、気管支拡張症、慢性壊死性組織球性リンパ節炎、リンパ節症、脾腫、慢性血球減少症、慢性熱、タンパク喪失性腸症を伴う慢性ノロウイルス腸炎、慢性播種性マイコプラズマ・オラレ、低血圧、慢性頻脈、慢性肝機能検査値上昇といった数多くの長期にわたる病歴があった。心停止による本患者の死亡は、慢性播種性マイコプラズマ・オラレ感染の悪化や基礎疾患である心筋症など、患者が抱えていた様々な医学的な問題に起因すると考えられた。2201 試験のパート II や 2201E1 試験での Leniolisib 投与期間中に測定した本患者の心電図に、臨床的に重大な所見は認められていない。

表 2.7.4-6　Leniolisib 試験中の死亡例（安全性解析対象集団）

Study/ Subject ID	Age	Leniolisib Dose	Treatment Start and End Year	Duration of Exposure	Cause of Death/ Preferred Term	Medical History
[redacted]	22	70 mg BID (Extension)	20[redacted]-20[redacted]	877 days	Cardiac arrest	Malnutrition, tachycardia, cardiomyopathy, pericardial effusion, ECG QT prolonged, failure to thrive

Source: Study 2201E1 IA-2 CSR Listing 14.3.2-1.2 and Listing 16.2.4-1.3; Suspect Adverse Reaction Report for Case PHAUS2022000022 (data on file).
BID=twice daily; ECG=electrocardiogram; ID=identification.

2201 試験のパート II でプラセボ投与を完了した 44 歳患者が、プラセボの最終投与から約 4.5 ヵ月後に肺高血圧症で死亡している。当該患者には、長期にわたる気管支拡張症及びシュードモナス感染の病歴があった。Day 84 に基礎疾患である反応性リンパ節腫脹の増悪が認められ、試験治療終了後にあたる Day 110 に呼吸困難に陥り、Day 148 には基礎疾患である気管支拡張症に積極的な抗生物質治療と利尿薬投与も効果がない感染性の増悪を認めた。Day 187［プラセボ最終投与から約 3.5 ヵ月後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した治験終了時来院（Day 161）から 26 日後］に肺高血圧症を発症し、死亡するまで酸素要求量の増加が続いた。患者は、Day 224（プラセボ最終投与から約 4.5 ヵ月後）に肺高血圧症により死亡した。

2.7.4.3.1.3　重篤な有害事象

2201 試験のパート II（プラセボ対照）

2201 試験のパート II で、重篤な有害事象全体の発現頻度は、プラセボ群 20.0%に対して Leniolisib

群では 14.3%であった（表 2.7.4-7）。Leniolisib 群では 3 例から 5 件の重篤な有害事象が報告されたが、治験責任医師はいずれも治験薬投与と関連なしと判断した。

2201E1 試験（非盲検継続投与）

2201E1 試験での Leniolisib 長期曝露に伴って報告された重篤な有害事象の発現頻度は、2201 試験のパート II と同程度であった（表 2.7.4-7）。高頻度にみられた重篤な有害事象は、腹痛及び肺炎（各 2 例）であった。治験責任医師は、これらの重篤な有害事象を治験薬投与と関連なしと判断した。

全 Leniolisib 投与患者

Leniolisib 投与を受けた全患者で、重篤な有害事象の発現頻度は 19.4%であった（表 2.7.4-7）。最も多く報告された重篤な有害事象は、肺炎［3 例（4.8%）］、並びに腹痛及び COVID-19［各 2 例（3.2%）］であった。他の重篤な有害事象は全て 1 例のみで発現した。

日本人患者

日本人患者 1 例（16.7%）で、COVID-19 及び肺炎の重篤な有害事象が発現した（ISS 表 9）。

表 2.7.4-7 基本語別にみた重篤な有害事象（Leniolisib 群の 1 例以上に発現）（安全性解析対象集団）

Preferred Term, n (%)	2201 Part 1 Leniolisib 10/30/70 mg BID N=6	2201 Part 2		2201E1 Leniolisib 70 mg BID Total Extension N=37	LE 3301 Leniolisib 20/30/40/50 mg BID N=21	LE 4301 Leniolisib 50/70 mg BID N=3	Total Leniolisib N=62
		Leniolisib 70 mg BID N=21	Placebo BID N=10				
Any SAE	-	3 (14.3)	2 (20.0)	8 (21.6)	2 (9.5)	1 (33.3)	12 (19.4)
Pneumonia	-	-	-	2 (5.4)	-	1 (33.3)	3 (4.8)
Abdominal pain	-	-	-	2 (5.4)	-	-	2 (3.2)
COVID-19	-	-	-	1 (2.7)	-	1 (33.3)	2 (3.2)
Lymphadenopathy	-	-	1 (10.0)	1 (2.7)	-	-	1 (1.6)
Urinary tract infection	-	-	1 (10.0)	1 (2.7)	-	-	1 (1.6)
Abscess soft tissue	-	-	-	1 (2.7)	-	-	1 (1.6)
Acute sinusitis	-	-	-	1 (2.7)	-	-	1 (1.6)
Alanine aminotransferase increased	-	-	-	1 (2.7)	-	-	1 (1.6)
Alcohol poisoning	-	1 (4.8)	-	-	-	-	1 (1.6)
Anaemia	-	-	-	1 (2.7)	-	-	1 (1.6)
Anal fissure	-	-	-	1 (2.7)	-	-	1 (1.6)
Anaphylactic reaction	-	-	-	1 (2.7)	-	-	1 (1.6)
Arthritis reactive	-	-	-	1 (2.7)	-	-	1 (1.6)
Aspiration	-	-	-	1 (2.7)	-	-	1 (1.6)
Asthma	-	-	-	1 (2.7)	-	-	1 (1.6)
Cardiac arrest	-	-	-	1 (2.7)	-	-	1 (1.6)
Colitis	-	-	-	1 (2.7)	-	-	1 (1.6)
Coma	-	1 (4.8)	-	-	-	-	1 (1.6)
Dehydration	-	-	-	1 (2.7)	-	-	1 (1.6)
Facial pain	-	-	-	1 (2.7)	-	-	1 (1.6)
Failure to thrive	-	1 (4.8)	-	-	-	-	1 (1.6)
Febrile neutropenia	-	-	-	1 (2.7)	-	-	1 (1.6)

表 2.7.4-7 基本語別にみた重篤な有害事象（Leniolisib 群の 1 例以上に発現）（安全性解析対象集団）（続き）

Preferred Term, n (%)	2201 Part 1 Leniolisib 10/30/70 mg BID N=6	2201 Part 2		2201E1 Leniolisib 70 mg BID Total Extension N=37	LE 3301 Leniolisib 20/30/40/50 mg BID N=21	LE 4301 Leniolisib 50/70 mg BID N=3	Total Leniolisib N=62
		Leniolisib 70 mg BID N=21	Placebo BID N=10				
Femur Fracture	-	-	-	-	1 (4.8)	-	1 (1.6)
Flank pain	-	-	-	1 (2.7)	-	-	1 (1.6)
Hodgkin's disease	-	-	-	1 (2.7)	-	-	1 (1.6)
Hypocalcaemia	-	-	-	1 (2.7)	-	-	1 (1.6)
Hypotension	-	-	-	1 (2.7)	-	-	1 (1.6)
Leukopenia	-	-	-	1 (2.7)	-	-	1 (1.6)
Lipase increased	-	1 (4.8)	-	-	-	-	1 (1.6)
Lymphoid tissue operation	-	-	-	-	1 (4.8)	-	1 (1.6)
Mastoiditis	-	1 (4.8)	-	-	-	-	1 (1.6)
Orthostatic hypotension	-	-	-	1 (2.7)	-	-	1 (1.6)
Parotitis	-	-	-	1 (2.7)	-	-	1 (1.6)
Periorbital cellulitis	-	-	-	1 (2.7)	-	-	1 (1.6)
Pyrexia	-	-	-	1 (2.7)	-	-	1 (1.6)
Respiratory disorder	-	-	-	1 (2.7)	-	-	1 (1.6)
Sinusitis	-	-	-	1 (2.7)	-	-	1 (1.6)
Suicidal ideation	-	-	-	1 (2.7)	-	-	1 (1.6)
Viral infection	-	-	-	1 (2.7)	-	-	1 (1.6)
Vomiting	-	-	-	1 (2.7)	-	-	1 (1.6)

Source: ISS Table 9
%=percentage of subjects with an adverse event (n/N×100); AE=adverse event; BID=twice daily; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event; n=number of subjects with an adverse event; N=number of subjects; TEAE=treatment-emergent adverse event.
AEs were coded using the MedDRA version applicable to each study.
A TEAE was defined as an AE that started during or after the first dose, or started prior to the first dose and increased in severity after the first dose.
Over the course of LE 3301 Part 2, doses were adjusted as needed for changes in body weight at each scheduled study visit. However, subjects are analyzed for Part 2 based on their weight at Visit 7.

Leniolisib 臨床プログラムにて重篤な有害事象を認めた患者に関する簡略化した叙述を以下に示す。重篤な有害事象はいずれも入院又は入院期間の延長により「重篤」と分類されたもので、いずれも治験責任医師により治験薬投与と関連なしと判断されている。詳細な叙述は 2201 試験のパート II、2201E1 試験、及び LE 4301 試験の CSR（それぞれ 5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、14.3.3 項、5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、14.3.3 項、5.3.5.2 LE 4301 試験の 52 週中間 CSR、14.3.3 項）を参照のこと。

Leniolisib 70 mg 1 日 2 回投与（2201 試験のパート II にて最初の重篤な有害事象が発現）：

- ベースライン時点で再発性気管支炎、中耳炎、肺炎、副鼻腔炎を有していた 12 歳女性（患者[redacted]）は、2201 試験のパート II の Day 2～5 に Grade 2 の乳様突起炎を認めた。継続投与試験中に、重篤な有害事象である喘息、Grade 3 の呼吸障害、及び Grade 4 の自殺念慮が発現したが、これらは消失又は治療により消失した。
- 心筋症、心嚢液貯留、QTc 延長、発育不全、ALP 及び ALT 上昇、再発性リパーゼ上昇の病歴を有する 22 歳男性（患者[redacted]）は、2201 試験のパート II の Day 29 に発育不全の増悪（Grade 3）と Grade 4 のリパーゼ増加を認めた。リパーゼ値は投与 Day 57 に回復したが、発育不全は続いたままであった。また、継続投与 Day 14 に Grade 3 の肺炎（約 1 ヵ月間持続）が、継続投与 Day 84 に Grade 3 の起立性低血圧（2 日後に消失）が、継続投与 Day 149 に Grade 3 の低カルシウム血症（2 日後に消失）が、Day 702 に Grade 3 の誤嚥（翌日に消失）が発現した。患者は Day 877 に治験薬投与を中止した。当該患者は継続投与 Day 879 に心停止により死亡した。
- 持続中の気道感染、リンパ節症、低γグロブリン血症、自己免疫性甲状腺炎の病歴を有する 23 歳女性（患者[redacted]）は、2201 試験のパート II の Day 4 に Grade 4 のアルコール中毒及び昏睡（1 日未満）を認めたが、ほどなくして回復した。継続投与試験に移行した当該患者は、上記事象以外に重篤な有害事象は報告されていない。

プラセボ（2201 試験のパート II）：

- 尿路感染の病歴を有する 44 歳女性（患者[redacted]）は、本試験の Day 23 に Grade 3 の尿路感染（8 日後に消失）を認めた。継続投与試験に移行した当該患者は、本事象以外に重篤な有害事象は報告されていない。
- 気管支拡張症の病歴を有する 44 歳女性（患者[redacted]）は、Day 84 に 2201 試験のパート II を完了した。治療を受けていた医療機関が継続投与試験の参加施設ではなかったことから、当該患者は継続投与試験に移行していない。患者は、試験終了時間際に基礎疾患である反応性リンパ節症の増悪を、試験治療終了後にあたる Day 110 に呼吸困難を認めた。また、Day 148 に感染による気管支拡張症の増悪をきたし、Day 187 まで酸素療法下におかれた。その後（試験治療終了後にあたる Day 224 に）、肺高血圧症により死亡した。

Leniolisib 70 mg 1 日 2 回投与（2201E1 試験にて最初の重篤な有害事象が発現）：

- 2201 試験のパート I で Leniolisib 投与を開始した2[redacted] 歳女性（患者[redacted]）は、カットオフ日時点で継続投与 Day 1811 に達していた。当該患者は、継続投与 Day 1098 に反応性関節炎（Day 1261 に消失）を認めた。本事象以外に重篤な有害事象は報告されていない。
- 2201 試験のパート II でプラセボ投与を受けた1[redacted] 歳女性（患者[redacted]）は、カットオフ日時点で継続投与 Day 1014 に達していた。当該患者には、再発性肺炎、アレルギー性結

膜炎、アレルギー性鼻炎、喘息、蕁麻疹、皮膚感染、上気道感染、唾液腺炎、嘔吐の病歴があった。継続投与 Day 361 に副鼻腔炎（7 日間持続）が発現したため治験薬投与を一時的に中断した他、Day 382 に顔面痛（2 日間）を発現した。継続投与 Day 391 に腹痛及び嘔吐（11 日間持続）を認め、継続投与 Day 396 には脱水（6 日間持続）も始まった。継続投与 Day 515 には、再び急性副鼻腔炎、耳下腺炎、眼窩周囲蜂巣炎の症状が出現した（3 日後に消失）。当該患者は、継続投与 Day 995 に大腸炎（約 1 ヵ月持続）を発現したため、治験薬投与を一時的に中断した。この期間中にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加も認めたが、大腸炎消失時に消失した。当該患者は現在も継続投与試験に参加中である。

- ベースライン時に消化器痛が続いていた 2[redacted] 歳女性（患者[redacted]）は、2201 試験のパート II でプラセボ投与を受け、継続投与試験に移行した。当該患者は、継続投与 Day 334 に腹痛及び発熱（4 日間持続）を認めた。患者は 20[redacted] 年[redacted] 月初旬に数日間の発熱、腹痛及び筋肉痛で入院し、PCR で SARS-CoV-2 陽性の汎血球減少症であることが判明した。10 U PRBC の輸注と骨髄生検のために ICU 入室が必要となり、頚部リンパ節生検が実施された。頚部リンパ節生検で、CD30 陽性ホジキンリンパ腫が判明した。患者は化学療法及び HSCT が予定され、継続投与 Day 826 に試験への参加を中止した。患者の服薬遵守率は、習慣の問題による治験薬投与の長期中断に加え、それに続く発熱性疾患とリンパ節症の増悪のため、約 79%と推定された。
- 2201 試験のパート II でプラセボ投与を受けた 1[redacted] 歳男性（患者[redacted]）は、継続投与試験に移行した。当該患者は、継続投与 Day 212 に裂肛と血便排泄を認め、翌日には症状が弱まり 2 週間以内に消失したが、Day 267 に再発し、さらにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Day 268）、COVID-19 感染の疑いも認めた。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加のため治験薬投与を一時的に中断した。これらの肝検査値上昇は、後に、直腸の痛みを抑えられずに大量のアセトアミノフェンを過剰に服用したことが原因であると判明し、治験責任医師はこれらの事象分類を非重篤な有害事象に変更した（2.7.4.3.1.5.7 項参照）。
- 甲状腺機能低下症、副鼻腔炎、肥満の病歴を有する 1[redacted] 歳男性（患者[redacted]）は、2201 試験のパート II での Leniolisib 投与を完了し、継続投与試験に移行した。当該患者は、継続投与 Day 56 に右股関節の軟組織膿瘍（5 日後に消失）を発現した。

