2.7.6.10 CCDZ173X2201E1

［文書番号：5.3.5.2-1（評価データ）］

2.7.6.10.1 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 Leniolisib の長期安全性、忍容性、有効性、及び薬物動態を評価する非盲検、非無作為化、継続投与試験
治験責任医師	V. Koneti Rao, MD et al.
治験実施医療機関	7 ヵ国（ベラルーシ、チェコ共和国、ドイツ、イタリア、オランダ、ロシア連邦、米国）の 8 治験実施医療機関で患者を組入れた。
治験期間	最初の患者の組入れ：2016 年 9 月 8 日 中間解析データ抽出日：2023 年 3 月 13 日（試験は進行中）。
開発の相	II/III
目的	**主要目的** APDS 患者での Leniolisib の長期安全性及び忍容性を評価する。 **副次目的** ● APDS 患者での健康関連生活の質の変化に関する Leniolisib の長期有効性を評価する。 ● APDS 患者での疾患による全身炎症を減少させる Leniolisib の有効性を反映するバイオマーカーにより Leniolisib の長期有効性を評価する。 ● APDS 患者での Leniolisib の PK（トラフ濃度）を評価する。 ● Leniolisib HGC と比較した Leniolisib FCT の PK 及び相対バイオアベイラビリティを評価する。

2.7.6.10.2 試験方法

項目	内容
方法	これは Leniolisib の長期安全性、忍容性、有効性、及び PK データを収集するために、CCDZ173X2201 試験に参加した、又は過去に Leniolisib 以外の PI3Kδ 阻害薬の投与を受けた APDS 患者を対象に、Leniolisib 70 mg bid の実薬経口投与を延長する、進行中の多施設共同、国際共同、非盲検、非無作為化試験の中間解析である。 本試験は、スクリーニング来院、Leniolisib 70 mg bid の経口投与期間、投与終了時来院、及び EOS 来院を含む約 12 週間の追跡調査で構成された。CCDZ173X2201E1 試験での Leniolisib の投与は、個々の患者に対して最長 6 年間継続できた。

診断及び主な選択／除外基準	**主な選択基準** ● CCDZ173X2201 試験に参加している、又は過去に Leniolisib 以外の PI3Kδ 阻害薬の投与を受けた患者。 ● 治験責任医師により PI3Kδ 阻害薬療法からベネフィットが得られると判断された患者。 ● APDS 関連遺伝子である PI3Kδ に変異が確認されている患者。*PIK3CD* 又は *PIK3R1* のいずれかに変異を有する患者が含まれる。 **主な除外基準** ● CCDZ173X2201 試験への同意を撤回した患者。 ● 組入れ前 5 半減期又は 30 日以内のいずれか長い方に Leniolisib 以外の治験薬を使用した患者。 ● 免疫抑制剤の投与歴がある又は投与中の患者。 ● 試験への組入れ前 6 週間から試験期間中及び Leniolisib 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）を使用した患者。 ● コントロール不良の慢性又は再発性の感染症を有する患者（APDS に特有と考えられる疾患は除く）。
投与	**治験薬及び力価** Leniolisib の用量は 70 mg bid であった。HGC 又は FCT として経口投与した。 **投与期間** CCDZ173X2201E1 試験での Leniolisib の投与は、個々の患者に対して最長 6 年間継続できた。
評価基準	主要： 全ての安全性パラメーター［有害事象、身体検査、バイタルサイン、心電図、及び安全性に関する臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）を含む］ 副次： ● SF-36 survey 及び WPAI-CIQ、PGA 及び PtGA の視覚的アナログ尺度、並びに治験責任医師による患者の叙述 ● hsCRP、LDH、感染頻度、及びその他の疾患合併症 ● Leniolisib の定常状態 C_{trough} ● PK パラメーター［定常状態 AUC_{0-12}（$AUC_{0-12,ss}$）及び $C_{max,ss}$ を含むがこれらに限定しない］

統計手法	**目標症例数決定の根拠** 該当しない。 **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、治験薬を投与され、安全性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患者が含まれた。 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患者が含まれた。 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患者が含まれた。 **解析手法** 要約統計量として、症例数、平均値、標準偏差、変動係数、中央値、最小値、及び最大値を示す。安全性に関する要約統計量は、該当する場合、来院／時点別に示した。PD に関する要約統計量は、投与群及び来院別に、ベースラインからの変化量と共に示した。PD に関する副次及び探索的変数の絶対値並びにベースライン値からの変化量の算術平均（SE）を時間に対してプロットした。来院／試料採取時点別の PK の記述的要約統計量は、定量下限未満の濃度及びゼロと報告された頻度（n, %）を含めて示した。

2.7.6.10.3 結果

2.7.6.10.3.1対象集団での結果

2.7.6.10.3.1.1 被験者の内訳

全体として、継続投与試験に 37 例を組入れた。そのうち、26 例が CCDZ173X2201 試験で Leniolisib の投与を受け、11 例は過去に Leniolisib の投与を受けていなかった（9 例は CCDZ173X2201 試験でプラセボの投与を受け、2 例は過去に Leniolisib 以外の PI3Kδ 阻害薬の投与を受けた）。計 37 例中 31 例（83.8%）が、継続投与試験のデータ抽出日である 2023 年 3 月 13 日時点で試験を継続中であった。

2.7.6.10.3.1.2 解析対象集団

いずれかの解析対象集団から除外された患者はいなかったため、全 37 例が安全性解析対象集団、PK 解析対象集団、及び PD 解析対象集団に含まれた。

2.7.6.10.3.1.3 被験者背景及びその他のベースライン特性

継続投与試験の患者の平均年齢は 22.7 歳であった。患者の多くが男性（37 例中 21 例、56.8%）、多くが白人（37 例中 31 例、83.8%）であった。

2 つのサブグループ間で診断からの期間が異なり、診断からの平均日数は、過去に Leniolisib の投与を受けた患者では 796.5 日、過去にプラセボ投与を受けた患者では 1116.1 日であった。全体

として、37 例中 30 例（81.1%）が *PIK3CD*/APDS1 変異を有し（過去に Leniolisib の投与を受けた患者で 80.8%、プラセボの投与を受けた患者で 88.9%）、最も多かったのは E1021K（37 例中 17 例、45.9%）及び E525K（37 例中 5 例、13.5%）変異であった。全体として、37 例中 7 例（18.9%）が *PIK3R1*/APDS2 変異を有していた（過去に Leniolisib の投与を受けた患者で 19.2%、プラセボの投与を受けた患者で 11.1%）。

2.7.6.10.3.2有効性の結果

2.7.6.10.3.2.1 SF-36 survey 及び WPAI-CIQ

データ抽出日時点で、SF-36 プロファイルの平均スコアは、全ての下位尺度でベースラインからの改善（増加）を示し、継続投与試験を通して維持されていた。継続投与の Day 728 時点で、身体的側面の QOL サマリースコア及び全体的健康感スコアにおいて、平均値の改善が認められた。

データ抽出日時点で、WPAI-CIQ プロファイルの平均スコアは、労働時間及び授業時間に関してベースラインからの改善（増加）を示し、継続投与試験を通して維持されていた。同様に、データ抽出日時点で、健康／その他の理由による欠勤／授業の欠席の平均スコアに関してベースラインからの改善（減少）を示し、APDS による影響を受ける仕事／授業の生産性及び APDS による影響を受ける日常活動が継続投与試験を通して維持されていた。

2.7.6.10.3.2.2 PGA 及び PtGA

それぞれ APDS に関連する健康状態及び疾患活動性を評価する PGA 及び PtGA はいずれも、ベースラインから継続投与試験のデータ抽出日まで減少を示した。

2.7.6.10.3.2.3 hsCRP 及び LDH

hsCRP のベースライン値からの平均変化量は、ベースラインから継続投与の Day 84 まで減少を示し、その後、継続投与の Day 546 及び 1820 を除くデータ抽出日までの全ての時点で、ベースラインからの増加が認められた。

LDH のベースライン値からの平均変化量は、ベースラインからデータ抽出日までの全ての時点で増加している。

2.7.6.10.3.3安全性の結果

2.7.6.10.3.3.1 治験薬の曝露状況

継続投与試験全体で、37 例中 30 例（81.1%）が 96 週間（約 2 年）以上、5 例（13.5%）が 5 年（260 週間）以上、Leniolisib の投与を受けた。

2.7.6.10.3.3.2 有害事象

2.7.6.10.3.3.2.1 有害事象の表示

有害事象を SOC 別（表 2.7.6-39）及び基本語別（表 2.7.6-40）に要約する。

本中間解析のためのデータ抽出日までに、全体として継続投与試験の患者の 91.9%で TEAE が少なくとも 1 件発現した（過去に Leniolisib 及びプラセボの投与を受けた患者でそれぞれ 92.3%及び 88.9%）。

最も高頻度に報告された SOC 別の TEAE は、「感染症および寄生虫症」（全患者の 83.8% : 過去

に Leniolisib 及びプラセボの投与を受けた患者でそれぞれ 84.6%及び 77.8%）及び「胃腸障害」（全患者の 62.2%：過去に Leniolisib 及びプラセボの投与を受けた患者でそれぞれ 61.5%及び 66.7%）であった。

最も高頻度に報告された基本語別の TEAE は SARS-CoV-2 検査陰性（全患者の 40.5%：過去に Leniolisib 及びプラセボの投与を受けた患者でそれぞれ 42.3%及び 44.4%）、COVID-19（全患者の 29.7%、過去に Leniolisib 及びプラセボの投与を受けた患者でそれぞれ 26.9%及び 33.3%）、上気道感染（全患者の 27.0%：過去に Leniolisib 及びプラセボの投与を受けた患者でそれぞれ 26.9%及び 22.2%）、頭痛及び発熱（全患者の 18.9%：過去に Leniolisib 及びプラセボの投与を受けた患者でそれぞれ頭痛は 19.2%及び 0.0%、発熱は 15.4%及び 33.3%）。

表 2.7.6-39 有害事象の器官別大分類別の発現頻度 - 患者数（%）（安全性解析対象集団）

	Part 1			Part 2		Extension Leniolisib 70 mg BID			
	Leniolisib 10 mg BID N=6 n (%)	Leniolisib 30 mg BID N=6 n (%)	Leniolisib 70 mg BID N=6 n (%)	Leniolisib 70 mg BID N=21 n (%)	Placebo BID N=10 n (%)	Previous Leniolisib N=26 n (%)	Previous Placebo N=9 n (%)	Total Extension N=37 n (%)	Total Leniolisib N=38 n (%)
Patients with at least one AE	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (66.7)	18 (85.7)	9 (90.0)	24 (92.3)	8 (88.9)	34 (91.9)	36 (94.7)
System organ class									
Infections and infestations	0 (0.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	11 (52.4)	4 (40.0)	22 (84.6)	7 (77.8)	31 (83.8)	33 (86.8)
Gastrointestinal disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	7 (33.3)	4 (40.0)	16 (61.5)	6 (66.7)	23 (62.2)	24 (63.2)
Investigations	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (23.8)	2 (20.0)	14 (53.8)	4 (44.4)	18 (48.6)	20 (52.6)
Nervous system disorders	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	6 (28.6)	3 (30.0)	9 (34.6)	2 (22.2)	13 (35.1)	17 (44.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	7 (33.3)	1 (10.0)	10 (38.5)	2 (22.2)	12 (32.4)	16 (42.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (9.5)	2 (20.0)	9 (34.6)	4 (44.4)	13 (35.1)	15 (39.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (23.8)	2 (20.0)	7 (26.9)	1 (11.1)	9 (24.3)	14 (36.8)
General disorders and administration site conditions	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (23.8)	2 (20.0)	8 (30.8)	3 (33.3)	11 (29.7)	13 (34.2)
Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (14.3)	1 (10.0)	7 (26.9)	1 (11.1)	9 (24.3)	13 (34.2)
Metabolism and nutrition disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	6 (23.1)	2 (22.2)	8 (21.6)	9 (23.7)
Blood and lymphatic system disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	5 (19.2)	2 (22.2)	7 (18.9)	7 (18.4)
Psychiatric disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	5 (19.2)	1 (11.1)	6 (16.2)	7 (18.4)
Eye disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (10.0)	2 (7.7)	2 (22.2)	4 (10.8)	5 (13.2)
Immune system disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	3 (8.1)	3 (7.9)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	2 (22.2)	3 (8.1)	3 (7.9)
Renal and urinary disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	3 (7.9)
Reproductive system and breast disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	1 (3.8)	2 (22.2)	3 (8.1)	3 (7.9)
Vascular disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (10.0)	1 (3.8)	2 (22.2)	2 (5.4)	2 (5.3)
Cardiac disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	2 (5.3)
Ear and labyrinth disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.8)	2 (20.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	2 (5.3)
Not coded	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Congenital, familial and genetic disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Hepatobiliary disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Social circumstances	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: AE = adverse event; BID = twice daily.
A patient with multiple AEs within a dose/study part was counted only once in the 'at least one AE' row.
A patient with multiple AEs within a dose/study part with the same primary system organ class was counted only once for that primary system organ class.
Arranged in descending order of frequency (in Total leniolisib group) and alphabetically by preferred term.
AEs were coded using MedDRA version 24.0.
The extract for the extension study data was 13MAR2023.
Source: Table 14.3.1-1.1

表 2.7.6-40 有害事象の基本語別の発現頻度 - 患者数（%）（安全性解析対象集団）

	Part 1			Part 2		Extension Leniolisib 70 mg BID			
	Leniolisib 10 mg BID N=6 n (%)	Leniolisib 30 mg BID N=6 n (%)	Leniolisib 70 mg BID N=6 n (%)	Leniolisib 70 mg BID N=21 n (%)	Placebo BID N=10 n (%)	Previous Leniolisib N=26 n (%)	Previous Placebo N=9 n (%)	Total Extension N=37 n (%)	Total Leniolisib N=38 n (%)
Patients with at least one AE	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (66.7)	18 (85.7)	9 (90.0)	24 (92.3)	8 (88.9)	34 (91.9)	36 (94.7)
Preferred term									
SARS-CoV-2 test negative	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (42.3)	4 (44.4)	15 (40.5)	15 (39.5)
COVID-19	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (26.9)	3 (33.3)	11 (29.7)	11 (28.9)
Headache	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	5 (23.8)	2 (20.0)	5 (19.2)	0 (0.0)	7 (18.9)	11 (28.9)
Upper respiratory tract infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (20.0)	7 (26.9)	2 (22.2)	10 (27.0)	11 (28.9)
Sinusitis	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	4 (19.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	3 (33.3)	5 (13.5)	9 (23.7)
Pyrexia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	4 (15.4)	3 (33.3)	7 (18.9)	8 (21.1)
Diarrhoea	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (9.5)	0 (0.0)	3 (11.5)	1 (11.1)	4 (10.8)	6 (15.8)
Otitis externa	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	5 (19.2)	0 (0.0)	5 (13.5)	6 (15.8)
Vomiting	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (10.0)	2 (7.7)	3 (33.3)	5 (13.5)	6 (15.8)
Asthma	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	3 (11.5)	1 (11.1)	4 (10.8)	5 (13.2)
Pneumonia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	3 (11.5)	1 (11.1)	4 (10.8)	5 (13.2)
Respiratory tract infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	4 (15.4)	1 (11.1)	5 (13.5)	5 (13.2)
Rhinitis	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (0.0)	4 (10.8)	5 (13.2)
Weight increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (10.0)	4 (15.4)	1 (11.1)	5 (13.5)	5 (13.2)
Abdominal pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (7.7)	2 (22.2)	4 (10.8)	4 (10.5)
Alopecia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (11.1)	2 (5.4)	4 (10.5)
Back pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (5.4)	4 (10.5)
Bronchitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	1 (11.1)	4 (10.8)	4 (10.5)
Dental caries	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	4 (15.4)	0 (0.0)	4 (10.8)	4 (10.5)
Gastrooesophageal reflux disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (0.0)	3 (8.1)	4 (10.5)
Nasopharyngitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (7.7)	1 (11.1)	4 (10.8)	4 (10.5)
Oral herpes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	3 (11.5)	1 (11.1)	4 (10.8)	4 (10.5)
Oropharyngeal pain	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	1 (11.1)	3 (8.1)	4 (10.5)
Pharyngitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (15.4)	0 (0.0)	4 (10.8)	4 (10.5)
Seborrhoeic dermatitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (0.0)	3 (8.1)	4 (10.5)
Urinary tract infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (10.0)	3 (11.5)	1 (11.1)	4 (10.8)	4 (10.5)
Abdominal pain upper	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	2 (5.4)	3 (7.9)
Alanine aminotransferase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	2 (22.2)	3 (8.1)	3 (7.9)
Arthralgia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	3 (8.1)	3 (7.9)
Epistaxis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (5.4)	3 (7.9)
Gastroenteritis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.8)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (5.4)	3 (7.9)
Haematochezia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (11.1)	2 (5.4)	3 (7.9)
Migraine	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (0.0)	3 (8.1)	3 (7.9)
Nausea	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (30.0)	1 (3.8)	1 (11.1)	2 (5.4)	3 (7.9)
Otitis media	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (0.0)	3 (8.1)	3 (7.9)
Pruritus	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	3 (7.9)
Acute sinusitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.7)	2 (5.3)
Amylase increased	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.3)
Anaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (11.1)	2 (5.4)	2 (5.3)
Anal fissure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (11.1)	2 (5.4)	2 (5.3)
Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (11.1)	2 (5.4)	2 (5.3)
Conjunctivitis allergic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (11.1)	2 (5.4)	2 (5.3)
Constipation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	2 (5.3)
Contusion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	2 (5.3)
Cough	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (3.8)	1 (11.1)	2 (5.4)	2 (5.3)
Dyspepsia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	2 (5.3)
Eczema	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.3)
Fatigue	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.3)
Folliculitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)

