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

2.7.6 個々の試験のまとめ

株式会社オーファンパシフィック

目次

頁
略号一覧表 14
臨床試験一覧表 18
2.7.6.1 LE1101 24
2.7.6.1.1 試験の要約 24
2.7.6.1.2 試験方法 24
2.7.6.1.3 結果 26
2.7.6.1.3.1 対象集団での結果 26
2.7.6.1.3.1.1 被験者の内訳 26
2.7.6.1.3.1.2 解析対象集団 26
2.7.6.1.3.1.3 被験者背景及びその他のベースライン特性 26
2.7.6.1.3.2 薬物動態の結果 27
2.7.6.1.3.2.1 血漿中 Leniolisib 濃度のデータ 27
2.7.6.1.3.2.2 Leniolisib の血漿中薬物動態パラメーター 28
2.7.6.1.3.3 安全性の結果 30
2.7.6.1.3.3.1 治験薬の曝露状況 30
2.7.6.1.3.3.2 有害事象 30
2.7.6.1.3.3.2.1 有害事象の表示 30
2.7.6.1.3.3.2.2 死亡 30
2.7.6.1.3.3.2.3 重篤な有害事象 31
2.7.6.1.3.3.2.4 その他の重要な有害事象 31
2.7.6.1.3.3.3 臨床検査値の評価 31
2.7.6.1.3.3.4 バイタルサイン、身体検査所見及び安全性に関連するその他の所見 31
2.7.6.1.4 結論 31
2.7.6.2 LE1102 32
2.7.6.2.1 試験の要約 32
2.7.6.2.2 試験方法 32
2.7.6.2.3 結果 34
2.7.6.2.3.1 対象集団での結果 34
2.7.6.2.3.1.1 被験者の内訳 34
2.7.6.2.3.1.2 解析対象集団 34
2.7.6.2.3.1.3 被験者背景及びその他のベースライン特性 34
2.7.6.2.3.2 薬物動態の結果 35
2.7.6.2.3.2.1 血漿中濃度プロファイル 35
2.7.6.2.3.2.2 薬物動態学的特性 35
2.7.6.2.3.2.3 統計解析 36
2.7.6.2.3.3 安全性の結果 37
2.7.6.2.3.3.1 治験薬の曝露状況 37
2.7.6.2.3.3.2 有害事象 37
2.7.6.2.3.3.2.1 有害事象の表示 37

2.7.6.2.3.3.2.2 有害事象の解析 37
2.7.6.2.3.3.2.3 死亡 37
2.7.6.2.3.3.2.4 重篤な有害事象 38
2.7.6.2.3.3.2.5 その他の重要な有害事象 38
2.7.6.2.3.3.3 臨床検査値の評価 38
2.7.6.2.3.3.4 バイタルサイン、身体検査所見及び安全性に関連するその他の所見 38
2.7.6.2.4 結論 38
2.7.6.3 CCDZ173X2101 39
2.7.6.3.1 試験の要約 39
2.7.6.3.2 試験方法 39
2.7.6.3.3 結果 42
2.7.6.3.3.1 対象集団での結果 42
2.7.6.3.3.1.1 被験者の内訳 42
2.7.6.3.3.1.2 解析対象集団 43
2.7.6.3.3.1.3 被験者背景及びその他のベースライン特性 43
2.7.6.3.3.2 薬力学の結果 43
2.7.6.3.3.2.1 試験のパート I 及び III におけるリン酸化 Akt 陽性 B 細胞のプロファイル 43
2.7.6.3.3.3 薬物動態の結果 44
2.7.6.3.3.3.1 パート I：CDZ173 を単回漸増投与したときの薬物動態 44
2.7.6.3.3.3.2 パート II：CDZ173 を単回投与後の薬物動態に及ぼす食事の影響 47
2.7.6.3.3.3.3 パート III：CDZ173 を反復漸増投与したときの薬物動態 48
2.7.6.3.3.4 安全性の結果 49
2.7.6.3.3.4.1 治験薬の曝露状況 49
2.7.6.3.3.4.2 有害事象 50
2.7.6.3.3.4.2.1 有害事象の表示 50
2.7.6.3.3.4.2.2 有害事象の解析 54
2.7.6.3.3.4.2.3 死亡 55
2.7.6.3.3.4.2.4 重篤な有害事象 55
2.7.6.3.3.4.2.5 その他の重要な有害事象 55
2.7.6.3.3.4.3 臨床検査値の評価 55
2.7.6.3.3.4.4 バイタルサイン、身体検査所見及び安全性に関連するその他の所見 55
2.7.6.3.4 結論 56
2.7.6.4 LE2101 57
2.7.6.4.1 試験の要約 57
2.7.6.4.2 試験方法 57
2.7.6.4.3 結果 59
2.7.6.4.3.1 対象集団での結果 59
2.7.6.4.3.1.1 被験者の内訳 59
2.7.6.4.3.1.2 解析対象集団 59
2.7.6.4.3.1.3 被験者背景及びその他のベースライン特性 60
2.7.6.4.3.2 薬物動態の結果 60

2.7.6.4.3.2.1 マスバランス 60
2.7.6.4.3.2.2 総 ^{14}C-放射能及び Leniolisib の血漿中濃度データ及び薬物動態パラメーター 60
2.7.6.4.3.3 安全性の結果 62
2.7.6.4.3.3.1 治験薬の曝露状況 62
2.7.6.4.3.3.2 有害事象 62
2.7.6.4.3.3.2.1 有害事象の表示 62
2.7.6.4.3.3.2.2 有害事象の解析 62
2.7.6.4.3.3.2.3 死亡 62
2.7.6.4.3.3.2.4 重篤な有害事象 62
2.7.6.4.3.3.2.5 その他の重要な有害事象 62
2.7.6.4.3.3.3 臨床検査値の評価 62
2.7.6.4.3.3.4 バイタルサイン、身体検査所見及び安全性に関連するその他の所見 63
2.7.6.4.4 結論 63
2.7.6.5 CCDZ173X2102 64
2.7.6.5.1 試験の要約 64
2.7.6.5.2 試験方法 64
2.7.6.5.3 結果 67
2.7.6.5.3.1 対象集団での結果 67
2.7.6.5.3.1.1 被験者の内訳 67
2.7.6.5.3.1.2 解析対象集団 67
2.7.6.5.3.1.3 被験者背景及びその他のベースライン特性 68
2.7.6.5.3.2 薬物動態の結果 68
2.7.6.5.3.2.1 CDZ173 の主な薬物動態の結果 68
2.7.6.5.3.2.2 CDZ173 の副次的な薬物動態の結果 68
2.7.6.5.3.2.3 CDZ173 の薬物動態パラメーターの統計解析結果 69
2.7.6.5.3.2.4 イトラコナゾールの血漿中トラフ濃度 70
2.7.6.5.3.3 安全性の結果 70
2.7.6.5.3.3.1 治験薬の曝露状況 70
2.7.6.5.3.3.2 有害事象 70
2.7.6.5.3.3.2.1 有害事象の表示 70
2.7.6.5.3.3.2.2 有害事象の解析 70
2.7.6.5.3.3.2.3 死亡 71
2.7.6.5.3.3.2.4 重篤な有害事象 71
2.7.6.5.3.3.2.5 その他の重要な有害事象 71
2.7.6.5.3.3.3 臨床検査値の評価 71
2.7.6.5.3.3.4 バイタルサイン、身体検査所見及び安全性に関連するその他の所見 71
2.7.6.5.4 結論 71
2.7.6.5.5 参考文献リスト 72
2.7.6.6 CCDZ173X2104 73
2.7.6.6.1 試験の要約 73
2.7.6.6.2 試験方法 73

2.7.6.6.3 結果 75
2.7.6.6.3.1 対象集団での結果 75
2.7.6.6.3.1.1 被験者の内訳 75
2.7.6.6.3.1.2 解析対象集団 75
2.7.6.6.3.1.3 被験者背景及びその他のベースライン特性 75
2.7.6.6.3.2 薬物動態の結果 76
2.7.6.6.3.2.1 エチニルエストラジオール（EE）及びレボノルゲストレル（LVG）の薬物動態（総血漿中濃度）の結果 76
2.7.6.6.3.2.2 CDZ173 の血漿中薬物動態の結果 79
2.7.6.6.3.2.3 エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの主な血漿中薬物動態パラメーターに及ぼす CDZ173 の統計解析結果 80
2.7.6.6.3.3 安全性の結果 81
2.7.6.6.3.3.1 治験薬の曝露状況 81
2.7.6.6.3.3.2 有害事象 82
2.7.6.6.3.3.2.1 有害事象の表示 82
2.7.6.6.3.3.2.2 死亡 82
2.7.6.6.3.3.2.3 重篤な有害事象 82
2.7.6.6.3.3.2.4 その他の重要な有害事象 82
2.7.6.6.3.3.3 臨床検査値の評価 82
2.7.6.6.3.3.4 バイタルサイン、身体検査所見及び安全性に関連するその他の所見 82
2.7.6.6.4 結論 82
2.7.6.7 LE5101 84
2.7.6.7.1 試験の要約 84
2.7.6.7.2 試験方法 84
2.7.6.7.3 結果 86
2.7.6.7.3.1 対象集団での結果 86
2.7.6.7.3.1.1 被験者の内訳 86
2.7.6.7.3.1.2 解析対象集団 86
2.7.6.7.3.1.3 被験者背景及びその他のベースライン特性 87
2.7.6.7.3.2 薬物動態の結果 87
2.7.6.7.3.2.1 フロセミド 87
2.7.6.7.3.2.2 メトホルミン 88
2.7.6.7.3.2.3 ロスバスタチン 88
2.7.6.7.3.2.4 カフェイン及びパラキサンチン 89
2.7.6.7.3.2.5 ミダゾラム及び代謝物 90
2.7.6.7.3.3 安全性の結果 92
2.7.6.7.3.3.1 治験薬の曝露状況 92
2.7.6.7.3.3.2 有害事象 92
2.7.6.7.3.3.2.1 有害事象の表示 92
2.7.6.7.3.3.2.2 有害事象の解析 92
2.7.6.7.3.3.2.3 死亡 93

2.7.6.7.3.3.2.4 重篤な有害事象 93
2.7.6.7.3.3.2.5 その他の重要な有害事象 93
2.7.6.7.3.3.3 臨床検査値の評価 93
2.7.6.7.3.3.4 バイタルサイン、身体検査所見及び安全性に関連するその他の所見 93
2.7.6.7.4 結論 93
2.7.6.8 CCDZ173X2201（パート I） 94
2.7.6.8.1 試験の要約 94
2.7.6.8.2 試験方法 94
2.7.6.8.3 結果 99
2.7.6.8.3.1 対象集団での結果 99
2.7.6.8.3.1.1 被験者の内訳 99
2.7.6.8.3.1.2 解析対象集団 99
2.7.6.8.3.1.3 被験者背景及びその他のベースライン特性 99
2.7.6.8.3.2 薬力学の結果 99
2.7.6.8.3.2.1 ホスホイノシチド 3-キナーゼ δ 経路の阻害の評価（リン酸化 Akt 陽性 B 細胞-記述的解析） 99
2.7.6.8.3.3 薬物動態-薬力学の関係 101
2.7.6.8.3.3.1 E_{max} 濃度-反応解析 101
2.7.6.8.3.3.2 E_{max} 用量-反応解析 102
2.7.6.8.3.4 有効性の結果 102
2.7.6.8.3.4.1 リンパ球増殖の画像検査 102
2.7.6.8.3.4.2 細胞性バイオマーカー 102
2.7.6.8.3.4.2.1 B 細胞サブセット 102
2.7.6.8.3.4.2.2 T 細胞サブセット 103
2.7.6.8.3.4.3 血清中免疫グロブリン 104
2.7.6.8.3.4.4 可溶性バイオマーカー 104
2.7.6.8.3.4.5 高感度 C 反応性タンパク／乳酸脱水素酵素 104
2.7.6.8.3.4.6 健康関連生活の質 104
2.7.6.8.3.4.6.1 Short Form 36 Survey（SF-36） 104
2.7.6.8.3.4.6.2 仕事の生産性及び活動障害（WPAI）及び学校生活の障害に関する質問票（CIQ）（WPAI-CIQ） 104
2.7.6.8.3.4.6.3 患者による総合評価質問票 105
2.7.6.8.3.4.6.4 医師による総合評価質問票 105
2.7.6.8.3.5 薬物動態の結果 105
2.7.6.8.3.5.1 各用量の初回投与後の薬物動態 105
2.7.6.8.3.5.2 定常状態での薬物動態 106
2.7.6.8.3.6 安全性の結果 106
2.7.6.8.3.6.1 治験薬の曝露状況 106
2.7.6.8.3.6.2 有害事象 106
2.7.6.8.3.6.2.1 有害事象の表示 106
2.7.6.8.3.6.2.2 有害事象の解析 108

2.7.6.8.3.6.2.3 死亡 108
2.7.6.8.3.6.2.4 重篤な有害事象 108
2.7.6.8.3.6.2.5 その他の重要な有害事象 109
2.7.6.8.3.6.3 臨床検査値の評価 109
2.7.6.8.3.6.4 バイタルサイン、身体検査所見及び安全性に関連するその他の所見 109
2.7.6.8.4 結論 109
2.7.6.9 CCDZ173X2201（パート II） 110
2.7.6.9.1 試験の要約 110
2.7.6.9.2 試験方法 110
2.7.6.9.3 結果 114
2.7.6.9.3.1 対象集団での結果 114
2.7.6.9.3.1.1 被験者の内訳 114
2.7.6.9.3.1.2 解析対象集団 114
2.7.6.9.3.1.3 被験者背景及びその他のベースライン特性 114
2.7.6.9.3.2 有効性の結果 114
2.7.6.9.3.2.1 有効性の主要評価項目の結果 114
2.7.6.9.3.2.1.1 リンパ球増殖の画像検査 115
2.7.6.9.3.2.1.2 B 細胞 117
2.7.6.9.3.2.2 有効性の副次評価項目の結果 119
2.7.6.9.3.2.2.1 MRI/CT 画像検査 119
2.7.6.9.3.2.2.2 SF-36 及び WPAI-CIQ 120
2.7.6.9.3.2.2.3 PGA 及び PtGA 120
2.7.6.9.3.2.2.4 APDS/PASLI の全身性炎症成分を反映するパラメーター 120
2.7.6.9.3.2.2.5 治験責任医師による叙述 120
2.7.6.9.3.3 薬物動態の結果 120
2.7.6.9.3.4 安全性の結果 120
2.7.6.9.3.4.1 治験薬の曝露状況 120
2.7.6.9.3.4.2 有害事象 121
2.7.6.9.3.4.2.1 有害事象の表示 121
2.7.6.9.3.4.2.2 治験薬に関連する有害事象 123
2.7.6.9.3.4.2.3 死亡 123
2.7.6.9.3.4.2.4 重篤な有害事象 123
2.7.6.9.3.4.2.5 その他の重要な有害事象 124
2.7.6.9.3.4.3 臨床検査値の評価 124
2.7.6.9.3.4.4 バイタルサイン、身体検査所見及び安全性に関連するその他の所見 124
2.7.6.9.4 結論 124
2.7.6.10 CCDZ173X2201E1 125
2.7.6.10.1 試験の要約 125
2.7.6.10.2 試験方法 125
2.7.6.10.3 結果 127
2.7.6.10.3.1 対象集団での結果 127

2.7.6.10.3.1.1 被験者の内訳 127
2.7.6.10.3.1.2 解析対象集団 127
2.7.6.10.3.1.3 被験者背景及びその他のベースライン特性 127
2.7.6.10.3.2 有効性の結果 128
2.7.6.10.3.2.1 SF-36 survey 及び WPAI-CIQ 128
2.7.6.10.3.2.2 PGA 及び PtGA 128
2.7.6.10.3.2.3 hsCRP 及び LDH 128
2.7.6.10.3.3 安全性の結果 128
2.7.6.10.3.3.1 治験薬の曝露状況 128
2.7.6.10.3.3.2 有害事象 128
2.7.6.10.3.3.2.1 有害事象の表示 128
2.7.6.10.3.3.2.2 有害事象の解析 134
2.7.6.10.3.3.2.3 死亡 135
2.7.6.10.3.3.2.4 重篤な有害事象 135
2.7.6.10.3.3.2.5 その他の重要な有害事象 135
2.7.6.10.3.3.3 臨床検査値の評価 135
2.7.6.10.3.3.4 バイタルサイン、身体検査所見及び安全性に関連するその他の所見 135
2.7.6.10.4 結論 136
2.7.6.11 LE4301 137
2.7.6.11.1 試験の要約 137
2.7.6.11.2 試験方法 137
2.7.6.11.3 結果 141
2.7.6.11.3.1 対象集団での結果 141
2.7.6.11.3.1.1 被験者の内訳 141
2.7.6.11.3.1.2 解析対象集団 141
2.7.6.11.3.1.3 被験者背景及びその他のベースライン特性 141
2.7.6.11.3.2 有効性の結果 142
2.7.6.11.3.2.1 リンパ球増殖（標的病変の SPD） 142
2.7.6.11.3.2.2 免疫表現型の正常化（総 B 細胞のうちナイーブ B 細胞が占める割合） 143
2.7.6.11.3.2.3 副次評価項目 145
2.7.6.11.3.3 安全性の結果 145
2.7.6.11.3.3.1 治験薬の曝露状況 145
2.7.6.11.3.3.2 有害事象 145
2.7.6.11.3.3.2.1 有害事象の表示 145
2.7.6.11.3.3.2.2 有害事象の解析 148
2.7.6.11.3.3.2.3 死亡 148
2.7.6.11.3.3.2.4 重篤な有害事象 148
2.7.6.11.3.3.2.5 その他の重要な有害事象 148
2.7.6.11.3.3.3 臨床検査値の評価 149
2.7.6.11.3.3.4 バイタルサイン、身体検査所見及び安全性に関連するその他の所見 149
2.7.6.11.4 結論 149

