## 2.7.6.4 LE2101

［文書番号：5.3.3.1-2（評価データ）］

### 2.7.6.4.1 試験の要約

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験の標題 | 健康男性被験者に $^{14}$C-Leniolisib を単回経口投与したときの吸収、分布、代謝及び排泄を評価する非盲検試験 |
| 治験責任医師 | Jan Jaap van Lier, MD |
| 治験実施医療機関 | 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：2021 年 10 月 15 日<br>最後の追跡調査：2021 年 11 月 26 日 |
| 開発の相 | I |
| 目的 | **主要目的**<br>● $^{14}$C-放射能 40 µCi を含む $^{14}$C-Leniolisib 70 mg を経口溶液として単回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する。<br><br>**副次目的**<br>● 総 $^{14}$C-放射能（TRA）及び Leniolisib の血漿中 PK パラメーターを検討する。<br>● $^{14}$C-Leniolisib 70 mg を単回投与したときの安全性プロファイルを評価する。 |

### 2.7.6.4.2 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第 I 相、単一施設、非盲検、吸収・分布・代謝・排泄試験であった。<br>適格な被験者を Day -1 の午後に臨床研究部門（CRU）に入院させ、10 時間以上絶食させた後翌朝（Day 1）に投与した。<br>CRU で投与後最短 8 日間、最長 12 日間 PK 用検体採取［血液、尿、糞及び嘔吐物（該当する場合）］及び安全性モニタリングを実施した。尿及び糞から投与量の 90%以上が回収され、24 時間検体の放射性炭素の測定値が 2 回連続して投与放射能の 1%以下であった時点で、尿及び糞の採取を中止し被験者を CRU から退院させた。Day 12 にも退院基準を満たさなかった場合、基準を満たすまで Day 19、26 及び 33 に CRU に再来院させ 24 時間滞在来院を 1 回以上実施した。<br>検体の最後の採取から 5 日以内に被験者を CRU に再来院させ治験終了時（EOS）来院を実施した。 |

<table>
<tr><td>診断及び主な選択／除外基準</td><td>選択基準<br>主な選択基準は以下のとおりであった。<br>● スクリーニング来院時点で 18 歳以上 45 歳以下の男性。<br>● BMI が 18.5 kg/m$^2$ 以上 30.0 kg/m$^2$ 以下<br>● スクリーニング来院時及び治験薬初回投与前に評価した病歴、身体検査、バイタルサイン測定及び安全性臨床検査に基づき健康状態が良好であると判断された被験者。<br><br>除外基準<br>主な除外基準は以下のとおりであった。<br>● カテゴリーA（に分類される）放射能を使用した業務の結果又は研究試験への参加の結果、バックグラウンドレベルを超える電離放射線への曝露歴がある被験者のうち、過去 3 年間の放射能曝露量が 10 mSv を超える被験者。曝露量が検証できない被験者は除外した。臨床的（治療又は診断目的）曝露は含まなかった。<br>● 過去 12 ヵ月以内の放射能への曝露、核医学を用いた処置又は過度の X 線曝露に関するモニタリングを要する職業に就いている被験者。</td></tr>
<tr><td>投与</td><td>治験薬及び力価<br>治験薬は、70 mg（40 μCi）ずつガラス瓶に入れた Leniolisib 粉末を Pharmaron が PRA に提供した。<br><br><table><tr><td></td><td></td></tr><tr><td>治験薬</td><td>Leniolisib</td></tr><tr><td>力価</td><td>70 mg（遊離塩基）/40 μCi</td></tr><tr><td>剤形</td><td>経口、経口溶液</td></tr><tr><td>製造者</td><td>[redacted]</td></tr><tr><td>ロット番号</td><td>RLM 220</td></tr></table><br>投与期間<br>Day 1 に $^{14}$C-Leniolisib 70 mg を非盲検下で単回経口投与した。</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>薬物動態評価<br>血漿、尿及び糞［及び嘔吐物（該当する場合）］中の TRA 濃度並びに血漿中 Leniolisib 濃度。ノンコンパートメント解析を用いて推定した TRA 及び Leniolisib の血漿中 PK パラメーター：$C_{max}$、$T_{max}$、$AUC_{0-t}$、$AUC_{0-\infty}$、$k_{el}$、$t_{1/2}$、CL/F、$V_z$/F、$C_{max}$比、$AUC_{0-t}$比及び $AUC_{0-\infty}$比。適宜、ノンコンパートメント解析を用いて推定した TRA の尿、糞及び嘔吐物（該当する場合）中 PK パラメーター：採取間隔あたりの尿中総放射能量（$Ae_{urine}$）、採取間隔あたりの尿中総放射能量の投与量に対する割合（%）（$fe_{urine}$）、採取間隔あたりの糞中総放射能量（$Ae_{feces}$）、採取間隔あたりの糞中総放射能量の投与量に対する割合（%）（$fe_{feces}$）、嘔吐物中総放射能量（$Ae_{vomit}$）、嘔吐物中総放射能量の投与量に対する割合（%）$fe_{vomit}$）、尿中累積 Ae、尿中累積 fe、糞中累積 Ae、糞中累積 fe、嘔吐物</td></tr>
</table>

| | |
|---|---|
| | 中累積 Ae（該当する場合）、嘔吐物中累積 fe（該当する場合）、Ae, total（総回収量）及び fe, total（総回収量）<br><br>**安全性評価**<br>有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体検査 |
| 統計手法 | **目標症例数決定の根拠**<br>症例数である 6 例は、マスバランス試験で一般的に許容される被験者数であり、試験の目的達成には十分であると考えられる。<br><br>**解析対象集団**<br>● PK 解析対象集団：$^{14}$C-Leniolisib 70 mg を少なくとも 1 回投与され、PK パラメーターの妥当な推定値の算出に十分な測定結果が得られた全ての被験者。<br>● 安全性解析対象集団：$^{14}$C-Leniolisib 70 mg を少なくとも 1 回投与された全ての被験者。<br><br>**解析手法**<br>**薬物動態評価**<br>Leniolisib 及び TRA の血漿中濃度の個別値は、計画時点別の記述統計量として要約した。分析項目別の個別濃度 - 時間プロファイルは、直線目盛及び片対数目盛のグラフで示した。<br>TRA 及び Leniolisib の血漿中 PK パラメーターの個別値は、記述統計量、N、算術平均、CV、SD、最小値（Min）、最大値（Max）、中央値、幾何平均及び幾何 CV とともに示した。$T_{max}$ は、中央値、Min 及び Max のみを示した。TRA に対する Leniolisib の $C_{max}$ 比、$AUC_{0-t}$ 比及び $AUC_{0-\infty}$ 比を算出して示した。<br>TRA の尿中及び糞中排泄に関する個別データ（濃度、体積、重量及び排泄量）は各被験者で採取間隔ごとに一覧表示した。TRA の尿中、糞中及び全体の採取間隔ごとの累積排泄量及び投与データに対する排泄率の個別値を、記述統計量とともに表に示した。いずれも統計解析計画書（SAP）で規定された尿中、糞中及び全体のマスバランスパラメーターの個別値を、記述統計量とともに表に示した。 |

## 2.7.6.4.3 結果

### 2.7.6.4.3.1 対象集団での結果

#### 2.7.6.4.3.1.1 被験者の内訳

計 19 例をスクリーニングし、このうち 6 例を試験に組入れた。6 例全例が治験実施計画書に従い試験を完了した。

#### 2.7.6.4.3.1.2 解析対象集団

6 例全例が安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含まれた。

#### 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

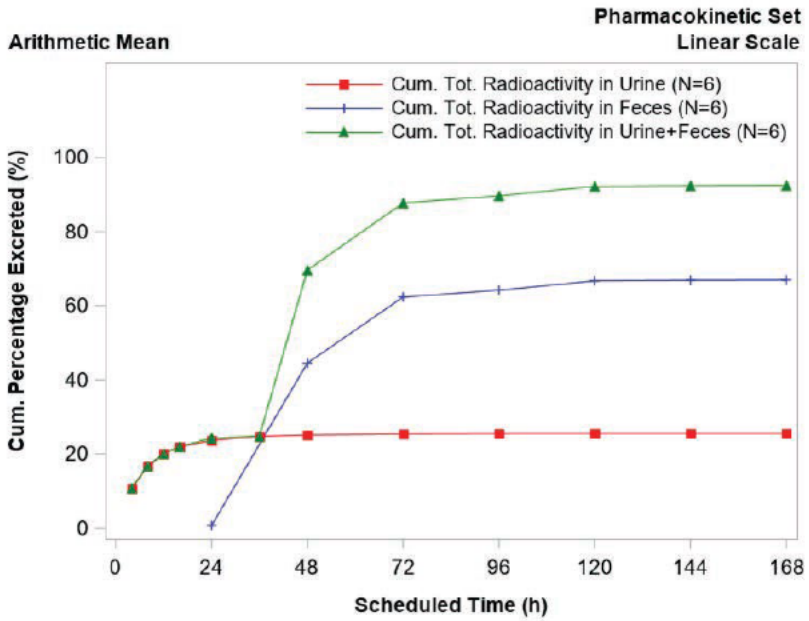
23～43 歳で BMI が 22.6～25.6 kg/m$^2$ の男性被験者計 6 例が試験に参加した。4 例は白人で 2 例はアジア人であった。6 例はいずれもヒスパニック及びラテン系民族ではなかった。

### 2.7.6.4.3.2 薬物動態の結果

#### 2.7.6.4.3.2.1 マスバランス

$^{14}$C-Leniolisib 投与後 168 時間以内の TRA 回収率の算術平均は、投与量の 92.5%（SD：2.3%）であった。放射能は主に糞から排泄された［67.0%（SD：4.1%）］。尿中排泄率は 25.5%（SD：3.9%）であった（図 2.7.6-4）。排泄速度は比較的速く、投与後 48 時間以内に $^{14}$C-Leniolisib 投与量の平均 69.6%が排泄された（尿中に 25.1%及び糞中に 44.5%）。

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




Cum.=cumulative; N=number of subjects; Tot=total
Source: Table 15.2.2.1 and Figure 15.2.2.3

#### 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

TRA 及び Leniolisib は、全ての被験者で投与後最初の 0.5 時間以内に速やかに増加し、$^{14}$C-Leniolisib の吸収は極めて速やかであった。

$T_{max}$ の中央値は TRA 及び Leniolisib ともに 0.5 時間であった。TRA の $t_{1/2}$ の幾何平均は 32.8 時間であり、Leniolisib の $t_{1/2}$ の幾何平均（6.39 時間）よりも大幅に長かった（表 2.7.6-11 及び表 2.7.6-12）。TRA の $C_{max}$、$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は Leniolisib よりも高値であり、TRA に対する Leniolisib の幾何平均比はそれぞれ 0.87、0.74 及び 0.68 であった（表 2.7.6-13）。

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

| Parameter (unit) | Statistic | |
|---|---|---|
| $C_{max}$ (ngEq/mL) | Geometric mean (geom. CV%) | 3606 (23.5) |
| | Min - Max | 2761 - 5139 |
| $T_{max}$ (h) | Median | 0.50 |
| | Min - Max | 0.25 - 0.75 |
| $AUC_{0-t}$ (h.ngEq/mL) | Geometric mean (geom. CV%) | 21500 (23.8) |
| | Min - Max | 14593 - 30356 |
| $AUC_{0-inf}$ (h.ngEq/mL) | Geometric mean (geom. CV%) | 23371 (26.5) |
| | Min - Max | 15271 - 34351 |
| $AUC_{extra}$ (%) | Geometric mean (geom. CV%) | 6.2 (94.7) |
| | Min - Max | 2.1 - 14.6 |
| $k_{el}$ (/h) | Geometric mean (geom. CV%) | 0.0211 (76.9) |
| | Min - Max | 0.00588 - 0.0858 |
| $t_{1/2}$ (h) | Geometric mean (geom. CV%) | 32.8 (176.9) |
| | Min - Max | 8.08 - 118 |

CV=coefficient of variance; geom=geometric; Max=maximum; Min=minimum
Source: Table 15.2.1.8

