의약품 품목허가 보고서

접수일자		2025.3.27.	접수번호	20250052857
신청구분		희귀의약품		
신 청 인 (회사명)		베르토코리아유한책임회사		
제 품 명		조엔자정(레니올리십인산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		레니올리십인산염		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		필름코팅정, 레니올리십(으)로서 70 밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2026.7.10.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		붙임 참조		
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자	이은희 주무관, 우나리 연구관, 김남수 과장, 신준수 국장
심사부서		신속심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 정아영 심사원(비임상), 채희지 주무관(임상), 임숙 연구관, 박재현 과장, 강주혜 부장 (품질) 김지예 주무관, 박송희 연구관, 박재현 과장, 강주혜 부장 (RMP) 정희금 심사원, 김지애 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	이승학 주무관, 조경진 사무관, 김정연 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

12세 이상 소아 및 성인에서의 활성화된 PI3K 델타 증후군(activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome, APDS)의 치료

○ 용법·용량

이 약은 음식과 상관없이 복용한다. 이 약은 통째로 삼켜야 하며, 자르거나 부수거나 씹어서 복용하면 안 된다. 체중 45kg 이상인 12세 이상 소아 및 성인 환자는 이 약을 1회 1정(레니올리십으로서 70mg)씩 12시간 간격으로 1일 2회 복용한다. 체중 45kg 미만 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다. 복용 시간을 6시간 이상 잊은 경우, 예정된 다음 복용 시간에 다음 용량을 복용한다. 이 약을 복용한 후 1시간 이내에 구토한 경우에는 가능한 한 빨리 이 약을 다시 복용한다. 이 약을 복용한 후 1시간 이후에 구토한 경우에는 추가로 다시 복용해서는 안되며, 다음 예정된 시간에 복용한다. 임신 가능성이 있는 여성은 임신 여부를 확인한 후 이 약의 투여를 시작해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 이 약은 임신한 여성에게 투여 시 태아에게 유해하다. 동물 실험 결과 기관형성기간 동안 이 약을 투여받은 랫드와 토끼에서 기형 등 배태자 독성이 관찰되었다. 이러한 독성은 AUC 기준으로 사람 최대 권장 용량(MRHD)의 2~6배 높은 노출에서 발생하였다. 임신 가능성이 있는 여성은 이 약으로 치료를 시작하기 전에 임신 여부에 대해 확인해야 하며, 임부에게는 태아에 대한 잠재적인 위험성을 알려야 한다. 임신 가능성이 있는 여성은 이 약을 투여하는 동안 및 복용 중단 후 1주일 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다. **2. 다음 환자에는 투여하지 말 것** 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자 2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 간 장애 환자

간 장애 환자는 임상 연구에 포함되지 않았다. 간 장애가 이 약의 약동학 및 안전성에 미치는 영향에 대한 충분한 자료가 없다. 간 장애 환자에서 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

4. 이상반응

1) 임상시험에서의 이상반응

이 약의 안전성 자료는 12세 이상 소아 및 성인 APDS 환자를 대상으로 한 위약 대조 임상시험(2201 임상시험)과 추가 공개 임상시험(2201E1 임상시험)에 근거하였다. 37명의 환자가 이 약 70mg을 1일 2회 최소 60주 동안 투여받았고, 이 중 81%의 환자가 96주 이상 투여받았다. 이 약 투여 기간의 중앙값은 약 3년이었고, 5명의 환자가 5년 이상 투여받았다.

2201 임상시험에서 관찰된 이상반응은 표 1에 제시하였다.

표 1 임상시험에서 이 약 투여 환자 2명 이상에서 발생하거나 위약 투여 환자보다 발생 빈도가 더 높은 모든 이상반응

기관계 분류	약물이상반응	2201 임상시험	
		이 약군 (N=21) 명(%)	위약군 (N=10) 명(%)
감염 및 기생충감염	부비동염	4 (19)	0
신경계 장애	두통	5 (24)	2 (20)
피부 및 피하조직장애	아토피 피부염[1]	3 (14)	0
	탈모	2 (10)	0
심장 장애	빈맥[2]	2 (10)	0
위장관 장애	설사	2 (10)	0 (0)
전신장애 및 투여 부위 병태	피로	2 (10)	1 (10)
	발열	2 (10)	0
근골격계 및 결합조직 장애	등허리 통증	2 (10)	0 (0)
	경부 통증	2 (10)	0 (0)

1. 아토피 피부염: 아토피 피부염과 습진을 포함
2. 빈맥: 빈맥과 동성빈맥을 포함

2) 특정 이상반응

(1) 실험실적 검사 이상

이 약을 투여받은 환자 7명(33%)에서 절대 중성구 수(ANC)는 500~1500 cells/μL를 보였고, ANC<500cells/μL인 환자는 없었다. 중성구 감소증과 관련된 감염은 보고되지 않았다.

(2) 체중 증가
공개 임상시험(n=37)에서 5명의 환자(14%)가 체중 증가를 경험했다. 일부 환자는 과체중 또는 비만이 되었다.

(3) 시판 후 사용에서 보고된 이상반응
이 약의 시판 후 사용에서 보고된 이상반응은 다음과 같다. 이러한 이상반응들은 불명확한 규모의 집단에서 자발적으로 보고되므로 빈도를 신뢰할 만하게 추정하거나 약물과의 인과성을 입증하는 것이 항상 가능하지는 않다.
- 면역계: 과민성(아나필락시스)
- 피부 및 피하조직장애: 탈락성 발진

5. 일반적 주의

1) 면역 관련 이상반응
혈액암 또는 고형암 치료 시 다른 PI3K 델타 억제제를 투여받은 환자에서 중증 감염, 중증 피부 이상반응(SCARs), 폐렴, 중증 설사/대장염, 간독성과 같은 심각하고 때로는 치명적인 면역 관련 이상반응이 발생하였다. 이 약은 혈액암 또는 고형암 치료에 허가되지 않았다. APDS 환자 대상 임상시험에서 이 약과 관련하여 중대한 면역 관련 이상반응은 보고되지 않았다. 이 약으로 치료를 시작하기 전 심각한 간독성 및 중증 피부 반응의 가능성에 대해 확인해야 하며, 치료 기간 중 환자의 상태를 면밀히 모니터링 해야 한다.

2) 예방 접종
이 약 치료 중에 생백신, 약독화 백신을 접종하는 경우 백신의 효과가 감소할 수 있다.

3) 운전 및 기계 작동에 미치는 영향
이 약이 운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향은 없거나 무시할 만하다.

6. 상호작용

1) 강력한 CYP3A4 억제제: 이 약은 CYP3A4의 기질로, 강력한 CYP3A4 억제제인 이트라코나졸과 병용 투여하면 이 약의 노출이 2배 이상 증가하므로, 이 약과 강력한 CYP3A4 억제제와는 병용 투여하지 않는다.
2) 강력한 및 중등도 CYP3A4 유도제: 이 약은 강력한 및 중등도 CYP3A4 유도제와 병용 시 이 약의 노출이 감소하여 효능이 감소할 수 있다. 따라서 이 약과 강력한 및 중등도 CYP3A4 유도제와는 병용 투여하지 않는다. 생리학 기반 약물동태(PBPK) 모델을 활용한 시뮬레이션 결과, 리팜피신(강력한 CYP3A4 유도제) 및 에파비렌즈(중등도 CYP3A4 유도제)는 이 약의 AUC_{0-12hr}를 각각 최대 78% 및 58% 감소시킬 수 있다.
3) BCRP, OATP1B1/3 기질: 이 약은 BCRP, OATP1B1, OATP1B3의 기질인 로수바스타틴과 병용 시 로수바스타틴의 전신 노출이 2배로 증가한다. 이 약과

BCRP, OATP1B1 또는 OATP1B3 기질의 약물과 병용 투여하지 않는다.

4) 중등도 CYP3A4 억제제: PBPK 모델 기반 시뮬레이션 결과, 에리스로마이신(중등도 CYP3A4 억제제)은 이 약의 AUC_{0-12hr}를 60% 증가시킬 수 있다. 하지만 레니올리십 농도가 더 높아질 가능성도 배제할 수 없다. 이 약과 중등도 CYP3A4 억제제와 병용 투여 시, 이상반응이 증가할 수 있다. 따라서 이 약과 중등도 CYP3A4 억제제는 병용 투여하지 않는다. 만일 병용 투여가 불가피한 경우, 환자의 상태를 면밀히 모니터링하고, 이상반응 발생 여부에 대해 주의 깊게 관찰한다.
5) CYP2D6 및 P-gp 억제제: 퀴니딘(강력한 P-gp 및 CYP2D6 억제제)은 이 약의 전신 노출에 영향을 미치지 않는다. 이 약은 P-gp 및 CY2D6의 민감한 기질이 아니다.
6) 경구피임약: 레보노르게스트렐과 에티닐에스트라디올이 함유된 단상성 경구피임약과 병용할 경우, 이 약은 에티닐에스트라디올의 AUC_{inf} 및 C_{max}을 각각 32%, 25% 증가시켰으나, 레보노르게스트렐의 C_{max} 또는 AUC_{inf}에는 영향을 미치지 않았다. 에티닐에스트라디올과 레보노르게스트렐이 함유된 복합 경구피임약의 효능은 이 약과의 병용으로 저해되지 않을 것으로 예상된다.
7) 제산제: 이 약의 용해도는 pH 의존적이고, pH가 높을수록 용해도는 감소한다. 그러나 APDS 환자에서 제산제(H2 수용체 길항제, 양성자 펌프 억제제) 병용은 이 약의 전신 노출에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.
8) 기타: 이 약과 병용에 따른 카페인(CYP1A2 기질), 푸로세마이드(OAT1/3 기질), 메트포르민(MATE1, MATE2-K, OCT2 기질)의 전신 노출에 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

동물 실험 결과에 근거하여 이 약은 태아에게 유해하다. 임부에게 이 약 투여에 따른 주요 선천적 결함, 유산, 또는 기타 모체 및 태아에 대한 부작용 등 약물 관련 위험성을 평가한 자료는 없으나, 생식독성시험에서 임신 랫드 및 토끼에 기관형성 기간동안 이 약 경구투여 시 AUC 기준으로 MRHD의 2-6배 노출에 해당하는 용량에서 태아의 기형 등 배태자 독성이 발생하였다. 임부에게는 태아의 잠재적 위험성을 알려야 한다.

2) 수유부

이 약 또는 그 대사체가 모유 수유중인 영아나 모유로의 이행 또는 모유 생산에 미치는 영향에 대한 데이터는 없다.

비임상 약동학/독성학 자료에서 이 약은 모유로 이행된다. 모유 수유 중인 영아에게 이 약으로 인한 중대한 약물이상반응이 발생할 수 있으므로 이 약을 투여하는 동안 및 복용 중단 후 1주일 동안 모유 수유를 중단한다.

3) 가임 여성

임신 가능성이 있는 여성은 이 약을 복용하는 동안 효과적인 피임을 하여야 하며, 복용 중단 후 1주일까지 피임을 지속해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

12세 미만의 소아 환자 및 체중 45kg 미만 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에서 65세 이상의 환자에는 투여되지 않았다.

10. 과량투여시의 처치

과량투여가 발생한 경우, 환자에게 약물이상반응의 징후나 증상이 있는지 모니터링한다. 이 약의 과량투여 시 환자의 활력징후 모니터링뿐만 아니라 임상적 상태 관찰을 포함한 적절한 대증치료를 실시해야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 이 약을 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고의 원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 원래의 용기에 넣어 보관한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리기전

이 약은 PI3K-delta의 활성 결합 부위를 차단하여 PI3K-delta를 억제한다. 세포 비의존성 분리 효소 분석(cell-free isolated enzyme assays)에서 이 약은 PI3K-delta에 대해 PI3K-alpha보다 28배, PI3K-beta보다 43배, PI3K-gamma보다 257배 높은 선택성을 보였고, 보다 광범위한 kinase에도 높은 선택성을 보였다. 세포 기반 분석에서 이 약은 pAkt 경로 활성을 감소시키고 B 세포 및 T 세포의 증식과 활성화를 감소시켰다. p110-delta 촉매 소단위체를 암호화하는 유전자에서 기능 획득 변이 또는 p85-alpha 조절 소단위체를 암호화하는 유전자의 기능 상실 변이가 발생하면, PI3K-delta의 과활성화를 일으킨다. 이 약은 PIP3 생성 증가, 하위 mTOR/Akt 경로 과활성화, B 세포 및 T 세포의 조절 이상으로 이어지는 신호전달경로를 억제한다.

2) 약리작용

APDS 환자에서 이 약 1회 10mg, 30mg, 70mg을 1일 2회, 4주간 투여한 후 phosphorylated Akt(pAkt)-양성 B 세포의 비율을 평가하였다. 레니올리십의 혈장 농도가 높을수록 pAkt-양성 B 세포의 감소율이 높았으며, 고용량 군에서 pAkt- 양성 B 세포의 감소율이 약간 더 크고, 감소 효과가 더 오래 지속되었다. 이 약은 1일 2회, 1회 70mg 투여 시 정상상태에서 pAkt-양성 B 세포 평균 감소율이 약 78%까지

발생하는 것으로 예상된다.

3) 약동학적 정보

이 약을 10~400mg까지 단회 투여 및 1일 2회, 1회 20-140mg 범위까지 투여한 결과, 용량에 비례하여 전신노출(AUC 및 C_{max})이 증가하였다. 약 12시간 간격으로 1일 2회 투여 시 정상상태의 레니올리십은 약 1.5배(범위 1.0-2.2) 축적되었고, 유효 반감기($t_{1/2,acc}$)는 약 8시간이었다. 이 약의 정상상태는 치료 2-3일 후에 도달할 것으로 예상된다. 이 약의 약동학적 특성은 건강인과 APDS 환자 간에 유사하게 나타났다.

(1) 흡수

건강인을 대상으로 한 위약 대조, 단회 투여 및 반복 투여 시험에서 레니올리십의 T_{max}(중앙값)는 약 1시간이었다. T_{max}는 용량과 상관없으며 반복 투여 시에도 동일하였다. 음식이 이 약의 전신 노출에 임상적으로 유의한 영향을 일으킬 가능성이 거의 없다.

(2) 분포

레니올리십의 혈장 농도는 시간에 따라 이중지수적(bi-exponential)으로 감소하며, 이는 말초조직으로 분포 지연을 나타낸다. 겉보기 최종 소실 반감기($t_{1/2}$)는 약 10시간이었다. APDS 환자에서 레니올리십의 분포 용적에 대한 집단 추정치는 28.5 L이다. In-vitro 시험 결과에서 이 약의 혈장 단백결합은 94.5%이다.

(3) 대사

In-vitro 시험 결과, 이 약의 간대사는 CYP3A4가 95.4%로 주로 관여하고, CYP3A5 가 3.5%, CYP1A2 가 0.7%, CYP2D6가 0.4%로 미미하게 관여한다. 이 약의 제거 경로로서 BCRP에 의한 위장관 분비와 간 외 CYP1A1 대사를 배제할 수 없다.

(4) 배설

방사성 동위원소로 표지된 ^{14}C-레니올리십 70mg을 단회 경구투여 후 168시간까지 총 ^{14}C 방사능의 평균 회수율은 92.5%이었다(대변 67.0%, 뇨 25.5%). 뇨에서 회수된 주요 물질은 미변화체인 레니올리십(6.32%)이었다.

(5) 특수집단

<u>소아 환자</u>

소아(12-17세)와 성인(18세 이상) APDS 환자에서 이 약 70mg을 단회 경구투여 시 이 약의 전신 노출은 유사하였다. 소아 환자에서 T_{max}는 1-5시간이며, 중앙값은 약 3시간이었다. 소아 환자와 성인 환자 간의 T_{max} 중앙값의 차이는 두 군 간 PK 변동성과 농도-시간 프로파일을 비교하였을 때 임상적으로 관련이 없었다.

<u>간장애 환자</u>

간기능 장애 환자에서 이 약의 약동학 연구가 수행되지 않았다. 간장애 환자에서 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

4) 임상시험 정보

APDS와 관련된 PI3K-delta 변이(*PIK3CD* 또는 *PIK3R1* 유전자 변이)가 확진된 12세 이상 소아 및 성인 환자를 대상으로 12주, 이중 눈가림, 무작위배정, 위약 대조 임상시험을 수행하였다(2201 시험). 베이스라인에서 환자의 인구학적 특성은 표 2와 같다.

표 2 APDS 환자의 인구학적 및 질병 특성(2201 임상시험)

인구학적/질병 특성	이 약 (N=21)	위약 (N=10)
인구학적 특성		
연령 [1], 평균(표준편차)	22.2 (10.00)	26.7 (13.43)
연령 범주		
< 18, n (%)	8 (38)	4 (40)
(최소, 최대)	(12, 17)	(15, 17)
≥ 18, n (%)	13 (62)	6 (60)
(최소, 최대)	(18, 54)	(18, 48)
성별, n (%)		
남성	11 (52)	4 (40)
여성	10 (48)	6 (60)
인종, n (%)		
아시아인	1 (5)	1 (10)
흑인	1 (5)	1 (10)
코카시안	18 (86)	7 (70)
기타	1 (5)	1 (10)
민족성, n (%)		
히스패닉 또는 라틴계	0	1 (10)
비-히스패닉 또는 비-라틴계	14 (67)	7 (70)
보고되지 않음	7 (33)	2 (20)
질병 특성		
APDS 1 (*PIK3CD* 변이), n (%)	16 (76)	9 (90)
APDS 2 (*PIK3R1* 변이), n (%)	5 (24)	1 (10)
글루코코르티코이드 병용, n (%)	12 (57)	6 (60)
면역글로불린 G (IgG) 병용, n (%)	14 (67)	7 (70)
이전 라파마이신/시롤리무스 사용경험, n (%)	4 (19)	3(30)

[1] 환자의 연령은 임상시험 4일 전부터 이 약 최초 투여 기준으로 측정됨.

환자들은 CT 또는 MRI에서 Cheson methodology에 따라 선택된 지표인 림프절 병변에 대해 림프절 및/또는 림프절 외 림프증식을 나타내었고, APDS와 관련된 임상적 소견과 증상(예: 반복적인 귀-코-폐 감염 이력, 장기 기능 부전)을 보였다. 면역억제제 또는 PI3K-delta 선택적 또는 비 선택적 억제제는 베이스라인 전 6주 이내(Day -1 및 시험약 초회 투여 전 방문) 및 임상시험 전체기간동안 사용을 금지하였다. B 세포 표적치료제(예: 리툭시맙)는 임상시험 전체기간동안 사용을 금지하였다. 베이스라인 전

6개월 이내 및 B 세포 표적치료제(예: 리툭시맙)를 사용한 이력이 있는 환자는 임상시험에서 제외하였다. 단, 혈중 절대 B 림프구 수가 정상인 경우는 포함하였다.
31명의 환자가 이 약군(21명)과 위약군(10명)으로 2:1 무작위 배정되었고, 12주 동안 이 약 70mg 또는 위약을 1일 2회 투여받았다. 일차 유효성 평가 변수는 공동 변수로서 림프증식 개선과 면역표현형의 정상화이었다. 림프증식 개선은 림프절 종대 병변의 Log10 변환된 직경 곱의 합(log10-transformed sum of product of diameters)에 대해 베이스라인 대비 변화로 측정하였다. 면역표현형의 정상화는 총 B 세포에 대한 순수 B 세포(naïve B cell)의 백분율에 대해 베이스라인 대비 변화로 측정하였다. 두 일차 유효성 평가 변수 모두 통계적으로 유의한 결과를 보였다(표3).

표 3 위약대조 임상시험 12주 차(85일)에서 일차 유효성 평가 변수 결과

	이 약 (N=21)	위약 (N=10)
지표 병변의 Log10-변환된 SPD (베이스라인에서 0인 환자 제외)[a]		
n[b]	18	8
베이스라인 평균(SD)	3.03 (0.42)	3.05 (0.39)
베이스라인 대비 변화량, LS mean(SE)	-0.27 (0.04)	-0.02 (0.05)
위약군과의 차이 (95% CI)		-0.25 (-0.38, -0.12)
p-value		0.0006
총 B 세포 대비 순수 B 세포의 비율 (베이스라인에서 순수 B 세포<48% 환자)		
n[d]	8	5
베이스라인 [e] 평균(SD)	27.16 (13.16)	30.51 (7.97)
베이스라인 대비 변화량, LS mean(SE)	37.39 (5.34)	0.09 (6.66)
위약군과의 차이 (95% CI)		37.30 (24.06, 50.54)
p-value		0.0002

* CI=신뢰구간; SD=표준편차; SE=표준오차; SPD=sum of product of diameters (병변 직경 곱의 합); LS Mean=최소 제곱 평균

Note: 베이스라인 대비 변화량의 LS mean, 이 약군과 위약군의 베이스라인 대비 변화량의 LS mean 간 차이, p-value는 공분산 분석모델을 이용해 분석하였다.
베이스라인에서의 글루코코르티코이드 사용 및 면역글로불린 대체요법, 베이스라인 측정치를 공변량으로 포함하였다.

a Cheson 기준에 따라 CT/MRI에서 식별된 가장 큰 림프절(최대 6개)의 log10-변환된 SPD를 지표 병변의 크기 변화 측정에 사용하였다.

b 임상시험계획서 일탈로 인해 각 치료군에서 2명이 분석에서 제외되었다. 추가적으로 이 약군에서 1명은 베이스라인에서 식별된 지표 병변이 완전히 해소되어 분석에서 제외되었다.

c 유세포 분석(flow cytometry)에서 순수 B세포를 구별하는데 사용된 세포 표면 마커는 CD19+, CD27-, CD10-이다.

d 임상시험계획서 일탈(각 치료군에서 2명), 베이스라인 순수 B세포 비율 ≥ 48%(이 약군 5명, 위약군 3명), 85일 차 결측치(이 약군 5명), 베이스라인 결측치(이 약군 1명)로 인해 총 18명(이 약군 13명, 위약군 5명)을 분석에서 제외하였다.

e 베이스라인은 베이스라인 값과 Day 1 값의 산술평균으로 정의하며, 만약 한 개 값만 존재한다면 그 값을 사용하였다.

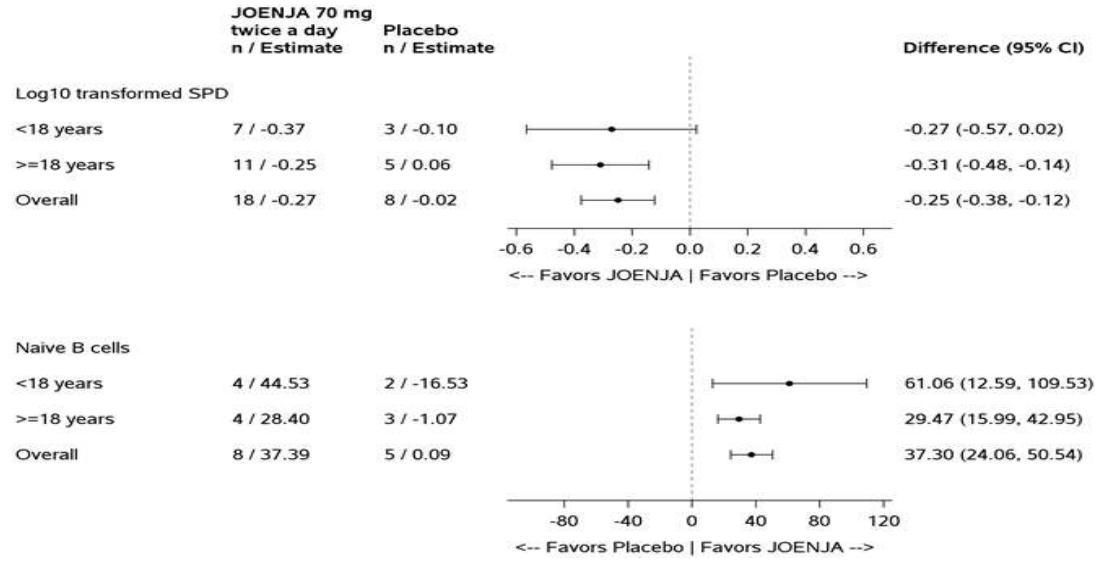


그림 1. 연령군별 일차 유효성 평가 변수 분석 결과

5) 독성시험 정보

(1) 유전독성 및 발암성

박테리아 복귀돌연변이(Ames) 시험, 사람 림프구 체외 염색체이상 시험, TK6 세포와 랫드 소핵시험에서 유전독성은 관찰되지 않았다.

형질전환 마우스(CB6F1-Tg-rasH2)를 이용한 6개월 발암성 시험에서 이 약을 최대 80mg/kg/day까지 투여한 결과, 음성을 나타냈으나 이 약의 발암성 여부는 명확하게 확립되지 않았다.

(2) 생식발생독성

수태능시험에서 수컷 랫드에 90mg/kg/day (AUC 기준으로 MRHD의 약 2배)을 경구투여했을 때, 고환에서 둥근 정자세포와 정모세포의 감소가 관찰되었다. 암컷 랫드에서는 90mg/kg/day (AUC 기준으로 MRHD의 약 4배)을 경구 투여했을 때 생식능력에 영향을 미치지 않았다. 또한, 90mg/kg/day 용량에서 수컷 및 암컷 모두 생식능력 및 생식지표 수치 이상은 관찰되지 않았다.

기관형성기인 임신 6일~17일 사이의 임신 랫드에게 10, 30, 120mg/kg/day을 투여했을 때, 120mg/kg/day (AUC 기준으로 MRHD의 약 6배)에서 모체 체중증가량이 감소되었고, 태자에서 체중 감소, 내장 및 골격 변형, 외부, 내장 및 골격의 기형(안구 돌출, 소안구증, 무안구증, 및 안와 크기 감소)이 관찰되었다. 30 mg/kg/day(AUC 기준으로 MRHD의 약 2배)에서는 발생독성이 관찰되지 않았다.

기관형성기인 임신 7일~20일 사이의 임신 토끼에게 10, 30, 100mg/kg/day을 투여했을 때, 100mg/kg/day (AUC 기준으로 MRHD의 약 2배)에서, 모체 체중 증가량이 감소되었고, 태자에서 골격 변형, 내장 및 골격 기형(소안구증 및 안와 크기 감소)이 관찰되었다.

랫드의 출생 전후 발생 독성시험에서, 모체에 90mg/kg/day 을 투여했을 때, 출생 후 21일 동안 생존한 출생자의 비율이 약간 감소하였고, 이유 전 출생자의 체중이

감소하였다.
이 약은 수유 중인 랫드의 모유에서 검출되었으며, 용량에 비례하여 증가하였다.

(3) 발육기 독성
발육기 랫드를 대상으로 생후 7일(사람 신생아에 해당)부터 생후 77일(사람 성인에 해당)까지 발육기 독성시험을 수행하였다. 90mg/kg/day(AUC 기준으로 MRHD의 약 2~4배)에서 사망이 관찰되었고 주로 이유 전(생후 9~15일)에 발생하였다. 30mg/kg/day(AUC 기준으로 MRHD의 0.5배~동등 수준) 이상에서 사춘기 시작 시기의 변화(수컷에서 지연과 암컷에서 가속)가 관찰되었다. AUC 기준으로 MRHD의 약 0.2배 노출에서는 영향이 없었다. 끝.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 48개월

○ 제조원

수입(수입자), 베르토코리아유한책임회사, 대한민국, 서울특별시 강남구 테헤란로 142, 5층 146호
전공정위탁제조(제조의뢰자), Pharming Technologies B.V., 네덜란드, Darwinweg 24, 2333 CR Leiden, The Netherlands
전공정위탁제조(제조자), Skyepharma Production SAS, 프랑스, ZI Chesnes Ouest, 55, Rue du Montmurier, 38070 Saint Quentin Fallavier, France

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

1.4 허가조건

○ **(희귀의약품)**

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2 제1항제2호 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당 없음

1.7 사전검토

○ 기준 및 시험방법 사전검토 (접수번호: 20250052857)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료
신청일자	2025.3.27.				
보완요청 일자	2025.6.13. 2026.4.23.	2025.6.5. -	2025.6.5. 2026.4.17.	2025.6.12. -	2025.8.11. -
보완접수 일자	2026.3.31. 2026.4.30.	2026.3.31. -	2026.3.31. 2026.4.30.	2026.3.31. -	2026.5.29. -
최종처리 일자	2026.7.10.	2026.4.17.	2026.5.19.	2026.4.21.	2026.7.2.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

[별표1] I. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

<희귀의약품 신물질>

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																						
	1	2																3				4						5				6		7	8	비고
		가								나								가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)															
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	주2
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	X[1]	○	○	○	X[2]	△	○	○	○	○	○	X[3]	○	○	
면제사유	면제여부 : 희귀의약품으로 가교자료 면제 가능																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조결정에 관한 자료
2) 물리화학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료
4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
2) 제조방법에 관한 자료
3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
5) 시험성적에 관한 자료
6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

독성 및 약리에 대한 검토의견

- 제출된 비임상 독성시험, 약리시험의 결과들은 APDS 환자에 대한 레니올리십의 사용을 뒷받침할 수 있는 결과들로 판단됨.
- 다만 제출된 TG 마우스 26주 발암성 시험 결과 음성으로 나타났으나, 양성 대조군에서의 품질 이슈로 인해 이 약의 발암성 여부는 명확하게 확립되지 않았음. 현재 랫드 2년 장기 발암성 시험 진행 중이며, 동 시험에 대한 최종 결과를 이 약 시판 1개월 전(28년 하반기 예상) full RMP 제출 시에 함께 제출할 계획임. 해당 내용은 RMP 개요에 반영함

유효성에 대한 검토의견

- (위약 대조 임상시험) 11-54세(실제 모집된 환자의 연령 기준) APDS 환자 31명(시험군 21명, 위약군 10명) 대상 1건의 이중맹검, 위약 대조 3상 시험(CCDZ173X2201 파트2)에서 시험군은 위약군 대비 통계적으로 유의한 두 가지 일차 평가 변수 개선을 보임.
  - (로그화된 지표 병변 직경 곱의 합) Cheson 방법으로 MRI/CT에서 선택된 지표 림프절 병변들의 직경 곱의 합(SPD, sum of product diameters)을 log 10 변환한 뒤, 해당값의 기저 대비 85일 차 변화량의 LS mean에 대해 시험군과 위약군 간 차이를 ANCOVA로 추정한 결과, 시험군에서 유의하게 더 큰 감소가 관찰됨(LS mean difference –0.25, p=0.0006).
  - (전체 B 세포 중 순수 B 세포 백분율) 기저 시점 전체 B 세포 중 순수 B 세포 백분율이 낮은(<48%) 환자에서 순수 B 세포 분율의 기저 대비 85일 차 변화량의 LS mean에 대해 시험군과 위약군 간 차이를 ANCOVA로 추정한 결과, 시험군에서 유의하게 더 큰 증가가 관찰됨(LS mean difference 37.30, p=0.0002).

안전성에 대한 검토 의견

- 노출도
  - (위약 대조 임상시험) 핵심 임상시험인 2201 파트 2에 참여한 위약군, 시험군의 노출 기간 중앙값은 각각 12.00주, 12.14주임.
  - (공개 연장 임상시험) 2201E1에 참여한 37명의 노출 기간 중앙값은 154.71주임.

- 사망
  - (위약 대조 임상시험) 약물과 관련 없는 것으로 평가된 사망 1건(위약군, 폐고혈압) 발생함.
  - (공개 연장 임상시험) 약물과 관련 없는 것으로 평가된 사망 1건(심정지) 발생함.

- SAE
  - (위약 대조 임상시험) 5명(시험군 3명, 위약군 2명)에서 11건의 SAE가 보고됨. 약물 관련 사례로 평가된 SAE는 보고되지 않음.
  - (공개 연장 임상시험) 8명에서 36건의 SAE가 보고됨. 2명 이상 대상자에서 발생한 SAE는 복통 및 폐렴(각 2명)임. 약물 관련 사례로 평가된 SAE는 보고되지 않음.

- 흔한 이상사례
  - (위약 대조 임상시험) 시험군 85.7%, 위약군 90.0%는 1건 이상 AE를 경험함. 시험군 2명 이상에서 보고된 AE는 두통(23.8%), 비인두염(19.0%), 상기도 감염, 피로, 탈모, 등허리 통증, 설사, 습진, 경부 통증, 발열(각 9.5%)임.

- (공개 연장 임상시험) 레니올리십 치료를 받은 APDS 환자 37명 중 34명(91.9%)은 1건 이상 AE를 경험함. 가장 흔한 AE는 코로나-19(29.7%), 상기도 감염(27.0%), 발열, 두통(18.9%), 부비동염, 외이도염, 기도 감염, 구토(13.5%), 설사, 천식, 폐렴, 기관지염, 비인두염, 인두염, 요로 감염, 구강 헤르페스, 충치, 체중 증가(10.8%)임.

- 중증도
  - (위약 대조 임상시험) 전체 대상자의 16.1%(시험군 2명, 위약군 3명)는 3등급, 9.7%(시험군 2명, 위약군 1명)는 4등급, 3.2%(위약군 1명)는 5등급 AE를 보고함.
  - (공개 연장 임상시험) 최고 중증도 기준으로 전체 대상자 37명 중 Gr 1 AE는 10명(27%), Gr 2 AE 14명(37.8%), Gr 3 AE 8명(21.6%), Gr 4 AE 1명(2.7%), Gr 5 AE 1명(2.7%)에서 보고됨. ≥2명에서 발생한 3등급 AE는 체중 증가, ALT 증가(3명), 복통, AST 증가, 혈변, 비만(2명)임.

- 약물 관련 AE
  - (위약 대조 임상시험) 연구자가 치료와 관련이 있는 것으로 평가한 AE는 레니올리십군 5명(23.8%), 위약군 3명(30%)에서 보고됨. 시험군에서 약물 관련 사례로 평가된 AE는 탈모, 아프타성 궤양, 미각 이상, 구토, 체중 증가임.
  - (공개 연장 임상시험) 전체 대상자 37명 중 연구자가 치료와 관련이 있는 것으로 평가한 AE는 5명에서 보고됨: 체중 증가(8.1%), 관절통, 고혈당, 호중구 감소(각 2.7%).

- 약물 영구 중단으로 이어진 AE
  - (위약 대조 임상시험) 없음.
  - (공개 연장 임상시험) 전체 대상자 37명 중 2명에서 약물과 관련 없는 것으로 평가된 AE로 인해 약물을 영구 중단함: 심정지(1명), 호지킨병(1명).

유익성 및 위해성 평가

- 활성화된 PI3Kδ 증후군은 극희귀질환으로 상염색체 우성 원발성 면역결핍증(PIK3CD 또는 PIK3R1 유전자 돌연변이)임. 반복성 감염과 림프증식을 주요 임상적 특징으로 하며, 자가 면역 반응을 보이기도 함.
- APDS 환자에서 과활성화된 PI3K delta 신호 전달 경로를 표적화하는 허가된 치료제는 없음. 반복성 감염은 면역글로불린 대체 치료(IRT), 예방적 항생제를 통해 관리하며, 자가면역반응 및 림프증식으로 인한 증상은 스테로이드, mTOR 억제제(라파마이신) 같은 면역억제제로 조절함. 일부 질병 조절이 불충분한 환자에서 조혈모세포이식이 수행되기도 하지만, HSCT 후에도 비-조혈기관 증상은 지속됨.
- 무작위 배정, 위약 대조, 이중 눈가림 3상 연구(2201 파트 2)에서 레니올리십 12주 치료 후 위약 치료 대비 통계적으로 유의한 림프증식 감소(로그 10 변환된 표적 병변의 SPD 감소)와 면역 표현형 정상화(총 B세포 중 순수 B세포의 백분율 증가)를 보임. 치료 효과는 모든 하위군(연령, 성별, APDS1/2)에 걸쳐 일관됨. 이러한 개선은 공개 연장 시험(2201E1)에서 지속되는 경향을 보임(D168, D252 측정).
- 레니올리십을 1회 이상 투여한 37명에 대한 안전성 통합 분석 결과를 제출함. 제출된 자료를 통해 레니올리십의 안전성 프로파일은 적절히 규명된 것으로 사료됨. 다만, 약물 계열에서 예상되는 잠재적 위해성, 간장애 환자에서 사용에 관한 정보 부족, 극 희귀질환의 특성상 장기 투여 환자에 대한 정보 부족은 진행 중인 임상시험과 시판 후 약물 감시를 통해 추가 규명이 필요함. 또한, 비임상 검토 의견을 반영하여 최종 발암성 시험 결과 제출이 필요함.
- 신청 약물의 유익성-위해성에 대한 종합 검토 결과 신청 약물의 안전성·유효성이 확인됨.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 조엔자정(레니올리십인산염)
- 신청 효능 효과: 12세 이상 소아 및 성인에서의 활성화된 PI3K 델타 증후군(APDS, activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome) 의 치료
- 약리작용 기전: PI3Kδ p110δ 아단위의 선택적 저해제로서 Phosphatidylinositol-3,4,5- triphosphate (PIP3) 생성을 선택적으로 억제해 결과적으로 하위 메신저 phosphorylated protein kinase B(pAkt) 생성을 선택적으로 저해함

1.2. 기원 및 개발경위

- PI3K는 인간의 모든 세포에서 주요 신호전달 경로이며 성장, 증식, 생존, 운동성, 분화, 대사 등 다양한 세포 과정을 조절함. 정상적인 생리적 상태에서는 해당 경로가 저활성 및 고활성 상태 사이를 오가며 단백질 합성을 위한 라파마이신 기전의 표적(mTOR), FOXO 전사인자(세포 주기), BCL2(세포 생존), NF-$\kappa\kappa$ B(염증), BAX (세포자멸사), GSK3(글리코겐 합성) 등의 다양한 세포 과정을 억제하거나 활성화함. PI3K는 구조 및 기능적 특성에 따라 3가지 유형으로 분류됨(ⅠA &B, Ⅱ, Ⅲ). Class Ⅰ은 촉매소단위체와 조절소단위체로 이루어진 이량체로 촉매소단위체에 따라 아형이 나뉨. Class ⅠA는 RTK에 의해 활성화되며 PI3Kα(*PIK3CA* gene), PI3Kβ(*PIK3CB* gene), PI3Kδ((*PIK3CD* gene) 로 구분됨. Class ⅠB는 GPCR에 의해 활성화되며 PI3Kγ(*PIK3CG* gene)가 있음. PI3Kδ(phosphoinositide-3-kinaseδ)는 ⅠA형 PI3K로, 촉매 소단위체(p110)와 조절 소단위체(p85)로 이루어진 지질 인산화효소임. PI3Kδ는 대부분 조혈 세포에 발현되며, receptor tyrosine kinase(예: BCR, TCR, FcεR1 등) 와 G protein coupled receptors(GPCR; 예: CXCR5 등) 신호 전달 체계의 하위 메신저인 PIP2가 PIP3로 변환되는 과정에 관여함. PI3Kδ는 류마티스 관절염, 전신홍반성루푸스 같은 자가면역질환에서 과항진 상태이고, 상응하는 쥐 모델에서 PI3Kδ 억제제는 효과적인 것으로 나타남. p110δ를 암호화하는 *PIK3CD* 유전자의 기능 획득 돌연변이는 APDS1 발병을, p85α를 암호화하는 PIK3R1 유전자의 기능상실 돌연변이는 APDS2 발병을 유발함. 모든 돌연변이는 과활성화된 PI3Kδ 신호전달과 림프구 증식과 반복성 감염을 특징으로 하는 면역 저하를 유발함. 레니올리십은 PI3Kδ p110δ 아단위의 선택적 저해제임.
- 베르토코리아(유)는 Pharming Technologies B,V,에서 개발한 조엔자정을 수입품목허가신청함.
- 국내외 허가 현황: 미국(2023.03.24.), 이스라엘(2024.03.30.), 영국(2024.09.25.), 호주(2025.03.18.), 일본(2026.03.23.)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 개요
  - (원인 및 진단) PI3Kδ 효소 복합체의 소단위체를 암호화하는 유전자 돌연변이로 인해 PI3Kδ경로의 과도한 신호전달이 유발되어 나타나는 중등증-중증 선천성 면역 이상임. 대물림되기도 하고 de novo 발생하기도 함. 상염색체 우성 유전을 따르며 침투도가 높음. 임상적 특징을 기반으로 APDS가 의심될 경우, 유전자 검사를 통해 확진함.
  - (역학) Orphanet 자료(희귀질환 및 희귀의약품 정보를 위한 유럽참조포털, Orpha number 397596)에 따르면 APDS 유병률은 "10,000 명 중 약 0.01 명"(1:1,000,000)으로 추정됨. 한국의 APDS 환자에 관한 국가 차원의 자

료는 없으며 한국인 APDS 환자에 대한 최초 보고는 2020년에 작성됨. 한국면역결핍증네트워크(KINET)는 29개소의 병원으로 구성된 국가 등록 시스템(a national registry)이며, 10명의 APDS 환자가 확인됨.

- (임상특징) APDS1, APDS2 환자는 몇 가지 차이가 있지만 유사한 증상을 나타냄: 반복성 감염, 림프 증식, 자가 면역성 증상, 성장 및 발달 지연(APDS2 유형에서 더 흔함).

- 기존 치료법
  - (대증치료) 반복성 감염은 면역글로불린 대체 치료(IRT), 예방적 항생제를 통해 관리함. 대부분의 환자가 IRT와 예방적 항생제 요법을 받음.
  - (면역억제제) 자가면역성 및 림프증식으로 인해 스테로이드, mTOR 억제제(라파마이신) 같은 면역억제제가 흔히 쓰임. <10% APDS 환자가 자가면역성 혈구감소증 또는 진단 목적으로 비장절제술을 받음.
  - (조혈모세포이식) 허가된 약물로 질병 조절이 불충분한 환자(특히 고용량 IRT에도 일어나는 반복감염과 생명을 위협하는 림프증식)에서 수행됨. 10-20% APDS 환자가 받으며 APDS1 환자에서 더 자주 시행됨(APDS1환자의 ~20%, APDS2 환자의 ~5%). HSCT 후 림프증식과 반복감염은 줄어들지만 비-조혈기관에서 증상은 지속됨.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 이 약과 관련하여 사용상의 주의사항 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

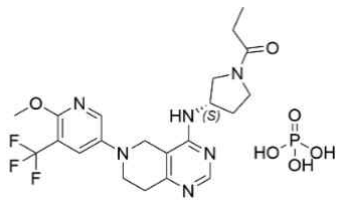
- 희귀의약품 지정(2024.05.13.)
- 신속심사대상 지정(2024.04.30.))