2.7.6.12 LE3301 150
2.7.6.12.1 試験の要約 150
2.7.6.12.2 試験方法 150
2.7.6.12.3 結果 157
2.7.6.12.3.1 対象集団での結果 157
2.7.6.12.3.1.1 被験者の内訳 157
2.7.6.12.3.1.2 解析対象集団 157
2.7.6.12.3.1.3 被験者背景及びその他のベースライン特性 157
2.7.6.12.3.2 有効性の結果 157
2.7.6.12.3.2.1 有効性の主要評価項目 157
2.7.6.12.3.2.1.1 リンパ球増殖（標的病変の SPD） 157
2.7.6.12.3.2.1.2 免疫表現型の正常化（総 B 細胞のうちナイーブ B 細胞が占める割合） 159
2.7.6.12.3.2.2 有効性の副次評価項目 161
2.7.6.12.3.3 安全性の結果 161
2.7.6.12.3.3.1 治験薬の曝露状況 161
2.7.6.12.3.3.2 有害事象 162
2.7.6.12.3.3.2.1 有害事象の表示 162
2.7.6.12.3.3.2.2 有害事象の解析 165
2.7.6.12.3.3.2.3 死亡 166
2.7.6.12.3.3.2.4 重篤な有害事象 166
2.7.6.12.3.3.2.5 その他の重要な有害事象 166
2.7.6.12.3.3.3 臨床検査値の評価 166
2.7.6.12.3.3.4 バイタルサイン、身体検査所見及び安全性に関連するその他の所見 166
2.7.6.12.4 結論 166
2.7.6.13 CCDZ173X2203 168
2.7.6.13.1 試験の要約 168
2.7.6.13.2 試験方法 168
2.7.6.13.3 結果 171
2.7.6.13.3.1 対象集団での結果 171
2.7.6.13.3.1.1 被験者の内訳 171
2.7.6.13.3.1.2 解析対象集団 171
2.7.6.13.3.1.3 被験者背景及びその他のベースライン特性 172
2.7.6.13.3.2 薬物動態の結果 172
2.7.6.13.3.2.1 初回投与後の薬物動態 172
2.7.6.13.3.2.2 定常状態での薬物動態 172
2.7.6.13.3.3 有効性の結果 173
2.7.6.13.3.3.1 ESSPRI 173
2.7.6.13.3.3.2 ESSDAI、SF-36 身体／精神機能、MFI、VAS を用いた医師による総合評価及び VAS を用いた患者による総合評価 174
2.7.6.13.3.4 安全性の結果 175
2.7.6.13.3.4.1 治験薬の曝露状況 175

2.7.6.13.3.4.2 有害事象 175
2.7.6.13.3.4.2.1 有害事象の表示 175
2.7.6.13.3.4.2.2 有害事象の解析 176
2.7.6.13.3.4.2.3 死亡 178
2.7.6.13.3.4.2.4 重篤な有害事象 178
2.7.6.13.3.4.2.5 その他の重要な有害事象 178
2.7.6.13.3.4.3 臨床検査値の評価 179
2.7.6.13.3.4.4 バイタルサイン、身体検査所見及び安全性に関連するその他の所見 179
2.7.6.13.4 結論 180

表一覧

表 2.7.6-1 Leniolisib の血漿中薬物動態パラメーターの要約統計量 29
表 2.7.6-2 Leniolisib の生物学的同等性に関する統計解析の要約 30
表 2.7.6-3 投与製剤別の、用量で補正した Leniolisib の主な PK パラメーター-評価可能な PK 解析対象集団 36
表 2.7.6-4 投与製剤別の、用量で補正した Leniolisib の副次 PK パラメーター-評価可能な PK 解析対象集団 36
表 2.7.6-5 主な PK パラメーターである C_{max}/用量及び AUC_{0-t}/用量について、試験製剤 T1、T2 及び T5 それぞれを対照製剤と統計学的に比較-評価可能な PK 解析対象集団 37
表 2.7.6-6 CDZ173 の血漿中及び尿中 PK パラメーター-パート I（PK 解析対象集団） 45
表 2.7.6-7 CDZ173 の血漿中 PK パラメーターに及ぼす食事の影響、パート II 48
表 2.7.6-8 CDZ173 の血漿中及び尿中 PK パラメーター-パート III（PK 解析対象集団） 49
表 2.7.6-9 主要な器官別大分類及び基本語別の有害事象の発現頻度-パート I（安全性解析対象集団） 51
表 2.7.6-10 主要な器官別大分類及び基本語別の有害事象の発現頻度-パート III（安全性解析対象集団） 53
表 2.7.6-11 血漿中総 ^{14}C-放射能の薬物動態パラメーターの要約統計量 61
表 2.7.6-12 血漿中 Leniolisib の薬物動態パラメーターの要約統計量 61
表 2.7.6-13 C_{max} 及び AUC の Leniolisib/総 ^{14}C-放射能比の要約統計量 62
表 2.7.6-14 投与期別の CDZ173 の主な薬物動態パラメーター（薬物動態解析対象集団） 68
表 2.7.6-15 投与期別の CDZ173 の副次薬物動態パラメーター（薬物動態解析対象集団） 69
表 2.7.6-16 イトラコナゾールが CDZ173 の主な血漿中薬物動態パラメーターに及ぼす影響の統計解析（薬物動態解析対象集団） 69
表 2.7.6-17 キニジンが CDZ173 の主な血漿中薬物動態パラメーターに及ぼす影響の統計解析（薬物動態解析対象集団） 70
表 2.7.6-18 エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの血漿中 PK パラメーター値の投与群別要約統計量（PK 解析対象集団） 79
表 2.7.6-19 エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの主な PK パラメーターに及ぼす CDZ173 の影響に関する統計解析結果（PK 解析対象集団） 81
表 2.7.6-20 フロセミドの主な PK 特性（PK 解析対象集団） 87
表 2.7.6-21 フロセミドの主な PK 特性の統計学的比較（混合効果モデル、PK 解析対象集団） 87
表 2.7.6-22 メトホルミンの主な PK 特性（PK 解析対象集団） 88
表 2.7.6-23 メトホルミンの主な PK 特性の統計学的比較（混合効果モデル、PK 解析対象集団） 88
表 2.7.6-24 ロスバスタチンの主な PK 特性（PK 解析対象集団） 89
表 2.7.6-25 ロスバスタチンの主な PK 特性の統計学的比較（混合効果モデル、PK 解析対象集団） 89
表 2.7.6-26 カフェイン及びパラキサンチンの主な PK 特性（PK 解析対象集団） 90
表 2.7.6-27 カフェイン及びパラキサンチンの主な PK 特性の統計学的比較（混合効果モデル、PK 解析対象集団） 90

表 2.7.6-28 ミダゾラム及び α-ヒドロキシミダゾラムの主な PK 特性（PK 解析対象集団）.....91
表 2.7.6-29 ミダゾラム及び α-ヒドロキシミダゾラムの主な PK 特性の統計学的比較（混合効果モデル、PK 解析対象集団）.....92
表 2.7.6-30 脾臓の容積、標的病変のサイズ及び肝臓の容積の減少.....102
表 2.7.6-31 CDZ173 の PK パラメーター値の要約統計量（PK 解析対象集団）.....106
表 2.7.6-32 有害事象の器官別大分類別の発現頻度-患者数（割合）（安全性解析対象集団）..107
表 2.7.6-33 有害事象の基本語別の発現頻度-患者数（割合）（安全性解析対象集団）.....108
表 2.7.6-34 主要解析である、log10 変換 SPD のベースラインから Day 85 までの変化量-ベースライン時病変が 0 個の患者を除外した PD 解析対象集団.....115
表 2.7.6-35 リンパ節腫脹を示す、標的病変の log10 変換 SPD のベースラインからの変化量の要約統計量-年齢群別解析-パート II（PD 解析対象集団）.....116
表 2.7.6-36 主要解析である、ナイーブ B 細胞のベースラインから Day 85 までの変化量-PD 解析対象集団及びベースライン時のナイーブ B 細胞が 48%未満であった患者.....117
表 2.7.6-37 有害事象の器官別大分類別の発現頻度-患者数（%）（全患者の 5%超）-パート II（安全性解析対象集団）.....122
表 2.7.6-38 有害事象の基本語別の発現頻度-患者数（%）（全患者の 2 例以上）-パート II（安全性解析対象集団）.....123
表 2.7.6-39 有害事象の器官別大分類別の発現頻度 - 患者数（%）（安全性解析対象集団）....129
表 2.7.6-40 有害事象の基本語別の発現頻度 - 患者数（%）（安全性解析対象集団）.....130
表 2.7.6-41 リンパ球増殖の標的病変の減少の要約 – パート I（FAS）.....142
表 2.7.6-42 リンパ球増殖の標的病変の減少の要約 – パート II（FAS）.....143
表 2.7.6-43 免疫表現型の正常化の要約 – パート I（FAS）.....144
表 2.7.6-44 免疫表現型の正常化の要約 – パート II（FAS）.....145
表 2.7.6-45 最大重症度、器官別大分類、及び基本語別の TEAE（安全性解析対象集団）- パート I.....146
表 2.7.6-46 最大重症度、器官別大分類、及び基本語別の TEAE（安全性解析対象集団）- パート II.....147
表 2.7.6-47 **リンパ球増殖の標的病変の減少の要約（SPD 評価可能集団）- パート I**.....158
表 2.7.6-48 リンパ球増殖の標的病変の減少の要約（SPD 評価可能集団）- パート II.....159
表 2.7.6-49 免疫表現型の正常化の要約（ナイーブ B 細胞評価可能集団）- パート I.....160
表 2.7.6-50 免疫表現型の正常化の要約（ナイーブ B 細胞評価可能集団）- パート II.....161
表 2.7.6-51 **2 例以上で発現した器官別大分類、基本語及び最大の重症度別の TEAE（安全性解析対象集団）- パート I**.....162
表 2.7.6-52 2 例以上で発現した器官別大分類、基本語及び最大の重症度別の TEAE（安全性解析対象集団）- パート II.....165
表 2.7.6-53 CDZ173 の血漿中パラメーター値の要約統計量（PK 解析対象集団）.....172
表 2.7.6-54 時点及び治療別に要約した、個々の質問（ESSPRI 1～3）に対するスコア（PD 解析対象集団）.....174
表 2.7.6-55 時点及び治療別に要約した、個々の質問（ESSPRI 1～3）に対するスコアのベースラインからの変化量（PD 解析対象集団）.....174
表 2.7.6-56 有害事象の器官別大分類別の発現頻度-患者数（%）（安全性解析対象集団）.....176

表 2.7.6-57 有害事象の基本語別の発現頻度（全患者の 5%超）（安全性解析対象集団） 177
表 2.7.6-58 有害事象の全体的な発現頻度-事象数及び患者数（安全性解析対象集団） 178
表 2.7.6-59 投与中断に至った有害事象 179

図一覧

図 2.7.6-1 Leniolisib の血漿中濃度の幾何平均-時間プロファイル（線形スケール及び片対数スケール） 28
図 2.7.6-2 Leniolisib FCT 及びフィルムコーティング顆粒を投与 12 時間後までの、用量で補正した幾何平均血漿中 Leniolisib 濃度-時間曲線の重ね描き（直線目盛）-評価可能な PK 解析対象集団 35
図 2.7.6-3 日本人に CDZ173 140 mg を単回投与後（コホート 20）の血漿中濃度の算術平均（SD）-時間プロット 47
図 2.7.6-4 累積総 ^{14}C-放射能の尿中、糞中及び全体の回収率の算術平均 60
図 2.7.6-5 エチニルエストラジオールの血漿中濃度の投与群別算術平均（±SD）-時間プロファイル（PK 解析対象集団） 77
図 2.7.6-6 レボノルゲストレルの血漿中濃度の投与群別算術平均（±SD）-時間プロファイル（PK 解析対象集団） 78
図 2.7.6-7 *Ex vivo* 刺激及び非刺激 B 細胞中のリン酸化タンパク質キナーゼ B の各患者でのプロファイル（刺激及び非刺激 CD20+ B 細胞中のリン酸化タンパク質キナーゼ B 陽性細胞の割合）-（薬力学的解析対象集団） 101
図 2.7.6-8 各患者の移行 B 細胞プロファイル-パート I（薬力学的解析対象集団） 103
図 2.7.6-9 各患者のナイーブ B 細胞プロファイル-パート I（薬力学的解析対象集団） 103
図 2.7.6-10 CDZ173 血漿中濃度の算術平均（SD）-時間プロファイル-パート I（PK 解析対象集団） 105
図 2.7.6-11 標的病変の log10 変換 SPD のベースラインから Day 85 までの変化量の最小二乗平均（SE）（主要解析）-（ベースライン時病変が 0 個の患者を除外した PD 解析対象集団） 116
図 2.7.6-12 総 B 細胞のうちナイーブ B 細胞が占める割合のベースラインから Day 85 までの変化量の最小二乗平均（SE）（主要解析）-パート II 118
図 2.7.6-13 ナイーブ B 細胞（%）プロファイルの重ね描き-パート II（PD 解析対象集団） 119
図 2.7.6-14 CDZ173 の血漿中トラフ濃度の算術平均（SD）-時間プロファイル（PK 解析対象集団） 173

略号一覧表

略語	定義	
3D	3 dimensional	三次元
%AUCextrap	percent of the extrapolated CDZ173 $AUC_{0-\infty}$ in ratio to the AUC_{0-t}, calculated as ($AUC_{0-\infty}$-AUC_{0-t})/$AUC_{0-\infty}$·100 [%]	($AUC_{0-\infty}$-AUC_{0-t})/$AUC_{0-\infty}$·100 [%]として算出した、外挿された CDZ173 の $AUC_{0-\infty}$の AUC_{0-t} に対する比
補正 R^2	adjusted coefficient of determination of the linear regression of the terminal elimination phase	終末消失相の線形回帰の補正後決定係数
AE	adverse event	有害事象
Ae_{0-t}	amount of drug excreted in urine from time 0 to time t	投与 0 時点から t 時点までの尿中薬物排泄量
Ae_{feces}	amount of total radioactivity in feces per collection interval	採取間隔あたりの糞中総放射能量
Ae_{urine}	amount of total radioactivity in urine per collection interval	採取間隔あたりの尿中総放射能量
Ae_{vomit}	amount of total radioactivity in vomit per vomit amount	嘔吐物中総放射能量
Akt	protein kinase B	タンパク質キナーゼ B
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	analysis of variance	分散分析
APDS	activated phosphoinositide 3-kinase-delta syndrome	活性化ホスホイノシチド 3-キナーゼデルタ症候群
APDS1	activated phosphoinositide 3-kinase-delta syndrome type 1	活性化ホスホイノシチド 3-キナーゼデルタ症候群タイプ 1
APDS2	activated phosphoinositide 3-kinase-delta syndrome type 2	活性化ホスホイノシチド 3-キナーゼデルタ症候群タイプ 2
AUC	area under the concentration-time curve	濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{0-8}	area under the concentration-time curve from time 0 to 8 hours	投与 0 時点から 8 時間までの濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{0-12}	area under the concentration-time curve from time 0 to 12 hours	投与 0 時点から 12 時間までの濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{0-12,ss}$	Steady-state AUC_{0-12}	定常状態での AUC_{0-12}
AUC_{0-24}	area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours	投与 0 時点から 24 時間までの濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{0-48}	area under the concentration-time curve from time 0 to 48 hours	投与 0 時点から 48 時間までの濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration	投与 0 時点から最終測定可能濃度までの濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{0-t}/用量	dose-normalized AUC_{0-t}	用量で補正した AUC_{0-t}
$AUC_{0-\infty}$	area under the concentration-time curve from time 0 to infinity	投与 0 時点から無限大までの濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$/用量	dose-normalized $AUC_{0-\infty}$	用量で補正した $AUC_{0-\infty}$
AUC_{tau}	area under the concentration-time curve from time 0 over the dosing interval	投与 0 時点から投与間隔時間までの濃度 - 時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BE	bioequivalence	生物学的同等性
bid	bis in die (twice a day)	1 日 2 回
BMI	Body Mass Index	ボディ・マス・インデックス
bpm	beats per minute	1 分当たりの脈拍数
Bq	becquerel	ベクレル
$C_{0,\ ss}$	observed plasma drug concentration at time	経口投与後 0 時点での血漿中薬物濃度