表 2.7.6-40 有害事象の基本語別の発現頻度 - 患者数（%）（安全性解析対象集団）（続き）

	Part 1			Part 2		Extension Leniolisib 70 mg BID			
	Leniolisib 10 mg BID N=6 n (%)	Leniolisib 30 mg BID N=6 n (%)	Leniolisib 70 mg BID N=6 n (%)	Leniolisib 70 mg BID N=21 n (%)	Placebo BID N=10 n (%)	Previous Leniolisib N=26 n (%)	Previous Placebo N=9 n (%)	Total Extension N=37 n (%)	Total Leniolisib N=38 n (%)
Herpes zoster	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
Hypokalaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (11.1)	2 (5.4)	2 (5.3)
Hypotension	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.7)	2 (5.3)
Illusion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
Influenza	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
Keratosis pilaris	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
Ligament sprain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
Lipase increased	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.3)
Lyme disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
Lymphadenopathy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (3.8)	1 (11.1)	2 (5.4)	2 (5.3)
Myalgia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
Neck pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.3)
Non-cardiac chest pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
Obesity	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (11.1)	2 (5.4)	2 (5.3)
Otitis media acute	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
Paraesthesia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	2 (5.3)
Rash	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
Road traffic accident	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	2 (5.3)
Not coded	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Abdominal discomfort	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Abscess soft tissue	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Adenoma benign	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.7)	1 (2.6)
Adverse drug reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Alcohol poisoning	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Anaphylactic reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.7)	1 (2.6)
Anuria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Anxiety	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Aphthous ulcer	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Application site dermatitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.7)	1 (2.6)
Arthritis reactive	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Aspiration	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Asthenia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Asymptomatic COVID-19	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Blood alkaline phosphatase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Blood creatine phosphokinase increased	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Blood pressure increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.7)	1 (2.6)
Body tinea	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.7)	1 (2.6)
Bronchiectasis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.7)	1 (2.6)
Bursitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Candida infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Cardiac arrest	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Cataract subcapsular	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.7)	1 (2.6)
Catheter site infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Cellulitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Central nervous system lesion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Cheilitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)

表 2.7.6-40 有害事象の基本語別の発現頻度 - 患者数（%）（安全性解析対象集団）（続き）

	Part 1			Part 2		Extension Leniolisib 70 mg BID			
	Leniolisib 10 mg BID N=6 n (%)	Leniolisib 30 mg BID N=6 n (%)	Leniolisib 70 mg BID N=6 n (%)	Leniolisib 70 mg BID N=21 n (%)	Placebo BID N=10 n (%)	Previous Leniolisib N=26 n (%)	Previous Placebo N=9 n (%)	Total Extension N=37 n (%)	Total Leniolisib N=38 n (%)
Chemical burn of skin	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Clostridium difficile colitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Colitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.7)	1 (2.6)
Coma	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Corneal abrasion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Cranial nerve disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.7)	1 (2.6)
Cyclitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Deafness	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Decreased appetite	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Dehydration	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.7)	1 (2.6)
Depressed mood	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Depression	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Dermatitis atopic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Dizziness	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Drain site complication	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Dry mouth	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Dry skin	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Dysmenorrhoea	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Dysphonia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Dyspnoea	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Dysuria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Electrocardiogram QRS complex abnormal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Eosinophilia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Episcleritis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Eyelid infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Facial pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.7)	1 (2.6)
Failure to thrive	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Febrile neutropenia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.7)	1 (2.6)
Flank pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.7)	1 (2.6)
Food allergy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.7)	1 (2.6)
Fungal skin infection	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Gamma-glutamyltransferase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Gastrointestinal infection	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Glossitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Groin infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Haemophagocytic lymphohistiocytosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.7)	1 (2.6)
Hand fracture	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.7)	1 (2.6)
Heavy menstrual bleeding	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Herpes simplex	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Hodgkin's disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.7)	1 (2.6)
Hot flush	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.7)	1 (2.6)
Hypercholesterolaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Hyperglycaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Hyperhidrosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Hypersensitivity	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.7)	1 (2.6)
Hypertriglyceridaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)

表 2.7.6-40 有害事象の基本語別の発現頻度 - 患者数（%）（安全性解析対象集団）（続き）

	Part 1			Part 2		Extension Leniolisib 70 mg BID			
	Leniolisib 10 mg BID N=6 n (%)	Leniolisib 30 mg BID N=6 n (%)	Leniolisib 70 mg BID N=6 n (%)	Leniolisib 70 mg BID N=21 n (%)	Placebo BID N=10 n (%)	Previous Leniolisib N=26 n (%)	Previous Placebo N=9 n (%)	Total Extension N=37 n (%)	Total Leniolisib N=38 n (%)
Hypoacusis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Hypocalcaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Iliotibial band syndrome	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Immunisation reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Impaired gastric emptying	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Impaired healing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Influenza like illness	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Infusion related reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Insomnia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.7)	1 (2.6)
Iron deficiency anaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Joint injury	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Laryngitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.7)	1 (2.6)
Leukopenia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.7)	1 (2.6)
Liver disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Localised oedema	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Mastoiditis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Medical device site inflammation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Mouth ulceration	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Muscle spasms	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Musculoskeletal injury	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Nasal congestion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.7)	1 (2.6)
Nasal herpes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Nasal obstruction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Neutropenia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Neutrophil count decreased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Onychomycosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Oral discomfort	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.7)	1 (2.6)
Orthostatic hypotension	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Pain in jaw	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Pancreatic enzymes increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Pancreatitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Paronychia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Parotitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.7)	1 (2.6)
Perioral dermatitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Periorbital cellulitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.7)	1 (2.6)
Petechiae	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Photosensitivity reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.7)	1 (2.6)
Pigmentation disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Pneumonia pneumococcal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Pollakiuria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Presyncope	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.7)	1 (2.6)
Productive cough	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Protein urine present	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Rash erythematous	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Rash macular	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)

表 2.7.6-40 有害事象の基本語別の発現頻度 - 患者数（%）（安全性解析対象集団）（続き）

	Part 1			Part 2		Extension Leniolisib 70 mg BID			
	Leniolisib 10 mg BID N=6 n (%)	Leniolisib 30 mg BID N=6 n (%)	Leniolisib 70 mg BID N=6 n (%)	Leniolisib 70 mg BID N=21 n (%)	Placebo BID N=10 n (%)	Previous Leniolisib N=26 n (%)	Previous Placebo N=9 n (%)	Total Extension N=37 n (%)	Total Leniolisib N=38 n (%)
Rash maculo-papular	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Rash pruritic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Respiratory disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Restrictive pulmonary disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Rhinitis allergic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
SARS-CoV-2 test positive	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Sinus tachycardia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Skin abrasion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Skin laceration	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Skin papilloma	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Somnolence	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Suicidal ideation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Sunburn	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Suspected COVID-19	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.7)	1 (2.6)
Syncope	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Tachycardia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Taste disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Temporomandibular joint syndrome	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Toothache	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Urticaria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Vaginal discharge	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.7)	1 (2.6)
Vaginal haemorrhage	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.7)	1 (2.6)
Vascular device occlusion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Viral infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.7)	1 (2.6)
Viral upper respiratory tract infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Vitamin D deficiency	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Vulvovaginal mycotic infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
White blood cells urine positive	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Wrist fracture	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.7)	1 (2.6)
Adnexa uteri cyst	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Body temperature increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Conjunctivitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dependence on oxygen therapy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dermatitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
External ear pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infective exacerbation of bronchiectasis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lower respiratory tract infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Menstrual disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal chest pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oral candidiasis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pulmonary hypertension	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vasculitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vertigo	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vulvovaginal candidiasis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: AE = adverse event; BID = twice daily; COVID-19 = coronavirus disease 2019.
A patient with multiple AEs within a dose/study part is counted only once in the 'at least one AE' row.
A patient with multiple AEs within a dose/study part with the same preferred term is counted only once for that preferred term.
Arranged in descending order of frequency (in Total leniolisib group) and alphabetically by preferred term.
AEs were coded using MedDRA version 24.0.
The extract for the extension study data was 13MAR2023.
Source: Table 14.3.1-1.1

2.7.6.10.3.3.2.2 有害事象の解析

治験薬に関連する TEAE は患者の 13.5%で発現し、過去に Leniolisib 及びプラセボの投与を受けた患者でそれぞれ 11.5%及び 11.1%であった。最も高頻度に報告された治験薬に関連する TEAE は体重増加（8.1%）であった。治験薬の投与中止又は試験の中止に至った治験薬に関連する TEAE はなかった。

有害事象の重症度

最大の重症度別では、軽度の TEAE が患者の 27.0%、中等度の TEAE が患者の 37.8%、重度の TEAE が患者の 21.6%、生命を脅かす TEAE 及び致死性の TEAE がそれぞれ患者の 2.7%で発現した。重度の TEAE に関して最も高頻度に報告された SOC は、過去に Leniolisib の投与を受けた患者では「臨床検査」（23.1%）、過去にプラセボ投与を受けた患者では「胃腸障害」（33.3%）であった。重度の TEAE のうち、最も高頻度に報告されたのは、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び体重増加（各 8.1%）、及び腹痛、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肥満（各 5.4%）であった。

2.7.6.10.3.3.2.3 死亡

1 例（2.7%）が継続投与試験中に死亡した。CCDZ173X2201 試験のパート II への組入れから Leniolisib の投与を受けていた 22 歳の男性 APDS 患者で、心停止が発現し、治験責任医師に治験薬と関連なしと判断された。心停止による死亡は、投与中止後 1 日に生じた。心停止による患者の死亡は、慢性的な播種性マイコプラズマの口腔感染及び基礎疾患である心筋症の悪化など、患者が有していた複数の医学的な問題に起因した。データ抽出日までに新たな死亡は生じなかった。

2.7.6.10.3.3.2.4 重篤な有害事象

SAE は患者の 21.6%で発現し、過去に Leniolisib 及びプラセボの投与を受けた患者でそれぞれ 19.2%及び 33.3%であった。SAE に関して最も高頻度に報告された SOC は、「感染症および寄生虫症」（13.5%）であった。最も高頻度に報告された基本語別の SAE は腹痛及び肺炎（いずれも 5.4%）であった。複数の患者で発現したその他の SAE はなかった。治験責任医師により治験薬 Leniolisib と関連ありと判断された SAE はなかった。

2.7.6.10.3.3.2.5 その他の重要な有害事象

有害事象による中止

2 例が SAE により治験薬の投与を中止した。

Leniolisib の投与を受けた 1 例に心停止の SAE が発現し、治験薬投与の中止、試験の中止、そして死亡に至った。

プラセボの投与を受けた 1 例にホジキン病の SAE が発現し、治験薬投与の中止に至った。

感染症

無作為化対照試験の 12 週間の投与期間での感染症の年間発現率に比較して、Leniolisib の長期投与では感染症の年間発現率が低下した。

2.7.6.10.3.3.3 臨床検査値の評価

血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査値に対する著しい影響は認められず、薬物性肝障害が疑われた患者はいなかった。

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

全体として、ベースラインから継続投与試験のデータ抽出日までに、バイタルサイン及び心電図の平均値に意味のある変化は報告されなかった。

Leniolisib の投与期間が最も長かった患者 6 例中、4 例が Ig 補充療法を受けておらず、2 例は治

療量以下の用量の IgG を維持している。

2.7.6.10.4 結論

長期継続投与試験のこの 2 回目の中間解析の結果は、過去の Leniolisib 投与の有無にかかわらず、長期治療ではリンパ球増殖及び免疫パラメーターを反映する免疫表現型の測定値が 5 年以降まで持続的に改善し、APDS 患者において Leniolisib が安全かつ忍容性が良好であることを示している。

2.7.6.11 LE4301

［文書番号：5.3.5.2-4（評価データ）］

2.7.6.11.1 試験の要約

項目	内容
治験の標題	活性化ホスホイノシチド 3-キナーゼデルタ症候群（APDS）の日本人患者を対象として、Leniolisib の安全性及び有効性を評価する非盲検、非無作為化試験に続き実施する非盲検、長期継続投与試験
治験責任医師	Dr Kanegane Hirokazu 及び Dr Okada Satoshi
治験実施医療機関	日本の 2 機関
治験期間	最初の被験者の組入れ：2023 年 8 月 3 日 データカットオフ日：2025 年 1 月 9 日
開発の相	III
目的 （パート I）	**主要目的** ● Leniolisib の安全性及び忍容性を評価する ● リンパ球増殖（リンパ節の標的病変の SPD）及び免疫表現型の正常化（総 B 細胞のうちナイーブ B 細胞が占める割合）に関する Leniolisib の有効性を評価する。 **副次目的** ● リンパ球増殖（リンパ節の非標的病変及び脾臓）に関する Leniolisib の有効性を評価する。 ● 日本人集団での Leniolisib の PK を評価する。 ● 健康関連生活の質の変化に関する Leniolisib の有効性を評価する。 ● PtGA 及び PGA を用いて Leniolisib の有効性を評価する。 ● 感染頻度及びその他の疾患関連の転帰（例：血球減少症、大腸炎、肺機能）に対する影響を評価する。 ● 疾患による全身炎症を減少させる Leniolisib の有効性を反映するバイオマーカーを評価する。 ● 個々の被験者における治療ベネフィットを評価する。
目的 （パート II）	**主要目的** ● Leniolisib の長期安全性及び忍容性を評価する **副次目的** ● 健康関連生活の質の変化に関する Leniolisib の長期有効性を評価する。 ● リンパ球増殖（リンパ節の非標的病変及び脾臓）に関する Leniolisib の長期有効性を評価する。

2.7.6.11.2 試験方法

項目	内容
方法	LE4301 試験は、APDS の日本人患者を対象に Leniolisib の安全性及び有効性を評価する、進行中の、2 パート、非盲検、非無作為化試験である。

	7 週間のスクリーニング期間に被験者の適格性を評価した。スクリーニング後に 12 週間の投与期間（パート I）を設け、体重に基づき 40～70 mg bid の Leniolisib を被験者に投与した。Day 85 の来院を完了した被験者は、試験の継続投与期間（パート II）に入り、1 年間又は日本での市販承認までのいずれか長い期間、40～70 mg bid（体重に基づく）の Leniolisib の投与を受けた。治験薬の最終投与後、4 週間の追跡調査期間を実施した。 本中間報告は、Leniolisib を 12 ヵ月間投与した後のデータカットオフ日までの、試験のパート I 及びパート II の有効性の主要解析を含む。
診断及び主な選択／除外基準	**選択基準** ● 日本人である。 ● 最初の治験手順時に 12～75 歳の男性又は女性。 ● ベースライン時の体重が 35 kg 以上の患者。 ● PIK3CD（APDS1）又は PIK3R1（APDS2）遺伝子のいずれかに PI3Kδ 遺伝子変異を有する患者。 ● スクリーニング前 6 ヵ月以内の CT 又は MRI スキャンで少なくとも 1 つの測定可能リンパ節病変を有する患者。 ● リンパ節及び／又はリンパ節外にリンパ球増殖、及び APDS に一致する臨床所見及び症状（例：APDS に一致する反復性の耳・副鼻腔・肺感染症及び／又は臓器不全の既往）を有する患者。 ● スクリーニング時に、座位（被験者を 3 分間以上安静にさせる）でのバイタルサインが以下の範囲内の患者： 　● 収縮期血圧、90～160 mmHg 　● 拡張期血圧、50～95 mmHg 　● 脈拍数、40～100 bpm、青年では 110 bpm まで **除外基準** ● 以下のような免疫抑制剤の投与歴がある又は投与中の患者 　● 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阻害薬（例：シロリムス、ラパマイシン又はエベロリムス）又は PI3Kδ 阻害薬（選択的又は非選択的ホスホイノシチド 3 キナーゼ阻害薬）。 　　● 計 5 日までの短期使用は認められるが、試験への組入れ前 1 ヵ月までとする。 　● 治験薬の初回投与前 6 ヵ月以内の B 細胞除去薬（例：リツキシマブ）。 　　● 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25 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。 ● 造血幹細胞移植、造血細胞移植、又は骨髄移植を受けた患者。 ● 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、治験薬投与の開始前に投与中止又は別の薬剤への切替えができない患者。 ● 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］を使用中の患者。 ● 予想される治験薬の初回投与の 6 週間前から試験期間中及び Leniolisib の最終投与後 7 日までに生ワクチン（弱毒生ワクチンを含む）の投与を受けた患者。 ● 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検査陽性により確認する。 ● 妊娠可能な女性。治験薬投与中及び治験の最終手順後 30 日間に、効果の高い避妊法を用いていない、生理学的に妊娠可能な女性と定義する。
投与	パート I で 12 週間、体重に基づいて 40、50、又は 70 mg の Leniolisib を bid 経口投与した（10 mg 錠と 30 mg 錠の組合せ又は 70 mg 錠 1 錠）。被験者は、パート I の 12 週間の投与期間に Leniolisib の同じ用量を維持した。進行中の継続投与期間（パート II）で、被験者は Leniolisib の投与を少なくとも 1 年間受ける。パート II では、各予定来院時に、体重の変化に対して必要に応じて用量を変更してもよい。 **治験薬及び力価** Leniolisib FCT。 治験薬は、10 mg 錠と 30 mg 錠の組合せ又は 70 mg 1 錠として投与した。 **投与期間** パート I : 12 週間 パート II : 1 年又は日本で市販承認が得られるまでの、いずれか長い期間
評価基準 （パート I）	**主要評価項目** ● TEAE、SAE、及び治験薬投与の中止に至った AE の発現 ● 臨床検査結果（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）のベースラインからの変化量