体重に基づき投与された Leniolisib：

LE 4301 試験（進行中）

- 1[redacted] 歳女性（患者[redacted]）は、LE 4301 試験パート I の Day 38 に Grade 1 の COVID-19、続いて Day 46 に Grade 2 の肺炎を発現した。患者は試験のパート I を完了し、パート II に移行した。試験のパート II では、Day 151 に Grade 2 の肺炎を発現した。患者は回復し、試験を継続した。

LE 3301 試験（進行中）

- [redacted] 歳女性（患者[redacted]）は、Day 126 に大腿骨骨折を発現し、治験薬投与が中断された。患者は回復し、試験を継続した。
- 1[redacted] 歳男性（患者[redacted]）は、Day 257 にリンパ組織の手術を受けた。患者は回復し、治験を継続した。

2.7.4.3.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.3.1.4.1 治験薬投与中止又は試験の中止に至った有害事象

2201 試験のパート I（用量設定）

2201 試験のパート I からは治験薬投与の中止に至った有害事象は報告されておらず、試験を中止した患者はいない。

2201 試験のパート II（プラセボ対照）

2201 試験のパート II からは治験薬投与の中止に至った有害事象は報告されておらず、試験を中止した患者はいない。

2201E1 試験（非盲検継続投与）

2201E1 試験では、心停止によって死亡した 1 例が治験薬投与を中止した（2.7.4.3.1.2 項参照）。別の 1 例に重篤な有害事象のホジキン病が発現し、治験薬投与の中止及び試験の中止に至った。

全 Leniolisib 投与患者

Leniolisib 投与を受けた全患者のうち、2201E1 試験の上記の 2 例のみに、治験薬投与の中止又は試験の中止に至った有害事象が発現した。また、LE 3301 試験では、30 mg 群の 1 例に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現したが、試験中止には至らなかった。

日本人患者

治験薬投与の中止又は試験の中止に至った有害事象を発現した日本人患者はいなかった。

2.7.4.3.1.5 器官別又は症候群別にみた有害事象の解析

Leniolisib の作用機序並びに Leniolisib や PI3Kδ 阻害剤にみられる有害事象を考慮して、感染、悪性腫瘍、好中球減少症及び他の血球減少症、皮疹、消化管の忍容性、心血管系障害又は QT 延長、肝酵素上昇、疲労といった複数の器官別又は症候群別に追加評価を実施した。

2.7.4.3.1.5.1 感染

試験中に発現した感染症は全て有害事象として報告するよう規定した。また、感染の徴候・症状について具体的に尋ねるよう治験責任医師に依頼し、とりわけ細菌性腸炎と白血球（WBC）を注意深くモニタリングするよう要求した。

2201 試験のパート II（プラセボ対照）

2201 試験のパート II 期間中に報告された SOC「感染症および寄生虫症」に属する感染事象全体の発現頻度は、プラセボ群 40.0%に対して Leniolisib 群では 52.4%であったが（表 2.7.4-8）、重篤な感染は Leniolisib 群（1 例、4.8%）の方がプラセボ群（2 例、20.0%）よりも少なかった（2201E1 試験の IA-2 CSR、表 14.3.1-5.1）。

全 Leniolisib 投与患者

全 Leniolisib 投与患者から多く報告された感染は、COVID-19、副鼻腔炎、上気道感染であった（表 2.7.4-8）。これら感染事象で、治験責任医師により治験薬投与と関連ありと判断された事象

は 1 件のみであった（LE 4301 試験では上気道感染）。治験薬投与中止に至った事象はなかった。Leniolisib 群からは 13 件の重篤な感染事象が報告されており、1 件（乳様突起炎）は 2201 試験のパート II で、9 件（軟部組織膿瘍、急性副鼻腔炎、COVID-19、耳下腺炎、眼窩周囲蜂巣炎、肺炎、副鼻腔炎、尿路感染、ウイルス感染、2201E1 試験の IA-2 CSR 表 17）は 2201E1 試験で、3 件（1 件の COVID-19 及び 2 件の肺炎、5.3.5.2 LE 4301 試験の 52 週中間 CSR、表 14.3.2.4.2）は LE 4301 試験で発現した。

日本人患者

3 件の重篤な有害事象である感染（1 件の COVID-19 及び 2 件の肺炎）が、LE 4301 試験の日本人患者 1 例で発現した（5.3.5.2 LE 4301 試験の 52 週中間 CSR、表 14.3.2.4.2）。

表 2.7.4-8 基本語別にみた感染事象（全 Leniolisib 投与患者の 2 例以上に発現）（安全性解析対象集団）

SOC Preferred Term, n (%)	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 N=37	LE 3301 Leniolisib 20/30/40/50 mg BID N=21	LE 4301 Leniolisib 50/70 mg BID N=3	Total Leniolisib N=62
Infections and infestations	4 (66.7)	11 (52.4)	4 (40.0)	31 (83.8)	16 (76.2)	3 (100)	52 (83.9)
Upper respiratory tract infection	-	2 (9.5)	2 (20.0)	10 (27.0)	1 (4.8)	1 (33.3)	13 (21.0)
Sinusitis	1 (16.7)	4 (19.0)	-	5 (13.5)	4 (19.0)	-	13 (21.0)
COVID-19	-	-	-	11 (29.7)	-	1 (33.3)	12 (19.4)
Respiratory tract infection	-	-	1 (10.0)	5 (13.5)	2 (9.5)	-	7 (11.3)
Bronchitis	-	-	-	4 (10.8)	3 (14.3)	-	7 (11.3)
Gastroenteritis	1 (16.7)	1 (4.8)	-	2 (5.4)	4 (19.0)	-	7 (11.3)
Nasopharyngitis	1 (16.7)	-	1 (10.0)	4 (10.8)	2 (9.5)	1 (33.3)	7 (11.3)
Otitis externa	-	1 (4.8)	-	5 (13.5)	1 (4.8)	-	7 (11.3)
Pneumonia	-	1 (4.8)	-	4 (10.8)	1 (4.8)	1 (33.3)	7 (11.3)
Rhinitis	1 (16.7)	-	-	4 (10.8)	2 (9.5)	-	7 (11.3)
Otitis media	-	-	-	3 (8.1)	3 (14.3)	-	6 (9.7)
Conjunctivitis	-	-	1 (10.0)	-	3 (14.3)	1 (33.3)	4 (6.5)
Urinary tract infection	-	1 (4.8)	1 (10.0)	4 (10.8)	-	-	4 (6.5)
Influenza	-	-	-	2 (5.4)	1 (4.8)	1 (33.3)	4 (6.5)
Oral herpes	-	1 (4.8)	-	4 (10.8)	-	-	4 (6.5)
Otitis media acute	-	-	-	2 (5.4)	2 (9.5)	-	4 (6.5)
Pharyngitis	-	-	-	4 (10.8)	-	-	4 (6.5)
Herpes zoster	-	-	-	2 (5.4)	-	1 (33.3)	3 (4.8)
Acute sinusitis	1 (16.7)	-	-	1 (2.7)	-	-	2 (3.2)

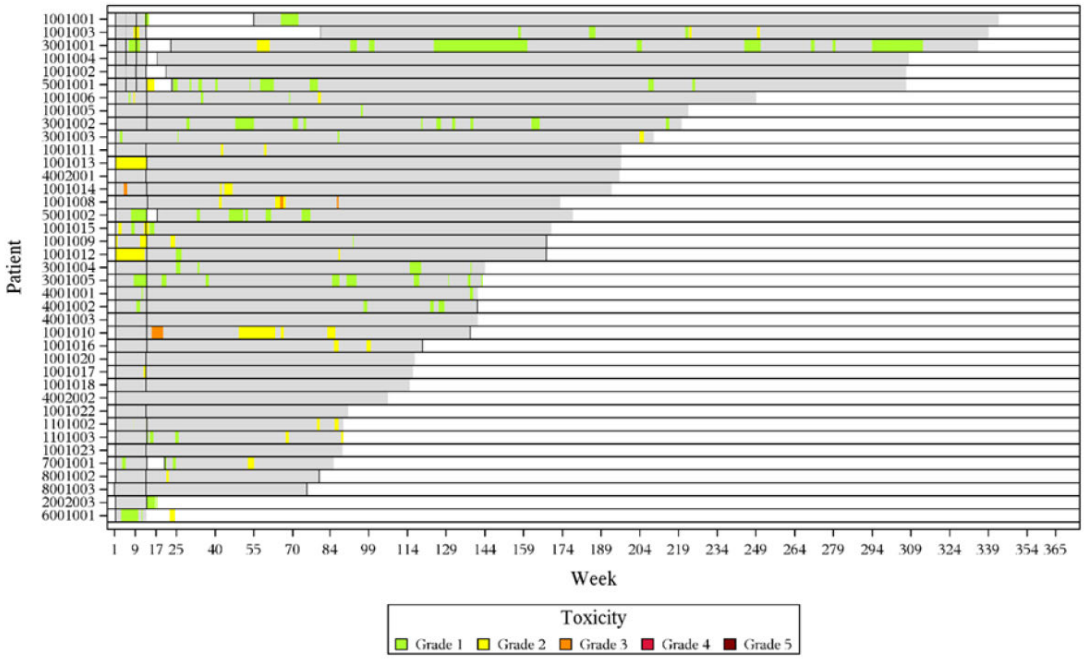
表 2.7.4-8 基本語別にみた感染事象（全 Leniolisib 投与患者の 2 例以上に発現）（安全性解析対象集団）（続き）

SOC Preferred Term, n (%)	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 N=37	LE 3301 Leniolisib 20/30/40/50 mg BID N=21	LE 4301 Leniolisib 50/70 mg BID N=3	Total Leniolisib N=62
Cellulitis	-	-	-	1 (2.7)	-	1 (33.3)	2 (3.2)
Folliculitis	-	-	-	2 (5.4)	-	-	2 (3.2)
Lyme disease	-	-	-	2 (5.4)	-	-	2 (3.2)

Source: ISS Table 2
%=percentage of subjects with an adverse event (n/N×100); AE=adverse event; BID=twice daily; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC=system organ class; n=number of subjects with an adverse event; N=number of subjects; TEAE=treatment-emergent adverse event.
AEs were coded using the MedDRA version applicable to each study.
A TEAE was defined as an AE that started during or after the first dose, or started prior to the first dose and increased in severity after the first dose.
Over the course of LE 3301 Part 2, doses were adjusted as needed for changes in body weight at each scheduled study visit. However, subjects are analyzed for Part 2 based on their weight at Visit 7.

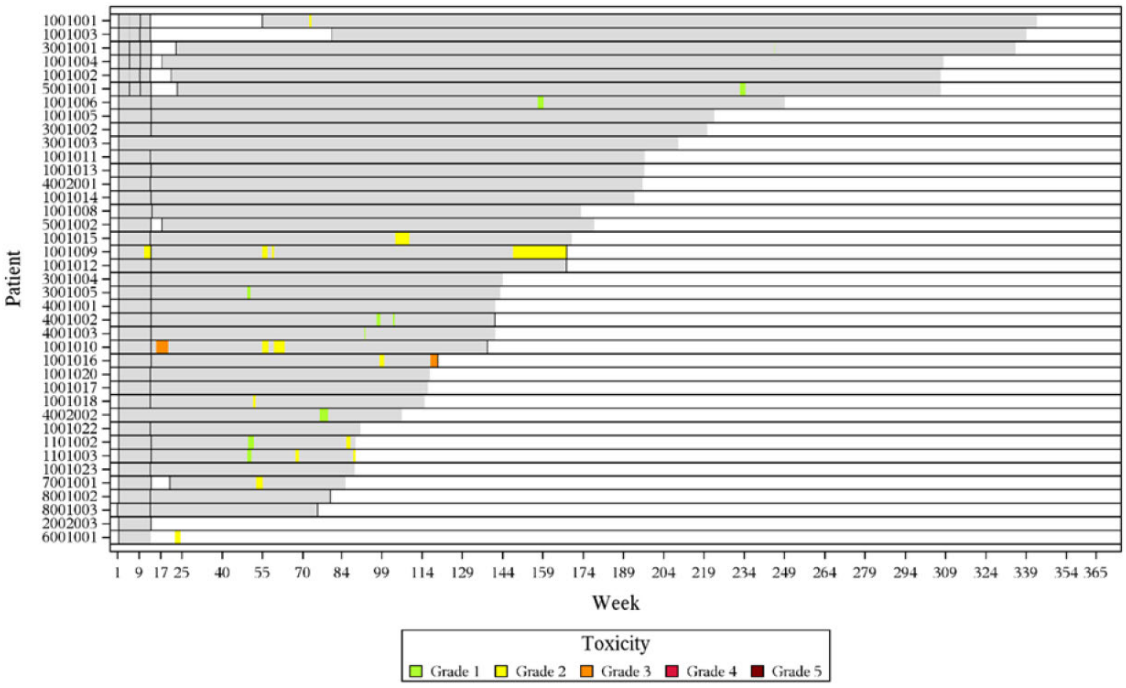
2201 試験及び 2201E1 試験を通した感染及び肺感染のヒートマップをそれぞれ図 2.7.4-1 及び図 2.7.4-2 に示す。感染の重症度はおおむね軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）で、Grade 3 の事象は少数であった。肺感染はまれで、発現しても一般に軽度か中等度であった。

図 2.7.4-1　2201 試験及び 2201E1 試験における感染のヒートマップ（安全性解析対象集団）



Source: 5.3.5.2 IA-2 CSR Study 2201E1 Listing 16.2.7-1.1.
X-axis tick values show the start of the week. Week is week from first dose of the study part.
Gray area on plot represents subjects time on treatment. Black lines represent changes in treatment.
The data extract for the extension study data was 13 March 2023.

図 2.7.4-2　2201 試験及び 2201E1 試験における肺感染のヒートマップ（安全性解析対象集団）



Source: 5.3.5.2 IA-2 CSR Study 2201E1 Listing 16.2.7-1.1.
X-axis tick values show the start of the week. Week is week from first dose of the study part.
Gray area on plot represents subjects time on treatment. Black lines represent changes in treatment.
The data extract for the extension study data was 13 March 2023.