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

| Parameter (unit) | Statistic | |
|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | Geometric mean (geom. CV%) | 3153 (36.6) |
| | Min - Max | 2086 - 4677 |
| $T_{max}$ (h) | Median | 0.50 |
| | Min - Max | 0.25 - 0.75 |
| $AUC_{0-t}$ (h.ng/mL) | Geometric mean (geom. CV%) | 15862 (36.9) |
| | Min - Max | 9041 - 23550 |
| $AUC_{0-inf}$ (h.ng/mL) | Geometric mean (geom. CV%) | 16008 (36.5) |
| | Min - Max | 9154 - 23786 |
| $AUC_{extra}$ (%) | Geometric mean (geom. CV%) | 0.7 (96.6) |
| | Min - Max | 0.2 - 1.9 |
| Kel (/h) | Geometric mean (geom. CV%) | 0.109 (30.3) |
| | Min - Max | 0.0759 - 0.156 |
| $t_{1/2}$ (h) | Geometric mean (geom. CV%) | 6.39 (30.3) |
| | Min - Max | 4.43 - 9.13 |
| CL/F (L/h) | Geometric mean (geom. CV%) | 4.38 (36.2) |
| | Min - Max | 2.96 - 7.65 |
| Vz/F (L) | Geometric mean (geom. CV%) | 40.3 (36.9) |
| | Min - Max | 28.5 - 72.2 |

CV=coefficient of variance; geom=geometric; Max=maximum; Min=minimum
Source: Table 15.2.1.7

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

| Parameter (unit) | Statistic | |
|---|---|---|
| Ratio $C_{max}$ | Geometric mean (geom. CV%) | 0.87 (24.4) |
| | Min - Max | 0.67 - 1.26 |
| Ratio $AUC_{0-t}$ | Geometric mean (geom. CV%) | 0.74 (28.5) |
| | Min - Max | 0.43 - 0.93 |
| Ratio $AUC_{0-inf}$ | Geometric mean (geom. CV%) | 0.68 (33.7) |
| | Min - Max | 0.37 - 0.91 |

CV=coefficient of variance; geom=geometric; Max=maximum; Min=minimum
Source: Table 15.2.1.9

### 2.7.6.4.3.3 安全性の結果

#### 2.7.6.4.3.3.1 治験薬の曝露状況

計 6 例に $^{14}$C-Leniolisib を経口投与した。Leniolisib 遊離塩基 70 mg に相当する実際の投与量は $^{14}$C-Leniolisib リン酸塩として 84.8～85.7 mg であり、放射能投与量は 1.52～1.53 MBq であった。

#### 2.7.6.4.3.3.2 有害事象

##### 2.7.6.4.3.3.2.1 有害事象の表示

5 例（83.3%）から 8 件の TEAE が報告された。TEAE は全て Grade 1（軽度）であり治験薬と関連なしと考えられた。最も高頻度に報告された TEAE は下痢及び筋肉痛であり、いずれも 2 例（33.3%）から 1 回ずつ報告された。

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。TEAE は全て一過性であり、追跡調査までに後遺症なしに消失した。本試験の健康男性被験者集団に、放射能 1.5 MBq を含む Leniolisib 70 mg を単回経口投与したとき、安全で忍容性は良好であると思われる。

##### 2.7.6.4.3.3.2.2 有害事象の解析

有害事象データを頻度、重症度、転帰及び治験薬との関連性別に解析する予定であった。有害事象の発現頻度が低く、関連性がなく軽度であったため、有害事象の解析は実施しなかった。

##### 2.7.6.4.3.3.2.3 死亡

本試験中に死亡は生じなかった。

##### 2.7.6.4.3.3.2.4 重篤な有害事象

本試験中に重篤な有害事象は発現しなかった。

##### 2.7.6.4.3.3.2.5 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発現しなかった。有害事象による試験中止はなかった。

#### 2.7.6.4.3.3.3 臨床検査値の評価

臨床検査値を追跡調査データと比較したとき、ベースラインからの変化が散見されたが、臨床的に重要な傾向は見られなかった。

### 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

スクリーニング時及び追跡調査時に測定した血圧､脈拍数及び体重は全て正常範囲内であった。

スクリーニング時及び追跡調査時に記録したとおり､心電図は正常値であれば 5 回､異常値（心室内伝導遅延、非特異的）であれば 7 回評価したが全て臨床的に重大ではなかった。

被験者番号 002 で単一の所見として虫垂切除の結果である小型瘢痕が認められたが、臨床的意義はないと考えられた。

### 2.7.6.4.4 結論

<u>薬物動態</u>

- $^{14}$C-Leniolisib 70 mg を単回経口投与後 168 時間以内の TRA 回収率の算術平均は､$^{14}$C-Leniolisib 投与量の 92.5%であった。
- TRA は主に糞中から（67.0%）、残りは尿中から（25.5%）排泄された。
- 排泄速度は比較的速く、投与後 48 時間以内に $^{14}$C-Leniolisib 投与量の平均 69.6%が排泄された（尿中に 25.1%及び糞中に 44.5%）。
- $T_{max}$ の中央値は TRA 及び Leniolisib ともに 0.5 時間であった。
- TRA の $t_{1/2}$ の幾何平均は 32.8 時間であり、Leniolisib の $t_{1/2}$ の幾何平均（6.39 時間）よりも大幅に長かった。
- TRA に対する Leniolisib の幾何平均比は、$C_{max}$ で 0.87、$AUC_{0-t}$ で 0.74 及び $AUC_{0-\infty}$ で 0.68 であった。

<u>安全性</u>

- 本試験の健康男性被験者集団に $^{14}$C-Leniolisib 70 mg を単回経口投与したとき、安全で忍容性は良好であった。
- TEAE は全て一過性であり、治験薬と関連がなく、追跡調査までに後遺症なしに消失した。
- 最も高頻度に報告された TEAE は下痢及び筋肉痛であり、いずれも 2 例（33.3%）から 1 回ずつ報告された。
- 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。

## 2.7.6.5 CCDZ173X2102

［文書番号：5.3.3.4-1（評価データ）］

### 2.7.6.5.1 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 CDZ173 を経口投与後の PK に及ぼすイトラコナゾール及びキニジンの影響を評価する単一施設、非盲検、単一順序、クロスオーバー試験 |
| 治験責任医師 | Thomas L. Hunt, MD. |
| 治験実施医療機関 | PPD, 7551 Metro Center Drive, Suite 200, Austin, Texas 78774、米国 |
| 治験期間 | 最初の被験者のスクリーニング：2015 年 7 月 20 日<br>最後の被験者の完了：2015 年 9 月 17 日 |
| 開発の相 | I |
| 目的 | **主要目的**<br>● 健康成人男性被験者を対象として、強力なシトクロム P450（CYP）3A/P-糖タンパク質（P-gp）阻害作用を併せ持つ ITR が、CDZ173 を単回経口投与後の PK に及ぼす影響を評価する。<br><br>**副次目的**<br>● 健康成人男性被験者を対象として、ITR を経口投与後の PK を評価する。<br>● 健康成人男性被験者を対象として、強力な P-gp 阻害剤である QUI が、CDZ173 を単回経口投与後の PK に及ぼす影響を評価する。<br>● 健康成人男性被験者を対象として、CDZ173 を単独で、又は ITR 若しくは QUI と併用して投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 |

### 2.7.6.5.2 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、単一順序、クロスオーバー試験であり、CDZ173を経口投与後のPKに及ぼすITR及びQUIの影響を検討するようデザインされた。試験はスクリーニング期（Day -21～-3）、各期間のベースライン期［P1のDay -2～1、P2のDay -1及び第3期（P3）のDay -1］、3つの投与期（P1のDay 1、P2のDay 1～9、P3のDay 1）及びEOS評価［P3のDay 8（±2日）］で構成された。<br>適格な被験者をDay -2に入院させ、P1のベースライン評価を実施した。治験デザインの中で、P1のDay 1とP2のDay 1の間には1週間以上、P2のDay 1とP3のDay 1の間には4週間以上のウォッシュアウト期間を置いた。P1のDay -2～4、P2のDay -1～10及びP3のDay -1～3に被験者を入院させた。P2のDay 13に、評価のため外来来院させた。<br>治験デザインの概要は以下のとおりである。 |

| | |
|---|---|
| | <table><tr><td>スクリーニング、組入れ</td><td colspan="2">第1期</td><td colspan="4">第2期</td><td colspan="2">第3期</td><td>治験終了時</td></tr><tr><td>Day -21～-3</td><td>Day 1</td><td rowspan="3">ウォッシュアウトDay 5～6</td><td>Day -1</td><td>Day 1～10</td><td>Day 13</td><td rowspan="3">ウォッシュアウトDay 14～27</td><td>Day -1</td><td>Day 1～3</td><td>Day 8（±2日）</td></tr><tr><td>Day -2に入院</td><td>CDZ173 10 mg</td><td>入院</td><td>Day 1～9：ITR 200 mg Day 5：CDZ173 10 mg</td><td></td><td>入院</td><td>Day 1：QUI 300 mg bid CDZ173 10 mg</td><td></td></tr><tr><td></td><td>CDZ173の投与72時間後までPK用採血、Day 4に退院</td><td>CDZ173の投与120時間後までPK用採血、Day 10に退院</td><td>外来来院</td><td></td><td>CDZ173の投与48時間後までPK用採血、Day 3に退院</td><td></td></tr></table><br>bid=1日2回、ITR=イトラコナゾール、PK=薬物動態、QUI=キニジン<br><br>P1のDay 1の午前中にCDZ173 10 mgを単回経口投与した後、ウォッシュアウト期間を置いた。P2では、Day 1～9の午前中にITR 200 mgを1日1回経口投与し、Day 5の午前中のITR投与約3時間後にCDZ173 10 mgを単回経口投与した。P2とP3の間にウォッシュアウト期間を置いた。P3では、Day 1にQUI 300 mgを4時間間隔で2回経口投与し、最初のQUI投与の約1時間後にCDZ173 10 mgを単回経口投与した。<br>午前中の投与は全て、一晩（10時間以上）絶食してから標準的な軽い朝食をとった後に実施した。P1のDay 1及びP2のDay 5には、午前中の投与後4時間以上絶食し、P2のDay 1～4及びDay 6～9には午前中の投与後3時間以上絶食し、P3のDay 1には投与後7.5時間以上（2回目のQUI投与の1時間以上後まで）絶食した。その他の食事は決まった時点で定期的に摂取した。<br>PK及び薬理遺伝学的評価用の血液検体を所定の時点で採取した。探索的バイオマーカー評価用の尿検体を所定の時点で採取した。試験期間中、身体検査、心電図、バイタルサイン、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、並びに有害事象及び重篤な有害事象のモニタリングを含む安全性評価を実施した。<br>P3の治験薬投与7（±2）日後（Day 8）にEOS評価を実施した。 |
| 診断及び主な選択基準 | 18 歳以上 55 歳以下で、スクリーニング時点で評価した病歴、詳細な身体検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査、並びに初回ベースライン（P1）時の 24 時間テレメトリーモニタリングで臨床的に重大な異常がなかった健康な男性被験者。体重は 60 kg 以上、BMI は 18 $kg/m^2$ 以上 32 $kg/m^2$ 以下であることとする。 |
| 投与 | **治験薬及び力価**<br>治験薬である CDZ173 10 mg カプセルは Novartis が準備し、Novartis の Drug Supply Management が非盲検バルク薬剤として治験責任医師に提供した。<br>イトラコナゾール 100 mg カプセル及び QUI 300 mg 錠は市販されており、治験実施医療機関が調達した。薬剤師は、治験実施計画書の要件及 |

| | |
|---|---|
| | び地域の要件に従い、これらの薬剤の包装及びラベル表示を実施した。<br><br>治験薬及び力価 / 製造者 / ロット番号 / バッチ番号<br>CDZ173 10 mg / Novartis / 2011025 / 1010004547<br>イトラコナゾール 100 mg / Mylan Pharmaceuticals, Inc / 3035800 / –<br>キニジン 300 mg / Sandoz / ME130823 / –<br><br>**投与期間**<br>CDZ173 は P1 の Day 1、P2 の Day 5 及び P3 の Day 1 に単回投与した。イトラコナゾールは P2 の Day 1～9 に 1 日 1 回投与し、QUI は P3 の Day 1 に 2 回投与した。 |
| 評価基準 | **薬物動態評価**<br>PK 解析対象集団には、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が含まれた。CDZ173 及び ITR の血漿中濃度は、バリデーション済みの液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法で測定した。血漿中 PK パラメーターは、実際の時間データを用いてノンコンパートメント法（Phoenix® WinNonlin® Version 6.2.1, Pharsight Corporation、ミズーリ州セントルイス）で算出した。<br>主な PK パラメーターは、CDZ173 + ITR 及び CDZ173 単独の $C_{max}$、$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-24}$ であった。<br>副次パラメーターとしたその他の PK パラメーターは、$T_{max}$、$k_{el}$、$t_{1/2}$、CL/F、$V_z$/F、補正 $R^2$、%AUCextrap であった。<br>QUI に関する PK 解析は計画していなかった。<br><br>**安全性評価**<br>安全性解析対象集団には、何らかの治験薬を投与された全ての被験者が含まれた。安全性評価には、身体検査、心電図所見、バイタルサイン測定（収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、並びに体温）、臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）、並びに有害事象及び重篤な有害事象のモニタリングが含まれた。 |
| 統計手法 | **目標症例数決定の根拠**<br>健康被験者を対象とした first-in-human（FIH）試験（CCDZ173X2101 試験）の MAD 投与例 27 例から得た AUC の被験者内 CV（%）を算出した。単回投与後の $AUC_{0-\infty}$及び bid 反復投与後の $AUC_{0-12}$ の両方を考慮した。AUC の被験者内 CV（%）は 18%であった。<br>確実に 15 例が本試験を完了できるよう、20 例を組入れた。<br>PK パラメーターの比（CDZ173＋ITR 対 CDZ173 単独）が、15 例の完了被験者で 1.05～7 倍増加した場合でカバー確率が 90%の場合の 90% CI を下の表に示す。真の比が 1.05、被験者内 CV が 18%及び完了例数が 15 例と仮定すると、80%の検出力で、CI が通常の同等性範囲である 0.80～1.25 に含まれる。症例数は、対数変換した AUC に基づき NQuery Advisor |