	● バイタルサインのベースラインからの変化量 ● 身体検査所見のベースラインからの変化量 ● 心電図のベースラインからの変化量 ● 投与終了時の標的病変（MRI 又は CT 画像検査で Cheson の基準に従い選択）の SPD のベースラインからの変化量 ● 投与終了時の総 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、又は超音波を用いて測定した投与終了時のリンパ球増殖のベースラインからの変化量［例：標的病変及び測定可能な非標的病変（Cheson の基準に従い選択）の 3D 容積、並びに、適切な場合は脾臓及び肝臓の 3D 容積及び 2 次元サイズ］ ● 単回投与の PK パラメーター（$AUC_{0\text{-}8}$ 及び C_{max} を含むがこれらに限定しない） ● SF-36 Survey 及び WPAI-CIQ のサマリースコアのベースラインからの変化量 ● PtGA 及び PGA の VAS のベースラインからの変化量 ● 感染頻度、抗生物質の使用、Ig 補充療法、及びその他の疾患合併症 ● hsCRP、LDH、β2 ミクログロブリン、フェリチン、フィブリノゲン、及び赤血球沈降速度 ● 治験責任医師による被験者の叙述
評価基準 （パート II）	**主要評価項目** ● TEAE、SAE、及び治験薬投与の中止に至った AE の発現 ● 臨床検査結果（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）のベースラインからの変化量 ● バイタルサインのベースラインからの変化量 ● 身体検査所見のベースラインからの変化量 ● 心電図のベースラインからの変化量 **副次評価項目** ● SF-36 調査及び WPAI CIQ 要約スコアのベースラインからの変化量 ● MRI、CT 画像又は超音波を用いて測定したリンパ球増殖のベースラインからの変化量（標的病変及び測定可能な非標的病変の 3D 容積［Cheson の基準に従い選択］、並びに、適切な場合は脾臓及び肝臓の 3D 容積及び 2 次元サイズ）
統計手法	**目標症例数決定の根拠** 少なくとも 3 例の試験への組入れを予定した。本試験では正式な症例数の算出は実施せず、正式な統計的仮説の検定は行わなかった。症例数は試験目的の評価に適切とみなされた。

	解析対象集団 ● 安全性解析対象集団は、治験薬の投与（少なくとも 1 回の Leniolisib 投与）を受けた全被験者から構成される。全ての安全性解析は安全性解析対象集団を用いて実施した。 ● 最大の解析対象集団（FAS）は安全性解析対象集団の全被験者から構成された。FAS は、被験者背景及びベースライン特性、治療及び薬物療法、並びに有効性の副次評価項目の要約及び解析に使用した。FAS は、有効性の主要評価項目の解析の主な解析対象集団であった。 ● PK 解析対象集団には、治験薬の投与を受け、PK データに影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱のない、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 つ以上得られた全被験者が含まれた。PK は PK 解析対象集団を用いて解析した。 ● PD 解析対象集団には、治験薬の投与を受け、PD データに影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱のない全被験者が含まれた。PD は PD 解析対象集団を用いて解析した。 **解析手法** 有効性の主要評価項目は、絶対値、ベースラインからの変化量、ベースラインからの変化割合、及び log10 変換したベースラインからの変化量（関連する場合）を、パート I の投与期間に対する連続変数の標準的な記述統計量を用いて、治験薬の体重に基づく投与群別及び全体で要約した。 TEAE は、パート I 及びパート II の投与期間に対する記述統計量を用いて、治験薬の体重に基づく投与群別及び全体で要約した。臨床検査値、心電図パラメーター、及びバイタルサインは、パート I 及びパート II の投与期間に対する連続変数及びカテゴリー変数の記述統計量を用いて、治験薬の体重に基づく投与群別及び全体で要約した。

2.7.6.11.3 結果

2.7.6.11.3.1対象集団での結果

2.7.6.11.3.1.1 被験者の内訳

計 3 例をスクリーニングして、試験に組み入れ、体重に基づいて 1 例は 50 mg bid、2 例は 70 mg bid の投与を受けた。3 例とも同じ用量の Leniolisib で試験のパート II に移行した。

2.7.6.11.3.1.2 解析対象集団

全 3 例が投与を受けて、安全性解析対象集団、FAS、PK 解析対象集団、及び PD 解析対象集団に含まれた。

2.7.6.11.3.1.3 被験者背景及びその他のベースライン特性

FAS の被験者年齢は 14～44 歳であった。2 例は男性、1 例は女性であった。3 例ともアジア人であった。

1 例は PIK3R1（APDS2）変異を、2 例は PIK3CD（APDS1）変異を有していた。

2.7.6.11.3.2有効性の結果

2.7.6.11.3.2.1 リンパ球増殖（標的病変の SPD）

パート I での投与終了時（Visit 105、Day 85）の標的病変の SPD のベースラインからの変化量を、表 2.7.6-41 に示す。標的病変の SPD の数的減少が、治験薬の体重に基づく両投与群で認められた。パート II（Visit 107、Day 252）では、治験薬の体重に基づく両投与群で数値の減少が持続していた（表 2.7.6-42）。

表 2.7.6-41 リンパ球増殖の標的病変の減少の要約 – パート I（FAS）

SPD of Index Lesions Timepoint Variable Statistic	50 mg BID (N=1)	70 mg BID (N=2)	Total (N=3)
Baseline			
Absolute value			
n	1	2	3
Mean (SD)	913.500 (-)	2827.675 (1897.1887)	2189.617 (1738.1075)
Median	913.500	2827.675	1486.160
Min, max	913.50, 913.50	1486.16, 4169.19	913.50, 4169.19
Visit 105, Day 85			
Absolute value			
n	1	2	3
Mean (SD)	594.950 (-)	760.485 (112.8330)	705.307 (124.4974)
Median	594.950	760.485	680.700
Min, max	594.95, 594.95	680.70, 840.27	594.95, 840.27
Change from baseline			
n	1	2	3
Mean (SD)	-318.550 (-)	-2067.190 (1784.3557)	-1484.310 (1615.9238)
Median	-318.550	-2067.190	-805.460
Min, max	-318.55, -318.55	-3328.92, -805.46	-3328.92, -318.55
Percentage change from baseline			
n	1	2	3
Mean (SD)	-34.870 (-)	-67.025 (18.1373)	-56.307 (22.5639)
Median	-34.870	-67.025	-54.200
Min, max	-34.87, -34.87	-79.85, -54.20	-79.85, -34.87

BID=twice daily; FAS=Full Analysis Set; max=maximum; min=minimum; N=number of subjects in the analysis set; n=number of subjects with data available; SD=standard deviation; SPD=sum of product diameters.
Baseline was defined as the last measurement before start of study treatment. The SPD was calculated in the index lesions selected using the Cheson methodology. Source: Table 14.2.2.1.1

表 2.7.6-42 リンパ球増殖の標的病変の減少の要約 - パート II（FAS）

SPD of Index Lesions (mm^2) **Timepoint** **Variable** **Statistic**	**50 mg BID (N=1)**	**70 mg BID (N=2)**	**Total (N=3)**
Baseline			
Absolute value			
n	1	2	3
Mean (SD)	594.950 (-)	760.485 (112.8330)	705.307 (124.4974)
Median	594.950	760.485	680.700
Min, max	594.95, 594.95	680.70, 840.27	594.95, 840.27
Visit 107, Day 252			
Absolute value			
n	1	2	3
Mean (SD)	465.510 (-)	590.355 (0.5020)	548.740 (72.0802)
Median	465.510	590.355	590.000
Min, max	465.51, 465.51	590.00, 590.71	465.51, 590.71
Change from baseline			
n	1	2	3
Mean (SD)	-129.440 (-)	-170.130 (113.3351)	-156.567 (83.5123)
Median	-129.440	-170.130	-129.440
Min, max	-129.44, -129.44	-250.27, -89.99	-250.27, -89.99
Percentage change from baseline			
n	1	2	3
Mean (SD)	-21.760 (-)	-21.500 (11.7097)	-21.587 (8.2814)
Median	-21.760	-21.500	-21.760
Min, max	-21.76, -21.76	-29.78, -13.22	-29.78, -13.22

BID=twice daily; FAS=Full Analysis Set; max=maximum; min=minimum; N=number of subjects in the analysis set; n=number of subjects with data available; SD=standard deviation; SPD=sum of product diameters.
Baseline value is defined as value recorded on Day 85 or the last assessment of Part 1.
The SPD was calculated in the index lesions selected using the Cheson methodology.
Source: Table 14.2.2.1.1

2.7.6.11.3.2.2 免疫表現型の正常化（総 B 細胞のうちナイーブ B 細胞が占める割合）

パート I での投与終了時（Visit 105、Day 85）の総 B 細胞のうちナイーブ B 細胞が占める割合のベースラインからの変化量を、表 2.7.6-43 に示す。ナイーブ B 細胞が占める割合の数的増加が、治験薬の体重に基づく両投与群で認められた。パート II（Visit 107、Day 252）では、治験薬の体重に基づく両投与群で数的増加が持続していた（表 2.7.6-44）。パート II では、70 mg 群の 1 例にベースラインからのわずかな減少が認められた。

表 2.7.6-43 免疫表現型の正常化の要約 – パートI（FAS）

% of Naive B Cells out of Total B Cells Timepoint Variable Statistic	50 mg BID (N=1)	70 mg BID (N=2)	Total (N=3)
Baseline			
Absolute value			
n	1	2	3
Mean (SD)	52.1700 (-)	86.4013 (1.59559)	74.9908 (19.79560)
Median	52.1700	86.4013	85.2730
Min, max	52.170, 52.170	85.273, 87.530	52.170, 87.530
Visit 105, Day 85			
Absolute value			
n	1	2	3
Mean (SD)	65.1690 (-)	90.7145 (8.47043)	82.1993 (15.91849)
Median	65.1690	90.7145	84.7250
Min, max	65.169, 65.169	84.725, 96.704	65.169, 96.704
Change from baseline			
n	1	2	3
Mean (SD)	12.9990 (-)	4.3133 (6.87485)	7.2085 (6.98421)
Median	12.9990	4.3133	9.1745
Min, max	12.999, 12.999	-0.548, 9.175	-0.548, 12.999
Percentage change from baseline			
n	1	2	3
Mean (SD)	24.9166 (-)	4.9195 (7.86603)	11.5852 (12.81532)
Median	24.9166	4.9195	10.4816
Min, max	24.917, 24.917	-0.643, 10.482	-0.643, 24.917

BID=twice daily; FAS=Full Analysis Set; max=maximum; min=minimum; N=number of subjects in the analysis set; n=number of subjects with data available; SD=standard deviation.
Baseline was defined as the arithmetic mean of the Day -1 and Day 1 predose values.
Source: Table 14.2.2.2.1

表 2.7.6-44 免疫表現型の正常化の要約 - パート II（FAS）

% of Naive B Cells Out of Total B Cells Timepoint Variable Statistic	50 mg BID (N=1)	70 mg BID (N=2)	Total (N=3)
Baseline			
Absolute value			
n	1	2	3
Mean (SD)	65.1690 (-)	90.7145 (8.47043)	82.1993 (15.91849)
Median	65.1690	90.7145	84.7250
Min, max	65.169, 65.169	84.725, 96.704	65.169, 96.704
Visit 107, Day 252			
Absolute value			
n	1	2	3
Mean (SD)	84.4830 (-)	95.0955 (0.85489)	91.5580 (6.15688)
Median	84.4830	95.0955	94.4910
Min, max	84.483, 84.483	94.491, 95.700	84.483, 95.700
Change from baseline			
n	1	2	3
Mean (SD)	19.3140 (-)	4.3810 (7.61554)	9.3587 (10.16512)
Median	19.3140	4.3810	9.7660
Min, max	19.314, 19.314	-1.004, 9.766	-1.004, 19.314
Percentage change from baseline			
n	1	2	3
Mean (SD)	29.6368 (-)	5.2442 (8.88474)	13.3751 (15.42081)
Median	29.6368	5.2442	11.5267
Min, max	29.637, 29.637	-1.038, 11.527	-1.038, 29.637

BID=twice daily; FAS=Full Analysis Set; max=maximum; min=minimum; N=number of subjects in the analysis set; n=number of subjects with data available; SD=standard deviation.
Baseline for Part 2 was defined as the value recorded on Day 85 or the last assessment of Part 1.
Source: Table 14.2.2.2.1

2.7.6.11.3.2.3 副次評価項目

全般的に、副次的評価項目の結果は、APDS の症状及び徴候の改善と一致していた。

2.7.6.11.3.3安全性の結果

2.7.6.11.3.3.1 治験薬の曝露状況

パート I における Leniolisib への曝露期間中央値は、50 mg bid の投与を受けた被験者では 12.00 週間、70 mg bid の投与を受けた被験者では 11.71 週間であった。

データカットオフ日の時点で、パート II における Leniolisib への曝露期間中央値は、50 mg bid の投与をうけた被験者では 7.97 ヵ月、70 mg bid の投与を受けた被験者では 11.17 ヵ月であった。

2.7.6.11.3.3.2 有害事象

2.7.6.11.3.3.2.1 有害事象の表示

パート I では、全被験者で少なくとも 1 件の TEAE が発現した（表 2.7.6-45）。最も高頻度に報告された（2 例以上）ICH 医薬品規制用語集（MedDRA）SOC は「感染症および寄生虫症」及び「臨床検査」［各 3 例（100.0%）］であった。複数の被験者で報告された唯一の基本語は尿中アルブミン／クレアチニン比増加［2 例（66.7%）］であった。

パート II では、全被験者で少なくとも 1 件の TEAE が発現した（表 2.7.6-46）。最も高頻度に報告された（2 例以上）MedDRA SOC は、「感染症および寄生虫症」［3 例（100.0%））］及び「臨

床検査」［2 例（66.7%）］であった。2 例以上で報告された基本語はなかった。

表 2.7.6-45 最大重症度、器官別大分類、及び基本語別の TEAE（安全性解析対象集団）- パート I

System Organ Class, n (%) E Preferred Term[a] Toxicity	50 mg BID (N=1)	70 mg BID (N=2)	Total (N=3)
Number of subjects with at least 1 TEAE	1 (100.0) 6	2 (100.0) 8	3 (100.0) 14
Infections and infestations	1 (100.0) 1	2 (100.0) 3	3 (100.0) 4
COVID-19[b]	0	1 (50.0) 1	1 (33.3) 1
Grade 1 - mild	0	1 (50.0) 1	1 (33.3) 1
Conjunctivitis	1 (100.0) 1	0	1 (33.3) 1
Grade 1 - mild	1 (100.0) 1	0	1 (33.3) 1
Influenza	0	1 (50.0) 1	1 (33.3) 1
Grade 2 - moderate	0	1 (50.0) 1	1 (33.3) 1
Pneumonia[b]	0	1 (50.0) 1	1 (33.3) 1
Grade 2 - moderate	0	1 (50.0) 1	1 (33.3) 1
Eye disorders	1 (100.0) 1	0	1 (33.3) 1
Eyelid bleeding	1 (100.0) 1	0	1 (33.3) 1
Grade 1 - mild	1 (100.0) 1	0	1 (33.3) 1
Gastrointestinal disorders	0	1 (50.0) 1	1 (33.3) 1
Gingival swelling	0	1 (50.0) 1	1 (33.3) 1
Grade 2 - moderate	0	1 (50.0) 1	1 (33.3) 1
General disorders and administration site conditions	0	1 (50.0) 1	1 (33.3) 1
Infusion site extravasation	0	1 (50.0) 1	1 (33.3) 1
Grade 1 - mild	0	1 (50.0) 1	1 (33.3) 1
Investigations	1 (100.0) 4	2 (100.0) 3	3 (100.0) 7
Urine albumin/creatinine ratio increased	0	2 (100.0) 2	2 (66.7) 2
Grade 1 - mild	0	2 (100.0) 2	2 (66.7) 2
Lipase increased	1 (100.0) 1	0	1 (33.3) 1
Grade 1 - mild	1 (100.0) 1	0	1 (33.3) 1
Lymphocyte count decreased	1 (100.0) 1	0	1 (33.3) 1
Grade 2 - moderate	1 (100.0) 1	0	1 (33.3) 1
Neutrophil count decreased	1 (100.0) 1	0	1 (33.3) 1
Grade 1 - mild	1 (100.0) 1	0	1 (33.3) 1
Urine protein/creatinine ratio increased	0	1 (50.0) 1	1 (33.3) 1
Grade 1 - mild	0	1 (50.0) 1	1 (33.3) 1
White blood cell count decreased	1 (100.0) 1	0	1 (33.3) 1
Grade 2 - moderate	1 (100.0) 1	0	1 (33.3) 1

AE=adverse event; BID=twice daily; COVID-19=coronavirus disease 2019; E=number of events; N=number of subjects in analysis set; n=number of subjects with data available; PT=preferred term; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Percentages were calculated based on N as the denominator.
A TEAE is defined as any AE that has an onset on or after the first dose of study treatment.
Any grade includes 'missing' grade.
a Within a system organ class, subjects may have reported more than 1 PT. Subjects were counted once for each PT and each system organ class.

b COVID and pneumonia occurred in the same subject who was hospitalized for both events; however, the investigator assessed COVID as an SAE Grade 1 and pneumonia as an SAE Grade 2.
Source: Table 14.3.1.3.1

