2.7.6.8 CCDZ173X2201（パート I）

［文書番号：5.3.5.1-1（評価データ）］

2.7.6.8.1 試験の要約

項目	内容
治験の標題	APDS/PASLI（活性化ホスホイノシチド 3-キナーゼデルタ症候群／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）患者を対象として CDZ173 の安全性及び有効性を評価する非盲検、非無作為化、患者内用量探索試験
治験責任医師	Dr. V Koneti Rao, MD et al.
治験実施医療機関	米国（NIH/NIAID）、チェコ共和国（Motol University Hospital）及びオランダ（Erasmus Medical Center）
治験期間	最初の患者の組入れ：2015 年 8 月 24 日 最後の患者の完了（パート I）：2016 年 10 月 17 日（パート I の最後の患者の最終来院）
開発の相	II/III
目的	**主要目的** ● 活性化ホスホイノシチド 3-キナーゼデルタ症候群（APDS）／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（PASLI）患者における CDZ173 の安全性及び忍容性を評価する。 ● パート II の用量を選択するため、APDS/PASLI 患者での用量 - PD 及び PK/PD 関係を評価する。 **副次目的** ● APDS/PASLI 患者での CDZ173 の PK を評価する。 ● APDS/PASLI 患者で、健康関連生活の質の変化に関する CDZ173 の有効性を評価する。 ● 医師による総合評価（PGA）及び患者による総合評価（PtGA）を用いて CDZ173 の有効性を評価する。 ● 疾患の全身性炎症成分の減少に関する CDZ173 の有効性を反映するバイオマーカーを評価する。 ● 個々の患者に対する治療ベネフィットを評価する。

2.7.6.8.2 試験方法

項目	内容
方法	本試験は 2 つのパートで構成される。今回の中間報告で報告するデータは本試験のパート I のみである。パート I は APDS/PASLI 患者 6 例を対象とした非無作為化、非盲検、患者内用量漸増、用量設定パートであった。3 用量の CDZ173 で安全性、忍容性、PK 及び *in vivo* PD（pAkt）を

	評価した。投与期間は 12 週間であった。開始用量は 10 mg とし、続いて 30 mg 及び 70 mg を 4 週間ずつ bid 投与した。
診断及び主な選択／除外基準	APDS/PASLI 関連遺伝子であるホスホイノシチド 3-キナーゼ（PI3K）デルタに変異が確認されている 12 歳以上 75 歳以下の男女を対象とした。 **選択基準** 主な選択基準は以下のとおりであった。 ● リンパ節及び／又は節外にリンパ球増殖が見られ、反復性の耳・副鼻腔・肺感染症及び／又は臓器不全（例：肺、肝臓）の既往など APDS/PASLI に一致する臨床所見及び症状を有する患者。 ● スクリーニング時に、3 分間以上安静にさせてから座位でバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）を測定したときの値が次の範囲内であった患者。 　● 収縮期血圧：90～160 mmHg 　● 拡張期血圧：50～95 mmHg 　● 脈拍数：40～100 bpm ● 12～15 歳で体重が 45 kg 以上の患者。16 歳以上の患者は BMI が 18～35 kg/m^2 の範囲内であること。BMI=体重（kg）/［身長（m）］^{2}。 **除外基準** 主な除外基準は以下のとおりであった。 ● スクリーニング前 6 ヵ月間に免疫グロブリン（Ig）の静注製剤／皮下投与製剤の用法が安定していない患者。一定の間隔（毎月など）での定期的注射など、各国の規制に従った Ig の安定的な維持療法は許容可能である。 ● 以下のような免疫抑制剤の投与歴がある又は投与中である。 　● 治験薬の初回投与前 6 週間以内の哺乳類ラパマイシン標的タンパク質（mTOR）阻害薬（ラパマイシン、エベロリムスなど）又はホスホイノシチド 3-キナーゼ δ（PI3Kδ）阻害薬（選択的又は非選択的 PI3K 阻害薬）。短期間の使用（計 5 日以下）であれば可とするが、使用時期は組入れの 1 ヵ月前までであること。 　● 治験薬の初回投与前 6 ヵ月以内の B 細胞除去薬（リツキシマブなど）。B 細胞除去薬の使用歴がある患者は、血中の B 細胞絶対数が正常値まで回復していること。 　● 治験薬の初回投与前 6 ヵ月以内のベリムマブ又はシクロホスファミド。 　● 治験薬の初回投与前 3 ヵ月以内のシクロスポリン A、ミコフェノール酸、6-メルカプトプリン、アザチオプリン又はメトトレキサート。 　● 治験薬の初回投与前 2 週間以内の、プレドニゾロン換算で 10 mg/日を超える用量のグルココルチコイド。

	● 治験薬投与開始時に影響が持続していると予想される、その他の免疫抑制剤。 ● CYP3A の強力な阻害剤、中等度若しくは強い誘導剤であることが知られている薬剤を使用中であり、治験薬投与開始前に投与中止又は別の薬剤への切替えができない。 ● CYP1A2 により代謝され治療域が狭い薬剤［強力な阻害剤の併用により曝露量が増加し安全上の重大な懸念（トルサード・ド・ポアントなど）に至る可能性があることが曝露量 - 反応関係から示されている薬剤］を使用中である。 ● 試験への組入れ 6 週間前から試験期間中及び CDZ173 の最終投与 7 日後までに生ワクチン（弱毒生ワクチンを含む）を使用した。 ● 妊娠中又は授乳中の女性。妊娠とは、受胎後から妊娠終了までの状態と定義し、ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）検査陽性により確認する。 ● 妊娠可能な女性。すなわち、治験薬投与中及び治験薬投与中止後 2 日間にわたり効果の高い避妊法（経口、パッチ、皮下埋植又は注射によるホルモン避妊薬以外）を用いていない、生理学的に妊娠可能な女性と定義する。
投与	**治験薬及び力価** 治験薬である CDZ173 10 mg カプセル、70 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、パート I の患者ごとの非盲検包装として治験責任医師に供給した。 **投与期間** CDZ173 カプセルは以下のとおり経口投与した。 試験は非盲検であった。全ての患者に対し、CDZ173 を 10 mg、30 mg 及び 70 mg の順で 4 週間ずつ bid 投与した。 パート I では、Day 28 夕方の CDZ173 10 mg 投与及び Day 56 夕方の CDZ173 30 mg 投与は実施しなかった。このようなウォッシュアウトは、次の用量での PK/PD 評価前に pAkt をベースラインレベルまで確実に回復させるために必要であった。
評価基準	**有効性の評価** ● リンパ球増殖に関する画像検査 ● 可溶性及び細胞性バイオマーカー ● 高感度 C 反応性タンパク（hsCRP）／乳酸脱水素酵素（LDH）

治験薬及び力価	処方管理番号	ロット番号
CDZ173 10 mg ハードゼラチンカプセル	6003526.001	1010004547
CDZ173 70 mg ハードゼラチンカプセル	6003962.001 6003962.001	1010005249 1010007017

	● エプスタイン・バーウイルス（EBV）及びサイトメガロウイルス（CMV） ● 血清中 Ig **薬力学的評価** ● *Ex vivo* 刺激した全血中 B 細胞の Akt リン酸化 **患者報告アウトカム** ● Short Form-36（SF-36）Survey ● 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） ● PtGA 質問票 ● PGA 質問票 **安全性の評価** ● 有害事象及び重篤な有害事象（重症度及び治験薬との関連性も含む）、並びに妊娠 ● 血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の定期的モニタリング ● バイタルサイン、心電図、妊娠検査、身体検査、体重及び身長の定期的な評価 **薬物動態の評価** バリデートされた LC-MS 法で CDZ173 を検出した。定量下限（LLOQ）は約 3 ng/mL と予想された。 次の血漿中 PK パラメーターを、実際に記録された試料採取時点及びノンコンパートメント法（Phoenix WinNonlin）を用いて算出した。 ● C_{max} ● T_{max} ● AUC_{0-t} 適宜、その他の PK パラメーター（$AUC_{0-\infty}$、CL_{SS}/F 及び C_{max} を含むがこれらに限定しない）を追加した。
統計手法	**目標症例数決定の根拠** パート I の症例数（6 例）は、主にフィージビリティに基づく一方でパート II の適切な用量が特定できる精度が得られる数とした。健康被験者の定常状態において、刺激 B 細胞による pAkt 阻害率の投与間隔時間の平均値は、CDZ173 の 10 mg bid 投与では 50%未満、30 mg bid 投与では約 70%及び 70 mg bid 投与では約 90%であると推定した。健康被験者における pAkt 阻害の SD は約 16%と推定した。APDS 患者でも変動が同程度であると仮定すると、6 例で検討したとき、所定の用量での非刺激 B 細胞による平均 pAkt 阻害率の 80% CI の幅は、推定される平均 pAkt 阻

害率の両側約 8.5%であると推定された。

解析対象集団

全ての解析対象集団で、実際の治験治療に基づき解析した。

- 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：有効な（除外フラグが付与されなかった）PK 濃度測定値が 1 つ以上得られ、治験薬を投与され、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。
- PD 解析対象集団：PD データが利用可能で、治験薬を投与され、PD 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。