7.0 を用いて算出した。

| 観察された比（AUC） | 比の 90% CI |
|---|---|
| 1.05 | (0.92, 1.20) |
| 1.5 | (1.32, 1.71) |
| 2.0 | (1.76, 2.28) |
| 3.0 | (2.63, 3.42) |
| 4.0 | (3.51, 4.56) |
| 5.0 | (4.39, 5.69) |
| 6.0 | (5.27, 6.83) |
| 7.0 | (6.15, 7.97) |

AUC=血漿中濃度 - 時間曲線下面積

**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：何らかの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。

**解析手法**

**薬物動態**：

健康成人男性被験者に CDZ173 を単回経口投与後の PK に及ぼす ITR の影響を、混合効果モデルで解析した。PK パラメーターである $C_{max}$ 及び AUC（$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24}$ 及び $AUC_{0-t}$）を対数変換して、投与群を固定効果とし、被験者をランダム効果とする ANOVA モデルで解析した。CDZ173＋ITR（試験投与）対 CDZ173 単独（対照投与）を対比させるため、平均値の差の点推定値及び 90% CI を対数スケールで算出した。結果を元のスケールに逆変換し、幾何平均比及び 90% CI を得た。

CDZ173 を単回経口投与後の PK に及ぼす QUI の影響も同様に評価した。

## 2.7.6.5.3 結果

### 2.7.6.5.3.1 対象集団での結果

#### 2.7.6.5.3.1.1 被験者の内訳

計 20 例を試験に組入れた。全ての被験者が P1 を完了し、19 例（95.0%）が P2 を完了し、18 例（94.7%）が P3 を完了した。1 例（5.0%）は医師の判断（治験実施計画書で禁止されている薬物スクリーニングが陽性）により P2 完了前に試験を中止し、1 例（5.3%）は有害事象（胸部不快感）のため P3 完了前に試験を中止した。

#### 2.7.6.5.3.1.2 解析対象集団

計 20 例を試験に組入れ、20 例全例が安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含まれた。2 例は PK プロファイルが不完全であったため P3 で PK 解析対象集団から除外した。1 例が P2 完了前（予定されていた PK 用検体を全て採取した後）に試験を中止し、1 例が P3 の治験薬投与を完了する前に試験を中止した。

### 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

試験に組入れた計 20 例の平均年齢は 34.0 歳（範囲：23～55 歳）、平均体重は 81.71 kg（範囲：62.2～107.4 kg）、平均身長は 174.21 cm（範囲：165.1～192.2 cm）及び平均 BMI は 26.85 kg/m$^2$（範囲：21.9～31.9 kg/m$^2$）であった。被験者の多くが白人（55.0%）又は黒人（25.0%）であった。適格性基準に従い被験者は全て男性であった。

### 2.7.6.5.3.2 薬物動態の結果

P1 及び P2 では、20 例全例の PK データが評価可能であり PK 解析対象集団に含まれた。P3 では、18 例の PK データが評価可能であり PK 解析対象集団に含まれた。P2 完了前に試験を中止した 1 例及び P3 完了前に試験を中止した 1 例は P3 の PK 解析対象集団に含まれなかった。

#### 2.7.6.5.3.2.1 CDZ173 の主な薬物動態の結果

ITR との併用投与により、$AUC_{0\text{-}24}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$は約 2 倍に増加した。同様に、ITR との併用投与により、$C_{max}$ は約 25%増加した（表 2.7.6-14）。

QUI との併用投与では、$AUC_{0\text{-}24}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$は P1 と比較して約 2%増加した。また、$C_{max}$ は P1 と比較して約 8%減少した（表 2.7.6-14）。

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）

| Treatment Period | Statistic | AUCinf (ng*h/mL) | AUClast (ng*h/mL) | AUC0-24 (ng*h/mL) | Cmax (ng/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 [N=20] | n* | 20 | 20 | 20 | 20 |
| | Mean (SD) | 2790 (755) | 2740 (752) | 2550 (549) | 451 (98.3) |
| | Geo-mean (CV%) | 2700 (26.3) | 2660 (26.6) | 2500 (21.5) | 441 (21.8) |
| 2 [N=20] | n* | 20 | 20 | 20 | 20 |
| | Mean (SD) | 5810 (965) | 5700 (960) | 4470 (502) | 560 (100) |
| | Geo-mean (CV%) | 5730 (17.2) | 5620 (17.6) | 4440 (11.7) | 552 (18.0) |
| 3 [N=18] | n* | 18 | 18 | 18 | 18 |
| | Mean (SD) | 2860 (921) | 2800 (898) | 2630 (685) | 418 (96.2) |
| | Geo-mean (CV%) | 2730 (31.5) | 2680 (31.5) | 2550 (26.2) | 408 (23.8) |

CV% = coefficient of variation; ITR = itraconazole; n* = number of subjects with evaluable pharmacokinetic data; N = number of subjects in the Pharmacokinetic analysis set; q.d. = once-daily; QUI = quinidine
Treatment Period 1: CDZ173 10 mg single dose on Day 1 (Reference)
Treatment Period 2: ITR 200 mg q.d. on Days 1 through 9 + CDZ173 10 mg single dose on Day 5 (Test)
Treatment Period 3: 2 × QUI 300 mg doses separated by 4 hours + CDZ173 10 mg single dose on Day 1 (Test)
CV% = square root (exp (variance for log transformed data)-1)*100
Source: Table 14.2-1.2.1

#### 2.7.6.5.3.2.2 CDZ173 の副次的な薬物動態の結果

ITR との併用により $t_{1/2}$ が延長し CL/F が低下し、イトラコナゾールは CDZ173 終末相に対し阻害作用を示した。CDZ173 の平均 $t_{1/2}$ は P2 で P1 と比べて約 6 時間長かった一方、CDZ173 の CL/F は P2 で P1 と比べて約 50%低下した。CDZ173 の平均 $V_z/F$ は P2 で P1 と同程度であった。CDZ173 の $T_{max}$ の中央値は、P2 で P1 と同程度であった（表 2.7.6-15）。

QUI は CDZ173 終末相に対し影響を及ぼさなかった。CDZ173 の平均 $t_{1/2}$ 及び CL/F は P3 で P1 と同程度であった。CDZ173 の平均 $V_z/F$ は P3 で P1 と同程度であった。CDZ173 の $T_{max}$ の中央値は、P3 で P1 と同程度であった（表 2.7.6-15）。

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）

| Treatment Period | Statistic | Tmax[#] (h) | T1/2 (h) | CL/F (L/h) | Vz/F (L) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 [N=20] | n* | 20 | 20 | 20 | 20 |
| | Mean (SD) | 0.783 | 6.85 (2.48) | 3.81 (0.973) | 35.0 (6.08) |
| | Geo-mean (CV%) | [0.500; 1.50] | 6.46 (35.8) | 3.70 (26.3) | 34.5 (17.5) |
| 2 [N=20] | n* | 20 | 20 | 20 | 20 |
| | Mean (SD) | 0.500 | 13.2 (4.36) | 1.77 (0.313) | 32.4 (6.98) |
| | Geo-mean (CV%) | [0.500; 3.00] | 12.6 (29.5) | 1.74 (17.2) | 31.8 (18.6) |
| 3 [N=18] | n* | 18 | 18 | 18 | 18 |
| | Mean (SD) | 0.500 | 5.85 (1.79) | 3.82 (1.14) | 30.0 (4.91) |
| | Geo-mean (CV%) | [0.500; 3.00] | 5.61 (30.3) | 3.66 (31.5) | 29.7 (15.4) |

CV% = coefficient of variation; ITR = itraconazole; n* = number of subjects with evaluable pharmacokinetic data; N = number of subjects in the Pharmacokinetic analysis set; q.d. = once-daily; QUI = quinidine
Treatment Period 1: CDZ173 10 mg single dose on Day 1 (Reference)
Treatment Period 2: ITR 200 mg q.d. on Days 1 through 9 + CDZ173 10 mg single dose on Day 5 (Test)
Treatment Period 3: 2 × QUI 300 mg doses separated by 4 hours + CDZ173 10 mg single dose on Day 1 (Test)
CV% = square root (exp (variance for log transformed data)-1)*100
[#] Tmax is displayed with median under "Mean (SD)", and minimum and maximum under "Geo-mean (CV%)".
Source: Table 14.2-1.2.2

### 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

試験投与［P2（ITR＋CDZ173）］の対照投与［P1（CDZ173 単独）］に対する幾何平均比は、$C_{max}$ で 1.25 であった一方、$AUC_{0-\infty}$及び $AUC_{0-24}$ ではそれぞれ 2.12 及び 1.78 であった（表 2.7.6-16）。ITR は CDZ173 の総曝露量パラメーターに著しい阻害作用を示す一方、$C_{max}$ に対する影響はごく小さかった。

試験投与［P3（QUI＋CDZ173）］の対照投与［P1（CDZ173 単独）］に対する幾何平均比は、$C_{max}$ で 0.92、$AUC_{0-\infty}$及び $AUC_{0-24}$ では 1.02 であった（表 2.7.6-17）。QUI は CDZ173 の曝露量パラメーターに著しい影響を及ぼさなかった。

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）

| | | | | | Treatment comparison | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 90% CI | |
| Parameter (unit) | Treatment period | n* | Adjusted geo-mean | Comparisons (Test/Reference) | Geo-mean ratio | Lower | Upper |
| Cmax | 1 | 20 | 441 | | | | |
| (ng/mL) | 2 | 20 | 552 | 2/1 | 1.25 | 1.15 | 1.36 |
| AUClast | 1 | 20 | 2660 | | | | |
| (ng*h/mL) | 2 | 20 | 5620 | 2/1 | 2.12 | 1.97 | 2.28 |
| AUCinf | 1 | 20 | 2700 | | | | |
| (ng*h/mL) | 2 | 20 | 5730 | 2/1 | 2.12 | 1.97 | 2.28 |
| AUC0-24 | 1 | 20 | 2500 | | | | |
| (ng*h/mL) | 2 | 20 | 4440 | 2/1 | 1.78 | 1.67 | 1.90 |

Geo-mean = geometric mean; ITR = itraconazole; n* = number of subjects with evaluable pharmacokinetic data; q.d. = once-daily
Treatment Period 1: CDZ173 10 mg single dose on Day 1 (Reference)
Treatment Period 2: ITR 200 mg q.d. on Days 1 through 9 + CDZ173 10 mg single dose on Day 5 (Test)
Note: A linear mixed effects model, with treatment as a fixed effect and subject as a random effect, was fitted to each log-transformed primary pharmacokinetic parameter. Results were back transformed to obtain "Adjusted geo-mean", "Geo-mean ratio" and "90% CI".
Source Table 14.2-1.3.1

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）

| | | | | | Treatment comparison | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 90% CI | |
| Parameter (unit) | Treatment period | n* | Adjusted geo-mean | Comparisons (Test/Reference) | Geo-mean ratio | Lower | Upper |
| Cmax (ng/mL) | 1 | 20 | 441 | | | | |
| | 3 | 18 | 406 | 3/1 | 0.92 | 0.84 | 1.00 |
| AUClast (ng*h/mL) | 1 | 20 | 2660 | | | | |
| | 3 | 18 | 2710 | 3/1 | 1.02 | 0.94 | 1.10 |
| AUCinf (ng*h/mL) | 1 | 20 | 2700 | | | | |
| | 3 | 18 | 2760 | 3/1 | 1.02 | 0.95 | 1.10 |
| AUC0-24 (ng*h/mL) | 1 | 20 | 2500 | | | | |
| | 3 | 18 | 2560 | 3/1 | 1.02 | 0.96 | 1.10 |