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: 레니올리십
- 일반명: Leniolisib
- 분자식: $C_{21}H_{25}F_3N_6O_2 \cdot H_3PO_4$(MW : 548.46)
- 구조식:



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 ■ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타)

■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) ■ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 ■ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 허가신청한 제조소에서의 실생산 제조크기로 생산한 배치를 이용하여 시판용과 동일 형태의 용기에 보관하여 아래와 같이 장기보존시험 및 가속시험을 실시하였음

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	이중 LDPE 백	• 장기보존 48개월 및 가속시험 6개월 동안 규격에 적합하였음
가속시험	40℃/75% RH		

3.2. 완제의약품의 안정성

- 허가신청한 제조소에서의 실생산 제조크기로 생산한 배치를 이용하여 시판용과 동일 형태의 용기에 보관하여 아래와 같이 장기보존시험 및 가속시험을 실시하였음

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PP 마개/HDPE 병	• 장기보존 48개월 및 가속시험 6개월 동안 안정하였음
	30℃/75% RH		
가속시험	40℃/75% RH		

* 신청사항: 기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 48개월

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 저장방법에 대한 신청사항: 기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 48개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출한 저장방법 및 사용기간 설정 근거자료를 제출하였으며, 검토한 결과 적합함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험 종류	종/ 계통	투여 방법	투여 기간	용량	개체수/ 성별/군	GLP 준수	결과
단회 투여 (탐색)	원숭이/ 사이노 몰거스	경구	단일 투여	10**, 50, 150 mg/kg	3/군	×	- 레니올리십은 최대 150mg/kg/day에서 내약성이 양호하였고, 최대내성용량(MTD)에는 도달하지 않았음 - NOAEL은 50mg/kg/day이며, 해당 용량의 C_{max}는 8,010ng/mL, AUC_{0-24h}는 27,400ng•h/mL이었음.
반복 투여 독성 시험	(탐색) 랫드/ Wistar	경구	2주	0, 30, 100, 300 mg/kg/일	5M/군	×	- 레니올리십을 2주간 30, 100, 300mg/kg/day으로 경구 투여 시, 사망이나 기타 임상적 징후는 없었음.
	랫드/ RccHan: WIST	경구	2주	0, 10, 50, 300 mg/kg/일	10/성별/ 군	○	- 10, 50, 300mg/kg/day의 레니올리십을 2주간 경구 투여 시, 랫드는 최고 용량을 견디지 못하고 사망하여 1주차에 약물 투여가 조기 종료되었음. - NOAEL은 10mg/kg/day이며, 해당 용량의 수컷과 암컷의 C_{max}는 각각 2,200 및 3,780ng/mL, AUC_{0-24h}는 6,720 및 14,700ng•h/mL이었음.
	랫드/ Crl:WI (Han)	경구	4주	0, 10, 30, 90 mg/kg/일	10 또는 16/성별/ 군	○	- 4주간 랫드에 레니올리십을 매일 경구투여한 결과 90mg/kg/day까지 내약성이 있었음 - 30mg/kg/day에서 기관의 무게 변화와 비장의 림프구 감소가 관찰되었으나, 이는 예상된 약리작용 관련 변화로 약물이상반응으로 간주되지 않고, 회복기 종료 시까지 완전히 회복되었음 - NOAEL은 30mg/kg/day이며, 해당 용량의 수컷과 암컷의 C_{max}는 5,880 및 10,400ng/mL, AUC_{0-24h}는 13,700 및 22,500ng•h/mL이었음.
			13주	0, 10, 30, 90/120 mg/kg/일#	10 또는 15/성별/ 군	○	- 레니올리십 10, 30, 90/120mg/kg/day을 Wistar 랫드에게 13주 동안 매일 경구 투여 시, 전반적으로 양호한 내약성을 확인됨 - 90/120mg/kg/day 투여한 랫드의 면역 기능은 유해 수준으로 감소하였음; 90/120mg/kg/day에서 관찰한 KLH에 대한 TDAR 반응 및 관련 조직병리학적 변화가 관찰됨 - NOAEL은 30mg/kg/day이며, 해당 용량에서 수컷과 암컷의 C_{max}는 9,260 및 11,900ng/mL, AUC_{0-24h}은 44,900 및 68,800ng•h/mL임.
			26주	0, 15, 40, 120 mg/kg/일	20 또는 30/성별/ 군	○	- 26주간 레니올리십 15 또는 40mg/kg/day 투여 시, 전반적으로 내약성은 양호하였음. - 120mg/kg/day에서는 약물 투여 관련 피부 궤양(특히 등 피부 진피/표피의 아급성 염증)으로 인해 24주에 암컷이 사망하였고 시험이 조기 종료되었음. - 기타 현미경 소견은 림프계, 피부, 혀, 조혈계, 수컷 생식 기관에서 나타났으나, 회복기 후에는 소실되거나 경미한 수준으로 감소하였음

시험 종류	종/ 계통	투여 방법	투여 기간	용량	개체수/ 성별/군	GLP 준수	결과
							- NOAEL은 15mg/kg/day이며(40과 120mg/kg/day에서 관찰된 피부 병변 및 관련 사망 고려), 해당 용량의 수컷과 암컷의 C_{max}는 4,560 및 6,760ng/mL, AUC는 13,600 및 25,900ng・h/mL이었음.
	원숭이/ 사이노몰거스	경구	7일	0, 15, 150 mg/kg/일	1단계: 3M 2단계: 3M/군	×	- 레니올리십은 최대 150mg/kg/day에서 내약성이 양호하였고, 최대내성용량(MTD)에는 도달하지 않았음 - NOAEL은 50mg/kg/day이며(예비투여 단계에서 150mg/kg 단회투여 후, 2마리에서 QTc가 증가한 것을 고려함), 해당 용량의 C_{max}는 8,010ng/mL, AUC_{0-24h}는 27,400ng•h/mL이었음.
			7일	0, 300 mg/kg/일	3M/군	×	- 사망 및 분명한 임상 징후가 나타나지 않아 레니올리십 300mg/kg/day에서 내약성이 있는 것으로 판단됨. - 그러나 QT/QTc에 미치는 영향으로 인해 NOAEL은 결정할 수 없음.
			2주	0, 30, 100, 300 mg/kg/일	5 또는 3마리/성별/군, 회복군으로 3마리/성별/고용량군과 2마리/성별/대조군에 추가함.	○	- 2주간 레니올리십을 최대 100mg/kg/day으로 매일 경구 투여 시 내약성이 양호하였음 - 300mg/kg/day에서는 심한 설사, 구토, 체중 감소 및 이에 수반되는 혈액학 및 임상화학적 변화, 림프계 기관과 장의 조직병리학적 소견이 관찰되었음. 또한 동일군의 1마리에서는 이단맥 심실조기수축(bigeminal VPC)과 동성 리듬군이 교대로 나타났으며, 일부 동물에서는 QTc_I 값이 약간 증가하였음. - NOAEL은 100mg/kg/day이며, 해당 용량의 수컷과 암컷에서 C_{max}는 15,300 및 13,700ng/mL, AUC_{0-24h}는 132,000 및 78,200ng•h/mL임.
			13주	0, 40/20, 80/40, 160/120/60 mg/kg/일1	5 또는 3마리/성별/군	○	- 사이노몰구스 원숭이 대상 13주 동안 최대 60mg/kg/day의 레니올리십을 매일 경구 투여 시, 내약성이 있었음 - (160/120/)60mg/kg/day 군과 (80/)40mg/kg/ day 군에서 나타난 레니올리십 관련 소견은 설사 및 맹장, 결장, 직장의 아급성~만성 염증(움 미세농양이 흔히 수반됨)이었으며, 이는 약물이상반응으로 유해하다고 판단하였음. 4주의 회복기 후 모두 회복되었음 - NOAEL은 20mg/kg/day이며, 해당 용량의 수컷과 암컷에서 마지막 투여 후 C_{max}는 480 및 3,130ng/mL, AUC_{0-24h}는 1,130 및 6,970ng•h/mL임.
			39주	0, 20, 40, 60 mg/kg/일	4마리 또는 6마리/성별/군	○	- 39주 동안 원숭이에 레니올리십을 매일 경구 투여한 결과, 몇 가지 일차 병원체(primary pathogen)와 기회감염 병원체에 의한 기저 감염이 모든 군에서 경도~중증도의 만성 설사를 유발하여 4마리가 사망하였음. 레니올리십 투여가 직접적인 원인은 아니므로, 해당 사망은 NOAEL 결정 시 고려하지 않았으며, 추가적인 임상 모니터링과 특정 투여를 통하여 전체적인 감염 부담이 감소하였고 추가 사망도 예방되었음. - ≥20mg/kg/day에서 림프계 기관 B 세포 영역 관련 이상이 발생하였으며, 레니올리십의 예상 약리 효과와 일치하였음. - 60mg/kg/day 수컷 1마리에서 관찰된 대장 점막의 미란 및 궤양과 ≥40mg/kg/day의 심전도 평가 중에 나타난 QT 간격과 QTc(B) 간격의 증가는 약물이상반응으로 판단함. - NOAEL은 20mg/kg/day이며, 해당 용량의 수컷과 암컷에서 C_{max}는 6,570 및 6,980ng/mL, AUC_{0-24h}가 25,900 및 14,700ng·h/mL이었고, 39주차 평균 C_{max}는 6,775ng/ mL, AUC_{0-24h}는 20,300ng·h/mL 이었음.
유전독성 시험	**박테리아 복귀돌연변이 시험**						
	Salmonella typhimurium	*In vitro*	N/A	최대 5,000 μg/플레이트	-	○	- *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA97, TA102을 이용하여 복귀돌연변이 시험을 수행한 결과, 레니올리십은 대사 활성화 유무에 관계없이 시험균주에서 plate 당 복귀 집락 수가 증가되지 않았음.

시험 종류	종/ 계통	투여 방법	투여 기간	용량	개체수/ 성별/군	GLP 준수	결과
	염색체 이상 시험						
	원발성 인간 림프구	*In vitro*	N/A	최대 350 μg/mL	-	○	- 레니올리십은 S9이 없는 조건에서 3+17시간 및 20시간 동안 최대치의 세포독성 농도에서도 염색체 이상 유발 능력을 보이지 않았음 - S9이 있는 조건에서 3+17시간 동안 세포독성 농도에서 시험한 결과, 구조적 염색체 이상이 약간 증가(4%, 과거 정상 범위는 0~3%)하였음; 관찰된 증가 정도는 적었으며 비교적 높은 세포독성을 유발하는 농도(중복 실험 결과 325.0 μg/mL에서는 50%, 350.0 μg/mL에서는 46%)에서만 발생하였는데, 이는 처리 시작 때 침전 범위에 속하는 농도였음 (결론) 이를 고려하여 확보한 결과는 생물학적 유의성이 제한적일 것으로 판단하였음(Thybaud et al., 2007).
	소핵시험						
	TK6 (인간 림프모세포 유래)	*In vitro*	N/A	최대 342.9 μg/mL	-	×	- 이 시험 조건에서는 염색체이상유발이나 이수체 유발성이 없었음.
	랫드/ 수컷 Han Wistar Crl:WI (Han)	*In vivo,* 경구	2일 연속, 하루 1회	0, 175, 350, 700 mg/kg/일	-	○	- 레니올리십은 최대 700mg/kg/day로 투여한 수컷 랫드 골수의 다염성 적혈구에서 소핵을 유도하지 않았음 - 양성 대조군에서는 대조군에 비해 군 평균소핵 다염성 적혈구 MN PCE(소핵 다염성 적혈구)가 통계적으로 유의하게 증가하였음.
발암성 시험	CByB6F1-Tg (HRAS)2Jic 반접합 (유전자 이식)	경구	26주	0, 10, 30, 80 mg/kg/일	25마리/ 성별/군	○	- 26주 레니올리십 투여는 CB6F1-Tg rasH2 형질전환 마우스에서 암을 유발하지 않았음 - 레니올리십 투여는 비장에서 비신생물성(non-neoplastic) 현미경 소견을 유도하였음 (≥10mg/kg/day에서 골수 외 조혈 증가, 80mg/kg/day에서 약리학 관련 림프구 세포충실성 감소). - 이 시험에서 레니올리십 관련 조직병리학적 이상 소견이 없어 NOAEL을 80mg/kg/day로 판단하였으며, 해당 용량의 AUC_{0-24h}는 수컷 28,100ng.h/mL, 암컷 40,500ng.h/mL이며, C_{max}는 수컷 5,520ng/mL, 암컷 9,400ng/mL이었음. - 결론적으로 형질전환 CB6F1-Tg rasH2 마우스에서 레니올리십은 발암성이 없는 것으로 판단됨
	(예비 시험) CByB6F1-Tg (HRAS)2Jic wt/wt	경구	7일	0, 60, 120, 240 mg/kg/일	5마리/성별/군	×	- 최대 240mg/kg/day를 7일 연속으로 매일 경구 투여 시, 내약성이 있었음 - 이 시험에서 MTD가 도출되지 않았으므로 마우스의 4주 반복투여 독성시험에서는 고용량을 500mg/kg/day로 증량하였음.
	(용량 결정) 마우스 (야생형)/ CB6F1 비유전자 이식 rasH2 (CByB6F1-Tg (HRAS)2Jic)	경구	4주	0, 100, 240, 500 mg/kg/일	10마리/ 성별/군	○	- 마우스에 500mg/kg/day의 레니올리십을 매일 경구 투여한 결과, 1주일 후 사망과 조기 안락사를 유발하였음 - 위장에 나타난 유해한 현미경적 변화가 동물의 빈사 상태에 영향을 미쳤음. 240mg/kg/day 암컷 2마리의 사망 원인은 분명하지 않음. - NOAEL은 100mg/kg/day이며(관찰된 사망률 근거) 해당 용량의 수컷과 암컷에서 C_{max}는 15,100 및 11,300ng/mL, AUC_{0-24h}은 37,100 및 50,800ng・h/mL이었고, 4주 투여 후 성별 평균 C_{max}는 13,200ng/mL, AUC_{0-24h}는 43,950ng・h/mL이었음.
생식・	**배・태자 발생 영향**						
	랫드/	경구	GD6~	0, 10, 30,	10마리/	○	- 임신한 랫드에서 10, 30, 120mg/kg/day의 레니올리십 투여

시험 종류	종/ 계통	투여 방법	투여 기간	용량	개체수/ 성별/군	GLP 준수	결과
발생 독성 시험	암컷 Crl:WI (Han)		GD 17	120 mg/kg/일[2]	성별/군		시, 식이 섭취량 감소 및 증체량 감소로 모체 독성이 나타났으나, 생식 기능 제왕절개 결과에 영향을 미치지 않았음 - 태자에서 120mg/kg/day 투여 시, 체중 관련 부정적인 영향, 눈 및 안와 존재/크기 관련 태자 기형의 발생률에 영향을 미쳤으며 생물학적으로 유의하다고 판단하였음. - 이 실험실에 공급한 해당 계통의 랫드에서의 안구 이상 관련 과거 발생률: 소안구증 0.0~1.2%(본 시험에서는 5.8%), 무안구증 0.0~0.9%(본 시험에서는 3.8%), 안와 축소 1.5~2.2%(본 시험에서는 8.8%)이었음 - 모체의 NOAEL은 30mg/kg/day임. 해당 용량의 C_{max} 7,730ng/mL, AUC_{0-24h} 65,000ng•h/mL이었음. - 배·태자 발생에 대한 최대무해용량(NOEL)은 30mg/kg/day 이었음.
	(용량 결정) 토끼/ 암컷 Hra (NZW) SPF	경구	GD7~ GD 20	0, 30, 90, 120 mg/kg/일	6마리/F/ 군	×	- ≥90mg/kg/day의 레니올리십을 임신한 토끼에 투여 시 식이 섭취량 감소, 체중 감소, 태아 체중 감소의 형태로 모체 독성이 유발되었음 - 모체의 NOAEL은 30mg/kg/day이며, 해당 용량의 C_{max} 19,000ng/mL, AUC_{0-24h} 26,500ng・h/mL이었음. - 배·태자 NOAEL 은 120mg/kg/day로 판단됨.
	토끼/ 암컷 Hra (NZW) SPF	경구	GD7~ GD 20	0, 10, 30, 100 mg/kg/ 일[3]	22마리/F /군	○	- 임신한 토끼에 0, 10, 30, 100mg/kg/day의 레니올리십 투여 시 내약성이 있었음 - 투여 관련 모체 반응은 100mg/kg/day에서 식이 섭취량과 증체량의 감소였으며, 생식 능력, 제왕절개 파라미터, 태아 체중에 영향을 미치지는 않았음 - 소안구증은 100mg/kg/day에서 한 배의 태자 2마리에서 관찰되었고, 이 중 1마리에서 안와 축소도 확인되었음. - 모체 및 배태자의 NOAEL은 30mg/kg/day임. 해당 용량에서 모체의 C_{max}와 AUC_{0-24h}는 각각 7,720ng/mL 와 13,200ng•h/mL 임.
	산전 및 산후 발달 영향						
	랫드/ Crl:WI (Han)	경구	GD7~ LD20	10, 30, 90 mg/kg/일	22마리/F /군	○	- (F0 모체) - 임신한 랫드에게 GD 7~LD 20동안 10, 30, 90mg/kg/day의 레니올리십을 1일 1회 경구 투여한 결과, 임신기간 중의 투여 관련 모체 영향은 모체 평균 증체율 감소(90mg/kg/day) 및 식이 섭취량 감소(≥30mg/kg/day), 수유기간 중의 투여 관련 모체 영향은 일시적 타액 분비(90mg/kg/day), 평균 증체율 감소(≥10mg/kg/day), 평균 식이 섭취량 감소(90mg/kg/ day)였음. - F0 랫드의 모든 모유 시료에서 레니올리십이 용량 의존적인 방식으로 검출되었고, 이유 전 기간동안 90mg/kg/day에서 수유 지수가 통계적으로 유의하게 감소(대조군의 91%)하여 약물이상반응으로 판단하였음. - 모체의 NOAEL을 90mg/kg/day로 결정함. - (F1 자손) - 새끼 체중 감소(90mg/kg/day)와 F1 수컷과 암컷에서 이유 후까지 계속된 성장 영향이 존재하였으나, 유해하다고 판단하지 않았음. - 새끼의 생존률과 체중에 미친 영향을 바탕으로 이유 전 발달의 NOAEL은 30mg/kg/day, 이유 후 NOAEL은 90mg/kg/day로 결정하였음.
	발육기 동물 시험						
	(용량 결정) 랫드/ Wistar	경구	PND7 ~ PND28	40, 80 및 100[##]mg/kg/일	9마리/성 별/군	×	- 발육기 랫드에게 120mg/kg/day의 레니올리십을 단회투여한 결과, 분명한 임상 징후와 사망률이 확인되었음; PND 7~28 동안 최대 100mg/kg/day의 레니올리십을 투여 시, 사망 또는 임상 징후 없이 양호한 내약성을 보임.

시험 종류	종/ 계통	투여 방법	투여 기간	용량	개체수/ 성별/군	GLP 준수	결과
	(Han)		(3주)				- 40mg/kg/day 군과 비교 시 80 및 100mg/kg/day 군에서 용량 관련 증체량 감소가 확인되었음.
	랫드/ Crl:WI (Han)	경구	PND7 ~ PND77 (10주)	0, 10, 30, 90 mg/kg/일[4]	10마리/ 성별/군	○	- 발육기 랫드에 10, 30, 90mg/kg/day 의 레니올리십을 매일 경구 투여 시 대체로 양호한 내약성을 보였음 - 90mg/kg/day에서 이유까지 사망률의 약간 증가, 수컷에서 포피 분리의 신체적 발달 지연과 증체량의 약간 감소, 암컷에서 조기 질 개구 및 저체중 유발, 장골 성장 감소가 관찰되었음 - 예상 약리 효과와 일치하는 소견은 순환 B 세포, 항-KLH 항체 반응, 혈청 IgG 및 IgM 수준, 모든 용량에서 림프조직 세포 밀도 감소가 관찰되었으나, 가역적이며 약물 이상반응으로 판단하지 않음 - ≥30mg/kg/day에서 관찰된 약간의 성적 성숙 지연, 정자 수 감소, 고환 무게 감소, 고환 세관 세포 밀도 변화, 부고환의 미미한 염증 변화는 7주 휴지기 후에도 여전히 증상이 나타났음. - 발정 주기, 수태능 지수 및 가임지수, 임신률에는 약물 투여와와 관련된 영향이 없었음. - (NOAEL) 수컷 10mg/kg/day(PND 77의 C_{max} 2,330ng/mL, AUC_{0-24h} 5,270ng · h/mL), 암컷 30mg/kg/day(PND 77의 C_{max} 12,000ng/mL, AUC_{0-24h} 40,200ng•h/mL)
국소 내성 시험	**1일 국소 안구 내약성 연구**						
	토끼/ Dutch belted	국소 (*in vivo*)	1일 (6회 투여, 1시간 간격)	0%, 0.5%, 2%, 5%	3마리/M/군	×	- 전반적으로 토끼는 레니올리십에 대한 국소 안구 투여에서 양호한 내약성을 보여줌. - 2% 및 5% 레니올리십에서 나타난 각막 충혈을 제외하면 기타 안구 자극이나 세극등 검사에서 이상 소견은 없었음.
기타 독성 시험	**기전시험; 갑상선에 대한 시험**						
	랫드/ FRTL-5 세포	*In vitro*	N/A	최대 100 μM	-	×	- 레니올리십이 NIS의 발현과 활성을 상향 조절하여 갑상선 세포의 기능을 변화시킴으로써 요오드 흡수를 증가시킬 위험이 이론적으로 존재함을 시사함.
	불순물 및 분해산물에 관한 연구						
	① [redacted] 및 [redacted]의 계산 독성학에 대한 요약 보고서						
	Derek Nexus, Case Ultra, Sarah	*In silico*	N/A	N/A	-	×	유전독성에 관한 잠재 경고를 기반으로 판단한 결과, 불순물 중 3개에는 Ames 시험이 필요하였음 ① 레니올리십 인산염의 합성 과정에 [redacted]이 사용됨. 이는 Ames 시험에서 양성을 보이는 변이원성 물질로 알려져 있음 ② 합성 불순물인 [redacted]은 Derek Nexus와 Sarah Nexus로 분석한 결과, 구조적 우려 사항이 식별되지 않았으나, Case Ultra에서는 양성으로 예측되었음. -> Ames 시험이 필요함 ③ [redacted]은 중간체로, Ames 시험이 필요함
	② [redacted]에 대한 미생물 복귀돌연변이(Ames) 테스트						
	S. typhimurium (5가지 균주)	*In vitro*	N/A	최대 5,000 μg/플레이트	-	×	- 사용된 시험조건과 적용한 변이원성 기준에 따라, [redacted]는 변이원성의 증거를 보이지 않았음 - [redacted]
	③ [redacted]에 대한 복귀돌연변이(Ames) 시험						
	S. typhimurium (5가지 균주)	*In vitro*	N/A	최대 2,500 μg/플레이트	-	×	- 사용된 시험조건과 적용한 변이원성 기준에 따라,[redacted]는 변이원성의 증거를 보이지 않았음 - [redacted]

시험 종류	종/ 계통	투여 방법	투여 기간	용량	개체수/ 성별/군	GLP 준수	결과
	광독성 시험						
	Balb/c 3T3 마우스 섬유모 세포	*In vitro*	N/A	최대 1,000 μM	-	×	- >500 μM(pH 6.8)에서 레니올리십의 침전이 관찰되었음 - 계산된 PIF은 5.3였음; 이는 레니올리십이 약 양성(weak positive)임을 보여줌
	Balb/c 3T3 마우스 섬유모 세포	*In vitro*	N/A	최대 400 μg/mL	-	○	- 조사 있을 때 IC_{50}인 226 μg/mL과 (레니올리십 최고 농도) 400 μg/mL을 이용하여, 이론적인 PIF가 1.8로 계산되어, 레니올리십은 광독성 물질로 간주되지 않았음
a: 보고서 수정이 포함된다. 1: 0, 40/20mg/kg(40mg/kg 1-30일 차 / 20mg/kg 31-91일 차), 80/40mg/kg(80mg/kg 1-23일 차 이후 7일의 휴약기, 40mg/kg 31-98일 차), 160/120/60mg/kg(160mg/kg 1-13일 차 이후 5일의 휴약기, 120mg/kg 19-23일 차, 7일의 추가 휴약기, 60mg/kg 31-105일 차) 2: 모성 NOAEL은 30mg/kg/일이며, 배태자 발달을 위한 NOEL은 30mg/kg/일이다. 3: 모성 및 배태자 NOAEL은 30mg/kg/일로 간주된다. 4: NOAEL은 수컷의 경우 10mg/kg/일이었으며, 암컷의 경우 30mg/kg/일이었다. *= 별도의 표기가 없는 한 : 단일 및 반복 투여 독성의 경우, 가장 높은 최대무독성량(NOAEL)이 밑줄로 표시되었다. **= 15mg/kg/일이 의도된 투여량이었으나,제형 부족으로 인해 실제 투여량은 10mg/kg/일이 되었다. #= 6주 차부터 투여량을 90mg/kg에서 120mg/kg으로 증가시켰다. ##= 실험 초기 고용량 그룹의 태아들은 120mg/kg/일에 노출되었다. 2마리의 태아가 1일 안에 사망하였고, 모든 태아들이 (심각한) 임상적 징후를 보였다. 이 그룹의 모든 동물은 사망하였고, 새로운(naïe) 태아들은 100mg/kg/일로 투여된 새로운 그룹을 만드는 데 사용되었다. Adm.= 투여, GD= 임신일, N/A= 해당없음/평가없음, PND= 산후일						

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 독성시험자료 개요 참조

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- Wistar 랫드(5M/군) 대상 15일간 0, 30, 100, 300mg/kg/day의 레니올리십을 10mL/kg으로 매일 경구로 투여함. 일반적 독성학 파라미터 외에 간 시료는 T4 UDP GT(미세소체 T4-티록신-UDP-글루쿠로노실트랜스퍼라제) 활성도를 분석한 결과, 사망이나 기타 임상적 징후는 없었음.
- Wistar 랫드(10M/10F) 대상 레니올리십 0, 10, 50, 300mg/kg/day 을 10mL/kg 용적으로 16일간 매일 경구(위관 투여) 투여함. 회복군으로 5M/5F을 대조군과 300mg/kg/day에 추가하였음. 일반적 독성학 파라미터를 평가한 결과, 랫드는 최고 용량을 견디지 못하고 사망하여 1주차에 약물 투여가 조기 종료되었음. 최대무독성량(NOAEL): 10mg/kg/day로 판단하였음. 해당 용량의 수컷과 암컷의 C_{max}는 각각 2,200 및 3,780ng/mL, AUC_{0-24h}는 6,720 및 14,700ng • h/mL이었음.
- Wistar 랫드(10 또는 16마리/성별/군) 대상 4주간 0, 10, 30, 90mg/kg/day의 레니올리십을 5mL/kg 용량으로 매일 경구 투여하고 4주의 회복기간을 둠. 회복군으로 대조군과 90mg/kg에서 6마리/성별/회복군을 추가 배정함. 일반적 독성학 파라미터 외에 간 시료의 미세소체 T4-UDP-GT 활성도 분석과 레니올리십의 조직 내 농도를 측정하기 위한 피부 시료는 투여 종료 후에 수집함. 90mg/kg/day까지 내약성이 있었음. 30mg/kg/day에서 기관의 무게 변화와 비장의 림프구 감소가 관찰되었으나, 이는 예상된 약리작용 관련 변화로 약물이상반응으로 간주되지 않고, 회복기 종료 시까지 완전히 회복되었음. NOAEL은 30mg/kg/day로 결정되었음. 해당 용량의 수컷

과 암컷의 C_{max}는 5,880 및 10,400ng/mL, AUC_{0-24h}는 13,700 및 22,500ng • h/mL이었음.

- Wistar 랫드(10 또는 15마리/성별/군) 대상 0, 10, 30, 90/120mg/kg/day의 레니올리십을 5mL/kg로 매일 경구 투여함. 4주간 90mg/kg/day의 용량에서 분명한 독성이 나타나지 않아 6주차부터 90-> 120mg/kg/day로 증량하고, 13주 투여 후, 4주간 회복기를 둠. 90/120mg/kg/day와 대조군에서 성별당 5마리를 회복군으로 추가 배정하였음. 일반적 독성학 파라미터 외에 9주와 11주차에 키홀림펫헤모시아닌(KLH)을 투여 후, 혈액을 수집하여 KLH에 대항 항체를 분석하였음. 전반적으로 양호한 내약성을 확인됨. 90/120mg/kg/day 군의 랫드에서 유해 수준으로 면역 기능이 감소하였음; 90/120mg/kg/day에서 관찰한 KLH에 대한 TDAR 반응 및 관련 조직병리학적 변화가 관찰됨. NOAEL을 30mg/kg/day로 판단함. 해당 용량에서 수컷과 암컷의 C_{max}는 9,260 및 11,900ng/mL, AUC_{0-24h}은 44,900 및 68,800ng • h/mL이었음.
- Wistar 랫드(20 또는 30마리/성별/군) 대상 레니올리십 0, 15, 40, 120mg/kg/day을 5mL/kg으로 매일 경구 투여하고 4주의 회복기를 둠. 120mg/kg/day 군과 대조군에 10마리/성별을 회복군에 추가 배정함. 일반적 독성학 파라미터 외에 피부 세균 도말검사(bacterial skin swab analysis)를 수행함. 전반적으로 내약성은 양호하였음. 120mg/kg/day에서는 약물 투여 관련 피부 궤양(특히 등 피부 진피/표피의 아급성 염증)으로 인해 24주에 암컷이 사망하였고 시험이 조기 종료되었음. 기타 현미경 소견은 림프계, 피부, 혀, 조혈계, 수컷 생식 기관에서 나타났으나, 회복기 후에는 소실되거나 경미한 수준으로 감소하였음. NOAEL은 15mg/kg/day로 판단함(40과 120mg/kg/day에서 관찰된 피부 병변 및 관련 사망 고려). 해당 용량의 수컷과 암컷의 C_{max}는 4,560 및 6,760ng/mL, AUC는 13,600 및 25,900ng·h/mL이었음.
- 두 단계 시험으로 구성함. (예비시험 단계) 사이노몰거스 원숭이 대상 1개의 군(3마리)에 1, 7, 10일차에 단회투여량을 15, 50, 150mg/kg로 증량하여 경구투여한 후, 일반적 독성학 파라미터 외에 심전도(ECG)를 평가함(비침습적 재킷형 원격 계측). (반복투여 시험) 150mg/kg/day으로 7일 연속 투여한 후, 일반적 독성학 파라미터 평가를 실시함. 레니올리십은 최대 150mg/kg/day에서 내약성이 양호하였고, 최대내성용량(MTD)에는 도달하지 않았음. NOAEL을 50mg/kg/day로 판단하였음(예비투여 단계에서 150mg/kg 단회투여 후, 2마리에서 QTc가 증가한 것을 고려함). 해당 용량의 C_{max}는 8,010ng/mL, AUC_{0-24h}는 27,400ng • h/mL이었음.
- 사이노몰거스 원숭이 대상(3M/군) 레니올리십 0, 300mg/kg/day을 5mL/kg로 7일간 1일1회 경구투여함. 일반적 독성학 파라미터 외에 모든 원숭이를 대상으로 심전도 평가(비침습적 재킷형 원격 계측)를 수행함. 사망 및 분명한 임상 징후가 나타나지 않아 레니올리십 300mg/kg/day에서 내약성이 있는 것으로 판단됨. 그러나 QT/QTc에 미치는 영향으로 인해 NOAEL은 결정할 수 없음.
- 사이노몰거스 원숭이(5 또는 3마리/성별/군)에 레니올리십 0, 30, 100, 300mg/kg/day을 10mL/kg으로 1일1회 최소 2주간 경구 투여하고 4주의 회복기를 둠. 대조군과 300mg/kg/day에서 성별당 각각 2마리를 회복군으로 추가 배정함. 일반적 독성학 파라미터 외에 호르몬 분석(TSH, T3, T4), 면역 표현형 검사를 수행하였음. 2주간 레니올리십을 최대 100mg/kg/day으로 매일 경구 투여 시 내약성이 양호하였음. 300mg/kg/day에서는 심한 설사, 구토, 체중 감소 및 이에 수반되는 혈액학 및 임상화학적 변화, 림프계 기관과 장의 조직병리학적 소견이 관찰되었음. 또한 동일군의 1마리에서는 이단맥 심실 조기 수축(bigeminal VPC)과 동성 리듬군이 교대로 나타났으며, 일부 동물에서는 QTcI 값이 약간 증가하였음. NOAEL은 100mg/kg/day로 판단되었음. 해당 용량의 수컷과 암컷에서 C_{max}는 15,300 및 13,700ng/mL, AUC_{0-24h}는 132,000 및 78,200ng • h/mL이었음.
- 사이노몰거스 원숭이(5 또는 3 마리/성별/군)에게 1일 1회 경구 투여로 레니올리십을 10mL/kg으로 0(Day 1~91의 부형제 대조군), 40/20mg/kg/day(Day 1~30, 40mg/kg/day, Day 31~91, 20mg/kg/day), 80/40mg/kg/day(Day 1~23, 80mg/kg/day, 이후 7일의 휴약기, Day 31~98, 40mg/kg/day), 160/120/60mg/kg/day(Day 1~13, 160mg/kg/day, 이후 5일의 휴약기, Day 19~23, 120mg/kg, 이후 7일의 휴약

기, Day 31~105, 60mg/kg/day)의 용량으로 투여하고 4주의 회복기를 둠. 160/120/60mg/kg/day 군과 대조군에 2마리씩을 회복군으로 추가 배정함. 이후 일반적인 독성학 파라미터 평가를 수행함. 사이노몰구스 원숭이 대상 13주 동안 최대 60mg/kg/day의 레니올리십을 매일 경구 투여 시, 내약성이 있었음. (160/120/)60mg/kg/day 군과 (80/)40mg/kg/day군에서 나타난 레니올리십 관련 소견은 설사 및 맹장, 결장, 직장의 아급성~만성 염증(움 미세농양이 흔히 수반됨)이었으며, 이는 약물이상반응으로 유해하다고 판단하였음. 4주의 회복기 후 모두 회복되었음. NOAEL은 20mg/kg/day로 판단되었음. 해당 용량의 수컷과 암컷에서 마지막 투여 후 C_{max}는 480 및 3,130ng/mL, AUC_{0-24h}는 1,130 및 6,970ng • h/mL이었음.

- 사이노몰거스 원숭이에 39주 간 매일 레니올리십을 투여하였다. 군당 성별당 4마리 또는 6마리에게 0(부형제대조군), 20, 40, 60mg/kg/day을 5mL/kg의 투여 용량으로 매일 경구 투여하였고 60mg/kg/day 과 대조군에서 성별당 2 마리를 별도로 4주의 회복기에 포함함. 39주 동안 원숭이에 레니올리십을 매일 경구 투여한 결과, 몇 가지 일차 병원체(primary pathogen)와 기회감염 병원체에 의한 기저 감염이 모든 군에서 경도~중증도의 만성 설사를 유발하여 4마리가 사망하였음. 레니올리십 투여가 직접적인 원인은 아니므로, 해당 사망은 NOAEL 결정 시 고려하지 않았으며, 추가적인 임상 모니터링과 특정 투여를 통하여 전체적인 감염 부담이 감소하였고 추가 사망도 예방되었음. ≥20mg/kg/day에서 림프계 기관 B 세포 영역 관련 이상이 발생하였으며, 레니올리십의 예상 약리 효과와 일치하였음. 60mg/kg/day 수컷 1마리에서 관찰된 대장 점막의 미란 및 궤양과 ≥ 40mg/kg/day의 심전도 평가 중에 나타난 QT 간격과 QTc(B) 간격의 증가는 약물이상반응으로 판단함. NOAEL은 20mg/kg/day로 판단되었음. 해당 용량의 수컷과 암컷에서 C_{max}는 6,570 및 6,980ng/mL, AUC_{0-24h}가 25,900 및 14,700ng·h/mL이었고, 39주차의 평균 C_{max}는 6,775ng/mL, AUC_{0-24h}는 20,300ng·h/mL이었음.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 레니올리십은 박테리아 유전자 복귀돌연변이시험(Ames test)에서 변이원성을 보이지 않았으며, 인간 말초혈 단핵세포(PBMC)를 이용한 in vitro 염색체이상시험과 in vitro 소핵시험에서는 유전독성 잠재력을 보이지 않았음. 또한 랫드의 in vivo 소핵시험에서도 레니올리십은 유전독성이 없는 것으로 나타났음.

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- Wistar Han 랫드 대상 PND 7~ PND 77까지 0(부형제), 10, 30, 90mg/ kg/day의 레니올리십(경구 투여)을 동물(10마리/성별/군)을 10주간 투여하고, 7주의 휴약기에는 지연성 독성 및/또는 독성의 가역성을 평가함. 수컷 및 암컷의 수태능(fertility) 평가와 초기 배아 평가를 위하여 별도 하위군(20마리/성별/군)에게 PND 77 이후로도 동일 용량을 계속 투여함. 또한 면역독성 평가를 위하여 별도 하위군(10마리/성별/군)에 PND 28 또는 PND 77까지 레니올리십을 투여하였음. 레니올리십의 독성동태 프로파일도 PND 7 및 PND 77의 최종 군에서 평가하였음. 대체로 양호한 내약성을 보였음. 30 및 90mg/kg/day에서 관찰된 약간의 성적 성숙 지연, 정자 수 감소, 고환 무게 감소, 고환 세관 세포 밀도 변화, 부고환의 미미한 염증 변화는 7주의 휴지기 후에도 여전히 관찰되었음. 발정 주기, 수태능 지수 및 가임지수, 임신율에는 투여 관련된 영향이 없었음. NOAEL: 수컷 10mg/kg/day(PND 77의 C_{max} 2,330ng/mL 및 AUC_{0-24h} 5,270ng·h/mL), 암컷 30mg/kg/day(PND 77의 C_{max} 12,000ng/mL 및 AUC_{0-24h} 40,200ng·h/mL).

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

- Wistar Han 랫드(20마리/F/군) 대상 레니올리십 0(부형제), 10, 30, 120mg/kg/day의 용량(투여 용적 5mL/kg)을 임신 Day 6(GD6)~GD17까지 경구투여하고, GD21까지 유지한 후, 모체의 부검과 제왕절개를 수행하여 모든 조직의 육안 이상을 기록하고, 태자 검사를 수행하였음. GD17에는 독성동태용 혈액 시료를 지정 시점에서 채취하였음. 식이 섭취량 감소 및 증체량 감소로 모체 독성이 나타났으나, 생식 기능 제왕절개 결과에 영향을 미치지 않았음. 태자에서 120mg/kg/day 투여 시, 체중 관련 부정적인 영향, 눈 및 안와 존재/크기 관련 태자 기형의 발생률에 영향을 미쳤으며 생물학적으로 유의하다고 판단하였음. 이 실험실에 공급한 해당 계통의 랫드에서의 안구 이상 관련 과거 발생률: 소안구증 0.0~1.2%(본 시험에서는 5.8%), 무안구증 0.0~0.9%(본 시험에서는 3.8%), 안와 축소 1.5~2.2%(본 시험에서는 8.8%)이었음. 모체의 NOAEL은 30mg/kg/day임. 해당 용량의 C_{max} 7,730ng/mL, $AUC_{0\text{-}24h}$ 65,000ng • h/mL이었음. 배·태자 발생에 대한 최대무해용량(NOEL)은 30mg/kg/day임.
- 용량 결정 시험; 임신한 암컷 토끼(Hra:(NZW)SPF) 대상(군당 6마리) GD7~20동안 레니올리십 0(부형제), 30, 90, 120mg/kg/day을 경구 투여하였음. 임상 관찰, 체중 및 식이 섭취량 측정, 육안 병리 검사를 모든 군에서 수행하고, GD29에 암컷들을 안락사시켰음. 육안 병변을 모두 기록하고 난소와 자궁을 검사하여 임신 상태, 임신 자궁 무게, 황체 수, 생존 태아, 조기 자궁 내 사망(early intrauterine deaths), 후기 자궁 내 사망 태아를 기록하였음. ≥90mg/kg/day의 레니올리십을 임신한 토끼에 투여 시 식이 섭취량 감소, 체중 감소, 태자 체중 감소의 형태로 모체 독성이 유발되었음. 모체의 NOAEL은 30mg/kg/day로 판단됨. 해당 용량의 C_{max} 19,000ng/mL, $AUC_{0\text{-}24h}$ 26,500ng·h/mL이었음. 배·태자 NOAEL은 120mg/kg/day로 판단됨.
- 토끼(Hra:(NZW)SPF)(군당 암컷 22마리) 대상 0(부형제), 10, 30, 100mg/kg/day의 레니올리십(투여용적 5mL/kg)을 GD7~GD20 동안 경구투여하고, GD29에 안락사하여 자궁 내용을 조사하였음. 임상 징후, 투여 후 관찰, 체중, 식이 섭취량을 기록하였고 모든 동물에서 완전 부검과 제왕절개를 수행하여 육안 이상과 현미경 이상을 기록하였음. 또한 GD20의 지정된 시점에서 독성동태 평가용 혈액을 채취하였음. 임신한 토끼에 0, 10, 30, 100mg/kg/day 의 레니올리십 투여 시 내약성이 있었음. 투여 관련 모체 반응은 100mg/kg/day에서 식이 섭취량과 증체량의 감소였으며, 생식 능력, 제왕절개 파라미터, 태자 체중에 영향을 미치지는 않았음. 소안구증은 100mg/kg/day에서 한 배의 태자 2마리에서 관찰되었고, 이 중 1마리에서 안와 축소도 확인되었음. 소안구증과 안와 축소가 랫드 배태자 발달 시험에서 관찰되었음. 모체 및 배태자의 NOAEL은 30mg/kg/day임. 해당 용량에서 모체의 C_{max}와 $AUC_{0\text{-}24h}$는 각각 7,720ng/mL 와 13,200ng • h/mL임.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 착상부터 수유와 이유까지 Wistar Hannover(Crl:WI[Han]) 암컷 랫드와 F1 세대 자손이 성적으로 성숙할 때까지 발달에 미치는 잠재적인 이상을 확인함; 교배 시점을 조정한(timed mate) 암컷 랫드(군당 22마리)에게 0, 10, 30, 90mg/kg/day의 레니올리십을 1일 1회로 다음 기간동안 경구 투여하였음. ① 새끼 출산 랫드: 임신 7일 차(GD 7)부터 출산 후(PP) 20일 차까지, ② 새끼를 출산하지 않은 랫드(총 5마리): 임신 7일 차(GD 7)부터 GD 23/25까지. 임신한 랫드에게 GD 7~LD 20동안 10, 30, 90mg/kg/day의 레니올리십을 1일 1회 경구 투여한 결과, 임신 기간 중의 투여 관련 모체 영향은 모체 평균 증체율 감소(90mg/kg/day) 및 식이 섭취량 감소(≥ 30mg/kg/day), 수유기간 중의 투여 관련 모체 영향은 일시적 타액 분비(90mg/kg/day), 평균 증체율 감소(≥ 10mg/kg/day), 평균 식이 섭취량 감소(90mg/kg/ day)였음. F0 랫드의 모든 모유 시료에서 레니올리십이 용량 의존적인 방식으로 검출되었고, 이유 전 기간동안 90mg/kg/day에서 수유 지수가 통계적으로 유의하게 감소(대조군의 91%)하여 약물이상반응으로 판단하였음. 모체의 NOAEL을 90mg/kg/day로 결정함. (F1 자손) 새끼 체중 감소(90mg/kg/day)와 F1 수컷과 암컷에서 이유 후까지 계속된 성장 영향이 존재하였으나, 유해하다고 판단하지 않았음. 새끼의 생존률과 체중에 미친 영향을 바탕으로 이유 전 발달의 NOAEL은 30mg/kg/day, 이유 후

NOAEL은 90mg/kg/day로 결정하였음.

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 발육기 랫드(9마리/성별/군)에 40, 80, 100, 120mg/kg/day의 레니올리십(투여 용적5mL/kg)을 PND(postnatal day, 출생 후) 7~ PND 28까지 매일 경구 투여한 후, 임상 관찰, 투여 후 관찰, 체중 및 식이 섭취량 측정(이유 후), 육안 병리 검사, 장기 중량측정을 수행하고, 독성동태 분석용 혈액 시료는 PND 28의 지정된 시점에서 채취하였음. 발육기 랫드에게 120mg/kg/day의 레니올리십을 단회투여한 결과, 분명한 임상 징후와 사망률이 확인되었음; PND 7~28 동안 최대 100mg/kg/day의 레니올리십을 투여 시, 사망 또는 임상 징후 없이 양호한 내약성을 보임. 40mg/kg/day 군과 비교 시 80 및 100mg/kg/day 군에서 용량 관련 증체량 감소가 확인되었음.
- 발육기 Wistar Han 랫드 대상(10마리/성별/군) PND 7~PND 77(인간 신생아부터 성인에 해당함)까지 0(부형제), 10, 30, 90mg/kg/day의 레니올리십(경구 투여)을 10주간 투여하고, 7주의 휴약기에는 지연성 독성 및/또는 독성의 가역성을 평가하였음. 수컷 및 암컷의 수태능(fertility) 평가와 초기 배아 평가를 위하여 별도 하위군(20마리/성별/군)에게 PND 77 이후로도 동일 용량을 계속 투여하였음. 또한 면역독성 평가를 위하여 별도 하위군(10마리/성별/군)에 PND 28 또는 PND 77까지 레니올리십을 투여하였음. 독성동태 프로파일은 PND 7 및 PND 77의 최종 군에서 평가하였음. 발육기 랫드에 10, 30, 90mg/kg/day의 레니올리십을 매일 경구 투여 시 대체로 양호한 내약성을 보였음. 90mg/kg/day에서 이유까지 사망률의 약간 증가, 수컷에서 포피 분리의 신체적 발달 지연과 증체량의 약간 감소, 암컷에서 조기 질 개구 및 저체중 유발, 장골 성장 감소가 관찰되었음. 예상 약리 효과와 일치하는 소견은 순환 B 세포, 항-KLH 항체 반응, 혈청 IgG 및 IgM 수준, 모든 용량에서 림프조직 세포 밀도 감소가 관찰되었으나, 가역적이며 약물 이상반응으로 판단하지 않았음. ≥30mg/kg/day에서 관찰된 약간의 성적 성숙 지연, 정자 수 감소, 고환 무게 감소, 고환 세관 세포 밀도 변화, 부고환의 미미한 염증 변화는 7주 휴지기 후에도 여전히 증상이 나타났음. 발정 주기, 수태능 지수 및 가임지수, 임신률에는 약물 투여와와 관련된 영향이 없었음. (NOAEL) 수컷 10mg/kg/day(PND 77의 C_{max} 2,330ng/mL, $AUC_{0\text{-}24h}$ 5,270ng·h/mL), 암컷 30mg/kg/day(PND 77의 C_{max} 12,000ng/mL, $AUC_{0\text{-}24h}$ 40,200ng • h/mL)

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 형질전환 CB6F1-Tg rasH2 반접합성(hemizygous) 마우스에서 최소 26주 동안 레니올리십을 매일 경구 투여하여 잠재적인 발암성을 평가함. 10, 30, 80mg/kg/day의 레니올리십(투여용적 10mL/kg)을 7일 동안 최소 26주간 매일 경구 투여하였음. 음성 대조군은 부형제, 양성 대조군은 75mg/kg의 NMU(N-nitroso- methylurea)를 투여하였음. 1, 177일차에 레니올리십의 독성동태 특성을 결정하였음. 임상 징후, 체중, 체중 증가, 식이 섭취량, 독성동태 지표, 장기 중량 측정, 육안 검사와 현미경 검사도 수행하였음. 이 시험에서 레니올리십 관련 조직병리학적 이상 소견이 없어 NOAEL을 80mg/kg/day로 판단하였음. 해당 용량에서 $AUC_{0\text{-}24h}$는 수컷 28,100ng.h/mL, 암컷 40,500ng.h/mL이며, C_{max}는 수컷 5,520ng/mL, 암컷 9,400ng/mL이었음. 26주 레니올리십 투여는 CB6F1-Tg rasH2 형질전환 마우스에서 암을 유발하지 않았음. 레니올리십 투여는 비장에서 비신생물성(non-neoplastic) 현미경 소견을 유도하였음. (≥10mg/kg/day에서 관찰된 골수 외 조혈 증가, 80mg/kg/day에서 관찰된 약리학 관련 림프구 세포충실성 감소). 결론적으로 형질전환 CB6F1-Tg rasH2 마우스에서 레니올리십은 발암성이 없다고 판단됨.