試験には小児患者及び成人患者が含まれるが、症例数が少数であるため年齢別（18 歳未満、18 歳以上）の解析は実施しなかった。

解析手法

PK/PD 及び用量/PD 関係：

パート I の主要目的は、安全性及び忍容性の評価とともに、確認試験であるパート II の用量を決定することであった。主要パラメーターは pAkt 陽性 B 細胞の割合（非刺激試料及び刺激試料）であり、これをパート II の用量を選択するための PD マーカーとした。

pAkt 陽性 B 細胞の割合の定量は、ベースライン、3 用量それぞれの投与期間の Day 1（投与前、並びに投与 1、3 及び 8 時間後）、Day 8（投与前）及び Day 15（投与前）、並びに最終用量の投与期間の Day 28（投与前）に実施した。B 細胞で pAkt が著しく減少する用量（最大 70 mg bid）で、CDZ173 の有効性及び安全性を評価する無作為化、被験者、治験責任医師及び治験依頼者盲検化、プラセボ対照試験であるパート II を実施する。pAkt 阻害の濃度／用量 - 効果関係（非刺激 B 細胞及び刺激 B 細胞）と、APDS 患者で推定した内因性 pAkt レベル（測定可能である場合）を統合した薬理学的アプローチにより、阻害レベルの最良推定値を得た。E_{max} 濃度 - 反応モデルを当てはめることで、各測定時点での薬物濃度データと pAkt 阻害を関連付けた。E_{max} 用量 - 反応データを当てはめることで、用量と pAkt 阻害率の投与間隔時間の平均値を関連付けた。用量選択にあたり、その他の変数（安全性及びバイオマーカーを含むが必ずしもこれらに限定しない）も考慮した。

安全性及び忍容性：

バイタルサイン、心電図及び臨床検査の全てのデータを、年齢群、患者及び来院／時点別に一覧表示し、範囲がある場合、異常値（及び関連する起立性変化）にフラグを付与した。要約統計量を来院／時点別に示した。

有害事象に関する全ての情報を治療及び患者別に示した。有害事象が発

	現した被験者の数及び割合を、各治療について SOC 及び基本語別に集計した。 有効性／PD： hsCRP、LDH、標的病変の二方向積和（SPD）及び脾臓のサイズのベースラインからの変化量を算出し、来院別の要約統計量を示した。 バイオマーカーデータのベースラインからの変化量を算出し、来院／時点別の要約統計量を示した。 患者報告アウトカム： SF-36 スコア、WPAI-CIQ スコア、並びに PGA 及び PtGA の視覚的アナログ尺度（VAS）スコアのベースラインからの変化量を算出し、来院別の要約統計量を示した。 薬物動態： 血漿中 CDZ173 濃度データを年齢群、患者及び来院／試料採取時点別に一覧表示した。来院／試料採取時点別の要約統計量を示した。LLOQ 未満の濃度はゼロと報告した。 PK パラメーターを年齢群、患者及び試験日別に一覧表示した。要約統計量として、平均（算術及び幾何）、SD、CV（算術及び幾何）、中央値、最小値及び最大値を示した。例外として、T_{max} は中央値、最小値及び最大値を示した。

2.7.6.8.3 結果

2.7.6.8.3.1 対象集団での結果

2.7.6.8.3.1.1 被験者の内訳

計 6 例の APDS/PASLI 患者を本試験のパート I に組入れた。全例が治験実施計画書どおり試験を完了した。

2.7.6.8.3.1.2 解析対象集団

試験に組入れた 6 例全例を安全性、PK 及び PD 解析対象集団に含めた。

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

男性は 4 例（66.7%）及び女性は 2 例（33.3%）であった。平均年齢は 22.2 歳（範囲：16～31 歳）、平均体重は 63.92 kg（範囲：52.9～73.2 kg）及び平均 BMI は 22.10（範囲：18.0～27.2）であった。6 例は全て白人（100%）であった。

2.7.6.8.3.2 薬力学の結果

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）

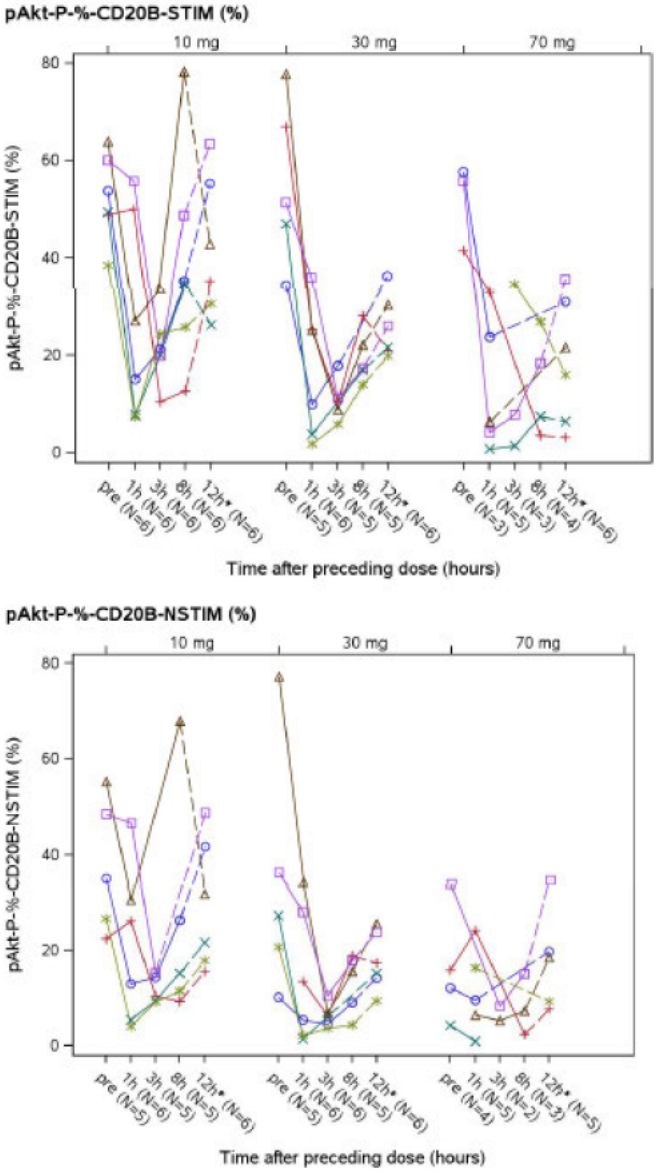
Ex vivo 刺激 B 細胞及び非刺激 B 細胞における Akt リン酸化の個別経時プロファイルを図 2.7.6-

7 に示す。

B 細胞における pAkt のベースラインからの変化は、大部分の患者で投与 1 時間後には明らかかつ最大であった。経路阻害は早期かつ最高薬物濃度到達時間の付近で生じたことから、薬物効果とその結果としての直接的な PK/PD 関係において意味のあるヒステリシスはないことが示唆された。

図 2.7.6-7 に、各用量の初回投与 8 時間後までの *ex vivo* 刺激及び非刺激 CD20 陽性 B 細胞中の pAkt 陽性細胞の割合（%）を示した。図中の 12 時間後のデータは定常状態のトラフ時点（Day 8 及び 15 の投与前）の平均値を示した。検討した用量範囲で、薬効は明らかに用量及び濃度に依存した。10 mg 単回投与による pAkt 陽性 B 細胞の割合の減少はおおむね 20%未満であったが、阻害作用はその後 12 時間かけて減弱した。それに対し、高用量では、最大薬物効果が大きく、持続的な阻害が認められた。最大効果は 30 mg と 70 mg とで程度に大きな差は認められなかったものの、阻害持続時間は 70 mg の方が明らかに長いことから、時間を平均した阻害及びトラフ（投与 12 時間後）での阻害に関してはより至適であると考えられる。

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）



* Derived as the mean of the Day 8 and Day 15 pre-dose values
Source: Listing 16.2.6-1.1.1

2.7.6.8.3.3 薬物動態 - 薬力学の関係

2.7.6.8.3.3.1 E_{max} 濃度 - 反応解析

CDZ173 を 70 mg の用量で bid 投与したときの定常状態での時間平均経路阻害率は約 80%と推定された一方で、30 及び 10 mg の用量で bid 投与したときの時間平均阻害率はそれぞれ 63%及び 38%であった。E_{max} 濃度 - 反応解析から、pAkt 刺激細胞中で定常状態での平均 pAkt 阻害率が E_{max} の 50%、70%及び 90%となる平均濃度を示す用量はそれぞれ 15 mg、35 mg 及び 136 mg（pAkt 非刺激細胞中ではそれぞれ 10 mg、23 mg 及び 90 mg）と算出された。

2.7.6.8.3.3.2 E_{max} 用量 - 反応解析

CDZ173 を 70 mg の用量で bid 投与したときの定常状態での時間平均経路阻害率は約 62%と推定された一方で、30 及び 10 mg の用量で bid 投与したときの時間平均阻害率はそれぞれ 53%及び 35%であった。E_{max} 用量 - 反応解析から、pAkt 刺激細胞中で定常状態での平均 pAkt 阻害率が E_{max} の 50%、70%及び 90%となる用量はそれぞれ 10 mg、24 mg 及び 94 mg（pAkt 非刺激細胞中ではそれぞれ 7 mg、17 mg 及び 65 mg）と算出された。

2.7.6.8.3.4 有効性の結果

2.7.6.8.3.4.1 リンパ球増殖の画像検査

CDZ173 がリンパ節腫脹に及ぼす影響を評価するため、実地医療及び各国の規制に従い、核磁気共鳴画像法（MRI）又は X 線スキャナを用いたコンピュータ断層撮影法（CT）による画像検査を実施した。試験期間を通じて、同じ患者には同じ撮像方法を使用した。スクリーニング時点及び投与後に、頸部、胸部、腹部及び骨盤部の MRI 又は CT 検査を実施した（2 回撮影）。

画像精査手順書に記載のとおり病変を選択した。病変選択、評価及び効果判定は 1999 年の国際ワーキンググループ基準に従った。ベースライン時に主要なリンパ節又はリンパ節腫瘤を大きい方から 6 個まで特定し、効果を追跡した。6 個のリンパ節標的病変に加えて、肝臓及び／又は脾臓の疾患部位から最大 4 個の標的病変（存在する場合）を選択し、またその他の節外から最大 4 個の標的病変（存在する場合）を選択した（標的病変は計 14 個）。全標的病変の SPD を、標的病変の効果判定基準とした。また、脾臓及び肝臓の三次元（3D）容積をスクリーニング時点及び投与後に測定した。