Geo-mean = geometric mean; n* = number of subjects with evaluable pharmacokinetic data; QUI = quinidine
Treatment Period 1: CDZ173 10 mg single dose on Day 1 (Reference)
Treatment Period 3: 2 × QUI 300 mg doses separated by 4 hours + CDZ173 10 mg single dose on Day 1 (Test)
Note: A linear mixed effects model, with treatment as a fixed effect and subject as a random effect, was fitted to each log-transformed primary pharmacokinetic parameter. Results were back transformed to obtain "Adjusted geo-mean", "Geo-mean ratio" and "90% CI".
Source Table 14.2-1.3.1

#### 2.7.6.5.3.2.4　イトラコナゾールの血漿中トラフ濃度

ITR の平均血漿中トラフ濃度（$C_{trough}$）は P2 の Day 5 までに約 100 ng/mL となり、その後は予想どおりわずかに増加した。したがって、ITR のトラフ濃度モニタリングから、ITR 曝露量は、強力な CYP3A/P-gp 阻害を発揮するのに十分であることが確認された [1),2),3),4)]。

### 2.7.6.5.3.3 安全性の結果

#### 2.7.6.5.3.3.1　治験薬の曝露状況

計 20 例を試験に組入れた。20 例全例に対し、P1 では CDZ173 を単独で単回投与し、P2 では CDZ173 の単回投与及び ITR の 9 日間 1 日 1 回投与を行った。1 例が P2 終了時に試験を中止した。P3 では計 18 例に CDZ173 の単回投与及び QUI の 2 回投与を行った。1 例が QUI の初回投与及び CDZ173 の単回投与の後に試験を中止し、P3 を完了しなかった。

#### 2.7.6.5.3.3.2　有害事象

##### 2.7.6.5.3.3.2.1　有害事象の表示

試験に組入れられた 20 例のうち 6 例(30.0%)で試験中に有害事象が少なくとも 1 件発現した。最も頻度の高い主な SOC は「神経系障害」(2 例、10.0%）であった。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。有害事象は、P3（CDZ173 と QUI の投与）で発現した中等度の重篤な有害事象である胸部不快感を除き、全て軽度であった。

CDZ173 の投与 72 時間後に発現した唯一の有害事象は胸部不快感であった。この事象は中等度で治験薬と関連しない重篤な有害事象であり、1 例（5.0%）から報告された。

##### 2.7.6.5.3.3.2.2　有害事象の解析

重篤な有害事象である胸部不快感が発現した 1 例が試験を中止した。この事象は一晩の入院を要したため重篤な有害事象とみなした。治験責任医師は本事象を治験薬と関連しないと判断した。

計 6 例（30.0%）で試験中に有害事象が発現しており、その内訳は P2（CDZ173 と ITR の投与）

に 3 例（15.0%）及び P3（CDZ173 と QUI の投与）に 3 例（15.8%）であった。P1（CDZ173 単独）での有害事象報告はなかった。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。

治験責任医師により治験薬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、P2（CDZ173 と ITR の投与）に 1 例（5.0%）で頭痛が、P3（CDZ173 と QUI の投与）に 1 例（5.3%）で下痢が報告された。

CDZ173 の投与 72 時間後に発現した唯一の有害事象は中等度の胸部不快感であった。この事象は、P3 で QUI の初回投与及び CDZ173 の単回投与の後に 1 例から報告された。

**有害事象の重症度**

全体として、5 例（25.0%）で軽度の有害事象が、1 例（5.0%）で中等度の有害事象が報告された。

### 2.7.6.5.3.3.2.3 死亡

本試験中に死亡は生じなかった。

### 2.7.6.5.3.3.2.4 重篤な有害事象

本試験中に 1 件の重篤な有害事象（被験者番号 1001012、胸部不快感）が報告された。この被験者は本事象のため試験を中止した。

### 2.7.6.5.3.3.2.5 その他の重要な有害事象

該当なし。

### 2.7.6.5.3.3.3 臨床検査値の評価

臨床検査値の評価において臨床的意義のある変化は認められなかった。

### 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

バイタルサイン測定値及び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。

### 2.7.6.5.4 結論

- CDZ173 と、強力な CYP3A/P-gp 阻害作用を併せ持つ薬剤である ITR との間で相互作用が認められた。
- CDZ173 と、強力な P-gp/CYP2D6 阻害作用を併せ持つ薬剤である QUI との間では相互作用（$C_{max}$ 及び AUC ともに）は認められなかった。
- CDZ173 と QUI ではなく ITR との間に相互作用が生じたことから、ITR と CDZ173 との間の *in vivo* 相互作用は CYP3A 阻害に起因すると考えられた。
- CDZ173 と、強力な P-gp 又は CYP2D6 の阻害剤との併用は可能である。
- 本試験で、健康被験者に CDZ173 を単独で、又は ITR 若しくは QUI と併用して単回経口投与したところ、安全で忍容性は良好であった。

## 2.7.6.5.5 参考文献リスト

1) Olkkola KT, Backman JT, Neuvonen PJ. Midazolam should be avoided in patients receiving the systemic antimycotics ketoconazole or itraconazole. Clin Pharmacol Ther. 1994; 55(5): 481-485.
2) Varhe A, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Oral triazolam is potentially hazardous to patients receiving systemic antimycotics ketoconazole or itraconazole. Clin Pharmacol Ther. 1994; 56(6 Pt 1): 601-607.
3) Ahonen J, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Effect of itraconazole and terbinafine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 1995; 40(3): 270-272.
4) Templeton I, Peng C-C, Thummel KE, Davis C, Kunze KL, Isoherranen N. Accurate prediction of dose-dependent CYP3A4 inhibition by itraconazole and its metabolites from in vitro inhibition data. Clin Pharmacol Ther. 2010; 88(4): 499-505.

## 2.7.6.6 CCDZ173X2104

［文書番号：5.3.3.4-2（評価データ）］

### 2.7.6.6.1 試験の要約

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験の標題 | 健康女性被験者を対象に一相性経口避妊薬の薬物動態に対する CDZ173 反復経口投与の影響を評価した非盲検、2 期、固定順序試験 |
| 治験責任医師 | Rebecca Wood-Horrall, MD |
| 治験実施医療機関 | PPD, 7551 Metro Center Drive, Austin, Texas 78774、米国 |
| 治験期間 | 最初の被験者のスクリーニング：2016 年 3 月 1 日<br>最後の被験者の完了：2016 年 5 月 5 日 |
| 開発の相 | I |
| 目的 | **主要目的**<br>健康女性被験者を対象に、エチニルエストラジオール（EE）（30 μg）及びレボノルゲストレル（LVG）（150 μg）を含有する一相性経口避妊薬（OC）を単回投与後の PK に対する CDZ173（70 mg bid）反復経口投与の影響を評価する。<br><br>**副次目的**<br>● CDZ173 を経口投与後の PK を評価する。<br>● 健康女性被験者を対象に、CDZ173（70 mg bid）を単独で及び一相性 OC の単回投与と併用して反復経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 |

### 2.7.6.6.2 試験方法

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 方法 | 本試験は、CDZ173 と一相性配合 OC との間の薬物間相互作用を評価する第 I 相、単一施設、非盲検、固定順序、2 期試験であった。本試験は 30 例の健康女性被験者を対象として実施し、EE/LVG を単独で単回投与及び CDZ173 反復投与と併用投与した。本試験は非盲検下で実施したため投与の盲検化手順は必要なかった。<br>スクリーニング（Day -49～-2）：この期間中、各被験者は現行の OC 投与サイクル（実施している場合）を完了し、Day 1 まで少なくとも 28 日間ウォッシュアウトした。<br>P1（Day 1～4）：Day 1 の午前中に OC を単回投与した。<br>P2（Day 1～18）：Day 1 の午前中に CDZ173 70 mg bid 投与を開始して Day 17 まで継続した。Day 15 に、午前中の CDZ173 投与とともに OC を単回投与した。 |
| 診断及び主な選択／除外基準 | **主な選択基準**<br>18 歳以上 65 歳以下の健康で閉経前又は閉経後であり、スクリーニング時に評価した詳細な病歴、詳細な身体検査、婦人科検査（過去 12 ヵ月に |

| | |
|---|---|
| | 未実施であれば子宮頸部細胞診を含む)、バイタルサイン測定、12 誘導心電図、24 時間テレメトリー及び臨床検査で臨床的に重大な異常がない女性。体重は 50 kg 以上、BMI は 18 kg/m$^2$ 以上 30 kg/m$^2$ 以下であることとした。<br><br>**主な除外基準**<br>妊娠可能な女性（生理学的に妊娠可能な全ての女性と定義)。組入れ時点で、経口、パッチ、皮下埋植又は注射によるホルモン避妊薬を使用している女性。現在授乳中又は授乳中止からスクリーニングまでの期間が 6 ヵ月未満である者。 |
| 投与 | **治験薬及び力価**<br>治験薬及び力価 / 製造者 / ロット番号 / パッチ番号<br>CDZ173 70 mg / Novartis / 2014053 / 2014053<br>経口避妊薬（30 µg EE 及び 150 µg LVG） / Altavera - Sandoz / LF05351A / –<br><br>**投与期間**<br>CDZ173 70 mg を P2 の Day 1～17 に bid 投与した。EE（30 µg）/LVG（150 µg）を含有する経口避妊薬を P1 の Day 1 に 1 回投与し、P2 の Day 15 には CDZ173 の午前中投与と併用して 1 回投与した。 |
| 評価基準 | **薬物動態**<br>主要：<br>総 EE 及び総 LVG の $C_{max}$、$AUC_{0-t}$、$AUC_{0-48}$ 及び $AUC_{0-\infty}$、並びにこれらのパラメーターの OC と CDZ173 の併用投与対 OC 単独投与の比<br>副次：<br>CDZ173 の AUC、$C_{max}$ 及び $C_{trough}$<br><br>**安全性**<br>バイタルサイン測定値（血圧、脈拍数及び体温)、臨床検査値の評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査)、12 誘導心電図、24 時間テレメトリーモニタリング、身体検査、全ての有害事象及び重篤な有害事象（重症度及び治験薬投与との関連性評価を含む)、並びに妊娠 |
| 統計手法 | **目標症例数決定の根拠**<br>脱落率を 20%と考え、確実に 24 例が本試験を完了できるよう計 30 例を組入れた。先の試験から、AUC 及び $C_{max}$ は変動が最も大きいと考えられたため、症例数の算出には主に LVG 及び EE の AUC 及び $C_{max}$ を使用した。24 例が試験を完了すれば、CDZ173 と併用しても LVG 及び EE の AUC 及び $C_{max}$ において薬物間相互作用は見られない（真の比が 1）と有意水準 0.05 で結論するときの検出力が 80%以上となる。AUC 及び $C_{max}$ の幾何平均比の 90% CI が 0.80～1.25 の範囲内であれば薬物間相互作用はないと言える。 |

| | |
|---|---|
| | **解析対象集団**<br>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。<br>安全性解析対象集団には、何らかの治験薬を投与された全ての被験者が含まれた。<br>PK 解析対象集団には、安全性解析対象集団のうち、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が含まれた。<br><br>**解析手法**<br>**薬物動態**：<br>CDZ173、EE 及び LVG 濃度の要約統計量を、投与群及び来院／試料採取時点別に示した。CDZ173 が一相性配合 OC の PK（総 EE 及び総 LVG）に及ぼす影響を、混合効果モデルで解析した。総 LVG 及び総 EE の $C_{max}$ 及び AUC（$AUC_{0-t}$、$AUC_{0-48}$ 及び $AUC_{0-\infty}$）を対数変換して、投与群（OC 単独、OC + CDZ173）を固定効果とし、被験者をランダム効果とする混合効果モデルで解析した。CDZ173＋OC（試験投与）対 OC 単独（対照投与）の平均値の差の点推定値及び 90% CI を対数スケールで算出した。結果を元のスケールに逆変換し、幾何平均比及び 90% CI を得た。 |

## 2.7.6.6.3 結果

### 2.7.6.6.3.1 対象集団での結果

#### 2.7.6.6.3.1.1 被験者の内訳

計 30 例を試験に組入れた。30 例全例（100%）が P1 を完了し、27 例（90.0%）が P2 を完了した。3 例（10.0%）が有害事象（好中球減少症）のため P2 で投与を中止した。試験開始後に同意を撤回した被験者はいなかった。