表 2.7.6-46 最大重症度、器官別大分類、及び基本語別の TEAE（安全性解析対象集団）- パート II

System Organ Class, n (%) E Preferred Term[a] Toxicity	50 mg BID (N=1)	70 mg BID (N=2)	Total (N=3)
Number of Subjects with at least one TEAE	1 (100.0) 12	2 (100.0) 6	3 (100.0) 18
Infections and infestations	1 (100.0) 2	2 (100.0) 3	3 (100.0) 5
Cellulitis	1 (100.0) 1	0	1 (33.3) 1
Grade 1 - mild	1 (100.0) 1	0	1 (33.3) 1
Herpes zoster	0	1 (50.0) 1	1 (33.3) 1
Grade 2 - moderate	0	1 (50.0) 1	1 (33.3) 1
Nasopharyngitis	0	1 (50.0) 1	1 (33.3) 1
Grade 1 - mild	0	1 (50.0) 1	1 (33.3) 1
Pneumonia	0	1 (50.0) 1	1 (33.3) 1
Grade 2 - moderate	0	1 (50.0) 1	1 (33.3) 1
Upper respiratory tract infection	1 (100.0) 1	0	1 (33.3) 1
Grade 1 - mild	1 (100.0) 1	0	1 (33.3) 1
Blood and lymphatic system disorders	1 (100.0) 1	0	1 (33.3) 1
Anaemia	1 (100.0) 1	0	1 (33.3) 1
Grade 2 - moderate	1 (100.0) 1	0	1 (33.3) 1
Eye disorders	1 (100.0) 2	0	1 (33.3) 2
Eczema eyelids	1 (100.0) 1	0	1 (33.3) 1
Grade 1 - mild	1 (100.0) 1	0	1 (33.3) 1
Periorbital pain	1 (100.0) 1	0	1 (33.3) 1
Grade 1 - mild	1 (100.0) 1	0	1 (33.3) 1
Gastrointestinal disorders	1 (100.0) 3	0	1 (33.3) 3
Duodenal ulcer	1 (100.0) 1	0	1 (33.3) 1
Grade 1 - mild	1 (100.0) 1	0	1 (33.3) 1
Enteritis	1 (100.0) 1	0	1 (33.3) 1
Grade 1 - mild	1 (100.0) 1	0	1 (33.3) 1
Gastritis	1 (100.0) 1	0	1 (33.3) 1
Grade 1 - mild	1 (100.0) 1	0	1 (33.3) 1
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (100.0) 1	0	1 (33.3) 1
Pruritus	1 (100.0) 1	0	1 (33.3) 1
Grade 1 - mild	1 (100.0) 1	0	1 (33.3) 1
Investigations	1 (100.0) 1	1 (50.0) 2	2 (66.7) 3
Blood immunoglobulin G decreased	1 (100.0) 1	0	1 (33.3) 1
Grade 1 - mild	1 (100.0) 1	0	1 (33.3) 1
Urine albumin/creatinine ratio increased	0	1 (50.0) 1	1 (33.3) 1
Grade 1 - mild	0	1 (50.0) 1	1 (33.3) 1
Urine protein/creatinine ratio increased	0	1 (50.0) 1	1 (33.3) 1
Grade 1 - mild	0	1 (50.0) 1	1 (33.3) 1

AE=adverse event; BID=twice daily; E=number of events; N=number of subjects in analysis set; n=number of subjects with data available; PT=preferred term; SAF=Safety Analysis Set; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Percentages were calculated based on N as the denominator.
A TEAE is defined as any AE that has an onset on or after the first dose of study treatment.
Any grade includes 'missing' grade.
[a] Within a system organ class, subjects may have reported more than 1 PT. Subjects were counted once for each PT and each system organ class.
Source: Table 14.3.1.3.1

2.7.6.11.3.3.2.2 有害事象の解析

パートIでは、3件のTEAE（リンパ球数減少、好中球数減少、及び白血球数減少）が、治験責任医師によりLeniolisibと関連ありと評価され、これらの事象は全て50 mg bidの投与を受けた被験者1例で発現した。3種類のTEAE［尿中アルブミン／クレアチニン比増加（70 mg bidの投与を受けた2例）、リパーゼ増加（50 mg bidの投与を受けた1例）、尿蛋白／クレアチニン比増加（70 mg bidの投与を受けた1例）］が、治験責任医師にLeniolisibと関連があるかもしれないと評価された。

パートIIでは、治験責任医師がLeniolisibと関連ありと評価したTEAEはなかった。6件のTEAE（上気道感染、貧血、十二指腸潰瘍、腸炎、胃炎、血中免疫グロブリンG減少）が、治験責任医師によりLeniolisibと関連あるかもしれないと評価された。これらの事象は全て、50 mg bidの投与を受けた被験者で発現した。

有害事象の重症度

パートIでは、全てのTEAEがGrade 1又はGrade 2の重症度であった。Grade 2のTEAEは全て1例（33.3%）でのみ発現し、歯肉腫脹、インフルエンザ、リンパ球数減少、肺炎、及び白血球数減少であった（表 2.7.6-45）。

パートIIでは、全てのTEAEがGrade 1又はGrade 2の重症度であった。Grade 2のTEAEは、帯状疱疹、肺炎及び貧血が各1例（33.3%）に発現した（表 2.7.6-46）。

2.7.6.11.3.3.2.3 死亡

本試験中に死亡は生じなかった。

2.7.6.11.3.3.2.4 重篤な有害事象

パートIの試験中に2件のSAE（Grade 1のCOVID-19及びGrade 2の肺炎）が報告された。両SAEは同じ被験者で報告され、治験責任医師にLeniolisibと関連なしと評価された。

パートIIでは、1件のSAE（Grade 2の肺炎）が報告された。治験責任医師は、このSAEはLeniolisibと関連なしと評価した。

2.7.6.11.3.3.2.5 その他の重要な有害事象

治験薬投与の中断又は中止に至ったTEAEはなかった。

パートIにおけるSOC「感染症および寄生虫症」のTEAEを以下に要約する。

- 50 mg bidの投与を受けた1例で、Day 29～Day 36にGrade 1の結膜炎が発現した。
- 70 mg bidの投与を受けた1例で、Day 38～Day 82にGrade 1のCOVID-19、Day 46～Day 82にGrade 2の肺炎が発現した。
- 70 mg bidの投与を受けた1例で、Day 30～Day 35にGrade 2のインフルエンザが発現した。

パートIIにおけるSOC「感染症および寄生虫症」のTEAEを以下に要約する。

- 50 mg bidの投与を受けた1例で、Day 90～Day 98にGrade 1の上気道感染、Day 309～Day 324にGrade 1の上気道感染、Day 162～Day 175にGrade 1の蜂巣炎が発現した。
- 70 mg bidの投与を受けた1例で、Day 151～Day 169までにGrade 2の肺炎が発現した。
- 70 mg bidの投与を受けた1例で、Day 98～Day 161にGrade 2の帯状疱疹が発現し、Day 301～Day 310にGrade 1の鼻咽頭炎が発現した。

2.7.6.11.3.3.3 臨床検査値の評価

パート II では、両投与群において、ベースラインから Visit 108 までに好中球数に変化がないか、あるいはわずかな増加が認められた。この結果を除き、パート I 及びパート II における臨床検査値に関して、明らかな傾向又は臨床的に意味のある変化は認められなかった。

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

パート I 及びパート II において、バイタルサイン及び心電図パラメーターに関して、明らかな傾向又は臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.11.4 結論

この単一群試験から得られたデータは限られているものの、日本人 APDS 患者全体で、投与は全般的に忍容性が良好であり、(現在の安全データとの比較に基づくと) 世界の他の地域での非日本人被験者と同等の安全性プロファイルであった。標的病変の SPD の減少で測定したリンパ球増殖の減少、及びナイーブ B 細胞の割合の増加で測定した免疫表現型の改善が治験薬の投与を受けた全被験者で認められ、パート II においても維持された。

2.7.6.12 LE3301

［文書番号：5.3.5.2-5（評価データ）］

2.7.6.12.1 試験の要約

項目	内容
治験の標題	小児（4～11 歳）APDS（活性化ホスホイノシチド 3-キナーゼデルタ症候群）患者を対象とした Leniolisib の安全性、薬物動態、薬力学及び有効性に関する非盲検、単一群試験並びに非盲検、長期継続投与試験
治験責任医師	Dr. Manish Butte et al.
治験実施医療機関	本試験はフランス、日本及び米国の 7 治験実施医療機関で実施された。
治験期間	最初の患者の組入れ：2023 年 2 月 6 日 データカットオフ日：2025 年 3 月 14 日
開発の相	III
目的	**パート I の主要目的** ● 小児（4～11 歳）APDS 患者における Leniolisib の臨床安全性及び忍容性を評価する。 ● 小児（4～11 歳）APDS 患者における Leniolisib の有効性を評価する。 **パート I の主な副次目的** ● 小児（4～11 歳）APDS 患者における Leniolisib の血漿中 PK を評価する。 ● 小児（4～11 歳）APDS 患者における本疾患の感染性合併症の管理を評価する。
	パート II の主要目的 ● 小児（4～11 歳）APDS 患者における Leniolisib の長期臨床安全性及び忍容性を評価する。 **パート II の主な副次目的** ● リンパ球増殖（標的病変、非標的病変及び脾臓）への影響を評価する。 ● 本疾患の感染性合併症の長期的管理を評価する。

2.7.6.12.2 試験方法

項目	内容
方法	LE3301 試験は、PIK3CD（APDS1）遺伝子又は PIK3R1（APDS2）遺伝子のいずれかの病的バリアントを有し、APDS と確定した小児（4～11 歳）被験者 15 例以上を対象として、Leniolisib の安全性、忍容性、PK、PD 及び有効性を評価する、進行中の、2 パート、前向き、非盲検、単一群、多施設共同試験である。6 歳未満の被験者を 4 例以上組入れる予定であった。パート I は Leniolisib 投与の安全性及び有効性を評価する 12 週間のパートであった。進行中のパート II は、長期にわたり安全性を追跡調査する 1 年間の継続投与パートであり、中間解析を行う可能性がある。日本の被験者では、パート II で計画される投与期間は、1 年又は日本で市

	販承認が得られるまでのいずれか長い期間である。 本試験で用いる Leniolisib の用量は、成人を対象とした第 II/III 相試験の安全性、忍容性、PK 及び PD データ、並びに特に小児被験者に対する PK モデリングデータに基づき決定した。試験の両パートともに、体重に基づく Leniolisib を経口投与した。20～70 mg の用量を bid 投与する（1 日総用量は 40～140 mg)。試験のパート I では、被験者はベースライン時の体重に基づく用量を 12 週間の投与期間にわたり投与した。パート II では、各予定来院時の体重変化に応じて必要であれば最大 1 日量 70 mg bid まで用量を変更した。 本中間報告は、試験のパート I（12 週間、Visit 6）及びパート II［Leniolisib の 1 年間の治療後のデータカットオフ日（Visit 9, Day 336）まで］の安全性及び有効性の主要解析を含む。
診断及び主な選択／除外基準	**選択基準** 特に記載のない限り、患者はスクリーニング来院時に以下の基準を全て満たすこととした。 ● 最初の治験手順時に 4～11 歳の男性又は女性。 ● ベースライン時の体重が 13 kg 以上、45 kg 未満の患者。 ● PIK3CD（APDS1）遺伝子又は PIK3R1（APDS2）遺伝子のいずれかに PI3Kδ 遺伝子変異が確認された患者。 ● スクリーニング前 6 ヵ月以内の MRI／低線量 CT スキャンで少なくとも 1 つの測定可能リンパ節病変を有する患者。 ● リンパ節又はリンパ節外にリンパ球増殖、及び APDS に一致する臨床所見（例：APDS に一致する反復性の耳・副鼻腔・肺感染症及び／又は臓器不全の既往）を有する患者。 ● 治験関連の薬剤をそのまま容易に服用することができると治験責任医師が判断する患者。 ● 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以下の範囲内であった患者。 　● 収縮期血圧：性別、年齢及び身長のパーセンタイルで補正したパーセンタイルが 95 パーセンタイル未満 　● 拡張期血圧：性別、年齢及び身長のパーセンタイルで補正したパーセンタイルが 95 パーセンタイル未満 　● 心拍数： 　　● 4 歳～10 歳未満：60～140 bpm 　　● 10 歳以上：50～100 bpm ● 治験関連の手順の前に、治験審査委員会／独立倫理委員会が承認した同意／アセント文書並びに国内及び地域の規制に従った個人情報保護に関する文言について、患者及び親／法的保護者から承諾を得ること。

	● 患者の親／法的保護者が同意／アセント手順を完了し、治験手順及び来院スケジュールを遵守する意思があり、それが可能なこと。 ● 本試験に組入れられている間、患者が他の治験に参加しないことに患者の親／法的保護者が同意すること。 ● 女性患者は、スクリーニング時に妊娠の可能性がない（初経に至っていない）こと。妊娠可能なパートナーがいる男性患者は、そのパートナーに妊娠のリスクがある場合、最後の治験手順から少なくとも 30 日間、有効性の高い避妊法を使用する意思があること。 ● スクリーニング以降最後の治験手順から 30 日後までに月経がみられた女性及び親／法的保護者は、次の点に同意すること。 　● 試験の全期間中及び試験 6 ヵ月後まで、禁欲（異性間性交渉を避けることと定義）すること、又は 　● 妊娠のリスクがある場合、最後の治験手順から少なくとも 30 日間、有効性の高い避妊法を使用すること。 **除外基準** 特に記載のない限り、スクリーニング来院時に以下の基準のいずれかに該当する患者は試験から除外した。 ● 以下のような免疫抑制剤の投与歴がある又は投与中の患者。 　● 初回投与前 6 週間以内の mTOR 阻害薬（例：シロリムス、ラパマイシン、エベロリムス）又は PI3Kδ 阻害薬（選択的又は非選択的 PI3K 阻害薬） 　　● 計 5 日までの短期使用は認められるが､試験への組入れ前 1 ヵ月までとする。 　● 治験薬の初回投与前 6 ヵ月以内の B 細胞除去薬（例：リツキシマブ）。 　　● 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。 　● 2 mg/kg（体重）以上、又はプレドニゾン／プレドニゾロン換算で 20 mg/日以上のグルココルチコイドの全身投与。 　● 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。 ● 以下のような安全上の重大なリスクを示す心電図異常の既往がある、又は現在診断されている患者。 　● 先天性 QT 延長症候群の既往がある、又はトルサード・ド・ポアントの家族歴が既知である。

	● 臨床的に重大な不整脈（例：持続性心室性頻脈、及びペースメーカーを使用していない臨床的に重大な第二度又は第三度房室ブロック）を併発している。 ● 安静時 QTc（Fridericia 補正が望ましいが Bazett 補正も可とする）が 460 msec 超である。この場合、なるべく速やかに心電図再検査を追加し測定値を確認する。 ● QT 間隔延長作用が知られている薬剤を併用しており、試験期間中に使用を中止することができない。 ● CYP3A の強力な阻害剤又は中等度若しくは強力な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患者。 ● 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］を使用中の患者。 ● OATP1B1、OATP1B3 及び BCRP の基質であることが知られている薬剤を使用中の患者。 ● 治験薬の予定初回投与前 6 週間から試験期間中及び Leniolisib 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）を投与された患者。 ● 治験責任医師又はメディカルモニターの判定で、血液学的検査又は生化学検査（血液生化学検査又は尿検査）パラメーターに臨床的に重大な異常のある患者。 ● 臨床的に重大な肝機能検査異常（アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが正常値上限の 2.5 倍超）がある肝疾患若しくは肝障害が認められる患者、腎障害／腎疾患（例：腎臓損傷、糸球体腎炎又は片腎）の既往がある患者、又は血清中クレアチニン濃度が 1.5 mg/dL（133 µmol/L）超であることから腎機能障害が認められる患者。 ● 中等度又は重度の肝機能障害（Child-Pugh Class B 又は C）が認められる患者。 ● 別の治験薬を併用している、又は最初の治験手順前 4 週間未満に別の治験薬を使用した患者。 ● スクリーニング時に活動性の B 型肝炎（例：B 型肝炎表面抗原反応性）又は活動性の C 型肝炎［例：C 型肝炎ウイルス RNA（又は同等のもの）の検出］が認められる患者。 ● スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染（HIV 1 又は 2）が認められる患者。 ● 初回投与前 1 週間以内に COVID-19（ポリメラーゼ連鎖反応又は抗原）陽性であった患者。陰性結果が得られた後、再スクリーニングすることができる。

	● 最初の治験手順前 3 年以内に悪性腫瘍（リンパ腫を除く）の既往を有する、又は以前に診断された悪性腫瘍の残存病変のエビデンスのある患者。 ● 過去にリンパ腫の診断を受け、最初の治験手順前 1 年以内に化学療法、放射線療法若しくは移植による治療を受けた、又は最初の治験手順から 6 ヵ月以内にリンパ腫の治療が必要になると予測される患者。 ● 最初の治験手順の 3 ヵ月以内にコントロール不良の糖尿病の既往を有する患者。 ● 最初の治験手順前 4 週間以内に入院を要する大手術又は放射線療法を受けた患者。 ● スクリーニング時に、コントロール不良の慢性若しくは再発性の感染症（APDS に特有と考えられる疾患は除く）、又はツベルクリン反応検査陽性若しくは QuantiFERON TB Gold 検査陽性で定義される結核感染のエビデンスを有する患者。潜伏結核の存在が確認された場合、患者を組入れると判断するには、各国のガイドラインに従った治療を完了しなければならない。 ● 以下の一般的な添加物を含む、試験で規定する薬物又はその添加物に対する既知のアレルギー又は過敏症の既往を有する患者： 　● 乳糖一水和物 　● 結晶セルロース 　● デンプングリコール酸ナトリウム（タイプ A） 　● ヒプロメロース 　● ステアリン酸マグネシウム 　● 軽質無水ケイ酸 　● オパドライイエロー ● 大手術が予定又は予測される患者。 ● 患者又は親／法的保護者が、治験手順を遵守できない若しくはその意思がない、又は複数回の来院のために移動できない場合。 ● 患者又は親／法的保護者が、試験結果／所見の機密を保持する、又は機密事項である試験結果／所見のソーシャル・メディア・サイトへの投稿を控える意思がない場合。 ● 患者又は親／法的保護者が、同意／アセント文書への署名を拒否する場合。 ● 予定される手順又は追跡調査を受けることが困難又は忍容できないと治験責任医師が判断するようなその他の基礎疾患を有する患者。
投与	**治験薬及び力価** パート I では、体重別に Leniolisib 10 mg 及び 30 mg 錠を 12 週間 bid 経口投与した。被験者は、パート I の 12 週間の投与期間に Leniolisib の同じ用量を維持した。進行中の継続投与期間（パート II）では、被験者は