脾臓の容積、標的病変のサイズ及び肝臓の容積の減少について表 2.7.6-30 に示す。

CDZ173 の投与により、MRI/CT スキャンで測定した脾臓の容積及び標的病変の SPD がいずれも平均約 40%減少した（表 2.7.6-30）。肝臓の容積に目立った変化はなかった。

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

Patient	Spleen volume (% change from baseline)	Index Lesions SPD* (%change from baseline)	Liver volume‡ (% change from baseline)
[redacted]	-26%	-51%	-11%
	-39%	-13%	-2%
	-57%	-65%	7%
	-36%	-33%	-5%
	-39%	-48%	-3%
	-37%	-31%	5%
Mean ± SD	-39.2 % ± 9.88%	-40.3% ± 18.52%	-1.4% ± 6.45%

* Sum of product of diameters (SPD) of pre-identified index lesions
Source: Table 14.2-16.1.3

2.7.6.8.3.4.2 細胞性バイオマーカー

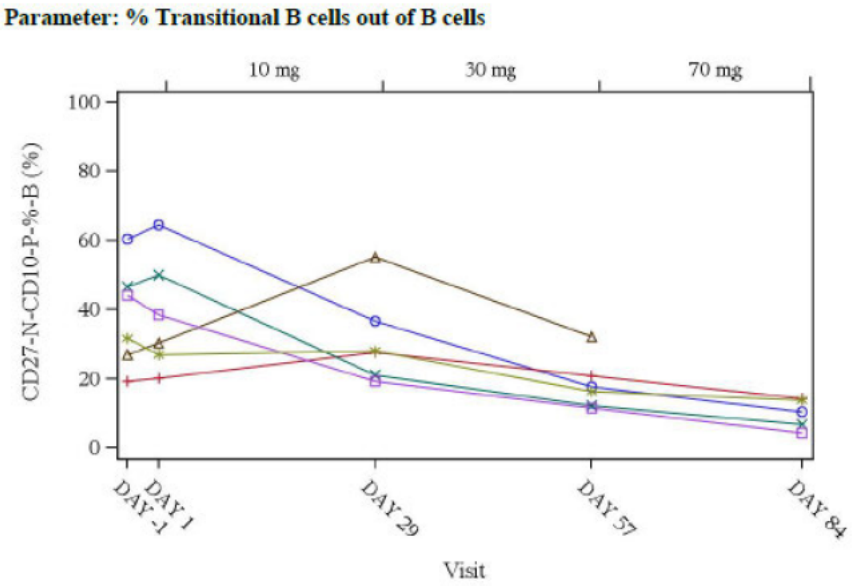
2.7.6.8.3.4.2.1 B 細胞サブセット

各患者の移行 B 細胞及びナイーブ B 細胞のプロファイルをそれぞれ図 2.7.6-8 及び図 2.7.6-9 に示す。

移行 B 細胞及びナイーブ B 細胞は CDZ173 の投与による影響が最も大きい B 細胞サブセットであった。移行 B 細胞の平均頻度は、ベースライン時の 38%から 70 mg bid 投与期間終了時には 10%に減少した。対照的に、ナイーブ B 細胞の平均頻度は、ベースライン時の 32%から 70 mg bid

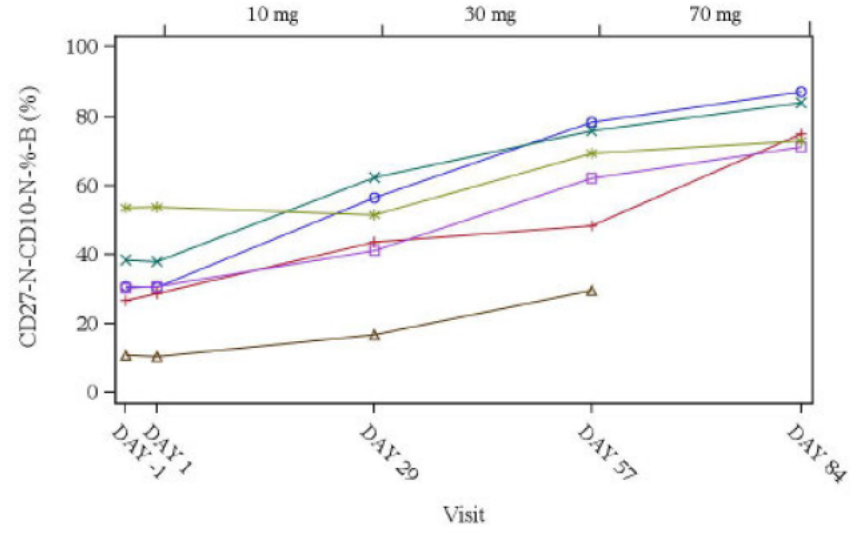
投与期間終了時には最大 78%に増加した。この反応は検討した用量範囲で緩やかかつ連続的であり、ベースラインからの変化が最も大きかったのは 70 mg 投与期間終了時付近であった。また、成熟 B 細胞の頻度が投与により増加した一方で、形質細胞の割合は減少した。

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）



Source: Listing 16.2.6-1.2.2

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）



Source: Listing 16.2.6-1.2.2

2.7.6.8.3.4.2.2　T 細胞サブセット

解析した T 細胞サブセットは、ヘルパーT 細胞、細胞傷害性 T 細胞、ナイーブ T ヘルパーT 細胞、ナイーブ細胞傷害性 T 細胞、セントラルメモリーヘルパーT 細胞、セントラルメモリー細胞傷害性 T 細胞、エフェクターメモリーヘルパーT 細胞、エフェクターメモリー細胞傷害性 T 細胞、老化ヘルパーT 細胞（CD57-P-%-CD4-P 及び PD1-P-%-CD4-P）及び老化細胞傷害性 T 細胞（CD57-

P-%-CD4-N 及び PD1-P-%-CD4-N）であった。このうち、CDZ173 の投与による影響が最も大きい T 細胞サブセットは老化 T 細胞であった。

CD57+CD8+ T 細胞の平均頻度は、ベースライン時の 26.5%から 70 mg bid 投与期間終了時には 9.7%に減少し、PD-1+CD4+ T 細胞の平均頻度は、62%から 39%に減少した。細胞の頻度を毎月モニタリングしたところ、反応は緩やかであったが、変化が最も顕著であったのは 70 mg の投与期間終了時であった。

2.7.6.8.3.4.3 血清中免疫グロブリン

スクリーニング時に、血清中 IgM の高値が 6 例中 4 例（患者番号[redacted]：2.82 g/L、患者番号[redacted]：6.86 g/L、患者番号[redacted]：3.35 g/L、患者番号[redacted]：7.52 g/L）で認められた。移行 B 細胞頻度の正常化とともに、全ての患者で血清中 IgM が減少した。CDZ173 投与終了時の IgM 濃度は Day -1 から 24%～54%減少した。しかし、他のクラスの免疫グロブリンでは明らかな経時的傾向は認められなかった。

2.7.6.8.3.4.4 可溶性バイオマーカー

血清中 CXCL13/BLC、CXCL10/血清中 IFN-γ 誘導性タンパク質 10（IP-10）、CCL22/マクロファージ由来ケモカイン（MDC）、CCL4/マクロファージ炎症性タンパク質（MIP）-1β、IFN-γ 及び TNF-α の平均血清中濃度が CDZ173 の投与により減少した（最大-60%）ことから、機序及び疾患に関連する潜在的効果が示唆される。IL-1β、IL-2、IL-4、GM-CSF、CXCL1/GRO-α、CXCL11/ITAC、CCL26/Eotaxin-3 及び CL3/MIP-1α の濃度は、分析した試料の大部分で定量下限未満であった。評価したその他のケモカイン及びサイトカインでは、投与の影響は認められなかった。

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

APDS/PASLI における全身性炎症を示す血液生化学検査パラメーターの減少から CDZ173 の有効性を評価するため、hsCRP 及び LDH を測定した。試験期間中、hsCRP の散発的な高値が、組入れた 6 例のうち 3 例（患者番号[redacted]：Day 84 に 9.8 mg/L、患者番号[redacted]：Day 35 に 6.5 mg/L、EOS 時点で 19.8 mg/L、患者番号[redacted]：スクリーニング時に 14.2 mg/L）で認められ、1 件の LDH 高値が 1 例（患者番号[redacted]：Day 71 に 284 U/L）で認められた。全体として、hsCRP 及び LDH は全ての患者で試験期間を通じて正常範囲内であった（正常範囲はそれぞれ 0～5 mg/L 及び 100～242 U/L）。

2.7.6.8.3.4.6 健康関連生活の質

2.7.6.8.3.4.6.1 Short Form 36 Survey（SF-36）

試験の本パートでは SF-36 に関する結論は得られなかった。これはおそらく、症例数が少ないこと、評価期間が比較的短いこと及び患者集団に青少年（範囲：16～31 歳）が含まれており不均質であることに起因すると考えられる。

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）

試験の本パートでは WPAI-CIQ に関する結論は得られなかった。これはおそらく、症例数が少ないこと、評価期間が比較的短いこと及び患者集団に青少年（範囲：16～31 歳）が含まれており

不均質であることに起因すると考えられる。

2.7.6.8.3.4.6.3 患者による総合評価質問票

PtGA 質問票を用いて APDS に関連する健康状態を 100 mm VAS で評価したところ、スコアが改善した（減少量の平均 ± SD は 10.5 ± 10.7 mm、範囲：-3～22 mm）。

2.7.6.8.3.4.6.4 医師による総合評価質問票

PGA 質問票を用いて疾患活動性を 100 mm VAS で評価したところ、投与 12 週間後に改善した（減少量の平均 ± SD は 25.8 ± 15.98 mm、範囲：12～51 mm の減少）。