	0 after oral dose administration (ss=at steady-state)	（ss=定常状態）
C_{av}	average drug concentration in plasma during the dosing interval	投与間隔時間の平均血漿中薬物濃度
$C_{av,ss}$	average drug concentration in plasma during the dosing interval.(ss=at steady-state)	投与間隔時間の平均血漿中薬物濃度（ss=定常状態）
CI	confidence interval	信頼区間
Ci	curie	キュリー
CIQ	Classroom Impairment Questionnaire	学校生活の障害に関する質問票
CL/F	apparent clearance	みかけのクリアランス
CL_R	renal clearance	腎クリアランス
CL_{SS}/F	steady-state apparent clearance	定常状態でのみかけのクリアランス
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
C_{max}/用量	dose-normalized C_{max}	用量で補正した最高濃度
$C_{max,ss}$	steady-state C_{max}	定常状態での最高濃度
C_{min}	minimum concentration	最低濃度
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
CRU	clinical research unit	臨床研究部門
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影法
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
C_{trough}	trough concentration	トラフ濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物間相互作用
EBV	Epstein-Barr virus	エプスタイン・バーウイルス
ECG	electrocardiogram	心電図
EE	ethinylestradiol	エチニルエストラジオール
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EOS	end of study	治験終了時
ESR	erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
ESSDAI	EULAR Sjogren's Syndrome Disease Activity Index	EULAR のシェーグレン症候群疾患活動性指標
ESSPRI	EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index	EULAR のシェーグレン症候群患者報告指標
EULAR	The European Alliance of Associations for Rheumatology	欧州リウマチ学会
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FCT	film-coated tablet	フィルムコーティング錠
fe_{feces}	fraction (%) of total radioactivity in feces per collection interval (as percentage of the dose)	採取間隔あたりの糞中総放射能量の割合（%）（投与量に対する割合）
fe_{urine}	fraction (%) of total radioactivity in urine per collection interval (as percentage of the dose)	採取間隔あたりの尿中総放射能量の割合（%）（投与量に対する割合）
fe_{vomit}	fraction (%) of total radioactivity in vomit per vomit amount (as percentage of the dose)	嘔吐物中総放射能量の割合（%）（投与量に対する割合）
FIH	first-in-human	first-in-human
Fluc	drug fluctuation at steady-state defined as $C_{max,ss}$-$C_{0,ss}/C_{av,ss}$, where $C_{0,ss}$ is the pre-dose drug concentration at steady-state	$C_{max,ss}$-$C_{0,ss}/C_{av,ss}$ として定義した定常状態での薬物濃度の変動（ただし $C_{0,ss}$ は

		投与前の定常状態での薬物濃度)
hCG	human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HGC	hard gelatin capsule	ハードゼラチンカプセル
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
hsCRP	high sensitivity C-reactive protein	高感度 C 反応性タンパク
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IP-10	serum IFN-γ-induced protein 10	血清中 IFN-γ 誘導性タンパク質 10
ITR	itraconazole	イトラコナゾール
k_{el}	terminal phase rate constant calculated by linear regression of the terminal log-linear portion of the concentration vs. time curve	濃度対時間曲線の終末相対数線形部分の線形回帰から算出した終末相定数
k_{el}_End	the end time used in the regression for the determination of k_{el}	k_{el} 決定に用いた回帰部分の終了時点
k_{el}_N	the number of points used in the regression for the determination of k_{el}	k_{el} 決定に用いた回帰部分の時点数
k_{el}_Start	the start time used in the regression for the determination of k_{el}	k_{el} 決定に用いた回帰部分の開始時点
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLN	lower limit of normal	基準値下限
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
LS	least square	最小二乗
LSM	least squares means	最小二乗平均
LVG	levonorgestrel	レボノルゲストレル
MAD	multiple ascending dose	反復漸増投与
MATE	multidrug and toxic compound extrusion	多剤・毒性化合物排出
Max	maximum	最大値
MCMC	Markov chain Monte Carlo	マルコフ連鎖モンテカルロ法
MDC	macrophage-derived chemokine	マクロファージ由来ケモカイン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 医薬品規制用語集
MFI	Multidimensional Fatigue Inventory	-
Min	minimum	最小値
MIP	macrophage inflammatory protein	マクロファージ炎症性タンパク質
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
mTOR	mammalian target of rapamycin	哺乳類ラパマイシン標的タンパク質
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OC	oral contraceptive	経口避妊薬
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P1	Period 1	第 1 期
P2	Period 2	第 2 期
P3	Period 3	第 3 期
pAkt	phosphorylated Akt	リン酸化 Akt
PASLI	p110δ-activating mutation causing senescent T cells, lymphadenopathy and immunodeficiency	老化 T 細胞、リンパ節腫脹及び免疫不全症を引き起こす p110 デルタ活性化突然変異
PD	pharmacodynamics	薬力学
PGA	Physician Global Assessment	医師による総合評価
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PI3K	phosphoinositide 3-kinase	ホスホイノシチド 3-キナーゼ
PI3Kδ	phosphoinositide 3-kinase delta	ホスホイノシチド 3-キナーゼ δ
PIK3CD	phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-	ホスファチジルイノシトール-4,5-二リ

	kinase catalytic subunit delta	ン酸 3-キナーゼ触媒サブユニットデルタ
PIK3R1	phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 1	ホスホイノシチド 3-キナーゼ調節サブユニット 1
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PRA	PRA Health Sciences	PRA Health Sciences 社
pSS	primary Sjogren's syndrome	原発性シェーグレン症候群
PT	preferred term	基本語
PtGA	Patient Global Assessment	患者による総合評価
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formula	Fridericia 式で補正した QT 間隔
QUI	quinidine	キニジン
R_{acc}	accumulation ratio	蓄積比
RF	rheumatoid factor	リウマトイド因子
SAD	single ascending dose	単回漸増投与
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SAS	statistical analysis software	統計解析ソフトウェア
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SF-36	Short Form-36	-
SOC	system organ class	器官別大分類
SPD	sum of product of diameters	二方向積和
SSA	Sjogren's syndrome A	シェーグレン症候群 A
SSB	Sjogren's syndrome B	シェーグレン症候群 B
Sv	sievert	シーベルト
$t_{1/2}$	elimination half-life associated with the terminal slope	終末相の傾きに関連する消失半減期
$t_{1/2,acc}$	effective half-life based on accumulation	蓄積に基づく有効半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験治療下で発現した有害事象
T_{lag}	lag time	ラグタイム
T_{max}	time to maximum concentration	最高濃度到達時間
T_{min}	time to minimum concentration	最低濃度到達時間
TRA	total ^{14}C-radioactivity	総 ^{14}C-放射能
TVCL	typical value of clearance	クリアランスの典型的な値
TVV	central volume of distribution	中央コンパートメントにおける分布容積
USA	United States of America	米国
VAS	visual analog scale	視覚的アナログ尺度
V_z/F	apparent volume of distribution	みかけの分布容積
WBC	white blood cell	白血球
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment	仕事の生産性及び活動障害
WPAI-CIQ	Work Productivity and Activity Impairment and Classroom Impairment Questionnaire	仕事の生産性及び活動障害及び学校生活の障害に関する質問票

臨床試験一覧表

臨床試験一覧表

治験番号	治験の種類	治験の目的	治験デザイン	症例数 性別 年齢（歳）	投与	治験の状況
		生物薬剤学試験				
LE1101	BE	主要 Leniolisib FCT（[redacted]製）と Leniolisib HGC（Novartis 製）の生物学的同等性。 副次 両製剤を投与後の Leniolisib の忍容性。	単一施設、OL、無作為化、2 期 XO	Leniolisib：20 男性／女性 19～58	70 mg/PO	完了
LE1102	BE	主要 Leniolisib FCT 10 mg と Leniolisib FCT 70 mg の生物学的同等性。 Leniolisib FCT 30 mg と Leniolisib FCT 70 mg の生物学的同等性。 Leniolisib フィルムコーティング顆粒 30 mg と Leniolisib FCT 70 mg の生物学的同等性。 副次 全 6 種類の単回投与後の Leniolisib の忍容性。	単一施設、OL、無作為化、6 期 XO	Leniolisib：18 男性／女性 35～60	30、40、50 及び 70 mg/PO	完了
		ヒト PK 試験				
CCDZ173X2101	SAD/MAD	主要 Leniolisib の安全性及び忍容性（パート I、II、III）。 Leniolisib の最大耐量（パート I、III）。 副次 Leniolisib の PK（パート I、II、III）。 食後及び空腹時の Leniolisib の PK（パート II）。 末梢血を *ex vivo* 刺激後の B 細胞における Akt リン酸化（PD の指標）に及ぼす Leniolisib の PD 作用（パート I、III）。	単一施設、無作為化 パート I DB、プラセボ対照、SAD パート II OL、2 期 XO、食事の影響 パート III DB、プラセ	Leniolisib パート I：64 パート II：12 パート III：42 計：118 プラセボ パート I：44 パート II：0 パート III：26	パート I：空腹時に 10、20、40、80、110、140、200、300 及び 400 mg を漸増投与/PO パート II：70 mg/PO、空腹時及び	完了

治験番号	治験の種類	治験の目的	治験デザイン	症例数 性別 年齢（歳）	投与	治験の状況
			ボ対照、MAD	計：70 男性／女性 20～45	食後 パート III： 20、40、70及び 140 mgの bid 漸増投与/PO	
LE2101	ADME	主要 尿中及び糞中放射能の総回収率及び相対排泄量。 副次 総 ^{14}C-放射能及び Leniolisib の PK パラメーター。 安全性。	単一施設、OL	Leniolisib：6 男性 23～43	^{14}C-Leniolisib（40 µCi）/経口投与液 70 mg を空腹時に単回投与/PO	完了
CCDZ173X2102	DDI	主要 イトラコナゾールが Leniolisib を単回投与後の PK に及ぼす影響。 副次 イトラコナゾールの PK。 Leniolisib の PK に及ぼすキニジンの影響。 Leniolisib を単独投与、又はイトラコナゾール若しくはキニジンと併用投与したときの安全性及び忍容性。	単一施設、OL、単一順序、3 期 XO	Leniolisib：20 男性 23～55	10 mg/PO	完了
CCDZ173X2104	PK	主要 OC を単回投与したときの PK に及ぼす Leniolisib 反復投与の影響。 副次 Leniolisib の PK。 Leniolisib を単独で、又は OC の単回投与と併用して反復投与したときの安全性及び忍容性。	単一施設、OL、2 期 Day 1 及び Day 15 に EE 30 µg 及び LVG 150 µg を 1 錠	Leniolisib：30 女性 24～59	70 mg bid/PO	完了

治験番号	治験の種類	治験の目的	治験デザイン	症例数 性別 年齢（歳）	投与	治験の状況
LE5101	DDI	主要 薬物カクテル（ミダゾラム、カフェイン、ロスバスタチン、フロセミド及びメトホルミン）を用いた Leniolisib の薬物間相互作用。 副次 薬物カクテル併用下で Leniolisib を反復投与したときの安全性及び忍容性。 薬物カクテル併用下での Leniolisib の定常状態 PK。	単一施設、OL、固定順序、2 期 XO	Leniolisib 及び薬物カクテル：20 男性／女性 20～60	Leniolisib：70 mg を 15 日間 bid/PO 薬物カクテル：ミダゾラム 2 mg、カフェイン 100 mg、ロスバスタチン 5 mg、フロセミド 5 mg 及びメトホルミン 500 mg の単回投与を 2 日	完了
有効性及び安全性の試験 - 適応症：APDS						
CCDZ173X2201 パート I	安全性及び忍容性	主要 APDS/PASLI 患者での Leniolisib の安全性及び忍容性。 パート II の用量を選択するための用量 - PD 及び PK/PD 関係の評価。 副次 APDS/PASLI 患者での Leniolisib の PK。 APDS/PASLI 患者での健康関連生活の質の変化に関する Leniolisib の有効性。 PGA 及び PtGA で評価する Leniolisib の有効性。 個々の患者における治療ベネフィット。	多施設共同、OL、非無作為化、用量探索	Leniolisib：6 男性／女性 16～31	10 mg、30 mg 及び 70 mg bid、各用量を順に 4 週間ずつ/PO	完了
CCDZ173X2201 パート II	有効性	主要 APDS/PASLI 患者での Leniolisib の臨床的有	多施設共同、盲検	Leniolisib：21	70 mg bid/PO	完了

治験番号	治験の種類	治験の目的	治験デザイン	症例数 性別 年齢（歳）	投与	治験の状況
		効性（リンパ節腫脹及び免疫表現型の正常化）。 副次 Leniolisib のリンパ節腫脹（非標的病変及び脾臓）への影響。 APDS/PASLI 患者での Leniolisib の PK。 APDS/PASLI 患者での健康関連生活の質の変化に関する Leniolisib の有効性。 PGA 及び PtGA で評価する Leniolisib の有効性。 疾患による全身炎症を減少させる Leniolisib の有効性を反映するバイオマーカー。 個々の患者における治療ベネフィット。 APDS/PASLI 患者での Leniolisib の安全性及び忍容性。	化、無作為化、プラセボ対照	プラセボ：10 男性／女性 11～54		
CCDZ173X2201E1	安全性及び忍容性	主要 APDS 患者での Leniolisib の長期安全性及び忍容性。 副次 APDS 患者での健康関連生活の質の変化に関する Leniolisib の長期有効性。 APDS 患者での疾患による全身炎症を減少させる Leniolisib の有効性を反映するバイオマーカーによる Leniolisib の長期有効性。 APDS 患者での Leniolisib の PK（トラフ濃度）。 Leniolisib HGC と比較した Leniolisib FCT の PK 及び相対バイオアベイラビリティ。	多施設共同、OL、非無作為化、継続投与	Leniolisib：37 男性／女性 12～55	70 mg bid/PO	進行中

治験番号	治験の種類	治験の目的	治験デザイン	症例数 性別 年齢（歳）	投与	治験の状況
LE4301	安全性及び忍容性	主要 Leniolisib の安全性及び忍容性。 リンパ球増殖（リンパ節の標的病変の SPD）及び免疫表現型の正常化（総 B 細胞のうちナイーブ B 細胞が占める割合）に関する Leniolisib の有効性。 副次 リンパ球増殖（リンパ節の非標的病変及び脾臓）に関する Leniolisib の有効性。 日本人集団での Leniolisib の PK。 健康関連生活の質の変化に関する Leniolisib の有効性。 PtGA 及び PGA で評価する Leniolisib の有効性。 感染頻度及び他の疾患関連の転帰に対する影響評価。 疾患による全身炎症を減少させる Leniolisib の有効性を反映するバイオマーカー。 個々の被験者に対する治療ベネフィット。	多施設共同、OL、非無作為化	Leniolisib：3 男性／女性 14～44	体重に基づき 40～70 mg bid /PO	進行中
LE3301	安全性、忍容性及び有効性	主要 小児（4～11 歳）APDS 患者における Leniolisib の臨床安全性及び忍容性。 小児（4～11 歳）APDS 患者における Leniolisib の有効性。 主な副次 小児（4～11 歳）APDS 患者における Leniolisib の PK。 小児（4～11 歳）APDS 患者における本疾患の感染性合併症の管理。	多施設共同、OL、非無作為化	Leniolisib：21 男性／女性 4～11	体重に基づき 20～70 mg bid PO	進行中

治験番号	治験の種類	治験の目的	治験デザイン	症例数 性別 年齢（歳）	投与	治験の状況
有効性及び安全性の試験 - 適応症：その他						
CCDZ173X2203	安全性及び忍容性	主要 pSS 患者での Leniolisib の安全性及び忍容性。 pSS 患者に 12 週間投与後の患者報告アウトカムへの影響を Leniolisib とプラセボとで比較。 副次 pSS 患者での Leniolisib の PK。 pSS 患者に 12 週間投与後のアウトカムへの影響を Leniolisib とプラセボとで比較。 12 週間投与後における、患者の全体的な疾患活動性である PGA の変化。 12 週間投与後における、患者の疾患活動性である PtGA の変化。	多施設共同、DB、2:1 の比で無作為化、プラセボ対照、並行群間	Leniolisib：20 プラセボ：10 男性／女性 26～72	70 mg bid/PO	完了

ADME=吸収、分布、代謝及び排泄；Akt=タンパク質キナーゼ B；APDS=活性化ホスホイノシチド 3-キナーゼデルタ症候群；BE=生物学的同等性；bid=1 日 2 回；Ci=キュリー；DB=二重盲検；DDI=薬物間相互作用；EE=エチニルエストラジオール；FCT=フィルムコーティング錠；HGC=ハードゼラチンカプセル；LVG=レボノルゲストレル；MAD=反復漸増投与；OC=経口避妊薬；OL=非盲検；PASLI=老化 T 細胞、リンパ節腫脹及び免疫不全症を引き起こす p110 デルタ活性化突然変異；PD=薬力学；PGA=医師による総合評価；PK=薬物動態；PO=経口；pSS=原発性シェーグレン症候群；PtGA=患者による総合評価；SAD=単回漸増投与；XO=クロスオーバー

2.7.6.1 LE1101

［文書番号：5.3.1.2-1（評価データ）］

2.7.6.1.1 試験の要約

項目	内容
治験の標題	健康被験者を対象とした Leniolisib 70 mg のカプセル製剤と錠剤の生物学的同等性試験
治験責任医師	Jan Jaap van Lier, MD
治験実施医療機関	PRA Health Sciences（PRA） - Early Development Services, Van Swietenlaan 6, 9728 NZ Groningen、オランダ
治験期間	最初のスクリーニングから最後の追跡調査までの日付:2021 年 8 月 23 日～2021 年 12 月 23 日
開発の相	I
目的	**主要目的** 単回投与したときの Leniolisib の 70 mg フィルムコーティング錠（FCT）と Leniolisib の 70 mg ハードゼラチンカプセル（HGC）の生物学的同等性を検討する。 **副次目的** 両製剤を投与後の Leniolisib の忍容性を評価する。