#### 2.7.6.6.3.1.2 解析対象集団

計 30 例を試験に組入れ、全例が安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含まれた。P1 では、30 例全例で PK データが評価可能であり、PK データ解析の対象となった。P2 では、27 例で PK データが評価可能であり、PK データ解析の対象となった。好中球減少症のため P2 で投与を中止した 3 例は、PK 解析対象集団に含めなかった。

#### 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

試験に組入れた計 30 例の平均年齢は 42.4 歳（範囲：24～59 歳）、平均体重は 70.93 kg（範囲：54.1～85.9 kg）、平均身長は 162.76 cm（範囲：150.5～175.1 cm）及び平均 BMI は 26.78 $kg/m^2$（範囲：21.1～30.3 $kg/m^2$）であった。被験者の多くが黒人（50.0%）又は白人（43.3%）であった。適格性基準に従い被験者は全て女性であった。

### 2.7.6.6.3.2 薬物動態の結果

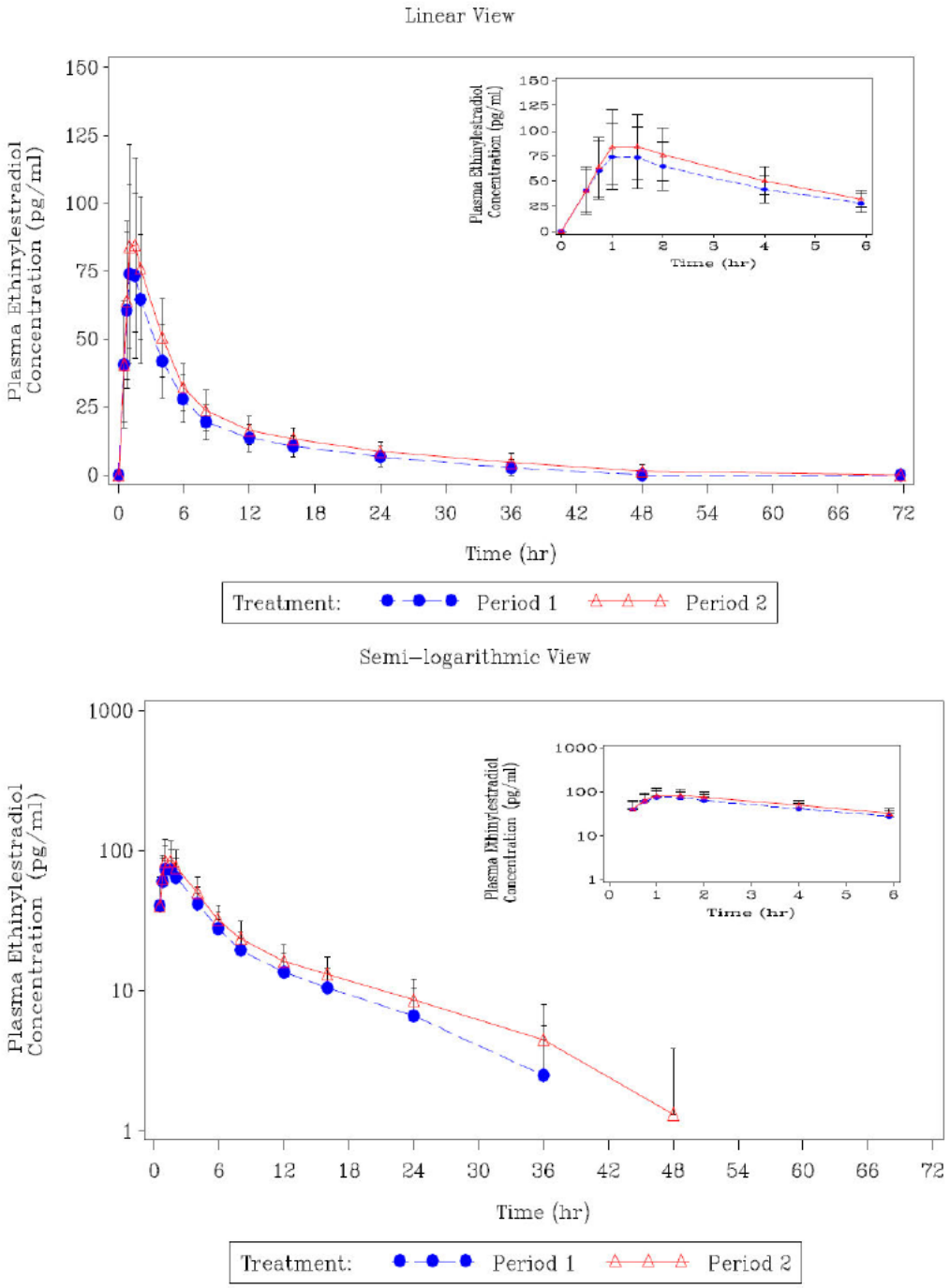
#### 2.7.6.6.3.2.1 エチニルエストラジオール（EE）及びレボノルゲストレル（LVG）の薬物動態（総血漿中濃度）の結果

EE 及び LVG の血漿中濃度の投与群別算術平均（SD） - 時間プロファイルをそれぞれ図 2.7.6-5 及び図 2.7.6-6 に示す。両投与期ともに、$AUC_{0-\infty}$の外挿部分は 20%を超えた。一方、$AUC_{0-48}$ は EE 及び LVG ともに全ての被験者でデータが得られたことから、要約統計量及び主要な統計解析には $AUC_{0-48}$ の方が適していると考えられた。EE 及び LVG の血漿中 PK パラメーター値の投与群別要約統計量を表 2.7.6-18 に示す。

$AUC_{0-48}$ 及び $C_{max}$ の平均値は、定常状態の CDZ173 を OC と併用投与時（P2）にそれぞれ約 24%及び 17%増加した。EE の $T_{max}$ の中央値は P1 及び P2 でそれぞれ 1.03 時間及び 1.50 時間であった。EE の終末相 $t_{1/2}$ の平均値は、P1（12.3 ± 3.56 時間）で P2（15.0 ± 3.95 時間）と比べてごくわずかに短かった。EE の平均 CL/F は、P2 で CDZ173 を OC と併用投与すると P1 時点での 47.4 L/h から 36.6 L/h に低下した。

$AUC_{0-48}$ 及び $C_{max}$ 平均値は、併用投与時と単独投与時で同程度であった。LVG の $T_{max}$ の中央値は P1 と P2 のいずれも 1.00 時間であった。LVG の終末相 $t_{1/2}$ の平均値は、両投与期ともにほぼ同程度であり、同じ範囲内であった。LVG の平均 CL/F は、P2（4.20 L/h）と P1（4.11 L/h）で同程度であった。

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）



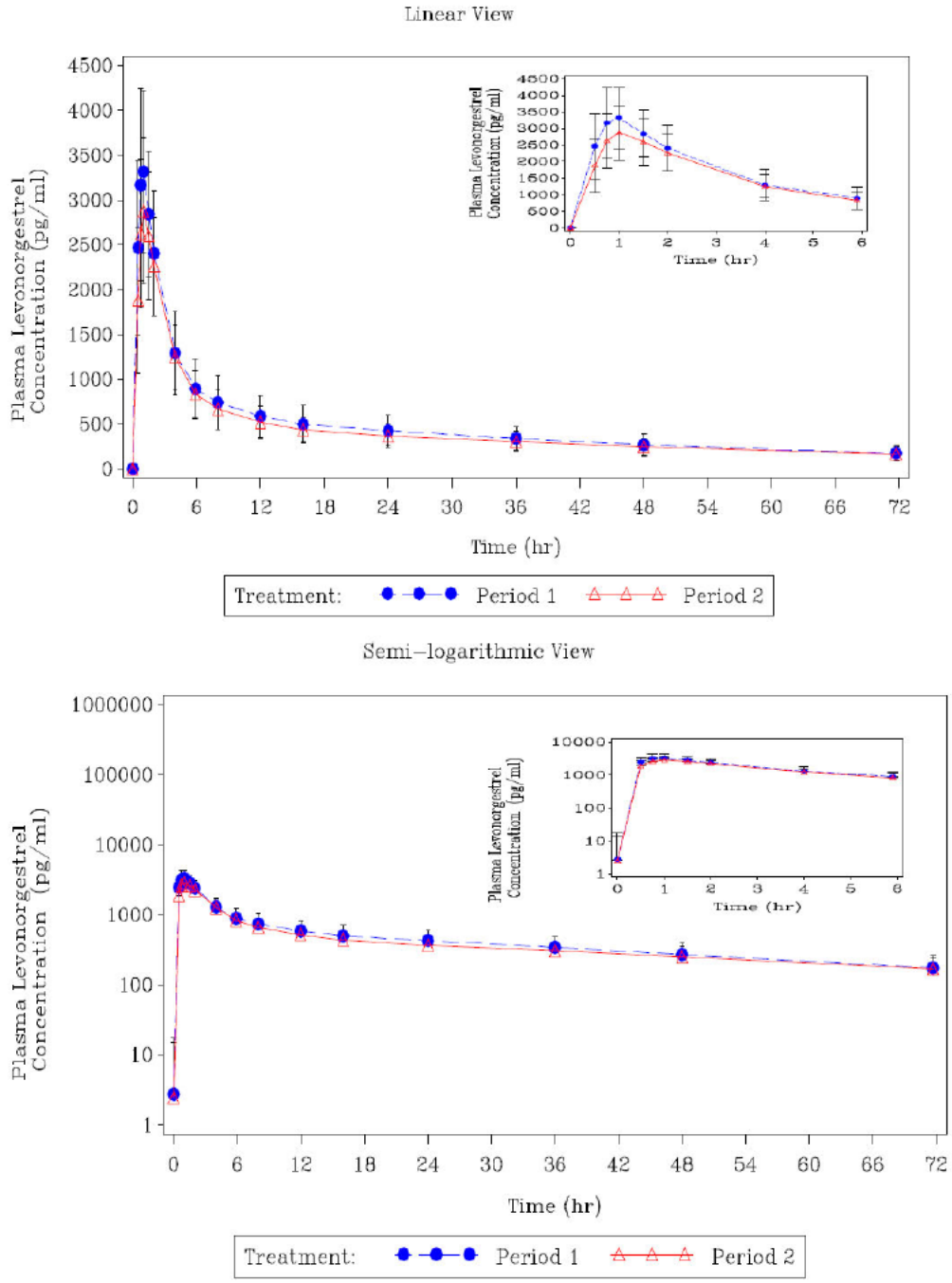

EE = ethinylestradiol; LVG = levonorgestrel; OC = oral contraceptive

Treatment Period 1: EE 30 µg + LVG 150 µg on Day 1 (Reference);

Treatment Period 2: CDZ173 70 mg twice a day on Days 1 through 17, EE 30 µg + LVG 150 µg on Day 15 (Test).

Source: Figure 14.2-1.1

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）




EE = ethinylestradiol; LVG = levonorgestrel; OC = oral contraceptive

Treatment Period 1: EE 30 µg + LVG 150 µg on Day 1 (Reference);

Treatment Period 2: CDZ173 70 mg twice a day on Days 1 through 17, EE 30 µg + LVG 150 µg on Day 15 (Test).

Source: Figure 14.2-1.1

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）

**Treatment Period 1**

| PK Parameter (Unit) | EE 30 µg [N=30] | LVG 150 µg [N=30] |
|---|---|---|
| AUCinf (pg*h/mL) | 709 ± 256 (36.1%) [n=23] | 42300 ± 16300 (38.5%) [n=15] |
| AUClast (pg*h/mL) | 552 ± 226 (41.0%) [n=30] | 35500 ± 11900 (33.4%) [n=29] |
| AUC0-48h (pg*h/mL) | 585 ± 229 (39.2%) [n=30] | 30000 ± 9800 (32.6%) [n=29] |
| Cmax (pg/mL) | 77.4 ± 32.3 (41.7%) [n=30] | 3460 ± 854 (24.7%) [n=29] |
| Tmax (h) # | 1.03 (1.00 - 2.12) [n=30] | 1.00 (0.750 - 1.58) [n=29] |
| T1/2 (h) | 12.3 ± 3.56 (29.0%) [n=30] | 38.4 ± 13.3 (34.8%) [n=29] |
| CL/F (L/h) | 47.4 ± 16.1 (33.9%) [n=23] | 4.11 ± 1.64 (39.8%) [n=15] |
| Vz/F (L) | 775 ± 164 (21.1%) [n=23] | 161 ± 77.1 (48.0%) [n=15] |

**Treatment Period 2**

| PK Parameter (Unit) | EE 30 µg [N=27] | LVG 150 µg [N=27] |
|---|---|---|
| AUCinf (pg*h/mL) | 884 ± 266 (30.1%) [n=22] | 37400 ± 9480 (25.4%) [n=9] |
| AUClast (pg*h/mL) | 700 ± 252 (36.0%) [n=27] | 31300 ± 9160 (29.2%) [n=27] |
| AUC0-48h (pg*h/mL) | 728 ± 242 (33.2%) [n=27] | 26300 ± 7490 (28.5%) [n=27] |
| Cmax (pg/mL) | 90.5 ± 33.4 (36.9%) [n=27] | 3000 ± 727 (24.2%) [n=27] |
| Tmax (h) # | 1.50 (1.00 - 4.00) [n=27] | 1.00 (0.750 - 2.00) [n=27] |
| T1/2 (h) | 15.0 ± 3.95 (26.2%) [n=27] | 41.8 ± 13.1 (31.3%) [n=27] |
| CL/F (L/h) | 36.6 ± 9.98 (27.3%) [n=22] | 4.20 ± 0.855 (20.4%) [n=9] |
| Vz/F (L) | 771 ± 172 (22.3%) [n=22] | 161 ± 51.4 (31.9%) [n=9] |

CV% = coefficient of variation; EE = ethinylestradiol; LVG = levonorgestrel; n = number of subjects with non-missing values; N = number of subject that received treatment in the study period; PK = pharmacokinetic

Treatment Period 1: EE 30 µg + LVG 150 µg on Day 1 (Reference);

Treatment Period 2: CDZ173 70 mg twice a day on Days 1 through 17, EE 30 µg + LVG 150 µg on Day 15 (Test).