2.7.6.8.3.5 薬物動態の結果

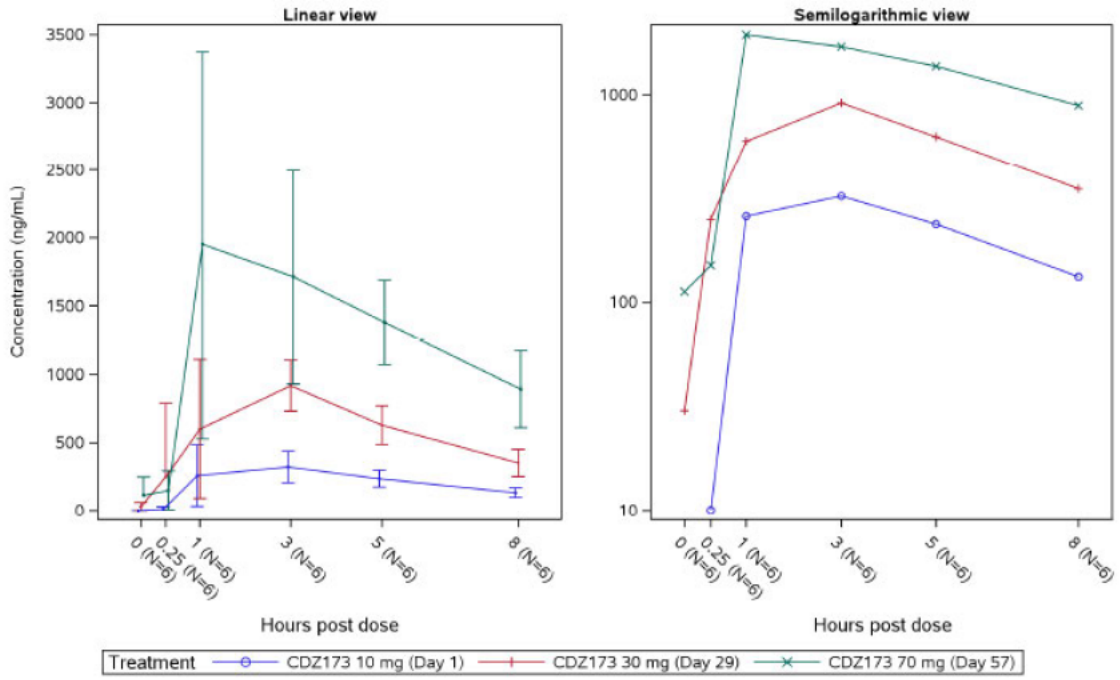
2.7.6.8.3.5.1 各用量の初回投与後の薬物動態

CDZ173 血漿中濃度の算術平均（SD） - 時間プロファイルを図 2.7.6-10 に、CDZ173 のノンコンパートメント PK パラメーター値の要約統計量を表 2.7.6-31 に示す。

図 2.7.6-10 から、CDZ173 の吸収は速やかであり、平均最高血漿中濃度は用量にかかわらず投与約 1 時間後に認められた。吸収相は単一の大きなピークを特徴としたが、個々の T_{max} は変動が大きく 0.25～5 時間の範囲内であり（表 2.7.6-31）、C_{max} の CV は中程度であった。

各用量レベルの初回投与日の $AUC_{0\text{-}8}$ 及び C_{max} はほぼ用量に比例して増加し（表 2.7.6-31）、全体的に FIH 試験（CCDZ173X2101 試験）の結果とほぼ一致した。

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）



Source: Table 14.2-1.1
Concentrations below the LLOQ are reported as zero

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）

Compound: CDZ173, Analyte: CDZ173, Matrix: PLASMA

Visit[1]	Statistic	AUClast (hr*ng/mL)	AUC0-8h (hr*ng/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)
DAY1	n	6	6	6	6
	Mean (SD)	1760 (441)	1780 (441)	393 (137)	
	CV% mean	25.1	24.7	35.0	
	[Min; Max]	[1010; 2150]	[1040; 2160]	[207; 581]	[0.92; 4.78]
DAY29	n	6	6	6	6
	Mean (SD)	4760 (816)	4830 (807)	1060 (222)	
	CV% mean	17.1	16.7	21.0	
	[Min; Max]	[3420; 5850]	[3460; 5860]	[804; 1350]	[0.25; 4.87]
DAY57	n	6	5	6	6
	Mean (SD)	10800 (3310)	12000 (2620)	2540 (747)	
	CV% mean	30.7	21.9	29.4	
	[Min; Max]	[5690; 14800]	[9640; 15400]	[1680; 3450]	[0.97; 4.95]

[1] Day 1, 29 and 57 are respectively the first dose administration of doselevel 10 mg, 30 mg and 70 mg bid

CV% = Coefficient of variation (%) = sd/mean*100; CV% geo-mean = sqrt (exp(variance for log transformed data)-1) * 100

Patient received escalating doses of CDZ173 bid (10 mg from Day 1-28, 30 mg from Day 29-56, 70 mg from Day 57-84)

Source: Table 14.2-1.2.1

2.7.6.8.3.5.2 定常状態での薬物動態

各用量レベルで初回投与後 8 日以内に定常状態での C_{trough} に到達し、以降トラフ値は安定して推移した。短い消失半減期から予測されたとおり、初回投与約 8 時間後の濃度は各用量レベルで観察された定常状態での C_{trough} と同程度であり、定常状態に到達する際の蓄積はわずかであることが示唆された。

定常状態での個々の PK パラメーターは、コンパートメントモデルの当てはめにより算出した。

CDZ173 のクリアランスは低く（TVCL の中央値は 4.18 L/h）、健康被験者での値（約 4 L/h）とほぼ同じであった。モデルは全用量レベルで各患者の時系列データによく当てはまったことから、検討した用量範囲全体で、PK は用量及び時間に関して線形であった。経口投与時の薬物クリアランス（TVCL）の変動は中程度（約 28%）であり、健康被験者での値とほぼ同じであった。

2.7.6.8.3.6 安全性の結果

2.7.6.8.3.6.1 治験薬の曝露状況

パート I では、治験実施計画書に従った患者内用量漸増を除き、治験薬の用量調節は不可とした。

本パートで、投与レベルの変更は生じなかった。

パート I は非盲検であり、全ての患者に対し CDZ173 を 10 mg、30 mg 及び 70 mg の順で 12 週間（各用量を 4 週間）bid 投与した。

2.7.6.8.3.6.2 有害事象

2.7.6.8.3.6.2.1 有害事象の表示

有害事象を SOC 別（表 2.7.6-32）及び基本語別（表 2.7.6-33）に要約した。

本試験のパートⅠで、死亡及び重篤な有害事象はなかった。安全上の問題により本パートを中止した患者はいなかった。6 例中 4 例（66.7%）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 SOC は「感染症および寄生虫症」（4 例、66.7%）、次いで「呼吸器、胸郭、及び縦隔障害」（2 例、33.3%）、「耳および迷路障害」（1 例、16.7%）、「胃腸障害」（1 例、16.7%）、「傷害、中毒および処置合併症」（1 例、16.7%）、「臨床検査」（1 例、16.7%）、「神経系障害」（1 例、16.7%）、「皮膚および皮下組織障害」（1 例、16.7%）であった。

有害事象の発現頻度は、低用量群である 30 mg bid 群（2 例、33.3%）及び 10 mg bid 群（2 例、33.3%）よりも、高用量群である 70 mg bid 群（4 例、66.7%）でわずかに高かった。

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）

	CDZ173 10 mg N=6 n (%)	CDZ173 30 mg N=6 n (%)	CDZ173 70 mg N=6 n (%)	Total N=6 n (%)
Patients with at least one AE	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (66.7)	4 (66.7)
System organ class				
Infections and infestations	0 (0.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	4 (66.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (33.3)
Ear and labyrinth disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
Gastrointestinal disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
Investigations	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
Nervous system disorders	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)

Arranged in descending order of frequency (in total group) and alphabetically by system organ class
The total column is the total number of patients that had an AE within that SOC.
Source: Table 14.3.1-1.1

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）

	CDZ173 10 mg N=6 n (%)	CDZ173 30 mg N=6 n (%)	CDZ173 70 mg N=6 n (%)	Total N=6 n (%)
Patients with at least one AE	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (66.7)	4 (66.7)
Preferred term				
Acute sinusitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
Amylase increased	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
Blood creatine phosphokinase increased	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
Cough	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
Deafness	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
Diarrhoea	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
Fungal skin infection	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
Gastroenteritis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
Gastrointestinal infection	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
Headache	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)
Lipase increased	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
Nasopharyngitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
Oropharyngeal pain	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
Pruritus	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
Rhinitis	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)
Seborrhoeic dermatitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
Sinusitis	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)
Sunburn	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)

Arranged in descending order of frequency (in total group) and alphabetically by preferred term
The total column will be the total number of patients that had an AE within that PT.
Source: Table 14.3.1-1.1

2.7.6.8.3.6.2.2 有害事象の解析

本試験のパートIで、治験薬投与開始後に18件の有害事象が4例から報告された。治験責任医師により治験薬投与と関連ありと判断された有害事象はなかった。特に頻度の高い SOC はなく（表 2.7.6-32）、報告された有害事象の種類に傾向はなかった（表 2.7.6-33）。

有害事象の重症度

有害事象の大半が Grade 1（軽度、4例で12件）及び Grade 2（中等度、3例で5件）であった。Grade 3（重度）の有害事象として、患者番号[redacted]で Day 14 にリパーゼ増加が1回発現したが、治験薬投与との関連はなかった。本事象は7日後に消失しており、措置や薬剤の併用は生じなかった。

報告された18件の有害事象のうち3例で発現した5件（患者番号[redacted]：アミラーゼ増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加、患者番号[redacted]：副鼻腔炎、患者番号[redacted]上咽頭炎及び皮膚真菌感染）は Grade 2 であったが、いずれも治験責任医師による治験薬投与との関連の疑いはなかった。