2.7.4.3.1.5.2　悪性腫瘍

2201 試験で新たな悪性腫瘍は報告されていない。2201 試験のパート I に組み入れられた 6 例中 3 例にリンパ腫（大細胞型 B 細胞リンパ腫、ステージ III のホジキンリンパ腫、ステージ 1A の非ホジキンリンパ腫）の病歴があったが、最長 5 年間の Leniolisib 投与によってリンパ腫が再発した患者はいなかった（5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、一覧表 16.2.4-1.3）。2201E1 試験では、2201 試験のパート II でプラセボの投与を受けた 1 例が、継続投与の 2201E1 試験中にホジキン病を発現した（5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、表 14.3.1-1.1）。LE 3301 試験又は LE 4301 試験で、悪性腫瘍は報告されていない。

2.7.4.3.1.5.3　好中球減少症及び他の血球減少症

血球減少症全体の発現頻度は低かった。2201 試験の Leniolisib 群からは血球減少症の有害事象は報告されていない。2201E1 試験では、血球減少症は 4 例で報告されており、具体的には 1 例に貧血及び発熱性好中球減少症、1 例に鉄欠乏性貧血、1 例に好中球減少症、1 例に貧血及び好中球数減少が発現した。好中球数減少（Grade 3）が 30 歳女性患者の Day 41 に発現し、治験責任医師によって治験薬投与と関連ありと判断された。有害事象に対する治療を併用したり治験薬投与に対して措置を講じたりすることなく、Day 85 に好中球数減少は消失した。本事象以外の血球減少症はいずれも治験責任医師によって治験薬投与と関連なしと判断されている（2201E1 試験の IA-2 CSR、表 14.3.1-1.1 及び一覧表 16.2.7-1.1）。

2.7.4.4.1 項で詳述するように、血液学的検査結果を評価したところ、2201 試験のパート II の

Leniolisib 投与患者の好中球数に減少（Day 15 に最低値）がみられたが、Day 85／試験終了時来院までに再び増加している。Leniolisib 70 mg 1 日 2 回投与患者では、計 4 例の好中球数が 1000/μL を下回ったものの、いずれの患者も症状はなく、次回来院時には 1000/μL を上回っていた。

LE 4301 試験では、白血球数減少の中等度の有害事象 1 件及び好中球数減少の軽度の有害事象 1 件が同一の患者に同日に発現した。両事象は非重篤と分類され、治験薬投与の中断や介入が行われることはなく、8 日後に消失した。両有害事象は治験責任医師によって治験薬投与と関連ありと判断された。当該患者のベースライン時の白血球数は 4.66 10^9/L、好中球数は 2.92 10^9/L であり、投与 85 日目には白血球数が 2.65 10^9/L、好中球数が 1.64 10^9/L に低下し、6 日後の規定外来院時には白血球数が 3.82 10^9/L、好中球数が 5.95 10^9/L に上昇した。25 歳男性において、1 件の中等度の貧血が報告された。事象は Day 211 に発現し、治験薬投与と関連ありと判断された。データカットオフ時点（2025 年 1 月 9 日）で事象は継続中であり、治験薬の投与が中断された。ヘモグロビンはスクリーニング時が 133 g/L、Day 211 が 96 g/L、Day 337 が 116 g/L であった。貧血の既往歴は記録されていない。LE 4301 試験では血小板減少症の有害事象は報告されなかった。

LE 3301 試験では、好中球数減少が 2 件報告された。8 歳の男児患者で報告された 1 件は中等度の非重篤な有害事象で、治験責任医師によって治験薬投与と関連ありと判断され、治験薬投与が中断された。当該患者のベースライン時の白血球数は 3.96 10^9/L であり、投与 Day 30 には 1.62 10^9/L に低下し、投与 Day 57 に実施された次の規定来院時には 2.94 10^9/L に上昇した。当該患者には血小板数減少の有害事象も認められた。事象は軽度で非重篤であり、治験責任医師によって治験薬投与と関連なしと判断された。この有害事象は Day 115 に始まり、介入を行うことなく Day 178 に消失した。当該患者は、評価対象である非 APDS 関連自己免疫性疾患を有すると判断された（2.7.4.3.1.5.9 項）。もう 1 件の 7 歳の女児患者における報告は、軽度の非重篤な有害事象であり、治験責任医師によって治験薬投与と関連ありと判断され、治験薬投与の中断には至らなかった。当該患者のベースライン時の白血球数は 6.89 10^9/L であり、投与 Day 87 に 5.1 10^9/L 低下した。ただし、Day 87 までの全ての値及び Day 87 の値はいずれも白血球数の正常範囲内であった。

LE 3301 試験では、11 歳男性に 1 件の軽度で非重篤な貧血が報告された以外に、貧血又は血小板減少症の有害事象は報告されなかった。事象は Day 254 に発現し、治験薬投与と関連ありと判断され、治験薬投与の中断には至らなかった。データカットオフ時点（2025 年 3 月 14 日）で、事象は継続中である。ヘモグロビンはスクリーニング時に 122 g/L、Day 254 に 110 g/L、Day 338 に 97 g/L であった。貧血の既往歴はなかった。

2.7.4.3.1.5.4 皮膚及び皮下組織障害

APDS 患者を対象とした臨床試験で報告された発疹事象の発現頻度は一貫して低い。2201 試験のパート I からは発疹は報告されておらず、2201 試験のパート II の Leniolisib 群と 2201E1 試験で報告された皮疹の発現頻度は低かった［2201 試験のパート II の Leniolisib 群：斑状丘疹状皮疹（1 件）、2201E1 試験：発疹（2 件）、紅斑性皮疹、斑状皮疹、そう痒性皮疹、蕁麻疹（各 1 件）］。LE 3301 試験で 1 例の患者に丘疹状皮疹 1 件及び発疹 1 件が報告され、治験薬投与と関連なしと判断された。患者は、治験薬の投与を中断することなく回復した。LE 4301 試験では発疹は報告されなかった。発疹事象は全て軽度で、治験薬投与の中断に至った事象や治験責任医師が治験薬投与と関連ありと判断した事象はなかった（2201E1 試験の IA-2 CSR、表 14.3.1-1.1 及び一覧表 16.2.7-1.1、LE 3301 試験の 52 週中間 CSR、表 14.3.1.2 及び一覧表 16.2.7.1）。発疹事象に関する追

加情報は表 2.7.4-9 に要約する。

全 Leniolisib 群で報告されたその他の皮膚関連有害事象は、脱毛症及びそう痒症（各 9.7%）、脂漏性皮膚炎（8.1%）、湿疹及び発疹（各 4.8%）、毛孔性角化症（3.2%、ISS 表 2）であった。その他の皮膚関連有害事象は全て 1 例の患者で発現した。

脱毛症 4 例（2201 試験のパート II の 2 例及び LE 3301 試験の 2 例）及び LE 3301 試験の 1 例にみられたそう痒症は、治験責任医師によって治験薬投与と関連ありと判断された（ISS 表 3）。2201E1 試験のパート II において、治験薬投与と関連ありと判断された脱毛症は、1 例は Day 14 に、もう 1 例は Day 75 に始まり、試験期間中も続いた。どちらも脱毛症歴がある患者であった。LE 3301 試験では、治験薬投与と関連ありと判断された脱毛症 1 件が 1 例で Day 151 に発現し、データカットオフ日（2025 年 3 月 14 日）の時点で継続中であった。もう 1 件は 1 例で Day 169 に発現し、Day 419 に回復した。

これら以外の脱毛症は全て治験責任医師によって治験薬と関連なしと判断されており、うち 1 例も過去に脱毛症歴を有している（2201E1 試験の IA-2 CSR、表 14.3.1-1.1 及び一覧表 16.2.7-1.1）。

治験薬投与と関連ありと判断されたそう痒症は LE 3301 試験の Day 4 に始まり、Day 6 に消失した（LE 3301 試験の 52 週中間 CSR、一覧表 16.2.7.1）。

表 2.7.4-9 発疹事象が発現した患者（安全性解析対象集団）

Study	Age	Preferred Term	Start Day/End Day/Duration	Relevant Medical History
2201 Part 2	22	Rash maculo-papular	Day 44/not recovered/NA	None
2201E1	18	Rash	Day 64/Day 365/ 302 days	None
2201E1	16	Rash	Day 505/Day506/ 2 days	Keratosis pilaris, eczema
2201E1	12	Rash macular Rash pruritic	Day 618/Day 712/ 95 days Day 949/Day 1083/135 days	Urticaria
2201E1	16	Rash erythematous	Day 244/Day 358/ 115 days	None
2201E1	30	Urticaria	Day 132/Day 135/ 4 days	Dermatitis atopic
LE 3301	8	Rash papular Rash	Day 30/Day 57/28 days Day 179/ Day 276/ 98 days	Eczema

Source: Study 2201E1 IA-2 CSR Listing 16.2.7-1.1 and Listing 16.2.4-1.3; Study LE 3301 52-Week Interim CSR Listing 16.2.7.1 and Listing 16.2.4.3.
NA=not applicable.

2.7.4.3.1.5.5 消化管の忍容性

2201 試験のパート II における SOC「胃腸障害」に属する有害事象全体の発現頻度は、プラセボ群 40.0%に対して Leniolisib 群では 33.3%であった（2201E1 試験の IA-2 CSR、表 13）。2201E1 試験での消化管事象の発現頻度は 62.2%であった（2201E1 試験の IA-2 CSR、表 13）。

全 Leniolisib 投与患者では、SOC「胃腸障害」に属する有害事象全体の発現頻度は 61.3%であった（ISS 表 2）。多く報告された消化管関連の有害事象は、嘔吐（17.7%）及び下痢（14.5%）であった。消化管関連の有害事象のほとんどは治験責任医師によって治験薬と関連なしと判断された。

6 例（9.7%）に治験薬投与に関連した消化管関連の有害事象が認められ、これには腹痛、アフタ性潰瘍、下痢、十二指腸潰瘍、腸炎、胃炎、口腔内潰瘍、悪心、口内炎及び嘔吐が含まれた［各 1.6%（1 例）、ISS 表 3］。

- 2201 試験のパート II では、嘔吐が 25 日間にわたり持続し、また、アフタ性潰瘍が 36 日間にわたり持続した。いずれも Grade 1 で、治験薬投与に対して措置を講じることなく患者は回復している（5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、一覧表 16.2.7-1.1）。また、上記患者は 2 例とも試験期間中にさらなる嘔吐及びアフタ性潰瘍の発現が認められたが、治験薬投与と関連なしと判断されている。Grade 1 の嘔吐は、2201 試験のパート II の別の患者 1 例（1 日間）及び 2201E1 試験の 2 例（1～3 日間）にも発現していた。また、Leniolisib 群では Grade 1 の消化不良が 2 例［2201 試験のパート II の 1 例（1 日間）、2201E1 試験の 1 例（4 日間）］で報告された。
- LE 3301 試験では、1 例に治験薬投与に関連した Grade 1 の腹痛が 4 日間にわたって認められ、1 例に治験薬投与に関連した Grade 1 の悪心が 30 日間及び Grade 1 の下痢が 2 日間にわたって認められ、1 例に治験薬投与に関連した Grade 2 の口内炎が 30 日間、Grade 2 の口腔内潰瘍が 30 日間及びデータカットオフ日の時点で継続していた Grade 1 の口腔内潰瘍が認められた。

2.7.4.3.1.5.6 心血管系障害又は QT 延長

全 Leniolisib 投与患者では、SOC「心血管系障害」に属する有害事象全体の発現頻度は 4.8%であった（ISS 表 2）。2201 試験のパート II では、頻脈の病歴を有する Leniolisib 群の患者 1 例に頻脈が、Leniolisib 群のもう 1 例に洞性頻脈が認められた。プラセボ群に心臓系事象は報告されていない（2201E1 試験の IA-2 CSR、表 14.3.1-1.1 及び一覧表 16.2.7-1.1）。2201E1 試験では、1 例が心停止により死亡した（2.7.4.3.1.2 項参照）。LE 3301 試験では、1 例に動悸が認められた。治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断されたのは動悸のみであった（ISS 表 3）。

心電図結果については 2.7.4.5.3 項で詳述する。

2.7.4.3.1.5.7 肝酵素上昇

患者の安全性を徹底させるために、標準的なプロセスを用いて Leniolisib 臨床試験中の肝事象を特定、モニタリング、評価した。治験実施計画書に細かく規定したように、特定の肝臨床検査トリガーと肝事象の双方を注意深くモニタリングした。

2201 試験のパート I からは肝関連の有害事象は報告されていない。2201 試験のパート II の Leniolisib 群では 1 件のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が、2201E1 試験では 4 例から 7 件の肝酵素上昇（1 例で重篤なアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、1 例で重篤なアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、1 例でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、1 例でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加）が報告された。さらに、2201E1 試験の 1 例から 1 件の肝障害が報告された。これらの事象はいずれも治験責任医師により治験薬投与と関連なしと判断されている（5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、表 14.3.1-1.1 及び一覧表 16.2.7-1.1）。

2 例にみられた重篤な肝酵素上昇は、患者が服用していた他の薬剤が原因と考えられた。1 例目は、2201E1 試験にて Leniolisib 投与を開始した肝腫大と慢性肝炎の病歴を有する 18 歳男性患者

で、継続投与 Day 182 に肝酵素上昇を認めた。継続投与 Day 212 から Day 213 まで、裂肛による疼痛悪化のために入院し、アセトアミノフェンの連日投与を開始した。継続投与 Day 267 に、裂肛をきたしてコントロール不良の疼痛と下痢のため再入院し、入院中の継続投与 Day 268 に Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（714 U/L）とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（507 U/L）を認めて、治験薬投与の一時中断に至った。治験責任医師は、肝酵素上昇は治験薬投与と関連なしと判断し、疼痛コントロール目的で服用していたアセトアミノフェンによる毒性が原因と考えてアセチルシステイン静注治療を行った。重篤な有害事象は 10 日後の継続投与 Day 278 に消失した。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の事象分類は、後日、治験責任医師によって非重篤な事象に変更されている。

2 例目は、2201E1 試験にて Leniolisib 投与を開始した 17 歳女性患者で、継続投与 Day 995 に Grade 3 の大腸炎で入院したため治験薬投与を一時的に中断した。当初はメトクロプラミド、acrivastine、ketorolac tromethamine、モルヒネが投与されていたが、後にクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎の疑いのためにメトロニダゾール、サイトメガロウイルス性大腸炎の疑いのためにガンシクロビル、クロストリジウム・ディフィシレの治療薬としてバンコマイシンが投与されている。入院を続けていた継続投与 Day 1012 に、Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（142 U/L、正常範囲：0 ～33 U/L）を認めた。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は継続投与 Day 1014（治験薬投与再開前）に最大値（249 U/L）となり、継続投与 Day 1019 まで ULN の 5 倍を上回る値を維持した。治験薬投与は継続投与 Day 1014 に再開した。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加に対する治療は行わなかったものの、継続投与 Day 1028 にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び大腸炎の両事象から回復している。治験責任医師は、いずれの事象も治験薬投与と関連なしと判断した。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の原因として、腸内感染を疑って投与した複数の抗生物質が関与している可能性が高い。

LE 4301 試験では、リパーゼ増加が 1 件報告されたが、AST、ALT 又はアミラーゼ上昇の報告はなかった。リパーゼ増加の有害事象は軽度で非重篤であり、治験責任医師により治験薬投与と関連があるかもしれないと判断された。治験薬投与の中断や介入は行われず、次回の規定来院までに有害事象は消失した。ベースライン時のリパーゼ値は 38 IU/L であり、Day 29 に値が 81 IU/L に上昇し、Day 57 までに 37 IU/L に低下した。これに対応する AST 及び ALT の増加はみられず、正常範囲内に留まっていた。

LE 3301 試験では、8 歳の男児患者 1 例で AST 増加 1 件及び ALT 増加 1 件が報告された。両事象は中等度で非重篤であり、治験責任医師により治験薬投与と関連ありと判断され、治験薬投与が中断された。ベースライン時の患者の ALT は 25 IU/L であり、Day 245 に 474 IU/L の最大値を示し、93～208 IU/L の範囲で上昇したままとなった（全ての規定来院及び規定外来院を含む）。ベースライン時の患者の AST は 39 U/L であり、Day 245 に 278 U/L の最大値を示し（全ての規定来院及び規定外来院を含む）、Day 253 に 64 U/L まで低下した。当該患者は、評価対象である非 APDS 関連自己免疫性疾患を有すると判断された（2.7.4.3.1.5.9 項）。

肝酵素の検査結果については 2.7.4.4.2.1 項で詳述する。

2.7.4.3.1.5.8 疲労

全 Leniolisib 投与患者では、疲労の発現頻度は全体で 4.8%であった（ISS 表 2）。疲労はいずれも 2201 試験のパート II で発現し、Leniolisib 群の 2 例（9.5%）及びプラセボ群の 1 例（10%）に認められた。

Leniolisib 群 2 例に発現した疲労は Grade 1 であった。1 例目で報告された疲労は、Day 1 に始まって消失していない。他にも有害事象として尿中血陽性と尿中白血球が Day 1 に併発しており、パート II 期間中を通して持続した。2 例目で報告された疲労は、Day 13 に始まって Day 15 に消失した。プラセボ群の 1 例からは 2 件の疲労（Day 6 に Grade 1 の疲労、Day 40～62 に Grade 2 の疲労）が報告された。当該患者は、他にも有害事象として気道感染と呼吸困難を併発していた（2201E1 試験の IA-2 CSR、一覧表 16.2.7-1.1）。