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

4.2.6.1. 국소 내성; 수컷 토끼 1 일 국소 안구 내약성 시험

- 레니올리십을 수컷 토끼에 1일 총 6회 국소 투여하여 국소 안구 노출에 대한 in vivo 내약성을 평가하였음. 0.5, 2, 5% 농도의 레니올리십을 부형제(0.5% HPMC/0.05% Polysorbate 80/0.2% Na2HPO4/0.75% NaCl, pH 7.4)에 용해하여 Dutch Belted 수컷 토끼(3마리/군)의 우안(Oculus Dexter(OD))에 투여함. 투여 용적은 약 30μL/drop(60μL/dose)으로 각 동물에 회당 2방울을 우안(OD)에 투여하여 1시간 간격으로 1일간 총 6회 투여하였음. 모든 군에서 임상 관찰, 체중 측정, 안과 검사, 자극 점수 평가를 실시함. 전반적으로 토끼는 레니올리십에 대한 국소 안구 투여에서 양호한 내약성을 보여줌. 2% 및 5% 레니올리십에서 나타난 각막 충혈을 제외하면 기타 안구 자극이나 세극등 검사에서 이상 소견은 없었음.

4.2.6.2. 광독성 시험

- (Non-GLP, 예비 실험) Balb/c 3T3 마우스 섬유모세포를 최대 1,000μM의 레니올리십에 노출하였음. 양성대조군은 클로르프로마진(Chlorpromazine)을 사용함. 레니올리십 노출 세포에 50분간 인공 햇빛을 조사(1.7±0.1mW/cm2 UVA)하거나 어둠에 배치한 후, 세척하여 24시간 회복시키고, NRU로 세포 배양 생존력을 평가함. 조사 유무에 따라 EC50을 비교하여 광자극 지수(PIF)를 결정하였음. >500μM(pH 6.8)에서 레니올리십의 침전이 관찰되었음. 계산된 PIF은 5.3였음; 이는 레니올리십이 약 양성(weak positive)임을 보여줌. ICH S10(의약품 광 안전성 평가)에 따르면, in vivo 광독성의 가능성은 PIF 값에 따라 증가하며, 5보다 크면 양성으로 판단하며, PIF 가 5~25이면 약양성(weak positive)으로 간주함.
- (GLP, 주요 시험) Balb/c 3T3 마우스 섬유모세포를 최대 1,000㎍/mL 농도의 레니올리십에 37^{0}C에서 1시간 동안 노출함. 클로르프로마진을 양성 대조약으로 사용함. 레니올리십에 노출한 세포에 빛을 조사(5J/cm2 UVA)하거나, 어둠 속에 배치한 후, 세척하여 24시간 회복 후 NRU(neutral red uptake)로 세포 배양 생존력을 평가하였음. 조사의 유무에 따라 IC_{50}을 비교하여, PIF를 결정하였음. 조사 있을 때 IC_{50}인 226μg/mL과 (레니올리십 최고농도) 400μg/mL을 이용하여, 이론적인 PIF가 1.8로 계산되어, 레니올리십은 광독성 물질로 간주되지 않았음

4.2.6.3. (기전 시험) 랫드 FRTL-5 세포의 in vitro 모델을 이용한 갑상선 유해성(thyroid liabilities) 검사

- 랫드 대상 2주 반복투여 독성시험 결과에 따르면, 수컷과 암컷 모두 여포세포의 비대와 과형성이 용량 의존적으로 증가하였음. 이 소견의 배후의 기저 기전을 조사하기 위하여 랫드의 갑상선 세포주인 FRTL-5를 이용하여 in vitro 시험을 진행하였음. FRTL-5 세포를 레니올리십에 노출시켜 ① 세포 생존력에 미치는 영향 ② NIS(Sodium Iodide Symporter, 나트륨 요오드 공동수송체)의 유전자 발현과 활성에 미치는 영향 ③ 랫드 갑상선과 FRTL-5 세포의 PI3K 동형체 발현을 특성화 ④ 처리하지 않은 랫드와 인간의 갑상선에서 얻은 갑상선 과산화효소(thyroid peroxidase, TPO)의 결합 및 억제를 조사함. 이 결과들은 레니올리십이 NIS의 발현과 활성을 상향 조절하여 갑상선 세포의 기능을 변화시킴으로써 요오드 흡수를 증가시킬 위험이 이론적으로 존재함을 시사함.

4.2.6.4. 불순물 및 분해 산물 시험

4.2.6.4.1. 불순물 및 분해 산물에 대한 in silico 분석

- ICH M7(R1)*의 권고에 따라 알려진 모든 약물 불순물과 합성 중간체를 변이원성 잠재력에 관한 문헌의 기존 자료와 in silico 플랫폼을 이용해서 정량적 구조 활성 관계 분석(QSAR)으로 평가하였음. ① 레니올리십 인산염의 합성 과정에 [redacted]이 사용됨. 이는 Ames 시험에서 양성을 보이는 변이원성 물질로 알려져 있음. ② 합성 불순물[redacted]은 [redacted] Derek Nexus와 Sarah Nexus로 분석한 결과, 구조적 우려 사항이 식별되지 않았으나, Case Ultra에서는 양성으로 예측되었음. -> Ames 시험이 필요함. ③ [redacted]은 중간체로, Ames 시

험이 필요함.

4.2.6.4.2. 잠재적 유전독성 불순물 및 분해 산물

외인성 대사 활성화계(Aroclor 1254로 유도한 랫드 간 S9 분획)의 유무에서 5개 균주의 Salmonella typhimurium(TA1535, TA98, TA97a, TA100, TA102)을 대상으로 in vitro 세균 복귀돌연변이 시험(Ames)과 표준 plate 시험(standard plate incorporation assays)을 수행함. 사용된 시험조건과 적용한 변이원성 기준에 따라, [redacted]와 [redacted]는 변이원성의 증거를 보이지 않았음. 최종적으로 class 5: 비변이원성 불순물로 판단함.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- (반복투여 독성시험) 마우스, 랫드, 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 진행한 결과, 레니올리십의 면역조절 특성과 관련된 혈액 림프계와 위장관(GI)계에서 주요 안전 위험이 확인되었음. 랫드에서 피부 감염 증가, 마우스와 원숭이에서 위장관 염증/감염 증가, 원숭이에서 설사 발생이 관찰되었음. 랫드에서 수컷의 생식기관, 갑상선, 간에 대한 영향도 확인되었음. 마우스에서 포도당 및 인슐린 대사에 영향이 관찰되었음. 모든 영향은 일반적으로 고용량에서 관찰되었고, 4주의 회복기간 내에 완전히 또는 부분적으로 회복되었음.
- PI3K 억제제는 PI3Kα에 의존하는 인슐린 경로를 비표적적(off-target)으로 억제하므로, 고혈당(hyperglycemia)을 유발할 수 있음. 레니올리십이 인슐린 수용체의 기능과 포도당 대사 조절의 변화에 미칠 수 있는 영향을 조사하기 위하여 마우스를 대상으로 in vivo 시험을 수행하였음.

안전성 약리시험에서 신경계 및 호흡계에 미치는 영향이 랫드에서 관찰되지 않았지만, 레니올리십은 hERG 채널을 억제하는 것으로 나타났으며([redacted]), 사이노몰거스 원숭이 대상 원격계측기(telemetry) 시험에서 레니올리십 150mg/kg 단회투여 후 일시적 QTc 연장(32ms)이 확인되었음. 사이노몰거스 원숭이 대상 반복투여 독성시험에서는 ≥40mg/kg/day을 최소 25주 동안 경구 투여 시 QT/QTc 연장이 관찰됨.

- 레니올리십은 in vitro 및 in vivo 유전독성 시험에서 변이원성이나 염색체 이상 유발 가능성을 보이지 않았음.

제출된 형질전환 CByB6F1-Tg (HRAS) 2Jic 마우스 26주 발암성 시험 결과 음성으로 나타났으나, [redacted]. 현재 랫드 2년 장기 발암성 시험 진행 중이며, 동 시험에 대한 최종 결과를 이 약 시판 1개월 전(28년 하반기 예상) full RMP 제출 시에 함께 제출할 계획임. 해당 내용은 RMP 개요에 반영함

- 랫드와 토끼의 배태자 발달 시험에 따르면, 레니올리십 최고용량(100~120mg/kg/day) 투여 시 랫드와 토끼에서 소안구증, 안와 축소가 나타났고, 랫드에서 무안구증이 확인되어 기형이 있는 것으로 판단됨.
- 랫드의 출생 전후 발달(PPND) 시험에서 수유지수(lactation index) 감소와, 모체 랫드의 모유에서 용량 의존적으로 레니올리십 검출이 관찰되었음.
- 랫드의 발육기 독성시험은 이유(weaning) 때까지 사망률 증가, 림프조직과 면역조절 반응에 대한 영향이 확인되었고, 이는 주성분의 약리 작용과 관련이 있는 것으로 판단되었음. 또한 증체량 감소에 따라 신체적 및 성적 발달이 경미하게 지연되었음. 수컷 생식 기관에 미치는 약간의 영향이 관찰되었으나, 수태능이나 임신율 저하로 이어지지 않았음.
- 레니올리십은 광독성이 있다고 판단되지 않았음
- 결론적으로 레니올리십에 대한 비임상 독성시험을 통한 안전성 평가 결과는 APSD 환자 치료를 목적으로 하는 신청의약품의 사용을 뒷받침할 수 있다고 판단됨.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 레니올리십은 CDZ173으로도 알려져있으며 PI3Kδ 동형체의 단백질 소분자 억제제임, APDS(희귀질환으로 활성화된 PI3Kδ 증후군) 치료제로 현재 개발 중임
- 활성화된 PI3K 델타 증후군(Ativated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome: APDS)은 PI3Kδ의 촉매 및 조절자로 작용하는 p85α 유전자의 기능상실 돌연변이(PIK3R1; APDS2, 2형 APDS)와, 유전자를 암호화하는 p110δ의 우성 기능획득 돌연변이(PIK3CD; APDS1, 1형 APDS)로 야기([Angulo et al. 2013], [Crank et al. 2014], [Takashima et al. 2014])되며, 그 중, PI3K의 p110δ 소단위체에 생긴 돌연변이로 인하여 PI3Kδ 기능이 과도하게 활성화된 희귀질환임.
- PI3Kδ는 어디서나 발현되는 PI3Kα 및 PI3Kβ와 다르게 조혈 기원 세포에서 주로 발현되며, 적응면역계 세포(특히 B 세포, T 세포에서는 비교적 약함)와 선천면역계 세포(예: 호중구, 대식세포, 비만세포)의 많은 기능을 조절하는 데 중심 역할을 함.

5.2. 효력시험

시험항목	시험계	시험결과
(1) (시험관내) 효소(PI3K 동형체)에서 활성 및 선택성		
세포 비의존적 (cell-free) 효소 분석; PI3Kδ 표적 저해	PI3δ 및 Class I A 동형체 (PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kγ) 효소	(시험목적) 레니올리십의 PI3δ 및 Class I A 동형체(PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kγ)에 대한 억제 효과 확인 (시험방법) PI3Kα와 PI3Kβ의 키나아제 활성 억제는 ATP 소비 기반 발광 분석법(luminescence assay)으로, PI3Kγ와 PI3Kδ의 활성 측정 키나아제 분석은 TR-FRET(트랜스스크리너 시간 분해 형광 분광법; transscreener time-resolved fluorescence resonance energy transfer)으로 ADP 형성을 확인함 (시험결과) - 레니올리십의 EC_{50}는 0.011μM으로, PI3K의 동형체에 비해 높은 효력을 보임. - Class IA PI3K 동형체에 비해 레니올리십이 PI3Kδ에 보이는 선택성 비율은 PI3Kα 대비 28배, PI3Kβ 대비 43배, PI3Kγ 대비 257배로 확인됨 (결론) 레니올리십은 다른 Class I PI3K 동형체 대비 최소 28배 이상(EC_{50}= 0.011μM)으로 PI3Kδ를 강력하고 선택적으로 억제함
(2) (시험관내) 세포계에서 (PI3K 동형체 억제) 활성 및 선택성		
(2-1) 세포계에서 PI3K 동형체 분석		
세포계에서 PI3K 동형체에 대한 선택성 분석	인간 myr-p110 PI3K 동형효소로 형질주입된 Rat-1 세포	(시험목적) 세포 수준에서 레니올리십의 PI3Kδ 동형체에 대한 선택성을 확인함 (시험방법) 인간 myr-p110 PI3K 동형체를 형질도입한 랫드-1 세포를 이용하여 Akt의 PI3K에 의한 인산화 정도를 측정함. PI3Kγ의 세포 활성은 U937 단핵구(monocyte)의 MIP-1α에 의한 PI3Kγ 활성화 측정과 아데노신(adenosine)으로 유도된 마우스 골수 유래 비만세포(bone marrow-derived mast cells, BMMCs)의 활성화로 측정하였음(활성화된 세포는 용해 후, Akt 인산화를 측정함) (시험결과) - 레니올리십의 PI3Kδ에 대한 선택성은 효소 분석에서 관찰된 것과 동일하게 세포계에서도 유지됨 - 레니올리십은 MU937 단핵구의 PI3Kγ 의존적 활성화나 마우스 골수 유래 비만세포(BMMMCs)의 활성화는 억제하지 않았음

시험항목	시험계	시험결과
PI3Kδ 돌연변이 효소에서 활성 분석	PI3Kδ 돌연변이 효소 (점 돌연변이: N334K, C416R, E525K, E1021K)를 발현하는 Rat-1 섬유아세포	(시험방법) 야생형(wt) PI3Kδ 및 (PI3K/pAkt의) 활성이 증가된 기능획득 돌연변이형 PI3Kδ(N334K, C416R, E525K, E1021K)를 포함하는 벡터를 Rat-1 세포에 형질도입하여 레니올리신이 PI3Kδ의 활성을 억제(pAkt 생성으로 측정)하는지 확인함 (시험결과) - 세포계에서 레니올리신의 IC_{50}은 야생형 0.205μM, C416R 돌연변이형 0.05μM이었음. - 야생형 PI3Kδ 대비 돌연변이 PI3Kδ 형질도입된 세포에서 PI3K 활성(pAkt의 생성(상대 발광 단위)이 높았으나, 레니올리신 농도 증가함에 따라 PI3K 활성이 억제되었음 (결론) 레니올리신은 돌연변이형 PI3Kδ에 대해 상대적으로 높은 억제를 보여 "기능획득" PI3Kδ 돌연변이를 효과적이고 완전하게 억제할 수 있음
(2-2) B 세포 활성화 및 기능의 억제에 미치는 영향		
BCR 자극 후 B 세포 활성화 평가	랫드, 사이노몰거스 원숭이, 인간의 전혈	(시험방법) 표면 B 세포 수용체의 자극에 따른 B 세포 활성화 효과를 평가하기 위하여 50%(랫드) 또는 90%(사이노몰거스 원숭이, 인간) 전혈(whole blood)에서 항-IgM 항체(aIgM) 단독 또는 IL-4와 병용(aIgM/IL-4)하여 B 림프구를 자극하고, 다양한 농도의 레니올리신을 첨가하여 PI3K 표적 경로의 초기 활성화와 Akt 인산화 억제를 확인함 (시험결과) - 90%(인간, 원숭이) 또는 50%(랫드) 전혈 환경에서 레니올리신은 B 세포 수용체를 통한 B 세포의 초기 활성화를 강력하게 억제하였음 - PI3Kδ를 표적으로 하는 신호전달 경로에서 B 세포 수용체 결합에 의해 유도되는 Akt 인산화를 효과적으로 억제했음. - 또한, 레니올리신은 활성화 마커 CD69(인간) 및 공동자극 분자(costimulatory molecule) CD86(인간, 랫드)의 발현도 억제하였음
BCR 자극 후, CD86의 발현 및 B 세포의 증식 평가	마우스 비장세포 및 B 세포	(시험방법) 마우스 비장세포(splenocyte)에서 레니올리신이 B 세포 활성화에 미치는 영향을 연구하기 위해 레니올리신 처리 후 항-IgM 항체로 비장세포를 자극한 후. 유세포 분석법으로 CD19+ B 세포에서의 CD86의 발현 증가를 정량화하여 CD86 발현 억제에 따라 IC_{50}을 산출함. 또한 레니올리신 처리 후 항-IgM 항체로 마우스의 B 세포 수용체를 자극한 후, [^{3}H]-티미딘(^{3}H-thymidine)으로 증식을 평가하였음 (시험결과) 레니올리신이 항-IgM 항체로 유도한 B 세포의 활성화 및 증식을 억제하였음
LPS 유도 항체 생성	마우스 B 세포	(시험방법) 지질다당류(lipopolysaccharide, LPS)로 유도된 B 세포의 활성화 측정을 위해 마우스 비장 유래 B 세포를 mIL-4, mIL-5, LPS와 함께 레니올리신과 배양한 후, ELISA로 상층액을 분석함 (최종 세포 농도 $0.5x10^5$ splenocytes/well, mIL-4 500U/mL, mIL-5 500U/mL, LPS 50μg/mL) (시험결과) 레니올리신이 LPS/IL-4 유도 IgM 항체 생산을 억제하였음
TLR7/9로 B 세포의 IL-6 생성 유도	마우스 비장 세포	(시험방법) 마우스 비장세포에서 레니올리신이 TLR-7 및 TLR-9 리간드 유도 사이토카인 생성에 미치는 영향을 연구하기 위해, TLR-7 작용제인 ssRNA40 올리고 또는 TLR-9 작용제인 CpG 1826 올리고와 배양하고 B세포에서 생성되는 IL-6 양을 ELISA로 측정함

시험항목	시험계	시험결과
		(시험결과) - 마우스 비장에서 유래한 B 세포에서 TLR-7 및 TLR-9 유도 IL-6 생성이 레니올리십에 의해 강력하게 억제되었음 - IC_{50}: 각각 0.047 μM 및 0.097 μM
항원 제시 및 사이토카인 생성	마우스 BCR 형질전환 B 세포	(시험방법) 레니올리십의 사이토카인 생성 및 항원 제시에 대한 억제 효과는 난백 리소자임(hen egg lysozyme, HEL) 특이적 B 세포 수용체(BCR)를 발현하는 형질전환 마우스의 비장에서 정제한 $CD19^+$B 세포(10^6cells)에 100 μM HEL 단백질 처리 후 레니올리십의 유무에서 배양한 후, MHC Class II(I-Ak)에 제시된 항원을 펩타이드/MHC 특이적 항체를 이용하여 유세포 분석하거나, ELISA로 IL-6 및 TNF α 농도를 정량하였음 (시험결과) - 레니올리십은 B 세포의 MHC Class II 매개로 항원 제시(antigen presenting cells, APC)를 억제함. 평균 IC_{50}은 0.395 μM였음 - IL-6 및 TNF α 생성 억제의 IC_{50} 값은 0.030 μM 미만이었음
(2-3) T 세포 기능 억제		
인간 및 마우스 혼합 림프구 반응(MLR) 측정을 통한 T 세포 증식 및 분화 억제	마우스 비장 및 인간 말초혈액단핵세포(PBMC)	(시험방법) 레니올리십의 T 세포 증식 및 분화 억제에 대한 효력을 평가하기 위하여 마우스 비장세포 및 인간 PBMC에서 동종이형 T 세포 활성화를 확인하는 혼합 림프구 반응(MLR)을 수행하였음 (시험결과) - 마우스 비장세포 또는 인간 PBMC에서 레니올리십은 강력한 MLR 억제 효과를 나타냈음. IC_{50}은 각각 0.033 μM 및 0.079 μM이었음.
	인간 PBMC	(시험방법) T 세포 수용체 자극에 의한 인간 T 세포 증식에 레니올리십이 미치는 영향을 평가하기 위해 항-CD3/CD28 공동자극이 있거나 없는 조건에서 [^{3}H]-티미딘 흡수량을 측정하여 시험함 (시험결과) - 인간 PBMC에서 항-CD3에 의해 유도된 T 세포의 증식은 레니올리십 처리 시, 강력하게 억제되었고 IC_{50}은 0.159 μM이었음. - 인간 T 세포에서 항-CD3/CD28 공동자극(co-stimulation) 존재 시 PI3K δ 의존성이 유의미하게 감소(IC_{50} =1.15 μM)하였음
T 세포 분화에 미치는 영향을 평가	인간 및 마우스 CD4+ T 세포	(시험방법) 레니올리십이 T 세포 분화에 미치는 영향을 평가하기 위하여 인간 $CD4^+$ T 세포 또는/및 마우스 비장에서 분리한 $CD4^+$ T 세포에 CD3- 및 CD28-특이적 항체로 자극한 후, Th1, Th2 또는 Th17 분극 조건에서 분비된 인간 또는 마우스 IFN-γ, IL-13 및 IL-17A의 사이토카인 분비량을 ELISA로 측정하였음. (시험결과) - 레니올리십은 인간 및 마우스의 항-CD3/항-CD28 mAb로 자극된 T 세포의 Th1, Th2 및 Th17 세포로의 분화를 유의미하게 억제하였으며, IC_{50} 값은 ≤ 0.130 μM이었음
(2-4) B 및 T 림프구 이외 면역세포 기능 억제 (선천면역계)		
비만세포에서의 기능 억제	마우스 골수 비만	(시험방법) PI3K δ 의존적인 마우스 비만세포의 활성화는 줄기세포인자(SCF) 자극 후 측정하였음. 비만세포는 마우스의 대퇴골에서 골수세포를 채취하여 m-IL-3을 공급하고 부유세포(suspension cells)를 계대배양하여 BMMC의 분화

시험항목	시험계	시험결과
	세포(BMMC)	및 축적을 유도하여 90% 이상을 비만세포로 배양한 후, 레니올리십을 처리하여 Akt 인산화를 확인하였음. (시험결과) SCF로 유도된 마우스 골수 유래 비만세포의 활성화(pAkt)는 레니올리십에 의해 억제되었으며, IC_{50}은 0.042 μM이었음. (참고) 줄기세포인자(SCF)는 비만세포에서 발현되는 c-Kit 수용체(CD117)에 결합하여 세포 부착, 이동, 증식, 생존을 촉진하는 사이토카인임.
인간 형질세포형 수지상세포(pDCs)의 TLR9리간드 활성 억제	인간 형질세포형 수지상세포(pDCs)	(시험방법) 인간 PBMC에서 분리한 인간 pDC(형질세포형 수지상세포)에 레니올리십을 첨가하고, TLR-9 리간드(작용제 CpG2216)로 자극한 후, 상층액의 IFN α 농도를 정량하였음 (시험결과) TLR-9 리간드에 의해 유도된 pDC의 IFN α 생성은 레니올리십에 의해 강력하게 억제되었음(IC_{50}=0.033 μM)
인간 호염기구(Fc ε R 교차결합 매개 활성화) 단핵구 및 호중구(fMLP 유도 산화폭발)	인간 전혈; 호염기구, 단핵구, 호중구	(시험방법) - 전혈에서 인간 호염구(basophil)의 활성화 및 탈과립화는 시판 중인 'Basotest®' 키트로 확인(해당 키트는 Fc ε R이 교차결합되어 있으며 항-IgE 항체로 세포를 활성화하고, 탈과립화는 IgE^+ 세포에서 CD63 발현 증가를 FACS로 측정). - 전혈에서 분리한 인간 호중구(neutrophil)의 산화폭발(oxidative burst) 반응은 포밀-메티오닐-류실-페닐알라닌(fMLP) 자극제를 처리하여 확인 - 전혈에서 분리된 인간 단핵구(monocyte)의 산화폭발은 시판 중인 'Phagoburst®' 키트로 확인(반응성 산소종(reactive oxygen species)의 형성 정도를 산화된 염료를 이용하여 FACS로 확인) (시험결과) - 레니올리십은 알러지원으로 유도된 인간 호염구의 활성화 및 탈과립화(CD63 발현)를 상당히 억제하였음(IC_{50} = 0.424 μM). - 인간 호중구와 단핵구의 fMLP 유도 산화폭발 반응은 강력하게 억제되었고, IC_{50}는 각각 0.061 μM 및 <0.100 μM이었음
(3) (생체내) 활성		
(3-1) 면역 세포 기능에 미치는 영향		
항원 특이적 항체 생성에 대한 억제 영향	항원으로 면양 적혈구(SRBC)가 투여된 알비노 OFA 랫드	(시험방법) 알비노 OFA 랫드 암컷(5마리/군)에 2×10^8mL SRBC을 정맥주사하여 면역화함. 항원 투여 당일부터 4일간 레니올리십 3, 10, 30mg/kg을 1일 2회 경구투여(BID, qd)하고, 5일차에 비장내 항-SRBC 항체를 생성하는 플라크 형성 세포(PFC) 수에 대해 용혈성 플라크 형성 분석(hemolytic plaque formation assay)을 실시함. 부형제(음성대조군)와 사이클로스포린A(6mg/kg, qd, 양성대조군)을 14일간 투여함. (시험결과) - 레니올리십(CDZ173)은 SRBC에 대한 특이적 항체(IgM) 반응을 용량 의존적으로 억제하였음 - 플라크 형성 세포에 유의한 억제 효과가 나타났음; 대조군 대비 저해율은 3, 10, 30mg/kg/day에서 각각 54%, 73%, 96%으로, 억제 효과가 확인되었음.
C57BL/6 마우스(기관지폐포세척	C57BL/6	(시험방법) 오존으로 유도한 C57BL/6 수컷 마우스 급성 폐렴 모델에서 오존 노출 1시간 전과 4시간 후에 레니올리십 10, 30, 60, 100mg/kg을 투여한 후, 동물

시험항목	시험계	시험결과
에서 오존 유도된 호중구 침윤)	마우스 (오존 유도된 호중구)	을 희생하여 기관지폐포세척(bronchoalveolar lavage)을 시행하여 오존에 노출된 지 24시간 후에 분화된 세포 수를 측정함 (시험결과) 레니올리십은 오존 노출에 인해 유도된 BAL 내 호중구 수 증가를 용량 의존적으로 억제하였음; ED_{50} 16±1mg/kg
(3-2) PI3Kδ 표적 결합		
콜라겐 유도 관절염 (rCIA) 루이스 랫드 모델에서 PI3Kδ 경로 억제 효과	콜라겐 유도 관절염 (rCIA) 루이스 랫드 모델	(시험방법) 암컷 Lewis 랫드 대상(8마리/군) 돼지 콜라겐 유형 II(porcine collagen type II) 200μg과 불완전 프룬드 면역보조제(IFA) 200μL를 혼합하여 Day 0에 랫드의 꼬리 기저부에 피내주사(i.d.)하고, Day 7에 동일 항원을 추가 접종하여 면역반응을 유도하고, 레니올리십 3, 10, 30mg/kg을 1일 2회 추가 접종 2일 전에 시작하여 Day 19까지 지속하였음. 뒷발 부종 점수는 랫드 1마리 당 0~12점의 복합 척도로 부여함(점수 기준; 뒷발의 중족골과 발목 부위에서 염증 없으면 0점, 경미한 부종 1점, 중등도 부종 2점, 관절 강직(ankylosis)/중증 부종 3점으로 평가함). 또한 조직병리학적 분석도 수행하였음 (시험결과) - 레니올리십이 병원성 항-랫드 콜라겐 항체(그림 4a) 및 뒷발 부종(그림 4b)을 유의하게 억제하였음. - 조직학적 분석 결과, 뒷발 염증 세포 침윤, 프로테오글리칸 소실 및 관절 침식(joint erosion)이 억제되었음. (결론) 레니올리십의 PI3Kδ 억제가 항콜라겐 항체 생성과 질병 병리를 억제하였으며, 3mg/kg 이상의 용량으로 15일간 1일 2회 경구 투여 시 효력이 확인되었음.
rCIA모델에서 자가항체(auto-antibody) 반응 유도 후 레니올리십의 효력 (자가항체 반응 억제) 조사	rCIA 루이스 랫드 모델	(시험방법) 후속 시험으로 하기 위해 암컷 Lewis 랫드에서 콜라겐 유도 관절염을 유도하고, 초기 면역화(즉, Day 16) 후 동일한 평균 부종 점수의 동물 7마리를 실험군으로 무작위 배정하고, 레니올리십을 Day 16부터 Day 54까지 1일 2회 경구 투여로 10 및 30mg/kg 용량으로 투여하였음. 부종 평가는 주 3회 항-콜라겐 항체 측정을 위해 혈청을 채취하여 ELISA로 분석하였음 (시험결과) - 레니올리십 10 및 30mg/kg을 BID로 투여한 결과, 뒷발 부종 감소와 자가항체 반응의 용량 의존적 감소가 관찰되었음
(3-3) PK/PD 관계		
시험관내 레니올리십의 약동학/약력학(PK/PD) 관계 평가	말초 인간 전혈 (B 세포 활성화)	(시험방법) 헤파린이 처리된 인간 혈액에 50~0.0025μM 범위의 농도로 레니올리십을 처리한 후 배양하고, APC 표지 항-인간 CD19 항체, FITC 결합 항-인간 CD86, PE 표지 항-인간 CD69을 이용하여 유세포분석법으로 표면 마커 발현을 분석하였음. (시험결과) - B세포 수용체를 통한 B 세포의 자극으로 pAkt 수치가 PI3Kδ 의존적으로 증가함. CD69 및 CD86 세포 표면 마커의 발현도 증가했음. - 레니올리십은 B 세포에서 항-IgM/rIL-4에 의해 유도된 CD69 및 CD86의 발현을 억제하였고, 평균 IC_{50}는 각각 0.193±0.117μM 및 0.203±0.053μM으로

시험항목	시험계	시험결과
		확인되었음(n=4)
생체내 레니올리십의 약동학/약력학(PK/PD) 관계 평가	루이스 랫드 (*ex vivo* 단회 경구 투여 후 B 세포 활성화)	(시험방법) 수컷 Lewis 랫드 대상 레니올리십의 PK/PD 관계를 평가하기 위해 레니올리십 10mg/kg 단회 경구투여하고, 투여 전후 여러 시점에 혈액을 채취하였음. IgM/rIL-4으로 유도된 pAkt 발현을 약력학(PD)적 생체마커로 사용하여 마커 발현 및 레니올리십 혈중 농도 변화를 유세포 분석으로 측정하였음. 약력학(PD) 분석을 위해 전혈(whole blood)에 항-랫드 IgM와 재조합 IL-4(anti-rat IgM/rIL-4)의 최종 농도가 각각 50 μg/mL 및 10ng/mL이 되도록 처리하고, 이후 ex vivo에서 항-IgM/IL-4로 자극된 IgM^+ B 세포의 pAkt 발현을 유세포 분석법으로 측정하였음. (시험결과) - 레니올리십의 PK 분석 결과, 60분 후에(T_{max}) 최대 혈중 농도(C_{max}) 2.66±0.11 μM에 도달하여, 짧은 흡수 및 분포 후에 제거가 관찰됨 - 레니올리십의 PD 분석 결과, *ex vivo* 항-IgM/rIL-4 유도 B 세포 활성화(Akt 인산화)를 농도-시간 의존적으로 저해하였음; Akt 인산화의 최대 억제는 투여 2시간 후에 99.6%의 억제율이 관찰되었음. 6, 12, 24시간 후의 억제율은 각각 88.2%, 72.1%, 30.2%였음. - 반수 최대 pAkt 억제 유도 혈중 화합물 농도(EC_{50})는 83nM(유리 분획 5.3nM)로 계산되었음.
	사이노몰거스 원숭이 (*ex vivo* 단회 경구 투여 후 B 세포 활성화)	(시험방법) 사이노몰거스 원숭이 대상(1M/2F) 레니올리십의 PK/PD 관계 평가를 위해 현탁액 형태의 레니올리십 10mg/2mL/kg을 단회 경구투여하고, 14일의 휴약기 후 용액 형태의 레니올리십 10mg/2mL/ kg을 단회 경구투여함. 이후 지정된 시점에 LC-MS/MS로 혈중 약물 농도를 측정(PK)하고, 동일 시점에 90% 말초 전혈(peripheral whole blood)을 항-IgM 항체로 자극한 후, 세포 내 pAkt 발현(PD)을 유세포 분석법(flow cytometry)으로 측정하였음. (시험결과) - 레니올리십을 현탁액 형태(in suspension)로 투여했을 때 혈중 농도는 투여 후 2~4시간 사이에 최대치에 도달하였고, 용액 형태(in solution)로 투여했을 때는 1시간 후 최대치에 도달하였음. - 항-IgM/IL-4로 자극된 $CD20^+$ B 세포의 pAkt의 활성화는 시간 및 용량 의존적으로 억제되었음; B 세포 활성은 투여 후 6~8시간 동안 유의미하게 억제되었음, - 전반적으로 레니올리십의 혈중 노출에 따른 pAkt 억제의 높은 상관관계가 관찰되었음.
(4) 기타 약제와의 병용 효과		
• 레니올리십과 기타 약제와 병용하는 비임상 시험은 수행하지 않음		
(5) 임상시험용 대체 마커		
• 비임상 연구에서 APDS 관련 말초혈액 내 생체마커가 검증되었음 ① 인산화된 Akt(pAkt): APDS 환자의 기능적 연구를 수행하는 생체마커로 유용함이 입증되었음 - 랫드 및 사이노몰거스 원숭이 연구에서 체외 자극된 B 세포의 pAkt 수치가 레니올리십에 의해 용량 의존적으로 저해됨이 확인되었고, 혈중 레니올리십 노출 농도와 상관관계를 보였음. - 이러한 비임상 평가법은 임상 적용이 가능한 전혈(whole blood) 분석법에도 평가될 수 있으며, 임상 연구에서도 표적 저해 효과를 입증하는 데 활용이 가능함	

시험항목	시험계	시험결과
② CD86 및 CD69과 같은 세포 표면 활성화 마커의 발현 증가: 체외 자극을 통해 평가 ③ PI3Kδ 저해가 APDS와 관련된 다양한 면역세포 아형(immune cell subset)에 미치는 영향을 조사: 유세포 분석법으로 분석할 수 있음 - T 세포 수용체 자극 후 T 세포의 활성화 및 증식, 사이토카인 생성 평가, 체외 FcγR 자극 후 호염기성 과립구(basophilic granulocyte)의 CD63 발현 증가, fMLP 자극 후 호중구(neutrophil)에서의 산화 폭발(oxidative burst) 평가 등이 포함됨. ④ APDS 환자에서 노화 T 세포(senescent T cells, $CD57^+CD3^+$)의 증가 경향: - APDS의 특징적인 실험실적 소견(laboratory manifestation) 중 하나로, 레니올리십으로 처리하면 개선되는 경향이 있음 - 노화 T 세포의 주요 특징 중 하나는 텔로미어 단축으로, APDS를 가진 고령 환자 및 젊은 환자 모두에서 전체 림프구의 텔로미어 단축이 보고된 바 있음; APDS 환자의 순수 $CD8^+$ T 세포(naive $CD8^+$T cells)의 절대적인 텔로미어 길이가 동일 연령의 대조군에 비해 짧게 나타났음(Singh et al. 2020).		

5.2.2 2차 약리학

(1) PI3K 패밀리의 효소 억제		
세포 비의존적 (cell-free) 효소 분석	관련 효소 (Vps34, PI4Kβ, mTOR, DNA-PK)	(시험방법) 레니올리십이 Vps34, PI4Kβ 및 mTOR의 생화학적 활성에 영향을 미치는지 시험관내에서 재조합 효소를 이용하여 시험함; Vps34 및 PI4Kβ의 키나아제(kinase) 저해 활성은 포스파티딜이노시톨(PI)을 기질로 사용하여 n-Octyl-Glucoside(OG) 존재하에서 ATP 소비 기반 발광 분석(KinaseGlo) 및 항체 의존적 TR-FRET 분석을 이용하여 측정하고, 재조합 mTOR에 의해 촉매되는 4EBP-1의 인산화를 측정함. (시험결과) - Vps34(class III PI3K) mTOR. PI4K 대상 시험에서 레니올리십의 IC_{50} 값은 9.1 μM 이상으로 나타났음. - DNA-PK는 저해되었으며 IC_{50}은 0.88μM이나, 이 저해가 DNA 복구 경로의 하위 과정에서 종양 억제 유전자 p53의 발현을 저해하는 결과로 이어지지는 않았음
(2) 기타 지질・단백질 키나아제 및 프로테아제의 억제		
프로테아제 및 키나아제 대상 세포 비의존적 (cell-free) 효소 분석	프로테아제, 47개 키나아제, KINOMEScan (442개 키나아제 대상)	(시험방법) 기타 키나아제(kinase) 및 프로테아제(protease) 그룹에 대한 레니올리십의 선택성을 평가하기 위해 10μM 레니올리십을 프로테아제(protease)와 47개의 세린/트레오닌 및 티로신 키나아제(kinase)를 대상으로 선별검사를 실시함. 추가로 총 442개의 세린/트레오닌, 티로신 및 지질 키나아제(kinase)를 대상으로 KINOMEScan(키나아제 선별검사 및 분석 서비스)을 실시함 (시험결과) - 레니올리십의 IC_{50}은 10μM 이상이었음 - KINOMEScan(키나아제 선별검사 및 분석 서비스) 결과, 레니올리십 10μM 농도에서 Class I PI3K 동형체 외에 RPS6KA5를 억제율 76%로 유일하게 억제하였지만, 레니올리십의 추가적인 안전성 평가 또는 임상 연구에서의 사용을 제한할 정도는 아닌 것으로 평가되었음
(3) 수용체 및 이온 통로 프로필		

시험항목	시험계	시험결과
세포 수용체 및 이온 통로에 대한 레니올리십의 비표적 효과 확인	심장 이온 채널, Ricerca /MDS 82 패널 수용체 및 이온 채널, Novartis P5 수용체	(시험방법) 세포 수용체 및 이온 통로에 대한 레니올리십의 비표적 효과를 확인하기 위해 심장 이온 채널 Nav1.5 및 Cav1.2a, P5 수용체 패널, 그리고 Ricerca/MDS에서 82개 수용체 및 이온 채널을 선별검사하였음 (시험결과) - 레니올리십은 심장 이온 채널 Nav1.5 및 Cav1.2,과 Ricerca의 82개 수용체 및 이온 채널을 저해하지 않았음 - 레니올리십 10 μM 농도에서 G-단백질 결합 수용체 GPR8에서만 유의하게 저해(72% 저해)하였음
(4) 성장인자 매개 증식 억제		
성장인자 매개 증식에 대한 레니올리십의 비표적 효과 확인 (억제)	마우스 골수 세포 및 인간 TF-1 세포	(시험방법) 성장인자에 의해 매개되는 증식에 대한 레니올리십의 비표적 효과를 확인하기 위해 마우스의 대퇴골 및 경골에서 골수세포를 분리하여, 재조합 마우스 IL-3을 포함한 배지에서 4일간 배양한 후, [^{3} H]-티미딘이 삽입된 DNA에 양을 측정하고, 액체 섬광 계수법(liquid scintillation counting)으로 IL-3에 의해 증식이 얼마나 유도되었는지 평가함. 또한, 레니올리십이 IL-3에 전적으로 의존하는 인간 적혈구형 백혈병 세포주 TF-1의 증식에 미치는 영향을 평가하였음(Kitamura et al. 1989). (시험결과) - 레니올리십은 IL-3로 자극된 마우스 유래 골수 세포의 증식을 저해함; IC_{50}은 2.3 μM이었음. - IL-3에 의해 유도된 인간 적혈구형 백혈병 세포주 TF-1의 증식도 저해됨; IC_{50}은 7.4 μM이였음. (결론) 레니올리십은 고농도일 때, 일반 성장인자 매개 증식을 저해하였음
(5) 종양 억제 단백질 억제		
종양 억제 단백질 p53에 대한 억제	p53RE-bla HCT116 리포터 세포	(시험방법) 세포 사멸이나 DNA 손상과 같은 다양한 스트레스 신호에 의해 활성화될 수 있는 종양 억제 단백질인 p53 단백질에 레니올리십이 영향을 미치는지 평가함 (시험결과) p53RE-bla HCT116 리포터 세포주에서 레니올리십의 영향을 평가한 결과, p53에 대한 유의한 저해 효과는 관찰되지 않았음
(6) 시험관내 및 생체내 포도당 대사 억제		
레니올리십의 인슐린 경로에서 작용 및 포도당 대사	인슐린으로 자극된 A14 세포 및 3T3-L1 지방 세포	(시험방법) ① 인슐린 경로에서 레니올리십의 작용을 평가하기 위해 A14 세포의 배양액을 제거하여 기아 상태로 만든 다음, 레니올리십(0.0006~10 μM)으로 1시간 동안 처리하고, 300ng/mL의 인슐린을 30분간 자극하여 준비한 세포 용해물을 Zeptochips에 점적한 후, 인슐린 수용체(InsR) 및 InsR 하위 신호전달 인자(Akt, Erk, GSK3 및 S6rp)의 인산화를 분석하였음. ② 레니올리십이 in vitro 포도당 흡수에 미치는 영향을 조사하기 위해 시험관 내에서 분화된 3T3-L1 지방세포를 사용함, (시험결과) - 레니올리십은 인슐린 수용체 신호전달 경로를 저해하는 활성이 낮은 것으로 나타났음

시험항목	시험계	시험결과
		- 레니올리십은 A14 세포에서 InsR 신호전달(IC_{50}=1.72 μM), 3T3-L1 지방세포에서 포도당 대사(IC_{50}=1.5 μM)에 유의한 영향을 미치지 않음
포도당 및 인슐린 내성 검사	C57/BL/6 마우스	(시험방법) 포도당 부하검사와 인슐린 내성 검사에서 수컷 C57/BL/6J 마우스 대상(12마리/군) 레니올리십 0, 30, 100mg/kg/day 용량을 단회 및 15일 연속 반복 경구 투여한 후, 포도당 조절과 인슐린 기능 평가를 위해 레니올리십 투여 1일차와 15일차에 포도당(경구) 또는 인슐린(복강 내) 투여 후, 혈청 내 포도당 및 인슐린 농도를 측정하였으며, 처리 15일 차에는 투여 3시간 뒤 혈액을 채취하여 약물 노출을 평가하고, 희생 후, 육안검사를 포함한 부검, 췌장과 간을 포함한 장기와 조직의 현미경 검사를 실시하였음 (시험결과: non-GLP 시험) - 레니올리십 30, 100mg/kg/일 용량을 단회 또는 15일간 반복 투여한 결과, 임상적으로 양호한 내약성을 보였으며, 임상적 징후나 식이 섭취에 대한 영향은 확인되지 않았고, 100mg/kg/일 투여군의 일부 수컷에서 경미한 체중 감소만 관찰되었음. - 마우스 혈장에서 레니올리십 농도는 용량에 비례하여 증가하였고, 반복 투여 1일차 대비 약물 노출에서 뚜렷한 차이는 확인되지 않았음. - 경구 포도당 부하 및 복강 내 인슐린 내성 검사 결과, 100mg/kg/일 용량으로 단회 및 반복 투여 후 인슐린 비감수성/저항성이 나타났으나, 이에 대한 조직병리학적 상관관계는 확인되지 않았음.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험항목	시험계	시험방법/시험결과
(시험관내) 심혈관계에 대한 영향		
심혈관계 hERG 채널 분석	HEK 293 세포	(시험방법) hERG 채널을 발현하는 HEK293 세포에 레니올리십 10, 30 μM을 처리하여 평가함 (시험결과) - 10 및 30 μM의 레니올리십이 hERG 통로 활성을 각각 13.0% 및 42.8% 억제했음. IC_{50}는 30 μM 이상이었음
		(시험방법) 위와 동일함; 레니올리십 3, 10, 30 μM 처리 (시험결과) 레니올리십은 hERG 통로 활성을 억제했으며, IC_{50}는 17 μM이었음
		(시험방법) 위와 동일함: 레니올리십 3, 10, 30, 100 μM 처리 (시험결과) 레니올리십은 hERG 채널 활성을 억제했으며, IC_{50}는 11.9 μM (5.4μg/mL)이었음
(생체내) 심혈관계에 대한 영향		
수컷 사이노몰거스 원숭이에서 심혈관계 영향	사이노몰거스 원숭이	(시험방법) 수컷 원숭이(4마리/군)에게 사전에 텔레메트리(telemetry) 송신기를 이식하고, CMC 0.5%(w/v)와 Tween 80 0.5%(w/v)가 포함된 현탁액 형태의 레니올리십을 0, 50(기술적 문제로 1마리 제외), 100, 150mg/kg 용량으로 최소 3일 간격으로 경구 투여함 (시험결과) - 150mg/kg의 레니올리십을 경구 단회투여한 원숭이에서 가역적인 QTc 연장이 유발되었음; 평균 QTc(보정된 QT 간격)는 최대 32ms(13%)까지 연장되었고.