2.7.6.8.3.6.2.3 死亡

本試験のパートIで死亡は生じなかった。

2.7.6.8.3.6.2.4 重篤な有害事象

本試験のパートIで重篤な有害事象は生じなかった。

2.7.6.8.3.6.2.5 その他の重要な有害事象

本試験のパートIでその他の重要な有害事象は生じなかった。

2.7.6.8.3.6.3 臨床検査値の評価

本試験中に重要な所見の報告はなかったが、例外として1例でアミラーゼ、血中クレアチンホスホキナーゼ及びリパーゼの増加が報告された。これらの有害事象は重要とみなされたが、治験責任医師により治験薬投与との関連なしと報告された。

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

バイタルサイン及び心電図パラメーターに意味のある変化は認められなかった。

投与期間中、単球、NK細胞及びNKT細胞の頻度にCDZ173の影響は認められなかった。

本試験のパートIで、不妊手術を受けていない女性患者を2例組入れた。これらの患者に対し、スクリーニング時の血清妊娠検査及び試験期間中の定期的な尿妊娠検査を実施した。

CDZ173を投与してもEBV及びCMVのウイルス血症マーカーは増加しなかった。

2.7.6.8.4 結論

- 成人及び青少年のAPDS患者6例にCDZ173を投与したとき、忍容性は良好であり、免疫機能不全の正常化及びリンパ球増殖の抑制を含め、臨床検査及び臨床的に一貫した改善が認められた。
- パートIの結果から、パートIIへの移行が妥当とされる。パートIIはプラセボ対照試験であり、30例を対象として2:1の比でCDZ173 70 mg bid投与又はプラセボ投与を行う。

2.7.6.9 CCDZ173X2201（パート II）

［文書番号：5.3.5.1-2（評価データ）］

2.7.6.9.1 試験の要約

項目	内容
治験の標題	APDS/PASLI（活性化ホスホイノシチド 3-キナーゼデルタ症候群／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）患者を対象として CDZ173（Leniolisib）の有効性及び安全性を評価する非盲検、非無作為化、患者内用量探索試験に続き実施する、無作為化、被験者・治験責任医師・治験依頼者盲検化、プラセボ対照試験
治験責任医師	V. Koneti Rao, MD et al.
治験実施医療機関	10 施設（イタリア 2 施設、並びに米国、英国、チェコ共和国、オランダ、アイルランド、ベラルーシ、ロシア及びドイツの各 1 施設）で実施した。
治験期間	試験開始日：2017 年 12 月 5 日（最初の患者の最初の来院） 試験完了日：2021 年 8 月 16 日（最後の患者の最終来院）
開発の相	II/III
目的	**主要目的** APDS/PASLI 患者での CDZ173 の臨床的有効性（リンパ節腫脹及び免疫表現型の正常化）を評価する。 **副次目的** ● リンパ節腫脹（非標的病変及び脾臓）に対する CDZ173 の影響を評価する。 ● APDS/PASLI 患者での CDZ173 の PK を評価する。 ● APDS/PASLI 患者で、健康関連生活の質の変化に関する CDZ173 の有効性を評価する。 ● PGA 及び PtGA を用いて CDZ173 の有効性を評価する。 ● 疾患の全身性炎症成分の減少に関する CDZ173 の有効性を反映するバイオマーカーを評価する。 ● 個々の患者に対する治療ベネフィットを評価する。 ● APDS/PASLI 患者での CDZ173 の安全性及び忍容性を評価する。

2.7.6.9.2 試験方法

項目	内容
方法	本パートは APDS/PASLI 患者を対象とする無作為化、被験者・治験責任医師・治験依頼者盲検化、プラセボ対照、固定用量試験であった。約 30 例の組入れを予定した。スクリーニング来院（Day -50～Day -2）中に患者の適格性を評価した後、ベースライン来院中に確認した。Day -1 の来院で身体検査、バイタルサイン、心電図、採血及び PRO 質問票を含むベースライン評価を実施し、選択／除外基準に基づき組入れの適格性について判断した。Day 1 に、患者を CDZ173 70 mg bid 群又はマッチングプラ

	セボ群のいずれかに 2:1 の比で無作為化し、12 週間投与した。投与は被験者・治験責任医師・治験依頼者に対して盲検化した。予定した時点で有効性、安全性及び PK を評価した。パート II の投与終了時来院で、パート II から継続投与試験（CCDZ173X2201E1 試験）に直接ロールオーバーしてよいこととした。パート II から継続投与試験に直接ロールオーバーしない患者は、主試験の投与最終日から 4 週間、安全性を追跡調査した。これらの患者では Day 112 に EOS 来院を実施した。
診断及び主な選択／除外基準	**主な選択基準** APDS/PASLI 関連遺伝子である PI3Kδ に変異が確認されている 12 歳以上 75 歳以下の男女を対象とした。ホスファチジルイノシトール-4,5-二リン酸 3-キナーゼ触媒サブユニットデルタ（*PIK3CD*）又はホスホイノシチド 3-キナーゼ調節サブユニット 1（*PIK3R1*）のいずれかに変異を有する患者が含まれる。リンパ節及び／又は節外にリンパ球増殖が見られ、反復性の耳・副鼻腔・肺感染症及び／又は臓器不全（例：肺、肝臓）の既往など APDS/PASLI に一致する臨床所見及び症状を有する患者が含まれる。パート II では更に、CT 又は MRI スキャンで測定可能なリンパ節病変を少なくとも 1 個有する患者を対象とした。 **主な除外基準** 次のような免疫抑制剤の投与歴がある又は投与中である患者：治験薬の初回投与前 6 ヵ月以内の B 細胞除去薬（リツキシマブなど）（B 細胞除去薬の使用歴がある患者は、血中の B 細胞絶対数が正常値まで回復していること）；治験薬の初回投与前 6 週間以内の mTOR 阻害薬［シロリムス（ラパマイシン）、エベロリムスなど］又は PI3Kδ 阻害薬（選択的又は非選択的 PI3K 阻害薬）［短期間（計 5 日以下）の使用であれば可とするが、使用時期は組入れの 1 ヵ月前までであること］；治験薬初回投与前 2 週間以内の、プレドニゾロン換算で 25 mg/日を超える用量のグルココルチコイド。

<table>
<tr><td>投与</td><td>治験薬及び力価
<table>
<tr><th>治験薬及び力価</th><th>ロット番号</th></tr>
<tr><td>CDZ173 70 mg</td><td>1010029635
1010022946
1010015388
1010010033</td></tr>
<tr><td>プラセボ</td><td>1010024364
X252 1115</td></tr>
</table>
投与期間
12 週間（bid 経口投与）</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>主要評価項目
● MRI/CT 画像検査で Cheson の基準に従い選択した標的病変の log10 変換 SPD のベースラインからの変化量
● 総 B 細胞のうちナイーブ B 細胞が占める割合のベースラインからの変化量

副次評価項目
● MRI/CT 画像検査 - Cheson の基準に従い選択した標的病変及び測定可能な非標的病変の 3D 容積、並びに脾臓の 3D 容積及び 2 次元サイズなど
● CDZ173 を単回投与後の PK パラメーター（C_{max} 及び AUC を含むがこれらに限定しない）及び反復投与後のトラフ評価
● SF-36 Survey 及び WPAI-CIQ
● PGA 及び PtGA の VAS 評価（パート II で PGA は主な副次評価項目である）
● CRP、LDH、β2 ミクログロブリン、フェリチン、フィブリノゲン及び赤血球沈降速度（ESR）
● 叙述
● 有害事象、身体検査、バイタルサイン、心電図、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）を含む全ての安全性パラメーター</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td>目標症例数決定の根拠
マントル細胞リンパ腫に関するエベロリムスの非対照試験である CRAD001N2201 試験で 43 例の患者に 2 ヵ月投与したデータを用いて、標的病変の log10 変換 SPD のベースラインからの変化量のばらつきを推定した。本患者集団でもばらつきが同程度であると仮定すると（log10 スケールで SD が 0.2）、本パートの患者数を 30 例としたとき、log10 変換 SPD のベースラインからの変化量の実薬投与群とプラセボ群との差について、真の差を-0.225 と仮定した両側 2 標本 t 検定で第 I 種の過誤率を 5%</td></tr>
</table>

	としたときの p 値の統計学的有意性の検出力は 80%となる。これは、元のスケールでは約 40%の減少に相当する。本試験のパート I で 6 例の患者で検討したときに認められた SD（0.14）はわずかに小さかった。SD を 0.14 と仮定すると、本パートの患者数を 30 例としたとき、p 値の統計学的有意性の検出力は 97%となる。 **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。 ● PK 解析対象集団には、有効な（除外フラグが付与されなかった）PK 濃度測定値が 1 つ以上得られ、治験薬を投与され、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。PK 評価項目を年齢群別（18 歳以上及び 18 歳未満）及び APDS の診断別［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（APDS1）及び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（APDS2）］に報告した。 ● PD 解析対象集団には、治験薬を投与され、PD 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。パート II では、安全性及び有効性の主な評価項目を年齢群別（18 歳以上及び 18 歳未満）及び APDS の診断別（APDS1 及び APDS2）に報告した。 **解析手法** 背景変数及び人口統計学的変数に関する全てのデータを治療及び患者別に一覧表示した。要約統計量を年齢群、遺伝子診断（APDS1 対 APDS2）及び治療別に示した。関連する病歴、現在の病状、スクリーニング臨床検査の結果、薬物検査及びその他の関連する情報を年齢群、治療及び患者別に一覧表示した。 log10 変換 SPD 及びベースラインから投与終了時までの log10 変換 SPD の変化量、並びに総 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 29、Day 57、Day 85 及び投与終了時までの変化量に関する要約統計量及び個々の患者のプロファイルを、年齢群、遺伝子診断、治療及び時点別に示した。 共分散分析（ANCOVA）を用いて、log10 変換 SPD のベースラインからの変化量を投与群間で比較した。治療を固定効果とし、log10 変換ベースライン SPD を共変量とした。ANCOVA を用いて、ナイーブ B 細胞のベースラインから投与終了時（12 週間の投与期間を完了した患者では Day 85、Day 85 来院の前に投与を早期中止した患者では中止来院時点）までの変化量をベースライン時のナイーブ B 細胞頻度で調整し、2 投与群間で比較した。