治験責任医師は、疲労と治験薬投与に関連があるとは考えていない。

2.7.4.3.1.5.9 自己免疫性疾患

2201 試験からも 2201E1 試験からも新たな自己免疫性疾患の有害事象は報告されていない（5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、表 14.3.1-1.1）。

LE 3301 試験では、8 歳の男児患者 1 例が、罹患臓器（腎臓、肝臓及び口唇）の生検により評価が行われる非 APDS 関連自己免疫性疾患を有すると判断された。当該患者に自己免疫性の有害事象は認められなかった。治験責任医師は、患者の自己免疫性疾患を考慮した上で、治験継続の適切性を判断している。LE 3301 試験又は LE 4301 試験では、他に自己免疫性の有害事象の報告はなかった。

2.7.4.3.1.6 日本人患者における有害事象

総じて、日本人患者に観察された有害事象は、日本人以外の患者で観察された事象と類似していた（表 2.7.4-10）。

表 2.7.4-10 日本人患者と日本人以外の患者における基本語別にみた全 Leniolisib 投与患者での発現頻度が 7%以上の TEAE の要約（安全性解析対象集団）

Preferred Term, n (%)	Japanese Subjects in Studies LE 3301 and LE 4301 N=6	Non-Japanese Subjects in Studies 2201, 2201E1, and LE 3301 N=57
Overall	6 (100)	55 (96.5)
Headache	1 (16.7)	19 (33.3)
SARS-CoV-2 test negative	-	15 (26.3)
Pyrexia	3 (50.0)	11 (19.3)
Upper respiratory tract infection	2 (33.3)	12 (21.1)
Sinusitis	2 (33.3)	11 (19.3)
COVID-19	1 (16.7)	11 (19.3)
Vomiting	-	12 (21.1)
Diarrhoea	1 (16.7)	8 (14.0)
Nausea	1 (16.7)	7 (12.3)
Respiratory tract infection	-	8 (14.0)
Bronchitis	-	7 (12.3)
Gastroenteritis	1 (16.7)	6 (10.5)
Nasopharyngitis	2 (33.3)	5 (8.8)
Otitis externa	-	7 (12.3)
Pneumonia	1 (16.7)	6 (10.5)
Rhinitis	-	7 (12.3)
Abdominal pain	1 (16.7)	5 (8.8)
Alopecia	-	6 (10.5)
Cough	-	6 (10.5)
Otitis media	-	6 (10.5)
Pruritus	1 (16.7)	5 (8.8)
Weight increased	-	6 (10.5)
Arthralgia	1 (16.7)	4 (7.0)
Asthma	-	5 (8.8)
Dental caries	1 (16.7)	4 (7.0)
Oropharyngeal pain	1 (16.7)	4 (7.0)
Seborrhoeic dermatitis	1 (16.7)	4 (7.0)

Source: ISS Table 10
%=percentage of subjects with an adverse event (n/N×100); AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of subjects with an adverse event; N=number of subjects; TEAE=treatment-emergent adverse event.
AEs were coded using the MedDRA version applicable to each study.
A TEAE was defined as an AE that started during or after the first dose, or started prior to the first dose and increased in severity after the first dose.

2.7.4.3.2 個別有害事象の文章による説明

死亡例や重篤な有害事象が発現した患者に関する叙述は、2201 試験のパート II の CSR、14.3.3 項、2201E1 試験の IA-2 CSR、14.3.3 項、及び LE 4301 試験の 52 週中間 CSR、14.3.3 項に示す。

2.7.4.4 臨床検査値の評価

2201 試験（パート I、パート II）、2201E1 試験、LE 3301 試験及び LE 4301 試験から得た血液学的検査、血液生化学検査、尿検査の評価結果を本項に示す。臨床検査データを投与群及び来院別に解析して要約し、臨床的に重大と考え得る異常値について検討した。

2.7.4.4.1 血液学的検査

2201 試験のパート I（用量設定）

血液学的検査項目はほぼ正常範囲内であった。2201 試験のパート I 期間中に血液学的検査項目が正常範囲外となった症例はわずかしかなく、治験責任医師が臨床的に重大と判断したものはなかった（5.3.5.1 2201 試験のパート I の CSR、12.4.1 項）。

血液学的検査項目に明らかな傾向は認められなかったものの、好中球数の平均値（正常範囲：2.1～7.8 × 10^9/L）は、ベースライン時の平均値（2.26 × 10^9/L）と比べて Day 36（1.78 × 10^9/L）、Day 64（1.88 × 10^9/L）、Day 71（1.90 × 10^9/L）に若干減少していた。リンパ球数の平均値（正常範囲：0.8～3.3 × 10^9/L）についても 10 mg 1 日 2 回投与時と 30 mg 1 日 2 回投与時に同様の所見が認められ、ベースライン時の平均値（0.78 × 10^9/L）に比べて Day 15（0.63 × 10^9/L）、Day 29（0.48 × 10^9/L）、Day 57（0.42 × 10^9/L）に低下がみられた。ただし、70 mg 1 日 2 回投与時は全ての患者でリンパ球数が増加しており、うち 3 例はベースライン値よりも明らかに高い値を示していた。試験期間中の白血球数については、ベースライン時の平均値と比べて意味のある低下はみられていない（5.3.5.1 2201 試験のパート I の CSR、図 12-1 及び表 14.3-2.1）。

血球減少症を Grade 別に評価すると、投与期間中に Grade 3 レベルの低値のリンパ球数と好中球数が数件認められた（5.3.5.3 補遺、表 14.3-2.2.2 及び一覧表 14.3.4-1.2）。リンパ球減少症の病歴を有し、スクリーニング時にリンパ球数が低値であった 1 例は、パート I 期間全体を通して Grade 3 のリンパ球数低値が続いた。また、好中球減少症の病歴を有し、スクリーニング時及びベースライン時にリンパ球数が低値であった別の 1 例も、パート I 期間全体を通して Grade 3 のリンパ球数低値が続いた（5.3.5.3 補遺、一覧表 14.3.4-1.2 及び 5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、一覧表 16.2.4-1.3）。

2201 試験のパート I からは血液学的検査関連の有害事象（血球減少症）は報告されていない（5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、表 14.3.1-1.1）。

2201 試験のパート II（プラセボ対照）

2201 試験のパート II 期間中に正常範囲外となった血液学的検査項目はわずかしかなく、治験責任医師が臨床的に重大と判断したものはなかった（5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、12.3.1 項）。

パート I 同様に、Leniolisib 投与患者に好中球数の低下が認められ、Day 15 に最低値となった。好中球数は Day 85／試験終了時来院までに再び増加した。

以下の Leniolisib 投与患者 4 例で好中球数が 1000/μL 未満［範囲：700～900/μL（0.70～0.90 × 10^9/L）］となった。

- 患者 [redacted]：Day 15 に 800/μL（0.80 × 10^9/L）
- 患者 [redacted]：Day 29 に 700/μL（0.70 × 10^9/L）
- 患者 [redacted]：Day 85 に 900/μL（0.90 × 10^9/L）
- 患者 [redacted]：Day 29 に 790/μL（0.79 × 10^9/L）

いずれの患者も無症状で介入を必要とせず、次回来院時の好中球数は 1000/μL を上回っていた（5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、一覧表 16.2.8-2.1b 及び一覧表 16.2.5-1.2b）。

血球減少症を Grade 別に評価すると、投与期間中に Grade 3 レベルのリンパ球数低値が数件認められている（5.3.5.3 補遺、表 14.3-2.2.2 及び一覧表 14.3.4-1.2）。リンパ球減少症の病歴を有し、スクリーニング時及びベースライン時にリンパ球数が低値であった 1 例は、パート II 期間全体を通して Grade 3 のリンパ球数低値が続いた。当該患者はベースライン時と Day 1 のヘモグロビン値も低値であった。また、スクリーニング時及びベースライン時にリンパ球数が低値であった別の 1 例は、Day 1 のリンパ球数も低値を示した。さらに、尿中白血球の有害事象が続いていたもう 1 例は、Day 85 のリンパ球数が低値であった（5.3.5.3 補遺、一覧表 14.3.4-1.2、5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、一覧表 16.2.4-1.3 及び一覧表 16.2.7-1.1）。

2201 試験のパート II の Leniolisib 群からは血液学的検査関連の有害事象は報告されていない（5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、表 14.3.1-1.1）。

2201E1 試験（非盲検継続投与）

2201E1 試験の複数の患者で好中球が一時的に低値を示した。1 例に Grade 3 の有害事象として報告された臨床的に重大な好中球数減少が認められ、治験責任医師によって治験薬投与と関連ありと判断された。もう 1 例からも好中球減少症の有害事象が報告されたが、治験責任医師は治験薬投与と関連なしと判断した。これらの事象については 2.7.4.3.1.5.3 項で詳述している。

血球減少症を Grade 別に評価すると、リンパ球減少症の病歴を有し、2201 試験のパート I やパート II 期間全体に加えて継続投与試験のスクリーニング時にも Grade 3 のリンパ球数低値を認めていた 2 例が、2201E1 試験中も Grade 3 又は Grade 4 レベルのリンパ球数低値を示した。また、リンパ球減少症の病歴を有する別の 1 例も、Day 728 に Grade 3 のリンパ球数低値を認めた（5.3.5.3 補遺、表 14.3-2.2.2 及び一覧表 14.3.4-1.2）。

他にも、継続投与試験全体を通して正常範囲外の数値が定期的に報告されているものの、IA 時点で、治験責任医師が臨床的に重大な正常範囲外の数値と判断した患者はいない。患者 [redacted] と患者 [redacted] の血液学的検査値に誤って入力された値がいくつかあるが、これらはデータエラーである（5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、一覧表 16.2.8-2.1）。

LE 3301 試験

血液学的検査項目の平均値に明らかな傾向や臨床的に意味のあるベースラインからの変化あるいは体重に基づく治験薬投与群間の差は認められなかった。本試験のほとんどの患者では、ベースライン時の血液学的検査値はほとんどが正常範囲内にあり、ベースライン後の変化の発現頻度は散発的であった（5.3.5.2 LE 3301 試験の 52 週中間 CSR、6.4 項）。

LE 4301 試験

パート II では、両投与群において、ベースラインから Day 336 までに好中球数に変化がないか、あるいはわずかな増加が認められた。この結果を除き、パート I 又はパート II における血液学的検査、凝固検査、血清生化学検査又は尿検査項目の平均値に明らかな傾向や臨床的に意味のあるベースラインからの変化あるいは体重に基づく治験薬投与群間の差は認められなかった（5.3.5.2 LE 4301 試験の 52 週中間 CSR、6.4 項）。

2.7.4.4.2 血液生化学検査

2201 試験のパート I（用量設定）

2201 試験のパート I で正常範囲外となった血液生化学検査項目は、治験薬投与前の数値か治験薬投与前と投与後の両方で認められた数値であった。異常値の大半は治験責任医師によって臨床的に重大ではないと判断された。1 例のアミラーゼ、血中クレアチンホスホキナーゼ、リパーゼに臨床的に重大な上昇がみられて有害事象として報告されたが、いずれも治験薬投与と関連ありとは考えられていない。これらの 3 事象は、治験薬投与に対して措置を講じたり事象に対する治療を併用したりすることなく 7 日後に消失している（5.3.5.1 2201 試験のパート I の CSR、12.4.2 項）。

2201 試験のパート II（プラセボ対照）

2201 試験のパート II では血液生化学検査項目に明らかな傾向は認められなかった（5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、表 14.3-1.1b）。2201 試験のパート II 期間中に血液生化学検査項目が正常範囲外となった症例はわずかしかなく、その大半は臨床的に重大と治験責任医師が判断することはなかった（5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、12.3.2 項）。Leniolisib 群では、1 例のアミラーゼ及びリパーゼに臨床的に重大な上昇が認められ、別の 1 例には有害事象として報告された臨床的に重大な膵酵素上昇がみられた。リパーゼ増加は Grade 4 の事象で、重篤とみなされた。ただし、これらの事象に治験責任医師が治験薬投与と関連ありと判断した事象はなかった（5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、一覧表 16.2.7-1.1）。

2201E1 試験（非盲検継続投与）

2201E1 試験では血液生化学検査項目に明らかな傾向は認められなかった（5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、表 14.3-2.1）。継続投与試験全体を通して正常範囲外の血液生化学検査項目が定期的に報告されているものの、IA 時点で、治験責任医師が臨床的に重大な正常範囲外の数値と判断した患者はいない。本試験の患者集団ではスクリーニング時及び投与期間中ともに高インスリン血症が非常に多くみられたが、それに伴う低血糖は確認されていない。

LE 3301 試験

血液生化学検査項目の平均値に明らかな傾向や臨床的に意味のあるベースラインからの変化あるいは体重に基づく治験薬投与群間の差は認められなかった。本試験のほとんどの患者では、ベースライン時の血液生化学検査値はほとんどが正常範囲内にあり、ベースライン後の変化の発現頻度は散発的であった（5.3.5.2 LE 3301 試験の 52 週中間 CSR、6.4 項）。

パート I において便中カルプロテクチンの平均値が 69.844 mcg/g 低下した。ベースライン時の便中カルプロテクチンの最大値は 583.00 mcg/g であり、12 週時の最大値は 148.00 mcg/g であった。大腸炎の既往が確認された唯一の患者（20[redacted] 年に大腸炎と診断された、PIK3CD E1021K 変異を有する 7 歳のヒスパニック系の男児）では、便中カルプロテクチンがベースライン時の 583 mcg/g から 12 週時には 50 mcg/g に低下した。250 mcg/g 未満の値の達成は、炎症性腸疾患の活動性改善を示すことが研究で示されている[Kapel 2023, Lin 2014]。52 週のデータカットオフ時点で、便中カルプロテクチンのパート II でのデータは得られていない［次回の予定評価は Visit 10（Day 448）］。

LE 4301 試験

パート I 又はパート II において血液生化学検査項目の平均値に明らかな傾向や臨床的に意味のあるベースラインからの変化あるいは体重に基づく治験薬投与群間の差は認められなかった。本試験のほとんどの患者では、ベースライン時の血液生化学検査値はほとんどが正常範囲内にあり、ベースライン後の変化の発現頻度は散発的であった（5.3.5.2 LE 4301 試験の 52 週中間 CSR、6.4 項）。

2.7.4.4.2.1 肝酵素

2201 試験のパート I（用量設定）

2201 試験のパート I では肝酵素に明らかな傾向は認められず、新たな肝酵素異常や肝臓関連の有害事象は報告されなかった（5.3.5.1 2201 試験のパート I の CSR、表 14.3-1.1 及び表 12-2、5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、表 14.3-2.2.1）。

2201 試験のパート II（プラセボ対照）

2201 試験のパート II では肝酵素に明らかな傾向は認められず、新たな肝酵素異常も報告されなかった（5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、表 14.3-1.1b、5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、表 14.3-2.2.1）。Leniolisib 群の 1 例にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の有害事象報告があったが、治験責任医師は治験薬投与と関連なしと判断している（5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、表 14.3.1-1.1 及び一覧表 16.2.7-1.1）。

2201E1 試験（非盲検継続投与）

2201E1 試験で新たに出現した肝酵素異常（継続投与期間中の報告は低頻度）について、潜在的な薬物性肝障害として評価を行った（5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、表 14.3-2.2.1）。しかしながら、新たに発現した肝酵素異常が規定閾値（ALT 若しくは AST が ULN の 3 倍超、ALP が ULN の 1.5 倍超又は総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超）を上回ることは総じてまれであった。Hy's Law が疑われる症例はなかった。Day 546 時点で、15 例中 1 例（6.7%）の ALP が ULN の 3 倍を超えており、肝イベントの閾値を上回った。また、Day 252、1274、1456、2002 時点で、23 例中 1 例（4.3%）の総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えていた。