Statistics are mean ± SD (CV%) [N]

CV% = SD/mean*100

# For Tmax, statistics are median (minimum-maximum) [n]

Source: Table 14.2-2.1

### 2.7.6.6.3.2.2 CDZ173 の血漿中薬物動態の結果

P2 の Day 1 に初回投与した後の CDZ173 の平均 $AUC_{0\text{-}12}$ は 15900 ng•h/mL、平均 $C_{max}$ は 3160 ng/mL 及び $T_{max}$ 中央値は 1.00 時間であった。CDZ173 トラフ濃度のモニタリングから、先に FIH 試験（CCDZ173X2101 試験）で認められた結果と一致した定常状態での曝露が確認され、Day 2 までに定常状態に到達した。午前中投与前に採取したトラフ時点の CDZ173 濃度は午後投与の直前に採取したトラフ時点の濃度と比べて一貫して高値であり、この点も FIH 試験の結果に一致していた。

### 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

EE 及び LVG の主な血漿中 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を表 2.7.6-19 に示す。

EE において、対照投与［P1（OC 単独）］に対する試験投与［P2（OC＋CDZ173）］の幾何平均比は $C_{max}$ で 1.25 であり、$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-48}$ でそれぞれ 1.32、1.35 及び 1.32 であった。全てのパラメーターで、試験投与/対照投与の比の 90% CI は、標準的な生物学的同等性限界である 0.80～1.25 を上回った（表 2.7.6-19）。

LVG において、対照投与［P1（OC 単独）］に対する試験投与［P2（OC + CDZ173）］の幾何平均比は $C_{max}$ で 0.896 であり、$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-48}$ でそれぞれ 1.01、0.945 及び 0.935 であった。全てのパラメーターで、試験投与/対照投与の比の 90% CI は標準的な生物学的同等性限界である 0.80～1.25 の範囲内であった（表 2.7.6-19）。この結果から、定常状態の CDZ173 は LVG の $C_{max}$ 及び AUC に影響を及ぼさなかった。

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）

**Compound: OC, Analyte: EE, Matrix: Plasma**

| PK parameter (Unit) | Treatment period | n* | Adjusted geo-mean | Comparison(s) (Test/Reference) | Treatment comparison Geo-mean ratio | 90% CI Lower | 90% CI Upper |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| AUCinf (pg*h/mL) | 1 [N=30] | 23 | 665 | | | | |
| | 2 [N=27] | 22 | 879 | Period 2/Period 1 | 1.32 | 1.26 | 1.39 |
| AUClast (pg*h/mL) | 1 [N=30] | 30 | 513 | | | | |
| | 2 [N=27] | 27 | 690 | Period 2/Period 1 | 1.35 | 1.29 | 1.41 |
| AUC0-48h (pg*h/mL) | 1 [N=30] | 30 | 547 | | | | |
| | 2 [N=27] | 27 | 723 | Period 2/Period 1 | 1.32 | 1.27 | 1.38 |
| Cmax (pg/mL) | 1 [N=30] | 30 | 72.0 | | | | |
| | 2 [N=27] | 27 | 89.7 | Period 2/Period 1 | 1.25 | 1.19 | 1.30 |

**Compound: OC, Analyte: LVG, Matrix: Plasma**

| PK parameter (Unit) | Treatment period | n* | Adjusted geo-mean | Comparison(s) (Test/Reference) | Treatment comparison Geo-mean ratio | 90% CI Lower | 90% CI Upper |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| AUCinf (pg*h/mL) | 1 [N=30] | 15 | 39400 | | | | |
| | 2 [N=27] | 9 | 39900 | Period 2/Period 1 | 1.01 | 0.860 | 1.20 |
| AUClast (pg*h/mL) | 1 [N=30] | 29 | 32600 | | | | |
| | 2 [N=27] | 27 | 30800 | Period 2/Period 1 | 0.945 | 0.875 | 1.02 |
| AUC0-48h (pg*h/mL) | 1 [N=30] | 29 | 27700 | | | | |
| | 2 [N=27] | 27 | 25900 | Period 2/Period 1 | 0.935 | 0.867 | 1.01 |
| Cmax (pg/mL) | 1 [N=30] | 29 | 3300 | | | | |
| | 2 [N=27] | 27 | 2950 | Period 2/Period 1 | 0.896 | 0.823 | 0.974 |

Geo-mean = geometric mean; n* = number of subjects with non-missing values; N = number of subject that received treatment in the study period; PK = pharmacokinetic
Treatment Period 1: Ethinylestradiol (EE) 30 µg + Levonorgestrel (LVG) 150 µg on Day 1 (Reference);
Treatment Period 2: CDZ173 70 mg twice a day on Days 1 through 17, EE 30 µg + LVG 150 µg on Day 15 (Test).
Model: The log-transformed pharmacokinetic parameters were analyzed using an analysis of variance model with a fixed effect for treatment and a random effect for subject
Source: Table 14.2-3.1

## 2.7.6.6.3.3 安全性の結果

### 2.7.6.6.3.3.1 治験薬の曝露状況

計 30 例を試験に組入れた。P1 では、30 例全例に OC（EE 及び LVG）を単回投与した。

P2 では、計 27 例に CDZ173 bid 投与を 17 日間実施し、Day 15 に OC（EE 及び LVG）を単回投与した。P2 で 3 例が試験を中止した。

#### 2.7.6.6.3.3.2 有害事象

##### 2.7.6.6.3.3.2.1 有害事象の表示

試験に組入れられた 30 例のうち 16 例（53.3%）で試験中に TEAE が少なくとも 1 件発現した。P1［OC（EE 及び LVG）を単回投与］中に 5 例（16.7%）が TEAE を発現した。P2［17 日間の CDZ173 bid 投与及び Day 15 に OC（EE 及び LVG）を単回投与］中に 15 例（50.0%）が TEAE を発現した。最も頻度の高い主な SOC は「皮膚および皮下組織障害」（8 例、26.7%）、「筋骨格系および結合組織障害」（6 例、20.0%）及び「神経系障害」（5 例、16.7%）であった。最も高頻度に報告された TEAE の基本語は頭痛及び好中球減少症であり、それぞれ 3 例（10.0%）から報告された。1 例から報告された中等度の TEAE である悪心及び嘔吐を除き、TEAE は全て軽度であった。

##### 2.7.6.6.3.3.2.2 死亡

本試験中に死亡は生じなかった。

##### 2.7.6.6.3.3.2.3 重篤な有害事象

本試験中に重篤な有害事象を発現した被験者はいなかった。

##### 2.7.6.6.3.3.2.4 その他の重要な有害事象

3 例が好中球減少症の TEAE により試験を中止した。

#### 2.7.6.6.3.3.3 臨床検査値の評価

血液学的検査の評価では、P2 の間、臨床的意義のある変化として絶対好中球数及び好中球／白血球（%）の経時的な低下が認められた。絶対好中球数の減少は全ての被験者に見られ、16 例（黒人 11 例及び白人 5 例）の絶対好中球数が正常範囲未満となり、3 例（全て黒人）の絶対好中球数が臨床的意義ありとみなされる閾値（$1.0 \times 10^9$/L）を下回った。P2 の間に白血球数の減少が見られ、7 例（黒人 6 例及び白人 1 例）で正常範囲を下回った。白血球数は P2 のベースライン時点で正常範囲の下限にあり、白血球数の減少はほとんどの評価時点で絶対好中球数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 CDZ173 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。

#### 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

バイタルサイン測定値、12 誘導心電図結果及び身体検査所見に臨床的意義のある変化は認められなかった。

### 2.7.6.6.4 結論

- 定常状態の CDZ173 投与を OC（EE 及び LVG）の単回投与と併用したところ、EE の $C_{max}$ 及び AUC が約 30%増加した。LVG の $C_{max}$ 及び AUC には影響が見られなかった（幾何平均比の 90% CI は 0.80～1.25 の範囲内）。
- CDZ173 トラフ濃度のモニタリングから、FIH 試験（CCDZ173X2101 試験）に一致した定常状態での曝露が確認され、Day 2 までに定常状態に到達した。

- 本試験で、健康女性被験者を対象として CDZ173（70 mg bid）を単独で及び一相性 OC（EE 及び LVG）の単回投与と併用して反復経口投与したところ、おおむね安全で忍容性は良好であった。
- 全体として、CDZ173 は OC の曝露量を低下させなかったことから、EE と LVG を配合した OC の有効性は CDZ173 の併用により低下することはない点が本試験のデータから予想される。

## 2.7.6.7 LE5101

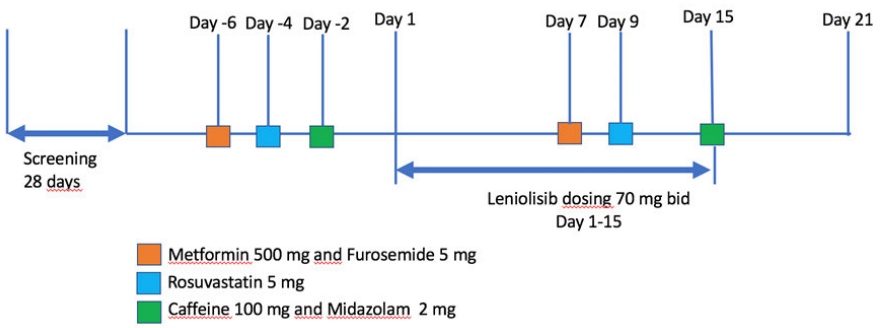
［文書番号：5.3.3.4-3（評価データ）］

### 2.7.6.7.1 試験の要約

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験の標題 | 健康被験者を対象に Leniolisib の反復経口投与がカフェイン、ミダゾラム、ロスバスタチン、フロセミド及びメトホルミンの PK に及ぼす影響を評価する、非盲検、臨床カクテル薬物間相互作用試験 |
| 治験責任医師 | Marina Streckebein, 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 1 月 29 日<br>最後の被験者の最終来院：2024 年 4 月 2 日 |
| 開発の相 | I |
| 目的 | **主要目的**<br>Leniolisib（相互作用薬として）と、シトクロム P450（CYP）1A2 の基質（カフェイン）、CYP3A4 の基質（ミダゾラム）、乳癌耐性タンパク質（BCRP）／有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1／1B3 の基質（ロスバスタチン）、有機アニオントランスポーター（OAT）3 の基質（フロセミド）及び多剤・毒性化合物排出タンパク質（MATE）／有機カチオントランスポーター（OCT）2 の基質（メトホルミン）との薬物間相互作用（DDI）を評価する。<br>**副次目的**<br>● 健康成人被験者を対象に、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を評価する。<br>● 健康成人被験者を対象に、薬物カクテル併用下で Leniolisib の定常状態 PK を評価する。 |

### 2.7.6.7.2 試験方法

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 方法 | 本試験は健康成人被験者を対象に Leniolisib と薬物カクテルとの DDI を評価する第 I 相、非盲検、2 期、固定順序クロスオーバー試験であった。薬物カクテルはミダゾラム、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からなり、全て経口投与した。これらの薬物はそれぞれ CYP3A4、CYP1A2、BCRP／OATP 1B1／1B3、OAT1/OAT3 及び MATE／OCT1/OCT2 のプローブ基質である。<br>CYP を最大限誘導するため、Leniolisib 70 mg を 15 日間 bid 経口投与したが、投与 4 日目に CYP 及びトランスポーター阻害が定常状態に到達した。プローブ薬は、投与間にウォッシュアウトされるよう、またその他の基質との相互作用が小さくなるよう設計されたスケジュールで、Leniolisib の投与前及び投与期間中に 1 回ずつ投与した。 |