	安全性パラメーターを、治療、性、年齢、遺伝子診断及び来院／時点別に一覧表示した。異常があればフラグを付与した。要約統計量を、投与群、性、年齢群、遺伝子診断及び来院／時点別に示した。有害事象に関する全ての情報を、性、年齢群、遺伝子診断、治療及び患者別に示した。有害事象が発現した患者の数及び割合を、SOC 及び基本語別に集計し、治療、性、年齢群及び遺伝子診断別に内訳を示した。同じ患者が同じ SOC に属する有害事象を複数発現した場合、その SOC で 1 件発現したとカウントした。PK パラメーターの要約統計量を、治療及び来院／試料採取時点別、また年齢及び遺伝子診断（APDS1 対 APDS2）別に示した。LLOQ 未満の濃度はゼロと報告した。

2.7.6.9.3 結果

2.7.6.9.3.1 対象集団での結果

2.7.6.9.3.1.1 被験者の内訳

計 31 例を 2:1 の比で CDZ173 70 mg bid 群又はプラセボ群に無作為化した。無作為化された 31 例は全て（CDZ173 70 mg bid 群の 21 例及びプラセボ群の 10 例）投与期間を完了し、このうち 18 歳未満は 12 例（CDZ173 70 mg bid 群の 8 例及びプラセボ群の 4 例）、18 歳以上は 19 例（CDZ173 70 mg bid 群の 13 例及びプラセボ群の 6 例）であった。遺伝子診断が APDS1 の 25 例及び APDS2 の 6 例が投与を受けた。

2.7.6.9.3.1.2 解析対象集団

無作為化された 31 例は全て安全性解析対象集団に含まれた。4 例は PK 及び PD 解析対象集団に含まれなかった。また、プラセボを投与された被験者は PK 解析対象集団に含まれなかった。

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

集団全体で、被験者背景の特性は投与群間で十分均衡していた。男性（48.4%）と女性（51.6%）の数は同程度であった。平均（SD）年齢は 23.7 歳（11.19）（範囲：11～54 歳）であり、平均体重（SD）は 66.92 kg（14.259）であり、平均（SD）BMI は 24.80（4.811）であった。患者の大半が白人でありヒスパニック／ラテン系民族ではなかった。

治験実施医療機関は、本パートの後半には *PIK3CD* 変異を有する患者（APDS1 患者）よりも *PIK3R1* 変異を有する患者（APDS2 患者）の組入れを遅れて開始した。これが本試験では APDS2 患者（6 例）が APDS1 患者（25 例）よりも少なかった要因である可能性がある。

ナイーブ B 細胞の解析対象とした 13 例の被験者背景は CDZ173 70 mg bid 群とプラセボ群で同様であった。

2.7.6.9.3.2 有効性の結果

2.7.6.9.3.2.1 有効性の主要評価項目の結果

主要評価項目（標的病変の log10 変換 SPD のベースラインからの変化量及びナイーブ B 細胞の割合のベースラインからの変化量）は達成された。

2.7.6.9.3.2.1.1 リンパ球増殖の画像検査

主要評価項目の一つは、MRI/CT 画像検査で Cheson の基準に従い選択した標的病変の log10 変換 SPD のベースラインからの変化量であった。log10 変換 SPD を指標としたリンパ節のサイズの減少を CDZ173 70 mg bid 群とプラセボ群とで比較した（図 2.7.6-11）。Day 85 におけるリンパ節サイズのベースラインからの平均（SD）変化量は、CDZ173 70 mg bid 群（18 例）で-0.281（0.1508）であり、プラセボ群（8 例）で-0.035（0.1169）であった。

治療を固定効果とし、log10 変換ベースライン SPD を共変量とする ANCOVA モデルを用いてデータを解析した。補正後平均変化量の、CDZ173 70 mg bid 群（18 例）とプラセボ群（8 例）との差（95% CI）は-0.25（-0.38, -0.12）であった。両側 p 値は 0.0006 であり、結果は統計学的に有意であった（表 2.7.6-34）。18 歳以上の患者を対象として解析した場合も結果は統計学的に有意であったが、18 歳未満の患者を対象とした場合は統計学的に有意ではなかった。リンパ節腫脹を示す、標的病変の log10 変換 SPD の要約統計量（年齢群別解析）を表 2.7.6-35 に示す。

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

Overall age group						
Test vs Ref. (comparison)	Adjusted mean change (SE)		Comparison of adjusted means			Test vs Ref.
	CDZ173 70 mg bid	Placebo	Diff.	(SE)	(95%CI)	P*-value
CDZ173 70 mg bid (N=18) vs placebo (N=8)	-0.27 (0.04)	-0.02 (0.06)	-0.25	0.06	(-0.38, -0.12)	0.0006

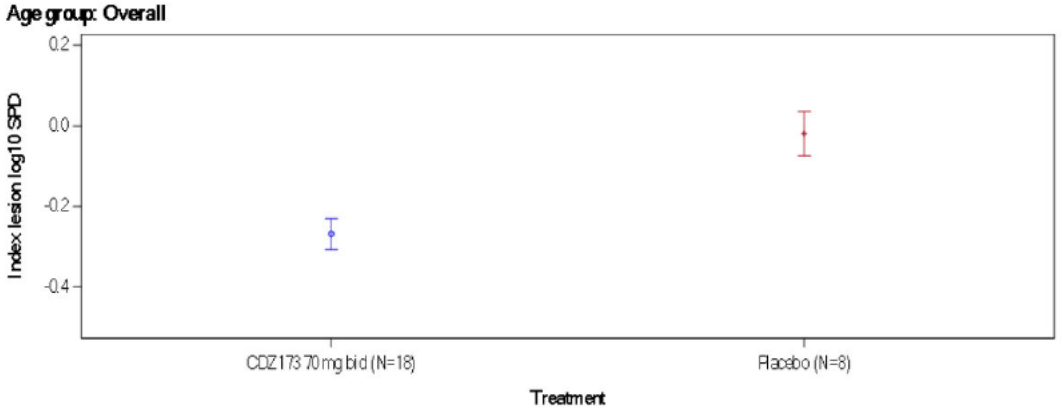
*p-value is 2-sided
Data were analyzed using ANCOVA model with treatment as a fixed effect and log10 transformed baseline SPD as a covariate. The use of glucocorticoids and concomitant immune replacement therapy as covariate, the results were changed.
Source: Table 14.2-2.2.1b_ad

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）

Treatment	Age Group	Statistics	Baseline	Day 85	Change from baseline	Percent change from baseline
CDZ173	<18 years	n	7	7	7	7
70 mg bid		Mean (SD)	3.021 (0.4930)	2.732 (0.3984)	-0.289 (0.1707)	-9.26 (4.425)
		[Min; Max]	[2.18; 3.47]	[2.01; 3.11]	[-0.62; -0.12]	[-18.1; -4.6]
	≥18 years	n	11	11	11	11
		Mean (SD)	3.027 (0.3919)	2.751 (0.4432)	-0.276 (0.1452)	-9.47 (5.951)
		[Min; Max]	[2.25; 3.51]	[1.70; 3.17]	[-0.55; -0.08]	[-24.4; -2.8]
	Overall	n	18	18	18	18
		Mean (SD)	3.025 (0.4197)	2.743 (0.4143)	-0.281 (0.1508)	-9.39 (5.268)
		[Min; Max]	[2.18; 3.51]	[1.70; 3.17]	[-0.62; -0.08]	[-24.4; -2.8]
Placebo	<18 years	n	3	3	3	3
		Mean (SD)	3.044 (0.2762)	2.921 (0.3174)	-0.123 (0.0894)	-4.13 (3.006)
		[Min; Max]	[2.73; 3.21]	[2.57; 3.17]	[-0.19; -0.02]	[-5.9; -0.7]
	≥18 years	n	5	5	5	5
		Mean (SD)	3.047 (0.4838)	3.065 (0.5308)	0.019 (0.1026)	0.45 (3.424)
		[Min; Max]	[2.61; 3.80]	[2.55; 3.84]	[-0.07; 0.19]	[-2.6; 6.1]
	Overall	n	8	8	8	8
		Mean (SD)	3.046 (0.3944)	3.011 (0.4420)	-0.035 (0.1169)	-1.27 (3.860)
		[Min; Max]	[2.61; 3.80]	[2.55; 3.84]	[-0.19; 0.19]	[-5.9; 6.1]

CV% = coefficient of variation(%) = (sd/mean)*100
The repeated measurements are not taken into account for the calculation of the statistics.
At each time point, only subjects with a value at both baseline and that time point are included.
Source: **Table 14.2-2.1.1b**

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）



LS Mean=Least square mean, N= number of patients. Data were analyzed using an ANCOVA model with treatment as fixed effect and log10 transformed baseline SPD as a covariate. The use of glucocorticoids and concomitant immune replacement therapy at baseline were both included as categorical (Yes/No) covariates
Source: **Figure 14.2-2.1.1.1b_ad**

2.7.6.9.3.2.1.2 B 細胞

もう一つの主要評価項目は、PD 解析対象集団でベースライン時のナイーブ B 細胞が 48%未満であった患者における、総 B 細胞のうちナイーブ B 細胞が占める割合のベースラインからの変化量であった。

主要解析として、PD 解析対象集団でベースライン時のナイーブ B 細胞が 48%未満であった患者（全 13 例）でナイーブ B 細胞のベースラインから Day 85 までの変化量を CDZ173 70 mg bid 群（8 例）とプラセボ群（5 例）で比較したところ、ベースラインから Day 85 までの変化量の補正後平均差（95% CI）は 37.30（24.06, 50.54）であり、p=0.0002 で結果は統計学的に有意であった（表 2.7.6-36）。APDS1 患者（CDZ173 70 mg bid 群 7 例及びプラセボ群 5 例）を対象として解析した場合も結果は一致していた（p=0.0005）。APDS2 患者は、プラセボ群の患者がいなかったため解析を実施することができなかった。