2201E1 試験では、4 例から 7 件の肝酵素上昇の有害事象が、1 例から 1 件の肝障害の有害事象が報告されているが、いずれの事象も治験責任医師によって治験薬投与と関連なしと判断されている（2.7.4.3.1.5.7 項参照）。

LE 3301 試験

パート I 又はパート II において肝酵素値に明らかな傾向や臨床的に意味のあるベースラインからの変化あるいは体重に基づく治験薬投与群間の差は認められなかった。本試験のほとんどの患者では、ベースライン時の肝酵素値はほとんどが正常範囲内にあり、ベースライン後の変化の発現頻度は散発的であった（5.3.5.2 LE 3301 試験の 52 週中間 CSR、表 14.3.4.2 及び一覧表 16.2.8.1.2）。

LE 4301 試験

パート I 又はパート II において肝酵素値に明らかな傾向や臨床的に意味のあるベースラインからの変化あるいは体重に基づく治験薬投与群間の差は認められなかった。本試験のほとんどの患

者では、ベースライン時の肝酵素値はほとんどが正常範囲内にあり、ベースライン後の変化の発現頻度は散発的であった(5.3.5.2 LE 4301 試験の 52 週中間 CSR、表 14.3.4.2 及び一覧表 16.2.8.2)。

2.7.4.4.3 尿検査

2201 試験のパート I（用量設定）

2201 試験のパート I では正常範囲外となった尿検査項目は少数で、治験責任医師が臨床的に重大と判断したものはなかった（5.3.5.1 2201 試験のパート I の CSR、12.4.3 項)。

2201 試験のパート II（プラセボ対照）

2201 試験のパート II では正常範囲外となった尿検査項目は少数で、治験責任医師が臨床的に重大と判断したものはなかった（5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、12.3.3 項)。

Leniolisib 群の 32 歳女性患者 1 例から、有害事象として Grade 1 の尿蛋白陽性が報告された。本事象は治療を施さずに消失しており、治験責任医師は治験薬投与と関連なしと判断した(5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、一覧表 16.2.7-1.1)。

2201E1 試験（非盲検継続投与）

2201E1 試験では尿検査項目が正常範囲外となることが複数確認されており、これらは主に尿中赤血球（一部の患者で継続投与期間全体を通して著しく上昇）及び尿中白血球（一部の患者で継続投与期間全体を通して著しく上昇）であった（5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、一覧表 16.2.8-2.3)。本試験の患者集団ではスクリーニング時に血尿が非常に多くみられたが、治験薬投与下で悪化することはなかった。

2201 試験のパート II で尿蛋白陽性の有害事象が発現した 32 歳女性患者は、2201E1 試験でも Grade 1 の尿中白血球が認められ、治験責任医師によって治験薬投与と関連なしと判断されている（5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、一覧表 16.2.7-1.1)。

LE 3301 試験

パート I 又はパート II において尿検査項目の平均値に明らかな傾向や臨床的に意味のあるベースラインからの変化あるいは体重に基づく治験薬投与群間の差は認められなかった。本試験のほとんどの患者では、ベースライン時の尿検査値はほとんどが正常範囲内にあり、ベースライン後の変化の発現頻度は散発的であった（5.3.5.2 LE 3301 試験の 52 週中間 CSR、表 14.3.4.3 及び一覧表 16.2.8.1.3)。

LE 4301 試験

パート I 又はパート II において尿検査項目の平均値に明らかな傾向や臨床的に意味のあるベースラインからの変化あるいは体重に基づく治験薬投与群間の差は認められなかった。本試験のほとんどの患者では、ベースライン時の尿検査値はほとんどが正常範囲内にあり、ベースライン後の変化の発現頻度は散発的であった（5.3.5.2 LE 4301 試験の 52 週中間 CSR、表 14.3.4.3 及び一覧表 16.2.8.3)。

2.7.4.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

本項には、2201 試験（パート I、パート II）、2201E1 試験、LE 3301 試験及び LE 4301 試験から得たバイタルサイン、身体検査所見及び心電図に関する安全性評価結果を示す。

2.7.4.5.1 バイタルサイン

バイタルサインとして体温、血圧（収縮期、拡張期）及び脈拍数を測定した。

2201 試験のパート I（用量設定）

2201 試験のパート I では、異なる時点にて血圧（収縮期又は拡張期）及び脈拍数の高値／低値が単発的に数件記録された。バイタルサインの異常値は次回評価時には正常範囲内に戻っており、治験責任医師が臨床的に重大と判断した異常はなかった（5.3.5.1 2201 試験のパート I の CSR、12.5.1 項）。

2201 試験のパート II（プラセボ対照）

2201 試験のパート II ではバイタルサインに明らかな傾向は認められなかった（5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、表 14.3-4.1）。また、2201 試験からはバイタルサインに関連する有害事象は報告されていない。

2201E1 試験（非盲検継続投与）

2201E1 試験ではバイタルサインに明らかな傾向は認められなかった（5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、表 14.3-4.1）。

1 例に Grade 1 の有害事象として血圧上昇を認めたが、治験責任医師は治験薬投与と関連なしと判断した。治験薬投与に対して措置は講じず、血圧上昇に対する治療も行っていない（5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、一覧表 16.2.7-1.1）。

LE 3301 試験

パート I 又はパート II においてバイタルサインの平均値に明らかな傾向や臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった（5.3.5.2 LE 3301 試験の 52 週中間 CSR、表 14.3.5.1 及び一覧表 16.2.8.2）。

LE 4301 試験

パート I 又はパート II においてバイタルサインの平均値に明らかな傾向や臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった（5.3.5.2 LE 4301 試験の 52 週中間 CSR、表 14.3.5.1 及び一覧表 16.2.8.7）。

2.7.4.5.2 身体検査所見

総合的な身体検査として、全身状態、皮膚、頸部（甲状腺を含む）、眼、耳、鼻、咽喉、肺、心臓、腹部、背部、リンパ節、四肢、血管、神経学的検査を実施した。病歴及び／又は症状から必要と判断した場合は、直腸、外陰部、乳房及び／又は骨盤部の検査を追加できた。

2201 試験のパートⅠ（用量設定）

2201 試験のパートⅠからは身体検査所見関連の有害事象は報告されなかった。平均体重は、ベースライン時（63.57 kg）と試験終了時（64.20 kg）でほとんど変わらなかった（5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、表 14.3-4.1）。

2201 試験のパートⅡ（プラセボ対照）

2201 試験のパートⅡの Leniolisib 群 1 例から、治験責任医師により治験薬投与と関連ありと判断された体重増加が有害事象として報告された（5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、表 14.3.1-1.1 及び表 2.7.4-5）。プラセボ群の平均体重がベースライン時に 69.30 kg、Day 85 時に 69.74 kg であったのに対し、Leniolisib 群では 66.66 kg（ベースライン）から 68.01 kg（Day 85）に増加した（5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、表 14.3-4.1）。

2201E1 試験（非盲検継続投与）

2201E1 試験では 5 例に体重増加の有害事象が発現した（ISS 表 8）。治験責任医師は、そのうち 3 例を治験薬投与と関連ありと判断した（5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、表 14.3.1-1.1 及び表 2.7.4-5）。平均体重はスクリーニング時の 67.43 kg（n=37）から Day 1274 時点で 78.27 kg（n=25）に増加している（5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、表 14.3-4.1）。

LE 3301 試験

パートⅠ（Visit 6、Day 85）では、BMI がベースラインからわずかに増加し（ベースラインからの平均変化量 0.3402 kg/m^2）、これに対応して全投与群で体重が増加した（ベースラインからの平均変化量 0.994 kg）。パートⅡでは体重が増加し続けた［ベースライン（Visit 6、Day 85）から Visit 9（Day 336）までの変化量、2.852 kg］。患者で観察された体重増加は、4～11 歳の小児の一般集団と比較した場合、正常な成長範囲内であり、過剰な体重増加は認められなかった。パートⅠ又はパートⅡにおいて、バイタルサインのその他のパラメータに、明らかな傾向や臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった（5.3.5.2 LE 3301 試験の CSR、表 14.3.5.1 及び一覧表 16.2.8.2）。

LE 4301 試験

パートⅠ又はパートⅡにおいて LE 4301 試験からは身体検査所見関連の有害事象は報告されなかった。身体検査所見の項目に明らかな傾向や臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった（5.3.5.2 LE 4301 試験の 52 週中間 CSR、一覧表 16.2.8.9）。

2.7.4.5.3 心電図

標準 12 誘導心電図を仰臥位で測定した。

2201 試験のパートⅠ（用量設定）

2201 試験のパートⅠ中に数件の心電図異常が認められたが、臨床的意義があると治験責任医師が判断した異常はなかった（5.3.5.1 2201 試験のパートⅠの CSR、12.5.2 項）。心電図異常の詳細を以下に示す。

6 例中 4 例は、全試験期間を通して（スクリーニングから試験終了時来院まで）Bazett 式で補

正した QT（QTcB）、QTcF、QT 間隔が 450 ms 未満であった。
1 例は、少数回の測定時点で QTcB が 450 ms を若干上回ったが、用量依存性は確認されなかった。
もう 1 例の QTcB、QTcF、QT 間隔が複数の測定時点で 450～486 ms の間となった（QTcB 間隔 486 ms が最大値）。明らかな用量依存性は認められず、当該患者の QTcB はスクリーニング時点で 448 ms であった。

2201 試験のパート II（プラセボ対照）

2201 試験のパート II では、心電図に明らかな傾向は認められなかった。QT／QTcF 間隔が 500 ms を上回った患者や、これらがベースライン値から 60 ms 超変化した患者はいなかった（5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、表 14.3-4.1）。

臨床的に重大な心電図異常は Leniolisib 群にはみられなかったが、プラセボ群では 2 例（1 例はベースライン時、Day 1、15、29 及び 85 に、もう 1 例は Day 1）に観察された（5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、一覧表 16.2.9-2.1）。

Leniolisib 群の 2 例から、治験責任医師が治験薬投与と関連なしと判断した心臓関連の有害事象が 1 件ずつ（頻脈及び洞性頻脈）報告されている（2.7.4.3.1.5.6 項参照）。

2201E1 試験（非盲検継続投与）

2201E1 試験では心電図に明らかな傾向は認められず、各心電図測定項目の平均値はベースライン時からデータカットオフ時点まで正常範囲内に収まっていた（5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、表 14.3-5.1）。

2201 試験のパート II でプラセボ投与を受けた 1 例は、ベースライン時とパート II を通して臨床的に重大な心電図異常を認めており、継続投与試験のスクリーニング時並びに Day 14、43、85、168、260、736、及び 918 の各来院時にも臨床的重大な心電図異常を認めたが、Day 372 及び 554 には消失していた（5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、一覧表 16.2.9-2.1）。

1 例が心停止で死亡しており、治験責任医師は治験薬投与と関連なしと判断している（2.7.4.3.1.2 項参照）。

LE 3301 試験

パート I 又はパート II において 12 誘導心電図の測定項目の平均値に臨床的に意味のある明らかなベースラインからの変化は認められなかった（5.3.5.2 LE 3301 試験の 52 週中間 CSR、表 14.3.6.1 及び一覧表 16.2.8.3）。

LE 4301 試験

パート I 又はパート II において 12 誘導心電図の測定項目の平均値に臨床的に意味のある明らかなベースラインからの変化は認められなかった（5.3.5.2 LE 4301 試験の 52 週中間 CSR、表 14.3.6.1 及び一覧表 16.2.8.9）。

2.7.4.6 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.6.1 内因性要因

2201 試験のパート II において、年齢（18 歳未満又は 18 歳以上）、性別（男性又は女性）及び遺伝子変異（*PIK3CD* 又は *PIK3R1*）ごとの部分集団に分けて安全性解析を実施したが、意義のある相違は認められなかった。

総じて、日本人患者に観察された有害事象は、日本人以外の患者で観察された事象と類似していた（2.7.4.3.1.6 項、表 2.7.4-10）。

2.7.4.6.1.1 年齢別にみた安全性解析

2201 試験のパート II の 31 例中 12 例（38.7%）が 18 歳未満で、19 例（61.3%）が 18 歳以上であった（5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、表 10-4）。1 件以上の有害事象が発現した患者の割合は 18 歳未満（83.3%）と 18 歳以上（89.5%）で同程度であった（5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、表 14.3.1-1.1b）。Leniolisib 群で報告された治験薬投与と関連ありと判断された有害事象の発現頻度は、18 歳未満（25.0%）と 18 歳以上（23.1%）で類似していた（5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、表 14.3.1-1.11b）。重篤な有害事象全体の発現頻度は 18 歳以上（21.1%）の方が 18 歳未満（8.3%）よりも高かったが、治験薬投与と関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった（5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、表 14.3.1-1.9b 及び表 14.3.1-1.13b）。Leniolisib 群では、年齢カテゴリーごとに 1 例ずつから Grade 3 の有害事象が報告された。Grade 4 又は 5 の有害事象は 18 歳未満からは報告されていないのに対し、18 歳以上では 3 例に Grade 4、1 例に Grade 5 の事象が発現したが、治験薬投与と関連ありと判断された事象はなかった（5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、表 14.3.1-1.2b、5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、表 14.3.1-2.2）。

血液学的検査や血液生化学検査項目には、18 歳未満と 18 歳以上の患者間で意義のある相違は認められなかった（5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、表 14.3-2.1b 及び表 14.3-1.1b）。また、バイタルサインや心電図にも明らかな傾向は認められなかった。バイタルサイン及び心電図の年齢別箱ひげ図は、それぞれ 5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR 図 14.3-3.1b 及び図 14.3-4.1b に示す。

2.7.4.6.1.2 性別にみた安全性解析

2201 試験のパート II の 31 例中 15 例（48.4%）が男性で、16 例（51.6%）が女性であった。有害事象全体の発現頻度は男性（80.0%）よりも女性患者（93.8%）の方が高かった（5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、表 14.3.1-1.3b）。Leniolisib 群では、Grade 3 又は 4 の有害事象が男性 3 例（27.3%）、女性 1 例（10.0%）に発現したが（5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、表 14.3.1-1.4b）、治験薬投与と関連ありと判断された事象はなかった（5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、表 14.3.1-2.2）。

血液学的検査や血液生化学検査項目には、男女間で意義のある相違は認められなかった（それぞれ 5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、表 14.3-2.2b 及び表 14.3-1.2b）。バイタルサインや心電図にも明らかな傾向は認められなかった。バイタルサイン及び心電図の男女別箱ひげ図は、それぞれ 5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR 図 14.3-3.2b 及び図 14.3-4.2b に示す。

2.7.4.6.1.3 遺伝子変異別にみた安全性解析

2201 試験のパート II の 31 例のうち、大半（80.6%）が *PIK3CD* 変異を有する患者であった

（5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、表 10-4）。

有害事象全体の発現頻度は *PIK3CD* 変異を有する患者（88.0%）と *PIK3R1* 変異を有する患者（83.3%）間で同程度であった（5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、表 14.3.1-1.5b）。治験薬投与と関連ありと判断された有害事象が報告された 8 例は、全員が *PIK3CD* 変異を有する患者であった（5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、表 14.3.1-1.12b）。全体で、*PIK3CD* 変異患者の 80%、*PIK3R1* 変異患者の 50%に Grade 1 の有害事象が発現した（5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、表 14.3.1-1.6b）。重篤な有害事象全体の発現頻度は *PIK3CD* 変異患者（12.0%）よりも *PIK3R1* 変異患者（33.3%）の方が高かったが、治験薬投与と関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった（5.3.5.1 2201 試験のパート II の CSR、表 14.3.1-1.10b 及び表 14.3.1-1.14b）。