		평균 QTc 증가는 투여 후 약 4~14시간 후에 나타났음. - 레니올리십이 혈압, 심박수, 체온, PR/QRS 간격에 미친 영향은 없었으며, 시험 물질과 관련된 부정맥도 관찰되지 않았음 - 이 시험의 최대무작용량(NOEL)은 100mg/kg였음
		(시험방법) 원숭이(4M/군) 대상 레니올리십 50, 100, 150mg/kg을 단독 혹은 운반체에 섞어 용량당 투여 부피를 5mL/kg으로 설정하여 단회 경구 투여하고 7일의 휴약기를 두었음 (시험결과) - 100mg/kg 이하 레니올리십의 경구 단회투여는 부정맥과 심전도 변화를 유발하지 않았음. - 150mg/kg 투여군에서 가역적인 QTc 연장이 1마리에서 확정적으로 관찰되었음. 추가로 1마리에서 QTc 연장이 발생할 가능성이 있었으나, 개체 간 변동성이 커서 이 개체에서 레니올리십이 명확하게 영향을 미쳤는지 판단할 수 없었음 - 레니올리십의 경구 투여로 인한 정성적인 심전도 이상은 관찰되지 않았음
(생체내) 중추신경계 및 호흡기계		
랫드에서 중추신경계 및 호흡기계 평가	수컷 Crl:WI (Han) 랫드	(시험방법) 레니올리십이 중추신경계 및 호흡계에 미치는 영향을 평가하기 위해 알비노 Wistar Hannover 랫드(10M/군)에게 운반체(대조군)와 300mg/kg의 레니올리십을 단회 경구 투여하고, 7~8일의 휴약기 후 기능관찰시험(FOB) 및 평가를 실시함 (시험결과) - 정량적 및 정성적 FOB 평가 항목에서 레니올리십 투여 관련 임상적 징후는 관찰되지 않았음. - 레니올리십 투여는 호흡기 관련 지표(일회 호흡량, 호흡수, 분당 환기량)에도 영향을 미치지 않았음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

(1) 단회 투여 후 약동학					
시험항목	시험종	투여 경로	투여 기간	투여량 (mg/kg)	시험결과
랫드 단회 투여 약동학	Han: Wist 알비노 랫드 (수컷) 또는 crt:(LE)BR 랫드 (수컷)	정맥/ 경구	단회	정맥: 3mg/kg 또는 경구: 10mg/kg	• 랫드에 레니올리십을 30mg/kg까지 경구 투여 시, 평균 T_{max} 0.25시간으로, 빠르게 흡수됨 • [^{14}C] 레니올리십 10mg/kg을 단회 경구 투여 시, 흡수된 분율은 46.2~65.0%로, 초회 통과 효과는 낮았음. 이는 낮은 pH에서 높은 수용성, 생리적으로 관련된 pH 범위에서 낮은 용해성과 일치하였음. • 레니올리십은 *in vitro* Caco-2 세포 배양 시험에서 높은 투과성을 보이므로, BCS(생물약제학 분류 체계)에서 2등급 화합물로 분류됨(ICH M9, 2020에 따름). • [^{14}C] 레니올리십 인산염 3.0mg/kg을 수컷 랫드에 단회 정맥

					투여 시, 혈장 청소율(CL) 14.9mL/min/kg를 보여, 혈액 청소율은 약 19.7mL/min/kg으로 추정됨(혈액/혈장 농도 비율(Cb/Cp)이 0.752를 고려함). 이는 간 혈류량의 약 23%에 해당하며, 중등도의 전신 청소율을 나타내었음. • 정상 상태에서의 분포 용적(Vss)은 중간 수준(1.06L/kg)이었음. • 정맥 및 경구 투여 후 레니올리십의 말단 소실 반감기(terminal $T_{1/2}$)는 각각 3.36시간과 2.85시간이었음. 혈장 내 총 방사능의 최종 반감기는 정맥 및 경구 투여 후 각각 33.4시간 및 20.7시간으로, 체순환에서 $T_{1/2}$이 더 긴 대사산물이 있음을 의미함. • 랫드에서 레니올리십의 경구 생체이용률(F)은 중간 수준(59.4%)였고, 약물 노출은 대체로 용량 비례적으로 나타남
사이노몰구스 원숭이 단회 투여 약동학	사이노몰거스 원숭이, 수컷 5마리	정맥/경구	단회	정맥 3mg/kg 또는 경구 20mg/kg	• 원숭이에 레니올리십을 30mg/kg까지 경구 투여 시, 평균 T_{max}는 2.6시간으로 빠르게 흡수되었음 • [^{14}C] 레니올리십 인산염 20mg/kg을 단회 경구 투여 시, 흡수된 분율은 71.8~107%이었음 • 수컷 원숭이에 레니올리십 3mg/kg 을 정맥 투여 시, 레니올리십은 중간 수준의 Vss(0.657L/kg)가 확인되었음 • 전신 혈장 청소율은 평균 15.6mL/min/kg으로 중간 수준이었으며, 이는 원숭이 간 혈류량인 44mL/min/kg의 약 35%에 해당함. • 첫 단계 반감기(T1/2, λ1)는 0.40시간으로 짧았고, 최종 반감기(T1/2, λ2)는 10.5시간이었음. 총 AUC 중 첫 반감기는 큰 비율(98.9%)을, 최종 반감기는 적은 비율(1.1%)을 차지하였고, 레니올리십의 평균 최종 반감기는 11시간임. • 원숭이에서 레니올리십의 F(생체이용률) >100%였음. 이는 개체 내 변동성에 따른 결과일 수 있으며, 유의한 초회 통과 효과는 없었음 • 약물 노출은 대체로 용량 비례적으로 나타났음
(2) 독성동태학					
시험항목	시험종	투여 경로	투여 기간	투여량 (mg/kg)	시험결과
(2-1) 마우스 독성동태학					
마우스 7일, non-GLP	CByB6F1-Tg (HRAS) 2Jic wt/wt 마우스	경구	1일 1회, 7일간	0, 60, 120, 240 mg/kg/일	• 모든 투여 동물들은 최대 평균 혈장 농도 20,180ng/mL까지 레니올리십에 노출되었음. • 투여 후 30분 경과한 시점의 모든 용량에서 수컷보다 암컷에서 약간 더 높은 노출도를 보였음
마우스 4주, GLP	CByB6F1-Tg (HRAS)	경구	1일 1회, 4주	100, 240, 500 mg/kg/일	• 가장 높은 용량(500mg/kg/일)에서 모두 조기 안락사되어 해당 용량군에 대해서는 독성동태 결론이 도출되지 않았음. • 100, 240mg/kg/일 투여 후 T_{max} 0.25~0.5시간, 500mg/kg/일

	2Jic wt/wt 마우스		반복 / 26주 발암성		투여 후 1~3시간에 C_{max}에 도달하였음. • 모든 용량에서 암컷보다 수컷에서 노출도가 낮았음. • 4주간 반복 투여 후 레니올리십의 축적은 투여 종료 시점에서 1일차와 비교 시 노출도가 약간 더 높은 경향이 있음. • C_{max}와 AUC_{0-24h}가 모든 용량 및 성별에서 용량 비례적으로 증가하였음
마우스 26주 GLP 발암성 시험	CByB6F1/Tg rasH2 반접합 (hemizygous) 마우스	경구	1일 1회, 26주 발암성	0, 30, 80 mg/kg/일	• 레니올리십 투여 동물의 혈장 농도는 개체 간에 변동성이 높았음; CV(변동계수) 값은 2.4~159.3%까지로 다양함. • 레니올리십의 T_{max}는 투여 후 0.25시간이었으나, 177일차 10mg/kg/일 암컷에서만 T_{max}가 투여 후 0.5시간이었음 • 1일 차의 AUC는 177일차와 유사하고, 성별 간 차이는 없었음. AUC는 T_{max} 도달 후, 빠르게 감소하는 양상을 보임. • 레니올리십 농도는 177일차에 80mg/kg/일 군을 제외하고 24시간이 지난 시점에서 대부분 LLOQ 미만으로, 3.00 미만부터 674ng/mL 사이로 다양하게 관찰되었음 • 1일차와 177일차에서 C_{max}와 AUC_{0-24h}를 기준으로 한 레니올리십에 대한 노출은 용량에 비례하게 증가하였음. • 두 성별 모두 10~80mg/kg 용량에서 AUC_{0-24h}는 용량 비례 이상으로 증가했으나, C_{max}는 용량 비례보다 더 낮게 증가하였음. • 177일간 반복 경구 투여 후 AUC_{0-24h}의 R_{acc}(축적 비율)은 0.9~1.6, C_{max}의 R_{acc}는 0.5~1.1로, 일관된 축적은 관찰되지 않았음. • 수컷보다 암컷의 레니올리십 노출이 더 큼; AUC_{0-24h}의 $R_{F/M}$ (암컷 대 수컷 비율)은 1.4~2.0, C_{max}는 1.0~1.7임.
(2-2) 랫드 독성동태학					
랫드 2주 탐색, non-GLP	수컷 Wistar 랫드	경구	15일간 1일 1회	30, 100, 300 mg/kg/일	• 2주 반복투여 시, 1일차와 15일차에 AUC 기준으로 혈장 내 노출도 측정 시, 30에서 100mg/kg/일로 증량 시 용량 비례 이상으로 증가하였으나, 100에서 300mg/kg/일로 증량 시 용량 비례적으로 증가하였음. • 레니올리십일 반복 투여 후 1일차와 비교 시, 혈중 축적은 없었음
랫드 2주, GLP	RccHan:WIST	경구	2주간, 1일 1회	10, 50, 300 mg/kg/일	• 1일차와 16일차에 레니올리십의 전신 노출량(AUC_{0-24h})은 대략 용량에 비례하여 증가하였음 • AUC_{0-24h}는 1일차보다 16일차에서 평균 1.17배가 더 높았음 • 수컷보다 암컷이 전신 노출량이 2.45 배 더 높았음
랫드 4주, GLP	Wistar Han(Crl:WI(Han)) 랫드	경구	4주간,1일 1회	10, 30, 90 mg/kg/일 용량	• T_{max}는 시험일, 용량, 성별에 관계없이 0.5~1시간이었음. • 레니올리십 반복 투여 후 AUC_{0-24h} 및 C_{max} 기준으로 노출은 용량 비례하여 증가하였음. • 반복투여 후 레니올리십의 축적은 용량 및 성별과 관계없이 뚜렷하게 관찰되지 않았음. • 혈장에서 레니올리십의 노출은 수컷보다 암컷에서 약 2~3배

					더 높았음 • 부검 시 피부에서 검출된 레니올리십 농도는 용량에 비례하여 증가하였으며, 혈장에서 검출된 레니올리십(21/22일 차, 투여 후 24시간)보다 약 3~33배 더 높았고, 성별 차이를 보이지 않았으나, 개체 간 변동성이 중등도 이상이었으므로, 피부 노출량은 신중히 결정되어야 함.
랫드 26주, GLP	Wistar Han(Crl: WI(Han)) 랫드	경구	26주간 1일1회	15, 40, 120 mg/kg/일	• T_{max}는 용량이나 성별과 관계없이 일정하게 0.5시간이었고, AUC 기반 전신 노출(SE)의 변동성은 낮은 것으로 판단되었음 • 레니올리십의 반복 투여 후 AUC 기준 노출은 용량에 따라 대략 비례하여 증가하였음. • 반복 투여 후 23주(Day 159) 또는 26주(Day 181)와 1주(Day 1)의 AUC_{0-24h}를 비교 시, 비율은 0.7~1.3 이었고, 레니올리십의 축적은 관찰되지 않았음. • AUC_{0-24h} 기준 수컷보다 암컷의 노출이 더 높았고, 비율은 1.5~2.7이었음
(2-3) 원숭이 독성동태학					
원숭이 단회 투여 예비 용량 설정 시험 /반복 투여 non-GLP	사이노몰구스 원숭이	경구	1, 7, 10일차에 단회 증량 / 7일 연속 1일 1회	(예비 용량 설정) 15, 50, 150 mg/kg으로 증량 / (반복 투여) 15, 150 mg/kg/일	• 예비 용량 설정 시험의 평균 T_{max} 0.67~3시간, 반복투여 시험의 T_{max} 1.67~3시간으로 용량과 관계없이 일정하였음 • 레니올리십 농도자료는 변동성이 높아 신중히 해석되어야 함 • 예비 용량 설정 시험 및 반복투여 시험의 AUC 및 C_{max} 기준 노출은 대략 용량 비례하여 증가하였고, 혈장에서 레니올리십의 축적은 관찰되지 않았음
원숭이 7일 탐색 시험, non-GLP	사이노몰거스 원숭이	경구	7일간 1일 1회	300 mg/kg/일	• 반복 투여 후 노출은 최초 투여 후 관찰된 노출보다 1.87배 높았음 • T_{max}는 투여 7시간 후에 도달하고, 투여 후 24시간이 지난 시점에는 투여 7시간 후의 농도의 80%를 유지하였음
원숭이 2주, GLP	사이노몰구스 원숭이	경구	2주간 1일1회	30, 100, 300 mg/kg/일	• 1일차와 15일차에서 레니올리십의 전신 노출(AUC_{0-24h})이 용량 비례하여 증가하였음 • 1일차에서 AUC_{0-24h}는 30mg/kg/일 및 100mg/kg/일(수컷)에서 15일차보다 평균적으로 2배 높게 나타났음. • 전반적으로 수컷이 암컷보다 전신 노출량이 2.3배 더 높음

원숭이 13주, GLP	사이노몰구스 원숭이	경구	• 2군 (40/20mg/kg/일): Day1~30까지 40mg/kg, 이후 Day 31~91까지 20mg/kg 투여 • 3군 (80/40mg/kg/일): Day 1~23까지 80mg/kg, 7일 휴약 후, Day 30~98까지 40mg/kg 투여 • 4군 (160/120/60 mg/kg/일): Day 1~13까지 160mg/kg, 5일 휴약 후, Day 19~23까지 120mg/kg, 7일 휴약 후 Day31~105까지 60mg/kg 투여		• 레니올리십의 독성동태는 여러 차례의 용량 조정과 휴약기가 적용되었으므로 신중하게 해석해야 함 • T_{max}는 용량 및 성별과 관계없이 투여 후 0.5~3 시간 • 노출은 20mg/kg/일부터 40mg/kg/일까지는 용량 비례 이상으로, 40mg/kg/일 이상에서는 대략 비례하여 증가함 • 모든 용량군에서 Day 31, Day 85, Day 96, Day 99 사이에 수컷과 암컷 원숭이 간 AUC 기준 차이(0.6~2.0 배 범위)는 관찰되지 않았음. • Day 31, 85, 96, 99의 노출을 비교 시, 모든 용량 수준에서 1.5~5.2 배의 현저한 축적이 확인되었음. • 개체 간 AUC 변동성은 중등도 이상(15.0~159%)이었음 • 레니올리십 투여 모든 동물의 피부에서 레니올리십이 검출되었으며, 농도는 704~1,400ng/g 범위였음. • Day 19에 120mg/kg/일 투여 후 24시간이 지난 시점에서 수컷의 전신 농도가 낮게 관찰된 것(14.8~31.2ng/mL)과 비교 시 레니올리십의 피부 친화성은 눈에 띄게 높게 나타났음
원숭이 39주, GLP	사이노몰구스 원숭이	경구	39주간 1일1회	20, 40, 60 mg/kg/일	• 레니올리십의 T_{max}는 투여 후 0.5~3시간이었음. • AUC 기준 개체 간 전신 노출의 변동성은 중등도 수준임. • 이러한 변동성을 고려하였을 때, 레니올리십의 반복 투여 후 AUC 기준 노출은 용량에 따라 대략 비례하여 증가하였고, 축적은 관찰되지 않았으며, 명확한 성별 차이는 없었음
(2-4) 랫드 및 토끼 생식 발생 독성시험에서의 독성동태학					
랫드 배태자 발생 시험, GLP	임신한 암컷 랫드	경구	임신 6일~ 17일 까지 1일1회	10, 30, 120 mg/kg/일	• T_{max}는 10, 30mg/kg/일에서 투여 후 1시간, 120mg/kg/일에서 투여 후 7시간이었음. 120mg/kg/일의 경우, 투여 후 7~24시간에 추가 시료 채취가 없어 T_{max}를 놓쳤을 가능성이 있음 • 따라서 120mg/kg/일에서 AUC_{0-24h} 값이 다소 낮게 평가되었을 수 있음. • 레니올리십의 반복 투여 후, AUC 기준 노출은 용량에 대체로 비례하여 증가하였음

용량설정 시험, non-GLP	임신한 암컷 토끼	경구	임신 7일~ 20일 까지 1일1회	30, 90, 120 mg/kg/일	• T_{max}는 투여 후 0.5~1시간이었음 • 레니올리십의 AUC 기준 노출은 임신 Day 7에 비례 이상으로 증가, 임신 Day 20에 대략 비례 관계를 유지함 • 임신 Day 7와 임신 Day 20의 AUC_{0-24h}를 비교 시, 레니올리십의 축적은 명확하지 않았고, 모든 비율은 0.5~0.9임. • 노출도는 임신 Day 7보다 임신 Day 20에 다소 낮아졌음 • AUC 기준 전신 노출의 변동성은 용량과 관계없이 낮은 수준이었음
GLP	임신한 암컷 토끼	경구	Day 7~20 까지 1 일 1 회	10, 30, 100 mg/kg/일	• T_{max}는 투여 용량과 관계없이 0.5시간이었음. • 레니올리십의 반복투여 후 AUC 기준 노출은 10, 30mg/kg/일 용량에서 대략 비례하여 증가하였으며 30, 100mg/kg/일 용량에서는 비례 이상으로 증가하였음 • 평균 농도의 변동성은 용량과 관계없이 중등도에서 높은 수준이었음
PPND 시험	임신한 암컷 랫드	경구	임신 7일~ 출생후 20일 (새끼를 출산한 경우) 또는 임신 23/25일 까지 (미출산 경우) 매일	10, 30, 90 mg/kg/일	• 레니올리십을 투여한 F0 암컷 랫드에서 수집한 모든 모유에서는 레니올리십이 검출되었으며, 해당 농도는 용량 의존적으로 증가하였음(대조군의 모유에서는 레니올리십 미검출됨). • 모유에서 검출된 레니올리십의 평균 농도는 10mg/kg에서 9,077±995ng/mL, 30mg/kg에서 12,600±2,095ng/mL, 90mg/kg에서 22,267±6,093ng/mL로 나타났음
(2-5) 발육기 랫드에서의 독성동태학					
발육기 랫드 3주 용량 설정, non-GLP	발육기 랫드 PND (출생 후) 7에서 PND 28까지	경구	1일1회	40, 80, 100, 120mg/kg/일	• 120mg/kg/일 군의 배태자 중 Day 2에 수컷 1마리와 암컷 1마리가 폐사하여, 이 군의 남은 새끼들에 새끼 한 마리를 더 추가해 새로운 군을 형성하고 100mg/kg/일을 투여하고, TK 시료는 PND 28에 수집하였음. • T_{max}는 용량/성별에 관계없이 투여 후 0.5~1.0 시간이었음. • 레니올리십 반복 투여 후 AUC 기준 노출량은 대략 비례하여 증가하였음. • AUC 기준 전신 노출의 변동성은 용량 또는 성별과 관계없이 낮았음. • 모든 용량군에서 AUC 기준 암컷 대비 수컷의 노출도는 2 미만(1.6~1.8)으로 뚜렷한 성별 차이는 없었음
발육기 랫드	발육기 랫드	경구	1일1회	10, 30, 90	• TK 시료는 PND 7 및 PND 77에 수집하였음 • T_{max}는 용량군과 관계없이 PND 7에 투여 후 0.5~1.0 시간,

10주 GLP	PND 7 (출생후 7일째)부터 PND 77 까지			mg/kg/일	PND 77에 투여 후 0.5 시간이었음 • 레니올리십의 반복 투여 후 PND 7에서 용량에 대략적으로 비례하여 노출량 증가, PND 77에 AUC 기준 성별에 관계없이 비례 이상으로 증가하였음 • PND 7에서의 AUC 기준 노출은 PND 77과 비교하여 훨씬 더 높았음(2.5~8.3배) • PND 77에서는 암컷과 수컷 간의 AUC 노출 차이가 뚜렷하지 않았으며 두 성별 간 비율은 2 미만이었음

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 레니올리십은 개와 랫드의 혈액 및 혈장에서 동일한 분포를 보였고, 마우스, 원숭이, 인간의 혈장에서 더 높은 분포 경향을 보였음. 평균 혈장 분율(fp): 마우스 85.3%, 랫드 52.2~71.8%(각각 10 및 10,000ng/mL 투여 시), 개 47.3%, 원숭이 81.7%, 인간 87.1%였음. 혈액 대 혈장 농도 비율(Cb/Cp)로 환산 시: 마우스 0.778, 랫드 0.752~1.03, 개 1.21, 원숭이 0.673, 인간 0.643임. 혈장 단백질 결합율: 마우스 87.7%, 랫드 91.8%, 개 96.2%, 원숭이 90.2%, 인간 94.5%으로, [^{14}C] 레니올리십은 중등도 이상의 혈장 단백질 결합율을 보였음
- 원숭이 AME(흡수, 대사, 배설) 시험에서 [^{14}C] 레니올리십 투여 후 혈장 시료에서 관찰된 낮은 방사능 회수율을 조사하기 위하여 공유 단백질 결합에 대해 분석한 결과), 방사성 약물 관련 물질이 혈청 알부민과 같은 원숭이의 혈장 단백질에 공유적으로 결합하였음
- 배양된 인간 간세포에서 레니올리십의 간담즙 배설 자료를 분석한 결과, 레니올리십은 담즙 주머니(bile pockets)로 능동 수송될 가능성이 높게 확인되었음.
- 배양된 인간 간세포에서 레니올리십의 기저막을 통한 간 배출 과정을 평가 결과, 레니올리십의 기저막을 통한 수송은 MRP(다제 내성 단백질) 억제제인 MK571로 억제되지 않았으며, 이는 기저막에서 수동 수송으로 확산되었음을 의미함. 반면 MK571은 농도에 따라 레니올리십의 담관 유출을 억제하였는데, 이는 담관 유출 수송체의 비선택적 억제로 인해 발생한 것으로 보임. 레니올리십의 기저막 유출은 단순한 수동 과정에 따라 이루어지지만, 담관 유출은 능동 수송체 매개 과정을 통하여 조절됨.
- in vitro [^{3}H] 레니올리십의 합성 멜라닌 결합 여부 평가한 결과, 두 개의 서로 다른 해리 상수(dissociation constant) 및 최대 결합 부위를 가지는 결합 특성이 확인되었음. - 중등도 이상의 친화도로 멜라닌과 결합하는 것으로 나타나, 레니올리십이 후안부(망막 및 맥락막)에서 약물이 장기간 유지될 수 있음을 의미함
- (In vivo 조직 분포; [^{14}C] 레니올리십) 수컷 랫드 대상 단회 경구 투여(10mg/kg)에서 분포 결과, 담즙, 모낭, 간, 장벽, 신장에서 가장 높은 방사능이 관찰되었음. 대부분의 조직에서 [^{14}C] 레니올리십의 노출(AUC_{last})은 혈액에서의 노출보다 낮았음. 경구 투여 및 IV 투여 후 분포 패턴은 비슷한 양상을 보였음. 반감기(T1/2): 대부분 조직에서 비교적 빠르게 소실(5.8시간 미만)되었으나, 간(37.5시간), 모낭(<13.7 시간), 장벽(대장, 경구 투여 후 9.86시간)에서는 오래 유지되었음. 투여 168시간 후 간과 혈액에서 방사능이 미량(최소 검출한계 (LOD)와 LLOQ 사이)으로 검출되었음. 경구 및 정맥 투여 후 방사성 물질은 멜라닌 함유 조직으로 유입되었고, 이는 부분적으로 가역적이었음
- 부분 색소성 Long Evans 수컷 랫드 대상 [^{14}C] 레니올리십 인산염(10mg/kg 유리 염기 기준) 단회 경구 투여 후 QWBA 수행 결과, C_{max} 기준 방사능 노출: 안구(맥락막, 모양체), 촉각모, 색소모, 간에서 가장 높았음. AUC_{last} 기준 방사능 노출: 멜라닌 함유 구조에서는 안구(맥락막, 모양체), 색소모, 촉각모, 색소성 피부 등. 비멜라닌 함유 구조에서는 맹장, 결장/소장벽, 간, 신장 등 흡수 및 배설과 관련 조직과 안구(유리체), 하더샘, 부신(피질)에

서 높은 방사능 노출이 확인되었음. 총 방사성 표지 물질은 뇌로 침투하지 않았음. 혈관 외 분포도(C_{max} 및 AUC_{last}/혈액 비율): 조사한 57개 조직/바탕질(matrices) 중 22개 조직에서 혈관 외 분포도가 혈액에서보다 높았음. 반감기($T_{1/2}$): 대부분 조직에서 3.79~10.4시간이었으나, 간(45.8시간), 색소성 모낭(159시간), 색소성 피부(171시간), 안구 맥락막(1,170시간), 안구 모양체(1,550시간)와 같은 다양한 멜라닌 함유 구조에서 유지 시간이 더 길게 관찰되었음. 총 방사성 표지 물질의 유입: 간, 색소성 모낭 및 피부에서 부분적으로 가역적이었으나, 안구(모양체 및 맥락막)에서는 168~672시간 동안 상대적으로 안정적인 농도를 유지하며 지속적으로 존재하였음.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

(in vitro 대사) 동결 보존 마우스, 랫드, 개, 원숭이, 인간의 간세포와 인간 간 미세소체(HLM)를 이용한 [^{14}C] 레니올리십의 대사를 확인함. 마우스, 랫드, 개, 원숭이, 인간 간세포에서 레니올리십의 생체내변환은 1상 대사 과정을 통하여 발생함(주로 테트라하이드로 피리도피리미딘 및 피롤리딘에서 수산화, 수화, 탈메틸화, 탈알킬화, 산화 등이 포함). 대사산물은 인간 간 미세소체(HLM)에서는 소수만 생성되었고, 모두 간세포에서 관찰되었음. 다섯 종 간에 정성적 차이([redacted])는 미미하나, 정량적 차이는 존재함. in vitro 시험에서 관찰된 주요 대사산물: [redacted](모약물의 테트라하이드로 피리도피리미딘 및 피롤리딘 일부에서 하이드록실화가 일어난 상태). 인간 특이적 대사산물: [redacted](모약물의 피롤리딘 고리의 탈메틸화 및 수화로 인해 발생). 참고로, [redacted]은 마우스, 랫드, 개, 원숭이에서 각각 관찰된 경로가 조합된 결과로 생성된 대사산물이었음. 대사산물 [redacted]의 구조는 화학적 합성으로 확인되었음.

- (in vitro 대사) 인간 간 미세소체(HLM)로 시험을 함. CYP3A4는 [^{14}C] 레니올리십의 1차 산화 대사에 관여하는 가장 우세한 효소(95.4%)임. 다른 효소들의 대사 기여도는 각각 CYP3A5(3.5%), CYP1A2(0.7%), CYP2D6(0.4%)으로 미미하였음.

(레니올리십과 그 대사산물의 공유 결합 가능성) [redacted] 및 [redacted]을 제외하면, 대변에서 검출된 거의 모든 대사산물(혈장과 동일)은 랫드 간세포와의 in vitro 배양에서도 관찰된 것과 같이 테트라하이드로 피리도피리미딘 및 피롤리딘 부위에서의 1상 대사에 따른 산물임. 혈중 주요 순환 대사산물인 [redacted] 및 [redacted]은 랫드 간세포에서도 주요 대사산물로 확인되었으며, 랫드 간세포에서 확인된 모든 대사산물은 in vivo에서도 검출되었음. 그러나 일부 in vivo 대사산물은 in vitro 시험에서 확인되지 않았는데, 대부분은 담즙 및 대변 등 배설물에서만 검출되었고, 이는 in vitro에서 확인된 대사산물들의 후속 분해 산물로 보임. 따라서 랫드에서의 in vivo 대사는 in vitro 대사 결과를 잘 반영하는 것으로 확인되었음

사이노몰거스 원숭이 대상 [^{14}C] 레니올리십을 경구(20mg/kg) 및 IV(3mg/kg) 투여한 후, 대사를 조사하였음. 정맥 및 경구 투여 후 대사산물 프로파일은 정성적 및 정량적으로 유사하였음. 원숭이 혈장에서 주요 방사성 표지 화합물은 변형되지 않은 레니올리십으로 확인되었고, 정맥 및 경구 투여 후 [^{14}C]-AUC_{last}는 각각 40.7% 및 30.5%였고, 이외 주요 대사산물은 [redacted]였음(경구 투여량의 6% 미만). 혈장에서 방사능의 상당 부분이 추출되지 않았는데(정맥 및 경구 투여 후 총 AUC는 각각 29.7% 및 34.1%였음), 이는 혈장 단백질과의 공유 결합 가능성을 나타냄. 정맥 및 경구 투여 후, 배설물에서 검출된 변형되지 않은 레니올리십은 투여량의 1% 미만임. 변형되지 않은 레니올리십은 배설물에서 매우 낮게 검출되었음(경구 투여 시, 소변에서 미량, 대변에서 0.5% 미만). 총 방사능 배설량은 소변에서 경구 투여량의 5.52%, 대변에서는 경구 투여 시 42.5%, 정맥 투여 48.2%로 매우 높아 주요 소실 경로가 대변으로 인한 배설임을 나타냄. 대변에서 주요 성분은 [redacted]이었으며, 다수의 대사산물이 소량 검출되었음

(대사산물의 안정성) 레니올리십의 N-산화물(oxide) 대사산물인 [redacted]의 안정성 연구함. in vivo에서 랫드, 원숭이, 인간에서 확인된 레니올리십의 N-산화물 대사산물인 [redacted]의 안정성을 인간 혈액 및 혈장에서뿐만 아니라 동결-해동 주기(-20도에서 최소 16시간)동안 평가함. [redacted]는 실온에서 최대 2시간 동안 혈액 및 혈장에서 안정한 것으로 확인되었고, 1회의 동결-해동 후에도 안정성을 유지하였음

- (레니올리십의 Ex vivo 안정성) 랫드 및 인간의 대변에서 레니올리십의 분해 및 대사를 확인함. 레니올리십의 분해 및 대사를 조사하기 위해 랫드 및 인간의 대변에서 24μM 레니올리십을 4시간, 20시간 동안 배양한 결과, 어떠한 대사산물이나 분해 산물도 확인되지 않았음.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 랫드 대상 [^{14}C] 레니올리십 3mg/kg 정맥 투여 또는 10mg/kg 경구 투여 후의 배설을 확인함. [^{14}C] 레니올리십의 주요 배설 경로는 대변으로, 첫 24시간 내 대부분이 대변으로 회수됨. IV 투여 후 24시간 동안 81.0%, 168시간까지 90.9%의 방사능이 대변에서 회수됨. 경구 투여 후 24시간 동안 74.6%. 168시간까지 90.5%의 방사능이 대변에서 회수됨. [^{14}C] 레니올리십의 신장 배설은 상대적으로 빠르고 양이 적었음. IV 투여 후 24시간 동안 7.05%, 168시간 후에는 7.42%의 방사능이 소변으로 회수됨. 경구 투여 후 24시간동안 6.08%, 168시간 후에는 6.44%의 방사능이 소변으로 회수됨. 케이지 세척액에서 회수된 방사능(평균 1.32~1.41%)과 168시간 후 사체에서 회수된 방사능(평균 0.470~0.967%)을 더하면, IV 투여 후 평균 100%, 경구 투여 후 99.3%으로, 총 방사능 회수율은 완전한 것으로 나타났음. 레니올리십은 랫드에서 주로 대사를 통하여 소실되었음. [^{14}C] 레니올리십 3mg/kg 단회 IV 투여 후 대변에서 검출된 변형되지 않은 레니올리십은 48시간 동안 투여량의 9.48%에 불과했으며, 신장에서는 48시간 동안 0.31%로 미미한 수준으로, 직접적인 배설은 전체 용량의 약 10% 이하였음. 주요 대사 경로는 O-탈메틸화에 따른 대사산물 [redacted](및 추가 생성된 [redacted])과 N-탈알킬화에 따른 대사산물 [redacted](및 후속 대사산물 [redacted])이었음.
- 랫드 대상 PPND 시험에서 레니올리십의 모유로의 배설을 확인함. 랫드 대상 PPND 시험에서 레니올리십이 투여된 F0 수유 모체의 모유에서 레니올리십이 용량 의존적으로 배설되었음.
- 원숭이 대상 [^{14}C] 레니올리십의 3mg/kg 단회 IV 투여 또는 20mg/kg 단회 경구 투여 후 배설을 확인함. (원숭이에서 배설된 방사능) 투여 후 192시간에 IV 투여 시 대변 57.6%, 소변 4.64%/ 경구 투여 시, 대변 50.8%, 소변 6.2%이었음. 투여 후 48시간 내 IV 투여 시 대변 54.7%, 소변 3.41%/ 경구 투여 시 대변 47.6%, 소변 4.74%으로 배설되어 대부분의 방사능이 회수되었음. 케이지 세척액에서 회수된 비율은 IV 투여 시, 평균 18.9%, 경구 투여 시, 평균 26.1%로 비교적 높았음. 전체 방사능 회수율(0~192시간)은 IV 투여 후 81.1%, 경구 투여 후 83.1%로 허용가능한 수준이었음. 원숭이 대변에서 주요 성분은 [redacted]였음. 레니올리십은 미량만 검출되었. 원숭이 소변에서 적은 양(IV 및 경구 투여 후 6% 이하)의 방사능 배설이 확인되었음. 레니올리십은 미량만 검출되었음.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

(1차 약력학 실험의 결론)

- 레니올리십은 생화학적 분석에서 PI3Kδ를 강력하게 억제하며, 다른 PI3K 동형체(isoform)에 비해 높은 선택성을 나타냈음.
- PI3Kδ 동형체는 수용체 티로신 키나아제에 의해 자극되는 면역 세포에서 주로 발현됨.
- PI3Kδ 신호가 강하게 작용하는 대표적인 수용체는 B 세포 및 T 세포 수용체이며, CD40 공동자극 수용체(co-stimulatory receptor), 호염구의 FcγR, 비만세포(mast cell)에서의 c-kit, TLR-9 및 사이토카인 IL-4 수용체 등에서도 부분적으로 작용함.
- 따라서 레니올리십으로 PI3Kδ를 저해하면 B 세포 수용체(BCR)-매개 초기 활성화를 억제하며, 세포 증식(proliferation), 사이토카인 생성(cytokine production), 항원 제시(antigen presentation), 항체 생성(antibody production) 등의 B 세포 기능을 억제함.

- 또한, FcγR 매개 호염구의 활성화 및 탈과립(degranulation)화, TLR-9 리간드로 유도된 pDCs의 IFN-γ 생성, fMLP로 유도된 호중구 및 단핵구의 산화 폭발, c-kit 매개 비만세포 활성 등을 억제하여 면역 조절 효과를 나타냄.
- in vivo에서 B 세포 활성 억제는 면역화된 랫드의 항체 형성을 저해함으로, PI3Kδ 저해는 항-콜라겐 항체(anticollagen antibodies)의 생성 저해를 통해 콜라겐 유도 관절염(collagen-induced arthritis) 랫드에서 치료 효과를 나타내었음.
- 따라서 PI3Kδ 선택적 저해제인 레니올리십은 APDS 환자에서 유리한 치료 효과를 나타낼 것으로 기대됨.

(2차 약력학 시험의 결론)
- 레니올리십은 PI3Kδ를 강력히 억제하며, 다른 PI3K 동형체 및 비표적 단백질 키나아제(kinase), 프로테아제(protease), 수용체, 이온 통로에 비해 높은 선택성을 보였음.
- 레니올리십의 비표적 효과는 다음과 같음.
- 광범위한 PI3K 계열의 다른 구성원에 대해 유의한 저해 효과 없음
- 단백질 키나아제(kinase), 프로테아제(protease), 수용체 및 이온 채널에 대한 간섭 없음.
- 일반적인 성장인자 매개 증식에 대한 간섭 없음.
- 종양 억제 단백질 p53에 대한 유의한 저해 효과 없음.
- 시험관 내에서 인슐린 수용체 및 포도당 대사에 대한 유의한 저해 효과 없음.
- 생체 내에서 레니올리십 100mg/kg/일 용량으로 단회 및 반복 투여한 마우스에서 인슐린 비감수성/저항성이 나타났으나, 이에 대한 조직병리학적 상관관계는 확인되지 않음.

(안전성 약리 실험의 결론)
- 레니올리십의 in vitro 및 in vivo 안전성은 다음과 같음
  · in vitro 결과: hERG 결합 유발(IC_{50}= 11.9μM).
  · in vivo 결과: ≥150mg/kg의 경구 단회투여 시, 사이노몰거스 원숭이에서 QTc 연장 유발
  · 랫드의 CNS나 호흡계에 미치는 영향은 없음.

(레니올리십의 약동학 파라미터의 결론)
- 마우스, 랫드, 원숭이에 경구 투여 시, 빠른 흡수 시간 및 중등도의 흡수율을 보였음(평균 $T_{max:}$ 각각 0.25, 0.25, 2.6시간).
- 랫드와 원숭이에서는 중등도 이상의 절대 경구 생체이용률(랫드 59%, 원숭이 100% 이상), 중등도의 분포 용적(랫드 1.06L/kg, 원숭이 0.66L/kg), 중등도의 혈액 내 청소율(랫드 19.74mL/min/kg, 원숭이 23.2mL/min/kg), 짧은 소실 반감기(T1/2 랫드 3.4시간, 원숭이 10.5시간)가 관찰되었음
- 모든 동물 종에서 전신 노출량은 용량에 비례하여 증가하고, 반복 투여 후에 축적은 관찰되지 않았음. 성별에 따른 차이가 관찰되었으나 종 간 일관성이 없었음; 마우스의 암컷에서 노출이 1.0~2.0배 더 높고, 랫드의 암컷에서 노출이 3~4배 더 높았으며, 원숭이는 수컷에서 노출이 2.3배 더 높았음.
- 레니올리십은 수유 중인 랫드의 모유에서 검출되었고, 모유 내 레니올리십 농도는 F0 모체 랫드 혈장 농도에 비해 약 2~3배 더 높았음.
- 레니올리십은 CYP3A4 및 CYP1A1에 의해 가장 효율적으로 대사되었음.
- 레니올리십의 1차 산화 대사에는 CYP3A4가 가장 중요한 효소(94.5%)였음.

- CYP1A1은 간 외 조직에서 레니올리십의 생체내변환에 관여하는 것으로 나타났음
- In vivo에서 (랫드 대상 시험에서) 레니올리십은 주로 담즙/배변 경로를 통하여 대사되고 배설됨(전체 용량의 90% 이상), 배설물에서 발견된 변형되지 않은 모화합물은 투여 용량의 10% 미만이었음.
- 주요 대사 소실 경로에는 [redacted]와 [redacted]가 포함되었음.
- 대사산물 [redacted]으로 추가 대사되었고, 각각 IV 및 경구 투여 후 전체 용량의 26.4%와 32.0%를 차지하였음.
- 대사산물 [redacted]의 경우, [redacted]으로 추가 대사되었고, IV 및 경구 투여 후 최대 11.9%와 12.6%를 차지하였음.
- 레니올리십은 CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6을 in vitro에서 억제하였으나, 임상적으로 중요한 억제는 예상되지 않았음. CYP1A2에서는 시간 의존적(비가역적) 억제가 관찰되었음. CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4의 in vitro에서 임상적으로 유의한 유도는 관찰되지 않았음.
- 레니올리십은 OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K 수송체에 억제를 일으킬 수 있으며, in vivo에서 농도가 일정 수준 이상 높아질 경우 BSEP을 억제할 수 있음.
- 레니올리십은 최고 농도에서 유출 수송체 P-gp를 억제하지 않았으나 in vitro에서 BCRP를 억제하였음. 2024 FDA 약물 상호작용 가이드라인(ICH M12)에 따르면 레니올리십의 치료 용량에서 BCRP의 임상적으로 관련있는 억제가 예상될 수 있음.
- 종합적으로, 비임상 약리시험과 약동학 시험 결과들은 APDS 환자에 대한 레니올리십의 사용을 뒷받침할 수 있는 충분한 결과들로 판단됨.

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 희귀의약품으로 가교자료 면제 가능

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP를 준수한 임상시험 결과 보고서를 제출함. FDA 허가 당시 제출 자료 증명서를 제출함.

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험자료 총 8건 제출함(제2/3상 2건, 제1상 6건). 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 CCDZ173X2201 파트2임.

6.3. 생물약제학시험

- 임상 개발에서 사용된 제형
  - 레니올리십은 [redacted]

표 4 임상 개발에 사용된 레니올리십 제형

Ingredient	Amount per Dosage Unit (mg)			
	Hard Gelatin Capsule[a]			Film-Coated Tablet
	10 mg	70 mg	100 mg	70 mg
Leniolisib phosphate	12.18	85.26	121.80	85.26
Lactose monohydrate	–	–	–	241.16
Microcrystalline cellulose	142.21	108.04	32.87	221.68
Dibasic calcium phosphate dihydrate	67.00	–	60.90	–
Sodium starch glycolate (Type A)	9.74	14.00	19.49	34.10
Hydroxypropyl methylcellulose	4.87	10.50	9.74	14.62
Sodium bicarbonate	6.74	–	7.64	–
Colloidal silicon dioxide	1.13	1.10	1.28	3.05
Magnesium stearate	1.13	1.10	1.28	9.14
Coating[b]	–	–	–	19.00
Purified water[c]	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.

출처: 3.2.P.2.2.1 제형 개발 및 3.2.P.2.3 제조 공정 개발.
q.s.=적량
[a] 젤라틴, 이산화티타늄, 산화철 등으로 구성된 경질 젤라틴 캡슐에 채워져 있음
[b] 코팅은 Novartis Pharma AG 에서 제조한 정제의 경우 기본 코팅 프리믹스 노란색, 기본 코팅 프리믹스 빨간색, 기본 코팅 프리믹스 흰색, 기본 코팅 프리믹스 검정색으로 구성되고, Skyepharma 에서 제조한 정제의 경우 Opadry 00F220015 Yellow 로 구성된다.
[c] 건조 과정에서 제거됨

- (2101) Novartis HGC 의 CSF1 및 CSF2 제형을 투여받은 건강한 참가자는 시험 투여 용량으로 보정한 (dose-normalized) 레니올리십의 노출과 유사함을 보임. 공복 상태에서 CSF2 를 단회투여한 후 기하평균 용량-보정된 $AUC_{0-\infty}$ 및 Cmax는 각각 276(19300/70) ng*h/mL/mg 및 45.6(3190/70)ng/mL/mg 이었고, 이는 공복 상태의 CSF1에서 관찰된 값(각각 215~297ng*h/mL/mg 및 32.6~42.4ng/mL/mg)과 유사함.
- (LE1101) 레니올리십이 BCS 클래스2로 재분류됨에 따라 공식적인 생물학적 동등성 시험이 수행됨. 건강한 참가자를 대상으로 레니올리십 70mg의 Novartis HGC 와 Pharming FCT 두 제형이 생물학적으로 동등하다는 것을 확인함.

표 9 Pharming FCT 와 Novartis HGC 레니올리십 70mg 제형 간 생물학적 동등성에 대한 통계적 평가 요약(시험 LE1101)

Parameter	Treatment	n	Geometric LS Mean	Test/Reference Comparison	
				Geometric LS Mean Ratio (%)	90% Confidence Interval
C_{max} (ng/mL)	Pharming FCT (test)	18	3102	1.0799	0.9737, 1.1977
	Novartis HGC (reference)	18	2873		
AUC_{0-t} (ng*h/mL)	Pharming FCT (test)	18	17222	1.0375	0.9756, 1.1032
	Novartis HGC (reference)	18	16600		
$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	Pharming FCT (test)	18	17327	1.0374	0.9756, 1.1032
	Novartis HGC (reference)	18	16701		

출처: 5.3.1.2 CSR 시험 LE1101, 표 15.2.3
AUC=농도-시간 곡선 아래의 면적, $AUC_{0-\infty}$=시간 0 부터 무한대까지의 AUC, AUC_{0-t}=시간 0 부터 마지막 측정 가능 농도까지의 AUC, C_{max}=최대 농도, FCT=필름코팅정, HGC=경질 젤라틴 캡슐, LS=최소 제곱, n=추정 가능한 매개 변수를 포함한 숫자

- 약동학에서의 식이영향
- (2101 파트2) 건강인은 공복 및 식후 상태에서 레니올리십 70mg 캡슐을 단회 투여받음. 고지방 식사와 함께 동시 투여하는 경우, 건강인에서 레니올리십의 흡수 속도는 감소하였으나 흡수량은 감소하지 않음. 최대 농도 도달 시간(Tmax)은 투여 후 약 1~4시간 지연되고 식후 상태에서 Cmax는 감소하였으나 $AUC_{0-\infty}$는 영향을 받지 않음(식후/공복 기하평균 비율 [90% CI] 각각 0.59[0.53, 0.66] 및 1.00[0.93, 1.07]). 식후 치료용량(70mg) 복용 시 Cmax (1890ng/mL)는 B세포에서 PAKT 억제에 대한 최대 효과의 50%(EC_{50})인 혈장 농도(300ng/mL)를 충분히 초과하여 유지하므로 음식물 섭취가 레니올리십 노출에 미치는 영향은 표적 경로를 손상하지 않는 것으로 판단됨. 따라서 레니올리십은 식후 또는 공복에 복용할 수 있음. APDS 환자 대상 핵심 임상시험(시험 2201) 및 그 연장시험(시험 2201E1)에서는 레니올리십 투여 시 식이에 제한을 두지 않음.