免疫表現型である B 細胞パネルの平均［標準誤差（SE）］（PD 解析対象集団）を図 2.7.6-12 に示す。ナイーブ B 細胞（%）プロファイルの重ね描き（パート II）を図 2.7.6-13 に示す。

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

Overall age group						
Test vs Ref. (comparison)	Adjusted mean change (SE)		Comparison of adjusted means			Test vs Ref.
	CDZ173 70 mg bid	Placebo	Diff.	(SE)	(95%CI)	P*-value
CDZ173 70 mg bid (N=8) vs placebo (N=5)	37.39 (5.35)	0.09 (6.66)	37.30	5.74	(24.06, 50.54)	0.0002

*p-value is 2-sided
Data were analyzed using an ANCOVA model with treatment as a fixed effect and baseline as a covariate. The use of glucocorticoids and concomitant immune replacement therapy at baseline were both included as categorical (Yes/No) covariates.
Baseline is defined as the arithmetic mean of the baseline and Day 1 values when both are available, and if either baseline or the Day 1 value is missing, the existing value is used.
Source: Table 14.2-3.1.1b_ad

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



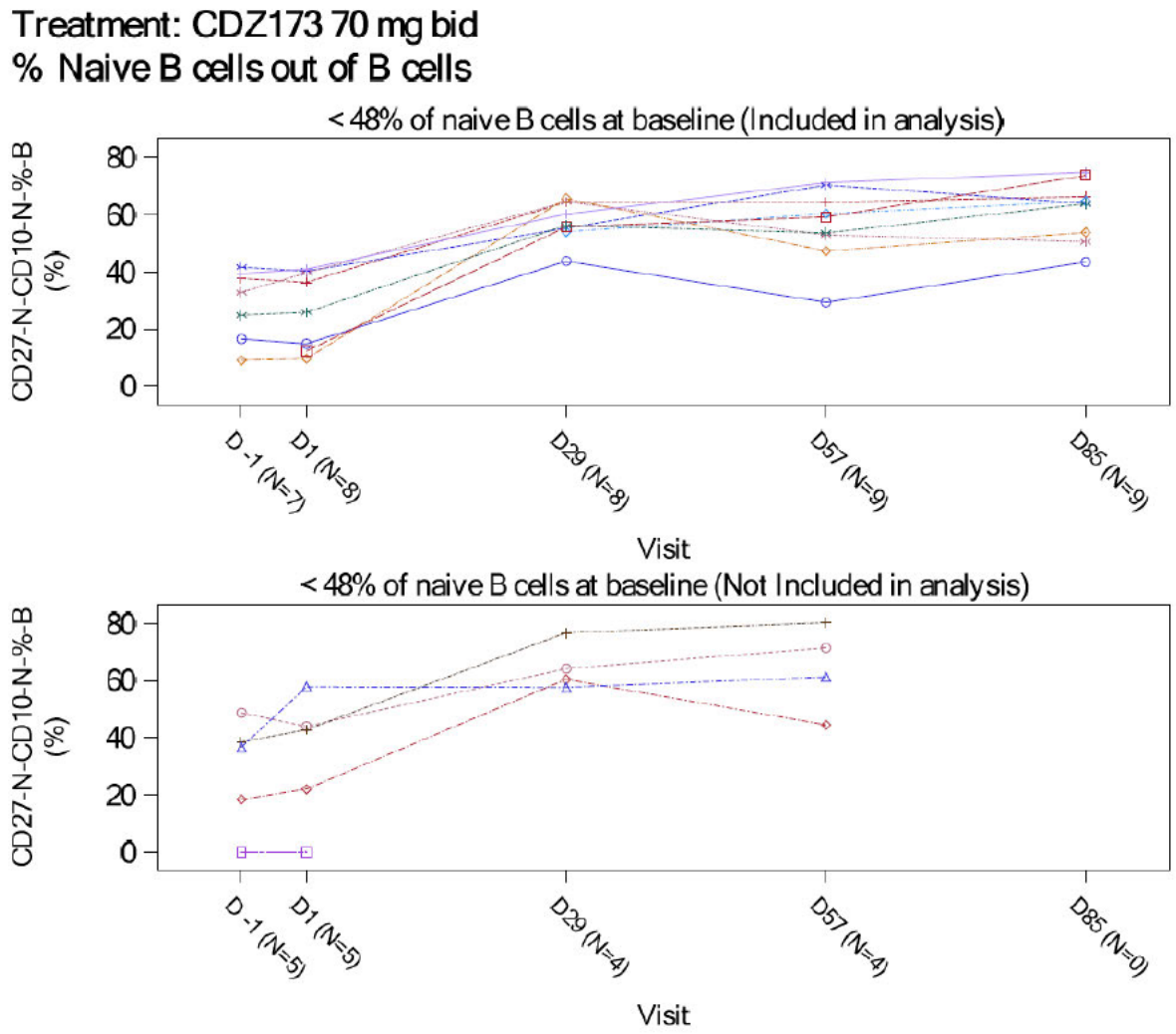
LS Mean = least squares mean, N = number of patients

The figure illustrates data for patients in the PD analysis set with a percentage less than 48% of naïve B cells at baseline.

Data were analyzed using an ANCOVA model with treatment as a fixed effect and baseline as a covariate. The use of glucocorticoids and concomitant immune replacement therapy at baseline were both included as categorical (Yes/No) covariates. Baseline is defined as the arithmetic mean of the baseline and Day 1 values when both are available, and if either baseline or the Day 1 value is missing, the existing value is used

Source: **Figure 14.2-3.1.1.1b_ad**

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）



N = number of patients.
Source: Listing 16.2.6-8.1b_ad

2.7.6.9.3.2.2 有効性の副次評価項目の結果

2.7.6.9.3.2.2.1 MRI/CT 画像検査

MRI/CT 画像検査パラメーターである標的病変の 3D 容積、標的病変の SPD、並びに脾臓及び肝臓の 3D 容積及び 2 次元サイズのベースラインから Day 85 までの変化量は、CDZ173 70 mg bid 群で減少した。本試験の探索的評価項目とした肝臓の 3D 容積も投与群で減少した。

CDZ173 70 mg bid 群（19 例）のベースラインから Day 85 までの平均（SD）変化率（%）は、標的病変の 3D 容積（mm^3）が-58.05（22.423）、標的病変の SPD（mm^2）が-47.83（20.346）、脾臓の容積（mm^3）が-26.68（12.137）、脾臓の 2 次元サイズ（mm^2）が-12.05（12.746）、肝臓の容積（mm^3）が-5.58（9.860）及び肝臓の 2 次元サイズ（mm^2）が-4.36（9.957）であった。CDZ173 70 mg bid 群でのこれらのパラメーターの減少は、APDS1 患者と APDS2 患者とで同程度であった。

プラセボ群（8 例）のベースラインから Day 85 までの平均（SD）変化率（%）は、標的病変の 3D 容積（mm^3）が-7.93（28.822）、標的病変の SPD（mm^2）が-4.53（27.710）、脾臓の容積（mm^3）が-1.37（24.238）、脾臓の 2 次元サイズ（mm^2）が 6.22（21.983）、肝臓の容積（mm^3）が-6.29（19.676）

及び肝臓の 2 次元サイズ（mm^2）が 7.22（15.012）であった。

2.7.6.9.3.2.2.2 SF-36 及び WPAI-CIQ

SF-36 及び WPAI-CIQ の要約統計量から意味のある結論は得られなかった。

2.7.6.9.3.2.2.3 PGA 及び PtGA

100 mm VAS で評価した PGA から、CDZ173 70 mg bid 群及びプラセボ群ともに疾患活動性が Day 85 までに低下したことが示された。CDZ173 70 mg bid 群（19 例）の PGA スコアをプラセボ群（8 例）と比較した結果は統計学的に有意ではなく、補正後平均群間差（95% CI）は-1.33（-19.48, 16.82）であった。

APDS に関連する健康状態を評価する PtGA は、CDZ173 70 mg bid 群及びプラセボ群ともに Day 85 までに増加した。PtGA スコアのベースラインからの変化量をプラセボ群と比較した結果は統計学的に有意ではなく、ベースラインから Day 85 までの VAS スコア変化量の補正後平均差（95% CI）は 9.25（-5.65, 24.14）であった。18 歳以上の患者を対象として、PtGA スコアのベースラインから Day 85 までの変化量を CDZ173 70 mg bid 群（12 例）とプラセボ群（5 例）とで比較したところ、統計学的有意差が認められた（p=0.0138）が、18 歳未満の患者を対象とした場合は CDZ173 70 mg bid 群（7 例）とプラセボ群（3 例）との間に統計学的有意差は認められなかった。

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

APDS/PASLI で見られる全身性炎症を示す一部の臨床検査パラメーターの減少に関する CDZ173 の有効性を評価した。

CDZ173 70 mg bid 群で、hsCRP、β2 ミクログロブリン及び ESR は Day 85 までに減少し、フィブリノゲン、フェリチン及び LDH に意味のある減少は認められなかった。EOS 時点でのデータは CDZ173 70 mg bid 群及びプラセボ群の各 1 例から得たものである。

2.7.6.9.3.2.2.5 治験責任医師による叙述

治療ベネフィットを評価するため、治験責任医師が 29 例の患者の叙述を作成した。20 例が CDZ173 70 mg bid 群及び 9 例がプラセボ群であった。治験責任医師は治験治療を知らされない状態で叙述を作成した。全ての患者叙述に共通する点の一つは、CDZ173 又はプラセボのいずれも忍容性が良好であることであった。CDZ173 群の 20 例中 14 例で病状の改善が報告された。残りの 6 例は変化なし又はわずかに増悪と報告された。プラセボ群の 9 例中 6 例は変化なし又は増悪と報告され、3 例は改善と報告された。