Leniolisib の投与を少なくとも 1 年間受けた。パート II では、各予定来院時の体重変化に応じて必要であれば最大 1 日量 70 mg bid まで用量を変更できた。

最も近い体重値に基づき、以下の用法・用量で投与した。

体重（kg）	用量	1 日総用量（mg）
13～19 未満	20 mg bid	40
19～27 未満	30 mg bid	60
27～38 未満	40 mg bid	80
38～45 未満	50 mg bid	100
45 以上	70 mg bid	140

投与期間

パート I：12 週間

パート II：1 年又は日本で市販承認が得られるまでのいずれか長い期間

評価基準

パート I の主要評価項目

- TEAE、重篤な有害事象、及び治験薬投与の中止に至った有害事象の発現
- 臨床検査結果（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）のベースラインからの変化量
- バイタルサインのベースラインからの変化量
- 身体検査所見のベースラインからの変化量
- 心電図のベースラインからの変化量
- 成長及び身体発達のベースラインからの変化量
- 12 週間の投与終了時の MRI 又は低線量 CT で測定したリンパ球増殖の減少
- 全 B 細胞中のナイーブ B 細胞の割合のベースラインから 12 週間の投与終了時までの変化量で評価した免疫表現型の正常化

パート I の主な副次評価項目

- 小児被験者での Leniolisib の PK（ベースラインから 12 週間の投与終了時まで）に影響を及ぼす適切な共変量（例：体重及び年齢）を説明する母集団 PK モデル
- 感染頻度、抗生物質の使用、Ig 補充療法

パート II の主要評価項目

- 全ての安全性パラメーター（TEAE、重篤な有害事象、治験薬投与の中止に至った有害事象、身体所見、バイタルサイン、心電図、成長及び身体発達、及び臨床検査結果を含む）

パート II の主な副次評価項目

- 1 年間の投与終了時の MRI 又は低線量 CT で測定したリンパ球増殖の減少（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 SPD、適切な場合は脾臓及び肝臓の 3D 容積及び 3D サイズで測定） ● 感染症の発現率、抗生物質の使用、Ig 補充療法の使用
統計手法	**目標症例数決定の根拠** PIK3CD（APDS1）遺伝子又は PIK3R1（APDS2）遺伝子のいずれかの病的バリアントを有し、APDS と確定した小児（4～11 歳）被験者 15 例以上（6 歳未満 4 例以上）の試験への組入れを予定した。本試験では正式な症例数の算出は実施せず、正式な統計的仮説の検定は行わなかった。症例数は試験目的の評価に適切とみなされた。 **解析対象集団** ● 安全性解析対象集団には、治験薬の投与（少なくとも 1 回の Leniolisib 投与）を受けた全被験者が含まれた。全ての安全性解析は安全性解析対象集団を用いて実施した。 ● FAS は安全性解析対象集団の全被験者から構成された。FAS は、被験者背景及びベースライン特性、治療及び薬物療法、並びに有効性の副次評価項目の要約及び解析に使用した。FAS は、有効性の主要評価項目の解析の主な解析対象集団であった（SPD 評価可能集団及びナイーブ B 細胞評価可能集団のみが、これらの評価項目に対して解釈可能な有効性データを含んでいた）。 ● PK 解析対象集団には、治験薬の投与を受け、PK データに影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱のない、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 つ以上得られた全被験者が含まれた。PK は PK 解析対象集団を用いて解析した。 ● PD 解析対象集団には、治験薬の投与を受け、PD データに影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱のない全被験者が含まれた。PD は PD 解析対象集団を用いて解析した。 ● SPD 評価可能集団は、標的病変の SPD について、ベースライン時にゼロ又は欠測値がなく、少なくとも 1 つのベースライン後の値がある安全性解析対象集団の全被験者から構成された。リンパ球増殖（標的病変の SPD）は、SPD 評価可能集団を用いて解析した。 ● ナイーブ B 細胞評価可能集団には、治験薬の投与を受け、免疫表現型データに影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱がなく、ベースライン時に全 B 細胞中のナイーブ B 細胞が少なくとも 48%であった全被験者が含まれた。 **解析手法** 有効性の主要評価項目は、絶対値、ベースラインからの変化量、ベースラインからの変化割合、及び log10 変換したベースラインからの変化量（関連する場合）を、パート I 及びパート II の投与期間に対する連続変数の標

	準的な記述統計量を用いて、治験薬の体重に基づく投与群別及び全体で要約した。 TEAE は、パート I 及びパート II の投与期間に対する記述統計量を用いて、治験薬の体重に基づく投与群別及び全体で要約した。臨床検査値、心電図、バイタルサイン、並びに成長及び身体発達は、パート I 及びパート II の投与期間に対する連続変数及びカテゴリー変数の記述統計量を用いて、治験薬の体重に基づく投与群別及び全体で要約した。

2.7.6.12.3 結果

2.7.6.12.3.1対象集団での結果

2.7.6.12.3.1.1 被験者の内訳

21 例が投与に割り当てられ、21 例が少なくとも 1 回の Leniolisib 投与を受けた。52 週の中間 CSR のカットオフ日時点で、全被験者が試験のパート I を完了し、6 例がパート II を完了し、2 例が中止し、13 例が試験のパート II を継続中であった。

2.7.6.12.3.1.2 解析対象集団

21 例が安全性解析対象集団及び FAS に含まれ、19 例が SPD 評価可能集団に、14 例が PK 解析対象集団に、15 例が PD 解析対象集団及びナイーブ B 細胞評価可能集団に含まれた。

2.7.6.12.3.1.3 被験者背景及びその他のベースライン特性

FAS の被験者年齢は 4～11 歳であった。大部分の被験者が男性（61.9%）、白人（42.9%）、ヒスパニック／ラテン系民族以外（57.1%）及び 7 歳以上（76.2%）であった。6 歳以下が 5 例、6 歳未満が 4 例であった。

APDS 診断からの期間中央値は 32.854 ヵ月（範囲：2.10～142.19 ヵ月）で、被験者の 81.0%が PIK3CD（APDS1）変異を有していた。

2.7.6.12.3.2有効性の結果

2.7.6.12.3.2.1 有効性の主要評価項目

2.7.6.12.3.2.1.1 リンパ球増殖（標的病変の SPD）

SPD 評価可能集団のパート I での投与終了時（Visit 6、Day 85）の標的病変の SPD のベースラインからの変化量を表 2.7.6-47 に示す。標的病変の SPD の数的減少が体重に基づく治験薬の全投与群で認められた。

SPD 評価可能集団を対象とした、52 週間のデータカットオフ時点（Visit 8、Day 252、Visit 9 では標的病変の SPD を測定しなかった）におけるパート II の標的病変の SPD を表 2.7.6-48 に示す。パート II のベースラインは、Day 85 又はパート I の最終評価日に記録された値と定義した。パート I 終了時に標的病変に認められたリンパ球増殖の減少は、試験対象集団では安定していた。体重に基づく全ての治験薬投与群において、ベースラインから Day 252 までに標的病変の大きさ［平均 SPD（mm^2）］の減少が認められたが、20 mg bid では 15.360 の増加が認められた。ベースラインから Day 252 までの標的病変サイズ［SPD（mm^2）］の平均変化率の最大減少は、70 mg bid で-58.50 であった（表 2.7.6-48）。

表 2.7.6-47 リンパ球増殖の標的病変の減少の要約（SPD 評価可能集団）- パート I

SPD Index[a], mm^2					
Timepoint Variable Statistic	**20 mg BID (N=3)**	**30 mg BID (N=9)**	**40 mg BID (N=5)**	**50 mg BID (N=2)**	**Total (N=19)**
Baseline					
Absolute value					
Mean (SD)	1143.133 (1600.4655)	1007.136 (554.2690)	759.886 (464.0751)	195.955 (107.0630)	878.156 (738.4185)
Median	339.030	1269.550	614.850	195.955	614.850
Min, max	104.16, 2986.21	140.28, 1576.96	218.90, 1334.72	120.25, 271.66	104.16, 2986.21
Log_{10} value[b]					
Mean (SD)	2.6744 (0.73932)	2.8981 (0.37492)	2.8004 (0.31441)	2.2571 (0.25027)	2.7696 (0.43344)
Median	2.5302	3.1036	2.7888	2.2571	2.7888
Min, max	2.018, 3.475	2.147, 3.198	2.340, 3.125	2.080, 2.434	2.018, 3.475
Visit 6, Day 85					
Absolute value					
Mean (SD)	787.633 (1150.7270)	578.584 (263.9540)	439.342 (199.0011)	123.130 (36.1049)	527.007 (468.9117)
Median	157.500	608.640	482.770	123.130	482.770
Min, max	89.60, 2115.80	116.80, 941.27	161.02, 632.51	97.60, 148.66	89.60, 2115.80
Log_{10} value[b]					
Mean (SD)	2.4917 (0.73240)	2.6995 (0.28362)	2.5947 (0.24704)	2.0808 (0.12922)	2.5740 (0.38208)
Median	2.1973	2.7844	2.6837	2.0808	2.6837
Min, max	1.952, 3.325	2.067, 2.974	2.207, 2.801	1.989, 2.172	1.952, 3.325

表 2.7.6-47 リンパ球増殖の標的病変の減少の要約（SPD 評価可能集団）- パート I（続き）

Change from Baseline					
Mean (SD)	-355.500 (453.6728)	-428.551 (381.6061)	-320.544 (282.3185)	-72.825 (70.9582)	-351.149 (342.7067)
Median	-181.530	-532.820	-173.310	-72.825	-173.310
Min, max	-870.41, -14.56	-895.00, -5.90	-702.21, -57.88	-123.00, -22.65	-895.00, -5.90
Change from Baseline Log_{10} value[b]					
Mean (SD)	-0.1827 (0.13680)	-0.1986 (0.15331)	-0.2057 (0.09319)	-0.1762 (0.12105)	-0.1956 (0.12399)
Median	-0.1496	-0.1948	-0.1893	-0.1762	-0.1893
Min, max	-0.333, -0.065	-0.398, -0.009	-0.324, -0.105	-0.262, -0.091	-0.398, -0.009
Percentage change from Baseline					
Mean (SD)	-32.223 (19.9583)	-33.170 (22.8475)	-36.594 (13.2310)	-32.060 (18.6959)	-33.805 (18.3766)
Median	-29.150	-36.150	-35.330	-32.060	-35.330
Min, max	-53.54, -13.98	-60.01, -2.04	-52.61, -21.48	-45.28, -18.84	-60.01, -2.04

BID=twice daily; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation; SPD=sum of product diameters.
Baseline was defined as the arithmetic mean of the baseline and Day 1 values.
[a] The SPD in the index lesions selected according to the Cheson methodology
[b] log_{10} transformed
Source: Table 14.2.1.1.1

表 2.7.6-48 リンパ球増殖の標的病変の減少の要約（SPD 評価可能集団）- パート II

SPD Index[a], mm^2					
Timepoint Variable Statistic	20 mg BID (N=3)	30 mg BID (N=8)	40 mg BID (N=4)	50 mg BID (N=3)	Total (N=18)
Baseline					
Absolute value					
Mean (SD)	787.633 (1150.7270)	595.450 (276.9460)	398.388 (204.0101)	283.140 (278.3188)	531.637 (482.0590)
Median	157.500	632.755	400.010	148.660	539.550
Min, max	89.60, 2115.80	116.80, 941.27	161.02, 632.51	97.60, 603.16	89.60, 2115.80
Log_{10} value[b]					
Mean (SD)	2.4917 (0.73240)	2.7060 (0.30248)	2.5483 (0.25885)	2.3140 (0.41413)	2.5699 (0.39273)
Median	2.1973	2.8009	2.5926	2.1722	2.7296
Min, max	1.952, 3.325	2.067, 2.974	2.207, 2.801	1.989, 2.780	1.952, 3.325
Visit 8, Day 252					
Absolute value					
Mean (SD)	819.583 (1173.2964)	548.730 (324.2869)	354.445 (164.2166)	168.360 (154.8801)	487.303 (506.1653)
Median	154.080	553.120	343.355	124.000	345.070
Min, max	130.35, 2174.32	139.04, 991.76	165.12, 565.95	40.50, 340.58	40.50, 2174.32
Log_{10} value[b]					
Mean (SD)	2.5467 (0.68564)	2.6467 (0.33134)	2.5105 (0.22043)	2.0777 (0.46258)	2.5049 (0.41982)
Median	2.1877	2.7258	2.5357	2.0934	2.5379
Min, max	2.115, 3.337	2.143, 2.996	2.218, 2.753	1.607, 2.532	1.607, 3.337
Change from Baseline					
Mean (SD)	31.950 (31.8939)	-46.720 (177.6320)	-43.943 (70.3898)	-114.780 (129.0222)	-44.334 (133.6051)
Median	40.750	-18.465	-31.230	-57.100	-14.040
Min, max	-3.42, 58.52	-286.77, 201.94	-133.21, 19.90	-262.58, -24.66	-286.77, 201.94
Change from Baseline Log_{10} value[b]					
Mean (SD)	0.0550 (0.09394)	-0.0593 (0.16140)	-0.0378 (0.07549)	-0.2363 (0.15196)	-0.0650 (0.15297)
Median	0.0118	-0.0039	-0.0187	-0.2482	-0.0200
Min, max	-0.010, 0.163	-0.257, 0.124	-0.140, 0.026	-0.382, -0.079	-0.382, 0.163
Percentage change from Baseline					
Mean (SD)	15.360 (26.2014)	-7.606 (31.6989)	-7.323 (15.3103)	-39.540 (21.2380)	-9.038 (29.3229)
Median	2.770	-0.700	-3.985	-43.530	-4.465
Min, max	-2.17, 45.48	-44.72, 33.18	-27.59, 6.27	-58.50, -16.59	-58.50, 45.48

BID=twice daily; max=maximum; min=minimum; N=number of subjects in analysis set; SD=standard deviation; SPD=sum of product diameters.
For Part 2, baseline was defined as the value recorded on Day 85 or the last assessment of Part 1. Part 2 baseline value may differ from Day 85 value if subjects titrated between doses or discontinued from the study.
Over the course of Part 2, doses were adjusted as needed for changes in body weight at each scheduled study visit. However, subjects are analyzed for Part 2 dosing based on their weight at Visit 7.
[a] The SPD in the index lesions selected according to the Cheson methodology
[b] Log_{10} transformed
Source: Table 14.2.1.1.1

2.7.6.12.3.2.1.2 免疫表現型の正常化（総 B 細胞のうちナイーブ B 細胞が占める割合）

ナイーブ B 細胞評価可能集団における、パート I での投与終了時（Visit 6、Day 85）の総 B 細胞のうちナイーブ B 細胞が占める割合のベースラインからの変化量を、表 2.7.6-49 に示す。ナイーブ B 細胞が占める割合の数的増加が、体重に基づく治験薬の全投与群で認められた。

ナイーブ B 細胞評価可能集団おいて、52 週間のデータカットオフ日（Visit 8、Day 252、Visit 9

では測定しなかった）でのパート II における全 B 細胞に対するナイーブ B 細胞の割合を表 2.7.6-50 に示す。パート I 終了時に観察されたナイーブ B 細胞の割合の増加によって示された免疫表現型の正常化は、パート II の全ての治験薬の体重に基づく投与群で安定していた。

表 2.7.6-49 免疫表現型の正常化の要約（ナイーブ B 細胞評価可能集団）- パート I

% of Naive B Cells[a] out of Total B Cells					
Timepoint Variable Statistic	**20 mg BID (N=3)**	**30 mg BID (N=7)**	**40 mg BID (N=4)**	**50 mg BID (N=1)**	**Total (N=15)**
Baseline					
Absolute value					
Mean (SD)	80.7660 (11.47829)	74.8849 (7.44518)	82.1803 (3.85359)	85.0870 (-)	78.6867 (7.76701)
Median	85.9060	74.8630	82.3205	85.0870	78.8110
Min, max	67.616, 88.776	60.671, 84.511	78.267, 85.813	85.087, 85.087	60.671, 88.776
Visit 6, Day 85					
Absolute value					
Mean (SD)	72.3480 (-)	87.0290 (2.64958)	87.1583 (3.45645)	93.5780 (-)	86.3367 (5.63150)
Median	72.3480	86.6760	86.1730	93.5780	86.6760
Min, max	72.348, 72.348	83.492, 90.548	84.257, 92.030	93.578, 93.578	72.348, 93.578
Change from Baseline					
Mean (SD)	4.7320 (-)	12.3386 (7.86712)	4.9780 (6.18300)	8.4910 (-)	8.6207 (7.06813)
Median	4.7320	9.8460	3.0300	8.4910	8.4910
Min, max	4.732, 4.732	6.037, 26.005	0.089, 13.763	8.491, 8.491	0.089, 26.005
Percentage change from Baseline					
Mean (SD)	6.9983 (-)	17.7992 (14.28775)	6.2982 (7.93251)	9.9792 (-)	11.9242 (11.54370)
Median	6.9983	12.5280	3.7517	9.9792	9.9792
Min, max	6.998, 6.998	7.143, 42.862	0.105, 17.585	9.979, 9.979	0.105, 42.862

BID=twice daily; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation.

[a] The naive B cell population immunophenotype was $CD45^{bright}$, SSC^{low}, $CD3^{-}$, $CD14^{-}$, $CD56^{-}$, $CD19^{+}$, $CD20^{+}$, IgD^{+}, $CD27^{-}$.