2.7.6.1.2 試験方法

項目	内容
方法	本試験は、健康被験者を対象とした単一施設、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー生物学的同等性試験であった。被験者に Leniolisib 70 mg を HGC（対照製剤）及び FCT（試験製剤）として単回（計 2 回）投与し、両投与の間に 7 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。各投与期間中、退院（Day 5）まで 96 時間の観察期間を設けた。
診断及び主な選択基準	**主な選択基準** 年齢：スクリーニング時点で 18 歳以上 60 歳以下 ボディ・マス・インデックス（BMI）：スクリーニング時点で 18.5 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下 被験者：健康な男性及び妊娠可能性のない女性
投与	**治験薬及び力価** 試験製剤 有効成分：Leniolisib 力価：70 mg（遊離塩基） 投与経路、剤形：経口、FCT 製造者：[redacted] ロット番号：E224717-0001L001

	対照製剤 有効成分：Leniolisib 力価：70 mg（遊離塩基） 投与経路、剤形：経口、HGC 製造者：Novartis ロット番号：E224717-0001L002 **投与期間** 各投与期間につき 1 日（計 2 日）
評価基準	薬物動態の評価項目 Leniolisib の血漿中濃度及び薬物動態（PK）パラメーター。主な PK パラメーターは C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$であった。副次 PK パラメーターは、k_{el}、T_{max}、$t_{1/2}$、%AUCextrap、CL/F、補正 R^2、k_{el}_Start、k_{el}_End 及び k_{el}_N とした。 安全性の評価項目 有害事象（AE）、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体検査。
統計手法	**目標症例数決定の根拠** C_{max} 及び AUC の被験者内変動係数（CV）（%）は、Leniolisib とイトラコナゾール（ITR）及びキニジン（QUI）との相互作用を検討した CCDZ173X2102 試験で Leniolisib の経口（カプセル製剤）投与時の薬物曝露量に及ぼす相互作用を評価（20 例）したときの 90%信頼区間（CI）の限界値及び点推定値に基づいた。ITR との相互作用に関する点推定値（幾何平均比）及び 90%信頼区間は C_{max} で 1.25（CI : 1.15, 1.36）及び $AUC_{0-\infty}$ で 2.12（CI : 1.97, 2.28）であり、QUI との相互作用に関する点推定値（幾何平均比）及び 90%信頼区間は C_{max} で 0.92（CI : 0.84, 1.00）及び $AUC_{0-\infty}$ で 1.02（CI : 0.95, 1.10）であった。 これらの CI 値に基づき被験者内 CV%を算出したところ、14%（$AUC_{0-\infty}$）から 16%（C_{max}）の範囲内であった。 CV を 16%、比を 1.05 と仮定し、検出力を 90%とすると、症例数が 16 例であるとき、全身曝露量の測定値の比の 90% CI は 0.80～1.25 の区間内に完全に入ると予測された。4 例が脱落すると仮定して、16 例が完了するよう計 20 例の被験者を無作為化した。 **解析対象集団** ● 無作為化対象集団：試験で無作為化番号を割り当てられた全ての被験者からなる。本集団は患者の内訳の要約に用いた。 ● 安全性解析対象集団：Leniolisib 70 mg を少なくとも 1 回投与された被験者からなる。安全性データは、実際に被験者が受けた投与に基

	づき示した。本集団は安全性データの要約、ベースライン特性の要約及び PK 濃度の要約に用いた。 ● Per Protocol 解析対象集団：安全性解析対象集団のうち、両投与期間を完了し主な選択／除外基準及び／又は治験実施計画書からの逸脱のない全ての被験者からなる。Per Protocol 解析対象集団はデータベース固定前のデータ精査により決定した。本集団は評価可能な PK 解析対象集団の決定に用いた。 ● 評価可能な PK 解析対象集団：Per Protocol 解析対象集団のうち、実薬投与を受け、PK パラメーターの妥当な推定値の算出に十分な濃度－時間データを有する全ての被験者からなる。本集団は PK パラメーター及び主要解析に使用した。ベースライン濃度がゼロでなく C_{max} の 5%を超える被験者は除外した。 **解析手法** **生物学的同等性の評価** AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} については、統計解析ソフトウェア（SAS）で PROC MIXED を用いた分散分析（ANOVA）を実施した。AUC 及び C_{max} は、分析前に自然対数に変換した。モデルには製剤、期間、投与順及び投与順内の被験者を固定効果として含めた。このモデルでは、各製剤の逆変換（累乗）した最小二乗平均（LSM）及びその比並びに 90% CI を推定した。T_{max} の製剤間差（試験製剤と対照製剤との比較）はセミパラメトリックな手法を用いて推定した（Hodges-Lehmann の推定値及びその 95% CI、1 標本検定）。

2.7.6.1.3 結果

2.7.6.1.3.1 対象集団での結果

2.7.6.1.3.1.1 被験者の内訳

計 20 例を試験に組入れ、このうち 18 例が治験実施計画書どおり試験を完了した。2 例は治験薬投与以外の理由で試験を早期中止した。1 例は第 1 期（P1）終了後に試験を中止し、第 2 期（P2）には参加しなかった。もう 1 例は P2 の Day 2 に試験を中止した。

2.7.6.1.3.1.2 解析対象集団

Leniolisib 70 mg を少なくとも 1 回投与された 20 例を安全性解析対象集団に含めた。少なくとも一方の投与期を完了しなかった 2 例は評価可能な PK 解析対象集団には含めなかったため、この集団には 18 例が含まれた。

2.7.6.1.3.1.3 被験者背景及びその他のベースライン特性

年齢が 19～58 歳で BMI が 19.7～28.0 kg/m^2 の男性 17 例及び女性 3 例が試験に参加した。人種は、15 例が白人、3 例が混血、1 例がアジア人及び 1 例が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。民族は、1 例がヒスパニック又はラテン系であり、19 例はヒスパニック又はラテン系ではなかった。

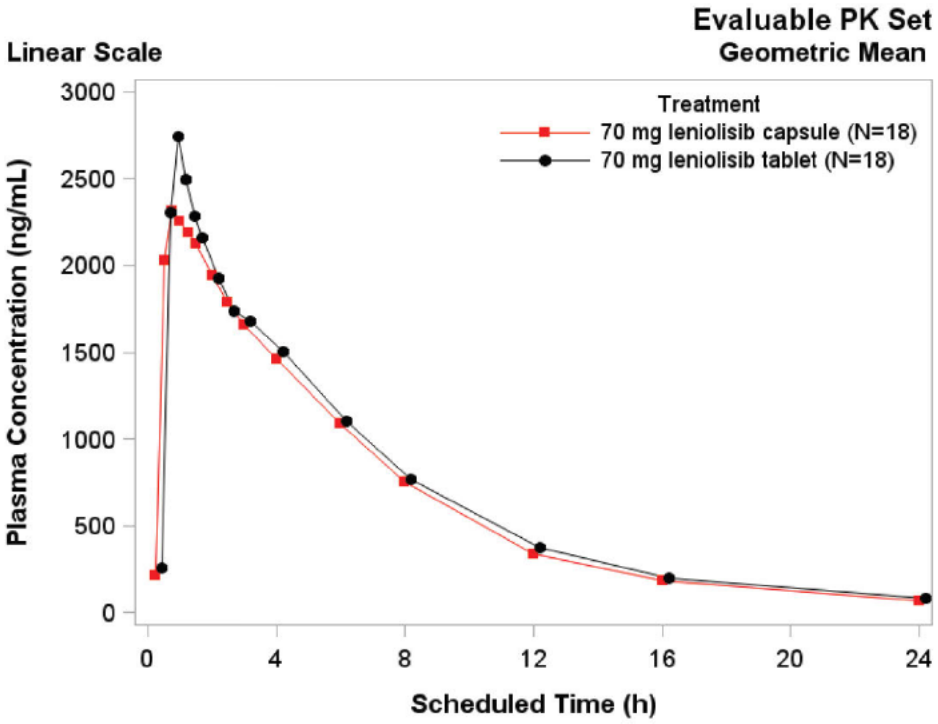
2.7.6.1.3.2 薬物動態の結果

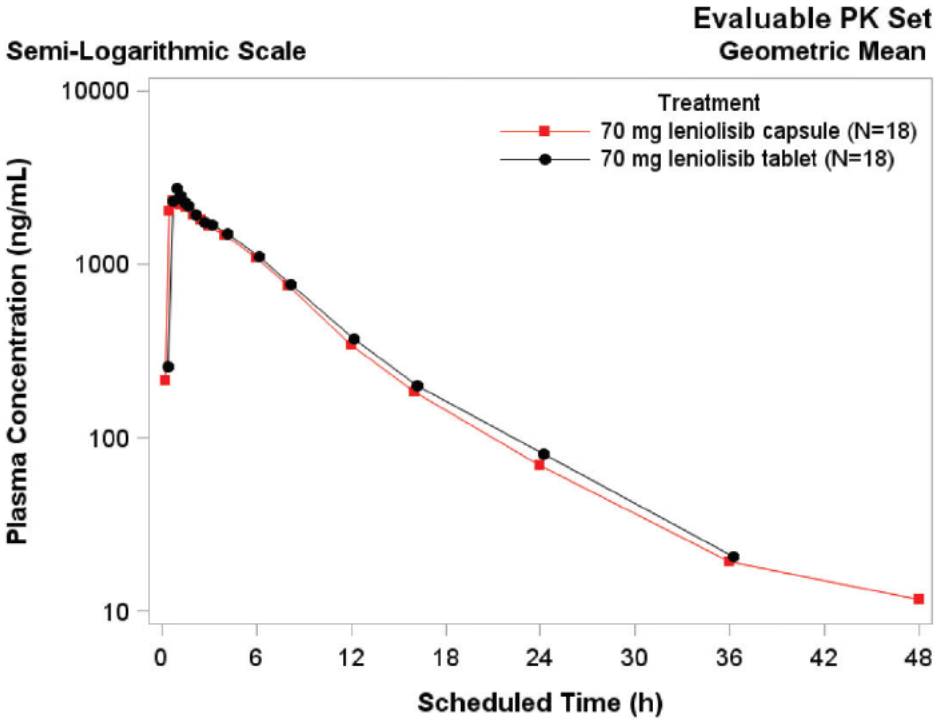
2.7.6.1.3.2.1 血漿中 Leniolisib 濃度のデータ

Leniolisib 70 mg を錠剤（試験製剤）又はカプセル製剤（対照製剤）として単回経口投与後、Leniolisib が血漿中で最初に定量されたのは、大部分の被験者では投与 0.25 時間後（投与後最初の採血時点）であり 3 例では投与 0.5 時間後であった。個別の血漿中 Leniolisib 濃度の最高値は 1891～4053 ng/mL の範囲内であり、投与 0.5～2 時間後に認められた。Leniolisib 濃度は、最高値に到達後徐々に減少した。Leniolisib 濃度は、大部分の被験者で投与 36 時間後まで又は 48 時間後まで定量可能であった。

Leniolisib 70 mg を錠剤又はカプセル製剤として単回経口投与後、Leniolisib の濃度は全ての被験者で投与後最初の 0.5 時間以内に急速に増加した。これは Leniolisib の吸収が極めて速やかであるとの知見に一致した。Leniolisib の血漿中濃度の幾何平均 - 時間プロファイルの形状は錠剤とカプセル製剤とで類似していたが、C_{max} は錠剤の方がわずかに高かった（図 2.7.6-1）。

図 2.7.6-1 Leniolisib の血漿中濃度の幾何平均 - 時間プロファイル（線形スケール及び片対数スケール）





N=number of subjects; PK=pharmacokinetic
Source: Table 15.2.1 and Figure 15.2.4

2.7.6.1.3.2.2 Leniolisib の血漿中薬物動態パラメーター

両製剤を投与後の PK パラメーターの要約統計量を表 2.7.6-1 に示す。

AUC_{0-t} と $AUC_{0-\infty}$が同様であることから、測定時点は AUC の推定に十分であったことが示され

た。

Leniolisib の両製剤を投与され統計解析の対象となった被験者（18 例）で、Leniolisib を錠剤（試験製剤）として投与した後の C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ を、カプセル製剤（対照製剤）として投与した場合と ANOVA により比較した。

Leniolisib 錠剤（試験製剤）を Leniolisib カプセル製剤（対照製剤）と比較したとき、C_{max} の幾何平均の比とその 90% CI は 1.0799（0.9737, 1.1977）、AUC_{0-t} は 1.0375（0.9756, 1.1032）、$AUC_{0-\infty}$ は 1.0374（0.9756, 1.1032）であり、生物学的同等性の範囲（0.80～1.25）内に含まれた（表 2.7.6-2）ことから、Leniolisib 錠剤（FCT；試験製剤）は Leniolisib カプセル製剤（HGC；対照製剤）と生物学的に同等であることが確認された。

Leniolisib の T_{max} は両製剤で同程度であった（表 2.7.6-2 参照）。

表 2.7.6-1 Leniolisib の血漿中薬物動態パラメーターの要約統計量

Parameter (unit)	Statistic	70 mg Leniolisib Capsule (N=18)	70 mg Leniolisib Tablet (N=18)
C_{max} (ng/mL)	Geometric mean (geom. CV%)	2873 (21.5)	3102 (21.8)
	Min - Max	1939 - 4053	1891 - 3978
T_{max} (h)	Median	0.75	0.63
	Min - Max	0.50 - 2.00	0.50 - 1.25
AUC_{0-t} (h.ng/mL)	Geometric mean (geom. CV%)	16600 (35.9)	17222 (33.8)
	Min - Max	9211 - 36099	11152 - 38112
AUC_{0-inf} (h.ng/mL)	Geometric mean (geom. CV%)	16701 (36.0)	17327 (33.8)
	Min - Max	9301 - 36413	11227 - 38219
AUC_{extra} (%)	Geometric mean (geom. CV%)	0.6 (42.5)	0.6 (39.7)
	Min - Max	0.3 - 1.4	0.3 - 1.0
$t_{1/2}$ (h)	Geometric mean (geom. CV%)	6.60 (26.6)	6.67 (24.1)
	Min - Max	3.92 - 10.8	5.13 - 13.1
CL/F (L/h)	Geometric mean (geom. CV%)	4.19 (36.0)	4.04 (33.8)
	Min - Max	1.92 - 7.53	1.83 - 6.24
Vz/F (L)	Geometric mean (geom. CV%)	39.9 (26.1)	38.9 (24.4)
	Min - Max	24.1 - 67.8	25.5 - 76.0

CV=coefficient of variance; geom=geometric; Max=maximum; Min=minimum; N=number of subjects
Source: Table 15.2.2

表 2.7.6-2 Leniolisib の生物学的同等性に関する統計解析の要約

		Geometric LS Means				Ratio Test/Reference[a]	
Analyte	PK Parameter	Test	n	Reference	n	Estimate	90% CI [Lower, Upper]
Leniolisib	C_{max} (ng/mL)	3102	18	2873	18	1.0799	[0.9737, 1.1977]
	AUC_{0-t} (h*ng/mL)	17222	18	16600	18	1.0375	[0.9756, 1.1032]
	AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	17327	18	16701	18	1.0374	[0.9756, 1.1032]
		Medians				Test minus Reference	
	PK Parameter	Test	n	Reference	n	Estimate	95% CI [Lower, Upper]
	T_{max} (h)[a]	0.63	18	0.75	18	-0.13	[-0.38, 0.13]

ANOVA=analysis of variance; CI=confidence interval; LS=least squares; n=number of subjects; PK=pharmacokinetic

Note: AUC and C_{max}: ANOVA with treatment, period, sequence, and subject nested within sequence as fixed factors

[a] T_{max}: nonparametric Hodges-Lehmann.