2.7.6.9.3.3 薬物動態の結果

CDZ173 70 mg を単回経口投与後の C_{max} の幾何平均（幾何平均 CV%）は 2080 ng/mL（25.4%）であり、T_{max} 中央値は 2.87 時間であった。反復投与後の Day 85 の C_{trough} の幾何平均（幾何平均 CV%）は 804 ng/mL（67.5%）であった。

2.7.6.9.3.4 安全性の結果

2.7.6.9.3.4.1 治験薬の曝露状況

31 例は全て、治験実施計画書に従って治験薬（CDZ173 70 mg bid 又はプラセボ）投与を受けた。

2.7.6.9.3.4.2 有害事象

2.7.6.9.3.4.2.1 有害事象の表示

有害事象の SOC 別要約を表 2.7.6-37 に、基本語別要約を表 2.7.6-38 に示す。

計 27 例(87.1%)が有害事象を報告した(CDZ173 70 mg bid 群の 85.7%及びプラセボ群の 90.0%)。このうち治験薬に関連する有害事象を報告したのは 8 例であった。治験薬に関連する有害事象を発現した患者の割合は 2 投与群間で同程度であった（CDZ173 70 mg bid 群で 23.8%及びプラセボ群で 30%)。有害事象の重症度は、大半の患者（74.2%）で Grade 1 であった。31 例中 8 例から Grade 3 及び Grade 4 の有害事象が報告された。プラセボ群の 1 例から Grade 5 の重篤な有害事象である肺高血圧症が発現した。

両投与群で、有害事象を発現した患者の割合は同程度であった（CDZ173 70 mg bid 群で 85.7%及びプラセボ群で 90.0%)。全患者の 10%超で発現した有害事象の SOC は「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」、「傷害、中毒および処置合併症」、「筋骨格系および結合組織障害」、「臨床検査」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「皮膚および皮下組織障害」、「神経系障害」、「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」であった。CDZ173 70 mg bid 群の 2 例で認められた有害事象は洞性頻脈及び頻脈（いずれも無症候性）であった（SOC は「心障害」)。

3 例以上から報告された有害事象は、頭痛(CDZ173 70 mg bid 群の 5 例及びプラセボ群の 2 例)、悪心（CDZ173 70 mg bid 群の 1 例及びプラセボ群の 3 例)、副鼻腔炎（CDZ173 70 mg bid 群の 4 例及びプラセボ群はなし)、上気道感染（CDZ173 70 mg bid 群の 2 例及びプラセボ群の 2 例)、無力症（CDZ173 70 mg bid 群の 1 例及びプラセボ群の 2 例）及び疲労（CDZ173 70 mg bid 群の 2 例及びプラセボ群の 1 例）であった。

2 つの年齢群間で、有害事象の全体的な発現頻度は同程度であった（少なくとも 1 件の有害事象を発現した患者の割合は 18 歳未満で 83.3%及び 18 歳以上で 89.5%)。

APDS1 患者と APDS2 患者で、有害事象の全体的な発現頻度は同程度であった(それぞれ 88.0%及び 83.3%)。APDS1 患者で報告された有害事象の SOC（多いものから 3 種類）は、「感染症および寄生虫症」(52.0%)、「胃腸障害」(40.0%)、及び「神経系障害」(36.0%）であった。APDS2 患者で報告された有害事象の SOC（多いものから 3 種類）は、「臨床検査」(66.7%)、「一般・全身障害および投与部位の状態」(33.3%）及び「感染症および寄生虫症」(33.3%）であった。

皮疹は PI3K 阻害薬のクラスエフェクトとして知られており、健康被験者に CDZ173 を 70 及び 140 mg の用量で bid 投与したとき(被験者の 10%未満)、並びに原発性シェーグレン症候群(pSS)患者に 70 mg の用量で bid 投与したとき(患者の 55%)にも認められた。本試験では CDZ173 70 mg bid 群の APDS 患者（APDS2 と診断）1 例のみで Grade 1 の斑状丘疹状皮疹が報告されたが、治験責任医師による治験薬投与との関連の疑いはなかった。

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）

Age group: Overall

	CDZ173 70 mg bid N=21 n (%)	Placebo N=10 n (%)	Total N=31 n (%)
Patients with at least one AE	18 (85.7)	9 (90.0)	27 (87.1)
System organ class			
Infections and infestations	11 (52.4)	4 (40.0)	15 (48.4)
Gastrointestinal disorders	7 (33.3)	4 (40.0)	11 (35.5)
Nervous system disorders	6 (28.6)	3 (30.0)	9 (29.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	7 (33.3)	1 (10.0)	8 (25.8)
General disorders and administration site conditions	5 (23.8)	2 (20.0)	7 (22.6)
Investigations	5 (23.8)	2 (20.0)	7 (22.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5 (23.8)	2 (20.0)	7 (22.6)
Injury, poisoning and procedural complications	3 (14.3)	1 (10.0)	4 (12.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (9.5)	2 (20.0)	4 (12.9)
Ear and labyrinth disorders	1 (4.8)	2 (20.0)	3 (9.7)
Cardiac disorders	2 (9.5)	0	2 (6.5)
Eye disorders	1 (4.8)	1 (10.0)	2 (6.5)
Metabolism and nutrition disorders	2 (9.5)	0	2 (6.5)
Renal and urinary disorders	2 (9.5)	0	2 (6.5)
Reproductive system and breast disorders	0	2 (20.0)	2 (6.5)
Vascular disorders	1 (4.8)	1 (10.0)	2 (6.5)

N = number of patients studied n = number of patients with at least one AE in the category.

Arranged in descending order of frequency (in total group) and alphabetically by system organ class the total column will be the total number of patients that had an AE within that SOC. A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

A patient with multiple occurrences of an adverse event is counted only once in the AE category.

Only adverse events occurring at or after first drug intake are included.

Source: **Table 14.3.1-1.1b**

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）

Age group: Overall			
	CDZ173 70 mg bid N=21 n (%)	Placebo N=10 n (%)	Total N=31 n (%)
Patients with at least one AE	18 (85.7)	9 (90.0)	27 (87.1)
Preferred term			
Headache	5 (23.8)	2 (20.0)	7 (22.6)
Nausea	1 (4.8)	3 (30.0)	4 (12.9)
Sinusitis	4 (19.0)	0	4 (12.9)
Upper respiratory tract infection	2 (9.5)	2 (20.0)	4 (12.9)
Asthenia	1 (4.8)	2 (20.0)	3 (9.7)
Fatigue	2 (9.5)	1 (10.0)	3 (9.7)
Abdominal discomfort	1 (4.8)	1 (10.0)	2 (6.5)
Alopecia	2 (9.5)	0	2 (6.5)
Back pain	2 (9.5)	0	2 (6.5)
Diarrhea	2 (9.5)	0	2 (6.5)
Dizziness	1 (4.8)	1 (10.0)	2 (6.5)
Eczema	2 (9.5)	0	2 (6.5)
Neck pain	2 (9.5)	0	2 (6.5)
Pyrexia	2 (9.5)	0	2 (6.5)
Urinary tract infection	1 (4.8)	1 (10.0)	2 (6.5)
Vomiting	1 (4.8)	1 (10.0)	2 (6.5)
Weight increased	1 (4.8)	1 (10.0)	2 (6.5)

N = number of patients studied n = number of patients with at least one AE in the category.
Arranged in descending order of frequency (in total group) and alphabetically by preferred term
The total column will be the total number of subjects that had an AE within that PT. A patient with multiple occurrences of an adverse event is counted only once in the AE category. Only adverse events occurring at or after first drug intake are included.
Source: **Table 14.3.1-1.1b**

2.7.6.9.3.4.2.2 治験薬に関連する有害事象

治験責任医師により治験薬投与との関連が疑われた有害事象は、患者の 25.8%（CDZ173 70 mg bid 群の 23.8%及びプラセボ群の 30.0%）から報告された。2 つの年齢群間で、治験責任医師により治験薬投与との関連が疑われた有害事象を報告した患者の割合は同程度であった。

2.7.6.9.3.4.2.3 死亡

本試験中に死亡の報告はなかった。プラセボ群の 1 例が、治験薬最終投与の約 3.5 ヵ月後に認められた肺高血圧症のため死亡した。

2.7.6.9.3.4.2.4 重篤な有害事象

重篤な有害事象が、試験中に 5 例（16.1%）から 11 件報告された。重篤な有害事象の発現頻度は、CDZ173 70 mg bid 群でプラセボ群よりも低かった。18 歳未満の年齢群では、CDZ173 70 mg bid 群の 1 例から重篤な有害事象である乳様突起炎（Grade 2）が報告された。18 歳以上の年齢群

では、4 例（CDZ173 70 mg bid 群及びプラセボ群の各 2 例）から重篤な有害事象が報告された。治験責任医師により治験薬投与との関連が疑われた重篤な有害事象はなかった。

2.7.6.9.3.4.2.5 その他の重要な有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.9.3.4.3 臨床検査値の評価

血液学的検査（好中球数の変化を除く）及び血液生化学検査パラメーターに意味のある傾向は認められなかった。尿検査パラメーターの一部が正常範囲を外れたが、治験責任医師により臨床的に重大と報告された変化はなかった。

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

バイタルサインパラメーターの一部が正常範囲を外れたが、治験責任医師により臨床的に重大と判断された変化はなかった。心電図間隔に意味のある傾向は認められなかった。QTcF 値が 500 ms を上回った患者や、QTcF 間隔がベースライン値から 60 ms を超えて延長した患者はいなかった。

2.7.6.9.4 結論

パート II の結果から、リンパ球増殖の抑制及び細胞性免疫機能異常の改善において、CDZ173 70 mg の bid 投与による臨床的有効性はプラセボを上回ることが示された。18 歳未満及び 18 歳以上の APDS1 患者及び APDS2 患者で、治験薬は安全で忍容性が良好であった。