표 10 레니올리십 70mg 캡슐의 단회 경구투여후 공복 및 식사 상태에서의 혈장 레니올리십의 약동학적 파라미터 요약(시험 2101, Part 2)

Treatment Group	n	Geometric Mean (Geometric CV%)[a]						
		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)	$t_{1/2}$ (h)	t_{lag} (h)
Fed	12	1890 (21.2)	3.51 [2.50, 6.00]	19200 (33.2)	3.64 (33.2)	35.4 (15.1)	6.75 (32.2)	0.500 [0.00, 1.02]
Fasted	12	3190 (18.0)	0.642 [0.500, 2.02]	19300 (42.0)	3.63 (42.0)	34.6 (27.2)	6.61 (47.4)	0.00 [0.00, 0.250]

출처: 5.3.3.1 CSR 시험 2101, 표 14.2-2.1b

AUC=농도-시간 곡선 아래의 면적, $AUC_{0-\infty}$=시간 0 에서 무한대까지의 AUC, CL/F=겉보기 청소율, C_{max}=최대 농도, CV=변동계수, n=추정 가능한 매개 변수를 포함한 수, $t_{1/2}$=최종 기울기와 관련된 소실 반감기, t_{lag}=지연 시간, T_{max}=최대 농도에 도달하는 시간, V_z/F=겉보기 분포 용적

[a] T_{max} 및 t_{lag}에 제시된 중앙값[최솟값, 최댓값]

6.4. 임상약리시험

단계	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[CCDZ173X2101] 건강한 대상자에서 CDZ173 경구투여의 안전성, 내약성, 음식물 영향을 포함한 PK, PD 탐색을 위한 무작위 배정, 이중맹검, 위약 대조, 단회 및 반복투여 용량증량 시험						
1상 12.09.04-16.04.05	(파트1) 무작위 배정, 위약대조 SAD (파트2) 무작위, 공개, 2way-교차연구 (파트3) 무작위, 이중맹검, 위약대조 MAD	18-45세 건강한 성인 188명 (파트 1) 108명 -CDZ173 64명, 위약군 44명 (파트 2) 12명 (파트 3) 68명 -CDZ173 42명, 위약군 26명	(파트1) CDZ473 또는 위약 10-400mg(10개 regimen) +코호트20(140mg)은 일본인 그룹 (파트2) CDZ473 70mg (파트3) CDZ473 또는 위약 20-140mg bid(regimen 4개)	(파트1) 단회 (파트2) 2회(2주 간격) (파트3) ~15일	**<약동학>** CDZ173 PK 지표* (파트1) *채혈 시점: 약물 투여 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 72, 96hr 이후 +400mg 투여군은 120hr 이후 추가 (파트2) *채혈 시점: 약물 투여 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 72, 96hr 이후 (파트3) *채혈 시점: (D1) predose, 약물투여 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12hr(predose) 이후 (D2) 아침, 저녁 각각 predose (D3, 5, 7) predose (D15) 약물투여 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 72, 96hr 이후	**<약동학>** **<u>CDZ173 단회 투여(파트 1)</u>** -레니올리십은 빠르게 흡수(Tmax(median) ~1시간)되고, 이중 지수적 구획 동태를 보임.

Leniolisib Dose	n	Geometric Mean (Geometric CV%)[a]						
		Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC0-∞ (ng*h/mL)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)	$t_{1/2}$ (h)	CLR (L/h)
10 mg	8	402 (35.5)	1.00 [0.500, 2.50]	2380 (43.5)	4.21 (43.5)	32.3 (22.0)	5.32 (37.1)	0.159 (51.7)
20 mg	8	790 (20.1)	1.00 [1.00, 2.00]	5200 (30.9)	3.85 (30.9)	36.0 (14.1)	6.49 (29.6)	0.144 (51.6)
40 mg	6	1470 (33.0)	0.875 [0.500, 1.50]	8590 (39.2)	4.66 (39.2)	43.8 (33.6)	6.53 (24.4)	0.173 (13.4)
80 mg	6	3400 (42.4)	1.25 [0.500, 2.50]	23800 (44.5)	3.37 (44.5)	44.5 (66.4)	9.15 (50.5)	0.146 (17.5)
110 mg	6	4010 (33.9)	1.25 [0.500, 6.00]	28300 (29.6)	3.89 (29.6)	49.6 (62.0)	8.83 (38.5)	0.147 (36.7)
140 mg	6	5980 (27.4)	1.00 [0.517, 3.00]	28400 (20.2)	4.92 (20.2)	42.2 (56.5)	5.94 (71.7)	0.178 (36.7)
200 mg	12	7110 (22.6)	1.31 [0.500, 2.17]	45700 (33.2)	4.38 (33.2)	53.0 (39.3)	8.40 (37.7)	0.206 (19.6)
300 mg	6	9780 (17.6)	1.52 [1.50, 2.05]	70400 (20.9)	4.26 (20.9)	52.9 (42.2)	8.61 (26.0)	0.153 (38.6)
400 mg	6	13800 (29.3)	2.00 [1.50, 3.00]	111000 (21.9)	3.61 (21.9)	54.3 (36.1)	10.4 (18.8)	0.187 (55.0)

출처: 5.3.3.1 CSR 시험 2101, 표 14.2-2.1a 및 표 14.2-2.2a.

AUC=농도-시간 곡선 아래의 면적, AUC0-∞=시간 0 에서 무한대까지의 AUC, CL/F=겉보기 청소율, CLR=신장 청소율, Cmax=최대 농도, CV=변동 계수, n=추정 가능한 파라미터를 포함한 수, t1/2=말단 기울기와 관련된 제거 반감기, Tmax=최대 농도까지의 시간, Vz/F=명백한 분포용적

[a]Tmax 에 제시된 중앙값[최솟값, 최댓값]

단계	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
					<약력학> flow cytometry로 측정된 전혈의 ex vivo 자극 후 pAkt 양성 B세초 백분율 (파트 1,3)	공복 및 식사 후 조건에서 CDZ173 단회 투여(파트 2) CDZ173 다회 투여(파트 3) -D15에도 약물은 빠르게 흡수됨(Tmax 중앙값 ~1시간). CLss/F는 용량과 무관하며, 단회투여 시 추정치와 유사함. 전체 집단에 대한 CLss/F 산술 평균은 ~4L/h임. -(축적) 높은 축적을 보이지 않음. Racc는 AUCtau(tau =dosing interval) D15와 D1의 비율로 결정됨. 평균 Racc는 1.33-1.58, 통계적 분석 결과 32-56% 증가(geometric mean ratio 131.8-156.1)를 보임. -(항정상태) D2부터 안정적인 Ctrough를 보임. 또한 t1/2,acc 값을 고려했을 때, 항정 상태는 2일 내 도달함.

공복 및 식사 후 조건에서 CDZ173 단회 투여(파트 2)

Parameter	Statistics	CDZ173 70mg Fed (N=12)	CDZ173 70mg Fasted (N=12)
AUC_{0-12h} (hr*ng/mL)	Mean (SD)	13300 (2780)	15600 (4220)
	CV (%) mean	20.8	27.0
	Min, Max	9880, 17200	9280, 22900
AUC_{inf} (hr*ng/mL)	Mean (SD)	20200 (6580)	20700 (7960)
	CV (%) mean	32.6	38.4
	Min, Max	11600, 33900	10100, 35400
Cmax (ng/mL)	Mean (SD)	1920 (397)	3230 (584)
	CV (%) mean	20.7	18.1
	Min, Max	1340, 2730	2350, 4200
Tmax (hr)	Median	3.51	0.642
	Min, Max	2.50, 6.00	0.500, 2.02
CL/F (L/hr)	Mean (SD)	3.82 (1.23)	3.91 (1.62)
	CV (%) mean	32.3	41.3
	Min, Max	2.07, 6.06	1.98, 6.94
Vz/F (L)	Mean (SD)	35.8 (5.31)	35.8 (10.7)
	CV (%) mean	14.8	29.9
	Min, Max	28.0, 43.3	26.5, 57.1
$T_{1/2}$ (hr)	Median	6.47	6.29
	Geo-mean	6.75	6.61
	Min, Max	3.57, 11.0	3.25, 13.4

Leniolisib Dose Regimen	n	Geometric Mean (Geometric CV%)[a] Cmax (ng/mL)	Tmax(h)	AUC_{0-12} (ng*h/mL)	CL/F (L/h)	$t1_{/2}$(h)	$t_{1/2,acc}$ (h)	Racc	CLR (L/h)
Day 1									
20 mg BID	8	811 (21.9)	1.05 [0.750, 2.00]	4470 (17.1)	-	-	-	-	-
40 mg BID	6	1910 (21.7)	0.875 [0.500, 1.50]	9030 (14.9)	-	-	-	-	-
70 mg BID	22	3020 (22.5)	1.00 [0.500, 4.00]	13900 (28.0)	-	-	-	-	-
140 mg BID	8	5620 (10.4)	0.875 [0.500, 2.50]	27400 (28.6)	-	-	-	-	-
Day 15									
20 mg BID	6	1030 (24.4)	1.00 [0.583, 2.50]	5890 (28.7)	3.40 (28.7)	9.85 (46.7)	5.56 (38.5)	1.32 (16.1)	0.0861 (24.9)
40 mg BID	6	2680 (25.3)	1.00 [0.600, 1.00]	12500 (30.8)	3.20 (30.8)	9.66 (47.5)	7.25 (28.1)	1.38 (21.4)	0.193 (53.5)
70 mg BID	16	3650 (29.7)	1.00 [0.500, 2.00]	19000 (43.5)	3.69 (43.5)	9.38 (43.6)	7.26 (31.5)	1.45 (18.8)	0.179 (55.5)
140 mg BID	7	7640 (21.6)	0.750 [0.500, 2.55]	42000 (27.8)	3.33 (27.8)	10.9 (29.8)	8.08 (22.3)	1.57 (12.4)	0.251 (31.1)

출처: 5.3.3.1 CSR 시험 2101, 표 14.2-2.1c 및 표 14.2-2.2c.

AUC=농도-시간 곡선 아래의 면적, AUC0-12=0 시간에서 12 시간까지의

단계	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

AUC, BID=1 일 2 회, CL/F=겉보기 청소율, CLR=신장 청소율, Cmax=최대 농도, CV=변동 계수, n=추정 가능한 파라미터를 포함한 수, Racc=축적 비율, t1/2=말단 기울기와 관련된 제거 반감기, t1/2,acc=정상상태에서의 축적을 기반으로 한 유효 반감기, Tmax=최대 농도에 이르는 시간

[a] Tmax 에 제시된 중앙값[최솟값, 최댓값]

용량 비례성

-로그변환 레니올리십 노출(AUC 및 Cmax) 대비 로그변환 용량의 회귀 기울기의 90% CI는 시험 Part 1(단회투여, 10~400mg) 및 Part 3(20~140mg BID)에서 0.8~1.25 내에 포함되어 용량 비례성을 보임.

Parameter	Following Single Ascending Dose in Part 1		At Steady State Following Multiple Ascending Doses in Part 3	
	Slope	90% CI	Slope	90% CI
C_{max} (ng/mL)	0.95	0.90, 1.00	0.98	0.86, 1.11
$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	1.01	0.95, 1.06	-	-
AUC_{0-t} (ng*h/mL)	1.01	0.95, 1.07	-	-
AUC_{0-12} (ng*h/mL)	0.99	0.94, 1.04	0.98	0.82, 1.14

출처: 5.3.3.1 CSR 시험 2101, 표 14.2-3.1 및 표 14.2-3.2.

AUC=농도-시간 곡선 아래의 면적, AUC0-∞=시간 0 에서 무한대까지의 AUC, AUC0-12=시간 0 에서 12 시간까지의
AUC, AUC0-t=시간 0 에서 마지막 측정 가능 농도까지의 AUC, BID=1 일 2 회, CI=신뢰 구간, Cmax=최대 농도,
PK=약동학

참고: 추정치는 혈장 약동학 파라미터의 자연로그에 대한 투여용량의 자연로그의 선형 회귀를 기반으로 한다. Part 1 은 10~400mg 의 용량 증량 단회투여했고, Part 3 은 20~140mg BID 로 용량증량하여 반복투여했다. 일본인 참가자의 민족적 감수성 코호트(코호트 20)의 데이터는 분석에 포함되지 않았다.

탐색적 Mass Balance 및 대사산물 프로파일링

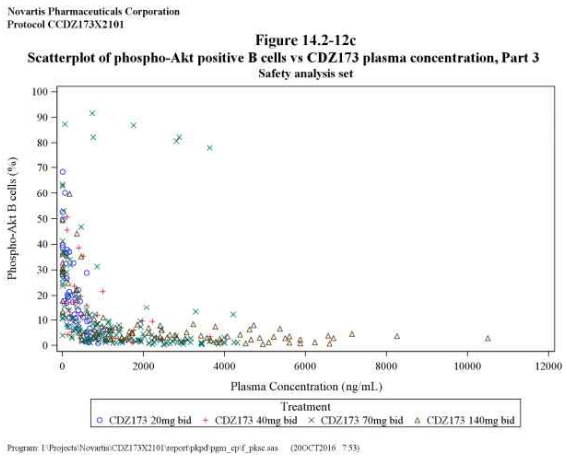
-레니올리십의 ADME 는 400mg 단회투여 코호트에서 투여 후 최대 96 시간(혈액) 및 120 시간(소변 및 대변)에 수집된 시리얼 샘플의 19F-NMR 및 액체 크로마토그래피-직렬 질량분석법을 통해 측정됨. Mass balance 는 시험에서 완전하지 않았으며 투여용량의 65.5%(소변 및 대변 내에서 각각 23.0% 및 42.4%)만이 회수되었다. 따라서 소변과 대변 수집기간을 더 길게 한 14C-레니올리십을 사용한 후속 ADME 시험이 레니올리십의 mass balance 을 규명하기 위해 수행됨. 완전하지 않은 mass balance 의 주된 원인은 소변에서 누적 회수가 투여 후 24~120 시간까지 거의 일정하게 유지되어 24 시간 후에 레니올리십과 대사산물이 소변으로 완전히 배출되어 대변 샘플링 기간이 부적절했기 때문임.

-레니올리십은 광범위하게 대사되어 투여용량의 56%가 대변 및 소변에서 대사산물로 회수되었고, 10% 미만이 미변화체 레니올리십으로 회수됨. 레니올리십을 단회 경구투여한 후 혈장내 가장 우세한 성분은 미변화체인 레니올리십임(AUC0-24의 93.0%~96.6%). 소변에서 미변화체 레니올리십이 주요 성분(투여용량의 6.32%)이고, 대변에서 M3 및 M5(이중수산화)가 주요 성분(각각 투여용량의 6.69%, 10.6%)이 주요 성분임.

<약력학>

ex vivo 자극된 B세포에서의 pAkt 억제 백분율

-레니올리십의 단회 및 반복 투여는 %pAkt 양성 ex vivo 자극

<table>
<tr><th>단계</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여 기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>B 세포의 빠른 감소를 초래했으나, 위약의 감소는 무시할 만함.
-pAkt 억제율은 70mg, 140mg bid 투여한 코호트에서 가장 높았고, 투여 1시간 후 최고치를 기록함. 15일간 bid 치료 중단 시, 평균 % pAkt-양성 B 세포는 약 24 시간 만에 기저치 수준에 가깝게 회복됨.
-%pAkt 양성 B세포는 혈장 농도가 증가함에 뚜라 급격히 감소하여 약 3000ng/mL에서 0에 가까움.

</td></tr>
<tr><td colspan="7">[CCDZ173X2102] 건강한 대상자에서 경구 CDZ173 PK에 대한 이트라코나졸과 퀴니딘의 효과를 조사하기 위한 단일기관, 공개, 단일 순서, 교차 연구</td></tr>
<tr><td>1상
15.07.20-15.09.17</td><td>단일기관, 공개, 단일순서, 3기간</td><td>건강한 남성 20명</td><td>P1) CDZ173 단독
CDZ173 10mg 단회(D1)

P2) CDZ173 + ITR
ITR 200mg QD(-D9) CDZ173 10mg 단회(D5 ITR 복용 3시간 뒤))

P3) CDZ173 + QUI
QUI 300mg 4시간 간격 2회(D1) CDZ173 10mg 단회(D1, QUI 첫 투여 1시간 뒤)</td><td>기간별 상이</td><td><약동학>
CDZ173 PK*

*채혈 시점(P1): predose, 약물 투여 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72,hr 이후
*채혈 시점(P2): predose, 약물 투여 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120hr 이후. D13, D28
*채혈 시점(P3): predose, 약물 투여 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48hr 이후. D8</td><td><약동학>
<u>ITR 또는 QUI 병용 시 CDZ173 PK</u>
-이트라코나졸과 병용투여하면 레니올리십 AUC0-∞가 약 2 배 증가하고 Cmax가 25%(이트라코나졸 병용투여 유무에 따른 GMR[90% CI]은 각각 2.12[1.97, 2.28] 및 1.25[1.15, 1.36]) 증가함.
-키니딘과 병용투여는 레니올리십 노출(AUC 및 Cmax)에 영향을 미치지 않았고, 키니딘 병용투여 유무에 따른 레니올리십 노출 지표에 대한 GmR 90% CI 는 0.80~1.25 범위에 속함.

<table>
<tr><th rowspan="2">Leniolisib Exposure Metric</th><th rowspan="2">Treatment Period</th><th rowspan="2">n</th><th rowspan="2">Adjusted Geometric Mean</th><th colspan="2">Treatment Comparison</th></tr>
<tr><th>Test/Reference Period</th><th>Geometric Mean Ratio [90% CI]</th></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>1 (leniolisib alone)</td><td>20</td><td>441</td><td>–</td><td>–</td></tr>
<tr><td></td><td>2 (leniolisib + itraconazole)</td><td>20</td><td>552</td><td>2/1</td><td>1.25 [1.15, 1.36]</td></tr>
<tr><td></td><td>3 (leniolisib + quinidine)</td><td>18</td><td>406</td><td>3/1</td><td>0.92 [0.84, 1.00]</td></tr>
<tr><td>$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)</td><td>1 (leniolisib alone)</td><td>20</td><td>2700</td><td>–</td><td>–</td></tr>
<tr><td></td><td>2 (leniolisib + itraconazole)</td><td>20</td><td>5730</td><td>2/1</td><td>2.12 [1.97, 2.28]</td></tr>
<tr><td></td><td>3 (leniolisib + quinidine)</td><td>18</td><td>2760</td><td>3/1</td><td>1.02 [0.95, 1.10]</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-t} (ng*h/mL)</td><td>1 (leniolisib alone)</td><td>20</td><td>2660</td><td>–</td><td>–</td></tr>
<tr><td></td><td>2 (leniolisib + itraconazole)</td><td>20</td><td>5620</td><td>2/1</td><td>2.12 [1.97, 2.28]</td></tr>
<tr><td></td><td>3 (leniolisib + quinidine)</td><td>18</td><td>2710</td><td>3/1</td><td>1.02 [0.94, 1.10]</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

단계	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

AUC_{0-24} (ng*h/mL)	1 (leniolisib alone)	20	2500	-	-
	2 (leniolisib + itraconazole)	20	4440	2/1	1.78 [1.67, 1.90]
	3 (leniolisib + quinidine)	18	2560	3/1	1.02 [0.96, 1.10]

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

CV% = coefficient of variation; ITR = itraconazole; n* = number of subjects with evaluable pharmacokinetic data; N = number of subjects in the Pharmacokinetic analysis set; q.d. = once-daily; QUI = quinidine
Tmax is displayed with median under "Mean (SD)", and minimum and maximum under "Geo-mean (CV%)".

[CCDZ173X2104] 건강한 여성에서 경구 피임약에 대한 CDZ173 다회 투여의 효과 탐색을 위한 공개, 2-기간, 고정 순서 연구

1상 16.05.01-16.05.05	단일기관, 공개, 고정 순서, 2기간	건강한 성인 여성 30명	**P1) OC 단독** EE 30㎍/LVG 150㎍ 단회(D1) **P2) CDZ173 + OC** CDZ173 70mg bid (~D17) OC 단회(D15, CDZ173 아침 용량과 함께)	기간별 상이	**[일차 지표]** **<약동학>** EE, LVG PK[1] **[이차 지표]** **<약동학>** CDZ173 PK[2] [1]채혈 시점: (P1, P2) predose, 약물 투여 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 72,hr 이후 [2]채혈 시점: (P2D1) 아침 predose, 0.25, 0.5, 1, 3, 5, 8, 12hr 이후 (D2, D3, D7, D11, D15, D17) predose 2회 (D28) 1회	**<약동학>** **OC(oral contraceptive) PK** - 레니올리십 정상상태에서 경구 피임약(에티닐에스트라디올/레보노르게스트렐)의 단회투여와 병용한 경우, 에티닐에스트라디올 Cmax와 AUC_{0-t}가 각각 25%, 35% 증가했으나, 레보노르게스트렐 노출에는 영향을 미치지 않음.

Analyte Exposure Metric	Treatment Period	n	Adjusted Geometric Mean	Treatment Comparison: Test/Reference Period	Treatment Comparison: Geometric Mean Ratio [90% CI]
Ethinylestradiol					
Cmax (pg/mL)	1 (leniolisib alone)	30	72.0	-	-
	2 (leniolisib + oral contraceptive)	27	89.7	2/1	1.25 [1.19, 1.30]
$AUC_{0-\infty}$ (pg*h/mL)	1 (oral contraceptive alone)	23	665	-	-
	2 (leniolisib + oral contraceptive)	22	879	2/1	1.32 [1.26, 1.39]
AUC_{0-t} (pg*h/mL)	1 (leniolisib alone)	30	513	-	-
	2 (leniolisib + oral contraceptive)	27	690	2/1	1.35 [1.29, 1.41]
AUC_{0-48} (pg*h/mL)	1 (leniolisib alone)	30	547	-	-
	2 (leniolisib + oral contraceptive)	27	723	2/1	1.32 [1.27, 1.38]
Levonorgestrel					
Cmax (pg/mL)	1 (leniolisib alone)	29	3300	-	-
	2 (leniolisib + oral contraceptive)	27	2950	2/1	0.896 [0.823, 0.974]
$AUC_{0-\infty}$ (pg*h/mL)	1 (oral contraceptive alone)	15	39400	-	-
	2 (leniolisib + oral contraceptive)	9	39900	2/1	1.01 [0.860, 1.20]

단계	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
						AUC_{0-t} (pg*h/mL) 1 (leniolisib alone) 29 32600 - -
						AUC_{0-t} (pg*h/mL) 2 (leniolisib + oral contraceptive) 27 30800 2/1 0.945 [0.875, 1.02]
						AUC0-48 (pg*h/mL) 1 (leniolisib alone) 29 27700 - -
						AUC0-48 (pg*h/mL) 2 (leniolisib + oral contraceptive) 27 25900 2/1 0.935 [0.867, 1.01]
[LE1101] 건강한 참가자에서 레니올리십 70mg 캡슐과 정제를 비교한 생물학적 동등성 연구						
1상 21.08.23-21.12.23	단일기관, 공개, 무작위배정, 2-way 교차 연구	총 20명 - PK Set:: 18명	(Sequence 1) leniolisib FCT 70mg(P1D1) → leniolisib HGC 70mg(P2D1) (Sequence 2) leniolisib HGC 70mg(P1D1) → leniolisib FCT 70mg(P2D1) 최소 7일 washout 기간 포함	2회	**<약동학>** leniolisib PK[1] [1]채혈 시점: (D1) predose(-30min), 약물 투여 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 72, 96hr 이후	**<약동학>** **Table 6 Summary Statistics of Pharmacokinetic Parameters for Leniolisib in Plasma** Parameter (unit) / Statistic / 70 mg Leniolisib Capsule (N=18) / 70 mg Leniolisib Tablet (N=18) C_{max} (ng/mL) Geometric mean (geom. CV%) 2873 (21.5) 3102 (21.8) Min - Max 1939 - 4053 1891 - 3978 T_{max} (h) Median 0.75 0.63 Min - Max 0.50 - 2.00 0.50 - 1.25 AUC_{0-t} (h.ng/mL) Geometric mean (geom. CV%) 16600 (35.9) 17222 (33.8) Min - Max 9211 - 36099 11152 - 38112 AUC_{0-inf} (h.ng/mL) Geometric mean (geom. CV%) 16701 (36.0) 17327 (33.8) Min - Max 9301 - 36413 11227 - 38219 AUC_{extra} (%) Geometric mean (geom. CV%) 0.6 (42.5) 0.6 (39.7) Min - Max 0.3 - 1.4 0.3 - 1.0 $t_{1/2}$ (h) Geometric mean (geom. CV%) 6.60 (26.6) 6.67 (24.1) Min - Max 3.92 - 10.8 5.13 - 13.1 CL/F (L/h) Geometric mean (geom. CV%) 4.19 (36.0) 4.04 (33.8) Min - Max 1.92 - 7.53 1.83 - 6.24 Vz/F (L) Geometric mean (geom. CV%) 39.9 (26.1) 38.9 (24.4) Min - Max 24.1 - 67.8 25.5 - 76.0 CV=coefficient of variance; geom=geometric; Max=maximum; Min=minimum; N=number of subjects Source: Table 15.2.2
[LE2101] 건강한 남성에서 ^{14}C-Leniolisib 단회 경구 투여의 ADME 규명을 위한 공개 연구						
1상 21.10.15-21.11.26	단일기관, 공개 연구	총 6명	(A군) ^{14}C-leniolisib 70mg 단회 투여(D1)	단회	**<약동학>** 총 방사성량 및 레니올리십 PK* *채혈 시점[&]: (D1) predose(-30min), 약물 투여 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 168hr 이후 *채뇨/채변 시점[&]: (D1) predose[$], 약물투여 0-4, 4-8, 8-12, 12-16, 16-24, 24-36, 36-48hr 이후 [$]대변의 경우 약물 투여 48시간 전 수집	**<약동학>** -14C-레니올리십 70mg 단회 경구 투여 후, 레니올리십 및 그 대사산물은 주로 대변(67%)으로 배설되었으며, 소변(25.5%)을 통해서도 배설됨. 14C-방사능 회수율은 평균적으로 투여 168시간 후 92.5%임. -혈장 내 총 14C-방사능의 대부분(액 70%)은 미변화체 리니올리십과 관련이 있음. Geometric Mean (Geometric CV%)[a] Analyte / n / Cmax[b] (ng/mL) / Tmax (h) / $AUC_{0-\infty}$[c] (ng*h/mL) / AUC_{0-t}[c] (ng*h/mL) / CL/F (L/h) / Vz/F (L) / $t_{1/2}$ (h) Plasma leniolisib 6 3153 (36.6) 0.50 [0.25, 0.75] 16008 (36.5) 15862 (36.9) 4.38 (36.2) 40.3 (36.9) 6.39 (30.3) Plasma total ^{14}C-radioactivity 6 3606 (23.5) 0.50 [0.25, 0.75] 23371 (26.5) 21500 (23.8) - - 32.8 (176.9) AUC=농도-시간 곡선 아래의 면적, AUC0-∞=시간 0 에서 무한대까지의 AUC, AUC0-t=시간 0 에서 마지막 측정 가능 농도까지의 AUC, CL/F=겉보기 청소율, Cmax=최대 농도, CV=변동 계수, n=추정 가능한 파라미터가 있는 수, t1/2=최종 기울기와 관련된 제거 반감기, Tmax=최대 농도까지의 시간, Vz/F=겉보기 분포 용적 [a]Tmax 에 제시된 중앙값[최솟값, 최댓값] [b]총 ^{14}C-방사능을 ngEq/mL 로 표현함 [c]총 ^{14}C-방사능을 ngEq*h/mL 로 표현함

<table>
<tr><th>단계</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여 기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>&수집된 소변, 대변에서 누적 방사능 > 90% 이거나 <1% of 투여 용량이 아닌 경우 192, 216, 240, 264hr 이후 추가 수집

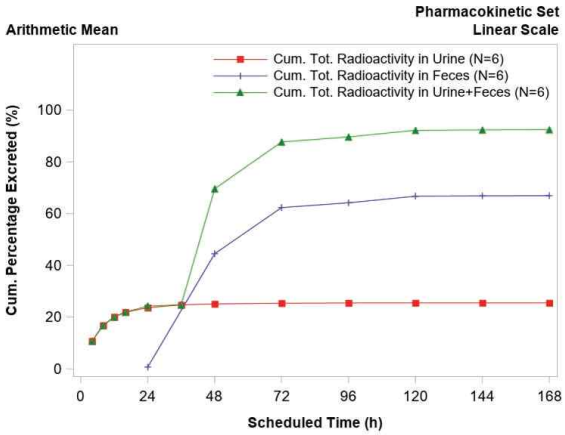
*대사체를 위한 채혈 시점:
(D1) 약물 투여 2, 12, 24, 48hr 이후</td><td>Figure 1 Arithmetic Mean Profiles of Cumulative Total 14C-Radioactivity Excretion in Urine, Feces, and Total Recovery


Table 10 Summary Statistics of Cmax and AUC Leniolisib/Total 14C-Radioactivity Ratios
<table><tr><th>Parameter (unit)</th><th>Statistic</th><th></th></tr><tr><td>Ratio Cmax</td><td>Geometric mean (geom. CV%)</td><td>0.87 (24.4)</td></tr><tr><td></td><td>Min - Max</td><td>0.67 - 1.26</td></tr><tr><td>Ratio AUC_{0-t}</td><td>Geometric mean (geom. CV%)</td><td>0.74 (28.5)</td></tr><tr><td></td><td>Min - Max</td><td>0.43 - 0.93</td></tr><tr><td>Ratio AUC_{0-inf}</td><td>Geometric mean (geom. CV%)</td><td>0.68 (33.7)</td></tr><tr><td></td><td>Min - Max</td><td>0.37 - 0.91</td></tr></table></td></tr>
<tr><td colspan="7">[LE5101] 건강한 대상자에서 레니올리십의 반복투여가 카페인, 미다졸람, 로수바스타틴, 푸로세미드 및 메트포르민의 약동학(PK)에 미치는 영향을 평가하기 위한 공개 칵테일 약물-약물 상호작용(DDI) 임상시험</td></tr>
<tr><td>1상

24.01 - 24.04</td><td>공개, 고정순서 연구</td><td>총 20명</td><td>레니올리십 70mg BID(D1~D15)

메트포르민 500mg (D-6, D7)

푸로세마이드 5mg (D-6, D7)

로수바스타틴 5mg (D-4, D9)

카페인 100mg (D-2, D15)

미다졸람 2mg (D-2, D15)

*칵테일요법 약물은 레니올리십 아침</td><td>레니올리십 15일, 칵테일 요법 약물 2일</td><td><약동학>
칵테일 요법 약물 PK*
레니올리십 PK$

*채혈 시점: predose, 약물 투여 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48hr 이후(미다졸람, 카페인의 경우 48hr 이후 채혈 X)
$채혈 시점: D1,3,4,5,6,8,10,12,14, 16 presose morning</td><td><약동학>
<u>칵테일 요법 약물 PK</u>
-레니올리십 하에 다음 약물의 $AUC_{0-\infty}$ 증가 관찰됨: 메트포르민(1.1배), 푸로세마이드(1.4배), 로수바스타틴(2배), 카페인(1.2배)
<table><tr><th>Substrate</th><th>Parameter</th><th>Ratio (Test/Reference) of geo. LS means (%)</th><th>90% CI of Ratio (Test/Reference) (%)</th></tr><tr><td rowspan="3">Furosemide</td><td>AUC_{0-t} [h*ng/mL]</td><td>146.18</td><td>134.01, 159.45</td></tr><tr><td>AUC_{0-inf} [h*ng/mL]</td><td>144.65</td><td>133.01, 157.30</td></tr><tr><td>C_{max} [ng/mL]</td><td>168.15</td><td>140.53, 201.20</td></tr><tr><td rowspan="3">Metformin</td><td>AUC_{0-t} [h*ng/mL]</td><td>113.47</td><td>104.48; 123.23</td></tr><tr><td>AUC_{0-inf} [h*ng/mL]</td><td>113.45</td><td>104.58; 123.08</td></tr><tr><td>C_{max} [ng/mL]</td><td>95.87</td><td>86.26; 106.54</td></tr><tr><td rowspan="3">Rosuvastatin</td><td>AUC_{0-t} [h*ng/mL]</td><td>210.31</td><td>193.07; 229.09</td></tr><tr><td>AUC_{0-inf} [h*ng/mL]</td><td>200.53</td><td>186.25; 215.91</td></tr><tr><td>C_{max} [ng/mL]</td><td>181.79</td><td>165.05; 200.24</td></tr><tr><td rowspan="3">Caffeine</td><td>AUC_{0-t} [h*ng/mL]</td><td>120.27</td><td>115.33, 125.41</td></tr><tr><td>AUC_{0-inf} [h*ng/mL]</td><td>123.63</td><td>118.23, 129.28</td></tr><tr><td>C_{max} [ng/mL]</td><td>101.07</td><td>96.74, 105.58</td></tr><tr><td rowspan="3">Paraxanthine</td><td>AUC_{0-t} [h*ng/mL]</td><td>106.48</td><td>102.73, 110.38</td></tr><tr><td>AUC_{0-inf} [h*ng/mL]</td><td>117.47</td><td>112.33, 122.84</td></tr><tr><td>C_{max} [ng/mL]</td><td>99.74</td><td>97.06, 102.50</td></tr><tr><td rowspan="3">Midazolam</td><td>AUC_{0-t} [h*ng/mL]</td><td>99.63</td><td>93.04, 106.68</td></tr><tr><td>AUC_{0-inf} [h*ng/mL]</td><td>98.70</td><td>92.00, 105.90</td></tr><tr><td>C_{max} [ng/mL]</td><td>93.51</td><td>86.00, 101.68</td></tr><tr><td>Alpha-</td><td>AUC_{0-t} [h*ng/mL]</td><td>118.20</td><td>111.76, 125.01</td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여 기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>투여 2시간 후 복용함.</td><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td rowspan="2">hydroxymida zolam</td><td>AUC_{0-inf} [h*ng/mL]</td><td>113.81</td><td>106.58, 121.53</td></tr>
<tr><td>C_{max} [ng/mL]</td><td>109.08</td><td>99.24, 119.89</td></tr>
</table>

<u>레니올리십 PK</u>
-Ctrough에 대한 통계적 분석 결과, 항정상태는 leniolisib BID 투여 72hr 후 도달하는 것으로 나타남(D4).</td></tr>
<tr><td colspan="7">[CCDZ173X2201파트1] APDS/PASLI((Activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome/ p110δ-activating mutation causing senescent T cells, lymphadenopathy and immunodeficiency) 환자에서 CDZ173의 안전성, 유효성 평가를 위한 공개, 비무작위배정, 환자 내 용량 결정 연구</td></tr>
<tr><td>2/3상

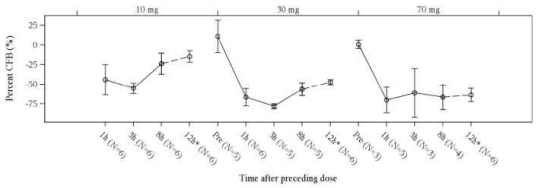
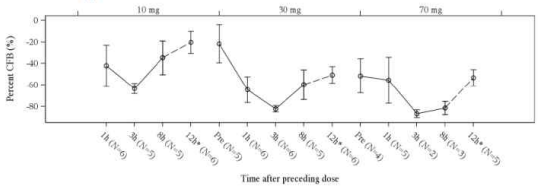
15.08.24-16.10.17</td><td>비무작위배정, 공개 연구</td><td>APDS/PASLI 환자 6명</td><td>CDZ173
10mg bid(D1-D28 아침)
30mg bid(D29-D56 아침)
70mg bid(D57-D84)
음식에 관계없이 복용</td><td>12주</td><td><약동학>
CDZ173 PK*

*채혈 시점:
(D1, 29, 57)predose, 약물 투여 0.25, 1, 3, 5, 8hr 이후 (D8,15,36,43,64,71,84) predose

<약력학>
ex vivo stimulated pAkt in B cell$

$채혈 시점:
(D1, 29, 57)prdose(-1hr), 약물 투여 1, 3, 8hr 이후 (D-1, D8,15,36,43,64,71,84) predose</td><td><약동학>
- (비구획분석)Tmax 편차는 음식과 관계없이 투여했기 때문으로 여겨짐. 노출 지표(AUC_{0-8h}, Cmax)는 레니올리십 용량 증가에 따라 대략 투여 용량에 비례해 증가함.
표 11 APDS 환자에서 레니올리십 캡슐을 순차적으로 증량하여 투여하였을 때 혈장 레니올리십 약동학적 파라미터 요약(시험 2201, Part 1)
<table>
<tr><th>Leniolisib Dose Regimen
Visit</th><th>n</th><th colspan="5">Geometric Mean (Geometric CV%)[a]</th></tr>
<tr><th></th><th></th><th>C_{max} (ng/mL)</th><th>T_{max} (h)</th><th>AUC_{0-t} (ng*h/mL)</th><th>AUC_{0-8} (ng*h/mL)</th><th>C_{trough} (ng/mL)</th></tr>
<tr><td>10 mg BID</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Day 1</td><td>6</td><td>372 (38.6)</td><td>2.01 [0.92, 4.78]</td><td>1710 (29.4)</td><td>1730 (28.9)</td><td>–</td></tr>
<tr><td>Day 8</td><td>5</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td><td>109 (61.1)</td></tr>
<tr><td>Day 15</td><td>6</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td><td>116 (39.1)</td></tr>
<tr><td>30 mg BID</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Day 29</td><td>6</td><td>1040 (21.7)</td><td>3.05 [0.25, 4.87]</td><td>4700 (18.4)</td><td>4770 (18.1)</td><td>–</td></tr>
<tr><td>Day 36</td><td>5</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td><td>340 (53.6)</td></tr>
<tr><td>Day 43</td><td>6</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td><td>333 (60.1)</td></tr>
<tr><td>70 mg BID</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Day 57</td><td>6</td><td>2440 (31.0)</td><td>1.93 [0.97, 4.95]</td><td>10300 (35.3)</td><td>11800 (21.6)</td><td>–</td></tr>
<tr><td>Day 64</td><td>6</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td><td>872 (42.7)</td></tr>
<tr><td>Day 71</td><td>6</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td><td>916 (50.1)</td></tr>
<tr><td>Day 84</td><td>5</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td><td>870 (51.3)</td></tr>
</table>
출처: 5.3.5.1 CSR 시험 2201 1부, 표 14.2-1.2.1.
APDS=활성화된 PI3Kδ 증후군, AUC=농도-시간 곡선 아래의 면적, AUC_{0-t}=시간 0 에서 8 시간까지의 AUC, AUC_{0-t}=시간 0 에서 마지막 측정 가능 농도까지의 AUC, BID=1 일 2 회, C_{max}=최대 농도, C_{trough}=최저 농도, CV=변동 계수, n=추정 가능한 파라미터를 포함한 수, T_{max}=최대 농도까지의 시간
[a] T_{max} 에 제시된 중앙값[최솟값, 최댓값]
- (1구획 모델 분석) 1구획 모델 적합을 통해 개별 항정 상태 약동학 파라미터를 추정함. CDZ173은 낮은 CL 약물임(median TVCL 4.18L/h ≒ 4L/h(건강한 성인)). 시험된 용량 범위에서 시간과 용량 측면에서 선형 약동학이 명백함.
표 12 APDS 환자에서 1 구획 모델로 추정된 레니올리십 약동학적 파라미터의 요약 통계(시험 2201, Part 1)
<table>
<tr><th>Statistic</th><th>TVCL (L/h)</th><th>TVV (L)</th><th>TVKA (h^{-1})</th></tr>
<tr><td>n</td><td>6</td><td>6</td><td>6</td></tr>
<tr><td>Mean (SD)</td><td>3.83 (0.897)</td><td>29.0 (5.76)</td><td>4.25 (3.66)</td></tr>
<tr><td>Geometric mean (Geometric CV%)</td><td>3.72 (27.7)</td><td>28.5 (19.6)</td><td>3.33 (84.2)</td></tr>
<tr><td>Median [Min, Max]</td><td>4.18 [2.26, 4.75]</td><td>28.3 [22.9, 38.2]</td><td>3.47 [1.42, 11.4]</td></tr>
</table>
출처: 5.3.5.1 CSR 시험 2201 1부, 표 14.2-1.2.2.
APDS=활성화된 PI3Kδ 증후군, CV=변동 계수, max=최대, min=최소, n=추정 가능한 파라미터를 포함한 수, SD=표준편차, TVCL=청소율의 일반적인 값, TVKA=흡수 속도 상수의 일반적인 값, TVV=분포 용적의 일반적인 값

<약력학>
- 대부분 환자에서 기저 대비 B세포 pAkt 최대 변화는 약물 투여 ~1시간에 관찰됨. 10mg 단회투여는 일반적으로 %pAkt 양성 B 세포를 20% 미만으로 감소시켰지만, 억제는 일반적으로 이어지는 12시간 동안 약해짐. 30mg과 70mg 용량 수준은 최대 효과에서 차이가 없었지만, 억제는 70mg에서 시간이 지남에 따라 분명히 더 지속됨.</td></tr>
</table>

단계	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
						그림 19 APDS 환자의 시간 경과에 따른 %pAkt 양성 B 세포의 기저치 대비 평균(SE) 변화율(시험 2201, Part 1) *Ex Vivo* 자극 B 세포의 pAkt 에 있는 CFB 백분율  비자극 B 세포의 pAkt 에 있는 CFB 백분율  - (B세포의 pAkt 억제율에 대한 농도-반응 분석) Emax 모델에 잘 맞음. ex vivo 자극 및 비자극 b세포 모두 %pAkt 억제에서 EC50, Emax에 대해 유사한 모델파라미터 얻어짐. Emax 모델 기반 레니올리십 10, 30, 70mg bid 투여 시 b세포에서 시간-평균 pAkt 억제는 각각 38%, 63%, 78%로 예상됨. ED_{50}, ED_{70}, ED_{90}은 각각 15mg, 35mg, 136mg으로 예상됨. 표 13 APDS 환자의 B 세포에서 레니올리십 혈장 농도와 %pAkt 억제 간의 관계에 대한 E_{max} 모델(시험 2201, Part 1) 출처: 5.3.5.1 CSR 시험 2201 Part 1, 표 14.2-2.2. – APDS=활성화된 PI3Kδ 증후군, AUC=곡선 아래의 면적, BID=1 일 2 회, CI=신뢰 구간, EC_{XX}=E_{max} 의 XX%를 나타내는 농도, ED_{XX}=E_{max} 의 XX%를 나타내는 평균 농도를 생성하는 투여용량, E_{max}=최대 효과, pAkt=인산화된 Akt, SE=표준 오차 참고: pAkt 억제는 기준 pAkt 값에서 (-1)*퍼센트 변화로 계산된다. 투여 기간 동안의 시간 평균 pAkt 억제는 투여 간격(12 시간)의 길이로 정규화된 12 시간 동안의 %pAkt 억제 AUC 를 기반으로 각 투여용량 수준에서 각 환자에 대해 계산된다.

Parameter	%pAkt Inhibition in *Ex Vivo* Stimulated B Cells		%pAkt Inhibition in Nonstimulated B Cells	
	Estimate (SE)	2-sided 95% CI	Estimate (SE)	2-sided 95% CI
E_{max} (%)	94.60 (5.80)	78.49, 110.72	88.93 (7.57)	69.47, 108.39
EC_{50} (ng/mL)	300.32 (55.68)	145.72, 454.92	199.19 (68.36)	23.45, 374.92
EC_{70} (ng/mL)	700.75 (129.93)	340.02, 1061.49	464.77 (159.51)	54.72, 874.81
EC_{90} (ng/mL)	2702.91 (501.14)	1311.51, 4094.30	1792.67 (615.27)	211.08, 3374.26
ED_{50} (mg)	15.06 (2.79)	7.31, 22.82	9.99 (3.43)	1.18, 18.81
ED_{70} (mg)	35.15 (6.52)	17.06, 53.24	23.31 (8.00)	2.75, 43.88
ED_{90} (mg)	135.58 (25.14)	65.79, 205.37	89.92 (30.86)	10.59, 169.25
Time-averaged %pAkt inhibition at 10 mg BID (%)	37.74 (2.23)	31.57, 43.92	44.48 (5.50)	30.35, 58.62
Time-averaged %pAkt inhibition at 30 mg BID (%)	62.98 (1.46)	58.92, 67.04	66.71 (4.17)	55.99, 77.43
Time-averaged %pAkt inhibition at 70 mg BID (%)	77.85 (2.58)	70.69, 85.01	77.82 (4.76)	65.59, 90.05

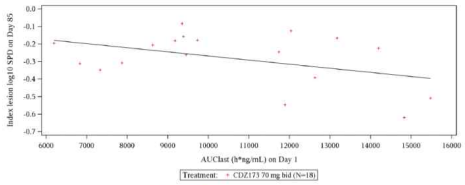
- (B세포의 pAkt 억제율에 대한 용량-반응 분석) pAkt 값 누락으로 인해 시간 평균 %pAkt 억제율을 도출하는 부정확성이 있음. Emax 모델 기반 레니올리십 10, 30, 70mg bid 투여 시 b세포에서 시간-평균 pAkt 억제는 각각 35%, 53%, 62%로 예상됨. ED_{50}, ED_{70}, ED_{90}은 각각 10mg, 24mg, 94mg으로 예상됨. 민감도 분석 결과 농도-반응 분석에 상응하는 결과가 도출됨.