Source: Table 15.2.3

2.7.6.1.3.3 安全性の結果

2.7.6.1.3.3.1 治験薬の曝露状況

計 19 例に対し、Leniolisib が錠剤（70 mg）及びカプセル製剤（70 mg）として計 140 mg 投与された。1 例では P1 後に試験を中止したため、錠剤のみ 70 mg の Leniolisib が投与された。

2.7.6.1.3.3.2 有害事象

2.7.6.1.3.3.2.1 有害事象の表示

治験治療下で発現した有害事象（TEAE）が 10 例（50.0%）から計 34 件報告された。TEAE の重症度は全て Grade 1（軽度）であった。治験薬に関連すると判断された TEAE は 7 例（35.0%）から計 20 件報告された。

治験薬投与と関連性のある TEAE の発現数は、70 mg Leniolisib カプセル製剤投与［5 例（26.3%）から 10 件］と 70 mg Leniolisib 錠剤投与［5 例（25.0%）から 10 件］との間で差がなかった。最も高頻度に報告された TEAE（2 例以上から報告）の基本語（PT）は、頭痛［5 例（25.0%）から 6 件］、下痢［4 例（20.0%）から 5 件］、浮動性めまい［2 例（10.0%）から 2 件］及び悪心［2 例（10.0%）から 2 件］であった。

大部分の TEAE は一過性であり、追跡調査までに後遺症なしに消失した。5 件の TEAE［カテーテル留置部位血腫（2 件）、血腫、血管穿刺部位血腫及び皮膚乾燥］は追跡調査時点で持続中であった。これらの持続中の有害事象は臨床的に重大ではないと考えられたため、追跡調査来院後に消失まで追跡することはしなかった。

2.7.6.1.3.3.2.2 死亡

本試験中に死亡は生じなかった。

2.7.6.1.3.3.2.3 重篤な有害事象

本試験中に重篤な有害事象（SAE）は生じなかった。

2.7.6.1.3.3.2.4 その他の重要な有害事象

本試験中にその他の重要な有害事象は生じなかった。有害事象による試験中止は生じなかった。

2.7.6.1.3.3.3 臨床検査値の評価

臨床検査において臨床的に重大な変化及び傾向は見られなかった。

2.7.6.1.3.3.4 バイタルサイン、身体検査所見及び安全性に関連するその他の所見

バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体検査において臨床的に重大な変化及び傾向は見られなかった。

2.7.6.1.4 結論

<u>薬物動態</u>

- Leniolisib 錠剤（試験製剤）を Leniolisib カプセル製剤（対照製剤）と比較したとき、C_{max}、AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$の平均の比の 90% CI は生物学的同等性の範囲（0.80～1.25）内に含まれたことから、Leniolisib 錠剤（FCT；試験製剤）は Leniolisib カプセル製剤（HGC；対照製剤）と生物学的に同等であることが確認された。
- T_{max}は Leniolisib 錠剤（FCT；試験製剤）（0.63 時間）と Leniolisib カプセル製剤（HGC；対照製剤）（0.75 時間）とで同程度であった。

<u>安全性</u>

- 健康な男女被験者に Leniolisib 70 mg を錠剤（FCT；試験製剤）又はカプセル製剤（HGC；対照製剤）として単回経口投与したところ安全かつ忍容性が良好であり、投与間差はなかった。
- 最も高頻度に報告された TEAE は、頭痛、下痢、浮動性めまい及び悪心であった。
- 本試験中に、死亡、重篤な有害事象及び有害事象による治験薬投与又は試験の中止の報告はなかった。
- 臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体検査において、臨床的に重大な変化及び傾向は見られなかった。

2.7.6.2 LE1102

［文書番号：5.3.1.2-2（評価データ）］

2.7.6.2.1 試験の要約

項目	内容
治験の標題	健康被験者を対象として Leniolisib フィルムコーティング錠 10、30、40 及び 50 mg、並びに Leniolisib フィルムコーティング顆粒 30 mg と Leniolisib フィルムコーティング錠 70 mg とを比較する 6 期、相対バイオアベイラビリティ試験
治験責任医師	Jolanta Wierdak, MD
治験実施医療機関	CRS Clinical Research Services Mannheim GmbH、ドイツ
治験期間	最初の被験者の同意説明書署名日：2024 年 3 月 6 日 最後の被験者の最終来院：2024 年 5 月 26 日
開発の相	I
目的	**主要目的** ● Leniolisib FCT 10 mg と Leniolisib FCT 70 mg をいずれも単回投与して、生物学的同等性を評価する。 ● Leniolisib FCT 30 mg と Leniolisib FCT 70 mg をいずれも単回投与して、生物学的同等性を評価する。 ● Leniolisib フィルムコーティング顆粒 30 mg と Leniolisib FCT 70 mg をいずれも単回投与して、生物学的同等性を評価する。 **副次目的** ● 全 6 種類の単回投与後の Leniolisib の忍容性を評価する。

2.7.6.2.2 試験方法

項目	内容
方法	本試験は、健康被験者を対象とした単一施設、非盲検、無作為化、6 期クロスオーバー試験であった。 ● Leniolisib FCT 10、30、40 及び 50 mg、並びに Leniolisib フィルムコーティング顆粒 30 mg と、対照とする Leniolisib FCT 70 mg との相対バイオアベイラビリティを比較する（EMA）。 ● 3 種類の小児用製剤（FCT 10 mg、FCT 30 mg 及びフィルムコーティング顆粒 30 mg）と、対照とする Leniolisib FCT 70 mg との生物学的同等性を評価する（PMDA）。 スクリーニングの後、6 つの投与期を実施した。各投与期の Day 1 に単回投与を行い、各投与の間に 7 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。 各被験者に Leniolisib を順不同で 6 回単回投与した。 ● Leniolisib FCT 70 mg（対照） ● Leniolisib FCT 10 mg を 3 錠（30 mg）（T1） ● Leniolisib FCT 30 mg（T2）

<table>
<tr><td></td><td>

Leniolisib FCT 40 mg（T3）
Leniolisib FCT 50 mg（T4）
Leniolisib フィルムコーティング顆粒 30 mg（T5）

<table>
<tr><td></td><td colspan="6">投与期</td></tr>
<tr><td></td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td></tr>
<tr><td>投与順 1（3 例）</td><td>R</td><td>T3</td><td>T1</td><td>T2</td><td>T5</td><td>T4</td></tr>
<tr><td>投与順 2（3 例）</td><td>T1</td><td>R</td><td>T5</td><td>T3</td><td>T4</td><td>T2</td></tr>
<tr><td>投与順 3（3 例）</td><td>T2</td><td>T4</td><td>T3</td><td>T5</td><td>R</td><td>T1</td></tr>
<tr><td>投与順 4（3 例）</td><td>T3</td><td>T2</td><td>R</td><td>T4</td><td>T1</td><td>T5</td></tr>
<tr><td>投与順 5（3 例）</td><td>T4</td><td>T5</td><td>T2</td><td>T1</td><td>T3</td><td>R</td></tr>
<tr><td>投与順 6（3 例）</td><td>T5</td><td>T1</td><td>T4</td><td>R</td><td>T2</td><td>T3</td></tr>
</table>
R=対照（70 mg FCT）；T1=FCT 10 mg を 3 錠；T2= FCT 30 mg を 1 錠；T3= FCT 40 mg を 1 錠；T4=50 mg FCT を 1 錠；T5=フィルムコーティング顆粒 30 mg
</td></tr>
<tr><td>診断及び主な選択基準</td><td>18 歳以上 60 歳以下、BMI が 18.5 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下で、健康状態が良好と判断された男女</td></tr>
<tr><td>投与</td><td>
治験薬及び力価
<table>
<tr><td></td><td>T1</td><td>T2</td><td>T3*</td><td>T4*</td><td>T5</td><td>対照</td></tr>
<tr><td>治験薬の名称</td><td>Leniolisib</td><td>Leniolisib</td><td>Leniolisib</td><td>Leniolisib</td><td>Leniolisib</td><td>Leniolisib</td></tr>
<tr><td>治験薬の詳細</td><td>10 mg（遊離塩基）</td><td>30 mg（遊離塩基）</td><td>40 mg（遊離塩基）</td><td>50 mg（遊離塩基）</td><td>30 mg（遊離塩基）</td><td>70 mg（遊離塩基）</td></tr>
<tr><td>剤形</td><td>フィルムコーティング錠</td><td>フィルムコーティング錠</td><td>フィルムコーティング錠</td><td>フィルムコーティング錠</td><td>フィルムコーティング顆粒</td><td>フィルムコーティング錠</td></tr>
<tr><td>単位力価</td><td>10 mg</td><td>30 mg</td><td>40 mg</td><td>50 mg</td><td>15 mg</td><td>70 mg</td></tr>
<tr><td>用量</td><td>30 mg（3×10 mg 錠）</td><td>30 mg（1 錠）</td><td>40 mg（1 錠）</td><td>50 mg（1 錠）</td><td>フィルムコーティング顆粒 30 mg（2×15 mg 入り小袋）</td><td>70 mg（1 錠）</td></tr>
<tr><td>投与経路</td><td>経口</td><td>経口</td><td>経口</td><td>経口</td><td>経口</td><td>経口</td></tr>
<tr><td>バッチ番号</td><td>E244897-0001L002</td><td>E244897-0001L003</td><td>E244897-0001L004</td><td>E244897-0001L005</td><td>E244897-0002L001</td><td>E244897-0001L001</td></tr>
</table>
投与期間
単回投与を各投与期に 1 回。
</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>
主要：
試験製剤と対照製剤との間の幾何 LSM 比：

用量で補正した C_{max}（C_{max}/用量）
用量で補正した AUC_{0-t}（AUC_{0-t}/用量）

副次：

5 種類の試験製剤と対照製剤との間で TEAE の発現頻度を比較

</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td>
目標症例数決定の根拠
被験者内 CV は、生物学的同等性試験（LE1101）の点推定値及び CI から推定した。被験者内 CV は C_{max} が 18%及び AUC が 11%であったため、Leniolisib の被験者内 CV を約 18%と仮定した。症例数が 18 例、幾何 CV が 18%のと
</td></tr>
</table>

	き、試験製剤が対照製剤と生物学的に同等である帰無仮説を有意水準 5%で棄却するための検出力は 84%であった。最大 2 例が脱落すると、生物学的同等性の結論の検出力が低下するが、幾何平均比が 0.95 から 1.05 の間にあれば検出力は 80%を上回ると算出された。 **解析対象集団** ● 安全性解析対象集団：Leniolisib の単回投与を 1 回受けた被験者全てと定義した。 ● Per Protocol 解析対象集団:安全性解析対象集団のうち、治験終了時（EOS）まで試験を完了し、選択／除外基準及び／又は治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者全てと定義した。Per Protocol 解析対象集団はデータベース固定前の盲検下データ精査により決定した。 ● 評価可能な PK 解析対象集団：Per Protocol 解析対象集団のうち、PK パラメーターの妥当な推定値の算出に十分な濃度 - 時間データを有する被験者全てと定義した。 **解析手法** 3 種類の試験製剤すなわち Leniolisib FCT 10 mg 及び 30 mg、並びに Leniolisib フィルムコーティング顆粒 30 mg と、対照製剤である Leniolisib FCT 70 mg は、C_{max}/用量及び AUC_{0-t}/用量の試験製剤／対照製剤の幾何平均比の 90% CI が許容範囲である 80%から 125%の範囲に完全に含まれる場合に生物学的同等と判断した。

2.7.6.2.3 結果

2.7.6.2.3.1 対象集団での結果

2.7.6.2.3.1.1 被験者の内訳

無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者は 18 例であった。1 例が試験を早期中止した。この被験者は、重度の不遵守により治験責任医師が試験を中止させた。この被験者では、第 5 期（投与順：T4-T5-T2-T1-T3-R）の Day 5 の最後の採血後に試験を早期中止したため、第 6 期の投与を受けなかった。この被験者は、EOS 来院を含む追跡調査への参加を拒否した。その他の 17 例は 6 つの投与期全てを完了し、EOS 来院にも参加した。

2.7.6.2.3.1.2 解析対象集団

安全性解析対象集団には、投与を割り当てられ Leniolisib を少なくとも 1 回投与された 18 例全てが含まれた。安全性解析対象集団のうち 1 例は、試験を早期中止したため Per Protocol 解析対象集団には含めなかった。したがって、Per Protocol 解析対象集団には 17 例の被験者が含まれた。安全性解析対象集団の 18 例は PK パラメーターの妥当な推定値の算出に十分な濃度 - 時間データを有したため、全例を評価可能な PK 解析対象集団に含めた。

2.7.6.2.3.1.3 被験者背景及びその他のベースライン特性

無作為化された被験者は 35 歳以上 60 歳以下であった。全員が白人であった。平均体重は 78.7 kg

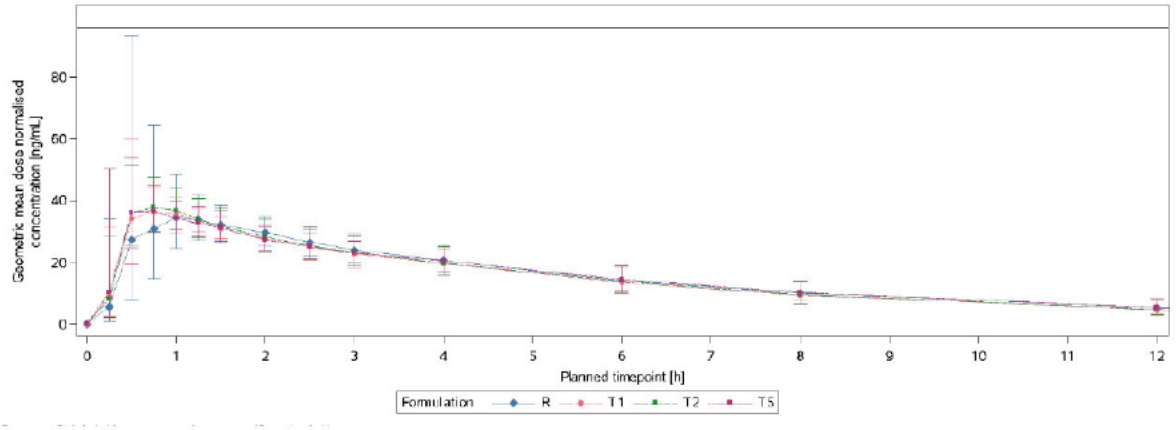
であり、平均 BMI は 24.9 kg/m^2 であった。

2.7.6.2.3.2 薬物動態の結果

2.7.6.2.3.2.1 血漿中濃度プロファイル

用量で補正した幾何平均血漿中濃度 - 時間プロファイルは試験製剤と対照製剤とで同様であり、約 1 時間以内に最高濃度に到達した（図 2.7.6-2）。

図 2.7.6-2 Leniolisib FCT 及びフィルムコーティング顆粒を投与 12 時間後までの、用量で補正した幾何平均血漿中 Leniolisib 濃度 - 時間曲線の重ね描き（直線目盛） - 評価可能な PK 解析対象集団



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

2.7.6.2.3.2.2 薬物動態学的特性

用量で補正した主な PK パラメーターである C_{max}/用量及び AUC_{0-t}/用量の幾何平均値は、試験製剤と対照製剤とで同程度であった（表 2.7.6-3）。

Leniolisib の C_{max} は投与後早期に認められ、検討した製剤で T_{max} の中央値は 0.5 時間～0.63 時間の範囲にあった（表 2.7.6-4）。

全ての製剤で、半減期は約 6 時間であり CL/F は約 4 L/h であった（表 2.7.6-4）。

表 2.7.6-3 投与製剤別の、用量で補正した Leniolisib の主な PK パラメーター - 評価可能な PK 解析対象集団

Parameter	Statistic	T1 30 mg (3 x 10 mg) FCT N=18	T2 30 mg (1 x 30 mg) FCT N=18	T5 30 mg film-coated granules N=18	R 70 mg (1 x 70 mg) FCT N=17
C_{max}/D [ng/mL/mg]	n	18	18	18	17
	GeoMean	42.2	42.0	41.9	43.7
	GeoCV [%]	16.4	15.3	18.4	18.6
AUC_{0-t}/D [h*ng/mL/mg]	n	18	18	18	17
	GeoMean	228	230	242	242
	GeoCV [%]	30.0	27.6	25.6	26.6

AUC_{0-t}/D = dose-normalized area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration, C_{max}/D = dose-normalized maximum observed concentration, GeoCV=Geometric Coefficient of Variation, GeoMean = Geometric Mean, n = number of observations, N= number of subjects who received treatment formulation.
Source: Table 14.2.12

表 2.7.6-4 投与製剤別の、用量で補正した Leniolisib の副次 PK パラメーター - 評価可能な PK 解析対象集団

Parameter	Statistic	T1 30 mg (3 x 10 mg) FCT N=18	T2 30 mg (1 x 30 mg) FCT N=18	T5 30 mg film-coated granules N=18	R 70 mg (1 x 70 mg) FCT N=17
T_{max} [h]	n	18	18	18	17
	Median	0.50	0.63	0.50	0.50
	Minimum	0.50	0.25	0.25	0.50
	Maximum	1.50	1.25	1.50	2.00
$t_{1/2}$ [h]	n	18	18	18	17
	GeoMean	5.81	5.93	5.91	6.89
	GeoCV	27.6	27.7	33.5	38.3
CL/F [mL/h]	n	18	18	18	17
	GeoMean	4343	4297	4086	4104
	GeoCV	30.1	27.5	25.5	26.7
AUC_{ext} [%]	n	18	18	18	17
	GeoMean	1.110	1.076	1.177	0.587
	GeoCV	31.4	28.4	29.7	44.7

AUC_{ext} [%] = Percentage of AUC_{0-inf} obtained by extrapolation, CL/F = apparent total clearance, FCT = film-coated tablet, GeoCV = geometric coefficient of variation, geoMean = Geometric Mean, n = number of observations, N= number of subjects who received treatment formulation, $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life, t_{max} = actual sampling time to reach maximum concentration constant.
Source: Table 14.2.12

2.7.6.2.3.2.3 統計解析

3 種類の試験製剤全て（T1、T2、T5）と対照製剤（R）とを比較したとき、用量で補正した PK パラメーターである C_{max}/用量及び AUC_{0-t}/用量の 90% CI は、生物学的同等性の許容基準である 80.00%～125.00%の中に含まれていた（表 2.7.6-5）。それぞれの LSM の比は 100%付近（93.57%～99.76%）であった。

Leniolisib FCT 10 mg（T1）、Leniolisib FCT 30 mg（T2）及び Leniolisib フィルムコーティング顆粒 30 mg（T5）は Leniolisib FCT 70 mg（R）と生物学的に同等であった。

表 2.7.6-5 主な PK パラメーターである C_{max}/用量及び AUC_{0-t}/用量について、試験製剤 T1、T2 及び T5 それぞれを対照製剤と統計学的に比較 - 評価可能な PK 解析対象集団