血液学的検査や血液生化学検査項目には、*PIK3CD* 変異と *PIK3R1* 変異間で意義のある相違は認められなかった。

2.7.4.6.2 外因性要因

安全性解析対象集団を対象とした外因性要因の解析は実施していない。

2.7.4.6.3 薬物相互作用

Leniolisib の曝露量に影響を及ぼす可能性のある薬剤

非臨床試験によって Leniolisib はシトクロム P450（CYP）3A4/5 の基質であることが特定された。健康被験者を対象とした第 I 相 2102 試験で Leniolisib と強力な CYP3A4 阻害剤（イトラコナゾール）を併用投与したところ、Leniolisib の曝露量が約 2 倍に増加し、最高血漿中濃度（C_{max}）が 25%増加した（2.7.2 臨床薬理の概要）。本試験では、単回経口用量 Leniolisib 10 mg を単独投与した場合も CYP3A4 阻害剤（イトラコナゾール）と併用投与した場合も良好な忍容性が確認された。この単一施設、非盲検、単一順序、3 期クロスオーバー試験の詳細は 5.3.3.4 2102 試験の CSR 及び 2.7.4.8.2 項に示す。

また、生理学的薬物速度論モデルシミュレーションからは、中等度の CYP3A4 阻害剤との併用下で Leniolisib の曝露量が約 1.6 倍に増加すると推定されている（2.7.2 臨床薬理の概要参照）。

一方、同シミュレーションでは、Leniolisib と強力又は中程度の CYP3A4 誘導剤の併用投与は、Leniolisib 曝露量を低下させたが、治療用量において有効性が大きく損なわれることはないと考えられる（2.7.2 臨床薬理の概要参照）。

Leniolisib により曝露量が変化する可能性のある薬剤

第 I 相 2104 試験によると、Leniolisib はエチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合の経口避妊薬との併用に影響を及ぼさなかった。Leniolisib は経口レボノルゲストレルの曝露量を変化させなかったが、エチニルエストラジオールの曝露量（C_{max} 及び AUC）を若干（平均約 30%）増加させた。本試験の詳細は 5.3.3.4 2104 試験の CSR に示し、安全性に関する結果を 2.7.4.8.3 項に要約する。

Leniolisib は、*in vitro* において肝取り込みトランスポーターOATP1B1/B3 及び肝排出トランスポーターBCRP の弱い阻害作用が認められた。*in vivo* での阻害の可能性は低いものの、Leniolisib との併用時にこれらのトランスポーターの基質である薬剤の全身曝露量が増加する可能性を完全には否定できない。Leniolisib の腎排泄は微量（6%）であるため、*in vitro* で観察された腎取り込みトランスポーター（OCT2 及び MATE2K）に対する阻害作用が臨床的に問題となるとは考えてい

ない（2.7.2 臨床薬理の概要参照）。

非盲検カクテル DDI 試験である LE5101 試験では、Leniolisib（相互作用薬として）と CYP1A2 の基質（カフェイン）、CYP3A4 の基質（ミダゾラム）、BCRP/OATP1B1/1B3 の基質（ロスバスタチン）、OAT3 の基質（フロセミド）及び MATE/OCT2 の基質（メトホルミン）の間の DDI の可能性を評価した（2.7.2 臨床薬理の概要参照）。その結果、Leniolisib は CYP3A4 誘導剤ではなく、CYP1A2 阻害剤ではないと結論付けられた。メトホルミン（MATE/OCT2 の基質）に関しては、曝露量の増加は 1.1 倍とわずかであり、フロセミド（OAT3 の基質）に関しては、1.4 倍の増加は臨床的に問題とはならないとみなされた。BCRP/OATP1B1/1B3 の基質に対する Leniolisib 併用（相互作用薬として）の影響に関しては、2 倍の曝露量増加がみられた。したがって、Leniolisib は BCRP/OATP1B1/1B3 の基質の薬物動態に影響を及ぼす可能性があるため、BCRP/OATP1B1/1B3 の寄与の大きい基質の併用は避けるべきである。本単一施設非盲検カクテル DDI 試験については、5.3.2.2 LE5101 試験の CSR 及び 2.7.4.8.6 項にさらに詳細に示す。

2.7.4.6.4 妊娠及び授乳時の使用

妊婦への Leniolisib 投与による重大な先天異常、流産、その他の母体や胎児への有害な転帰リスクを評価するためのデータは存在しない。しかしながら、動物種において Leniolisib の催奇形性が示されており（2.7.4.2.1.4 項）、妊婦への Leniolisib 投与時に胎児に害が及ぶ可能性を否定できないため、妊娠中の女性や効果の高い避妊法を用いていない妊娠可能な女性には Leniolisib 投与を中止すべきである。

授乳ラットから得られたデータでは、Leniolisib の乳汁中への移行が示されている。乳汁中の Leniolisib 濃度は、対応する 10～30 mg/kg の用量で、F0 母ラットの血漿中濃度に比べて 2～3 倍高かった。Leniolisib や Leniolisib の代謝物が母乳中に移行するか否かは不明である。母乳を与えられた新生児／乳児に対するリスクを完全に排除できないことから、Leniolisib 投与中及び最終投与後 1 週間は授乳を中止すべきである。

2.7.4.6.5 過量投与

ヒトでの Leniolisib 過量投与のリスクを評価するデータは存在しない。過量投与が生じた場合、バイタルサインのモニタリングや臨床状態の観察など、患者に毒性を示唆する徴候・症状が現れていないかを必ず監視し、標準的な支持療法を用いて症状に応じた治療を施す必要がある。ヒトにおける血漿タンパク結合率は評価濃度（10～10000 ng/mL）に関係なく平均 94.5%であることから（2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.2.1.1 項）、過量投与時に血液透析を介して本剤を有意に除去できる可能性は低いと考える。

2.7.4.6.6 薬物乱用

Leniolisib は乱用の可能性がある薬剤とは考えられていないため、乱用性に関する評価は実施していない。Leniolisib に中枢神経系の作用はなく、2201 試験及び 2201E1 試験からは多幸症関連の有害事象（浮動性めまい、高揚状態、多幸気分、異常感、ゆったり感、幻覚等）や乱用関連の有害事象（傾眠、気分障害、精神病、攻撃性、錯乱及び失見当識等）は報告されていないか、プラセボ群と同程度（浮動性めまい：2201 試験のパート II の Leniolisib 群 1 例、プラセボ群 1 例）、又は非常に低頻度（傾眠：2201 試験のパート II の Leniolisib 群 1 例）であった（5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、表 14）[FDA 2017]。

2.7.4.6.7 離脱症状及び反跳現象

Leniolisib 投与後の身体依存性は不明である。2201 試験のパート I の患者を対象に Leniolisib 投与中止後 4 週間にわたる安全性モニタリングを続けたが、この追跡調査期間中に離脱徴候を示唆する有害事象は一切報告されていない。

2.7.4.6.8 自動車運転及び機械操作に対する影響

Leniolisib が自動車運転や機械操作能力に悪影響を及ぼしたり精神機能を損なったりするというエビデンスは存在しない。2201 試験及び 2201E1 試験では、Leniolisib 投与下でも運転能力に影響し得る事象（浮動性めまい、傾眠、失神、失神寸前の状態等）の発現リスクは増加していない（5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、表 14）。Leniolisib 投与患者から 2 件の「交通事故」事象が報告されているが（2201 試験のパート II、2201E1 試験それぞれ 1 例ずつ）、治験責任医師は治験薬投与と関連なしと判断している（5.3.5.2 2201E1 試験の IA-2 CSR、一覧表 16.2.7-1.1）。

2.7.4.7 APDS 以外の疾患患者

Leniolisib の安全性及び忍容性の評価を主要目的とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験（2203 試験）に pSS 患者 30 例を組み入れて（5.3.5.4 2203 試験の CSR）、20 例を Leniolisib 70 mg 1 日 2 回投与群に、10 例をプラセボ群に無作為化した（いずれも 12 週間投与）。プラセボ群の全 10 例及び Leniolisib 群の 20 例中 17 例（85.0%）が試験を完了した（5.3.5.4 2203 試験の CSR、表 10-1）。試験を中止した 3 例のうち、1 例は有害事象（重度の発疹）を理由に試験を中止し、残り 2 例は有害事象のために治験薬投与を中止した後に患者／保護者の判断で試験を中止した。治験薬投与を中止した患者は、プラセボ群で 1 例（10.0%）、Leniolisib 群で 8 例（40.0%）であった。

患者はドイツ（22 例）及びハンガリー（8 例）出身の 26～72 歳で（5.3.5.4 2203 試験の CSR、一覧表 16.2.1-1.1）、大部分（30 例中 26 例）が女性であった。

Leniolisib 投与患者 20 例中 8 例は、投薬過誤、有害事象又は患者／保護者の判断によって短期間（1、2 又は 4 日間）にわたり Leniolisib 70 mg を 1 日 2 回投与ではなく単回投与されていた。また、プラセボ群の 3 例も投薬過誤によって短期間（1、4 又は 6 日間）にわたりプラセボを単回投与されていた。Leniolisib 70 mg 1 日 2 回投与を 10 週間以上受けた患者は 20 例中 13 例で、20 例全体の平均曝露量は 8781.5 mg であった。

有害事象

Leniolisib 群の全例（100%）及びプラセボ群の 80%から 1 件以上の有害事象が報告された（表 2.7.4-11）。両群ともに有害事象の大半は軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）で、重度の有害事象の発現頻度は Leniolisib 群（30.0%）の方がプラセボ群（10.0%）よりも高かった。いずれの投与群も死亡は報告されていない。1 件の重篤な有害事象（重度の発疹）が Leniolisib 群で報告された。この重篤な有害事象である重度の発疹は 30 歳女性患者の投与 Day 11 に発現し、顔面、頸部、上半身におよんだ。本事象は治験薬投与と関連ありと判断されており、治験薬投与の中止に至った。

治験薬投与と関連ありと判断された有害事象が発現した患者（Leniolisib 群 95.0%、プラセボ群 80.0%）並びに治験薬投与中止に至った有害事象が発現した患者（Leniolisib 群 40.0%、プラセボ群 10.0%）は、プラセボ群よりも Leniolisib 群の方が多かった。Leniolisib 群 8 例で報告された治験薬投与中止に至った有害事象［中等度の発疹、重度の発疹（2 例）、中等度の湿疹、中等度の歯肉炎、軽度のウイルス性上気道感染、中等度の消化不良、重度の好中球数減少］が、治験責任医師により治験薬投与と関連があるかもしれないと判断された。

表 2.7.4-11 有害事象の概要－2203 試験（安全性解析対象集団）

	Leniolisib 70 mg BID (N=20)	Placebo (N=10)
	n (%)	n (%)
Number of subjects with any AE	20 (100.0)	8 (80.0)
Severity		
Grade 1	14 (70.0)	5 (50.0)
Grade 2	16 (80.0)	8 (80.0)
Grade 3	6 (30.0)	1 (10.0)
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
Related AEs	19 (95.0)	8 (80.0)
Serious AEs	1 (5.0)	0
AEs leading to discontinuation of study treatment	8 (40.0)	1 (10.0)
Related AEs leading to discontinuation of study treatment	8 (40.0)	1 (10.0)
AEs leading to study withdrawal	3	0
Number of deaths	0	0

Source: 5.3.5.4 CSR Study 2203 Table 12-3 and Listing 16.2.7-1.1.
AE=adverse event; BID=twice daily; CSR=clinical study report.
Toxicity grades: 1: Mild; 2: Moderate; 3: Severe; 4: Life-threatening; 5: Death.

Leniolisib 群で高頻度かつプラセボ群よりも多く報告された有害事象の SOC は、「胃腸障害」（Leniolisib 群 55.0%、プラセボ群 40.0%）、「皮膚および皮下組織障害」（Leniolisib 群 60.0%、プラセボ群 30.0%）であった（表 2.7.4-12）。感染全体の発現頻度は Leniolisib 群よりもプラセボ群の方が高かったが、Leniolisib 群では一部の特定タイプの感染症が多くみられる可能性がある（表 2.7.4-13）。

表 2.7.4-12 主要な器官別大分類別にみた有害事象の発現頻度－2203 試験（安全性解析対象集団）

System Organ Class	Leniolisib 70 mg BID (N=20) n (%)	Placebo (N=10) n (%)
Number of subjects with at least 1 AE	20 (100.0)	8 (80.0)
Gastrointestinal Disorders	11 (55.0)	4 (40.0)
Infections and Infestations	9 (45.0)	6 (60.0)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	12 (60.0)	3 (30.0)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	9 (45.0)	1 (10.0)
Nervous System Disorders	8 (40.0)	2 (20.0)
General Disorders and Administration Site Conditions	6 (30.0)	2 (20.0)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	6 (30.0)	2 (20.0)
Eye Disorders	3 (15.0)	1 (10.0)
Reproductive System and Breast Disorders	2 (10.0)	1 (10.0)
Investigations	2 (10.0)	0
Metabolism and Nutrition Disorders	2 (10.0)	0
Psychiatric Disorders	0	1 (10.0)
Vascular Disorders	0	1 (10.0)

Source: 5.3.5.4 CSR Study 2203 Table 12-1.
AE=adverse event; BID=twice daily; CSR=clinical study report.

Leniolisib 群で高頻度かつプラセボ群よりも多く報告された有害事象の基本語は、発疹（55.0%）、頭痛（35.0%）、下痢（25.0%）、呼吸困難（15.0%）、口腔咽頭痛（15.0%）、上気道感染（15.0%）であった（表 2.7.4-13）。

Leniolisib 群 11 例とプラセボ群 1 例で発疹が報告され、いずれも治験薬投与と関連ありと判断された。Leniolisib 群にみられた発疹のうち、2 例が重度で治験薬投与の中止に至った。1 例は発疹が身体に広がったため入院し、Leniolisib 投与の中止と発疹に対する治療を経て回復した。プラセボ群では 1 例に重度の発疹が発現した。

最も多くみられた感染症はウイルス性上気道感染で、Leniolisib 群の 7 例（35.0%）、プラセボ群の 4 例（40.0%）に発現した。上気道感染は Leniolisib 群の方が高頻度に発現した（Leniolisib 群 15.0%、プラセボ群 0%）。Leniolisib 群では、他にも結膜炎、膀胱炎、歯肉炎、口腔ヘルペス、中耳炎といった感染事象が各 1 例で報告されている（5.3.5.4 2203 試験の CSR、表 14.3.1-1.1）。

表 2.7.4-13 基本語別にみた有害事象の発現頻度（全投与群での発現頻度が 5%超）－2203 試験（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Leniolisib 70 mg BID (N=20) n (%)	Placebo (N=10) n (%)	Total (N=30) n (%)
Number of subjects with at least 1 AE	20 (100.0)	8 (80.0)	28 (93.3)
Rash	11 (55.0)	1 (10.0)	12 (40.0)
Viral upper respiratory tract	7 (35.0)	4 (40.0)	11 (36.7)
Headache	7 (35.0)	1 (10.0)	8 (26.7)
Diarrhea	5 (25.0)	1 (10.0)	6 (20.0)
Flatulence	1 (5.0)	3 (30.0)	4 (13.3)
Dyspnea	3 (15.0)	0	3 (10.0)
Fatigue	2 (10.0)	1 (10.0)	3 (10.0)
Oropharyngeal pain	3 (15.0)	0	3 (10.0)
Pyrexia	2 (10.0)	1 (10.0)	3 (10.0)
Upper respiratory tract infection	3 (15.0)	0	3 (10.0)
Abdominal pain	2 (10.0)	0	2 (6.7)
Abdominal pain upper	1 (5.0)	1 (10.0)	2 (6.7)
Back pain	2 (10.0)	0	2 (6.7)
Chest discomfort	1 (5.0)	1 (10.0)	2 (6.7)
Decreased appetite	2 (10.0)	0	2 (6.7)
Dizziness	2 (10.0)	0	2 (6.7)
Dry eye	1 (5.0)	1 (10.0)	2 (6.7)
Dry skin	2 (10.0)	0	2 (6.7)
Dysmenorrhea	1 (5.0)	1 (10.0)	2 (6.7)
Eczema	1 (5.0)	1 (10.0)	2 (6.7)
Feeling cold	2 (10.0)	0	2 (6.7)
Hyperhidrosis	1 (5.0)	1 (10.0)	2 (6.7)
Nausea	2 (10.0)	0	2 (6.7)
Paresthesia	1 (5.0)	1 (10.0)	2 (6.7)
Sjogren's syndrome	2 (10.0)	0	2 (6.7)
Toothache	2 (10.0)	0	2 (6.7)

Source: 5.3.5.4 CSR Study 2203 Table 12-2.
AE=adverse event; BID=twice daily; CSR=clinical study report.