Source: Table 14.2.2.2

表 2.7.6-50 免疫表現型の正常化の要約（ナイーブ B 細胞評価可能集団）- パート II

% of Naive B Cells[a] out of Total B Cells					
Timepoint Variable Statistic	20 mg BID (N=3)	30 mg BID (N=6)	40 mg BID (N=4)	50 mg BID (N=1)	Total (N=14)
Baseline					
Absolute value					
n	3	6	4	1	14
Mean (SD)	79.2340 (7.57502)	86.4347 (2.78130)	87.1583 (3.45645)	93.5780 (-)	85.6086 (5.46597)
Median	78.0060	86.3335	86.1730	93.5780	86.3335
Min, max	72.348, 87.348	83.463, 90.548	84.257, 92.030	93.578, 93.578	72.348, 93.578
Visit 8, Day 252					
Absolute value					
n	2	5	2	1	10
Mean (SD)	84.7520 (3.52281)	90.7700 (2.67894)	89.9830 (3.73777)	94.0370 (-)	89.7357 (3.78205)
Median	84.7520	90.8800	89.9830	94.0370	90.1345
Min, max	82.261, 87.243	87.054, 93.785	87.340, 92.626	94.037, 94.037	82.261, 94.037
Change from Baseline					
n	2	5	2	1	10
Mean (SD)	2.0750 (3.08299)	3.7468 (2.46677)	1.3490 (8.54044)	0.4590 (-)	2.6041 (3.67611)
Median	2.0750	3.5910	1.3490	0.4590	3.1520
Min, max	-0.105, 4.255	0.332, 6.751	-4.690, 7.388	0.459, 0.459	-4.690, 7.388
Percentage change from Baseline					
n	2	5	2	1	10
Mean (SD)	2.6672 (3.94206)	4.3392 (2.84997)	1.7857 (9.73238)	0.4905 (-)	3.1092 (4.23038)
Median	2.6672	4.3025	1.7857	0.4905	3.7163
Min, max	-0.120, 5.455	0.367, 7.851	-5.096, 8.667	0.490, 0.490	-5.096, 8.667

BID=twice daily; max=maximum; min=minimum; N=number of subjects in analysis set; n=number of subjects with data available; SD=standard deviation.
For Part 2, baseline was defined as the value recorded on Day 85 or the last assessment of Part 1. Part 2 baseline value may differ from Day 85 value if subjects titrated between doses or discontinued from the study.
Over the course of Part 2, doses were adjusted as needed for changes in body weight at each scheduled study visit. However, subjects are analyzed for Part 2 dosing based on their weight at Visit 7.
[a] The naive B cell population CD19+ CD27- IgD+.
Source: Table 14.2.2.2

2.7.6.12.3.2.2 有効性の副次評価項目

一般に、副次評価項目の結果は APDS 症状及び徴候の改善と一致した。治験薬の有効性を評価するために、試験中に様々な臨床転帰の評価が実施され、その全てがベースラインからパート I の Day 85（Visit 6）までの良好な傾向を示した。パート II では Day 85（Visit 6）から Day 336（Visit 9）まで、PedsQL Self Report の情緒サブスケールスコア及び Parent Proxy Report の情緒及び心理・社会的健康のサマリースコアを除き、全ての臨床アウトカム評価スコアが徐々に改善又は安定していた。

2.7.6.12.3.3安全性の結果

2.7.6.12.3.3.1 治験薬の曝露状況

パート I における Leniolisib への曝露期間中央値は 12.143 週間で、被験者の 95.2%が少なくとも 11 週間の治験薬投与を受けた。被験者の 71.4%で少なくとも 1 回の投与もれがあり、被験者の 38.1%では 3 回を超える投与もれがあった。

錠剤の許容性スコアは、被験者の 66.7%で 1（最大の許容性）であり、被験者の 85.7%で投与後の嘔吐エピソードが認められなかった。

データカットオフ日（2025 年 3 月 14 日）の時点で、パート II における Leniolisib への曝露期間中央値は 50.857 週間で、被験者の 95.0%が 6 ヵ月以上の治験薬投与を受けた。被験者の 90.0%で少なくとも 1 回の投与もれがあり、被験者の 70.0%では 3 回を超える投与もれがあった。

2.7.6.12.3.3.2 有害事象

2.7.6.12.3.3.2.1 有害事象の表示

パート I では、大多数の被験者（95.2%）で少なくとも 1 件の TEAE を経験した（表 2.7.6-51）。最も高頻度に報告された MedDRA SOC は「感染症および寄生虫症」（52.4%）であった。最も高頻度に報告された PT［3 例（14.3%）以上］は、頭痛（28.6%）、咳嗽、発熱及び嘔吐（各 19.0%）、並びに下痢及び副鼻腔炎（各 14.3%）であった。

パート II では、85.0%の被験者で少なくとも 1 件の TEAE が発現した（表 2.7.6-52）。MedDRA SOC で最も高頻度に報告された AE は、「感染症および寄生虫症」（65.0%）であった。最も高頻度に報告された PT［2 例（10.0%）以上］は、胃腸炎、中耳炎、鼻炎、副鼻腔炎、頭痛及び脱毛症（各 10%）並びに発熱（20.0%）であった。

パート I で最も高頻度にみられた PT（頭痛、咳嗽及び嘔吐）の頻度は、パート II で減少し、パート II で 2 例（10.0%）を超える被験者に発現した PT はなかった。発熱の頻度はパート I とパート II で同程度であった（それぞれ 19%及び 20%）。

表 2.7.6-51 2 例以上で発現した器官別大分類、基本語及び最大の重症度別の TEAE（安全性解析対象集団）- パート I

System Organ Class, n (%) E Preferred Term Severity	20 mg BID (N=3)	30 mg BID (N=10)	40 mg BID (N=6)	50 mg BID (N=2)	Total (N=21)
Number of subjects with at least 1 TEAE	3 (100.0) 22	9 (90.0) 43	6 (100.0) 21	2 (100.0) 6	20 (95.2) 92
Infections and infestations	0	7 (70.0) 16	4 (66.7) 5	0	11 (52.4) 21
Sinusitis	0	2 (20.0) 3	1 (16.7) 1	0	3 (14.3) 4
Grade 1 - mild	0	2 (20.0) 3	0	0	2 (9.5) 3
Grade 2 - moderate	0	0	1 (16.7) 1	0	1 (4.8) 1
Bronchitis	0	2 (20.0) 3	0	0	2 (9.5) 3
Grade 1 - mild	0	2 (20.0) 3	0	0	2 (9.5) 3

表 2.7.6-51 2 例以上で発現した器官別大分類、基本語及び最大の重症度別の TEAE（安全性解析対象集団）- パート I（続き）

System Organ Class, n (%) E Preferred Term Severity	20 mg BID (N=3)	30 mg BID (N=10)	40 mg BID (N=6)	50 mg BID (N=2)	Total (N=21)
Conjunctivitis	0	2 (20.0) 2	0	0	2 (9.5) 2
Grade 1 - mild	0	2 (20.0) 2	0	0	2 (9.5) 2
Gastroenteritis	0	1 (10.0) 1	1 (16.7) 1	0	2 (9.5) 2
Grade 1 - mild	0	1 (10.0) 1	0	0	1 (4.8) 1
Grade 2 - moderate	0	0	1 (16.7) 1	0	1 (4.8) 1
Nasopharyngitis	0	2 (20.0) 2	0	0	2 (9.5) 2
Grade 1 - mild	0	1 (10.0) 1	0	0	1 (4.8) 1
Grade 2 - moderate	0	1 (10.0) 1	0	0	1 (4.8) 1
Otitis media	0	2 (20.0) 3	0	0	2 (9.5) 3
Grade 1 - mild	0	1 (10.0) 2	0	0	1 (4.8) 2
Grade 2 - moderate	0	1 (10.0) 1	0	0	1 (4.8) 1
Nervous system disorders	3 (100.0) 4	2 (20.0) 2	1 (16.7) 2	1 (50.0) 1	7 (33.3) 9
Headache	2 (66.7) 3	2 (20.0) 2	1 (16.7) 2	1 (50.0) 1	6 (28.6) 8
Grade 1 - mild	2 (66.7) 3	1 (10.0) 1	0	1 (50.0) 1	4 (19.0) 5
Grade 2 - moderate	0	1 (10.0) 1	1 (16.7) 2	0	2 (9.5) 3
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (33.3) 2	1 (10.0) 1	1 (16.7) 1	1 (50.0) 2	4 (19.0) 6
Cough	1 (33.3) 1	1 (10.0) 1	1 (16.7) 1	1 (50.0) 1	4 (19.0) 4
Grade 1 - mild	1 (33.3) 1	1 (10.0) 1	1 (16.7) 1	1 (50.0) 1	4 (19.0) 4
Gastrointestinal disorders	2 (66.7) 9	5 (50.0) 7	3 (50.0) 6	0	10 (47.6) 22
Vomiting	2 (66.7) 4	2 (20.0) 3	0	0	4 (19.0) 7
Grade 1 - mild	1 (33.3) 3	1 (10.0) 2	0	0	2 (9.5) 5
Grade 2 - moderate	1 (33.3) 1	1 (10.0) 1	0	0	2 (9.5) 2
Diarrhoea	1 (33.3) 1	0	2 (33.3) 3	0	3 (14.3) 4
Grade 1 - mild	0	0	2 (33.3) 3	0	2 (9.5) 3
Grade 2 - moderate	1 (33.3) 1	0	0	0	1 (4.8) 1
Abdominal pain	0	1 (10.0) 1	1 (16.7) 1	0	2 (9.5) 2
Grade 1 - mild	0	0	1 (16.7) 1	0	1 (4.8) 1
Grade 2 - moderate	0	1 (10.0) 1	0	0	1 (4.8) 1
Constipation	0	1 (10.0) 1	1 (16.7) 1	0	2 (9.5) 2
Grade 1 - mild	0	0	1 (16.7) 1	0	1 (4.8) 1
Grade 2 - moderate	0	1 (10.0) 1	0	0	1 (4.8) 1
Nausea	0	1 (10.0) 1	1 (16.7) 1	0	2 (9.5) 2
Grade 1 - mild	0	1 (10.0) 1	1 (16.7) 1	0	2 (9.5) 2

表 2.7.6-51 2 例以上で発現した器官別大分類、基本語及び最大の重症度別の TEAE（安全性解析対象集団）- パート I（続き）

System Organ Class, n (%) E Preferred Term Severity	20 mg BID (N=3)	30 mg BID (N=10)	40 mg BID (N=6)	50 mg BID (N=2)	Total (N=21)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	2 (20.0) 3	2 (33.3) 2	0	4 (19.0) 5
Pruritus	0	1 (10.0) 1	1 (16.7) 1	0	2 (9.5) 2
Grade 1 - mild	0	1 (10.0) 1	1 (16.7) 1	0	2 (9.5) 2
General disorders and administration site conditions	1 (33.3) 1	2 (20.0) 2	1 (16.7) 1	2 (100.0) 2	6 (28.6) 6
Pyrexia	1 (33.3) 1	2 (20.0) 2	0	1 (50.0) 1	4 (19.0) 4
Grade 1 - mild	1 (33.3) 1	1 (10.0) 1	0	1 (50.0) 1	3 (14.3) 3
Grade 2 - moderate	0	1 (10.0) 1	0	0	1 (4.8) 1
Investigations	0	1 (10.0) 3	1 (16.7) 1	0	2 (9.5) 4
Neutrophil count decreased	0	1 (10.0) 1	1 (16.7) 1	0	2 (9.5) 2
Grade 1 - mild	0	0	1 (16.7) 1	0	1 (4.8) 1
Grade 2 - moderate	0	1 (10.0) 1	0	0	1 (4.8) 1

BID=twice daily; E=number of events; SAF=Safety Analysis Set; SOC=system organ class; PT=preferred term; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Subjects with multiple TEAEs within a particular SOC or PT were counted under the category of their most severe TEAE within that SOC or PT.
Any grade includes "missing" grade.
Source: Table 14.3.1.3.3

表 2.7.6-52 2 例以上で発現した器官別大分類、基本語及び最大の重症度別の TEAE（安全性解析対象集団）- パート II

System Organ Class, n (%) E Preferred Term Severity	20 mg BID (N=3)	30 mg BID (N=9)	40 mg BID (N=5)	50 mg BID (N=3)	Total (N=20)
Number of subjects with at least 1 TEAE	2 (66.7) 4	8 (88.9) 40	5 (100.0) 19	2 (66.7) 5	17 (85.0) 68
Infections and infestations	2 (66.7) 3	6 (66.7) 12	4 (80.0) 7	1 (33.3) 1	13 (65.0) 23
Gastroenteritis	1 (33.3) 1	1 (11.1) 1	0	0	2 (10.0) 2
Grade 1 - mild	1 (33.3) 1	1 (11.1) 1	0	0	2 (10.0) 2
Otitis media	0	1 (11.1) 1	1 (20.0) 1	0	2 (10.0) 2
Grade 1 - mild	0	1 (11.1) 1	1 (20.0) 1	0	2 (10.0) 2
Rhinitis	0	0	1 (20.0) 2	1 (33.3) 1	2 (10.0) 3
Grade 1 - Mild	0	0	1 (20.0) 2	1 (33.3) 1	2 (10.0) 3
Sinusitis	0	1 (11.1) 1	1 (20.0) 3	0	2 (10.0) 4
Grade 1 - Mild	0	1 (11.1) 1	0	0	1 (5.0) 1
Grade 2 - Moderate	0	0	1 (20.0) 3	0	1 (5.0) 3
Nervous system disorders	0	0	1 (20.0) 1	1 (33.3) 1	2 (10.0) 2
Headache	0	0	1 (20.0) 1	1 (33.3) 1	2 (10.0) 2
Grade 1 - mild	0	0	0	1 (33.3) 1	1 (5.0) 1
Grade 2 - Moderate	0	0	1 (20.0) 1	0	1 (5.0) 1
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	1 (11.1) 2	1 (20.0) 1	1 (33.3) 1	3 (15.0) 4
Alopecia	0	0	1 (20.0) 1	1 (33.3) 1	2 (10.0) 2
Grade 1 - Mild	0	0	0	1 (33.3) 1	1 (5.0) 1
Grade 2 - Moderate	0	0	1 (20.0) 1	0	1 (5.0) 1
General disorders and administration site conditions	0	3 (33.3) 6	1 (20.0) 1	0	4 (20.0) 7
Pyrexia	0	3 (33.3) 6	1 (20.0) 1	0	4 (20.0) 7
Grade 1 - Mild	0	1 (11.1) 3	0	0	1 (5.0) 3
Grade 2 - Moderate	0	2 (22.2) 3	1 (20.0) 1	0	3 (15.0) 4

BID=twice daily; E=number of events; N=number of subjects in analysis set; n=number of subjects with data available; SAF=Safety Analysis Set; SOC=system organ class; PT=preferred term; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Subjects with multiple TEAEs within a particular SOC or PT were counted under the category of their most severe TEAE within that SOC or PT.
Over the course of Part 2, doses were adjusted as needed for changes in body weight at each scheduled study visit. However, subjects are analyzed for Part 2 dosing based on their weight at Visit 7.
Any grade includes “missing” grade.
Source: Table 14.3.1.3.3

2.7.6.12.3.3.2.2 有害事象の解析

パート I では、5 例（23.8%）で治験責任医師により Leniolisib と関連ありと評価された TEAE が少なくとも 1 件発現した。最も高頻度に発現した投与に関連する TEAE（SOC 別）は「胃腸障害」及び「臨床検査」［各 2 例（9.5%）］であった。治験責任医師により Leniolisib と関連ありと評価された TEAE（PT 別）は、好中球数減少［2 例（9.5%）］、並びに腹痛、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、下痢、疲労、頭痛、悪心、動悸及びそう痒症［各 1 例（4.8%）］であった。

パート II では、6 例（30.0%）で治験責任医師により Leniolisib と関連ありと評価された TEAE が少なくとも 1 件発現した。最も高頻度に発現した投与に関連する TEAE（SOC 別）は「皮膚及び皮下組織障害」［2 例（10.0%）］であった。治験責任医師により Leniolisib と関連ありと評価された TEAE（PT 別）は、脱毛症［2 例（10.0%）］、並びに貧血、頭痛、そう痒症、口腔内潰瘍形成、口内炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ

増加［各 1 例（5.0%）］であった。

有害事象の重症度

パート I では、全ての TEAE が Grade 1 又は Grade 2 の重症度であった。2 例（9.5%）以上で発現した Grade 2 の TEAE は頭痛及び嘔吐［各 2 例（9.5%）］であった。

パート II では、1 件の Grade 3 の TEAE（大腿骨骨折）を除き、全ての TEAE が Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 2 の TEAE は、副鼻腔炎、気管支炎、ウイルス性胃腸炎、肺炎、気道感染、頭痛、口腔咽頭痛、腹痛、下痢、口腔内潰瘍形成、口内炎、脱毛症、関節痛、四肢痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［各 1 例（5.0%）］、発熱［3 例（15.0%）］であった。

2.7.6.12.3.3.2.3 死亡

本試験中に死亡は生じなかった。

2.7.6.12.3.3.2.4 重篤な有害事象

パート I の試験中に重篤な有害事象は報告されなかった。

パート II では、40 mg bid 投与群で大腿骨骨折の SAE が 1 件、50 mg bid 投与群でリンパ組織の手術の SAE が 1 件報告された。治験責任医師は、両方の SAE は Leniolisib と関連なしと評価した。

2.7.6.12.3.3.2.5 その他の重要な有害事象

30 mg の 1 例に治験薬投与中止に至った有害事象が発現したが、試験中止には至らなかった。

パート I では、11 例（52.4%）で SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE が少なくとも 1 件発現し、このうち最も高頻度に報告された TEAE（PT 別）は副鼻腔炎［3 例（14.3%）］であった。パート II では、13 例（65.0%）に SOC「感染症及び寄生虫症」の TEAE が少なくとも 1 件発現し、このうち最も高頻度に報告された TEAE［2 例（10.0%）以上］は、胃腸炎、中耳炎、鼻炎及び副鼻腔炎（各 10%）であった。「感染症及び寄生虫症」の AE は全て非重篤（Grade 1 又は Grade 2）であり、感染症による治験薬の投与中止は報告されなかった。