診断及び主な選択基準

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

投与

**治験薬及び力価**

| | Leniolisib | ロスバスタチン *(Crestor 5 mg)* | メトホルミン *(Metformin 500-1A Pharma)* | フロセミド *(Lasix liquidum 10 mg/ml)* | カフェイン *(Percoffedrinol)* | ミダゾラム *(Midazolam-Ratiopharm 2 mg/ml)* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 用量： | 70 mg BID 投与を 15 日間 | 5 mg（1 錠）単回投与を 2 日 | 500 mg（1 錠）単回投与を 2 日 | 5 mg（0.5 mL）単回投与を 2 日 | 100 mg（2 錠）単回投与を 2 日 | 2 mg（1 mL）単回投与を 2 日間 |
| 投与経路： | 経口 | 経口 | 経口 | 経口 | 経口 | 経口 |
| バッチ番号 | E240138-0001L001 | SH395 | MP4382 | 3KLL78DE | 06955P1 | A693068 |
| 有効期限日： | 2024 年 10 月 | 2026 年 2 月 | 2025 年 9 月 | 2025 年 3 月 | 2027 年 7 月 | 2027 年 9 月 |

**投与期間**

- Leniolisib：15 日間
- メトホルミン、フロセミド、ロスバスタチン、カフェイン及びミダゾラム：2 試験日

評価基準

**薬物動態**

主要：

Leniolisib 併用下及び非併用下での各基質の血漿中 $AUC_{0-t}$、$AUC_{0-\infty}$及び $C_{max}$

副次：

Leniolisib の $C_{trough}$

**安全性**

有害事象の性質、頻度及び重症度；バイタルサイン；安全性に関する臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）；通常の心電図検査

統計手法

**目標症例数決定の根拠**

5 種類の基質の $AUC_{0-t}$、$AUC_{0-\infty}$及び $C_{max}$ の被験者内幾何 CV を最大 35%とすると、5 種類全ての基質の PK パラメーターの幾何平均比（Leniolisib の併用／非併用下）の 90% CI 推定値が一般的な許容範囲（80%～125%）内となるのに被験者数 16 例で十分であった。この計算の際、試験投与／対照投与の幾何平均比を 1 と仮定した。ただし、脱落例の置き換えを避けるため、確実に 16 例が試験期間全体を完了できるよう 20 例を組入れた。

| | |
|---|---|
| | **解析対象集団**<br>● 安全性解析対象集団：基質のうち 1 種類の単回投与又は Leniolisib の投与を少なくとも 1 回受けた被験者全てと定義した。<br>● Per Protocol 解析対象集団：安全性解析対象集団のうち、EOS まで完了し、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。<br>● PK 解析対象集団には、安全性解析対象集団のうち、評価不能及び PK に関する治験実施計画書からの逸脱による除外がなかった PK の主要評価項目が少なくとも 1 つ得られた全ての被験者が含まれた。統計学的評価の対象となった PK パラメーター値が 1 期間に 1 つしかなかった被験者も PK 解析対象集団に含めた。<br><br>**解析手法**<br>Day 7、Day 9 及び Day 15（Leniolisib の定常状態下で薬物カクテルを投与）の投与を試験投与、Day -6、Day -4 及び Day -2（薬物カクテルのみ投与）の投与を対照投与として、薬物カクテルの各分析項目（基質及び関連する代謝物）の PK パラメーターの統計解析を行った。主な PK パラメーターは基質の $AUC_{0-t}$、$AUC_{0-\infty}$及び $C_{max}$ とした。全てのパラメーターを対数換算して解析した。<br>分析項目別に、試験投与と対照投与の全ての値（両投与データをともに持つ被験者、どちらか一方のデータのみ持つ被験者のいずれも含む）を統計解析の対象とした。投与を固定効果とし、被験者をランダム効果とする混合効果モデルで、各投与の主なパラメーターの LSM を推定した。LSM の差及び 90% CI をいずれも元のスケールに逆変換し、試験投与と対照投与の AUC 及び $C_{max}$ の幾何平均比の 90% CI を得た。<br>これらの解析は PK 解析対象集団で実施した。 |

## 2.7.6.7.3 結果

### 2.7.6.7.3.1 対象集団での結果

#### 2.7.6.7.3.1.1 被験者の内訳

20 例の被験者が試験に組入れられ、投与を割り当てられ、投与を受けた。被験者を 3 つのサブグループ（5 例、10 例及び 5 例）に割り当てて投与を実施した。1 例が TEAE のため Day 10 に試験を早期中止した。ただし、この被験者は安全上の理由で入院し、残りの全ての試験来院に参加したが、安全性手順及び Leniolisib 濃度測定用（安全上の理由で PK には使用せず）採血のみを完了した。したがって、試験期間全体を完了したのは 19 例であった。EOS 来院には 20 例全例が参加した。

#### 2.7.6.7.3.1.2 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、基質のうち 1 種類の単回投与又は Leniolisib の投与を少なくとも 1 回受けた 20 例が含まれた。安全性解析対象集団のうち 2 例を Per Protocol 解

析対象集団から除外した（治験実施計画書からの重大な逸脱及び早期中止）。したがって、Per Protocol 解析対象集団には 18 例が含まれた。安全性解析対象集団の 20 例から PK の主要評価項目が少なくとも 1 つ得られたため、全例を PK 解析対象集団に含めた。

#### 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

被験者（男性 18 例及び女性 2 例）の年齢は 20 歳以上 60 歳以下であった。大部分（17 例、85.0%）が白人であった。2 例（10.0%）がアジア人であり、1 例（5.0%）が「マルチレイシャル」であった。体重の平均値［±標準偏差（SD）］は 77.6（±12.9）kg であり、BMI の平均値（±SD）は 25.1（±3.1）$kg/m^2$ であった。

### 2.7.6.7.3.2 薬物動態の結果

#### 2.7.6.7.3.2.1 フロセミド

フロセミドの $AUC_{0-t}$、$AUC_{0-\infty}$及び $C_{max}$ の幾何平均値は、Leniolisib 併用下（試験投与）でフロセミド単独（対照投与）よりも高かった（表 2.7.6-20）。

混合効果モデルで統計学的に比較したとき、Leniolisib の併用によりフロセミドの $AUC_{0-t}$、$AUC_{0-\infty}$及び $C_{max}$ はそれぞれ 1.5 倍、1.4 倍及び 1.7 倍に増加した（表 2.7.6-21）。90% CI は全て 100%を十分上回ったことから、差は統計学的に有意であった。

表 2.7.6-20 フロセミドの主な PK 特性（PK 解析対象集団）

| | Reference (N = 20) | | | Test (N = 20) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Parameter** | **n** | **GeoMean** | **GeoCV [%]** | **n** | **GeoMean** | **GeoCV [%]** |
| $AUC_{0-t}$ [h*ng/mL] | 20 | 311 | 30 | 20 | 454 | 23 |
| $AUC_{0-inf}$ [h*ng/mL] | 20 | 316 | 29 | 20 | 458 | 23 |
| $C_{max}$ [ng/mL] | 20 | 141.4 | 49.8 | 20 | 237.8 | 33.2 |

GeoMean = Geometric Mean, GeoCV [%] = geometric coefficient of variation.
$C_{max}$ = maximum observed concentration, $AUC_{0-t}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration, $AUC_{0-inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinite time, n = number of observations used for the model.

Source: Table 14.2.2.9.1

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）

| **Substrate** | **Parameter** | **Ratio (Test/Reference) of geo. LS means (%)** | **90% CI of Ratio (Test/Reference) (%)** |
|---|---|---|---|
| Furosemide | $AUC_{0-t}$ [h*ng/mL] | 146.18 | 134.01, 159.45 |
| | $AUC_{0-inf}$ [h*ng/mL] | 144.65 | 133.01, 157.30 |
| | $C_{max}$ [ng/mL] | 168.15 | 140.53, 201.20 |

$C_{max}$ = maximum observed concentration, $AUC_{0-t}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration, $AUC_{0-inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinite time, CI = confidence interval, geo = geometric, LS = least squares.

Source: Table 14.2.2.10

### 2.7.6.7.3.2.2 メトホルミン

メトホルミンの $AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は、Leniolisib 併用下（試験投与）でメトホルミン単独（対照投与）よりもわずかに高かった一方で、$C_{max}$ の幾何平均値は両投与で同程度であった（表 2.7.6-22）。幾何 CV は 21%から 31%の範囲にあった。

混合効果モデルで統計学的に比較したとき、Leniolisib の併用によりメトホルミンの $AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-\infty}$は 1.1 倍に増加した（表 2.7.6-23）。

表 2.7.6-22 メトホルミンの主な PK 特性（PK 解析対象集団）

| | Reference (N = 20) | | | Test (N = 20) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Parameter** | **n** | **GeoMean** | **GeoCV [%]** | **n** | **GeoMean** | **GeoCV [%]** |
| $AUC_{0-t}$ [h*ng/mL] | 20 | 6400 | 26 | 20 | 7263 | 21 |
| $AUC_{0-inf}$ [h*ng/mL] | 20 | 6481 | 25 | 20 | 7353 | 21 |
| $C_{max}$ [ng/mL] | 20 | 1121 | 31 | 20 | 1075 | 23 |

GeoMean = Geometric Mean, GeoCV [%] = geometric coefficient of variation. $C_{max}$ = maximum observed concentration, $AUC_{0-t}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration, $AUC_{0-inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinite time n = number of observations used for the model.

Source: Table 14.2.2.9.2

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）

| **Substrate** | **Parameter** | **Ratio (Test/Reference) of geo. LS means (%)** | **90% CI of Ratio (Test/Reference) (%)** |
|---|---|---|---|
| Metformin | $AUC_{0-t}$ [h*ng/mL] | 113.47 | 104.48; 123.23 |
| | $AUC_{0-inf}$ [h*ng/mL] | 113.45 | 104.58; 123.08 |
| | $C_{max}$ [ng/mL] | 95.87 | 86.26; 106.54 |

$AUC_{0-t}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration, $AUC_{0-inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinite time, $C_{max}$ = maximum observed concentration, CI = confidence interval, LS = least squares

Source: Table 14.2.2.10

### 2.7.6.7.3.2.3 ロスバスタチン

ロスバスタチンの $AUC_{0-t}$、$AUC_{0-\infty}$及び $C_{max}$ の幾何平均値は、Leniolisib 併用下（試験投与）でロスバスタチン単独（対照投与）よりも高かった。3 つのパラメーターは全てばらつきが大きく、幾何 CV は 48%～61%であった（表 2.7.6-24）。

混合効果モデルで統計学的に比較したとき、Leniolisib の併用によりロスバスタチンの $AUC_{0-t}$、$AUC_{0-\infty}$及び $C_{max}$ はそれぞれ 2.1 倍、2.0 倍及び 1.8 倍に増加した（表 2.7.6-25）。

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）

| | Reference (N = 20) | | | Test (N = 20) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Parameter** | **n** | **GeoMean** | **GeoCV [%]** | **n** | **GeoMean** | **GeoCV [%]** |
| $AUC_{0-t}$ [h*ng/mL] | 20 | 22.33 | 56.02 | 20 | 46.96 | 50.60 |
| $AUC_{0-inf}$ [h*ng/mL] | 20 | 25.16 | 52.29 | 20 | 50.46 | 48.25 |
| $C_{max}$ [ng/mL] | 20 | 2.17 | 60.71 | 20 | 3.94 | 59.12 |

GeoMean = geometric mean, GeoCV [%] = geometric coefficient of variation. $C_{max}$ = maximum observed concentration, $AUC_{0-t}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration, $AUC_{0-inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinite time n = number of observations used for the model.