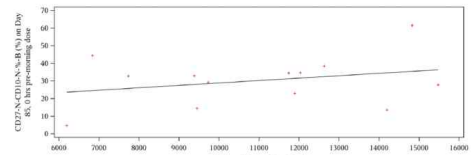
<table>
<tr><th>단계</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여 기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>
표 14 APDS 환자의 B 세포에서 레니올리십 투여용량과 시간 평균 %pAkt 억제 간의 관계에 대한 E_{max} 모델(Part 2201, Part 1)
<table>
<tr><th rowspan="2">Parameter</th><th colspan="2">%pAkt Inhibition in Ex Vivo Stimulated B Cells</th><th colspan="2">%pAkt Inhibition in Nonstimulated B Cells</th></tr>
<tr><th>Estimate (SE)</th><th>2-sided 95% CI</th><th>Estimate (SE)</th><th>2-sided 95% CI</th></tr>
<tr><td>E_{max} (%)</td><td>70.978 (8.722)</td><td>48.557, 93.399</td><td>70.598 (10.067)</td><td>44.720, 96.476</td></tr>
<tr><td>ED_{50} (mg)</td><td>10.422 (4.630)</td><td>-1.479, 22.323</td><td>7.168 (4.445)</td><td>-4.257, 18.593</td></tr>
<tr><td>ED_{70} (mg)</td><td>24.318 (10.803)</td><td>-3.451, 52.087</td><td>16.726 (10.371)</td><td>-9.933, 43.384</td></tr>
<tr><td>ED_{90} (mg)</td><td>93.798 (41.667)</td><td>-13.312, 200.907</td><td>64.514 (40.001)</td><td>-38.311, 167.340</td></tr>
<tr><td>Time-averaged %pAkt inhibition at 10 mg BID (%)</td><td>34.756 (5.162)</td><td>21.486, 48.025</td><td>41.122 (6.817)</td><td>23.599, 58.644</td></tr>
<tr><td>Time-averaged %pAkt inhibition at 30 mg BID (%)</td><td>52.678 (4.001)</td><td>42.393, 62.963</td><td>56.983 (4.759)</td><td>44.749, 69.217</td></tr>
<tr><td>Time-averaged %pAkt inhibition at 70 mg BID (%)</td><td>61.780 (5.217)</td><td>48.369, 75.191</td><td>64.040 (6.509)</td><td>47.309, 80.772</td></tr>
</table>
출처: 5.3.5.1 CSR 시험 2201 Part 1, 표 14.2-2.3.
APDS=활성화된 PI3Kδ 증후군, AUC=곡선 아래의 면적, BID=1 일 2 회, CI=신뢰 구간, ED_{50}=E_{max}의 50%에 해당하는 투여용량, ED_{70}=E_{max}의 70%에 해당하는 투여용량, ED_{90}=E_{max}의 90%에 해당하는 투여용량, E_{max}=최대 효과, pAkt=인산화된 Akt, SE=표준 오차
참고: pAkt 억제는 기준 pAkt 값에서 (-1)*퍼센트 변화로 계산된다. 투여 기간 동안의 시간 평균 pAkt 억제는 투여 간격(12 시간)의 길이로 정규화된 12 시간 동안의 %pAkt 억제 AUC 를 기반으로 각 투여용량 수준에서 각 환자에 대해 계산된다.
</td></tr>
<tr><td colspan="7">[CCDZ173X2201파트2] 공개, 비무작위배정, 환자 내 용량 결정 연구 이후 수행된 APDS/PASLI 환자에서 CDZ173의 안전성, 유효성 평가를 위한 무작위배정, 피험자/시험자/개발사 맹검, 위약 대조 연구</td></tr>
<tr><td>2/3상
17.12.05-21.08.16</td><td>무작위배정, 피험자/시험자/개발사 맹검, 위약 대조 연구</td><td>APDS/PASLI 환자 31명
-위약군 10명
-CDZ173 3군 21명</td><td>CDZ173 또는 위약 70mg bid</td><td>12주</td><td>[약동학]
레니올리십 PK*

*채혈 시점:
(D1) predose, 약물 투여 0.25, 1, 3, 5, 8hr 이후
(D29, 57, 84) Ctrough

[약력학]
림프절 크기 변화(로그화된 Cheson criteria에 따라 가장 큰 림프절 최대 6개의 직경 곱의 합),
면역표현형(naive B세포/총 B세포의 기저 대비 변화)</td><td>
<약동학>
-70mg 레니올리십 bid 첫 투여 후, 기하평균 AUC0-8 과 Cmax 는 각각 10400 ng*h/mL 과 2080 ng/mL 였고, 투여 후 중앙값 Tmax는 2.87 시간임. 레니올리십 약동학은 연령대(18 세 초과 대 18 세 이하)와 유전적 진단(APDS1 대 APDS2) 간에 유사한 것으로 나타남.
<table>
<tr><th rowspan="2">Age Group
Visit</th><th rowspan="2">n</th><th colspan="4">Geometric Mean (Geometric CV%)[a]</th></tr>
<tr><th>Cmax (ng/mL)</th><th>Tmax (h) median [range]</th><th>AUC0-t (ng*h/mL)</th><th>AUC0-8 (ng*h/mL)</th></tr>
<tr><td>Overall</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Day 1</td><td>19[b]</td><td>2080 (25.4)</td><td>2.87 [0.92, 7.78]</td><td>10100 (27.6)</td><td>10400 (26.3)</td></tr>
<tr><td><18-year-old</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Day 1</td><td>7</td><td>2070 (25.4)</td><td>3.00 [1.00, 5.05]</td><td>9890 (31.1)</td><td>10200 (28.4)</td></tr>
<tr><td>≥18-year-old</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Day 1</td><td>12[c]</td><td>2090 (26.6)</td><td>1.16 [0.92, 7.78]</td><td>10100 (26.9)</td><td>10600 (26.3)</td></tr>
<tr><td>APDS1</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Day 1</td><td>15</td><td>2060(26.0)</td><td>2.87[0.92, 3.02]</td><td>10300(25.5)</td><td>10500(25.3)</td></tr>
<tr><td>APDS2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Day 1</td><td>4[d]</td><td>2180(26.5)</td><td>3.03[0.95,7.78]</td><td>9180(37.9)</td><td>10300(37.9</td></tr>
</table>
출처: 5.3.5.1 CSR 시험 2201 2 부, 표 14.2-1.2.1.1b. 14.2-1.2.1.2b
APDS=활성화된 PI3Kδ 증후군, AUC=농도-시간 곡선 아래의 면적, AUC0-8=시간 0 에서 8 시간까지의 AUC, AUC0-t=시간 0 에서 마지막 측정 가능 농도까지의 AUC, BID=1 일 2 회, Cmax=최대 농도, CV=변동계수, n=추정 가능한 파라미터를 포함한 수, Tmax=최대 농도까지의 시간
[a]Tmax 에 제시된 중앙값[최솟값, 최댓값]
[b]AUC0-8 의 경우 n=18 임
[c]AUC0-8 의 경우 n=11 임
[d]AUC0-8 의 경우 n=3 임

<약동-약력학>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여 기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>그림 22 APDS 환자에서 85 일 차 지표병변의 Log10 변환 SPD 의 기저치 변화와 1 일 차 레니올리십 혈장 AUC_{last} 에 대한 산점도(연구 2201, 2 부)


출처: 5.3.5.1 CSR 시험 2201 Part 2, 그림 14.2-13.1.1b.
APDS=활성화된 PI3Kδ 증후군, AUC=농도-시간 곡선 아래의 면적, AUC_{last}=시간 0 부터 마지막 측정 가능 농도까지의 AUC, BID=1 일 2 회, N=환자 수, PD=약력학, PK=약동학, SPD=직경 곱의 합
참고: Spearman 순위 계수=-0.212 누락된 약동학 및 약력학 데이터가 없는 환자만 분석에 포함되었다.
그림 23 APDS 환자에서 85 일 차 순수 B 세포 비율의 기저치 변화와 1 일 차 레니올리십 혈장 AUC_{last} 산점도(시험 2201, Part 2)


출처: 5.3.5.1 CSR 시험 2201 2 부, 그림 14.2-13.2.1b.
APDS=활성화된 PI3Kδ 증후군, AUC=농도-시간 곡선 아래의 면적, AUC_{last}=시간 0 부터 마지막 측정 가능 농도까지의 AUC, BID=1 일 2 회, N=환자 수, PD=약력학, PK=약동학
참고: Spearman 순위 계수=0.165 누락된 약동학 및 약력학 데이터가 없는 환자만 분석에 포함되었다.</td></tr>
<tr><td colspan="7">[CCDZ173X2201E1] APDS/PASLI 환자에서 레니올리십의 장기 안전성, 내약성, 유효성, PK 평가를 위한 공개, 비무작위배정 연구</td></tr>
<tr><td>2/3상

16.09.08-23.03.13
(2nd 중간 분석)</td><td>공개연구</td><td>APDS/PASLI 환자 37명

- 26 명 레니올리십 투여 경험 있는 환자
- 11 명 레니올리십 첫 투여</td><td>레니올리십 70mg bid</td><td>최대 6년

-중간 분석에 서 30 명은 96 주 이상 투여</td><td>[PK 지표]
CDZ173 PK*

*채혈 시점: SD120 predose(아침), 아침 약물 투여 1, 2, 4-6hr 이후</td><td><약동학>
-중간 분석 보고서에 이차 유효성 PK 지표는 실리지않음. 레니올리십이 BCS Class2(낮은 용해도, 높은 투과도)로 재분류됨에 따라 FCT vs HGC 생물학적 동등성 시험이 le1101에서 별도로 수행됨.

-레니올리십 약동학에 대한 PPI 동시 사용 영향을 평가하는 탐색적 후향적 분석이 수행됨. 평균 혈장 레니올리십 농도-시간 프로필은 Novartis HGC 및 FCT 제형 모두에서 PPI 의 동시 사용이 보고된 APDS 환자와 보고되지 않은 환자 간에 거의 비슷한 것으로 나타남.

<table>
<tr><th rowspan="2">Formulation Parameter</th><th rowspan="2">Treatment</th><th rowspan="2">n</th><th rowspan="2">LS Mean</th><th colspan="2">Treatment Comparison</th></tr>
<tr><th>LS Mean Ratio (%)</th><th>90% Confidence Interval</th></tr>
<tr><td colspan="6">Novartis hard gelatin capsule formulation</td></tr>
<tr><td rowspan="2">C_{max} (ng/mL)</td><td>PPI use reported (test)</td><td>11</td><td>3260</td><td rowspan="2">101.93</td><td rowspan="2">80.54, 129.00</td></tr>
<tr><td>No PPI use reported (reference)</td><td>19</td><td>3198</td></tr>
<tr><td rowspan="2">AUC_{0-8} (ng*h/mL)</td><td>PPI use reported (test)</td><td>10</td><td>16478</td><td rowspan="2">98.25</td><td rowspan="2">77.22, 125.00</td></tr>
<tr><td>No PPI use reported (reference)</td><td>19</td><td>16945</td></tr>
<tr><td colspan="6">Novartis film-coated tablet formulation</td></tr>
<tr><td rowspan="2">C_{max} (ng/mL)</td><td>PPI use reported (test)</td><td>9</td><td>3628</td><td rowspan="2">109.07</td><td rowspan="2">88.61, 134.25</td></tr>
<tr><td>No PPI use reported (reference)</td><td>18</td><td>3327</td></tr>
<tr><td rowspan="2">AUC_{0-8} (ng*h/mL)</td><td>PPI use reported (test)</td><td>9</td><td>17033</td><td rowspan="2">104.03</td><td rowspan="2">84.59, 127.93</td></tr>
<tr><td>No PPI use reported (reference)</td><td>17</td><td>16373</td></tr>
</table>
Source: Data on file.
APDS=activated PI3K δ syndrome; AUC=area under the concentration-time curve; AUC_{0-8}=AUC from time 0 to 8 hours; C_{max}=maximum concentration; LS=least-squares; n=number with estimable parameter; PPI=proton pump inhibitor.</td></tr>
</table>

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

- 사람 ADME 프로필

- (흡수)

건강한 참가자

공복 상태에서 10~400mg의 단회투여 후 Tmax 중앙값 범위는 0.88~2.00시간임(시험 2101 Part 1). 20~140mg을 1일 2회 투여한 경우, Tmax 중앙값 범위는 0.750~1.05임(시험 2101 Part 3). 고지방 식사 후 70mg 레니올리십 캡슐 복용 시 Tmax 중앙값은 3.51 시간으로 연장됨(시험 2101 Part 2). 고지방 식사와 함께 투여한 경우 레니올리십 흡수율은 감소했지만 흡수 정도는 감소하지 않음(식사 조건에서 투여 시 Cmax가 감소했지만 $AUC_{0-\infty}$에는 영향을 미치지 않음). 건강한 참가자의 데이터에 대한 일차 PopPK 분석에서 추정된 K_A와 ALAG(absorption lag time)는 공복 상태 투여의 경우 각각 $3.97h^{-1}$과 0.242 시간이고, 식사 조건 투여의 경우 각각 $0.393h^{-1}$과 0.729 시간임. 업데이트된 popPK 모델의 분석 계획에 따라 공변량 분석에 음식물 영향을 포함하기에는 식사조건의 대상자가 너무 적었음. 그러나 EDA(exploratory data analysis)는 음식물 영향 시험(시험 2201, Part 2)에서 흡수에 차이가 있음을 명확히 나타냈으므로 업데이트된 모델에 음식물 영향을 포함함.

APDS 환자

레니올리십 10~70mg을 단회 투여한 후 중간 Tmax는 투여 후 약 2~3시간 범위임. 1-구획 모델로 추정한 기하평균 TVK_A는 $3.33h^{-1}$임(시험 2201).

- (분포)

혈액 내 혈장 단백 결합 및 분배

in vitro 시험에서 레니올리십은 혈장 단백 결합이 높으며(94.5%), 혈액-혈장 비율 0.643을 보임. 시간 경과에 따른 레니올리십 혈장 농도의 전신적 감소는 이중 지수적으로 나타났으며 이는 말초 조직으로 분포 지연을 나타냄(시험 2101).

건강한 참가자

레니올리십은 낮음-중간의 분포 용적을 보임. 10-400mg 단회 투여 후 기하 평균 Vz/F는 32.3-54.3L임(시험 2101 파트1). 일차 pop PK 분석에서 추정된 Vc/F(apparent volume of distribution in central compartment)와 Vp/F(apparent volume of distribution in peripheral compartment)는 각각 21.8, 5.10L임. 업데이트된 pop PK모델에서 추정된 Vc/F, Vp/F는 각각 25.1L, 3.71L임.

APDS 환자

1-구획 모델로 추정한 기하평균 TVV는 28.5L임(시험 2201 파트 1).

- (대사)

in vitro 시험 결과

1상 산화 대사(주로 수산화 반응 및 탈알킬화 반응)가 레니올리십의 주요 대사 경로로 확인되었고, 2상 대사는 관찰되지 않음. 레니올리십의 간대사는 CYP3A4(95.4%)에 의해 주도되고 다른 효소의 기여도는 미미함(CYP3A5, 1A2, 2D6 각각 3.5%, 0.7%, 0.4%).

임상 시험 결과

탐색적 mass balance ^{19}F-NMR 분석 결과를 100% 회수로 외삽(시험 2101 Part 1)한 결과, in vivo 주요 대사 배설 경로는 [redacted] 로의 수산화(전체 47%~70%, 외삽)이고, [redacted] 로의 O-탈메틸화(10%~29%, 외삽)는 보다 낮음. 미미한 대사 경로와 모체의 직접 배설은 투여용량의 12%~20%를 제거하는 것으로 추정됨. 미변화체 레니올리십은 혈장에서 주요 성분(AUC_{0-24}의 93.0%~96.6%)이었고, 대사산물 [redacted]은 낮은 수준(AUC_{0-24}의 3.41%)으로만 존재함. 레니올리십을 경구 투여받는 APDS 환자에서 혈장 레니올리십의 (S)-에서 (R)-거울상 이

성질체로의 상호전환은 관찰되지 않음. (R)-레니올리십에 대해 분석된 모든 샘플의 농도는 정량 하한 미만(<3ng/mL)임. 이 문서에서 언급된 모든 레니올리십은 달리 명시되지 않는 한 (S)-거울이성질체를 지칭함.



- (배설)

시험 2101

레니올리십의 CLR은 10~400mg 단회 투여 후 0.144~0.206L/h(시험 2101 Part 1)이고, 20~140mg 1일 2회 투여 시 정상상태에서 0.0861~0.251L/h(Part 2101 Part 3)임. 건강한 참가자를 대상으로 400mg을 단회 투여 후 레니올리십의 19F-NMR 분석(시험 2101 Part 1)한 결과, 누적 mass balance는 120시간에 불완전했으며 약물 관련 물질의 65.5%만 회수됨(대변 42.4%, 소변 23.0%). 불완전한 mass balance의 주된 원인은 대변 샘플링 기간 부족임. 소변의 누적 회수량이 투여 후 24~120시간까지 거의 일정하게 유지되었기 때문에 소변은 완전히 배설되었음을 시사함. 소변에서 미변화체 레니올리십은 주로 많이 회수된 약물 관련 물질(투여 용량의 6.32%)이었으며, [redacted](투여 용량의 총 4.35%) 및 [redacted](투여 용량의 총 2.81%) 순으로 많음. 기타 대사산물(투여 용량의 <2%)은 소량 검출됨. 모든 회수되지 않은 약물 관련 물질(투여 용량의 35%)이 대변에 있다는 가정하에 100% 회수로 외삽하면 투여 용량의 90%가 1차 대사산물로의 대사를 통해 제거되고, 12~20%가 소소한 대사 경로와 직접 배설을 통해 제거된다고 추정됨. 대변에서 회수된 약물 관련 물질은 주로 [redacted](투여용량의 총 32%, 외삽)였고, 그 다음으로 [redacted](투여용량의 총 10%, 외삽), [redacted](투여 용량의 9%, 외삽), [redacted](투여 용량의 7%, 외삽)와 미변화체 레니올리십(투여용량의 5%, 외삽)임. 기타 대사산물은 소량(투여 용량의 3.7% 미만, 외삽)으로 검출됨.

LE2101

70mg ^{14}C-레니올리십 단회 투여에 대한 mass balance 시험에서 투여 후 168시간에 총 ^{14}C-방사능의 평균 회수율은 92.5%(대변 67.0%, 소변 25.5%)였고 배설은 주로 대변을 통해 이루어짐. 소변을 통한 ^{14}C-방사능의 배설은 투여 후 48시간에 완료된 것으로 나타났고, 이는 탐색적 19F-NMR 시험에서 mass balance 가 불완전한 것은 대변 샘플링 기간이 부족했기 때문이라는 것을 확인시켜 줌.

- 단회투여 및 반복투여 약동학

- (건강한 참가자) 레니올리십의 단회 및 반복 경구투여 약동학은 각각 10~400mg 및 20~140mg을 1일 2회 투여했을 때 평가됨. 레니올리십은 선형 약동학을 보였으며, 평가된 용량 범위에서 용량에 비례하는 노출을 보

임. 노출의 개인 간 변동성(기하 CV)은 용량 수준 및 연구에 걸쳐 Cmax는 10.4%~42.4%, AUC는 14.8%~53.6%임. Tmax(중앙값)는 0.642~3.51시간, CL/F(기하평균)는 단회투여 후 3.37~4.92L/h, 정상상태에서 3.20~3.69L/h 임. 건강한 참가자의 데이터에 대한 일차 PopPK 분석에서 추정 CL/F는 4.01L/h임. 1일 2회 투여 후 기하평균 Racc는 1.32-1.57(시험 2101 파트 3), 치료 시작 후 2-3일 내 정상상태 도달했으며, 이는 약 5.56-8.08시간의 유효 반감기와 일치함.

- (APDS 환자) 레니올리십의 약동학은 10mg, 30mg, 70mg을 1일 2회 경구투여하여 평가됨(시험2201). 첫 번째 투여 후 노출의 개인 간 변동성(기하 CV)은 Cmax는 21.7%~38.6%, AUC_{0-t}는 18.4%~35.3%임. Tmax(중앙값)는 투여 후 1.93~3.05 시간임. APDS 환자의 정상상태에서 기하평균 TVCL 은 1-구획 모델을 사용하여 3.72L/h로 추산됨.

- 용량 비례성
  - 건강한 참가자를 대상으로 한 레니올리십 노출은 10~400mg 의 단회 투여와 20~140mg의 1일 2회 반복 투여 시 용량에 비례함(시험 2101). APDS 환자의 경우 레니올리십 노출(AUC 및 Cmax)은 1일 2회, 1회 10mg에서 70mg으로 순차적으로 증량하였을 때 용량에 비례적으로 증가함(시험 2201 파트 1).

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 연령
  - (popPK 모델) 청소년 대상자(<18세)는 성인 대상자보다 V2/F가 43%(95% CI: 15%, 71%) 더 높음. 이 효과는 통계적으로 유의미했고 우수한 정밀도로 추정됨(%RSE=33.5). 연령은 통계적으로 유의미한 공변량으로 유지됨. 연령 범주는 유의하지 않았으며, 분석 데이터세트에는 중앙값[범위] 연령이 29[11, 58]세인 174명의 참가자가 포함됨.
  - (2201 파트 2) APDS 환자의 경우, 레니올리십 혈장 약동학 특성은 레니올리십 70mg 1일 2회 투여받는 18세 이상(n=7)과 18세 이하(n=12) 환자 간에 비슷한 것으로 나타남. 첫 투여 후, 1일 차 기하평균 AUC_{0-8} 및 C_{max}는 18세 미만 환자의 경우 각각 10200ng*h/mL 및 2070ng/mL, 18세 이상 환자의 경우 각각 10600ng*h/mL, 2090ng/mL임.
- 체중
  - (popPK 모델) 고정된 체중은 통계적으로 유의미한 공변량으로 식별됨. 중심 및 말초구획의 겉보기 용적은 표준 검정력 계수 1 로 체중과 함께 (체중[WT]/70)^{1} 로 증가함. 분석집단의 체중 범위(46.9~105kg)에서 V2/F 와 V3/F 는 70kg 인 개인과 비교하여 33% 낮거나 50% 높음. 겉보기 청소율과 겉보기 구획 간 청소율은 표준 검정력 계수 0.75로 체중과 함께 (Wt/70)$^{0.75}$로 증가함. 분석집단의 체중 범위(46.9~105kg)에서 CL/F 와 겉보기 구획 간 청소율은 70kg인 개인과 비교하여 26% 낮거나 36% 높음.
- 성별, APDS 유형(APDS1 vs APDS2)에 따른 노출 차이는 예상되지 않음.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 피해자로서 약물-약물 상호작용
  - (CYP3A4 유도제/억제제) in vitro 시험에서 CYP3A4는 레니올리십의 간 대사를 담당하는 주요 효소였으며(95.4%), 레니올리십은 p-gp, BRCP, OAT의 기질임. 시험 2102에서 관찰된 효과 및 PBPK 모델에서 예측된 효과, 임상 권장 용량은 아래와 같음. PBPK 모델 분석의 경우, 일부 input 파라미터에 대한 불확실성을 설명하지 못하였으므로, 노출 추정치 해석 시 유의해야 함. 이는 사용상의 주의사항에 반영됨.

Perpetrator and Regimen	With/Without Perpetrator Geometric Mean Ratio[a]	Recommendations

	AUC[b]	Cmax	
Quinidine (strong dual CYP2D6 and P-gp inhibitor) 2 doses of 300 mg, 4 h apart	1.02	0.92	No dose adjustment necessary.
Itraconazole (strong dual CYP3A4 and P-gp inhibitor) 200 mg qd for 9 days	2.12	1.25	Avoid coadministration of CYP3A4 inhibitors; consider alternatives with less DDI potential.
Erythromycin (moderate CYP3A4 inhibitor) 300 mg BID for 9 days	1.60	1.28	
Rifampicin (strong CYP3A4 inducer) 600 mg qd for 19 days	0.23	0.51	Avoid coadministration; consider alternatives with less DDI potential.
Efavirenz (moderate CYP3A4 inducer) 600 mg qd for 19 days	0.43	0.72	

출처: 5.3.3.4 CSR 시험 2102, 표 14.2-1.3.1, 5.3.3.5 DMPK R1600092, 표 3-3, 표 6-6, 표 6-7, 표 6-8

AUC=농도-시간 곡선 아래의 면적, AUC0-∞=시간 0 에서 무한대까지의 AUC, AUC0-12=시간 0 에서 12 시간까지의 AUC, BID=1 일 2 회, Cmax=최대 농도, CYP=시토크롬 P450, DDI=약물 간 상호작용 가능성, P-gp=P-당단백질, qd=하루 한 번

[a] 키니딘과 이트라코나졸에 대한 임상 DDI 연구와 에리스로마이신, 리팜피신, 에파비렌즈에 대한 생리학적 약동학 모델링 및 시뮬레이션을 통해 결정됨

[b] 이트라코나졸 및 키니딘과 병용투여 시 AUC0-∞와 에리스로마이신, 리팜피신, 에파비렌즈와 병용투여 시 AUC_{0-12}

- (PPI 또는 H2RA) 레니올리십은 pH에 따라 용해도가 달라지며, 높은 pH 값에서는 용해도가 낮아짐. 따라서 제산제는 레니올리십의 흡수를 방해할 수 있음. 레니올리십 약동학에 대한 제산제의 효과를 평가하는 별도의 임상시험은 수행되지 않음. 그러나 PPI를 병용한 APDS 환자의 혈장 레니올리십 농도-시간 프로필은 시험 2201E1에서 병용하지 않은 환자와 거의 비슷함. 따라서 PPI와 H2RA 병용 시 레니올리십은 용량 조절이 필요하지 않음.

- 가해자로서 약물-약물 상호작용
  - in vitro 시험에서 레니올리십은 잠재적으로 CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K, BCRP, BSEP를 억제하고 CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4를 유도하는 것으로 나타남.
  - 레니올리십 치료 용량(70mg bid)에서 임상적으로 관련된 상호작용(Imax,ss,u 기반)은 CYP1A2, UGT1A1, OATP1B1, MATE2K 억제를 배제할 수 없음

  CYP1A2

  In vitro 레니올리십에 의한 CYP1A2의 가역적 억제는 거의 또는 전혀 관찰되지 않았지만, 시간-의존적(비가역) 억제를 보임. CYP1A2 기질 카페인과의 DDI 시험에서 레니올리십 존재 하에 노출이 1.2배 증가하는 것이 관찰됨.

  UGT1A1, CYP3A4, SULT1E1

  UGT1A1, CYP3A4, SULT1E1 기질인 경구 피임약(에티닐에스트라디올 및 레보노르게스트렐)과 레니올리십 병용 시 에티닐에스트라디올 노출이 약 30% 증가하고 레보노르게스트렐 노출은 변화가 없음.

  MATE2K

  레니올리십 신장 배설이 미미하기 때문에 신장 수송체 MATE2K 기질과 유의한 약물상호작용이 예상되지 않음.

  OATP1B1, OATP1B3, BCRP

  로수바스타틴(OATP1B1, OATP1B3, BCRP 기질)과 레니올리십 병용 시, 로수바스타틴의 노출이 2배 증가함. 레니올리십이 BCRP/OATP1B1/1B3 기질의 약물 분포(drug disposition)를 변화시킬 수 있으므로, 광범위 BCRP/OATP1B1/1B3 기질에 해당하는 약물과 병용투여하는 것은 피해야 함.

- (CYP3A4) 레니올리십 최대 140mg bid 14일 투여받은 건강한 참가자에서 CYP3A4 자가 유도는 관찰되지 않음. 그러나 원발성 쇼그렌 증후군 환자, APDS 환자에게 70mg bid 장기 투여 시 평균 Ctrough는 초기(29일차)에 비해 후기(57일차, 85일차) 더 낮음. 이에 따라 레니올리십 장기간 사용 시 CYP3A4 자가 유도를 배제할 수 없음.
- 메트포르민(MATE/OCT2 기질), 푸로세마이드(OAT3 기질)과 레니올리십 병용 시 각각 노출($AUC_{0-\infty}$) 증가 1.1배, 1.4배이나, 이는 임상적으로 관련 없는 것으로 간주됨.

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

6.4.4.1 POPULATION PK MODELING OF LENIOLISIB IN ACTIVATED PHOSPHOINOSITIDE 3-KINASE DELTA SYNDROME PATIENTS

- 방법
  - (데이터셋) 174명에서 얻은 4302개의 측정치(실제 174명에서 얻은 4292개 측정치 사용): 투여 용량 범위는 10-400mg, 최대 177주 노출 데이터가 포함됨.

Table 7 Plasma Concentrations in the PK Analysis Dataset

Study	Subjects (Number of Excluded Subjects)	Measurable Observations(Number of Excluded Observations)	BLQ	Post-Treatment BLQ (%)
CCDZ173X2101	118 (0)	2808 (1)	383	266 (8.7)
CCDZ173X2201	27 (0)	297 (0)	39	12 (3.9)
CCDZ173X2201E1	9 (0)	549 (5)	11	1 (0.2)
LE 1101	20 (0)	648 (4)	131	111 (14.7)
Total	174 (0)	4302 (10)	564	390 (8.3)

Source: EDA-leniolosib-14Nov2023.Rmd
Abbreviations: BLQ=below the limit of quantitation; PK=pharmacokinetic(s).

  - (공변량 평가)

Table 5 Covariates to Be Evaluated in the Population PK Model

Covariate	Reason for Investigation	Parameter
Body weight at baseline	CL and V assumed to be body weight-dependent (dosing per kg)	CL, Q, V2, and V3
Sex (male/female)	Standard covariate	CL and V2
Age category (< 18 years/≥ 18 years)	Standard covariate	CL and V2
Race	Standard covariate	CL and V2
Japanese (Japanese/Not Japanese)	Product formulation may impact absorption	CL
Liver function test (AST, ALT, and BILI)	General liver function marker	CL
Renal function test (CRCL)	General renal function marker	CL
Food (fed/fasting)	Account for possible differences in absorption rate	KA
Dosage form (tablet/capsule)	Account for possible differences in absorption rate for tablets versus capsules	KA

Abbreviations: ALT=alanine transaminase; AST=aspartate transaminase; BILI=total bilirubin; CL=clearance; CRCL=creatinine clearance; KA=absorption rate constant; PK=pharmacokinetic; Q=intercompartmental clearance; V=volume; V2=central volume of distribution; V3=peripheral volume of distribution.

- 결과
  - (인구통계학적 특성)

Table 8 Summary of Continuous Covariates

Covariate	Pediatric (≤ 17 Years) (N = 15)	Adult (≥ 18 Years) (N = 159)	Overall (N = 174)
Age (years)	14.7 (1.98) 15.0 [11.0, 17.0]	31.0 (8.53) 30.0 [18.0, 58.0]	29.6 (9.36) 29.0 [11.0, 58.0]
Weight (kg)	62.8 (9.57) 66.0 [47.7, 78.4]	75.6 (12.3) 75.8 [46.9, 105]	74.5 (12.6) 74.8 [46.9, 105]
AST (U/L)	20.7 (11.9) 18.0 [10.0, 56.0]	20.2 (7.55) 18.0 [9.00, 60.0]	20.2 (7.98) 18.0 [9.00, 60.0]
ALT (U/L)	20.2 (17.8) 13.0 [9.00, 63.0]	19.8 (10.8) 17.0 [6.00, 81.0]	19.8 (11.5) 17.0 [6.00, 81.0]
BILI (umol/L)	7.26 (4.12) 6.00 [3.00, 19.0]	12.5 (7.58) 11.0 [0.400, 73.0]	12.0 (7.49) 10.8 [0.400, 73.0]
CRCL (mL/min)	181 (51.9) 160 [114, 275]	124 (25.6) 125 [66.6, 219]	129 (32.8) 126 [66.6, 275]

Source: EDA-leniolosib-14Nov2023.Rmd
Notes: Numeric columns are formatted as mean (SD) and median [range].
Abbreviations: ALT=alanine transaminase; AST=aspartate transaminase; BILI=total bilirubin; CRCL=creatinine clearance; N=number of subjects with available information; SD=standard deviation.

Table 9 Summary of Categorical Covariates

Covariate	Value	Pediatric (≤ 17 Years) (N = 15)	Adult (≥ 18 Years) (N = 159)	Overall (N = 174)
Age category	Pediatric (≤ 17 years)	15 (100%)	0 (0%)	15 (8.6%)
	Adult (≥ 18 years)	0 (0%)	159 (100%)	159 (91.4%)
Sex	Male	8 (53.3%)	136 (85.5%)	144 (82.8%)
	Female	7 (46.7%)	23 (14.5%)	30 (17.2%)
Race	Caucasian	13 (86.7%)	99 (62.3%)	112 (64.4%)
	Black	0 (0%)	37 (23.3%)	37 (21.3%)
	Asian	1 (6.7%)	9 (5.7%)	10 (5.7%)
	Native American	0 (0%)	2 (1.3%)	2 (1.1%)
	Pacific Islander	0 (0%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
	Other	1 (6.7%)	11 (6.9%)	12 (6.9%)
Japanese	Japanese	0 (0%)	6 (3.8%)	6 (3.4%)
	Not Japanese	15 (100%)	153 (96.2%)	168 (96.6%)

Source: EDA-leniolosib-14Nov2023.Rmd
Notes: Numeric columns are formatted as count (% of total). Twelve healthy subjects from Study CCDZ173X2101 Part 2 (food effect) were both fasted and fed. All other subjects are fasted. Healthy subjects from Study LE 1101 received tablets (N = 20) and capsules (N = 19). All other subjects received capsules.
Abbreviations: N=number of subjects with available information.

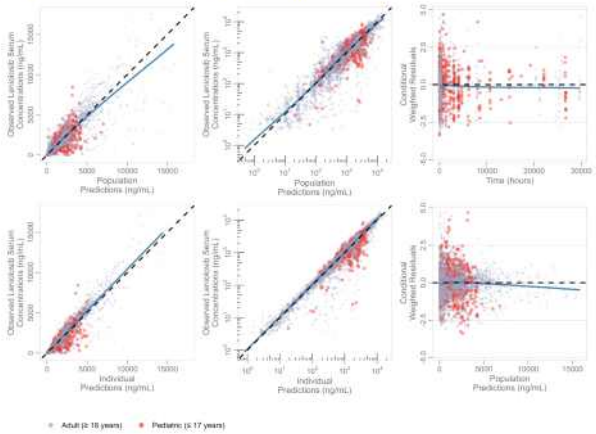
- (최종 모델) 1차 흡수, 2-구획 모델을 적용함. 체중(상대성장지수로 Q, CL/F, V2/F, V3/F 반영), 일본인(CL/F), 연령군(V2F), 음식물(Ka)이 공변량으로 업데이트된 최종 모델에 포함됨. CL은 일본인의 경우 57% 더 높고, Ka는 음식물 섭취 시 98% 더 느리며, 청소년(12-17세)의 V2는 43% 더 높음.

부록 4b 업데이트된 모델

Parameter	NONMEM 추정치			
	Estimate	%RSE	Boot Strap 95% CI	
CL/F (L/hour)	3.73	2.48	3.54, 3.91	
V2/F (L)	25.1	2.04	24.1, 26.1	
Q/F (L/hour)	0.224	9.19	0.184, 0.265	
V3/F (L)	3.71	6.73	3.22, 4.20	
KA (hour-1)	10.4	12.8	7.76, 12.9	
ALAG (hour)	0.243 Fixed	n/a	n/a	
Covariate Effects				
Food on KA	-0.984	0.497	-0.994, -0.975	
Body weight on CL/F	0.750 Fixed	n/a	n/a	
Body weight on V2/F	1.00 Fixed	n/a	n/a	
Japanese on CL/F	0.567	22.5	0.317, 0.816	
Age category on V2/F	0.427	33.5	0.146, 0.708	
Random Effects	**SD (%CV)**	**%RSE**	**Bootstrap 95% CI**	**Shrinkage (%)**
IIV on CL/F	0.295 (30.1%)	5.49	0.263, 0.326	2.20%
Correlation CL,V2	0.639	14.0	0.464, 0.815	
IIV on V2/F	0.179 (18.1%)	14.0	0.130, 0.228	14.5%
IIV on KA	1.57 (327%)	6.30	1.38, 1.76	3.00%
Residual Error	**Estimates**	**%RSE**		
Proportional	0.301	3.67	0.279, 0.323	4.40%
Additive	2.67	18.4	1.70, 3.63	4.40%
EPS	1 FIX	--	--	--

출처: 5.3.3.5 집단약동학 모델링 보고서 – 표 13, PK PHRM-4034-parameter-table-2023.Rmd
참고: 최종 모델은 run033 이다. 분석 계획에 따르면 공변량 분석에 음식 효과를 포함하기에는 식사 대상자가 너무 적었다. 그러나 EDA 는 음식 효과 연구(연구 CCDZ173X2101 2 부)에서 흡수에 차이가 있음을 명확히 나타냈으므로 음식 효과를 기본 모델에 포함했다. 기준 인구는 금식/섭취와 무관한 일본인이 아닌 성인이며 체중은 70kg 이다.
CL/F=3.73×(체중/70)0.75×1.567JPN, 여기서 비일본인의 경우 JPN=0 이고 일본인의 경우 JPN=1 임,
V2/F=25.1×1.427AGECAT×(체중/70)1, 여기서 성인의 경우 AGECAT=0 이고 12 세에서 17 세 이하 청소년의 경우 AGECAT=1 임, V3/F=3.71×(체중/70)1, Q/F=0.224×(체중/70)0.75,
KA=10.4×0.016FED, 여기서 성인의 경우 FED=0, 금식/음식 섭취와 무관한 경우 FED=1, 고지방 아침 식사의 경우 FED=1 임
약어: ALAG=<정의>, CI=신뢰 구간, CL=청소율, CL/F=겉보기 청소율, CV=변동 계수, EDA=탐색적 자료 분석, EPS=<정의>, IIV=개인 간 변동성, KA=흡수 속도 상수, PK=약동학, Q/F=겉보기 구획간 청소율, RSE=상대 표준 오차, SD=표준 편차, V2=중심 분포 용적, V2/F=겉보기 중심 분포 용적, V3/F=겉보기 주변 분포 용적

Figure 6 GOF Plots for the Final Model (run033)



Source: PHRM-4034-run-plots-2023-final-run033.R
Notes: The dots are the individual data points (red: concentrations for pediatric subjects; blue: concentrations for adult subjects), and the solid lines are smoothed LOESS lines. In the 4 plots in columns 1 and 2, the dashed lines are lines of identity. In the 2 plots on the right, the horizontal lines are reference lines.
Abbreviations: GOF=goodness-of-fit; LOESS=locally weighted scatterplot smoothing.

Table 14 Summary Statistics for Post Hoc Exposure Estimates From the Final Population PK Model Based on 70 mg BID Dosing by Weight Group

		Adolescents 12 to ≤ 17 Years	Adult ≥ 18 Years	Total
		(N = 15)	(N = 159)	(N = 174)
AUC_{ss} (ng•hr/mL)	Mean (SD)	22800 (6590)	18300 (5370)	18700 (5610)
	Median (min, Q1, Q3, max)	21100 (12000, 19100, 27700, 34300)	18000 (7890, 14600, 21400, 35100)	18200 (7890, 14800, 22000, 35100)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	Mean (SD)	3150 (868)	2910 (739)	2930 (752)
	Median (min, Q1, Q3, max)	2870 (1550, 2590, 3630, 4920)	2870 (1160, 2450, 3270, 5050)	2870 (1160, 2460, 3280, 5050)
Half-life (hours)	Mean (SD)	12.8 (0.809)	12.8 (0.764)	12.8 (0.766)
	Median (min, Q1, Q3, max)	12.5 (11.4, 12.4, 13.5, 14.1)	12.9 (11.3, 12.3, 13.4, 15.5)	12.9 (11.3, 12.3, 13.4, 15.5)

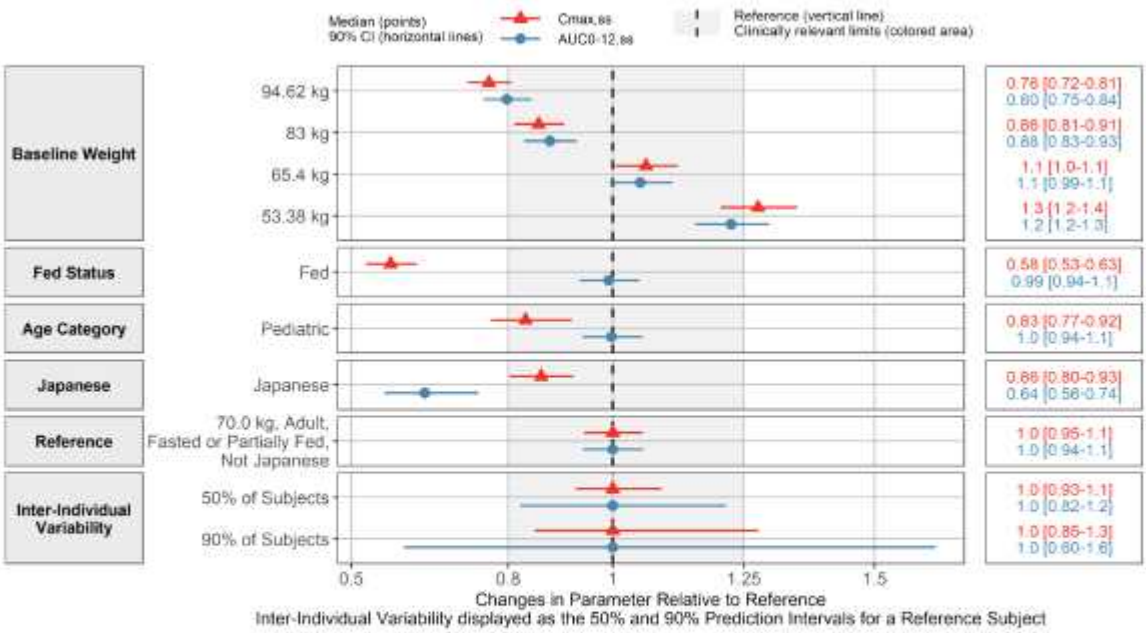
Source: simulations-final-ppk-model.Rmd
Notes: Summary statistics are derived from model-predicted concentrations versus time profiles following 70-mg BID dosing for 14 days. Half-life was derived using the beta half-life equation. AUC_{ss} was derived using the trapezoidal rule. The median weight for adolescents in the data set was 66.0 kg and for adults 75.8 kg. The minimum weight in the pooled analysis dataset was 46.9 kg.
Abbreviations: AUC_{ss}=area under the plasma concentration-time curve at steady state; BID=twice daily; $C_{max,ss}$=maximum concentration at steady state; max=maximum; min=minimum; N=number of subjects; Q1=first quartile; Q3=third quartile; SD=standard deviation.

- (시뮬레이션)

공변량 효과

고열량 식사 후 레니올리십 섭취 시 Cmax,ss ~40% 감소가 예측됨. 일본인에서 $AUC_{0\text{-}12,ss}$ 36% 감소가 예측됨. 청소년과 성인 사이 노출은 임상적으로 유의한 차이가 없을 것으로 예측됨.

Figure 9 Covariate Effects Forest Plot (Final Model)



Source: PHRM-4034-run-plots-2023-final-run033.R

Notes: Reference subject is a 70-kg, non-Japanese adult who is fasted/irrespective of food intake. The diamond represents the median of the simulated exposure with the solid extended horizontal lines representing the 90% CI of the simulated exposure also reflected in the table. The vertical shaded area represents an empirical 80% to 125% bioequivalence/empirical clinical relevance interval as a visual reference for the clinical assessment of potential clinically relevant differences in exposure observed in any given covariate grouping. Each group has n = 1000. Based on final model run033.

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}12,ss}$=<definition>; CI =confidence interval; $C_{max,ss}$=maximum concentration at steady state.

45kg 미만 청소년(12-17세)에서 노출 예측

a. 45kg 미만인 청소년(12-17세) vs ≥45kg인 청소년(12-17세)에서 70mg bid 투여 시 항정상태 시간-농도 프로필 생산을 위한 시뮬레이션을 수행함. NHANES(Centers for Disease Control American National Health and Nutrition Examination Survey) 2009-2012 데이터셋을 이용함. NHANES 데이터셋에서 12-17세 청소년의 최저 몸무게는 29.1kg이었으며, 최대 몸무게는 모델링 데이터셋과 맞춤(105kg).

Table 6 Simulation Scenarios - Labeling

Simulation Number (n)	Age Group	Japanese	Groups	Oral Dose BID
1	Adults	No (N = 153), Yes (N = 6)	Adults	70 mg
2	Pediatrics	No	< 35 kg	70 mg
3		Yes	35 to < 40 kg 40 to < 45 kg 45 to < 50 kg 50 to < 55 kg 55 to < 50 kg 60 to < 65 kg 35 to < 70 kg 70 to < 75 kg 75 to < 80 kg 80 to < 85 kg 85 to < 90 kg 90 to < 95 kg 95 to < 100 kg 100 to < 105 kg	

Source: simulations-final-ppk-model.Rmd
Notes: Each bin contains 1000 virtual subjects.
Abbreviations: BID=twice dailv: N=number.