本試験中に特殊な状況は報告されなかった。

2.7.6.12.3.3.3 臨床検査値の評価

臨床検査値に関して、明らかな傾向又は臨床的に意味のある安全性の変化は認められなかった。

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

バイタルサイン及び心電図パラメーターに関して、明らかな傾向又は臨床的に意味のある安全性の変化は認められなかった。パート I では Tanner 分類の変化は観察されなかった（パート II のデータは入手できなかった）。

2.7.6.12.4 結論

全体として、Leniolisib は 4～11 歳の小児被験者において容認可能な安全性及び忍容性プロファイルを有することが示され、これは成人及び 12 歳以上の小児被験者における既知のプロファイ

ルと一致している。Leniolisib の有効性は、体重に基づく治験薬の全投与群において示されており、標的病変の SPD の減少で測定したリンパ球増殖の減少、及びナイーブ B 細胞の割合の増加で測定した免疫表現型の改善を含む、広範な免疫機能の回復が認められた。

2.7.6.13　CCDZ173X2203

［文書番号：5.3.5.4-1（参考データ）］

2.7.6.13.1　試験の要約

項目	内容
治験の標題	原発性シェーグレン症候群患者を対象として CDZ173 の安全性、忍容性、薬物動態及び予備的な有効性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験
治験責任医師	Prof. Dr. Thomas Dörner, Charité Research Organisation GmbH, Berlin, Germany（治験責任医師） Prof. Dr. Margit Zeher, Medical University of Debrecen, Hungary（治験責任医師）
治験実施医療機関	ドイツ及びハンガリー
治験期間	最初の患者の組入れ：2016 年 6 月 1 日（最初の患者の初回来院） 最後の患者の完了：2017 年 5 月 17 日（最後の患者の最終来院）
開発の相	II
目的	**主要目的** ● pSS 患者での CDZ173 の安全性及び忍容性を評価する。 ● pSS 患者に 12 週間投与後［Week 13（Day 85）］の患者報告アウトカムへの影響を、CDZ173 とプラセボとで比較する。 **副次目的** ● pSS 患者での CDZ173 の PK を評価する。 ● pSS 患者に 12 週間投与後（Week 13）のアウトカムへの影響を、CDZ173 とプラセボとで比較評価する。 ● 12 週間投与後（Week 13）における、患者の疾患活動性を示す PGA の変化を評価する。 ● 12 週間投与後［Week 13（Day 85）］における、疾患活動性を示す PtGA の変化を評価する。

2.7.6.13.2　試験方法

項目	内容
方法	本試験は、pSS 患者に CDZ173（70 mg bid）を反復経口投与したときの安全性、忍容性、PK 及び予備的な臨床効果を評価する、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間デザイン、多施設共同、非検証的試験であった。この試験は 4 週間のスクリーニング期間（Day -28～Day -2）、無作為化前のベースライン期間、12 週間の投与期間及び EOS 来院前の 4 週間の追跡調査期間（治験薬投与及び来院は実施しない）から構成された。各患者の総試験期間は約 21 週間の予定であった。計 30 例を、CDZ173 又はプラセボ（約 12 時間間隔で bid 投与）を 12 週間投与する群に 2:1 の比で無作為化した。無作為化にあたり、ベースライン時

	点でのコルチコステロイド使用（あり／なし）で層別化した。当初、約12例が12週間の投与を完了後に有効性評価のための中間解析を行う予定であった。しかし、中間解析は実施しなかった。
診断及び主な選択／除外基準	**選択基準** 主な選択基準は以下のとおりであった。 ● 18歳以上75歳以下の男女活動性pSS患者。 ● 欧州連合／米国の改訂コンセンサス基準に従いpSSと診断された患者。新たな基準が発行された場合でも、診断に関する選択基準には引き続き2002年版基準を使用した。 ● スクリーニング来院時に、欧州リウマチ学会（EULAR）のシェーグレン症候群疾患活動性指標（ESSDAI）スコアが6以上であることから疾患活動性が中等度から重度である患者。 ● スクリーニング来院時に、EULARのシェーグレン症候群患者報告指標（ESSPRI）が5以上であった患者。 ● スクリーニング時点で、抗核抗体（ANA；1:160以上）及びリウマトイド因子（RF）の血清中抗体価の上昇から自己抗体の存在が確認された又は抗シェーグレン症候群A（SSA）［± 抗シェーグレン症候群B（SSB）］が血清陽性であった患者。 ● 刺激時の全唾液分泌速度が0.0 mL/分を上回る患者。 **除外基準** 主な除外基準は以下のとおりであった。 ● 続発性シェーグレン症候群患者。別の結合組織病（全身性エリテマトーデスなど）を示す臨床検査所見又は臨床徴候が見られるがその疾患の診断基準を満たしていないと治験責任医師が判断した患者は、適格とした。
投与	**治験薬及び力価** 被験物質、用量、投与方法及びロット番号： CDZ173の70 mg経口カプセルはNovartis Drug Supply Managementが治験責任医師に供給した。CDZ173は12週間（84日間）bid投与することとした。 治験薬のロット番号及び処方番号を以下に示す。 **治験薬及び力価** / **処方管理番号** / **ロット番号** CDZ173 70 mg / 6003962.001 / 1010007017 対照薬、用量、投与方法及びロット番号： マッチングプラセボ経口カプセルはNovartis Drug Supply Managementが治験責任医師に供給した。プラセボは12週間（84日間）bid投与することとした。

	プラセボのロット番号及び処方番号を以下に示す。 **治験薬及び力価** / **処方管理番号** / **ロット番号** プラセボ / 3755667.053 / X2521115 **投与期間：12 週間**
評価基準	**有効性の評価** 主要： ● ESSPRI の変化量。 副次： ● ESSDAI ● SF-36 ● Multidimensional Fatigue Inventory（MFI）質問票 ● 医師による VAS 及び患者による VAS **薬物動態の評価** CDZ173 の単回投与後（Day 1）の PK パラメーター（C_{max}、AUC 及び T_{max}）及び反復投与後（Day 8、15、29、57 及び 85）のトラフ評価。 **安全性の評価** 有害事象、バイタルサイン、心電図及び安全性に関する臨床検査パラメーター（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）の評価。
統計手法	**目標症例数決定の根拠** 計約 27 例の試験への組入れを計画した。患者を 2:1 の比で CDZ173 群（18 例）又はプラセボ群（9 例）のいずれかに無作為化した。症例数は、第一に主要評価項目である ESSPRI での治療効果の仮定に基づいており、第二に脱落率の仮定［10%（3 例）］に基づいた。 **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：何らかの治験薬を投与され、安全性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患者。 ● 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患者。 ● PD 解析対象集団：ベースラインデータ及び投与後の 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患者。

	解析手法 薬物動態： PK パラメーターをノンコンパートメント法で算出し、治療及び患者別に一覧表示した。 有効性： 主要評価項目（ESSPRI）：統計モデルは、SAS PROC マルコフ連鎖モンテカルロ法（MCMC）を用いて、治療と時点及びベースラインと時点を項に当てはめる繰り返し測定モデルであった。各時点で、CDZ173 とプラセボとの差の推定値をこのモデルから導出し、95%信用区間とともに示した。有効性基準への合致に関する事後確率の推定値を示した。 治療効果の指標として、次の基準を検討した。 ● 投与期間の Week 13 来院時に、CDZ173 群の ESSPRI がプラセボ群と比べて統計学的有意に低い（片側 10%水準） ● Week 13 来院時の ESSPRI の減少量が、CDZ173 群でプラセボ群と比べて平均 1 ポイント以上大きいと推定される 治療及び時点別の最小二乗（LS）平均（SE）及び個別プロファイルを図示した。 補助的解析：頻度論的アプローチを用いる繰り返し測定モデルを当てはめた。モデルでは、治療、時間をカテゴリー変数、時間と治療の交互作用を固定効果、並びにベースライン及びベースライン時点でのステロイド使用（あり／なし）を共変量とした。 副次変数のデータは、有効性の主要変数の補助的解析と同様に解析した。

2.7.6.13.3 結果

2.7.6.13.3.1対象集団での結果

2.7.6.13.3.1.1 被験者の内訳

本試験では計 30 例（ドイツ 22 例及びハンガリー8 例）を組入れた。30 例全例を 2:1 の比で無作為化して、20 例を CDZ173 群、10 例をプラセボ群とした。30 例中 5 例がベースライン時点でコルチコステロイドを使用しており 25 例は使用していなかった。

プラセボ群の 10 例全例及び CDZ173 群の 20 例中 17 例が試験を完了した。CDZ173 群では 8 例が有害事象（8 件）のため治験薬投与を中止した。この 8 例のうち 1 例は有害事象のため試験も中止し、2 例は有害事象による投与中止後に患者／保護者の判断で試験を中止した。プラセボ群では 1 例が有害事象のため治験薬投与を中止したが、試験を中止した患者はいなかった。

2.7.6.13.3.1.2 解析対象集団

無作為化された患者は全例（CDZ173 群の 20 例及びプラセボ群の 10 例）が安全性解析対象集団及び PD 解析対象集団に含まれた。PK 解析では、CDZ173 群の全例を対象とした。

2.7.6.13.3.1.3 被験者背景及びその他のベースライン特性

pSS は主に女性で発症するため、患者の大部分は女性（女性 26 例、男性 4 例）であった。患者は全て白人でありヒスパニック／ラテン系民族ではなかった。平均年齢は、CDZ173 群で 48.7 歳（範囲：26～72 歳）、プラセボ群で 44.7 歳（範囲：28～67 歳）であった。65 歳超の患者は 4 例であった。BMI、身長及び体重の平均値は CDZ173 群とプラセボ群とで同程度であった。

ESSPRI スコアのベースライン時平均値は CDZ173 群で 7.50 及びプラセボ群で 6.87 であった一方で、ESSDAI スコアのベースライン時平均値は CDZ173 群で 10.30 及びプラセボ群で 9.10 であった。

SF-36 精神機能スコアのベースライン時平均値は、プラセボ群（41.26）と比べて CDZ173 群（35.31）でわずかに低かった。その他のパラメーター（SF-36 身体機能、MFI、医師による VAS 及び患者による VAS）のベースライン時平均スコアは両投与群で同程度であった。

2.7.6.13.3.2薬物動態の結果

2.7.6.13.3.2.1 初回投与後の薬物動態

CDZ173 の吸収は速やかであった。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 0.25～3.28 時間の範囲内であった（表 2.7.6-53）。

表 2.7.6-53 CDZ173 の血漿中パラメーター値の要約統計量（PK 解析対象集団）

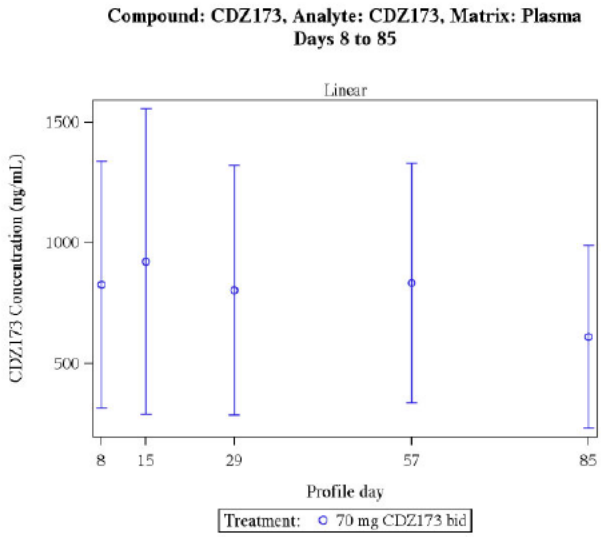
PK parameter (unit)	Profile day	70 mg CDZ173 b.i.d N=20
AUC0-7h (h*ng/mL)	1	10600 ± 3500 (33.1%) [N=20]
AUClast (h*ng/mL)	1	10500 ± 3520 (33.4%) [N=20]
Cmax (ng/mL)	1	2390 ± 788 (32.9%) [N=20]
Tmax (h)	1	1.000 (0.25 - 3.28) [N=20]

Statistics are Mean +/- SD (CV%) [N]
CV% = Coefficient of variation (%) = sd/mean*100
For Tmax, Statistics are Median (Min-Max) [N]
Source: Table 14.2-1.2

2.7.6.13.3.2.2 定常状態での薬物動態

投与開始後 8 日以内に定常状態に到達し、以降 C_{trough} は安定して推移した（図 2.7.6-14）。初回投与約 8 時間後の濃度は観察された定常状態での C_{trough} と同程度であり（図 2.7.6-14）、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。

図 2.7.6-14 CDZ173 の血漿中トラフ濃度の算術平均（SD） - 時間プロファイル（PK 解析対象集団）



Source: Table 14.2-1.1

2.7.6.13.3.3有効性の結果

2.7.6.13.3.3.1 ESSPRI

試験の主要評価項目は、投与 12 週間後（Day 85）の ESSPRI のベースラインからの変化量であった［ESSPRI 質問票の最初の 3 つの質問（乾燥、疼痛及び疲労の重症度）の過去 2 週間の平均に基づく］。ESSPRI スコアがベースラインから減少すれば（ベースラインからの変化量が負の値）患者が改善したことを示す。

ESSPRI の平均スコア（乾燥、疼痛及び疲労）は、両投与群（CDZ173 群及びプラセボ群）で投与期間中及び追跡調査期間中の全ての時点（Day 29、57 及び 85、並びに EOS である Day 113）で減少したことから、乾燥、疼痛及び疲労のわずかな改善が示された（表 2.7.6-54）。Day 85 には ESSPRI スコアのわずかな改善が認められたものの、2 投与群間の差は非常に小さかったため、事前に定めた基準を満たさなかった（表 2.7.6-55）。ESSPRI スコアのベースラインからの変化量（CDZ173 群：-1.533、プラセボ群：-0.841）についての事後的な平均差及び対応する 95%信用区間は、-0.69（-3.343, 1.937）であった。

CDZ173 がプラセボよりも優れている（CDZ173 群とプラセボ群でのベースラインからの変化量の差が 0 未満）事後確率は 70.3%であり、CDZ173 がプラセボを 1 ポイント以上上回る（減少量が CDZ173 群で 1 ポイント以上大きい）事後確率は 40.4%であった。Day 85 の補助的解析でも、ESSPRI スコアのベースラインからの補正後平均変化量の、CDZ173 群とプラセボ群との差（-0.85）は統計学的に有意ではなかった（p 値：0.165、95% CI：-2.63, 0.92）。

表 2.7.6-54 時点及び治療別に要約した、個々の質問（ESSPRI 1～3）に対するスコア（PD 解析対象集団）

	Severe Dryness During The Last 2 Weeks				Severe Fatigue During The Last 2 Weeks				Severe Pain During The Last 2 Weeks			
Visit	CDZ173	N	Placebo	N	CDZ173	N	Placebo	N	CDZ173	N	Placebo	N
Screening	7.7±1.69	20	8.0±1.05	10	8.0±1.32	20	7.8±1.87	10	6.7±1.95	20	5.3±2.54	10
Baseline	7.6±1.90	20	7.9±1.37	10	7.9±1.76	20	7.5±1.18	10	7.1±1.96	20	5.2±2.82	10
Day 29	6.4±2.68	16	7.2±2.62	10	6.5±2.03	16	5.8±2.30	10	5.9±2.77	16	4.4±2.32	10
Day 57	6.9±2.53	14	7.8±1.93	10	6.6±2.92	14	6.1±2.13	10	5.6±2.90	14	4.3±2.75	10
Day 85	6.6±3.03	12	7.6±1.88	9	6.2±2.33	12	6.7±2.18	9	5.0±2.89	12	4.2±2.64	9
EOS Day 113	6.7±2.84	12	7.7±2.24	9	6.1±2.39	12	6.4±2.07	9	5.0±2.59	12	4.9±3.62	9

Statistics are Mean ± SD
Source: Listing 16.2.6-1.1

表 2.7.6-55 時点及び治療別に要約した、個々の質問（ESSPRI 1～3）に対するスコアのベースラインからの変化量（PD 解析対象集団）

	Severe Dryness During The Last 2 Weeks				Severe Fatigue During The Last 2 Weeks				Severe Pain During The Last 2 Weeks			
Visit	CDZ173	N	Placebo	N	CDZ173	N	Placebo	N	CDZ173	N	Placebo	N
Day 29	-1.3±1.54	16	-0.8±1.81	10	-1.3±2.33	16	-1.7±2.26	10	-0.9±2.16	16	-0.7±1.77	10
Day 57	-0.6±1.60	14	-0.2±1.69	10	-1.0±3.37	14	-1.4±1.51	10	-1.5±2.68	14	-0.8±2.90	10
Day 85	-0.8±2.86	12	-0.4±1.13	9	-1.9±2.71	12	-0.9±1.54	9	-2.7±3.03	12	-0.9±2.03	9
EOS Day 113	-0.7±2.19	12	-0.3±1.50	9	-2.0±2.56	12	-1.1±1.76	9	-2.7±2.74	12	-0.2±3.77	9

Statistics are Mean ± SD
Source: Listing 16.2.6-1.1

2.7.6.13.3.3.2 ESSDAI、SF-36 身体／精神機能、MFI、VAS を用いた医師による総合評価及び VAS を用いた患者による総合評価

副次評価項目では、投与 12 週間後に CDZ173 群でわずかな改善が認められた。ただし、ベースラインからの変化量（LS 平均値）は、いずれの副次評価項目でも CDZ173 群とプラセボ群との間に統計学的有意差はなかった。