臨床検査値の評価

本試験中、一部の血液学的検査、血液生化学検査、尿検査項目に正常範囲外の数値がみられたが、治験責任医師が臨床的に重大と判断し、有害事象として報告した事象は以下に示す 2 件のみであった。

Leniolisib 群全体でみると、初期の好中球数がプラセボ群よりも数値的に低下していた。ベースライン時に 2.791×10^9/L であった Leniolisib 群の平均好中球数は、Day 8 では 2.247×10^9/L に、Day 15 では 2.210×10^9/L に減少した後、Day 29 ではベースライン値に戻っていた（2.812×10^9/L）。

Leniolisib 群の 26 歳女性患者 1 例に、重度の有害事象として報告された臨床的に重大な好中球数減少が発現して治験薬投与及び試験の中止に至った。当該患者の好中球数はスクリーニング時には正常（2.90×10^9/L、正常範囲：1.6～7.4×10^9/L）であったが、投与開始前のベースライン時点で低値（1.20×10^9/L）となっており、試験中の Day 29 及び Day 57/58 ではさらに 0.6×10^9/L まで低下した。当該事象と治験薬投与との関連性が疑われたため、Day 57 に治験薬投与を中止し、Day 91 に試験を中止した。

臨床的に重大と判断され有害事象として報告されたもう 1 件の Leniolisib 群での臨床検査値異常は、「血中乳酸脱水素酵素増加」であった。治験薬投与との関連性が疑われなかった当該事象では、治験薬投与に対していかなる措置も講じていない。患者は当該事象発現の 14 日後に回復している。

バイタルサイン及び心電図

本試験中に一部のバイタルサインが正常範囲外となったが、治験責任医師が臨床的に重大と判断した異常はなく、Leniolisib 群 1 例（61 歳白人女性）にみられた 1 件の体重増加以外は有害事象として報告されていない。事象報告のあった体重増加は、治験責任医師により治験薬投与と関連があるかもしれないと判断された。当該患者の体重は、試験中の Day 57 までにベースライン値に戻っていた。

本試験中に一部の心電図間隔／測定項目が正常範囲外となったが、治験責任医師が臨床的に重大と判断した異常はなく、有害事象としての報告もなかった。

2.7.4.8 その他の臨床試験

2.7.4.8.1 2101 試験

2101 試験は第 I 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回及び反復漸増投与試験で、健康被験者に Leniolisib を経口投与したときの安全性、忍容性、PK（食事の影響を含む）及び PD を探索的に検討した（5.3.3.1 2101 試験の CSR）。この第 I 相試験は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回漸増投与試験（パート I）、無作為化、非盲検、2 方向クロスオーバー、食事の影響試験（パート II）及び無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復漸増投与試験（パート III）の 3 パートに分けて実施した。

パート I では、空腹状態で漸増用量（10、20、40、80、110、140、200、300 又は 400 mg）の Leniolisib 又はプラセボを単回経口投与する投与群に被験者を無作為化した（5.3.3.1 2101 試験の CSR、表 9-1）。パート II では、Leniolisib 70 mg（70 mg カプセル × 1）の単回経口投与を 2 週間以上の間隔を空けて空腹時と食後又は食後と空腹時の順に投与する投与群に被験者を無作為化した。パート III では、空腹状態で漸増用量（20、40、70 及び 140 mg）の Leniolisib 又はプラセボを最長 15 日間 1 日 2 回反復経口投与する投与群に被験者を無作為化した。パート I、パート II 及びパート III でそれぞれ計 64 例、12 例及び 42 例が Leniolisib 投与を受けた。また、パート I 及びパート III では、それぞれ 44 例及び 26 例をプラセボ群に無作為化した。

パート I 及びパート II で行った Leniolisib 単回経口投与（最大用量 400 mg）は、おおむね良好な忍容性を示した。パート III で行った最長 15 日間の Leniolisib 1 日 2 回反復投与では、70 mg 1 日 2 回投与までは良好な忍容性が得られたが、140 mg 1 日 2 回投与では用量制限的な有害事象（発疹）が報告された。

有害事象

パート I では 20 例（18.5%）で 1 件以上の有害事象が報告された（5.3.3.1 2101 試験の CSR、表 12-1）。Leniolisib 投与群での有害事象の発現頻度は 0%～50%の範囲内で、300 mg 群と 400 mg 群の発現頻度が最も高かった（50%）のに対し、プラセボ群では 20.5%であった。有害事象が最も多く報告された SOC は「胃腸障害」及び「神経系障害」で、最も多く報告された（全体で 2 例以上に発現した）基本語は悪心、口腔内痛、浮動性めまい、口腔咽頭痛であった。各投与群の有害事象の総発現数及び被験者数は少なく、有害事象プロファイルに意味のある傾向は認められなかった。「胃腸障害」は、Leniolisib の上位 2 高用量群である 300 mg 群（33.3%）及び 400 mg 群（50%）で多く認められた。事象の大部分が軽度で、重度の事象は報告されていない。

パート II では、1 例で SOC「胃腸障害」に属する 4 件の異なる有害事象（腹痛、下痢、悪心、非感染性歯肉炎）が報告されており（5.3.3.1 2101 試験の CSR、表 12-2）、いずれも軽度であった。

パート III では、33 例（48.5%）で 1 件以上の有害事象が報告された（5.3.3.1 2101 試験の CSR、表 12-3）。各投与群の被験者数が少なかったこともあり、有害事象全体の発現頻度に投与群間で意味のある差は確認できなかった。Leniolisib 投与群での有害事象全体の発現頻度は 40.9%～66.7%の範囲内で、プラセボ群での有害事象発現頻度は 50.0%であった。有害事象が最も多く（全被験者の 10%超）報告された SOC は、「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「感染症および寄生虫症」、「神経系障害」、「皮膚及び皮下組織障害」であった。最も多く報告された（全被験者の 2 例以上に発現した）基本語は、下痢、悪心、適用部位皮膚炎、上咽頭炎、ウイルス感染、筋骨格系胸痛、頭痛、浮動性めまい、排尿困難、口腔咽頭痛、接触皮膚炎、斑状丘疹状皮疹であった。事象の大部分が軽度で、重度の事象は報告されていない。

Leniolisib 140 mg 1 日 2 回投与群の被験者で皮疹が発現し、これが本試験以降の臨床試験投与量を選択するうえでの用量制限要因となった（5.3.3.1 2101 試験の CSR、12.3.3 項）。140 mg 1 日 2 回投与群の 8 例中 3 例で発疹事象が発現しており、いずれも初回投与の 9～17 日後に発現した（5.3.3.1 2101 試験の CSR、一覧表 16.2.7-1.1c）。2 例で斑状丘疹状皮疹の報告があり、1 例は中等度で試験中止を要し、もう 1 例は軽度と判定された。3 例目は軽度の毛孔性皮疹であった。これら 3 件の事象は全て治験責任医師によって治験薬投与との関連が疑われた。

1 件の重篤な有害事象がパート III で報告された（5.3.3.1 2101 試験の CSR、12.3.2 項）。Leniolisib 70 mg 1 日 2 回投与を受けた 23 歳男性に中等度の上室性頻脈（SVT）が 1 回発現し、これが原因で治験薬投与の中止に至った。後日、当該患者には潜在性側副伝導路の形成が認められることが発覚し、以前からあったこの臨床状態が SVT 発現の発端となった可能性が考えられた。治験薬投与が SVT の誘発に寄与した可能性を完全に否定することはできなかったものの、急性ウイルス症候群の併発など、他の要因がきっかけとなった可能性の方が高いと考えられた。

臨床検査値の評価

血液生化学検査項目に各用量の Leniolisib 群及びプラセボ群間で意味のある相違は認められなかった。血液学的検査では、本試験の 3 パート全てで（ただし、パート III が最も顕著）、Leniolisib 群の平均白血球数がベースライン値より低下した（5.3.3.1 2101 試験の CSR、12.4.1 項）。白血球数の低下量は Leniolisib 用量が高くなるほど大きかった。プラセボ群にはこのような減少はみられなかった。白血球数や絶対好中球数が基準値下限を下回った被験者は比較的少なかった。Leniolisib 70 mg 1 日 2 回投与群 1 例の絶対好中球数が Day 15 に 900/μL となったが、絶対好中球数が 1000/μL を下回ったのはこの 1 回のみである。

バイタルサイン及び心電図

本試験の 3 パートのいずれにおいても、バイタルサイン測定値に意味のある変化は認められなかった（5.3.3.1 2101 試験の CSR、12.5.1 項）。被験者数が少ない複数の投与群で、一部の平均値に測定時点間でわずかな変化がみられたが、自然変動の範囲内であると考えられた。被験者数がより多かったパート III の投与群では、70 mg 1 日 2 回投与群のベースライン時の各平均値はプラセボ群と類似しており、投与期間中の各投与後測定値に意義ある群間差はみられなかった。

心電図については、本試験の各パートで QTcF のわずかな短縮がみられ、若干の用量依存性が認められた（5.3.3.1 2101 試験の CSR、12.5.2 項）。パート III では一過性と思われる作用がみられ、投与後 30～45 分で最大となった後、投与後 2 時間時点で検出できなくなった。3 パートいずれでも、臨床的に注目すべきと考えられる QTcF 延長閾値（450 ms 超）に達した被験者はいなかった。また、2101 試験データを用いた Leniolisib 曝露量と QTcF の母集団 PK/PD 解析（曝露量－QTc 解析）からも、Leniolisib 投与による QTcF 延長を示唆するエビデンスは検出されていない（2.7.2 臨床薬理の概要、2.7.2.3.6.3 項）。

2.7.4.8.2 2102 試験

2102 試験は、健康男性被験者を対象として Leniolisib 経口投与時の PK に及ぼすイトラコナゾール及びキニジン併用投与の影響を評価した第 I 相、単一施設、非盲検、単一順序、3 期クロスオーバー、薬物間相互作用試験である（5.3.3.4 2102 試験の CSR）。Leniolisib 10 mg の単回経口投与は、単独投与時もイトラコナゾール又はキニジンとの併用投与時も本試験の被験者に対して安全

で、かつ忍容性も良好であった。本試験に死亡例はなかった。47 歳の被験者 1 例に重篤な有害事象である胸部不快感が認められたが、胸痛の原因は特定されておらず、治験責任医師は本事象を治験薬投与と関連なしと判断した。本試験中は 20 例中 6 例（30.0%）で有害事象が発現しており、その内訳は第 2 期（Leniolisib とイトラコナゾールの併用投与）に 3 例（15.0%）、第 3 期（Leniolisib とキニジンの併用投与）に 3 例（15.8%）であった（5.3.3.4 2102 試験の CSR、表 12-1）。基本語別にみた個々の有害事象はいずれも 1 例のみでの報告であった。事象の大部分が軽度で（6 例中 5 例）、重度の事象は報告されていない。第 1 期（Leniolisib 単独投与）での有害事象報告はなかった。いずれの有害事象も試験終了時までに消失した。治験責任医師により治験薬投与と関連ありと判断された有害事象が発現したのは 2 例（10.0%）で、第 2 期に 1 例（5.0%）で頭痛が、第 3 期に 1 例（5.3%）で下痢が報告されている。臨床検査値の評価、バイタルサイン測定値、心電図結果に臨床的意義のある変化は認められなかった。

2.7.4.8.3 2104 試験

2104 試験は、健康女性被験者を対象として単相性経口避妊薬の単回投与後の PK に対する Leniolisib 反復経口投与の影響を評価した、第 I 相、単一施設、非盲検、投与順序固定、2 期、薬物間相互作用試験である（5.3.3.4 2104 試験の CSR）。本試験には計 30 例を組み入れ、第 2 期では 17 日間にわたって Leniolisib 70 mg を 1 日 2 回投与するとともに、Day 15 に経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 µg／レボノルゲストレル 150 µg）を単回投与した。

本試験の第 2 期で評価した Leniolisib（70 mg 1 日 2 回）の反復経口投与は、単独投与時も経口避妊薬の単回併用時もおおむね安全であり、かつ忍容性も良好であった。本試験中に、死亡、重篤な有害事象及び重度の有害事象は報告されなかった。30 例中 16 例（53.3%）に 1 件以上の有害事象が発現しており（5.3.3.4 2104 試験の CSR、表 12-2）、事象の大部分が軽度であった（16 例中 15 例）。Leniolisib 投与と関連ありと判断された有害事象は 30 例中 8 例（26.7%）で報告されており、その内訳は、好中球減少症（3 例）、斑状丘疹状皮疹（2 例）、腹痛（2 例）、そう痒症、下痢、排便回数増加、悪心、嘔吐（各 1 例）であった。血液学的検査の評価では、臨床的意義のある変化として絶対好中球数と好中球／白血球（%）の経時的な低下が認められた（5.3.3.4 2104 試験の CSR、12.4.1 項）。絶対好中球の減少は全ての被験者にみられ、16 例の絶対好中球数が正常範囲未満となり、3 例の絶対好中球数が臨床的意義ありとみなされる閾値（1.0×10^9/L）を下回った。また、7 例の白血球値が正常範囲未満となった。白血球の減少がみられたほとんどの評価時点で、絶対好中球の減少を伴っていた。好中球／白血球数の低値を認めた被験者のなかに臨床症状を呈していた被験者はいなかった。好中球減少症のために Leniolisib 投与を中止した 3 例は、約 1 日以内に絶対好中球値が正常範囲内まで回復した。血液生化学検査及び尿検査の評価からは臨床的意義のある変化は確認されなかった。バイタルサイン測定値、12 誘導心電図結果、身体検査所見にも臨床的意義のある変化は認められなかった。

2.7.4.8.4 LE1101 試験

LE1101 試験は、健康被験者を対象として Leniolisib 70 mg の Novartis 製硬質ゼラチンカプセルと Pharming 製フィルムコーティング錠が生物学的に同等であるかどうかを検討した、第 I 相、単一施設、非盲検、無作為化、2 方向クロスオーバー、生物学的同等性試験である（5.3.1.2 LE1101 試験の CSR）。計 20 例を各投与順序に無作為化した。19 例が、カプセル剤（70 mg カプセル ×1）及び錠剤（70 mg 錠 × 1）で Leniolisib 70 mg 単回経口投与を受けた。1 例は、第 1 期の終了後に

試験を中止したため錠剤（70 mg 錠 × 1）のみを服用した。治験薬は（10 時間以上絶食した）空腹状態下で投与し、両剤形の投与間には 7 日以上の休薬期間を設けた。