Comparison	Parameter [Unit]	Ratio (Test/Reference) of geo. LS means [%]	90% CI of Ratio (Test/Reference) [%]
T1 vs. R	C_{max}/D [ng/mL/mg]	96.76	86.06, 108.80
	AUC_{0-t}/D [h*ng/mL/mg]	93.57	85.28, 102.68
T2 vs. R	C_{max}/D [ng/mL/mg]	97.07	87.74, 107.39
	AUC_{0-t}/D [h*ng/mL/mg]	93.87	84.40, 104.40
T5 vs. R	C_{max}/D [ng/mL/mg]	97.25	87.28, 108.36
	AUC_{0-t}/D [h*ng/mL/mg]	99.76	91.51, 108.75

R: 70 mg leniolisib FCT; T1: 30 mg as three 10 mg leniolisib FCT; T2: 30 mg leniolisib FCT, T5: 30 mg leniolisib film-coated granules
AUC_{0-t}/D = dose-normalized area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration, C_{max}/D = dose-normalized maximum observed concentration, FCT = film-coated tablets, geo. = geometric, LS = Least Squares.
The table is based on a mixed effects model using a log-transformed PK parameter as dependent variable, fixed effects: treatment, period, and sequence, random effect: subject within sequence. LS means were derived from the model and back-transformed.
Source: Table 14.2.13

2.7.6.2.3.3 安全性の結果

2.7.6.2.3.3.1 治験薬の曝露状況

全体として、17 例が治験実施計画書に従って Leniolisib を投与された。1 例（男性）は第 5 期の Day 5 の最後の採血後に試験を早期中止したため、第 6 期に無作為化された対照製剤（FCT 70 mg）の投与を受けなかった。

2.7.6.2.3.3.2 有害事象

2.7.6.2.3.3.2.1 有害事象の表示

7 例（38.9%）から 14 件の有害事象が報告された。1 件（頭痛）は Day 1 の投与前に発現し、13 件の有害事象は TEAE であった。

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 TEAE（2 例で発現した 3 件の頭痛、1 件の変色便及び 1 件の脱毛症）と判断された。その他の TEAE は全て治験薬と関連しない又はおそらく関連なしと判断された。

治験終了時に、TEAE の大半は消失していた。

2.7.6.2.3.3.2.2 有害事象の解析

有害事象の重症度

大部分の TEAE は軽度又は中等度であった。重度の有害事象の報告はなかった。

2.7.6.2.3.3.2.3 死亡

本試験中に死亡は生じなかった。

2.7.6.2.3.3.2.4 重篤な有害事象

本試験中に重篤な有害事象は生じなかった。

2.7.6.2.3.3.2.5 その他の重要な有害事象

本試験中に、試験の中止に至る有害事象は生じなかった。

2.7.6.2.3.3.3 臨床検査値の評価

臨床的に重大な臨床検査値異常は認められなかった。

2.7.6.2.3.3.4 バイタルサイン、身体検査所見及び安全性に関連するその他の所見

バイタルサイン、心電図パラメーター及び身体検査において臨床的に重大な所見は見られなかった。

2.7.6.2.4 結論

- 試験製剤である 3 種類の Leniolisib 小児用製剤（FCT 10 mg、FCT 30 mg 及びフィルムコーティング顆粒 30 mg）と Leniolisib FCT 70 mg（対照）とを比較したとき、C_{max}/用量及び AUC_{0-t}/用量の平均値の比の 90% CI は標準的な生物学的同等性範囲（80%～125%）内に入っていたことから、試験製剤である 3 種類の Leniolisib 小児用製剤は FCT 70 mg（対照）と生物学的に同等であることが確認された。
- Leniolisib FCT 70 mg（対照）、FCT 10 mg を 3 錠（30 mg）（T1）、Leniolisib FCT 30 mg（T2）、Leniolisib FCT 40 mg（T3）、Leniolisib FCT 50 mg（T4）及び Leniolisib フィルムコーティング顆粒 30 mg（T5）を健康被験者に単回投与したところ、Leniolisib は安全で忍容性は良好であった。

2.7.6.3 CCDZ173X2101

［文書番号：5.3.3.1-1（評価データ）］

2.7.6.3.1 試験の要約

項目	内容
治験の標題	健康被験者に CDZ173 を経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態（食事の影響を含む）及び薬力学を探索的に検討する、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
治験責任医師	Thomas L. Hunt, MD et al.
治験実施医療機関	米国の 3 機関
治験期間	最初の患者の組入れ：2012 年 9 月 4 日 最後の患者の完了：2016 年 4 月 5 日
開発の相	I
目的	**主要目的** ● 健康な男女被験者に CDZ173 を単回及び反復漸増経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する（パート I、II、III）。 ● 健康な男女被験者に CDZ173 を単回経口投与後及び 15 日間（bid）反復経口投与後の CDZ173 の最大耐量（MTD）を決定する（可能であれば）（パート I、III）。 **副次目的** ● 健康な男女被験者に CDZ173 を単回及び反復漸増経口投与したときの PK を評価する（パート I、II、III）。 ● 食後及び空腹条件下での CDZ173 の PK を検討する（パート II）。 ● 末梢血を *ex vivo* 刺激後の B 細胞におけるタンパク質キナーゼ B（Akt）のリン酸化［薬力学（PD）の指標］に及ぼす CDZ173 の PD 作用を検討する（パート I、III）。

2.7.6.3.2 試験方法

項目	内容
方法	本試験は3パート、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回漸増投与（SAD）（パートI）及びbid反復漸増投与（MAD）（パートIII）試験で、健康被験者を対象にCDZ173を経口投与したときの安全性、忍容性、食事の影響を含むPK（パートII）及びPDを探索的に検討した。SADパート及びMADパートではともにCDZ173のMTDの特定を試み、パートIIではCDZ173のPKプロファイルに及ぼす食事の影響を特徴付けた。パートI及びIIIでは、異なる用量のCDZ173を用いて、PD作用である、末梢血を*ex vivo*刺激後のB細胞におけるAktリン酸化に及ぼす影響を探索的に検討し、その他の探索的バイオマーカーに及ぼすCDZ173の影響も測定した。

	パートIは、健康被験者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回漸増経口投与試験であった。異なる用量のCDZ173について、健康な男女被験者における安全性、忍容性、PK及び*in vivo* PDを評価した。 開始用量は10 mgとした。その後、単回投与量を400 mgまで増量して検討した。CDZ173を、日本人以外の被験者には10、20、40、80、110、200、300又は400 mgの用量で、また日本人被験者（コホート20）には140 mgの用量で単回投与した。 パートIIは、健康な男女被験者を対象とした非盲検、無作為化、2期クロスオーバー単回経口投与試験であった。食後及び空腹条件下でCDZ173 70 mgを単回経口投与したときの安全性、忍容性及びPKを評価した。2週間のウォッシュアウト期間を置き、空腹時の次に食後又は食後の次に空腹時の順に投与した。 パートIIIは、健康被験者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復漸増経口投与試験であった。健康な男女被験者に4用量のCDZ173を投与し、安全性、忍容性、PK及びPDを評価した。 全ての被験者で、初回投与（Day 1）及び最終投与（Day 15）後12時間にわたり経時的にPK用血漿検体及び全尿を採取した。全ての被験者に、CDZ173を20、40、70又は140 mgの用量で15日間bid投与した。
診断及び主な選択基準	本試験（3つのパート）では18～45歳の健康な男女被験者を対象とした。被験者の体重は50 kg以上でBMIは18～30 kg/m^2の範囲内であった。
投与	**治験薬及び力価** 治験薬 CDZ173 の 10 mg カプセル、70 mg カプセル、100 mg カプセル及びマッチングプラセボカプセルは Novartis が準備し、非盲検化したバルク薬として治験実施医療機関の薬剤部に供給した。

	治験薬及び力価 / 包装用コントロール番号 / ロット番号 CDZ173 10 mg: 14-2408 X081 0312; 14-4252 X081 0312; 12-3454 X081 0312; 12-1497 X081 0312 CDZ173 70 mg: 15-1641 1010005249; 2013905 1010005249 CDZ173 100 mg: 12-1497 X085 0312; 12-3454 X120 0612 プラセボ: 14-4252 X027 0411; 12-3454 X027 0411; 12-1497 X027 0411 **投与期間** パート I : 単回投与。パート II : 2 週間空けて 2 回単回投与。パート III : 最長 15 日間 bid 反復投与。
評価基準	**有効性（PK/PD）** 有効性／PD の評価（パート I 及び III）では、全血を *ex vivo* 刺激後のリン酸化 Akt（pAkt）陽性 B 細胞の割合をフローサイトメトリーで測定した。 **単回漸増投与（SAD）** 算出した血漿中 PK パラメーター : AUC_{0-12}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、T_{max}、T_{lag}、CL/F、V_z/F 及び $t_{1/2}$。 算出した尿中 PK パラメーター : 全コホートを対象として Ae_{0-48h} 及び CL_R、並びに SAD コホート（コホート 19）のみを対象として Ae_{0-120h}。 **反復漸増投与（MAD）** 血漿 : 初回投与後の AUC_{0-12}、AUC_{0-t}、T_{lag}、C_{max}、T_{max}。AUC_{tau}（=AUC_{0-12}）、C_{max}、C_{min}、C_{av}、「$C_{max,ss}$–$C_{0,ss}$/$C_{av,ss}$」として定義した定常状態での薬物濃度の変動（Fluc）（ただし $C_{0,ss}$ は投与前の定常状態での薬物濃度）、T_{max}、T_{min}、CL_{SS}/F、$t_{1/2}$、$t_{1/2,acc}$、R_{acc}。Day 15 に定常状態への到達が明らかとなった PK パラメーターのデータには定常状態の注釈（ss）を付けている。 算出した尿中 PK パラメーター : Day 1 及び Day 15 の投与 0 時点から 12 時間時点までの尿中薬物排泄量（Ae_{0-12h}）、並びに Day 15 の A_{e0-12h} 及び対応する曝露量データ（AUC_{0-12}）から得た CL_R。 **食事の影響**： 血漿 : AUC_{0-12}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、T_{max}、T_{lag}、CL/F、V_z/F 及び $t_{1/2}$。 **安全性** 用量漸増パート（SAD 及び MAD）における特に注目すべき主要評価項

	目は、各コホートでの薬物に関連する有害事象の発現頻度であった。臨床検査項目、バイタルサイン及び心電図もモニタリングした。 **生体試料分析**： CDZ173 の血漿中及び尿中濃度データ、並びに血漿中及び尿中 PK パラメーターを評価した。被験者における CDZ173 濃度を測定するとともに、被験者の末梢血中の好中球及び好塩基球を *ex vivo* で活性化させることにより可溶性タンパク質及び細胞バイオマーカーに及ぼす影響を評価した。
統計手法	**目標症例数決定の根拠** SAD パート及び MAD パートの症例数は、フィージビリティに基づき決定した。SAD パートでは、当初の交互投与デザインで脱落率が最大 25%と予想されたため、コホート 1 及び 2 に 8 例の実薬投与被験者を組入れ（計 12 例）、両コホートで少なくとも 6 例の実薬投与被験者が確実に完了するようにした。コホート 3～6 では、交互投与デザインから標準的なデザインであるコホートごとの用量漸増投与デザインに変更したことを反映して、組入れた実薬投与被験者が 6 例（計 8 例）に減少した。コホートあたりの実薬投与被験者を 6 例（MAD パートでは 8 例）とすると、根底にある毒性発現率が中程度から高度である場合に毒性が認められる可能性が極めて高い。例えば、真の毒性発現率が 10%である場合、少なくとも 1 例で毒性が認められる確率は 47%（MAD パートでは 57%）であった。真の毒性発現率が 20%である場合、少なくとも 1 例で毒性が認められる確率は 74%（MAD パートでは 83%）であった。 **解析対象集団** 全ての解析対象集団で、投与された治験薬に基づき解析した。 ● 安全性解析対象集団：治験薬を投与された全ての被験者。 ● PK 解析対象集団：PK データが利用可能で、PK データに意義のある影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱のない全ての被験者。

2.7.6.3.3 結果

2.7.6.3.3.1 対象集団での結果

2.7.6.3.3.1.1 被験者の内訳

試験の 3 パート中の 1 パートに参加した計 188 例のうち 118 例が CDZ173 の単回投与群又は反復投与群に、70 例がプラセボ投与群に無作為化された。

パート I では、無作為化された 108 例のうち CDZ173 群は 64 例及びプラセボ群は 44 例であった。実薬投与群のうち低用量の 2 群では、全例が試験を中止した。それ以外の高用量群（40～400 mg の単回投与群）では全例が試験を完了した。プラセボ投与例では、8 例（18.2%）が試験を中止した一方で、36 例（81.8%）が試験を完了した。試験の中止理由は全て、同意の撤回であった。同意撤回の根底にある理由は、低用量群で 2 回目の入院が遅れた点であった。

パート II では、計 12 例が食後及び空腹条件下で CDZ173 70 mg の投与を受けた。6 例は空腹時

の次に食後の順で投与され、別の 6 例は食後の次に空腹時の順で投与された。無作為化された被験者は全て試験のパート II を完了した。

パート III では、無作為化された 68 例のうち CDZ173 群は 42 例及びプラセボ群は 26 例であった。20 及び 40 mg bid 群では、全ての被験者が試験を完了した。70 mg bid 群で 6 例（27.3%）が試験を中止した。このうち 1 例で有害事象（重篤な有害事象である上室性頻脈）が発現し、その後同じコホートの 5 例が試験の中断中に同意を撤回して試験を中止した。140 mg bid 群で 1 例が有害事象のため試験を中止した。プラセボ群では 4 例（15.4%）が試験を中止した。このうち 2 例は同意を撤回し（試験の中断中）、1 例では有害事象が発現し、また 1 例には投与上の問題（被験者の継続の意思が不明確と治験責任医師が判断）があった。

2.7.6.3.3.1.2 解析対象集団

各試験パートで、無作為化された被験者は全て安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団にも適格であった。何らかの解析対象集団から除外された被験者はいなかった。

2.7.6.3.3.1.3 被験者背景及びその他のベースライン特性

パート I:

単回投与群は、各群の被験者が少数であったため、あらゆる側面で投与群が同等であったわけではないと予想された。集団全体の平均年齢は 32.6 歳であり、90%超が男性であった。被験者の大半が白人（63%）であり、これを反映して大部分の投与群でも大半が白人であった。ただし、CDZ173 140 mg 群（民族的感受性コホート）では 6 例全例がアジア人（日本人）であり、CDZ173 200 mg 群及び 300 mg 群ではいずれも黒人の割合が高かった。

パート II:

平均年齢は 33.3 歳であり、男性（75%）が多かった。投与順による 2 つの群は、全ての特性にわたりほぼ同様であった。

パート III:

集団全体の平均年齢は 30.0 歳であり、90%超が男性であった。約半数が白人であり（51.5%）、大部分の投与群でもこれを反映していたが、CDZ173 40 mg bid 群は 6 分の 5（83.3%）が白人であった。最も例数が多い投与群である CDZ173 70 mg bid 群（22 例）とプラセボ群（26 例）は、被験者背景及びベースライン特性が十分同様であったため、これら主要な 2 投与群間の妥当な比較が可能であった。ただし黒人被験者の割合はプラセボ群（19.2%）で CDZ173 70 mg bid 群（40.9%）よりも低かった。

2.7.6.3.3.2 薬力学の結果

2.7.6.3.3.2.1 試験のパート I 及び III におけるリン酸化 Akt 陽性 B 細胞のプロファイル

パート I:

CDZ173 を投与直後に、本薬の阻害作用により pAkt 陽性 B 細胞が減少した。プラセボ群では同様の減少は見られなかった。減少が最大となったのは投与約 1 時間後であり、低用量範囲（10～80 mg）で用量依存性を示した。低用量群（80 mg 以下）では投与 3 時間後に阻害の低下が始まり、

その後 pAkt 陽性 B 細胞の平均値は徐々に投与前の水準まで回復した。110 mg の用量で、ベースラインと比較した阻害率はほぼ 100%であった。110 mg を超えて増量してもさらなる阻害には至らず、阻害は 12 時間後までほぼ維持され、この後ベースラインの水準へと戻った。ただし、最高用量（400 mg）での阻害は投与 24 時間後まで維持された。

パート III：

パート I での単回投与で見られたパターンと同様に、CDZ173 投与直後に pAkt 陽性 B 細胞の減少が始まり、プラセボ群では減少は見られなかった。高用量群である 70 mg bid 群及び 140 mg bid 群で阻害は最も大きく、これらの群間で減少はほぼ同程度であった。阻害が最大となったのは投与約 1 時間後であった。Day 1 に、CDZ173 群では投与直後に阻害が見られ、その後阻害の程度は 12 時間後まで徐々に減少するが 2 回目の投与後に再び緩やかに増加した。Day 15 に、CDZ173 群では投与後に阻害の程度が増加した後、Day 1 と同様に緩やかに減少した。Day 15 には 2 回目の投与がないため、阻害の程度は 24 時間後まで減少した。

2.7.6.3.3.3 薬物動態の結果

2.7.6.3.3.3.1 パート I：CDZ173 を単回漸増投与したときの薬物動態

血漿中及び尿中濃度

CDZ173 を単回投与したときの PK データは、本薬を 10、20、40、80、110、200、300 又は 400 mg の用量で投与された非日本人被験者（58 例）から得られた。CDZ173 を 140 mg の用量で単回投与したときの PK データは日本人被験者のみから得られた（コホート 20、民族的感受性コホート）。