ESSDAI

ESSDAI 合計スコアのベースラインから Day 85 までの変化量（LS 平均値）において、CDZ173 群（-2.82）とプラセボ群（-3.34）との間に統計学的有意差はなかった（LS 平均の差：0.51、95% CI：-2.52, 3.55）。

SF-36 身体機能

SF-36 合計スコアのベースラインから Day 85 までの変化量（LS 平均値）において、CDZ173 群（4.82）とプラセボ群（4.42）との間に統計学的有意差はなかった（LS 平均の差：0.40、95% CI：-6.08, 6.89）。

SF-36 精神機能

SF-36 合計スコアのベースラインから Day 85 までの変化量において、CDZ173 群（5.43）とプラセボ群（1.10）との間に統計学的有意差はなかった（LS 平均の差：4.33、95% CI：-5.27, 13.93）。

MFI

MFI 合計スコアのベースラインから Day 85 までの変化量において、CDZ173 群（-8.80）とプラセボ群（-2.25）との間に統計学的有意差はなかった（LS 平均の差：-6.55、95% CI：-21.76, 8.66）。

VAS を用いた医師による総合評価

VAS を用いた医師による総合評価の合計スコアのベースラインから Day 85 までの変化量（LS 平均値）において、CDZ173 群（-10.06）とプラセボ群（0.91）との間に統計学的有意差はなかった（LS 平均の差：-10.97、95% CI：-30.94, 9.00）。

VAS を用いた患者による総合評価

VAS を用いた患者による総合評価の合計スコアのベースラインから Day 85 までの変化量（LS 平均値）は、プラセボ群で 2.87 であったのに対し CDZ173 群で-4.83 であった。ただし、CDZ173 群とプラセボ群との間に統計学的有意差はなかった（LS 平均の差：-7.69、95% CI：-29.75, 14.37）。

2.7.6.13.3.4安全性の結果

2.7.6.13.3.4.1 治験薬の曝露状況

CDZ173 70 mg bid 投与を（治験薬投与期間の 12 週間のうち）10 週間以上受けた患者は 20 例中 13 例であった。20 例の CDZ173 の平均曝露量は 8781.5 mg であった。

12 例で投与もれが生じた。このうち 5 例では CDZ173 の投与もれが 1 週間以下であった一方で、2 例では CDZ173 の投与もれが 10 週間以上であった。12 例で投与もれとなった CDZ173 の平均曝露量は 3634.2 mg であり、これは約 26 日間の投与に相当する。

2.7.6.13.3.4.2 有害事象

2.7.6.13.3.4.2.1 有害事象の表示

CDZ173 群の 20 例全例（100%）及びプラセボ群の 10 例中 8 例（80%）で 1 件以上の有害事象が発現した。

全体で、最も高頻度に報告された［全患者の 50%（30 例中 15 例）で報告された］SOC 及び関連する有害事象は以下のとおりであった。

- 「胃腸障害」［CDZ173 群：11 例（55%）及びプラセボ群：4 例（40%）］：主に基本語「下痢」
- 「感染症および寄生虫症」［CDZ173 群：9 例（45%）及びプラセボ群：6 例（60%）］：主に基本語「ウイルス性上気道感染」
- 「皮膚および皮下組織障害」［CDZ173 群：12 例（60%）及びプラセボ群：3 例（30%）］：主に基本語「発疹」

患者の 33.3%（30 例中 10 例）で報告された、頻度の高いその他の SOC は、「筋骨格系および結合組織障害」［CDZ173 群：9 例（45%）及びプラセボ群：1 例（10%）］、「神経系障害」［CDZ173 群：8 例（40%）及びプラセボ群：2 例（20%）：主に基本語「頭痛」］であった。頻度の高い SOC 全てで、有害事象を報告した患者の数はプラセボ群と比べて CDZ173 群で多かった（表 2.7.6-56 及び表 2.7.6-57）。

表 2.7.6-56 有害事象の器官別大分類別の発現頻度 - 患者数（%）（安全性解析対象集団）

	70 mg CDZ173 b.i.d N=20 n (%)	Placebo b.i.d N=10 n (%)	Total N=30 n (%)
Subjects with at least one AE	20 (100.0)	8 (80.0)	28 (93.3)
System Organ Class			
Gastrointestinal Disorders	11 (55.0)	4 (40.0)	15 (50.0)
Infections and Infestations	9 (45.0)	6 (60.0)	15 (50.0)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	12 (60.0)	3 (30.0)	15 (50.0)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	9 (45.0)	1 (10.0)	10 (33.3)
Nervous System Disorders	8 (40.0)	2 (20.0)	10 (33.3)
General Disorders and Administration Site Conditions	6 (30.0)	2 (20.0)	8 (26.7)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	6 (30.0)	2 (20.0)	8 (26.7)
Eye Disorders	3 (15.0)	1 (10.0)	4 (13.3)
Reproductive System and Breast Disorders	2 (10.0)	1 (10.0)	3 (10.0)
Investigations	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (6.7)
Metabolism and Nutrition Disorders	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (6.7)
Psychiatric Disorders	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (3.3)
Vascular Disorders	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (3.3)

Arranged in descending order of frequency (in total group) and alphabetically by system organ class
Source: Table 14.3.1-1.1

2.7.6.13.3.4.2.2 有害事象の解析

最も高頻度に報告された［患者の 20%以上（6 例以上）で報告された］有害事象を基本語別に示すと、発疹（12 例、40%）、ウイルス性上気道感染（11 例、36.7%）、頭痛（8 例、26.7%）及び下痢（6 例、20%）であった。

投与群全体で、発疹、頭痛及び下痢の発現頻度は CDZ173 群（それぞれ患者の 55%、35%及び 25%で発現）でプラセボ群（いずれも患者の 10%）よりも高かった一方で、鼓腸の発現頻度はプラセボ群（30%）で CDZ173 群（5%）よりも高かった。呼吸困難、口腔咽頭痛及び上気道感染は CDZ173 群の 15%で発現した（表 2.7.6-57）。

表 2.7.6-57 有害事象の基本語別の発現頻度（全患者の 5%超）（安全性解析対象集団）

	70 mg CDZ173 b.i.d N=20 n (%)	Placebo b.i.d N=10 n (%)	Total N=30 n (%)
Subjects with at least one AE	20 (100.0)	8 (80.0)	28 (93.3)
Preferred Term			
Rash	11 (55.0)	1 (10.0)	12 (40.0)
Viral Upper Respiratory Tract	7 (35.0)	4 (40.0)	11 (36.7)
Headache	7 (35.0)	1 (10.0)	8 (26.7)
Diarrhea	5 (25.0)	1 (10.0)	6 (20.0)
Flatulence	1 (5.0)	3 (30.0)	4 (13.3)
Dyspnea	3 (15.0)	0 (0.0)	3 (10.0)
Fatigue	2 (10.0)	1 (10.0)	3 (10.0)
Oropharyngeal Pain	3 (15.0)	0 (0.0)	3 (10.0)
Pyrexia	2 (10.0)	1 (10.0)	3 (10.0)
Upper Respiratory Tract Infection	3 (15.0)	0 (0.0)	3 (10.0)
Abdominal Pain	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (6.7)
Abdominal Pain Upper	1 (5.0)	1 (10.0)	2 (6.7)
Back Pain	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (6.7)
Chest Discomfort	1 (5.0)	1 (10.0)	2 (6.7)
Decreased Appetite	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (6.7)
Dizziness	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (6.7)
Dry Eye	1 (5.0)	1 (10.0)	2 (6.7)
Dry Skin	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (6.7)
Dysmenorrhea	1 (5.0)	1 (10.0)	2 (6.7)
Eczema	1 (5.0)	1 (10.0)	2 (6.7)
Feeling Cold	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (6.7)
Hyperhidrosis	1 (5.0)	1 (10.0)	2 (6.7)
Nausea	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (6.7)
Paresthesia	1 (5.0)	1 (10.0)	2 (6.7)
Sjögren's Syndrome	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (6.7)
Toothache	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (6.7)

Only preferred terms with a frequency of > 5% in total group are presented
Arranged in descending order of frequency (in total group) and alphabetically by preferred term
Source: Table 14.3.1-1.1

治験薬との関連が疑われる有害事象

CDZ173 群では、組入れた 20 例から計 119 件の有害事象が報告された。このうち 19 例から報告された 77 件の有害事象は、治験責任医師により治験薬との関連が疑われた。

プラセボ群では、10 例中 8 例から計 33 件の有害事象が報告された。このうち 8 例から報告された 20 件の有害事象は、治験責任医師により治験薬との関連が疑われた。有害事象及び有害事象の疑いがある事象の発現頻度は CDZ173 群でプラセボ群と比べてわずかに高かった（表 2.7.6-58）。

有害事象の重症度

ウイルス性上気道感染が CDZ173 群の 7 例（35%）及びプラセボ群の 4 例（40%）から報告された。このうち CDZ173 群及びプラセボ群の各 2 例から、治験薬との関連が疑われる軽度のウイルス性上気道感染が報告された。CDZ173 群の 1 例のみで、Grade 3 で重度のウイルス性上気道感

染が報告されたが、治験責任医師による治験薬との関連の疑いはなかった（表 2.7.6-57）。

中等度の頭痛が CDZ173 群の 7 例（35%）から報告され、このうち 5 例では治験薬との関連が疑われた。プラセボ群の 1 例（10%）のみで中等度の頭痛が報告された。

下痢が CDZ173 群の 5 例（25%）から報告され、このうち 3 例は治験責任医師により治験薬との関連が疑われた。プラセボ群の 1 例（10%）から、治験薬との関連が疑われる下痢が報告された。

CDZ173 群の 1 例から、治験薬との関連が疑われる Grade 3 の下痢が報告された。

有害事象の大半（CDZ173 群：72 件、プラセボ群：22 件）は中等度であり、次いで軽度の事象が多かった（CDZ173 群：30 件、プラセボ群：8 件）（表 2.7.6-58）。

重度（Grade 3）の有害事象が CDZ173 群の 6 例（30%）から計 17 件報告され、このうち 11 件は治験責任医師により治験薬との関連が疑われた。CDZ173 群で、重度の有害事象である発疹が 1 件発現した。この事象は重篤な有害事象として報告され、で治験責任医師により治験薬との関連が疑われた。プラセボ群の 1 例から 3 件の重度の有害事象が報告された。このうち、治験薬との関連が疑われた有害事象は発疹のみであった（表 2.7.6-58）。

表 2.7.6-58 有害事象の全体的な発現頻度 - 事象数及び患者数（安全性解析対象集団）

	70 mg CDZ173 b.i.d N=20 nE, nS (%)	Placebo b.i.d N=10 nE, nS (%)	Total N=30 nE, nS (%)
AEs, Subjects with AEs	119, 20 (100.0)	33, 8 (80.0)	152, 28 (93.3)
AEs of Toxicity grade 1	30, 14 (70.0)	8, 5 (50.0)	38, 19 (63.3)
AEs of Toxicity grade 2	72, 16 (80.0)	22, 8 (80.0)	94, 24 (80.0)
AEs of Toxicity grade 3	17, 6 (30.0)	3, 1 (10.0)	20, 7 (23.3)
AEs of Toxicity grade 4	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)
AEs of Toxicity grade 5	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)
Study drug-related AEs	77, 19 (95.0)	20, 8 (80.0)	97, 27 (90.0)
Serious AEs	1, 1 (5.0)	0, 0 (0.0)	1, 1 (3.3)
AEs leading to discontinuation of study treatment	8, 8 (40.0)	1, 1 (10.0)	9, 9 (30.0)
Study-drug related AEs leading to discontinuation of study treatment	8, 8 (40.0)	1, 1 (10.0)	9, 9 (30.0)

N = number of subjects studied
nE = number of AE events in the category
nS = number of subjects with at least one AE in the category
% is based on the number of subjects
Toxicity grades: 1: Mild; 2: Moderate; 3: Severe; 4:Life-threatening; 5: Death
Source: **Listing 16.2.7-1.1**

2.7.6.13.3.4.2.3 死亡

本試験中に死亡の報告はなかった。

2.7.6.13.3.4.2.4 重篤な有害事象

1 件の重篤な有害事象（CDZ173 群の患者番号[redacted] での重度の発疹）が報告された。

2.7.6.13.3.4.2.5 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

CDZ173 群の 8 例及びプラセボ群の 1 例から、治験薬投与中止に至った有害事象が報告された。これらは全て治験責任医師により治験薬との関連が疑われた（表 2.7.6-58、表 2.7.6-59）。

治験薬投与中断に至った有害事象

有害事象のため治験薬投与を中断した患者は 2 例であった。患者番号[redacted]は歯痛の有害事象のため 3 日間投与を中断した。患者番号[redacted]は中耳炎の有害事象のため 16 日間投与を中断し、治験実施計画書からの逸脱として報告された。

表 2.7.6-59 投与中断に至った有害事象

Patient Number	AE leading to treatment discontinuation
CDZ173 Group	
Patient [redacted]	Moderate rash.
Patient	Severe rash (SAE)
Patient	Moderate eczema.
Patient	Moderate gingivitis.
Patient	Mild Viral Upper Respiratory Tract Infection.
Patient	Moderate dyspepsia.
Patient	Severe neutrophil count decreased*
Patient	Severe rash
Placebo group	
Patient [redacted]	Depression

Source: Listing 16.2.7-1.1
*Patient started study with low neutrophil count at baseline

特に注目すべき有害事象

発疹は、CDZ173 などの PI3Kδ 阻害薬のクラスエフェクトであることから、特に注目すべき有害事象（AESI）とみなす。

CDZ173 群 11 例及びプラセボ群 1 例で発疹が報告され、いずれも治験薬投与との関連が疑われた。CDZ173 群の 2 例に認められた発疹は重度（Grade 3）で治験薬投与の中止に至り、このうち 1 例は重篤な有害事象と報告された。プラセボ群では 1 例に Grade 3 の発疹が発現した（表 2.7.6-57）。

2.7.6.13.3.4.3 臨床検査値の評価

CDZ173 群の 2 例から、臨床的に重大な臨床検査値異常が報告された。1 例は「好中球数減少」であり、もう 1 例は「血中乳酸脱水素酵素増加」であった。

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

バイタルサイン

本試験中に一部のバイタルサインが正常範囲外となったが、治験責任医師が臨床的に重大と判断した異常はなく、1 例に見られた 1 件の体重増加以外は有害事象として報告されなかった。

心電図

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

感染症

全体で 50%の患者（30 例中 15 例）に、SOC「感染症および寄生虫症」に属する有害事象が少なくとも 1 件発現した。このような有害事象は CDZ173 群の 20 例中 9 例（45%）及びプラセボ群の 10 例中 6 例（60%）で発現した。CDZ173 群の 8 例及びプラセボ群の 5 例から報告された感染

症関連有害事象は、治験責任医師により治験薬との関連が疑われた。

最も多く発現した感染症はウイルス性上気道感染であった（CDZ173 群の 7 例及びプラセボ群の 4 例）。CDZ173 群で、上気道感染は 3 例から報告された。CDZ173 群では他に結膜炎、膀胱炎、歯肉炎、口腔ヘルペス及び中耳炎の感染症が各 1 例から報告された。

感染症に関連する重度の有害事象 3 件が 1 例（患者番号[redacted]）から報告された。Day 3 から Day 6 まで重度の「ウイルス性上気道感染」及び「口腔ヘルペス」が発現し、Day 24 から Day 26 まで重度の「ウイルス性上気道感染」が発現した。これら 3 件のうち、治験責任医師により治験薬との関連が疑われたのは重度の口腔ヘルペスのみであった。その他の患者で報告された感染症に関連する有害事象は全て軽度又は中等度であった。

好中球数

CDZ173 群の平均好中球数（2.791×10^9/L）は Day 8（2.247×10^9/L）及び Day 15（2.210×10^9/L）に減少した後、Day 29（2.812×10^9/L）ではベースライン値に戻った。好中球数がベースライン時点で既に低値であった CDZ173 群の 1 例（患者番号[redacted]）を除き、臨床的に重大な好中球数減少を発現した患者はいなかった。患者番号[redacted] では、重度の有害事象である「好中球数減少」により治験薬投与の中止に至った。

2.7.6.13.4 結論

本試験は、pSS 患者を対象とした、経口 PI3Kδ 阻害薬である CDZ173 の第 II 相 Proof of Concept（PoC）試験であった。

新たな安全性シグナルは認められず、CDZ173 群で発現した重篤な有害事象は 1 件（皮疹）のみであった。しかし、CDZ173 の全体的な安全性及び忍容性プロファイルはプラセボと比べて良好ではなかった。特に、PI3Kδ 阻害薬のクラスエフェクトである発疹の発現頻度は CDZ173 群でプラセボ群よりも高かった（20 例中 11 例、55%対 10 例中 1 例、10%）。さらに、治験薬投与を中止した患者は CDZ173 群では 20 例中 8 例（40%）であったのに対しプラセボ群では 10 例中 1 例（10%）であった。

pSS 患者での PK は、健康被験者及び APDS 患者のデータに一致していた。

臨床的に、主要評価項目（ESSPRI）は CDZ173 投与によりわずかに改善する傾向が見られたが、事前に規定した PoC 基準を満たさなかった。有効性の副次評価項目である SF-36／精神機能スコア、MFI、医師による VAS 及び患者による VAS でも同様の傾向が認められた。ESSDAI（PoC の代替指標として使用するよう提案されている）及び SF-36／身体機能スコアにおいて意味のある差はなかった。

総合的に、pSS 患者を対象とした本 PoC 試験で、CDZ173 の安全性及び忍容性プロファイルは許容可能であったが、発疹（クラスエフェクトとして）が比較的高頻度に発現した。本試験で、CDZ173 の PD 効果は明らかであったものの有効性シグナルは明らかではなかった。