計 10 例（50.0%）に 34 件の有害事象が発現した。有害事象はいずれも軽度で、死亡、重篤な有害事象、有害事象による治験薬投与又は試験の中止、その他の重要な有害事象は報告されなかった。2 例以上で報告された有害事象は、頭痛（25.0%）、下痢（20.0%）、浮動性めまい（10.0%）、悪心（10.0%）であった（5.3.1.2 LE1101 試験の CSR、表 15.3.1.1）。治験責任医師によって治験薬投与と関連ありと判断された有害事象は 7 例（35.0%）で 20 件報告されており、これらは頭痛（20.0%）、下痢（15.0%）、浮動性めまい（10.0%）、悪心（10.0%）、腹部膨満（5.0%）、鼓腸（5.0%）、排便回数増加（5.0%）、無力症（5.0%）、末梢冷感（5.0%）であった（5.3.1.2 LE1101 試験の CSR、表 8）。臨床検査結果、心電図、バイタルサイン、身体検査に臨床的意義のある所見は認められなかった。

2.7.4.8.5 LE2101 試験

LE2101 試験は、健康男性被験者を対象として ^{14}C-標識 Leniolisib 70 mg を単回経口投与したときの尿中及び糞中放射能の総回収率及び相対排泄量を測定した、第 I 相、単一施設、非盲検、吸収・分布・代謝・排泄試験である（5.3.3.1 LE2101 試験の CSR）。計 6 例を組み入れて、空腹状態下で ^{14}C-標識 Leniolisib 70 mg（40 μCi）経口溶液を単回投与した。

計 5 例（83.3%）に 8 件の有害事象が発現した。有害事象はいずれも軽度で、治験責任医師は治験薬投与と関連なしと判断した。死亡、重篤な有害事象、有害事象による治験薬投与又は試験の中止、その他の重要な有害事象は報告されていない。最も多く（各 2 例で）報告された有害事象は下痢及び筋肉痛であった（5.3.3.1 LE2101 試験の CSR、表 11）。臨床検査結果、心電図、バイタルサイン、身体検査に臨床的意義のある所見は認められなかった。

2.7.4.8.6 LE5101 試験

LE5101 試験の目的は、健康被験者を対象として選択的 CYP 及びトランスポータープローブを含むカクテルを用い、Leniolisib の DDI の可能性と臨床的意義を評価することであった（5.3.2.2 LE5101 試験の CSR）。本試験で得られた情報は、Leniolisib の併用薬剤の使用に関する評価に用いた。

試験の主たる目的は、Leniolisib（相互作用薬）と CYP1A2 の基質（カフェイン）、CYP3A4 の基質（ミダゾラム）、BCRP/OATP1B1/1B3 の基質（ロスバスタチン）、OAT3 の基質（フロセミド）及び MATE/OCT2 の基質（メトホルミン）の間の DDI の可能性を評価することであった。定常状態で Leniolisib とともにプローブ基質を投与し、基質の主要 PK パラメーターを比較した。主要評価項目は Leniolisib 併用下及び非併用下における各基質の血漿中 PK パラメーターであった。副次目的は Leniolisib の安全性及び忍容性及び PK に関するものであった。

計 20 例を試験に組み入れ、割付けを行い、投与を行った。1 例が有害事象のために試験を早期に中止し、1 例にはミダゾラムの全量が投与されなかった。

全体として、15 例（75%）に 74 件の有害事象が発現した。多くの有害事象は Leniolisib と基質の併用下で報告されたものであった（12 例に発現した有害事象 35 件、60%）。観察された 74 件の有害事象のうち、42 件が薬剤と関連ありと判断された。このうち 11 件は Day 1～Day 7（Leniolisib 単独）に、28 件は Day 7～Day 15（Leniolisib と基質を併用）に、3 件は治験薬の最終投与から試験終了時来院までの期間（Day 16～Day 20）に報告された。

本試験中に死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。1 件の有害事象で治験薬投与及び試験が中止された（重度のそう痒症、中等度の発疹）が、安全性観察のために被験者は試験に留まった。

この重度のそう痒症は、被験者の自覚症状としては重度であったが、有害事象共通用語規準（CTCAE）では Grade 2 の事象の基準に該当していた。本事象を除き、他の有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、一過性であった。ほとんどの有害事象は基質を単独で、又は Leniolisib との併用下で投与中に発現した。大半の有害事象は Leniolisib とは関連していなかった。特に頻度の高かった投与に関連した有害事象の SOC は、「皮膚および皮下組織障害」（9 例に発現した 18 件、主に発疹及び皮膚乾燥）、「胃腸障害」（5 例に発現した 12 件、主に腹痛及び悪心）、「神経系障害」（5 例に発現した 9 件、主に頭痛）であった。

医学的に意義のある安全上の臨床検査値の変化を示した被験者はいなかった。臨床的に重大な臨床検査値の異常は観察されなかった。バイタルサイン及び心電図パラメーター並びに身体的検査に臨床的に重大な所見は認められなかった。

2.7.4.8.7 LE1102 試験

LE1102 試験は、18～60 歳の健康被験者 18 例を対象として、2 つの小児用製剤（Leniolisib 10 mg FCT 及び Leniolisib 30 mg FCT）と基準製剤（Leniolisib 70 mg FCT）の生物学的同等性を評価した、単一施設、非盲検、無作為化、6 方向クロスオーバーデザインの第 I 相試験である（5.3.1.2 LE1102 試験の CSR）。

試験は 6 つの投与期にわたって実施され、各期の Day 1 に単回投与を行い、各投与と投与の間に 7 日間以上の休薬期間を設けた。生物学的同等性評価のための 2 つの被験製剤に加え、本臨床試験にはさらに 3 つの被験製剤（Leniolisib 40 mg FCT、Leniolisib 50 mg FCT、30 mg フィルムコート顆粒剤）が含まれていたが、これらは今回の申請には含めない。

各被験者に、以下に示す 6 つの Leniolisib を無作為な順序で単回投与した。

- Leniolisib 70 mg FCT（＝基準製剤）
- Leniolisib 30 mg（10 mg FCT を 3 錠）（＝被験製剤 1）
- Leniolisib 30 mg FCT（＝被験製剤 2）
- Leniolisib 40 mg FCT（＝被験製剤 3）
- Leniolisib 50 mg FCT（＝被験製剤 4）
- Leniolisib 30 mg フィルムコート顆粒剤（15 mg 包を 2 包）（＝被験製剤 5）

Leniolisib 70 mg FCT（基準製剤）、30 mg（Leniolisib 10 mg FCT を 3 錠）（被験製剤 1）、Leniolisib 30 mg FCT（被験製剤 2）、Leniolisib 40 mg FCT（被験製剤 3）、Leniolisib 50 mg FCT（被験製剤 4）、Leniolisib 30 mg フィルムコート顆粒剤（被験製剤 5）の単回投与は安全であり、忍容性も良好であった。本試験中に死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。全体として、7 例（38.9%）に 14 件の有害事象が発現した。頭痛 1 件は Day 1 の投与前に始まり、13 件は TEAE であった。TEAE は軽度（10 件）又は中等度（3 件）であり、重度の TEAE は認められなかった。大半の TEAE は試験終了時には消失していた。1 例に発現した 2 件の TEAE［関節痛（治験薬との関連なし）、下肢の錯感覚（治験薬とおそらく関連なし）］は試験終了来院時に回復／消失しておらず、治験責任医師による経過観察が行われた。4 例に発現した 5 件の TEAE は治験薬投与と関連があるかもしれないと判断された。その他の TEAE はいずれも治験薬投与と関連なし（8 件）又はおそらく関連なし（1 件）と判断された。

臨床的に重大な臨床検査値の異常は観察されなかった。バイタルサイン、心電図パラメーター、身体的検査に臨床的に重大な所見は認められなかった。

2.7.4.9 市販後データ

Leniolisib は、12 歳以上の APDS の治療薬として、米国（2023 年 3 月 24 日）、イスラエル（2024 年 4 月 30 日）、英国（2024 年 9 月 25 日）、オーストラリア（2025 年 3 月 18 日）で承認を取得した。PSUR で市販後データが入手可能であり、累積報告期間は 2023 年 3 月 24 日～2024 年 9 月 23 日となっている。

累積曝露量の推定では、107 例の異なる患者に Leniolisib（市販製品 Joenja®）が 1 回以上投与されている。

さらに、グローバル早期アクセスプログラムにより、2024 年 9 月 23 日までに成人及び小児 APDS 患者 75 例と非 APDS 患者 4 例に非売／非市販品の Leniolisib が投与されている。

累積では、市販後に患者から 333 件の副作用が報告された。FDA の有害事象報告システム（FAERS）を通して、患者 1 例で過敏症及びアナフィラキシー反応の有害事象が報告された。本症例の重症度及び再投与の記録に基づき、Joenja の製品情報の市販後の副作用の一覧に「過敏症」を記載した。これまでのところ、Leniolisib の臨床開発プログラムでは、過敏症又はアナフィラキシーの事象は報告されていない。

2024 年 9 月 23 日までに、Pharming のグローバル安全性データベースには小児患者 35 例［小児（2 歳以上 12 歳未満）7 例及び青年（12 歳以上 18 歳未満）28 例］が記録されている。小児患者集団に関する事象を検討したが、現行の Leniolisib の安全性プロファイルに変更はなかった。

適応外使用、意図的な誤用又は過量投与に関する症例を検討したが、現行の Leniolisib の安全性プロファイルに変更はなかった。

さらに、文献スクリーニングからは、新たに安全上の重大な所見が収集されることはなかった。

PSUR に基づくと、Leniolisib の全般的なベネフィット・リスクプロファイルに関して、新たな重要所見は認められなかった。現在得られている市販後データからは、本「臨床的安全性の概要」に示した結論に変更はない。

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

2.7.5 参考文献

株式会社オーファンパシフィック

引用文献

Angulo I, Vadas O, Garçon F, et al. Phosphoinositide 3-kinase δ gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. Science. Nov 15 2013;342(6160):866-71.

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

Banerjee A, Kulkarni S, Mukherjee A. Herpes simplex virus: the hostile guest that takes over your home. Front Microbiol. 2020; (11):733.

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

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

Busch K, Memmott HL, McLaughlin HM, et al. Genetic etiologies and outcomes in malignancy and mortality in activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome: a systematic review. Adv Ther. 2025;42(2):752-771.

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

Cannons JL, Villarino AV, Kapnick SM, et al. PI3Kδ coordinates transcriptional, chromatin, and metabolic changes to promote effector CD8(+) T cells at the expense of central memory. Cell Rep. Oct 12 2021;37(2):109804.

Carpier JM, Lucas CL. Epstein-Barr Virus Susceptibility in Activated PI3Kδ Syndrome (APDS) Immunodeficiency. Front Immunol. 2017 (8):2005.

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

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

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

Coulter TI, Charidra A, Bacon CM, et al. Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome: a large patient cohort study. J Allergy Clin Immunol. 2017 Feb;139(2):597-606.

Deau MC, Heurtier L, Frange P, et al. A human immunodeficiency caused by mutations in the PIK3R1 gene. J Clin Invest. Sep 2014;124(9):3923-8.

Dulau Florea AE, Braylan RC, Schafernak KT, et al. Abnormal B-cell maturation in the bone marrow of patients with germline mutations in PIK3CD. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(3):1032-35.

Elkaim E, Neven B, Bruneau J, et al. Clinical and immunologic phenotype associated with activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome 2: A cohort study. J Allergy Clin Immunol. Jul 2016;138(1):210-18.e9.

Garnett C, Bonate P, Dang Q, et al. Scientific white paper on concentration-QTc modeling. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2018;45(3):383-397.

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

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

International Council for Harmonisation Guideline: M12 Drug Interaction Studies. 2024.

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

Kapel N, Ouni H, Benahmed NA, Barbot-Trystram L. Fecal calprotectin for the diagnosis and management of inflammatory bowel diseases. Clin Transl Gastroenterol 2023;14(9):e00617.

Klomp F, Wenzel C, Dronzdzik M, et al. Drug-drug interactions involving intestinal and hepatic CYP1A enzymes. Pharmaceutics. 2020;12:1201.

Lau A, Avery DT, Jackson K, et al. Activated PI3Kδ breaches multiple B cell tolerance checkpoints and causes autoantibody production. J Exp Med. Feb 2020;217(2):e20191336.

Leishman D, Abernathy M, Wang E. Revisiting the hERG safety margin after 20 years of routine hERG screening. J Pharmacol Toxicol Methods. 2020;105:106900.

Lin JR, Chen JM, Zuo JH, et al. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. Inflamm Bowel Dis 2014;20(8):1407–15.

Lucas CL, Kuehn HS, Zhao F, et al. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110δ result in T cell senescence and human immunodeficiency. Nat Immunol. Jan 2014;15(1):88-97.

Lucas CL, Zhang Y, Venida A, et al. Heterozygous splice mutation in PIK3R1 causes human immunodeficiency with lymphoproliferation due to dominant activation of PI3K. J Exp Med. Dec 15 2014;211(13):2537-47.

Maccari ME, Abolhassani H, Aghamohammadi A, et al. Disease evolution and response to rapamycin in activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome: the European society for

immunodeficiencies-activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome registry. Front Immunol. 2018;9:543.

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

Mettman D, Thiffault I, Dinakar C, et al. Immunodeficiency-associated lymphoid hyperplasia as a cause of intussusception in a case of activated PI3K-δ syndrome. Front Pediatr. 2017 (5):71.

Nunes-Santos CJ, Uzel G, Rosenzweig SD. PI3K pathway defects leading to immunodeficiency and immune dysregulation. J Allergy Clin Immunol. May 2019;143(5):1676-87.

Oh J, Garabedian E, Fuleihan R, et al. Clinical manifestations and outcomes of activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome from the USIDNET Cohort. J Allergy Clin Immunol Pract. Nov 2021;9(11):4095-4102.

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

Okkenhaug K, Vanhaesebroeck B. PI3K in lymphocyte development, differentiation and activation. Nat Rev Immunol. 2003;3(4):317-30.

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

Okkenhaug K, Turner M, Gold M. PI3K signaling in B cell and T cell biology. Front Immunol. 2014 (5):557.

Park JO, Lee SI, Song SY, et al. Measuring response in solid tumors: comparison of RECIST and WHO response criteria. Jpn J Clin Oncol. Oct 2003;33(10):533-37.

Pearson D, Garnier M, Luneau A, et al. ^{19}F-NMR-based determination of the absorption, metabolism, and excretion of the oral phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) delta inhibitor leniolisib (CDZ173) in healthy volunteers. Xenobiotica. 2019;49(8):953-60.

Petrovski S, Parrott RE, Roberts JL, et al. Dominant splice site mutations in PIK3R1 cause hyper IgM syndrome, lymphadenopathy and short stature. J Clin Immunol. Jul 2016;36(5):462-71.

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

Redfern W, Carlsson L, Davis A, Lynch W, MacKenzie I, et al. Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de

pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development. Cardiovasc Res. 2003;58(1):32-45.

Segundo GRS, Takano OA, Moraes LSL, et al. Paternal gonadal mosaicism as cause of a puzzling inheritance pattern of activated PI3-kinase delta syndrome. Ann Allergy Asthma Immunol. Dec 2017;119(6):564-566.

Singh A, Joshi V, Jindal AK, et al. An updated review on activated PI3 kinase delta syndrome (APDS). Genes Dis. 2019;7(1):67-74.

Spijkers S, Littooij AS, Nievelstein R. Measurements of cervical lymph nodes in children on computed tomography. Pediatr Radiol. 2020;50(4):534-42.

US Food and Drug Administration. Guidance for industry: Assessment of abuse potential of drugs. 2017.

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

Wray-Dutra MN, Al Qureshah F, Metzler G, et al. Activated PIK3CD drives innate B cell expansion yet limits B cell-intrinsic immune responses. J Exp Med. Oct 2018;215(10):2485-2496.