CDZ173 は経口投与後速やかに吸収され（投与 0.25 時間後に濃度が測定可能）、吸収に明らかな T_{lag} は認められなかった。血漿中濃度は投与約 1 時間後に最高値となり、大部分の被験者で吸収相は単一の大きなピークが見られた。血漿中 CDZ173 濃度は 2 相性の推移を示し、一部の末梢組織への分布の遅延が示された。みかけの終末消失相は概して投与約 12～24 時間以降であり。この時点での薬物濃度はおおむね C_{max} の約 10%未満に低下していた。

単回投与後の薬物動態パラメーター

単回投与後の一部の PK パラメーターの投与群別要約統計量を表 2.7.6-6 に示す。CDZ173 は経口投与後速やかに吸収され、明らかな T_{lag} はなく、全コホートにわたる血漿中 T_{max} の中央値は投与約 1～2 時間後であった。T_{max} は投与量によらず、反復経口投与後も変化はなかった（表 2.7.6-8）。薬物の C_{max} の平均値はほぼ用量に比例して増加し、420 ng/mL（10 mg）から 14300 ng/mL（400 mg）の範囲内であった。

単回経口投与後の CL/F は低く、投与量によらず一定であった（表 2.7.6-6）ことから、明らかな非線形性はないことが示された。血漿 CL/F の平均値は 3.66～5.00 L/h（SAD 投与された全被験者の幾何平均は約 4 L/h）であった。経口投与後の CL/F の被験者間変動（CV%）は低～中程度であり、全コホートで 18.6%～50.4%の範囲内であった（表 2.7.6-6）。

単回経口投与後の V_z/F の平均値は、全コホートで 33～57 L の範囲内であった（表 2.7.6-6）。

表 2.7.6-6 CDZ173 の血漿中及び尿中 PK パラメーター - パート I（PK 解析対象集団）

Parameter	Statistic	CDZ173 10mg N=8	CDZ173 20mg N=8	CDZ173 40mg N=6	CDZ173 80mg N=6	CDZ173 110mg N=6	CDZ173 140mg* N=6	CDZ173 200mg N=12	CDZ173 300mg N=6	CDZ173 400mg N=6
AUC0-12h (hr*ng/mL)	Mean (SD)	2070 (617)	4140 (777)	7360 (2250)	18800 (6300)	22600 (6980)	25900 (4470)	38300 (10400)	54700 (8890)	85300 (16300)
	CV (%) mean	29.8	18.8	30.6	33.5	30.8	17.3	27.0	16.3	19.1
	Min, Max	1080, 2870	3230, 5450	4860, 9960	8720, 27700	17200, 35400	21900, 31900	22400, 57800	43900, 63700	58800, 102000
AUCinf (hr*ng/mL)	Mean (SD)	2550 (926)	5420 (1740)	9100 (3240)	25400 (9030)	29400 (9700)	28900 (6160)	47900 (15400)	71700 (14700)	113000 (23700)
	CV (%) mean	36.3	32.2	35.6	35.6	33.0	21.3	32.2	20.5	21.0
	Min, Max	1150, 3690	3660, 8840	5480, 13000	11100, 37400	21800, 47900	23700, 39300	25400, 82500	54900, 88300	80700, 145000
Cmax (ng/mL)	Mean (SD)	420 (113)	803 (150)	1540 (548)	3610 (1270)	4200 (1340)	6170 (1660)	7270 (1630)	9900 (1620)	14300 (3670)
	Min, Max	184, 551	549, 1010	1100, 2530	1650, 5510	2540, 5920	4000, 8830	5200, 10100	7380, 11300	8670, 17500
Tmax (hr)	Median	1.00	1.00	0.875	1.25	1.25	1.00	1.31	1.52	2.00
	Min, Max	0.500, 2.50	1.00, 2.00	0.500, 1.50	0.500, 2.50	0.500, 6.00	0.517, 3.00	0.500, 2.17	1.50, 2.05	1.50, 3.00
CL/F (L/hr)	Mean (SD)	4.56 (2.08)	4.00 (1.13)	4.94 (1.88)	3.66 (1.85)	4.01 (1.01)	5.00 (0.930)	4.59 (1.52)	4.34 (0.894)	3.68 (0.812)
	CV (%) mean	45.6	28.1	38.0	50.4	25.2	18.6	33.2	20.6	22.1
	Min, Max	2.71, 8.66	2.26, 5.47	3.07, 7.30	2.14, 7.23	2.29, 5.05	3.56, 5.90	2.42, 7.86	3.40, 5.46	2.77, 4.95
Vz/F (L)	Mean (SD)	33.0 (7.81)	36.3 (5.30)	45.8 (14.6)	53.0 (39.3)	56.3 (29.0)	48.2 (31.7)	57.1 (25.9)	57.1 (26.4)	57.2 (20.8)
	CV (%) mean	23.7	14.6	31.9	74.1	51.6	65.7	45.4	46.2	36.4
	Min, Max	23.6, 50.1	31.5, 45.8	29.2, 65.2	28.5, 128	25.0, 94.1	23.7, 111	37.5, 114	39.7, 104	34.2, 92.2
T1/2 (hr)	Median	6.10	6.36	6.01	7.48	9.04	4.85	7.73	8.35	10.9
	Min, Max	2.66, 7.29	3.99, 9.86	5.03, 8.95	6.39, 22.7	4.82, 13.8	3.93, 21.6	4.86, 17.4	6.37, 13.2	7.55, 12.9
Ae0-48h (ug)	Mean (SD)	427 (204)	810 (339)	1570 (565)	3750 (1690)	4350 (1620)	5650 (3490)	10200 (4560)	110000(3120)	21700 (7950)
	CV (%) mean	47.7	41.8	35.9	45.2	37.2	61.8	44.5	28.4	36.7
	Min, Max	111, 731	292, 1460	791, 2360	1780, 5870	2450, 6400	3480, 12700	4300, 19200	8350, 16400	14700, 34300
CLr (L/h)	Mean (SD)	0.175 (0.0785)	0.159 (0.0677)	0.175 (0.0234)	0.148 (0.0262)	0.154 (0.0522)	0.188 (0.0751)	0.209 (0.0386)	0.162 (0.0588)	0.211 (0.121)
	CV (%) mean	44.8	42.7	13.4	17.7	33.8	39.9	18.5	36.2	57.3
	Min, Max	0.0644, 0.322	0.0742, 0.239	0.145, 0.212	0.118, 0.188	0.0860, 0.215	0.133, 0.326	0.141, 0.261	0.0966, 0.241	0.114, 0.429

Note: CV = Coefficient of variation (%) = (sd/mean)*100. * Ethnic sensitivity 140 mg cohort (cohort 20)
All drug concentrations below the lower limit of quantification (LLOQ) were reported as "zero" and treated as zero for calculation of PK parameters.
Source: Table 14.2-2.1a and Table 14.2-2.2a

薬物曝露量の用量比例性

民族が交絡要因となることを避けるため、CDZ173 の PK パラメーターの用量比例性を、非日本人被験者（コホート 20 を除き全て SAD 投与例）を対象として評価した。対数変換した $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} を線形混合モデルを用いて SAD の用量範囲全体（10～400 mg）にわたり検討した。

log $AUC_{0-\infty}$及び log C_{max} の、log 投与量に対する回帰直線の傾きの推定値はそれぞれ 1.01 及び 0.95 であったことから、用量比例性からの意味のある逸脱はないと考えられた。傾きの推定値の 90% CI は、$AUC_{0-\infty}$で（0.95, 1.06）、C_{max} で（0.90, 1.00）であり、標準的な生物学的同等性限界である 0.8～1.25 の範囲内であった。AUC_{0-12} 及び AUC_{0-t} でも同様の結果が得られた。

単回投与後の尿中薬物動態

パート I では、投与 48 時間後まで尿を採取した。単回投与後の尿中 CDZ173 総累積排泄量（Ae_{0-48h}）は用量の増加に伴い直線的に増加した。Ae_{0-48h} の平均値は全コホートにわたり経口投与量の 3.7%～5.4%であった（表 2.7.6-6）。CL_R の平均値は全コホートにわたり 0.15～0.21 L/h であった（表 2.7.6-6）。

コホート 19（400 mg）では投与 120 時間後まで尿を採取した。48 時間後及び 120 時間後までの累積薬物排泄量はそれぞれ 21.7 mg（投与量の 5.4%）及び 21.9 mg（投与量の 5.5%）であった。

日本人被験者（コホート 20）における CDZ173 の PK パラメーター

本試験のコホート 20 では、日本人を対象に CDZ173 140 mg を単回投与した。本コホートの主な目的は、PK、PD 及び安全性の全体的なプロファイルを評価し、今後の試験で日本人と非日本人で異なる用量を選択する必要が生じるかを探索的に検討することであった。コホート 20 の血漿中 CDZ173 濃度の算術平均［±標準偏差（SD）］ - 時間プロットを図 2.7.6-3 に示し、PK パラメーターの要約を表 2.7.6-6 の 140 mg の列に示す。非日本人でのプロファイルと同様、CDZ173 は速やかかつ十分に吸収された後、2 相性の消失を示した。

非日本人には 140 mg の単回投与を実施しなかったため、AUC 及び C_{max} について直接比較することはできなかったが、単回投与コホートのうち全例が白人であった 2 コホート（80 mg 群及び 400 mg 群）と日本人のデータを対象として、用量で補正した C_{max}（C_{max}/用量）及び $AUC_{0-\infty}$（$AUC_{0-\infty}$/用量）の記述的な比較を実施した。

全体として、最高薬物曝露量の平均値は両集団で同程度であった。白人被験者に単回投与後の C_{max}/用量の幾何平均は 42.4 ng/mL/mg（80 mg 群）及び 34.5 ng/mL/mg（400 mg 群）であった［全体の平均値は約 38（12 例）］のに対し、日本人被験者における個々の C_{max}/用量は 28.6～63.1 ng/mL/mg でコホートの幾何平均は 42.7 ng/mL/mg であった。日本人コホートで C_{max} が高値傾向であった点には、体重が関連している可能性がある（一般に日本人は体重が低値であるため分布容積が小さい）。

単回投与後の $AUC_{0-\infty}$/用量の幾何平均は、白人被験者で 297 ng•hr/mL/mg（80 mg 群）及び 277 ng•hr/mL/mg（400 mg 群）であったのに対し、日本人被験者では 203 ng•hr/mL/mg であった。日本人被験者における個々の $AUC_{0-\infty}$/用量は 169～281 ng•hr/mL/mg であった。これらの結果から、日本人被験者の個々の曝露量は白人の曝露量範囲と重なっていたが、平均値は低い傾向にあることが示された。本コホートは症例数が少ないことから、この結果は偶発的なものであるか、実際に集団間にわずかな差があるのかは不明である。得られたデータから、白人と比較して用量調節が必要となるような臨床的意義のある差はないことが示唆された。

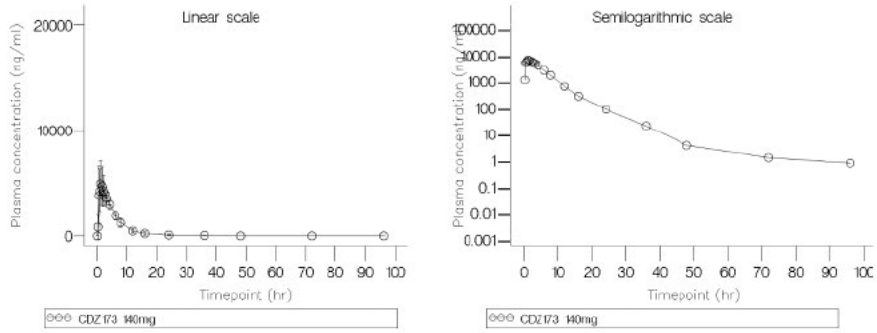
経口投与時の平均薬物クリアランスは 5.00 L/h（±0.930）であり、パート I の他のコホートで見られる値の範囲にほぼ一致した。

白人と同様、日本人でも親化合物の腎排泄はマイナーな排泄経路であり、平均 CL_R は 0.188 L/h であった。この値は欧米人集団で見られる値の変動範囲内であった（表 2.7.6-6）。

上記の比較に加え、日本人コホートに 140 mg の用量で単回投与したときの PK を、パート III の 140 mg bid 群（白人 4 例、黒人 3 例及びその他 1 例からなる 8 例）における初回投与（Day 1）データと比較した。

AUC 及び C_{max} ともに、140 mg bid 群の最初の 12 時間のデータは日本人コホートのデータに極めて類似していた。すなわち、平均 AUC_{0-12} は 28300 対 25900 ng•hr/mL（日本人）であり、平均 C_{max} は 5650 対 6170 ng/mL（日本人）であり、日本人コホートの AUC 及び C_{max} はともに、複数の民族からなるコホートで見られた値の約 90%であった。

図 2.7.6-3 日本人に CDZ173 140 mg を単回投与後（コホート 20）の血漿中濃度の算術平均（SD） - 時間プロット



Source: Figure 14.2-2.1a (lower panel showing cohort 20 only)

2.7.6.3.3.3.2 パート II：CDZ173 を単回投与後の薬物動態に及ぼす食事の影響

無作為化、2 群 2 期クロスオーバーデザインである本試験のコホート 8 に 12 例を組入れて無作為化し、空腹時又は高脂肪高カロリー食を摂取後に CDZ173 70 mg を単回投与した。

血漿中濃度

CDZ173 の吸収は速やかであったが、濃度の上昇は空腹時投与群ではるかに速かった。両群ともに、Day 4（投与 72 時間後）にも CDZ173 は定量可能であったが Day 5 には定量下限未満となった。

薬物動態パラメーター

空腹時に CDZ173 70 mg を単回経口投与後、CDZ173 は吸収され（T_{max} の中央値は 0.64 時間）、その後低下した（$t_{1/2}$ の中央値は 6 時間）。高脂肪高カロリー食の摂取後に CDZ173 を投与後、T_{max} の中央値は 3.5 時間に遅延し、C_{max} は空腹時投与と比べて大幅に低下した一方で $t_{1/2}$ の中央値（約 6 時間）には意味のある影響が見られなかった。

空腹時及び食後の AUC 及び C_{max} を統計学的に解析したところ、高脂肪食後投与の C_{max} は空腹時投与と比べて約 41%減少した［食後対空腹時の幾何平均比は 0.59（90% CI：0.52, 0.66）］であった一方、AUC の幾何平均比は 1.00（90% CI：0.92, 1.07）であった（表 2.7.6-7）。曝露量（AUC_{0-}

∞）への影響に一致して、CDZ173 を経口投与したときの CL/F は高脂肪食後に変化しなかった。

表 2.7.6-7　CDZ173 の血漿中 PK パラメーターに及ぼす食事の影響、パート II

Parameter	CDZ173 70mg Fed N	CDZ173 70mg Fed Geometric least squares mean[1]	CDZ173 70mg Fasted N	CDZ173 70mg Fasted Geometric least squares mean[1]	Ratio (Fed to Fasted)[2]	90% confidence interval for ratio[2]
AUC0-12h (hr*ng/mL)	12	13083.12	12	15097.80	86.66	(79.33, 94.66)
AUClast (hr*ng/mL)	12	19105.35	12	19214.41	99.43	(92.40, 107.00)
AUCinf (hr*ng/mL)	12	19223.28	12	19288.30	99.66	(92.52, 107.35)
Cmax (ng/mL)	12	1886.32	12	3186.31	59.20	(52.92, 66.23)

Note: 1. Exponentiated value of the Least Squares Mean based on natural log-transformed data.
2. Ratios and conf. limits are transformed back to raw units by exponentiating and expressed as a percentage.
3. The model was based on a mixed effects model containing dietary status, sequence, and period as fixed effects and subject as a random effect.
Source: Table 14.2-4.1

2.7.6.3.3.3.3　パート III：CDZ173 を反復漸増投与したときの薬物動態

血漿中濃度

CDZ173 の反復投与後の PK データは、20、40、70 又は 140 mg の用量で bid 投与された全ての被験者（42 例）から入手可能であった。

定常状態での薬物動態パラメーター

定常状態での一部の PK パラメーターを表 2.7.6-8 に要約する。bid 投与レジメンでの血漿中 CDZ173 濃度は蓄積せず定常状態に達し、単回投与後の消失半減期が全体的に短い点に一致した。初回投与（Day 1）と同様、Day 15 にも CDZ173 は速やかに吸収され、T_{max} 中央値は約 1 時間であった。吸収に明らかな T_{lag} はなく、T_{max} は用量により変化しなかった。

投与間隔内（tau）の薬物曝露量は、tau が 12 時間の場合の AUC_{tau} 値（AUC_{0-12}）で特徴付けられた。薬物の蓄積は蓄積比 R_{acc} で説明した。この値は AUC_{0-12} の Day 15 対 Day 1 の比及び蓄積比の統計解析から算出した。2 週間 bid 投与後の平均 R_{acc} は、全コホートで 1.33～1.58 の範囲内であった（表 2.7.6-8）。蓄積に関する統計解析から、CDZ173 の AUC_{0-12} は 32%～56%の範囲（幾何平均比は 131.8～156.1）で経時的に増加することが確認された。Day 2 以降にトラフ濃度は安定したことから、概して投与開始後速やかに定常状態に到達することが示された。AUC に一致して、定常状態での最高濃度（$C_{max,ss}$）も単回投与後の値と比べてごくわずかに高かった（表 2.7.6-8 及び表 2.7.6-6）。