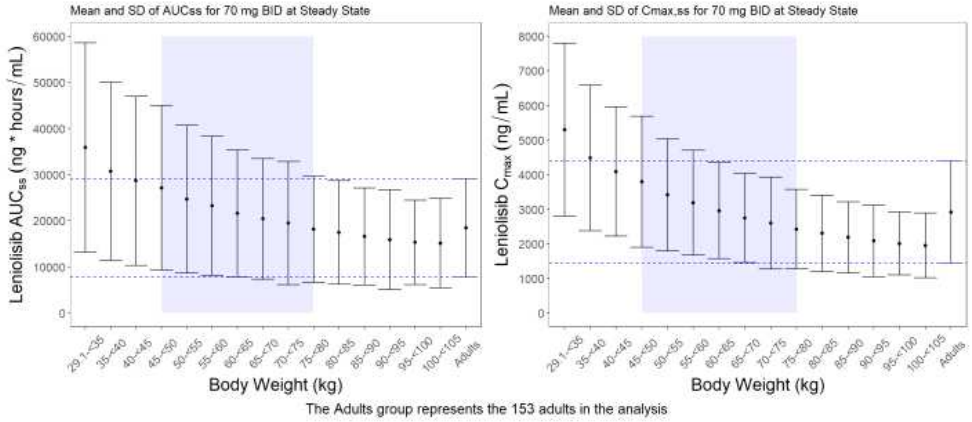
b. 45kg 미만인 청소년(12-17세, 비-일본인)에서 AUCss, Cmax,ss, Cmin,ss 중앙값이 대조군 대비 각각 64%, 81%, 44% 높을 것으로 예측됨. <45kg 집단은 넓은 범위의 몸무게를 포함하고 있어 5kg 단위로 가상 집단에 대해 노출을 예측함. 참조 노출치는 모델링 데이터셋에서 관측된 성인의 노출치임.

Table 15 Summary Statistics for Simulated Steady State Exposures of Leniolisib (70 mg BID) in Non-Japanese Adolescents by Weight Group

		< 45 kg	≥ 45 kg	Total
		(N = 1000)	(N = 1000)	(N = 2000)
AUC_{ss} (ng•hr/mL)	Mean (SD)	31700 (10500)	19600 (7470)	22000 (9510)
	Median (min, Q1, Q3, max)	30000 (9380, 24100, 37400, 85600)	18300 (4040, 14300, 23300, 78000)	20000 (4040, 15200, 26700, 85600)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	Mean (SD)	4620 (1200)	2640 (863)	3030 (1230)
	Median (min, Q1, Q3, max)	4490 (1560, 3790, 5330, 10100)	2480 (656, 2000, 3120, 8740)	2760 (656, 2130, 3680, 10100)
$C_{min,ss}$ (ng/mL)	Mean (SD)	1300 (703)	902 (485)	982 (559)
	Median (min, Q1, Q3, max)	1160 (72.7, 793, 1670, 5520)	805 (36.3, 561, 1130, 4980)	860 (36.3, 593, 1230, 5520)

Source: simulations-final-ppk-model.Rmd
Abbreviations: AUC_{ss}=area under the plasma concentration-time curve at steady state; BID=twice daily; $C_{max,ss}$=maximum concentration at steady state; $C_{min,ss}$=minimum concentration at steady state;

Figure 12 Simulated AUC_{ss} and $C_{max,ss}$ in Non-Japanese Adolescents Following 70 mg BID by Weight Group



Source: simulations-final-ppk-model.Rmd
Notes: The shaded blue region is the observed adolescent weight range in the dataset. The adult group is the post hoc generated exposure. Each group has an n = 1000. The point represents the mean, with the whiskers extending ± 2 standard deviations (95% approximation). The horizontal lines reference the upper and lower standard deviations for the adult reference group, which are the exposures for adults in the modeling dataset.
Abbreviations: AUC_{ss}= area under the plasma concentration-time curve at steady state; BID=twice daily; C_{max}=maximum concentration; $C_{max,ss}$=maximum concentration at steady state; SD=standard deviation.

c. 45kg 미만인 청소년(12-17세, 일본인)에서 AUCss, Cmax,ss, Cmin,ss 중앙값이 대조군 대비 각각 65%, 28%, 53% 높을 것으로 예측됨.

Table 16 Summary Statistics for Parameters Derived From the Simulation of Leniolisib (70 mg BID) to Steady State in Japanese Adolescents by Weight Group

		< 45 kg	≥ 45 kg	Total
		(N = 1000)	(N = 1000)	(N = 2000)
AUC_{ss} (ng•hr/mL)	Mean (SD)	20200 (6730)	12500 (4760)	14000 (6070)
	Median (min, Q1, Q3, max)	19100 (5990, 15400, 23900, 54700)	11600 (2580, 9130, 14900, 49800)	12800 (2580, 9710, 17000, 54700)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	Mean (SD)	3800 (988)	2110 (690)	2450 (1020)
	Median (min, Q1, Q3, max)	3710 (1050, 3120, 4410, 7800)	1990 (481, 1610, 2500, 6720)	2210 (481, 1710, 2980, 7800)
$C_{min,ss}$ (ng/mL)	Mean (SD)	546 (375)	404 (265)	432 (296)
	Median (min, Q1, Q3, max)	452 (12.8, 272, 731, 3020)	344 (5.54, 218, 521, 2780)	361 (5.54, 227, 559, 3020)

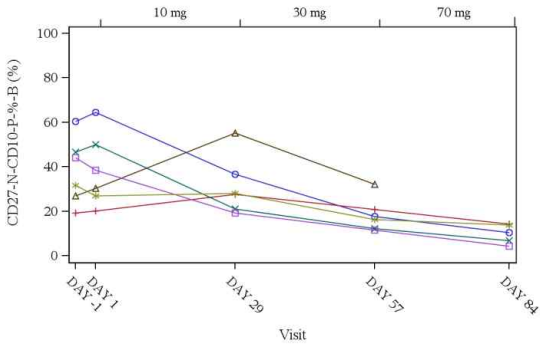
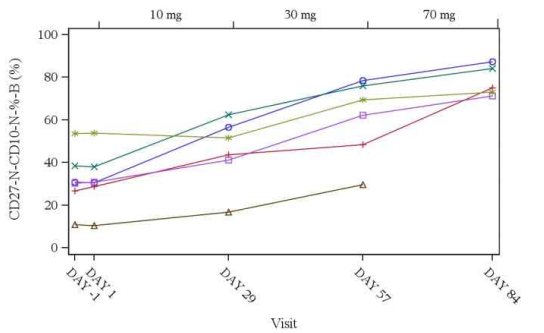
Source: simulations-final-ppk-model.Rmd
Abbreviations: AUC_{ss}=area under the plasma concentration-time curve at steady state; BID=twice daily; $C_{max,ss}$=maximum concentration at steady state; $C_{min,ss}$=minimum concentration at steady state; max=maximum; min=minimum; N=number of subjects; Q1=first quartile; Q3=third quartile; SD=standard deviation.

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 6.4 임상약리학 요약표 참조

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[CCDZ173X2201파트1] APDS/PASLI((Activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome/ p110δ -activating mutation causing senescent T cells, lymphadenopathy and immunodeficiency) 환자에서 CDZ173의 안전성, 유효성 평가를 위한 공개, 비무작위배정, 환자 내 용량 결정 연구							
2/3상 15.08.24-16.10.17	(일차) -APDS/PASLI 환자에서 CDZ173 안전성, 내약성 평가 - 파트2 용량 선택을 위한 APDS/PASLI 환자에서 용량-PD, PK/PD 관계 평가	비무작위 배정, 공개 연구	APDS/PASLI 환자 6명	CDZ173 10mg bid(D1-D28 아침) 30mg bid(D29-D56아침) 70mg bid(D57-D84) 음식에 관계없이 복용	12주	**<약동학>** CDZ173 PK* *채혈 시점: (D1, 29, 57)predose, 약물 투여 0.25, 1, 3, 5, 8hr 이후 (D8,15,36,43,64,71,84) predose **<약력학>** ex vivo stimulated pAkt in B cell$ $채혈 시점: (D1, 29, 57)prdose(-1hr), 약물 투여 1, 3, 8hr 이후 (D-1, D8,15,36,43,64,71,84) predose **<안전성>** AE, PE, 활력징후, ECG, 실험실 검사 **<유효성>** 림프 증식 영상 검사(MRI,CT), 면역 표현형	**<유효성>** -(림프증식 감소) **Table 11-5 Reduction in spleen volume, sizes of index lesions and liver volume** Patient / Spleen volume (% change from baseline) / Index Lesions SPD* (%change from baseline) / Liver volume‡ (% change from baseline) 1001001 -26% -51% -11% 1001002 -39% -13% -2% 1001003 -57% -65% 7% 1001004 -36% -33% -5% 3001001 -39% -48% -3% 5001001 -37% -31% 5% Mean ± SD -39.2 % ± 9.88% -40.3% ± 18.52% -1.4% ± 6.45% * Sum of product of diameters (SPD) of pre-identified index lesions -(면역 표현형) **Figure 11-5 Individual patient profiles of transitional B cells - Part I (PD analysis set)** **Parameter: % Transitional B cells out of B cells**  **Figure 11-6 Individual patient profiles of Naïve B cells - Part I (PD analysis set)** **Parameter: % Naïve B cells out of B cells**  **<안전성>** - 모든 환자는 약물 용량 조정없이 12주간 10mg, 30mg, 70mg bid를 차례로 투여받음(각 4주). - 4명(66.7%)이 AE를 보고함. 고용량일 때 AE 발생률이 높아짐.

단계	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
							Table 12-3 Overall incidence of AEs - number of events and number of patients (Safety analysis set) CDZ173 10 mg N=6 nE, nS (%) / CDZ173 30 mg N=6 nE, nS (%) / CDZ173 70 mg N=6 nE, nS (%) / Total N=6 nE, nS (%) AEs, patients with AEs: 4, 2 (33.3) / 3, 2 (33.3) / 11, 4 (66.7) / 18, 4 (66.7) Grade 1 AEs: 1, 1 (16.7) / 2, 1 (16.7) / 9, 4 (66.7) / 12, 4 (66.7) Grade 2 AEs: 2, 1 (16.7) / 1, 1 (16.7) / 2, 1 (16.7) / 5, 3 (50.0) Grade 3 AEs: 1, 1 (16.7) / 0, 0 (0.0) / 0, 0 (0.0) / 1, 1 (16.7) Grade 4 AEs: 0, 0 (0.0) / 0, 0 (0.0) / 0, 0 (0.0) / 0, 0 (0.0) Grade 5 AEs: 0, 0 (0.0) / 0, 0 (0.0) / 0, 0 (0.0) / 0, 0 (0.0) Study drug-related AEs: 0, 0 (0.0) / 0, 0 (0.0) / 0, 0 (0.0) / 0, 0 (0.0) Serious AEs: 0, 0 (0.0) / 0, 0 (0.0) / 0, 0 (0.0) / 0, 0 (0.0) AEs leading to discontinuation of study treatment: 0, 0 (0.0) / 0, 0 (0.0) / 0, 0 (0.0) / 0, 0 (0.0) Study-drug related AEs leading to discontinuation: 0, 0 (0.0) / 0, 0 (0.0) / 0, 0 (0.0) / 0, 0 (0.0) N = number of patients studied nE = number of AE events in the category nS = number of patients with at least one AE in the category % is based on the number of patients - 임상적으로 유의한 혈액학적 파라미터, 실험실 검사, 뇨검사, ECG, 활력징후 변화가 나타나지 않음. 혈액학적 파라미터의 경우, 호중구 감소, 림프구 감소 경향이 나타남.

CCDZ173X2201파트2, CCDZ173X2201E1는 6.5.2, 6.5.3 참조

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[CCDZ173X2201 Part Ⅱ] 공개, 비무작위배정, 환자 내 용량 결정 연구 이후 수행된 APDS/PASLI 환자에서 CDZ173의 안전성, 유효성 평가를 위한 무작위배정, 피험자/시험자/개발사 맹검, 위약 대조 연구

1) 개요

- 시험기간: 2017.12.05.-2021.08.16.
  - 베이스라인(D-1)+치료 기간(12주)+마지막 투여 4주 후 방문 또는 OLE 참여

2) 적합 기준

- ≥45kg이고 12-75세인 PIK3CD 또는 PIK3R1에 변이가 있는 것으로 기록된 APDS 환자
  - 1) Cheson 방법에 따라 선택된 1개 이상의 표적 림프절 병변으로 측정된 림프절 및/또는 림프절 외 림프증식증을 가지고, 2) 반복된 귀-부비동-폐 감염 또는 장기 기능장애(예: 폐, 간)와 같은 APDS 에 부합하는 임상 소견 및 증상이 일치해야 함.

선정 기준	제외 기준
Patients eligible for inclusion in this study have to fulfill all of the following criteria: 1. Written informed consent must be obtained before any assessment is performed. 2. Male and female patients age 12 to 75 years of age (inclusive), who have a documented APDS/PASLI-associated genetic PI3K delta mutation. Patients with mutations in either PIK3CD or PIK3R1 can be included. 3. In Part I and II of the study patients must have nodal and/or extranodal lymphoproliferation and clinical findings and manifestations compatible with APDS/PASLI such as a history of repeated oto-sino-pulmonary infections and/or organ dysfunction (e.g., lung, liver). Additionally in Part II,	Patients fulfilling any of the following criteria are not eligible for inclusion in this study. No additional exclusions may be applied by the Investigator, in order to ensure that the study population will be representative of all eligible patients. 1. Use of other investigational drugs within 5 half-lives of enrollment, or within 30 days, whichever is longer 2. History of hypersensitivity to any of the study drugs or to drugs of similar chemical classes 3. Previous or concurrent use of immunosuppressive medication such as: • mTOR inhibitor (e.g. sirolimus, rapamycin, everolimus) or a PI3K δ inhibitor (selective or non-selective PI3K

patients must have at least one measurable nodal lesion on a CT or MRI scan. The baseline scan can be used for this assessment. In case the baseline scan result is not yet available and a patient has a historical scan performed within one year of screening, this can be used for eligibility purposes. If more than one scan is available, the latest one is the one that has to be used for eligibility. 4. At screening, vital signs (systolic and diastolic blood pressure and pulse rate) will be assessed in the sitting position after the patient has rested for at least three minutes. Sitting vital signs should be within the following ranges: • Systolic blood pressure, 90–139 mm Hg • Diastolic blood pressure, 50–89 mm Hg • Pulse rate, 50 – 100 bpm; up to 110 bpm in adolescents 5. Patients must have a minimum body weight of 45 kg. 6. Patients or their legal representatives (for patients under the age of 18 years) must be able to communicate well with the Investigator, to understand and comply with the requirements of the study	inhibitors) within 6 weeks prior to first dosing, however short-term use for up to a total of 5 days is allowed but only up to 1 month prior to enrollment in the study. • B cell depleters (e.g., rituximab) within 6 months prior to first dosing of study medication; if patients have received prior treatment with a B cell depleter, absolute B lymphocyte counts in the blood must have regained normal values. • Belimumab or cyclophosphamide within 6 months prior to first dosing of study medication. • Cyclosporine A, mycophenolate, 6-mercaptopurine, azathioprine or methotrexate within 3 months prior to first dosing of study medication. • Glucocorticoids above 25 mg prednisone or equivalent per day within 2 weeks prior to first dosing of study medication. • Other immunosuppressive medication where effects are expected to persist at start of dosing of study medication. 4. History or current diagnosis of ECG abnormalities indicating significant risk of safety for patients participating in the study such as: • History of familial long QT syndrome or known family history of Torsades de Pointes • Concomitant clinically significant cardiac arrhythmias, e.g. sustained ventricular tachycardia, and clinically significant second or third degree Atrioventricular (AV) block without a pacemaker • Resting QTcF (Fridericia preferred, but Bazett acceptable) > 450 msec in male patients of the age group 16 – 75 years, > 460 msec in female patients of the age group 16 – 75 years and > 440 msec in patients of the age group 12 – 15 years, if the measurement is confirmed with an additional ECG repeated as soon as possible. Concomitant use of agents known to prolong the QT interval unless it can be permanently discontinued for the duration of the study 5. Current use of medication known to be strong inhibitors, or moderate or strong inducers of isoenzyme CYP3A and the treatment cannot be discontinued or switched to a different medication prior to starting study treatment. 6. Current use of medication that are metabolized by isoenzyme CYP1A2 and have a narrow therapeutic index (drugs whose exposure-response indicates that increases in their exposure levels by the concomitant use of potent inhibitors may lead to serious safety concerns (e.g., Torsades de Pointes)). 7. Any surgical or medical condition which might significantly alter the absorption, distribution, metabolism, or excretion of drugs, or which may jeopardize the patient in case of participation in the study. The Investigator should make this determination in consideration of the patient's medical history and/or clinical or laboratory evidence of any of the following (conditions due to APDS/PASLI are permitted): • Uncontrolled hypertension (≥ 160/95 mmHg)

	• Congestive heart failure (New York Heart Association status of class III or IV) • Chronic obstructive pulmonary disease (GOLD stage 3-4) • Inflammatory bowel disease, peptic ulcers, gastrointestinal including rectal bleeding • Major gastrointestinal tract surgery such as gastrectomy, gastroenterostomy, or bowel resection • Pancreatic injury or pancreatitis • Liver disease or liver injury as indicated by clinically significant abnormal liver function tests. ALT and AST greater than 2.5 times upper limit of normal • History of renal injury/renal disease (e.g. renal trauma, glomerulonephritis, or one kidney only) or presence of impaired renal function as indicated by a serum creatinine level exceeding 1.5 mg/dL (133 μmol/L) • Evidence of urinary obstruction or difficulty in voiding at screening • Uncontrolled diabetes (insulin dependent or non-insulin dependent) 8. History of acquired immunodeficiency diseases, including a positive HIV (ELISA and Western blot) test result at screening. 9. A positive Hepatitis B surface antigen or Hepatitis C test (by PCR) result at screening. 10. History of malignancy of any organ system (other than localized basal cell carcinoma of the skin), treated or untreated, within the past 5 years, regardless of whether there is evidence of local recurrence or metastases. 11. Uncontrolled chronic or recurrent infectious disease (with the exception of those that are considered to be characteristic of APDS/PASLI) or evidence of tuberculosis infection as defined by a positive QuantiFERON TB-Gold test at Screening. If presence of latent tuberculosis is established then treatment according to local country guidelines must have been completed before patients can be considered for enrollment. 12. Donation or loss of 400 mL or more of blood within 8 weeks before randomization 13. Administration of live vaccines (including any attenuated live vaccines) starting from 6 weeks before study entry, during the study and up to 7 days after the last dose of CDZ173 should be excluded. 14. Pregnant or nursing (lactating) women, where pregnancy is defined as the state of a female after conception and until the termination of gestation, confirmed by a positive hCG laboratory test. 15. Women of child-bearing potential, defined as all women physiologically capable of becoming pregnant, unless they are using highly effective methods of contraception during dosing of study medication and for 2 days after stopping study treatment. Highly effective contraception methods include: • Total abstinence (when this is in line with the preferred and usual lifestyle of the patient. Periodic abstinence

	(e.g. calendar, ovulation, symptothermal, post-ovulation methods) and withdrawal are not acceptable methods of contraception. • Female sterilization (have had surgical bilateral oophorectomy and/or hysterectomy), total hysterectomy or tubal ligation at least 6 weeks before taking study treatment. In case of oophorectomy alone, only when the reproductive status of the woman has been confirmed by follow up hormone level assessment. • Male sterilization (at least 6 months prior to screening). For female patients on the study, the vasectomized male partner should be the sole partner for that patient. • Use of oral, injected or implanted hormonal methods of contraception or placement of an intrauterine device (IUD) or intrauterine system (IUS) or other forms of hormonal contraception that have comparable efficacy (failure rate <1%), for example hormone vaginal ring or transdermal hormone contraception In case of use of oral contraception women should have been stable on the same pill for a minimum of 3 months before taking study treatment.

3) 투여 방법

- 치료군 배정: CDZ173 70mg bid 복용군 또는 위약 bid 복용군에 2:1 무작위 배정함.
- 투여경로: 경구
- 투여용량: 70mg을 음식과 상관없이 1일 2회 복용(12시간 간격으로 아침, 저녁 동일한 시간 복용 - 저녁 복용의 경우 ±1시간 허용)
  - 토하거나 복용을 잊은 경우 재 투여는 허용되지 않음.
  - (병용 금기) 다른 임상시험 약물, 생백신 또는 약독화 백신, 강한 CYP3A 억제제, 중등도/강한 CYP3A 유도제, CYP1A2 대사 약물, 면역억제제
- 용량 조정 지침
  - (Interruption) 강한 CYP3A4 억제제 및/또는 좁은 치료역의 CYP1A2 기질 투여가 필요할 경우 CDZ173 투여 일시 중지를 고려할 수 있음.
  - (피부 발진 발생 시 지침)건강한 성인에서 CDZ173 ≥70mg bid 투여 시 <10%에서 발진이 보고됨. CDZ173 70mg bid 투여 받은 원발성 쇼그렌 증후군 환자에서 발진은 55% 빈도로 보고됨. grade 2-3 발진 발생 시 발진이 해소될 때까지 시험 약물을 투여 중단함. grade 4 발진 발생 시 시험 약물을 영구 중단함.
  - (discontinuation) 환자의 동의 철회, 임신, 약물 관련 SAE, 3일 연속 ≥Grade 2 설사 발생, ≥Grade3 설사, 위장관 감염과 관련있는 것으로 평가된 발열과 설사 또는 복통, Grade 4 발진, 시험 약물 미투여 총횟수 >28회, 금지된 약물 사용, 안전에 중대한 위험을 야기하는 프로토콜 위반 또는 이상사례

4) 평가 변수

(1) 평가 시점

Table 8-2 Assessment Schedule Part II

Epoch	Screening		Treatment					Follow-up	Notes
Visit name	SCR	BSL	Treatment				EOT	EOS	
[1] *Visit Numbers, Core Period*	*1*	*2*	*101*	*102*	*103*	*104*	*105*	*199*	[1] Visit structure given for internal programming purpose only
Days	-50 to -7	-1	1	15	29	57	85	112	
Visit windows				+/- 3 day	+/- 3 day	+/- 3 day	+/- 3 day	+/- 5 day	
Written Informed Consent	X								
Inclusion /Exclusion criteria	X	X[2]							[2] Review of inclusion and exclusion criteria and current medical conditions is required at baseline evaluation. The position of the PI3KCD mutation and the date of first diagnosis of CVID need to be recorded in the eCRF.
Relevant medical History / Current medical conditions	X	X[2]							
Demography (incl. Smoking status)	X								
Physical examination*	X	X	X[16]	X	X	X	X	X	[16] If assessment of the patient's general clinical status shows no significant change between baseline (visit 2) and the first treatment visit (visit 101), the results of the physical examination at baseline (visit 2) can be used for first treatment visit (visit 101) data entry as well.
Tanner Staging[3]*	X						X		[3] Only for patient below the 18 years of age
Hepatitis and HIV test	S								
Pregnancy test[4]*	X[4]	X			X	X	X	X	[4] Serum pregnancy test required at screening, urine pregnancy test at baseline and further time points
COVID-19 test	S								
Randomisation			X						
Vital signs and body measurements									
Body height*	X						X		
Body weight*	X	X			X	X	X	X	
Body temperature*	X	X	X	X	X	X	X	X	
Blood pressure / Pulse rate[5]*	X	X	X[6]	X	X	X	X	X	[5] Following 3 minutes of sitting rest, sitting blood pressure and pulse measurements will be taken [6] Blood pressure/pulse rate and ECG measurement at pre-dose, 1h, 3h and 5 h post-dose
ECG evaluation*	X	X	X[6]	X	X	X	X	X	
Hematology, Blood chemistry, Urinalysis[7]*	X	X	X	X	X	X	X	X	[7] Safety lab including hsCRP, LDH, beta2 microglobulin, ferritin, fibrinogen and erythrocyte sedimentation rate
Tuberculosis test	S								
Serum Immunoglobulins*		X	X		X	X	X		

Epoch	Screening		Treatment					Follow-up	Notes
Visit name	SCR	BSL	Treatment				EOT	EOS	
[1] *Visit Numbers, Core Period*	*1*	*2*	*101*	*102*	*103*	*104*	*105*	*199*	[1] Visit structure given for internal programming purpose only
Days	-50 to -7	-1	1	15	29	57	85	112	
Visit windows				+/- 3 day	+/- 3 day	+/- 3 day	+/- 3 day	+/- 5 day	
EBV/CMV test[8]*		X	X		X	X	X		[8] Samples for EBV/CMV test will be collected as EBV/CMV viremia (Visits 2, 101, 103-105) and EBV/CMV latent (Visits 2, 101, and 105 only)
DNA blood collection (consent required)		X[9]							[9] DNA samples can be collected anytime from BSL till EOS, but before sample collection the specific optional genetic ICF must be obtained
PK blood collection*			X[10]		X	X	X		[10] PK samples only on day 1 to be taken at pre-dose, 0.25h, 1h, 3h, 5h and 8h post-dose (samples only taken predose for day 29, 57 and 85)
Immunophenotyping*		X	X		X	X	X		
Soluble Biomarker/miRNA[11]*		X	X		X	X	X		[11] This sample to be taken pre-dose
PBMC for functional T cell assay*		X					X		
RNA blood collection*		X					X		
Drug administration record[12]*			X	X	X	X	X[17]		[12] B.i.d. daily dosing CDZ173 [17] Note that no IMP from the core study will be dispense on that visit. Please refer to protocol CCDZ173X2201E1 for guidance regarding the transition to the extension study.
MRI or CT scan*	X[13]						X[13]		[13] In case a patient has a historical scan this can be used for verifying eligibility. However, the baseline scan should still be performed in the period of -30 to -1 days of randomization. The Day 85 scan can be taken up to 14 days post Day 85 visit. In case a patient discontinous treatment before schedule imaging will be performed only at the time of treatment discontinuation.
SF-36/WPAI-CIQ Questionnaires*		X			X	X	X		
Activity tool training	X								
Provide activity measuring tool[14]	X					X			[14] The actibelt should be worn for a 9 days before first treatment and again for 9 days during the period between visit 104 and 105, as close to Visit 105, as possible.
Return activity measuring tool*		X					X		
Patient/Physician global assessment*		X			X	X	X		
Patient Narratives							X		
Study/Epoque completion information		X						X[15]	[15] For patients who have discontinued treatment before Day 85, or roll over to the extension study directly, this information should be registered at their Day 85 visit, which will be their last Visit, for other patients it will be registered at the EOS visit at Day 112
Comments	As required								
Adverse Events (comment)	As required								
Concomitant meds/Therapies	As required								

(2) 유효성/PD 평가 변수

- MRI/CT 영상 검사

- 환자들은 림프절 비대에 대한 영향 평가를 위해 MRI 또는 CT 스캔을 받음. 12-15세 청소년은 방사능 노출을 줄이기 위해 MRI 또는 허용된다면 low dose CT scan을 받음. 목, 가슴, 복부, 골반에 대해 촬영함.
- (sum of the products of diameters(SPD) of the index lesion) 림프종의 치료 반응 평가 기준인 Cheson methodology에 따라 림프절 및 림프절 외 병변에서 지표 병변을 선별함. 최대 6개의 가장 큰 병변이 선택되고 기저 시점에 기록된 후 치료 기간 종료 시 재평가됨(D85 또는 조기 종료 방문).

- 3D volume of index and measureable non-index lesions, 신규 병변 존재, 간 부피와 2D 크기, 비장 부피와 2D 크기, 비장비대 및 간비대의 질적 평가가 보고됨.

- 면역표현형 분석
  - (순수 B세포 분율) 기저, D1, D29, D57, D85(또는 조기 종료 방문)에 측정함.

B cell panel:

Parameter	DIVA name	Description	Population	Read out (in Wlims)
% of positive cells	B cells	% B cells out of lymphocytes	CD19+	CD19-P-%-LYM
	mature B cells	% mature B cells out of B cells	CD19+CD21+	CD21-P-%-B
	non switched memory	% non-switched memory B cells out of B cells	CD19+CD27+IgD+	CD27-P-IgD-P-%-B
	switched memory	% switched memory B cells out of B cells	CD19+CD27+IgD-	CD27-P-IgD-N-%-B
	memory B cells	% memory B cells out of B cells	CD19+CD27+CD10-	CD27-P-CD10-N-%-B
	naive B cells	% naive B cells out of B cells	CD19+CD27-CD10-	CD27-N-CD10-N-%-B
	transitional B cells	% transitional B cells out of B cells	CD19+CD27-CD10+	CD27-N-CD10-P-%-B
	plasma blasts CD38+	% plasma blasts out of B cells	CD19+CD27++/CD38++	CD27-H-CD38-H-%-B

T cell panel:

Para-meter	DIVA name	Description	Population	Read out (in Wlims)
% of positive cells	T cells	%CD3+ cells out of CD45 leukocytes	CD3+	CD3-P-%-LEU
	CD4	%CD4+ cells out of CD3+ T cells	CD4+	CD4-P-%-CD3
	CD8+	%CD8+ cells out of CD3+ T cells	CD8+	CD8-P-%-CD3
	naive CD4+	%CD4+ naive T cells out of CD4 T cells	CD4+CD45RA+CD62L+	Tnaive-%-CD4
	central memory CD4+	%CD4+ central memory T cells (T_{CM}) out of CD4 T cells	CD4+CD45RA-CD62L+	TCM-%-CD4
	effector memory CD4+	%CD4+ effector memory T cells (T_{EM}) out of CD4 T cells	CD4+CD45RA-CD62L-	TEM-%-CD4
	effector memory RA CD4+	%CD4+ effector memory RA T cells (T_{EMRA}) out of CD4 T cells	CD4+CD45RA+CD62L-	TEMRA-%-CD4
	naive CD8+	%CD8+ naive T cells out of CD8 T cells	CD8+CD45RA+CD62L+	Tnaive-%-CD8
	central memory CD8+	% CD8+ central memory T cells (T_{CM}) out of CD8T cells	CD8+CD45RA-CD62L+	TCM-%- CD8
	effector memory CD8+	% CD8+ effector memory T cells (T_{EM}) out of CD8 T cells	CD8+CD45RA-CD62L-	TEM-%- CD8
	effector memory RA CD8+	% CD8+ effector memory RA T cells (T_{EMRA})out of CD8 T cells	CD8+CD45RA+CD62L-	TEMRA-%- CD8
	CD57+ CD4+	%CD57+ out of CD4+ T cells	CD4+CD57+	CD57-P-%-CD4
	CD57+ CD8+	%CD57+ out of CD8+T cells	CD8+CD57+	CD57-P-%-CD8
	PD-1+ CD4+	%PD-1+ out of CD4+ T cells	CD4+PD-1+	PD1-P-%-CD4
	PD-1+ CD8+	%PD-1+ out of CD8+ T cells	CD8+PD-1+	PD1-P-%- CD8

T cell function:

T cell function will be measured by ex-vivo stimulation of PBMCs.

Description	Read out (in Wlims)
% proliferating cells out of the CD3+ cells (CFSE dim CD3+) in the unstimulated control	CFSE-DIM-%-T-UNSTIM
% proliferating cells out of the CD8+ cells (CFSE dim CD8+) in the unstimulated control	CFSE-DIM-%-CD8-UNSTIM
% proliferating cells out of the CD4+ cells (CFSE dim CD4+) in the unstimulated control	CFSE-DIM-%-CD4-UNSTIM
% proliferating cells out of the CD3+ cells (CFSE dim CD3+) in the stimulated sample	CFSE-DIM-%-T-STIM
% proliferating cells out of the CD8+ cells (CFSE dim CD8+) in the stimulated sample	CFSE-DIM-%-CD8-STIM
% proliferating cells out of the CD4+ cells (CFSE dim CD4+) in the stimulated sample	CFSE-DIM-%-CD4-STIM

(3) 안전성 평가

- AE, PE, 활력징후, ECG, 실험실 검사, Tanner staging(<18세)
- 간 독성 모니터링

Table 9-1 Liver Event and Laboratory Trigger Definitions

	Definition/ threshold
Liver laboratory triggers	• 3 x ULN < ALT / AST ≤ 5 x ULN • 1.5 x ULN < TBL ≤ 2 x ULN
Liver events	• ALT or AST > 5 × ULN • ALP > 2 × ULN (in the absence of known bone pathology) • TBL > 2 × ULN (in the absence of known Gilbert syndrome) • ALT or AST > 3 × ULN and INR > 1.5 • Potential Hy's Law cases (defined as ALT or AST > 3 × ULN and TBL > 2 × ULN [mainly conjugated fraction] without notable increase in ALP to > 2 × ULN) • Any clinical event of jaundice (or equivalent term) • ALT or AST > 3 × ULN accompanied by (general) malaise, fatigue, abdominal pain, nausea, or vomiting, or rash with eosinophilia • Any adverse event potentially indicative of a liver toxicity *

Table 9-2 Follow Up Requirements for Liver Events and Laboratory Triggers

Criteria	Actions required	Follow-up monitoring
Potential Hy's Law case[a]	• Discontinue the study drug immediately • Hospitalize, if clinically appropriate • Establish causality • Complete liver CRF	ALT, AST, TBL, Alb, PT/INR, ALP and γGT until resolution[c] (frequency at Investigator discretion)
ALT or AST		
> 8 × ULN	• Discontinue the study drug immediately • Hospitalize if clinically appropriate • Establish causality • Complete liver CRF	ALT, AST, TBL, Alb, PT/INR, ALP and γGT until resolution[c] (frequency at Investigator discretion)
> 3 × ULN and INR > 1.5	• Discontinue the study drug immediately • Hospitalize, if clinically appropriate • Establish causality • Complete liver CRF	ALT, AST, TBL, Alb, PT/INR, ALP and γGT until resolution[c] (frequency at Investigator discretion)
> 5 to ≤ 8 × ULN	• Repeat LFT within 48 hours • If elevation persists, continue follow-up monitoring • If elevation persists for *more than 2 weeks*, discontinue the study drug • Establish causality • Complete liver CRF	ALT, AST, TBL, Alb, PT/INR, ALP and γGT until resolution[c] (frequency at Investigator discretion)
> 3 × ULN accompanied by symptoms[b]	• Discontinue the study drug immediately • Hospitalize if clinically appropriate • Establish causality • Complete liver CRF	ALT, AST, TBL, Alb, PT/INR, ALP and γGT until resolution[c] (frequency at Investigator discretion)
> 3 to ≤ 5 × ULN (patient is asymptomatic)	• Repeat LFT within the next week • If elevation is confirmed, initiate close observation of the patient	Investigator discretion Monitor LFT within 1 to 4 weeks
ALP (isolated)		
> 2 × ULN (in the absence of known bone pathology)	• Repeat LFT within 48 hours • If elevation persists, establish causality • Complete liver CRF	Investigator discretion Monitor LFT within 1 to 4 weeks or at next visit

TBL (isolated)		
> 2 × ULN (in the absence of known Gilbert syndrome)	• Repeat LFT within 48 hours • If elevation persists, discontinue the study drug immediately • Hospitalize if clinically appropriate • Establish causality • Complete liver CRF	ALT, AST, TBL, Alb, PT/INR, ALP and γGT until resolution[c] (frequency at Investigator discretion) Test for hemolysis (e.g. reticulocytes, haptoglobin, unconjugated [indirect] bilirubin)
> 1.5 to ≤ 2 × ULN (patient is asymptomatic)	• Repeat LFT within the next week • If elevation is confirmed, initiate close observation of the patient	Investigator discretion Monitor LFT within 1 to 4 weeks or at next visit
Jaundice	• Discontinue the study drug immediately • Hospitalize the patient • Establish causality • Complete liver CRF	ALT, AST, TBL, Alb, PT/INR, ALP and γGT until resolution[c] (frequency at Investigator discretion)
Any AE potentially indicative of a liver toxicity*	• Consider study drug interruption or discontinuation • Hospitalization if clinically appropriate • Establish causality • Complete liver CRF	Investigator discretion

*These events cover the following: hepatic failure, fibrosis and cirrhosis, and other liver damage-related conditions; the non-infectious hepatitis; the benign, malignant and unspecified liver neoplasms

[a]Elevated ALT/AST > 3 × ULN and TBL > 2 × ULN but without notable increase in ALP to > 2 × ULN

[b](General) malaise, fatigue, abdominal pain, nausea, or vomiting, or rash with eosinophilia

[c]Resolution is defined as an outcome of one of the following: (1) return to baseline values, (2) stable values at three subsequent monitoring visits at least 2 weeks apart, (3) remain at elevated level after a maximum of 6 months, (4) liver transplantation, and (5) death.

- 신독성 모니터링
  - 신장 사건은 다음 중 하나로 정의됨: 1)정상 체액 상태에서 혈청 크레아티닌의 확증된(≥24시간 이후) 기저 대비 ≥25% 증가 2) 새로 발생한(≥1+) 단백뇨, 혈뇨 또는 당뇨 3) 뇨 중 알부민-크레아티닌 비율(ACR) 또는 단백질-크레아티닌 비율(PCR)의 2배 증가

Table 9-3 Specific Renal Alert Criteria and Actions

Renal Event	Actions
Serum creatinine increase 25 – 49% compared to baseline	Confirm 25% increase after 24-48h Follow up within 2-5 days
Serum creatinine increase ≥ 50 % compared to baseline	Follow up within 24-48h if possible Consider drug interruption Consider patient hospitalization /specialized treatment
Albumin- or Protein-creatinine ratio increase ≥ 2-fold Albumin-creatinine ratio (ACR) ≥ 30 mg/g or ≥ 3 mg/mmol; New dipstick proteinuria ≥ 1+ Protein-creatinine ratio (PCR)≥ 150 mg/g or >15 mg/mmol	Confirm value after 24-48h Perform urine microscopy Consider drug interruption / discontinuation
New dipstick glucosuria ≥ 1+ not due to diabetes	Blood glucose (fasting) Perform serum creatinine, ACR
New dipstick hematuria not due to trauma	Urine sediment microscopy Perform serum creatinine, ACR
Document contributing factors: co-medication, other co-morbid conditions, and additional diagnostic procedures performed in the CRF	
Monitor patient regularly (frequency at investigator's discretion) until one of the following:	
Event resolution: (sCr within 10% of baseline or protein-creatinine ratio within 50% of baseline)	
Event stabilization: sCr level with ±10% variability over last 6 months or protein-creatinine ratio stabilization at a new level with ±50% variability over last 6 months.	

5) 통계 분석 방법

(1) 표본 크기 계산

- '로그화된 표적 병변 SPD의 기저 대비 변화 분석'과 관련해 표본 크기가 결정됨.
  - 맨틀 세포 림프종에서 에베로리무스를 평가한 비대조 연구(CRAD001N2201)의 43명 환자 데이터에서 로그화된 표적 병변 SPD의 변동성이 추정됨(SD 0.2). 동일한 변동성을 가정할 때, 양측 이표본 t-test에서 30명의 표본 크기는 유의수준 5%, 80% 검정력으로 통계적으로 유의한 위약군과 활성군 사이 -0.225의 차이를 탐지할

수 있음. 원래 단위로 변환 시 이는 40% 감소에 해당함. 파트 1에서 6명 환자에서 관찰된 SD = 0.14로, 30명의 표본크기는 97% 검정력으로 통계적으로 유의한 차이를 탐지할 수 있음.

- 전체 B세포 중 순수 B세포 비율 변화 분석 시 10% 환자가 배제된다고 가정하면, 27명의 환자가 분석에 포함됨. 파트 1에서 관찰된 변동성(SD14)과 25% 증가를 가정하면, 27명의 표본 크기는 유의수준 5%, 98% 검정력으로 통계적으로 유의한 변화를 탐지할 수 있음.
- 위의 가정에서 최소 78% 검정력으로 두 개의 지표에서 통계적으로 유의한 변화를 감지할 수 있음.

(2) 분석 대상

- (SAS 또는 FAS) 시험약을 투여받은 모든 환자
- (PK 분석군) 이용 가능한 PK 데이터가 있고, 이에 영향을 줄만한 프로토콜 위반사항이 없는 모든 환자
- (PD 분석군) 시험약을 투여받고 PD데이터에 영향을 줄만한 프로토콜 위반사항이 없는 모든 환자

(3) 일차 분석

- 기저 대비 로그 변환된 지표 병변 직경 곱의 합(SPD) 변화
  - '치료'를 고정 효과, 'log10(기저 SPD)', '기저 글루코코르티코이드 복용 여부', 'IgG 정맥 주입 치료 여부'를 공변량으로 하는 공분산 분석이 수행됨. 기저 병변이 없는 경우 분석에서 제외됨.
  - (보조 분석) 치료군 간 기저 대비 지표 병변 직경 곱 루트 값의 합 변화를 비교함. '기저 sum of the square root of PD'을 공변량, '치료','기저 글루코코르티코이드 투여 여부', '기저 IgG 정맥 주입 치료 여부'를 고정 효과로 하는 공분산 분석이 수행됨. 기저 병변 개수에 상관없이 모든 환자가 포함됨.
- 기저 대비 전체 B 세포 중 순수 B세포 분율 변화
  - 기저 순수 B세포 빈도에 대해 보정된 공변량 분석이 수행됨. '기저 글루코코르티코이드 투여 여부', '기저 IgG 정맥 주입 치료 여부'가 고정 효과로 포함됨. 기저 순수 B세포 분율이 감소한 환자만 분석에 포함됨(<48%). 기저는 기저 시점과 D1 수치의 산술 평균 값으로 정의됨.
  - (민감도 분석) 종단 혼합 모델을 사용함. 치료, 시간, 치료=시간 상호작용, 기저, 기저-시간 상호작용, 기저 글루코코르티코이드 사용 여부, 기저 IgG 정맥 주입 치료 여부를 고정 효과로 둠. 분석 대상은 일차 분석과 같음. 기저, D29, D57, D85 측정치가 포함됨. 동일 환자에서 측정된 값들 사이 상관관계 보정을 위해 비구조적 공분산 행렬이 적용됨.
  - (보조 분석) 일차 분석과 분석 대상이 다른(순수 B세포 감소를 보이는 환자→모든 환자) 보조 분석이 수행됨.
- (하위 분석) ≥18세 VS <18세, APDS1 환자 VS APDS2 환자(사후 분석)

Table 6-1 Estimands for primary endpoints

	Lymphadenopathy		Immune function		
Analysis	Primary analysis	Supportive analysis	Primary analysis	Sensitivity analysis	Supportive analysis
Population	Patients in PD analysis set and without 0 lesions at BL	All patients in PD analysis set	Patients in PD analysis set and with a percentage of less than 48% of naïve B cells at BL	Patients in PD analysis set and with a percentage of less than 48% of naïve B cells at BL	Patients in PD analysis set
Variable	Change of log10 transformed SPD from BL	Change of the sum of the square root of the products of diameters	Change from baseline in the naïve B cells	Change from baseline in the naïve B cells	Change from baseline in the naïve B cells
Intercurrent event	NA	NA	NA	NA	NA
Population-level Summary	Difference in variable means between treatment and control	Difference in variable means between treatment and control	Difference in variable means between treatment and control	Difference in variable means between treatment and control	Difference in variable means between treatment and control
Analytic method	Analysis of covariance at D85	Analysis of covariance at D85	Analysis of covariance at D85	Longitudinal mixed model at time points D29, D57 and D85	Analysis of covariance at D85

(4) 이차 분석

• 영상 지표

- 로그변환된 지표 병변과 측정 가능한 비 지표 병변의 3D 부피, 비장의 3D 부피와 2D 크기에 대해 기저를 공변량, 치료, 기저 글루코코르티코이드 사용 여부, 기저 IgG 정맥 주입 치료 여부를 고정 효과로 하는 공분산 분석이 수행됨.

6) 연구 결과

(1) 노출도 및 환자 참여상태

• 환자 참여 상태

- 총 31명이 위약군 및 활성군에 1:2로 무작위 배정되었으며, 100% 시험을 완료함.
- 활성군에서 기저 시점 측정 가능한 림프절 병변이 없음, MRI 동의서 받지 못함을 이유로 2명이 PK, PD 분석에서 제외됨. 위약군에서 첫 투여 전 14일 내 ≥25mg 프레드니손과 동등 용량의 글루코코르티코이드 사용, MRI 동의서 받지 못함을 이유로 PD 분석에서 제외됨.

Table 10-3 Number (percent) of patients in the analysis sets – Part II (All patients)

Age group: Overall

	CDZ173 70 mg bid N=21 n (%)	Placebo N=10 n (%)	Total N=32* n (%)
Safety analysis set	21 (100)	10 (100)	31 (96.9)
PK analysis set	19 (90.5)	-	19 (59.4)
PD analysis set	19 (90.5)	8 (80.0)	27 (84.4)

Source: Table 14.1-2.2b_ad, Listing 16.2.1-1.1b
* Includes one screen failure patient

• 노출도

- 연구 대상자 모두 시험을 완료함. 용량 조정이나 일시 중단이 보고되지 않음.