Source: Table 14.2.2.9.3

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）

| **Substrate** | **Parameter** | **Ratio (Test/Reference) of geo. LS means (%)** | **90% CI of Ratio (Test/Reference) (%)** |
|---|---|---|---|
| Rosuvastatin | $AUC_{0-t}$ [h*ng/mL] | 210.31 | 193.07; 229.09 |
| | $AUC_{0-inf}$ [h*ng/mL] | 200.53 | 186.25; 215.91 |
| | $C_{max}$ [ng/mL] | 181.79 | 165.05; 200.24 |

$AUC_{0-t}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration, $AUC_{0-inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinite time, $C_{max}$ = maximum observed concentration, CI = confidence interval, LS = least squares

Source: Table 14.2.2.10

### 2.7.6.7.3.2.4 カフェイン及びパラキサンチン

カフェインの $AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は、Leniolisib 併用下でカフェイン単独投与よりも高かったものの、ばらつきが大きく幾何 CV%は 37%～53%と高値であった。一方、カフェインの $C_{max}$ の幾何平均値は両投与で同程度であった（表 2.7.6-26）。

パラキサンチンについて、試験投与の 13 例及び対照投与の 7 例で $k_{el}$ が算出できなかった。このため、これらの被験者では各投与で $k_{el}$ に基づく PK パラメーターが算出できなかった。パラキサンチンの $AUC_{0-t}$、$AUC_{0-\infty}$及び $C_{max}$ は試験投与後と対照投与後とで同程度であり、ばらつきは小さく、幾何 CV%は 13%～18%の範囲にあった。

$AUC_{0-\infty}$及び $C_{max}$ の代謝比（カフェイン／パラキサンチン）は同程度であり、ばらつきは小さかった（幾何 CV%は 30%未満、表 2.7.6-26）。

混合効果モデルで統計学的に比較したとき、Leniolisib の併用によりカフェインの $AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-\infty}$は約 1.2 倍に増加した。パラキサンチンの $AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ約 1.1 倍及び約 1.2 倍に増加した（表 2.7.6-27）。

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）

| | Reference (N = 20) | | | Test (N = 20) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Parameter** | **n** | **GeoMean** | **GeoCV [%]** | **n** | **GeoMean** | **GeoCV [%]** |
| **Caffeine** | | | | | | |
| $AUC_{0-t}$ [h*ng/mL] | 19 | 14620 | 37 | 19 | 18516 | 41 |
| $AUC_{0-inf}$ [h*ng/mL] | 19 | 15443 | 45 | 19 | 20420 | 53 |
| $C_{max}$ [ng/mL] | 19 | 2202 | 21 | 19 | 2231 | 20 |
| **Paraxanthine** | | | | | | |
| $AUC_{0-t}$ [h*ng/mL] | 18 | 9422 | 16 | 18 | 10030 | 15 |
| $AUC_{0-inf}$ [h*ng/mL] * | 13 | 10129 | 16 | 7 | 10895 | 13 |
| $C_{max}$ [ng/mL] | 18 | 631 | 18 | 18 | 619 | 17 |
| **Caffeine / Paraxanthine** | | | | | | |
| Ratio $AUC_{0-t,\ parent/metabolite}$ [RATIO] | 18 | 1.43 | 29.09 | 18 | 1.64 | 29.90 |
| Ratio $AUC_{0-inf,\ parent/metabolite}$ [RATIO] * | 13 | 1.15 | 10.46 | 7 | 1.15 | 5.89 |
| Ratio $C_{max,\ parent/metabolite}$ [RATIO] | 18 | 3.22 | 26.61 | 18 | 3.30 | 24.76 |

GeoMean = geometric mean, GeoCV [%] = geometric coefficient of variation. $C_{max}$ = maximum observed concentration, $AUC_{0-t}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration, $AUC_{0-inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinite time, n = number of observations used for the model.

* $AUC_{0-inf}$ for paraxanthine and the respective ratio parent/metabolite are rejected as primary parameter as $\lambda_z$ could not be calculated for 13 of the 20 subjects in the test treatment and 7 of the 20 subjects in the reference treatment.

For calculation of the metabolic ratios, the metabolic weights of caffeine (194.2 g/mol) and paraxanthine (180.2 g/mol) were considered.

Source: Table 14.2.2.9.4, Table 14.2.2.9.5

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）

| **Substrate** | **Parameter** | **Ratio (Test/Reference) of geo. LS means (%)** | **90% CI of Ratio (Test/Reference) (%)** |
|---|---|---|---|
| Caffeine | $AUC_{0-t}$ [h*ng/mL] | 120.27 | 115.33, 125.41 |
| | $AUC_{0-inf}$ [h*ng/mL] | 123.63 | 118.23, 129.28 |
| | $C_{max}$ [ng/mL] | 101.07 | 96.74, 105.58 |
| Paraxanthine | $AUC_{0-t}$ [h*ng/mL] | 106.48 | 102.73, 110.38 |
| | $AUC_{0-inf}$ [h*ng/mL] | 117.47 | 112.33, 122.84 |
| | $C_{max}$ [ng/mL] | 99.74 | 97.06, 102.50 |

$AUC_{0-t}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration, $AUC_{0-inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinite time, CI = confidence interval, $C_{max}$ = maximum observed concentration, LS= least squares

Source: Table 14.2.2.10, Table 14.2.2.11

### 2.7.6.7.3.2.5 ミダゾラム及び代謝物

ミダゾラム及び α-ヒドロキシミダゾラムの主な PK 特性及び代謝比は、両投与でほぼ同程度で

あった（表 2.7.6-28）。

統計学的に比較したとき、ミダゾラムの主な PK 特性は 2 投与間で差がなかった。90% CI の範囲に 100%が含まれ、試験投与／対照投与の幾何平均比は 100%付近であった（表 2.7.6-29）。

α-ヒドロキシミダゾラムの曝露量は Leniolisib 併用下（試験投与）でわずかに高く、$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ約 1.2 倍及び約 1.1 倍に増加した。90% CI は 100%を十分上回った。$C_{max}$ は 9%増加したが、90% CI の範囲に 100%が含まれたことから、差は統計学的に有意ではなかった（表 2.7.6-29）。

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）

| | Reference (N = 20) | | | Test (N = 20) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Parameter** | **n** | **GeoMean** | **GeoCV [%]** | **n** | **GeoMean** | **GeoCV [%]** |
| **Midazolam** | | | | | | |
| $AUC_{0-t}$ [h*ng/mL] | 19 | 23.9 | 36.4 | 19 | 23.9 | 42.3 |
| $AUC_{0-inf}$ [h*ng/mL] | 19 | 25.3 | 35.4 | 19 | 25.1 | 41.2 |
| $C_{max}$ [ng/mL] | 19 | 10.06 | 32.46 | 19 | 9.27 | 32.70 |
| **Alpha-hydroxymidazolam** | | | | | | |
| $AUC_{0-t}$ [h*ng/mL] | 19 | 6.44 | 42.89 | 19 | 7.56 | 44.15 |
| $AUC_{0-inf}$ [h*ng/mL] | 19 | 7.36 | 38.35 | 19 | 8.35 | 41.55 |
| $C_{max}$ [ng/mL] | 19 | 3.01 | 51.40 | 19 | 3.18 | 51.83 |
| **Midazolam / alpha-hydroxymidazolam** | | | | | | |
| Ratio $AUC_{0-t,\ parent/metabolite}$ [RATIO] | 19 | 3.89 | 50.50 | 19 | 3.32 | 49.28 |
| Ratio $AUC_{0-inf,\ parent/metabolite}$ [RATIO] | 19 | 3.60 | 46.62 | 19 | 3.15 | 47.45 |
| Ratio $C_{max,\ parent/metabolite}$ [RATIO] | 19 | 3.51 | 48.40 | 19 | 3.06 | 48.56 |

GeoMean = geometric mean, GeoCV [%] = geometric coefficient of variation. $C_{max}$ = maximum observed concentration, $AUC_{0-t}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration, $AUC_{0-inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinite time, n = number of observations used for the model.

For calculation of the metabolic ratios, the metabolic weights of midazolam (325.8 g/mol) and alpha-hydroxymidazolam (341.8 g/mol) were considered.

Source: Table 14.2.2.9.6, Table 14.2.2.9.7

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）

| Substrate | Parameter | Ratio (Test/Reference) of geo. LS means (%) | 90% CI of Ratio (Test/Reference) (%) |
|---|---|---|---|
| Midazolam | $AUC_{0-t}$ [h*ng/mL] | 99.63 | 93.04, 106.68 |
| | $AUC_{0-inf}$ [h*ng/mL] | 98.70 | 92.00, 105.90 |
| | $C_{max}$ [ng/mL] | 93.51 | 86.00, 101.68 |
| Alpha-hydroxymidazolam | $AUC_{0-t}$ [h*ng/mL] | 118.20 | 111.76, 125.01 |
| | $AUC_{0-inf}$ [h*ng/mL] | 113.81 | 106.58, 121.53 |
| | $C_{max}$ [ng/mL] | 109.08 | 99.24, 119.89 |

$AUC_{0-t}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration, $AUC_{0-inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinite time, CI = confidence interval, $C_{max}$ = maximum observed concentration, LS = least squares.

Source: Table 14.2.2.10, Table 14.2.2.11

## 2.7.6.7.3.3 安全性の結果

### 2.7.6.7.3.3.1 治験薬の曝露状況

Leniolisib：19 例が、治験実施計画書に従って Leniolisib の投与（70 mg の bid 投与を 15 日間）を全て予定どおり完了した。1 例が試験を早期中止し、Leniolisib は Day 10 までのみ投与された。

基質であるフロセミド、メトホルミン及びロスバスタチン：20 例全例（100%）が、両投与日（それぞれ Day -6、Day -4 及び Day 7、Day 9）ともに治験実施計画書どおり投与された。

カフェイン：Day -2 には、20 例全例（100%）が治験実施計画書どおりカフェインを投与された。1 例が Day 10 の後に治験薬投与を中止したため、Day 15 にカフェインを投与された被験者は 19 例（95%）であった。

ミダゾラム：Day -2 には、19 例（95%）が治験実施計画書どおりミダゾラムを投与された。1 例はミダゾラムの投与を完了しなかった。Day 15 には、19 例（95%）が治験実施計画書どおりミダゾラムを投与された。1 例（男性）は、Day 10 の後に治験薬投与を中止したためミダゾラムを投与されなかった。したがって、2 例はミダゾラムの投与が 1 回のみであり、18 例は治験実施計画書どおり 2 回投与された。

### 2.7.6.7.3.3.2 有害事象

#### 2.7.6.7.3.3.2.1 有害事象の表示

全体として、15 例（75%）から 74 件の TEAE が報告された。大部分［12 例（60%）で発現した 35 件］の TEAE は Leniolisib と基質との併用下で報告された。

発現した 74 件の TEAE のうち 42 件は薬物に関連すると考えられた。このうち 11 件は Day 1～7（Leniolisib 単独投与中）に、28 件は Day 7～15（Leniolisib と基質とを併用中）に、3 件は治験薬最終投与から EOS 来院までの期間（Day 16～20）に報告された。

治験終了時に、TEAE の大半は消失していた。

#### 2.7.6.7.3.3.2.2 有害事象の解析

**有害事象の重症度**

大半の TEAE は軽度（65 件）又は中等度（8 件）であった。重度の TEAE（そう痒症）が 1 件

報告された。この事象は Leniolisib に関連すると判断され、投与及び試験の中止に至った。

#### 2.7.6.7.3.3.2.3 死亡

死亡の報告はなかった。

#### 2.7.6.7.3.3.2.4 重篤な有害事象

重篤な有害事象の報告はなかった。

#### 2.7.6.7.3.3.2.5 その他の重要な有害事象

1 例が、重度の TEAE のため投与及び試験を中止した。この男性被験者は重度の TEAE［そう痒症、有害事象共通用語規準（CTCAE）Grade 2］のため Day 10 に投与及び試験を中止した。この被験者は安全上の理由で入院し、残りの全ての試験来院に参加したが、安全性手順のみを完了した。

#### 2.7.6.7.3.3.3 臨床検査値の評価

安全性に関する臨床検査値において、医学的に重要な変化が見られた被験者はいなかった。臨床的に重大な臨床検査値異常は認められなかった。

#### 2.7.6.7.3.3.4 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

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。

### 2.7.6.7.4 結論

全体として、本試験の結果に基づき、臨床的に以下のとおり結論できる。

- ロスバスタチン（BCRP／OATP 1B1／1B3 トランスポーターの基質）の曝露量は、Leniolisib の併用により 2 倍に増加した。
- フロセミド（OAT1/OAT3 トランスポーターの基質）の曝露量は、Leniolisib の併用により 1.4 倍に増加した。
- メトホルミン（MATE／OCT1/OCT2 トランスポーターの基質）の曝露量は、Leniolisib の併用により 1.1 倍に増加した。
- Leniolisib は CYP1A2 の阻害剤ではない。
- Leniolisib は CYP3A4 の誘導剤ではない。

健康被験者に Leniolisib 70 mg の 15 日間 bid 投与を単独で、並びにフロセミド、メトホルミン、ロスバスタチン、ミダゾラム及びカフェインの 2 回単回投与と併用したところ、安全で忍容性は良好であった。