表 2.7.6-8 CDZ173 の血漿中及び尿中 PK パラメーター - パート III（PK 解析対象集団）

Day and parameter	CDZ173 Treatment Group			
	20 mg b.i.d N=6	40 mg b.i.d N=6	70 mg b.i.d N=22	140 mg b.i.d N=8
Day 1				
Tmax (hr)	1.05 (0.75, 2.00)	0.875 (0.50, 1.50)	1.00 (0.50, 4.0)	0.875 (0.50, 2.50)
Cmax (ng/mL)	828 (191)	1940 (411)	3090 (683)	5650 (590)
AUC0-12h (hr*ng/mL)	4520 (770)	9110 (1300)	14400 (3660)	28300 (6720)
*Day 15**	N=6	N=6	N=16	N=7
Tmax,ss (hr)	1.00 (0.58, 2.50)	1.00 (0.60, 1.00)	1.00 (0.50, 2.00)	0.750 (0.50, 2.55)
Cmax,ss (ng/mL)	1060 (261)	2750 (676)	3790 (1010)	7790 (1680)
AUCtau,ss (hr*ng/mL)	6080 (1610)	13000 (3930)	20400 (7540)	43300 (11000)
T1/2 (hr)	10.7 (4.55)	10.6 (5.40)	10.3 (5.24)	11.3 (3.24)
Racc	1.33 (0.217)	1.41 (0.283)	1.48 (0.277)	1.58 (0.193)
CLss/F (L/h)	3.51 (1.03)	3.32 (0.974)	4.03 (1.85)	3.45 (1.02)
T1/2,acc (hr)	5.88 (2.14)	7.47 (1.99)	7.58 (2.34)	8.25 (1.76)
Ae0-12h (ng)	519000 (129000)	2470000 (634000)	3740000 (1770000)	10800000 (2620000)
CLr (L/h)	0.0884 (0.0240)	0.214 (0.102)	0.202 (0.102)	0.262 (0.0853)

Values are arithmetic mean (SD) except for Tmax which is median (range).
* As Day 15 represents steady-state, PK parameters are labelled with the descriptor "ss"
Source: Table 14.2-2.1c and Table 14.2-2.2c

Day 15 の定常状態の CL_{SS}/F は、全コホートで 3.3～4.0 L/h（平均値）であり投与量によらず一定であった（表 2.7.6-8）。全コホートの平均 CL_{SS}/F は約 4 L/h であった。単回投与時の CL/F は CL_{SS}/F と同程度であった。CL_{SS}/F の被験者間変動（CV%）は低～中程度であり、コホート間 CV は 29%～46%であった。

Day 15 の最終投与後に休薬し、個々の $t_{1/2}$ を推定したところ、被験者間でばらつきがあり 5.44～26.4 時間であった。各コホートの平均値は 10.3～11.3 時間であった（表 2.7.6-8）。Day 15 における蓄積性に基づく平均 $t_{1/2}$（$t_{1/2,acc}$）は、全コホートで 5.9～8.3 時間であった（表 2.7.6-8）。Day 2 以降にトラフ濃度は安定したことから、$t_{1/2}$ 及び $t_{1/2,acc}$ に基づくと、薬物濃度は投与開始後 2 日以内（$t_{1/2,acc}$ の約 4～5 倍）に定常状態に達すると予想される。

1Day 15 の $\log AUC_{0\text{-}12}$ 又は $\log C_{max}$ の、log 投与量に対する回帰直線の傾きの推定値はいずれも 0.98 であったことから、単回投与データと同様に薬物曝露量について用量比例性からの意味のある逸脱は認められなかった。傾きの推定値の 90% CI はそれぞれ（0.82, 1.14）及び（0.86, 1.11）であり、標準的な生物学的同等性限界である 0.8～1.25 の範囲内であった。トラフ濃度が安定しており、顕著な薬物蓄積なしに定常状態に達したこと、$t_{1/2}$ が短いこと、また Day 1 及び Day 15 ともに用量比例性が認められることから、CDZ173 の経口クリアランスは投与量及び時間により変化しないと考えられた。

2.7.6.3.3.4 安全性の結果

2.7.6.3.3.4.1 治験薬の曝露状況

パート I 及びパート II の両投与期では本剤を単回投与した。パート III では反復投与したが、服用カプセル数及び平均投与期間に関する曝露量の正式な要約は実施しなかった。

各試験パートで曝露量は投与群間で同程度であり、妥当な群間比較が可能であった。

2.7.6.3.3.4.2 有害事象

2.7.6.3.3.4.2.1 有害事象の表示

パートIでは、20例（18.5%）から試験中に1件以上の有害事象が報告された（表 2.7.6-9）。有害事象が最も高頻度に報告された器官別大分類（SOC）は「胃腸障害」及び「神経系障害」であり、最も高頻度に報告された（全被験者の2例以上で発現した）基本語は、悪心、口腔内痛、浮動性めまい及び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。有害事象による試験中止例はなかった。胃腸障害はCDZ173の高用量群2群（300 mg群及び400 mg群）でわずかに多く認められたが、報告事象数が非常に少数であったため、何らかの結論を出すことはできなかった。

CDZ173を400 mgまでの用量で単回経口投与したときの忍容性は良好であり、単回経口投与のMTDは決定できなかった。

表 2.7.6-9 主要な器官別大分類及び基本語別の有害事象の発現頻度 - パートⅠ（安全性解析対象集団）

System organ class Preferred term	CDZ173 10mg N=8 n (%)	CDZ173 20mg N=8 n (%)	CDZ173 40mg N=6 n (%)	CDZ173 80mg N=6 n (%)	CDZ173 110mg N=6 n (%)	CDZ173 140mg N=6 n (%)	CDZ173 200mg N=12 n (%)	CDZ173 300mg N=6 n (%)	CDZ173 400mg N=6 n (%)	Placebo N=44 n (%)	Total N=108 n (%)
Any System Organ Class											
-Total	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (16.7)	3 (50.0)	3 (50.0)	9 (20.5)	20 (18.5)
Gastrointestinal disorders											
-Total	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (2.3)	8 (7.4)
Nausea	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (2.3)	4 (3.7)
Oral pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	3 (2.8)
Abdominal pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
Defaecation urgency	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
Vomiting	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
General disorders and administration site conditions											
-Total	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)	3 (2.8)
Application site dermatitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.9)
Application site irritation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.9)
Hunger	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
Infections and infestations											
-Total	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.9)
Genitourinary chlamydia infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.9)
Investigations											
-Total	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.9)
Blood CPK increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.9)
Nervous system disorders											
-Total	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (4.5)	5 (4.6)
Dizziness	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (2.3)	4 (3.7)
Headache	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders											
-Total	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (4.5)	3 (2.8)
Oropharyngeal pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (4.5)	3 (2.8)
Vascular disorders											
-Total	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
Orthostatic hypotension	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

A subject with multiple occurrences of an adverse event is counted only once in the AE category.
A subject with multiple adverse events within a system organ class is counted only once in the total row.
N = number of subjects studied; n = number of subjects with at least one AE in the category.
Only adverse events occurring at or after first drug intake are included.
Source: Table 14.3.1-1.1a

パート II で、試験中に 1 件以上の有害事象を報告したのは 1 例のみであった。この被験者では SOC「胃腸障害」に属する 4 件の異なる有害事象が報告されたが試験は中止しなかった。

パート III では、33 例（48.5%）から試験中の複数の時点で 1 件以上の有害事象が報告された（表 2.7.6-10　主要な器官別大分類及び基本語別の有害事象の発現頻度 - パート III（安全性解析対象集団））。投与群の被験者数が少なかったため、全体的な発現頻度に投与群間で意味のある差は見られなかった。CDZ173 群での有害事象の発現頻度は 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。有害事象が最も高頻度に報告された（被験者の 10%超で発現した）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」及び「皮膚および皮下組織障害」であった。最も高頻度に報告された（全被験者の 2 例以上で発現した）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、接触皮膚炎及び斑状丘疹状皮疹であった。

全体的な有害事象プロファイルに意味のある投与群間差は見られなかった。最も高頻度に報告された基本語は適用部位皮膚炎（例：心電図用電極の貼付部位）であり、計 10 例（14.7%）から報告された。この事象は高用量の CDZ173 群で多く認められたが、経口投与での意義は不明であり、プラセボ群でも 4 例から報告された。用量選択の見地から最も重要な事象は 140 mg bid 群の 3 例（37.5%）から報告された皮疹であり、うち 1 件は試験の中止に至った中等度の斑状丘疹状皮疹であった。140 mg bid 群の 8 例中 3 例で認められた 3 件の皮疹事象のうち 1 件は中等度であり、この事象を緊急安全性シグナルとして、本用量を反復投与の MTD と決定した。

表 2.7.6-10 主要な器官別大分類及び基本語別の有害事象の発現頻度 - パート III（安全性解析対象集団）

System organ class Preferred term	CDZ173 20mg bid N=6 n (%)	CDZ173 40mg bid N=6 n (%)	CDZ173 70mg bid N=22 n (%)	CDZ173 140mg bid N=8 n (%)	Placebo N=26 n (%)	Total N=68 n (%)
Any System Organ Class						
-Total	3 (50.0)	4 (66.7)	9 (40.9)	4 (50.0)	13 (50.0)	33 (48.5)
Blood and lymphatic system disorders						
-Total	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.5)
Lymphadenopathy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.5)
Cardiac disorders						
-Total	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (2.9)
Palpitations	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.5)
Supraventricular tachycardia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Ear and labyrinth disorders						
-Total	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.5)
Ear discomfort	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.5)
Eye disorders						
-Total	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (3.8)	3 (4.4)
Conjunctival hyperaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.5)
Eye irritation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.5)
Vision blurred	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Gastrointestinal disorders						
-Total	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (4.5)	2 (25.0)	3 (11.5)	8 (11.8)
Diarrhoea	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	3 (4.4)
Nausea	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)
Abdominal pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.5)
Aphthous ulcer	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.5)
Lip pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.5)
Stomatitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.5)
Toothache	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Gen.disorders and admin. site conditions						
-Total	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (22.7)	3 (37.5)	6 (23.1)	14 (20.6)
Application site dermatitis	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (13.6)	3 (37.5)	4 (15.4)	10 (14.7)
Application site irritation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Asthenia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.5)
Fatigue	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Feeling hot	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.5)
Infusion site pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.5)
Malaise	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.5)
Infections and infestations						
-Total	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (13.6)	0 (0.0)	3 (11.5)	7 (10.3)
Nasopharyngitis	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (9.1)	0 (0.0)	2 (7.7)	5 (7.4)
Viral infection	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (3.8)	2 (2.9)
Injury, poisoning and procedural complications						
-Total	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.5)
Limb injury	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.5)

表 2.7.6-10 主要な器官別大分類及び基本語別の有害事象の発現頻度 - パート III（安全性解析対象集団）（続き）

System organ class Preferred term	CDZ173 20mg bid N=6 n (%)	CDZ173 40mg bid N=6 n (%)	CDZ173 70mg bid N=22 n (%)	CDZ173 140mg bid N=8 n (%)	Placebo N=26 n (%)	Total N=68 n (%)
Investigations						
-Total	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.5)
Heart rate decreased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.5)
Metabolism and nutrition disorders						
-Total	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Decreased appetite	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Musculoskeletal and conn. tissue disorders						
-Total	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (3.8)	2 (2.9)
Musculoskeletal chest pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (3.8)	2 (2.9)
Nervous system disorders						
-Total	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (13.6)	1 (12.5)	3 (11.5)	11 (16.2)
Headache	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (4.5)	1 (12.5)	2 (7.7)	6 (8.8)
Dizziness	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)
Muscle contractions involuntary	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Paraesthesia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.5)
Presyncope	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Renal and urinary disorders						
-Total	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	3 (4.4)
Dysuria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (2.9)
Haematuria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.5)
Urinary hesitation	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders						
-Total	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	3 (11.5)	5 (7.4)
Oropharyngeal pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (7.7)	3 (4.4)
Cough	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.5)
Dyspnoea	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.5)
Respiratory tract congestion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.5)
Throat irritation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders						
-Total	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (37.5)	2 (7.7)	7 (10.3)
Dermatitis contact	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	3 (4.4)
Rash maculo-papular	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	2 (2.9)
Pruritus	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.5)
Rash follicular	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.5)

A subject with multiple occurrences of an adverse event is counted only once in the AE category.
A subject with multiple adverse events within a system organ class is counted only once in the total row.
N = number of subjects studied; n = number of subjects with at least one AE in the category.
Only adverse events occurring at or after first drug intake are included.
Source: Table 14.3.1-1.1c

2.7.6.3.3.4.2.2 有害事象の解析

有害事象の重症度

パート I では 20 例で 1 件以上の有害事象が報告された。最大重症度は 16 例が軽度であり 4 例が中等度であった。有害事象の重症度に、投与による差は認められなかった。

パート II では 1 例で 4 件の有害事象が報告された。これらの有害事象は全て軽度に分類されるものであった。

パート III では 33 例で 1 件以上の有害事象が報告された。最大重症度は 31 例が軽度であり 2 例が中等度であった。有害事象の重症度に、投与による差は認められなかった。

2.7.6.3.3.4.2.3 死亡

本試験中に死亡は生じなかった。

2.7.6.3.3.4.2.4 重篤な有害事象

パート III で 1 件の重篤な有害事象が報告された。CDZ173 70 mg bid 群の 1 例に中等度の上室性頻脈が 1 回発現し、治験責任医師によって治験薬投与との関連が疑われた。後日、当該被験者に潜在性側副伝導路が認められた。

2.7.6.3.3.4.2.5 その他の重要な有害事象

「その他の重要な有害事象」として収集する、事前に規定した注目すべき有害事象は認められなかった。ただし、試験の中止に至る有害事象は重要な有害事象とみなし、単回投与及び反復投与の用量増加に伴い注目すべき安全上の問題が生じると予想される。

パート III の 3 例は有害事象のため試験を中止した。内訳は、CDZ173 70 mg bid 群及び 140 mg bid 群がそれぞれ 1 例、並びにプラセボ群が 1 例であった。

パート III の最高用量（CDZ173 140 mg bid）群で、皮疹が用量選定の制限要因となった。140 mg bid 群の 8 例中 3 例で発疹事象が発現した。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 例は軽度であった。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。

2.7.6.3.3.4.3 臨床検査値の評価

臨床検査パラメーターのうち、血液生化学検査で意味のある差は見られなかった。血液学的検査では薬物に関連するいくつかの影響が認められた。白血球（WBC）数がベースライン値から減少した。CDZ173 の用量が高くなるほど WBC 数減少の程度が大きい傾向があり、パート III の反復投与で最も減少の程度が大きかった。WBC 数及び絶対好中球数が基準値下限（LLN）を下回った被験者は比較的少なかったため、平均値の変化が臨床的に重大であるかは不明である。

2.7.6.3.3.4.4 バイタルサイン、身体検査所見及び安全性に関連するその他の所見

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。

パート I で、Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTcF）が、CDZ173 投与によりプラセボ投与と比較してわずかに短縮する傾向が認められた。またこの変化はいくらか用量依存性を示し、用量が高いほど短縮の程度が大きかった。この影響は投与後速やかに発現し、投与 30～45 分後に平均低下量が最も大きかった。プラセボ群ではこのような傾向は見られなかった。

パート II でも、パート I と同様に、平均 QTcF のわずかな短縮が見られた。CDZ173 70 mg の投与による影響は小さく、食後に投与したときに限られていた。同じく CDZ173 70 mg を食後に投与したときの影響は無視できる程度であった。

パート III で、平均 QTcF のわずかな短縮はプラセボ群を含む全投与群で見られた。パート I の所見に一致して、影響は用量依存的であり、CDZ173 140 mg bid 群で短縮の程度が最も大きかった（プラセボ群で-4.4 ms であったのに対し-12.7 ms）。影響は一過性であり、投与 30～45 分後に最大となった後、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 QTcF の下限閾値（450 ms）を超えた被験者はいなか

った。QTcF のカテゴリカル変化（延長）の観点では、パート I（CDZ173 20 mg 群）の 1 例で QTcF が 30 ms 以上延長し、パート III の 2 例（CDZ173 70 mg bid 群及び 140 mg bid 群の各 1 例）で試験期間中の数時点で同様の延長が見られた。

2.7.6.3.4 結論

- 健康な男女被験者で、CDZ173 は、400 mg までの用量で単回投与及び 70 mg bid までの用量で最長 15 日間投与したとき安全かつ忍容性が良好であった。CDZ173 140 mg を bid 投与したときも安全であったが、反復投与で検討した最高用量で発疹が忍容性に関する問題点となり、MTD は 70 mg bid であった。
- CDZ173 のヒトにおける PK プロファイルは線形で良好であり、クリアランスは低く（CL_{SS}/F は約 4 L/h）、被験者間変動は低～中程度であった。bid 投与したとき、定常状態での薬物蓄積は約 1.4 倍（R_{acc}）とごくわずかであり、これに一致して $t_{1/2,acc}$ は約 7 時間であった。腎クリアランスは約 0.2 L/h で経口総クリアランスと比べて比較的小さいため、ヒトにおける主要なクリアランス経路である可能性は低い。
- CDZ173 を食後及び空腹時に単回経口投与後の PK から、高脂肪食後投与により CDZ173 の経口吸収の速度には影響が見られた（C_{max} が約 40%減少）が、吸収量（$AUC_{0-\infty}$）には影響が見られなかった。
- CDZ173 を単回及び反復経口投与したところ、末梢血を *ex vivo* 刺激後の B 細胞の Akt リン酸化が速やかに阻害された。阻害（CDZ173 を空腹時投与したとき）が最大となったのは投与約 1 時間後であった。