(2) 인구통계학적 특성 및 기저 특성

• 인구통계학적 특성

Table 14.1-3.1.1b (Page 7 of 10)
Patient demographics - Part II
Safety analysis set

Age group: Overall

Characteristic	CDZ173 70 mg bid N=21	Placebo N=10	Total N=31
Age (years)			
n	21	10	31
mean	22.2	26.7	23.7
SD	10.00	13.43	11.19
minimum	11	15	11
median	20.0	19.5	20.0
maximum	54	48	54
Age group - n (%)			
<18 years	8 (38.1)	4 (40.0)	12 (38.7)
>=18 years	13 (61.9)	6 (60.0)	19 (61.3)
Sex - n (%)			
Male	11 (52.4)	4 (40.0)	15 (48.4)
Female	10 (47.6)	6 (60.0)	16 (51.6)
Predominant Race - n (%)			
Asian	1 (4.8)	1 (10.0)	2 (6.5)
Black	1 (4.8)	1 (10.0)	2 (6.5)
Caucasian	18 (85.7)	7 (70.0)	25 (80.6)
Other	1 (4.8)	1 (10.0)	2 (6.5)

Ethnicity - n (%)			
Hispanic or Latino	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (3.2)
Not Hispanic or Latino	14 (66.7)	7 (70.0)	21 (67.7)
Not Reported	7 (33.3)	2 (20.0)	9 (29.0)
Weight (kg)			
n	21	10	31
mean	66.14	68.55	66.92
SD	15.550	11.661	14.259
minimum	46.9	50.0	46.9
median	67.10	68.90	67.10
maximum	100.6	88.0	100.6
Height (cm)			
n	21	10	31
mean	163.15	166.19	164.13
SD	8.248	8.153	8.208
minimum	149.8	151.5	149.8
median	164.90	170.15	166.70
maximum	177.0	174.9	177.0
Body Mass Index (kg/m2)			
n	21	10	31
mean	24.76	24.89	24.80
SD	5.121	4.345	4.811
minimum	17.3	18.9	17.3
median	25.31	25.55	25.38
maximum	36.1	31.6	36.1
PIK3CD mutation - n (%)			
E1021K	8 (38.1)	5 (50.0)	13 (41.9)
E525K	3 (14.3)	1 (10.0)	4 (12.9)
N334K	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.2)
OTHER, E522K	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (3.2)
OTHER, R108L	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.2)
OTHER, Y524D	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.2)
OTHER, c.3071G>A (p.ARG1024His)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (3.2)
OTHER, c.371G>A	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (3.2)
OTHER, exon24	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.2)
OTHER, p.Glu525 His625delinsAspPro	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.2)
PIK3R1 mutation - n (%)			
OTHER, 9bp deletion (c.1418_1425+1	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (3.2)
OTHER, 9bp deletion(c.1418_1425+1d	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.2)
OTHER, c.1425+1 G>T	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.2)
OTHER, c.1425+1G>T	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.2)
OTHER, c.1425G>A	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.2)
OTHER, c1425+1G toA	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.2)
Baseline Glucocorticoids - n (%)			
No	9 (42.9)	4 (40.0)	13 (41.9)
Yes	12 (57.1)	6 (60.0)	18 (58.1)
Baseline Intravenous IgG - n (%)			
No	16 (76.2)	9 (90.0)	25 (80.6)
Yes	5 (23.8)	1 (10.0)	6 (19.4)

• 병용약물

- 모든 환자는 한 가지 이상 약물을 병용함. 가장 흔한 병용약물은 글루코코르티코이드(71%), 아닐라이드(61.3%), 항생제(54.8%)임.

(3) 유효성

• 림프증식에 대한 영상검사

- (일차 유효성 지표) 27명의 PD 분석군에서 활성군 1명은 병변이 완전히 해소되어 분석에 포함되지 않음. log(SPD) 변화의 조정된 평균에 대한 활성군과 위약군 차이는 -0.25(p=0.0006, [95% CI: -0.38, -0.12])임.

Table 11-1 Primary analysis of change from baseline at Day 85 in log10 transformed SPD - PD analysis set excluding patients with 0 lesion at baseline_ad

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

*p-value is 2-sided

Data were analyzed using ANCOVA model with treatment as a fixed effect and log10 transformed baseline SPD as a covariate. The use of glucocorticoids and concomitant immune replacement therapy as covariate, the results were changed.

Source: Table 14.2-2.2.1b_ad

- (일차 유효성 지표에 대한 하위분석)

Table 14.2-2.2.1b_ad (Page 1 of 3)
Primary analysis of change from baseline at day 85 in the log10 transformed SPD - age group split analysis - Part II
PD analysis set excluding patients with 0 lesions at baseline

Age group: <18 years

Test vs Ref. (Comparison)	Adjusted mean change (SE) CDZ173 70 mg bid	Placebo	Comparison of adjusted means: Test vs Ref. Diff.	SE	95% CI	P-value*
CDZ173 70 mg bid (N=7) vs Placebo (N=3)	-0.37 (0.08)	-0.10 (0.08)	-0.27	0.12	(-0.57, 0.02)	0.0648

Table 14.2-2.2.1b_ad (Page 2 of 3)
Primary analysis of change from baseline at day 85 in the log10 transformed SPD - age group split analysis - Part II
PD analysis set excluding patients with 0 lesions at baseline

Age group: >=18 years

Test vs Ref. (Comparison)	Adjusted mean change (SE) CDZ173 70 mg bid	Placebo	Comparison of adjusted means: Test vs Ref. Diff.	SE	95% CI	P-value*
CDZ173 70 mg bid (N=11) vs Placebo (N=5)	-0.25 (0.05)	0.06 (0.07)	-0.31	0.08	(-0.48, -0.14)	0.0020

Table 14.2-2.2.2b_ad (Page 1 of 3)
Primary analysis of change from baseline at day 85 in the log10 transformed SPD - genetic diagnosis split analysis - Part II
PD analysis set excluding patients with 0 lesions at baseline

Genetic diagnosis: APDS1

Test vs Ref. (Comparison)	Adjusted mean change (SE) CDZ173 70 mg bid	Placebo	Comparison of adjusted means: Test vs Ref. Diff.	SE	95% CI	P-value*
CDZ173 70 mg bid (N=14) vs Placebo (N=8)	-0.26 (0.04)	-0.02 (0.05)	-0.24	0.06	(-0.37, -0.10)	0.0016

Table 14.2-2.2.2b_ad (Page 2 of 3)
Primary analysis of change from baseline at day 85 in the log10 transformed SPD - genetic diagnosis split analysis - Part II
PD analysis set excluding patients with 0 lesions at baseline

Genetic diagnosis: APDS2

Test vs Ref. (Comparison)	Adjusted mean change (SE) CDZ173 70 mg bid	Placebo	Comparison of adjusted means: Test vs Ref. Diff.	SE	95% CI	P-value*
CDZ173 70 mg bid (N=4) vs Placebo (N=)	-0.33 (0.00)	NC (NC)	NC	NC	(NC, NC)	NC

- (일차 유효성 지표에 대한 보조 분석) 27명의 PD 분석군에서 수행됨. 표적 병변 직경 곱 제곱근의 합 변화의 조정된 평균에 관한 활성군과 위약군의 차이는 -21.91(p=0.0042, [95% CI: -36.12, -7.69])임.

Table 14.2-2.4.1b_ad (Page 3 of 3)
Supportive analysis of change from baseline at day 85 in the sum of the square root of the products of diameters of index lesions - age group split analysis - Part II
PD analysis set

Age group: Overall

Test vs Ref. (Comparison)	Adjusted mean change (SE) CDZ173 70 mg bid	Placebo	Comparison of adjusted means: Test vs Ref. Diff.	SE	95% CI	P-value*
CDZ173 70 mg bid (N=19) vs Placebo (N=8)	-23.68 (4.17)	-1.78 (6.11)	-21.91	6.86	(-36.12, -7.69)	0.0042

- (이차 유효성 지표) MRI/CT 영상 지표(비-지표 병변의 3D 부피, 비장의 2D 크기와 3D 부피)의 기저 대비 감소가 활성군에서 관찰됨. 지표 병변 3D 부피의 경우, 통계적으로 유의하지 않은 감소가 나타남.

표 8 **시험 2201 파트 2 12 주 차(85 일 차) 3D 부피의 베이스라인 대비 변화 - 이차 평가변수, 보조 PD 분석**

				Comparison of Adjusted Means Leniolisib vs. Placebo			
	N	Adjusted Mean Change (SE)		Diff	SE	95% CI	2-Sided p-Value
Log-Transformed Index Lesions							
Leniolisib 70 mg bid	18	-2.08	(0.52)	-0.97	0.85	-2.74, 0.79	0.2641
Placebo	8	-1.11	(0.75)				
Log-Transformed Non-Index Lesions							
Leniolisib 70 mg bid	16	-1.63	(0.31)	-1.71	0.51	-2.77, -0.64	0.0033
Placebo	8	0.08	(0.44)				
Spleen Bi-Dimensional Size (mm^2)							
Leniolisib 70 mg bid	19	-1427.60	(299.54)	-1350.43	510.64	-2409.43, -291.42	0.0148
Placebo	8	-77.18	(442.22)				
Spleen Organ Volume (mm^3)							
Leniolisib 70 mg bid	19	-182798.56	(32134.23)	-186360.80	53130.64	-296547.01, -76174.60	0.0020
Placebo	8	3562.24	(46511.13)				

출처: 5.3.5.1 CSR 시험 2201 파트 2, 표 14.2-2.6.1b_ad 및 14.2-2.8.1b_ad
ANCOVA=공분산분석; bid=1 일 2 회; CI=신뢰구간; CSR=임상시험결과보고서; Diff=차이(레니올리십군 - 위약군); PD=약력학; SPD=직경 곱의 합; vs=대; 3D=3 차원
참고: 치료를 고정효과로 표적병변 및 측정가능한 비표적병변의 로그 10 변환한 베이스라인을 공변량으로 하는 ANCOVA 모델을 사용함. 베이스라인 글루코코르티코이드 및 동시 Ig 대체 요법 사용을 범주형(예/아니요) 공변량으로 포함함
참고: 군별로 환자 2 명을 PD 분석에서 제외함(5.3.5.1 CSR 시험 2201 파트 2, 10.3 항). 레니올리십군에서는 표적 병변에서 완전 반응이 확인된 환자 1 명을 제외하였으며 베이스라인 비표적 병변이 없는 환자 3 명은 제외함

- 순수 B세포 분율
  - (일차 유효성 지표) 27명의 PD 분석군에서 14명의 환자가 제외됨(기저 순수 B세포 분율>48%(8명), 기저 측정치 없음(1명), 기저~ 순수 B세포 0%(1명), D85 측정치 없음(4명)). 기저 대비 순수 B세포 분율 변화의 조정된 평균에 관한 활성군과 위약군의 차이는 37.3(p=0.0002, [95% CI: 24.06, 50.54])임. APDS1환자와 APDS2 환자에서 유사한 감소가 관찰됨.

Table 11-3 **Primary analysis of change from baseline at day 85 in naïve B cells - PD analysis set and with a percentage of less than 48% of naive B cells at baseline**

Overall age group

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

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

- (일차 유효성 지표에 대한 하위 분석)

Table 14.2-3.1.1b_ad (Page 1 of 3)
Primary analysis of change from baseline at day 85 in naive B cells - age group split analysis - Part II
PD analysis set and with a percentage of less than 48% of naive B cells at baseline

Age group: <18 years

Test vs Ref. (Comparison)	Adjusted mean change (SE) CDZ173 70 mg bid	Placebo	Comparison of adjusted means: Test vs Ref. Diff.	SE	95% CI	P-value*
CDZ173 70 mg bid (N=4) vs Placebo (N=2)	44.53 (1.55)	-16.53 (2.91)	61.06	3.82	(12.59, 109.53)	0.0397

Age group: >=18 years

Test vs Ref. (Comparison)	Adjusted mean change (SE) CDZ173 70 mg bid	Placebo	Comparison of adjusted means: Test vs Ref. Diff.	SE	95% CI	P-value*
CDZ173 70 mg bid (N=4) vs Placebo (N=3)	28.40 (2.99)	-1.07 (3.32)	29.47	4.23	(15.99, 42.95)	0.0061

Table 14.2-3.1.2b (Page 1 of 3)
Primary analysis of change from baseline at day 85 in naive B cells - genetic diagnosis split analysis - Part II
PD analysis set and with a percentage of less than 48% of naive B cells at baseline

Genetic diagnosis: APDS1

Test vs Ref. (Comparison)	Adjusted mean change (SE) CDZ173 70 mg bid	Placebo	Comparison of adjusted means: Test vs Ref. Diff.	SE	95% CI	P-value*
CDZ173 70 mg bid (N=7) vs Placebo (N=5)	37.18 (4.08)	-4.62 (4.12)	41.80	5.81	(28.05, 55.54)	0.0002

Genetic diagnosis: APDS2

Test vs Ref. (Comparison)	Adjusted mean change (SE) CDZ173 70 mg bid	Placebo	Comparison of adjusted means: Test vs Ref. Diff.	SE	95% CI	P-value*
CDZ173 70 mg bid (N=1) vs Placebo (N=)	23.00 (0.00)	NC (NC)	NC	NC	(NC, NC)	NC

- (일차 유효성 지표에 대한 민감도 분석) 기저 대비 순수 B세포 분율 변화에 관해 모든 시점(D29, 57, 85)에서 치료군은 위약군 대비 통계적으로 유의한 증가를 보임(치료 차이 각 26.97, 32.04, 36.81, p value 각 0.0126, <0.0001, <0.0001)

- (일차 유효성 지표에 대한 보조 분석) 기저 시점 naive B cell 분율에 무관하게 분석한 결과, 기저 대비 D85 naive B cell 분율 변화에 대한 위약군과 활성군 사이 치료 차이는 27.94임.

Table 14.2-3.2.1b_ad (Page 3 of 3)
Supportive analysis of change from baseline at day 85 in naive B cells - age group split analysis - Part II
PD analysis set

Age group: Overall

Test vs Ref. (Comparison)	Adjusted mean change (SE) CDZ173 70 mg bid	Placebo	Comparison of adjusted means: Test vs Ref. Diff.	SE	95% CI	P-value*
CDZ173 70 mg bid (N=13) vs Placebo (N=8)	34.70 (5.66)	6.76 (5.67)	27.94	6.09	(15.02, 40.85)	0.0003

(4) 안전성

- 개요

- 87.1%(27명) 환자가 AE를 보고함(활성군과 위약군 각각 85.7%, 90%). 약물 관련 AE는 활성군과 위약군 각각 23.8%, 30%에서 보고됨. 8명이 Gr 3, 4 AE를 보고하였으며, 위약군 1명이 Gr 5 SAE인 폐 고혈압을 보고함.

Table 12-1 Overall incidence of AEs - number of events and number of patients – Part II (Safety analysis set)

Age group: Overall

	CDZ173 70 mg bid N=21 nE, nS (%)	Placebo N=10 nE, nS (%)	Total N=31 nE, nS (%)
AEs, Patients with AEs	92, 18 (85.7)	46, 9 (90.0)	138, 27 (87.1)
Grade 1 AEs	65, 15 (71.4)	27, 8 (80.0)	92, 23 (74.2)
Grade 2 AEs	19, 9 (42.9)	13, 5 (50.0)	32, 14 (45.2)
Grade 3 AEs	3, 2 (9.5)	4, 3 (30.0)	7, 5 (16.1)
Grade 4 AEs	3, 2 (9.5)	1, 1 (10.0)	4, 3 (9.7)
Grade 5 AEs	0	1, 1 (10.0)	1, 1 (3.2)
Study drug-related AEs	6, 5 (23.8)	8, 3 (30.0)	14, 8 (25.8)
Serious AEs	5, 3 (14.3)	6, 2 (20.0)	11, 5 (16.1)

N = number of patients studied
nE = number of AE events in the category
nS = number of patients with at least one AE in the category
% is based on the number of patients

- (연령군) <18세, ≥18세 환자에서 AE 발생률은 유사함(83.3% vs 89.5%). SAE의 경우 <18세 환자 1명(1건), ≥18세 환자 4명(10건)에서 보고됨. ≥Gr 3 AE는 <18세 1명(Gr 3), ≥18세 8명(Gr3 4명, Gr4 3명, Gr5 1명)에서 보고됨.

- (질병 유형) APDS1, APDS2 환자에서 AE 발생률은 유사함(88% vs 83.3%). 약물 관련 AE는 APDS1 환자에서만 보고됨(8명). APDS1, APDS2 환자의 각각 80%, 50%에서 Gr 1 AE가 보고됨.

- 흔한 이상사례
  - ≥2명에서 보고된 AE는 두통, 오심, 부비동염, 상기도감염, 무력증, 피로임.

Table 12-3 Incidence of AEs by preferred term - n (percent) of patients (in ≥2 patients in total patients) – Part II (Safety analysis set)

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

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

- 약물 관련 AE
  - 25.8% 환자에서 보고됨. 약물 관련 SAE는 보고되지 않음.

Table 12-4 Incidence of treatment-related AEs by Preferred term - number of patients - number of patients – Part II (Safety analysis set)

Age group: Overall	CDZ173 70 mg bid N=21 n (%)	Placebo N=10 n (%)	Total N=31 n (%)
Patients with at least one AE	5 (23.8)	3 (30.0)	8 (25.8)
Preferred term			
Alopecia	2 (9.5)	0	2 (6.5)
Abdominal pain	0	1 (10.0)	1 (3.2)
Aphthous ulcer	1 (4.8)	0	1 (3.2)
Dyspnoea	0	1 (10.0)	1 (3.2)
Fatigue	0	1 (10.0)	1 (3.2)
Headache	0	1 (10.0)	1 (3.2)
Taste disorder	1 (4.8)	0	1 (3.2)
Vasculitis	0	1 (10.0)	1 (3.2)
Vertigo	0	1 (10.0)	1 (3.2)
Vomiting	1 (4.8)	0	1 (3.2)
Weight increased	1 (4.8)	0	1 (3.2)

Arranged in descending order of frequency (in total group) and alphabetically by preferred term
The total column will be the total number of subjects that had an AE within that PT.

- 사망 및 SAE
  - (사망) 약물 관련 사망 없음.
  - (SAE)

Table 12-5 Incidence of SAEs by preferred term - n (percent) of patients – Part II (Safety analysis set)

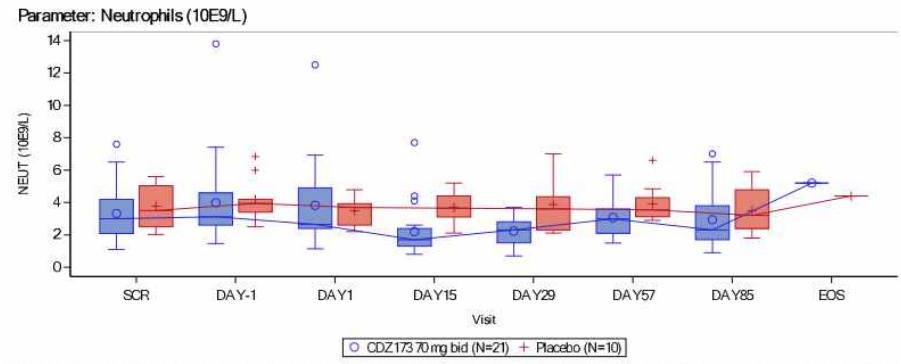
Age group: Overall

	CDZ173 70 mg bid N=21 n (%)	Placebo N=10 n (%)	Total N=31 n (%)
Preferred term			
Patients with at least one SAE	3 (14.3)	2 (20.0)	5 (16.1)
Alcohol poisoning	1 (4.8)	0	1 (3.2)
Coma	1 (4.8)	0	1 (3.2)
Dependence on oxygen therapy	0	1 (10.0)	1 (3.2)
Dyspnea	0	1 (10.0)	1 (3.2)
Failure to thrive	1 (4.8)	0	1 (3.2)
Infective exacerbation of bronchiectasis	0	1 (10.0)	1 (3.2)
Lipase increased	1 (4.8)	0	1 (3.2)
Lymphadenopathy	0	1 (10.0)	1 (3.2)
Mastoiditis	1 (4.8)	0	1 (3.2)
Pulmonary hypertension	0	1 (10.0)	1 (3.2)
Urinary tract infection	0	1 (10.0)	1 (3.2)

N = number of patients studied n = number of patients with at least one AE in the category.
Arranged in descending order of frequency (in total group) and alphabetically by preferred term
The total column will be the total number of patients that had an AE within that PT.
Under one treatment, a patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category

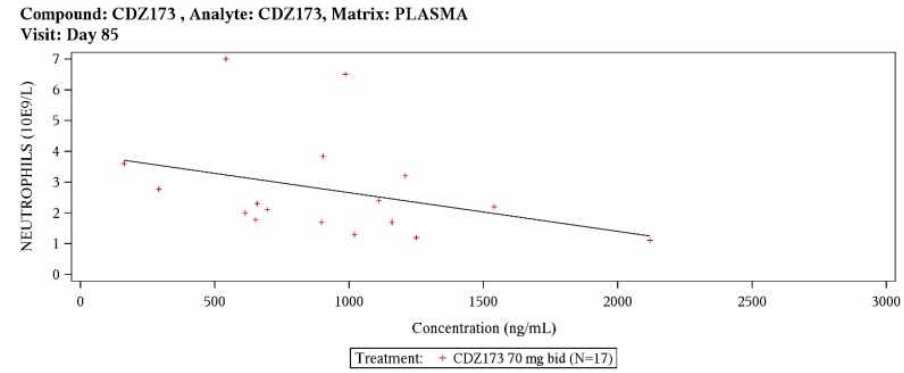
- 혈액학적 파라미터
  - (호중구) 활성군에서 호중구 감소가 관찰됨(D15 nadir). 호중구는 D85, EOS까지 증가함. 총 4명의 활성군 환자에서 호중구 <1000/μL 감소가 관찰됨. Ctroug가 높을수록 호중구 감소정도가 큼.

Figure 12-1 Boxplot of hematology lab parameters over time – Part II (Safety analysis set) (Overall)



The horizontal line in the box interior represents the median. Values outside the whiskers are identified with symbols. The upper (lower) edge of the box represents the 75th (25th) percentile. A whisker is drawn from the upper (lower) edge of the box to the largest (smallest) value within 1.5 × interquartile range above (below) the edge of the box

Figure 11-13 Scatterplot of absolute neutrophil count vs PK concentrations- Part II (PD analysis set)

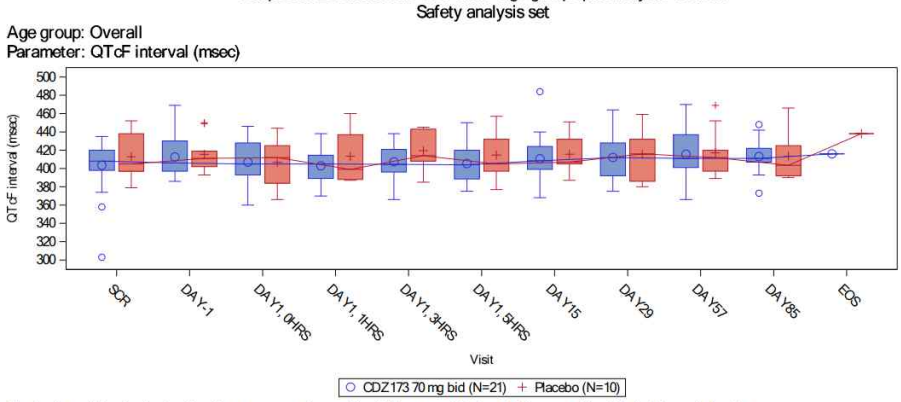


N = number of patients
Spearman's rank coefficient: -0.457
Only patients with no missing data for both PK and PD parameters are included in the analysis

- ECG

  - QTcF >500msec 또는 △QTcF >60msec인 환자는 없음.

Figure 14.3-4.1b (Page 20 of 21)
Boxplot of ECG intervals over time - age group split analysis - Part II
Safety analysis set



The horizontal line in the box interior represents the median. Values outside the whiskers are identified with symbols. The upper (lower) edge of the box represents the 75th (25th) percentile. A whisker is drawn from the upper (lower) edge of the box to the largest (smallest) value within 1.5 * interquartile range above (below) the edge of the box.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

[CCDZ173X2201E1] APDS/PASLI 환자에서 레니올리십의 장기 안전성, 내약성, 유효성, PK 평가를 위한 공개, 비무작위배정 연구

1) 개요

- 시험기간: 2016.09.08.-2023.03.13.
  - 치료 기간(최대 6년) + EOS(12주 추적 기간 후)

2) 적합 기준

- ≥45kg, 12-75세이고 CCDZ173X2201 연구에 참여하였거나 레니올리십 이외 PI3K delta 저해제로 치료받은 이력이 있고 PI3K delta 저해제로 이점을 얻을 것으로 여겨지는 APDS 환자(PIK3CD or PIK3R1 유전자 변이 기록)

선정 기준	제외 기준
Patients who met all of the following criteria as stated in the protocol were eligible for inclusion in the study: 1. Written informed consent was required before any	Patients fulfilling any of the following criteria as stated in the protocol were not eligible for inclusion in the study: 1. Patients who withdrew consent from the study

assessment was performed. 2. Patients must have participated in study CCDZ173X2201 or were treated previously with PI3K δ inhibitors other than leniolisib 3.Patients who were deemed by the investigator to benefit from PI3K δ inhibitor therapy. 4. Patients or their legal representatives (for patients under the age of 18 years) must be able to communicate well with the investigator, to understand and comply with the requirements of the study. 5. Documented APDS-associated genetic PI3K delta mutation. Patients with mutations in either PIK3CD or PIK3R1 could be included.	CCDZ173X2201. 2. Use of other investigational drugs, except leniolisib, within 5 half-lives of enrollment, or within 30 days, whichever was longer. 3. History of hypersensitivity to any of the study treatments or excipients or to drugs of similar chemical classes. 4. History or current diagnosis of ECG abnormalities indicating significant risk of safety for patients participating in the study such as: • History of familial long QT syndrome or known family history of Torsades de Pointes • Concomitant clinically significant cardiac arrhythmias, e.g. sustained ventricular tachycardia, and clinically significant second or third degree Atrioventricular (AV) block without a pacemaker • Resting QTcF (Fridericia preferred, but Bazett acceptable) > 450 msec in male patients of the age group 16 – 75 years, > 460 msec in female patients of the age group 16 – 75 years and > 440 msec in patients of the age group 12 – 15 years, if the measurement is confirmed with an additional ECG repeated as soon as possible. Concomitant use of agents known to prolong the QT interval unless it could be permanently discontinued for the duration of the study 5. Concurrent use of medication known to be strong inhibitors, or moderate or strong inducers of isoenzyme CYP3A with no option for the treatment to be discontinued or switched to a different medication prior to starting study treatment 6. Concurrent use of medications metabolized by isoenzyme CYP1A2 which have a narrow therapeutic index (drugs whose exposure-response indicate that increases in their exposure levels by the concomitant use of potent inhibitors could lead to serious safety concerns (e.g., Torsades de Pointes). 7. Previous or concurrent use of immunosuppressive medication such as: • Mammalian target of rapamycin inhibitor (e.g., sirolimus, rapamycin, everolimus) or a PI3K δ inhibitor (selective or non-selective PI3K inhibitors) within 6 weeks prior to first dosing, however, short-term use for up to a total of 5 days was allowed but only up to 1 month prior to enrollment in the study. • B cell depleters (e.g., rituximab) within 6 months prior to first dosing of study drug; if patients have received prior treatment with a B cell depleter, absolute B lymphocyte counts in the blood must have regained normal values. • Belimumab or cyclophosphamide within 6 months prior to first dosing of study drug. • Cyclosporine A, mycophenolate, 6-mercaptopurine, azathioprine, or methotrexate within 3 months prior to first

	dosing of study drug. • Glucocorticoids above 25 mg prednisone or equivalent per day within 2 weeks prior to first dosing of study drug. • Other immunosuppressive medication where effects were expected to persist at start of dosing of study drug. 8. Donation or loss of 400 mL or more of blood within 8 weeks before Day 1. 9. Administration of live vaccines (including any attenuated live vaccines) starting from 6 weeks before study entry, during the study, and up to 7 days after the last dose of leniolisib. 10. Pregnant or nursing (lactating) women, where pregnancy is defined as the state of a female after conception and until the termination of gestation. 11. Women of childbearing potential, defined as all women physiologically capable of becoming pregnant, unless they were using highly effective methods of contraception during dosing and for 2 days after the last dose of study drug. Highly effective contraception methods included: • Total abstinence (when this is in line with the preferred and usual lifestyle of the patient. Periodic abstinence (e.g. calendar, ovulation, symptothermal, post-ovulation methods) and withdrawal are not acceptable methods of contraception. • Female sterilization (have had surgical bilateral oophorectomy and/or hysterectomy), total hysterectomy or tubal ligation at least 6 weeks before taking study treatment. In case of oophorectomy alone, only when the reproductive status of the woman has been confirmed by follow up hormone level assessment. • Male sterilization (at least 6 months prior to screening). For female patients on the study, the vasectomized male partner should be the sole partner for that patient. • Use of oral, injected or implanted hormonal methods of contraception or placement of an intrauterine device (IUD) or intrauterine system (IUS) or other forms of hormonal contraception that have comparable efficacy (failure rate <1%), e.g., hormone vaginal ring or transdermal hormone contraception. In case of use of oral contraception women should have been stable on the same pill for a minimum of 3 months before taking study treatment Women were considered post-menopausal and not of childbearing potential if they have had 12 months of natural (spontaneous) amenorrhea with an appropriate clinical profile (e.g., age appropriate, history of vasomotor symptoms) or have had surgical bilateral oophorectomy (with or without hysterectomy), total hysterectomy or tubal ligation at least 6 weeks prior. In the case of oophorectomy alone, only when the reproductive status of the woman was confirmed by follow-up hormone level assessment was she considered not of childbearing potential. 12. Patients who were non-compliant or demonstrated a serious protocol deviation in the study CCDZ173X2201.

	13. History of malignancy of any organ system (other than localized basal cell carcinoma of the skin), treated or untreated, regardless of whether there was evidence of local recurrence or metastases. 14. Any surgical or medical condition, which could jeopardize the patient in case of participation in the study or which could significantly alter the absorption, distribution, metabolism, or excretion of drugs. Conditions due to APDS were permitted. The investigator should make this determination in consideration of the patient's medical history and/or clinical or laboratory evidence (e.g., assessed at the EOT/EOS visit of the study CCDZ173X2201): • Uncontrolled hypertension (≥ 140/90 mmHg) • Congestive heart failure (New York Heart Association status of class III or IV) • Chronic obstructive pulmonary disease (GOLD stage 3-4) • Inflammatory bowel disease, peptic ulcers, gastrointestinal including rectal bleeding • Major gastrointestinal tract surgery such as gastrectomy, gastroenterostomy, or bowel resection • Pancreatic injury or pancreatitis • Liver disease or liver injury as indicated by clinically significant abnormal liver function tests. ALT and AST greater than 2.5 times upper limit of normal • History of renal injury/renal disease (e.g. renal trauma, glomerulonephritis, or one kidney only) or presence of impaired renal function as indicated by a serum creatinine level exceeding 1.5 mg/dL (133 μmol/L) • Evidence of urinary obstruction or difficulty in voiding at screening • Uncontrolled diabetes (insulin dependent or non-insulin dependent) 15. Uncontrolled chronic or recurrent infectious disease (with the exception of those that were considered to be characteristic of APDS). Note: In the case where a safety laboratory assessment at screening or at the CCDZ173X2201 EOT/EOS visit was outside of the range specified above, the assessment could be repeated. Values were required to be within specified ranges prior to treatment. For patients who did not participate in study CCDZ173X2201 but were treated previously with PI3Kδ inhibitors other than leniolisib, the following additional exclusion criteria applied: 16. Vital signs (systolic and diastolic blood pressure and pulse rate) were assessed in the sitting position after the patient had rested for at least 3 minutes. Sitting vital signs should be within the following ranges: • Systolic blood pressure (BP), 90 to 139 mmHg • Diastolic BP, 50 to 89 mmHg • Pulse rate, 50 to 100 bpm; up to 110 bpm for adolescents 17.Patient must have a minimum body weight of 45 kg. 18. Evidence of tuberculosis infection as defined by a positive QuantiFERON TB test (or comparable test) at

	screening. If presence of latent tuberculosis was established, treatment according to local country guidelines must have been completed before patients could be considered for enrollment. 19. History of acquired immunodeficiency diseases, or a positive human immunodeficiency virus (ELISA and Western blot) test result at screening. 20. A positive Hepatitis B surface antigen or Hepatitis C test (by polymerase chain reaction) result at screening. No additional exclusions could be applied by the investigator, in order to ensure that the study population was representative of all eligible patients.

3) 투여 방법

- 투여 용량 및 경로: CDZ173 70mg bid 경구투여
  - 토하거나 복용을 잊은 경우 재투여는 허용되지 않음.
  - (병용 금기) 다른 임상시험 약물, 생백신 또는 약독화 백신, 강한 CYP3A 억제제, 중등도/강한 CYP3A 유도제, CYP1A2 대사 약물, 면역억제제
- 용량 조정 지침
  - (Interruption) 강한 CYP3A4 억제제 및/또는 좁은 치료역의 CYP1A2 기질 투여가 필요할 경우 CDZ173 투여 일시 중지를 고려할 수 있음.
  - (discontinuation) 환자의 동의 철회, 임신, 약물 관련 SAE, 3일 연속 ≥Grade 2 설사 발생, ≥Grade3 설사, 위장관 감염과 관련있는 것으로 평가된 발열과 설사 또는 복통, Grade 4 발진, 금지된 약물 사용

4) 평가 변수

(1) 평가 시점

Table 2 Schedule of Assessments for Protocol CCDZ173X2201E1

Epoch	Extension-Screening	Extension-Treatment																	
Visit Name	Screening	Treatment																EOT	EOS
Visit Numbers[1]	501[2]	502[3]	502.1	503	504	505	506	507	508	509	510	511	512	513	514	515	516	517	599
Study Day(s)	-7 -3 +7	1	14 -3 +3	42 -7 +7	84 -10 +10	168 -10 +10	252 -10 +10	364 -10 +10	546 ±2 weeks	728 ±2 weeks	910 ±2 weeks	1092 ±2 weeks	1274 ±2 weeks	1456 ±2 weeks	1638 ±2 weeks	1820 ±2 weeks	2002 ±2 weeks	2184 ±2 weeks	2268 ±2 weeks
Written informed consent[4]	X																		
Inclusion/exclusion criteria	X																		
Medical history/current medical conditions	X																		
Demography	X																		
Physical examination*	X[5]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Tanner staging[6]	X[5]							X		X		X		X		X		X	
Pregnancy test[7]	X[5]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vital signs and body measurements																			
Body height[8*]	X[5]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Body weight*	X[5]	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Body temperature*	X[5]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
BP/pulse rate[9*]	X[5]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECG evaluation*	X[5]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hematology*	X[5]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Blood chemistry[10*]	X[5]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urinalysis*	X[5]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HIV/hepatitis/ QuantiFERON test	X[11]																		
Trough PK blood collection[12]		X			X	X	X												
Serial PK blood collection[13]			X[13]	X[13]	X[13]	X[13]	X[13]	X[13]	X[13]	X[13]	X[13]	X[13]	X[13]	X[13]	X[13]	X[13]			
Phone contact to assess for safety[14]			X[14]	X[14]	X[14]	X[14]	X[14]	X[14]	X[14]	X[14]	X[14]	X[14]	X[14]	X[14]	X[14]				
Soluble biomarkers		X			X	X	X												
T and B cell immunophenotyping		X			X	X	X												
Serum immunoglobulins		X			X	X	X												
EBV/CMV test[17]		X			X	X	X												
EBV test in saliva		X			X	X	X												
SF-36/WPAI-CIQ questionnaires		X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Physician's/patient's global assessment scales		X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
MRI or CT or US scan[15]						X[15]	X[15]												
Patient narratives*		X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Study drug administration[16]		X[18]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Study/epoch completion information	X																		X
Concomitant medications*		X																	
Adverse events		X																	
Comments		X																	

Keys

Abbreviations: BP = blood pressure; CMV = cytomegalovirus; CT = computed tomography; EBV = Epstein-Barr virus; ECG = electrocardiogram; EOS = end of study; EOT = end of treatment; FCT = film-coated tablet; HGC = hard gelatin capsule; hsCRP = high sensitivity c-reactive protein; LDH = lactose dehydrogenase; MRI = magnetic resonance imaging; PK = pharmacokinetics; SF-36 = short form-36; WPAI-CIQ = work productivity activity impairment and classroom impairment questionnaire; US = ultrasound

* These assessments were also to be conducted for patients who discontinued study treatment.

1. Visit structure given for internal programming purpose only.
2. Was performed only if patient did not roll-over directly at CCDZ173X2201 EOT/EOS visit.
3. Visit 502 could have been performed on the same day of Visit 501, if all the inclusion and exclusion criteria were verified on that day. In that case the assessments of body weight, body temperature, and blood pressure/pulse rate did not have to be repeated.
4. The extension study could have been described and the ICF for the extension study provided to the patient already during the CCDZ173X2201 study, in order to let the patient have enough time to properly think about his/her participation.
5. If patient rolled over at the CCDZ173X2201 EOT/EOS visit this assessment corresponded to the assessment performed at that visit and was not repeated.
6. Only assessed in patients who were younger than 18 years old at the time of assessment.
7. Serum pregnancy test was required at screening if the patient was not rolled over directly from study CCDZ173X2201 EOT/EOS visit. Urine pregnancy test for all other patients and timepoints. Patients carried out self-pregnancy tests between visits after Visit 504, data was kept as source document.
8. Only assessed in patients who were younger than 18 years old at the time of assessment. Adult patients who did not participate in CCDZ173X2201 study had 1 assessment at Visit 501 only.
9. Sitting BP and pulse rate were measured after 3 minutes of sitting rest.
10. Included hsCRP and LDH assessments.
11. Only assessed in patients who did not participate in CCDZ173X2201 study.
12. Not applicable for patients enrolled in Russian Federation. Additional trough PK samples were not taken if the visit had serial PK blood collection.
13. Not applicable for patients enrolled in Russian Federation. For all other patients, serial PK blood collection occurred in any 2 consecutive visits from Visit 502.1 to Visit 511. The first visit had PK blood sampling before and after the final dose of HGC, and then patients were switched to FCT. The second visit was the next study visit following the switch to FCT. Each of these 2 visits had PK samples collected at pre-dose and post-dose 0.25, 0.5. 1, 2, 4, 6, and 8 hours.
14. A phone contact was to be made approximately 2 weeks after the first dose of FCT to check for any potential safety issues. In case of any concerns, patients were to be followed-up as deemed appropriate by the investigator; this may have included an unscheduled on-site visit.
15. Optional for patient: it could have been performed at Visit 505 (Day 168), or at Visit 506 (Day 252), or between these 2 visits. Same modality as in the CCDZ173X2201 study should have been used. Was not to be performed by patients who did not participate in CCDZ173X2201 study.
16. Morning dose after blood sample collections. Also, refer to Footnote 13 and protocol Section 3.1 (Appendix 16.1.1) for dosing details.
17. Samples for EBV/CMV test were collected as EBV/CMV viremia (plasma) and as EBV/CMV latent (plasma).
18. If patient rolled over directly at the CCDZ173X2201 EOT visit and Visits 501 and 502 were performed on the same day (see Footnote 3 above), the extension study drug was given as the morning dose.

(2) 평가 변수

- 유효성

  - 삶의 질, 영상 검사 결과, 면역 표현형

- 안전성

  - AE, PE, 활력징후, ECG, 실험실 검사, Tanner staging

(3) 안전성 평가

- AE, PE, 활력징후, ECG, 실험실 검사, Tanner staging(<18세)
- 간 독성 모니터링

Table 9-1 Liver Event and Laboratory Trigger Definitions

	Definition/ threshold
Liver laboratory triggers	• 3 x ULN < ALT / AST ≤ 5 x ULN • 1.5 x ULN < TBL ≤ 2 x ULN
Liver events	• ALT or AST > 5 × ULN • ALP > 2 × ULN (in the absence of known bone pathology) • TBL > 2 × ULN (in the absence of known Gilbert syndrome) • ALT or AST > 3 × ULN and INR > 1.5 • Potential Hy's Law cases (defined as ALT or AST > 3 × ULN and TBL > 2 × ULN [mainly conjugated fraction] without notable increase in ALP to > 2 × ULN) • Any clinical event of jaundice (or equivalent term) • ALT or AST > 3 × ULN accompanied by (general) malaise, fatigue, abdominal pain, nausea, or vomiting, or rash with eosinophilia • Any adverse event potentially indicative of a liver toxicity *

Table 9-2 Follow Up Requirements for Liver Events and Laboratory Triggers

Criteria	Actions required	Follow-up monitoring
Potential Hy's Law case[a]	• Discontinue the study drug immediately • Hospitalize, if clinically appropriate • Establish causality • Complete liver CRF	ALT, AST, TBL, Alb, PT/INR, ALP and γGT until resolution[c] (frequency at Investigator discretion)
ALT or AST		
> 8 × ULN	• Discontinue the study drug immediately • Hospitalize if clinically appropriate • Establish causality • Complete liver CRF	ALT, AST, TBL, Alb, PT/INR, ALP and γGT until resolution[c] (frequency at Investigator discretion)
> 3 × ULN and INR > 1.5	• Discontinue the study drug immediately • Hospitalize, if clinically appropriate • Establish causality • Complete liver CRF	ALT, AST, TBL, Alb, PT/INR, ALP and γGT until resolution[c] (frequency at Investigator discretion)
> 5 to ≤ 8 × ULN	• Repeat LFT within 48 hours • If elevation persists, continue follow-up monitoring • If elevation persists for *more than 2 weeks*, discontinue the study drug • Establish causality • Complete liver CRF	ALT, AST, TBL, Alb, PT/INR, ALP and γGT until resolution[c] (frequency at Investigator discretion)
> 3 × ULN accompanied by symptoms[b]	• Discontinue the study drug immediately • Hospitalize if clinically appropriate • Establish causality • Complete liver CRF	ALT, AST, TBL, Alb, PT/INR, ALP and γGT until resolution[c] (frequency at Investigator discretion)
> 3 to ≤ 5 × ULN (patient is asymptomatic)	• Repeat LFT within the next week • If elevation is confirmed, initiate close observation of the patient	Investigator discretion Monitor LFT within 1 to 4 weeks
ALP (isolated)		
> 2 × ULN (in the absence of known bone pathology)	• Repeat LFT within 48 hours • If elevation persists, establish causality • Complete liver CRF	Investigator discretion Monitor LFT within 1 to 4 weeks or at next visit
TBL (isolated)		
> 2 × ULN (in the absence of known Gilbert syndrome)	• Repeat LFT within 48 hours • If elevation persists, discontinue the study drug immediately • Hospitalize if clinically appropriate • Establish causality • Complete liver CRF	ALT, AST, TBL, Alb, PT/INR, ALP and γGT until resolution[c] (frequency at Investigator discretion) Test for hemolysis (e.g. reticulocytes, haptoglobin, unconjugated [indirect] bilirubin)
> 1.5 to ≤ 2 × ULN (patient is asymptomatic)	• Repeat LFT within the next week • If elevation is confirmed, initiate close observation of the patient	Investigator discretion Monitor LFT within 1 to 4 weeks or at next visit
Jaundice	• Discontinue the study drug immediately • Hospitalize the patient • Establish causality • Complete liver CRF	ALT, AST, TBL, Alb, PT/INR, ALP and γGT until resolution[c] (frequency at Investigator discretion)
Any AE potentially indicative of a liver toxicity*	• Consider study drug interruption or discontinuation • Hospitalization if clinically appropriate • Establish causality • Complete liver CRF	Investigator discretion

*These events cover the following: hepatic failure, fibrosis and cirrhosis, and other liver damage-related conditions; the non-infectious hepatitis; the benign, malignant and unspecified liver neoplasms

[a]Elevated ALT/AST > 3 × ULN and TBL > 2 × ULN but without notable increase in ALP to > 2 × ULN

[b](General) malaise, fatigue, abdominal pain, nausea, or vomiting, or rash with eosinophilia

[c]Resolution is defined as an outcome of one of the following: (1) return to baseline values, (2) stable values at three subsequent monitoring visits at least 2 weeks apart, (3) remain at elevated level after a maximum of 6 months, (4) liver transplantation, and (5) death.

- 신독성 모니터링

  - 신장 사건은 다음 중 하나로 정의됨: 1)정상 체액 상태에서 혈청 크레아티닌의 확증된(≥24시간 이후) 기저 대비 ≥25% 증가 2) 새로 발생한(≥1+) 단백뇨, 혈뇨 또는 당뇨 3) 뇨 중 알부민-크레아티닌 비율(ACR) 또는 단백질-크레아티닌 비율(PCR)의 2배 증가

Table 9-3 Specific Renal Alert Criteria and Actions

Renal Event	Actions
Serum creatinine increase 25 – 49% compared to baseline	Confirm 25% increase after 24-48h Follow up within 2-5 days
Serum creatinine increase ≥ 50 % compared to baseline	Follow up within 24-48h if possible Consider drug interruption Consider patient hospitalization /specialized treatment
Albumin- or Protein-creatinine ratio increase ≥ 2-fold Albumin-creatinine ratio (ACR) ≥ 30 mg/g or ≥ 3 mg/mmol; New dipstick proteinuria ≥ 1+ Protein-creatinine ratio (PCR)≥ 150 mg/g or >15 mg/mmol	Confirm value after 24-48h Perform urine microscopy Consider drug interruption / discontinuation
New dipstick glucosuria ≥ 1+ not due to diabetes	Blood glucose (fasting) Perform serum creatinine, ACR
New dipstick hematuria not due to trauma	Urine sediment microscopy Perform serum creatinine, ACR
Document contributing factors: co-medication, other co-morbid conditions, and additional diagnostic procedures performed in the CRF	
Monitor patient regularly (frequency at investigator's discretion) until one of the following:	
Event resolution: (sCr within 10% of baseline or protein-creatinine ratio within 50% of baseline)	
Event stabilization: sCr level with ±10% variability over last 6 months or protein-creatinine ratio stabilization at a new level with ±50% variability over last 6 months.	

5) 연구 결과

(1) 노출도 및 환자 참여상태

• 환자 참여 상태

- 총 37명(CCDZ173X2201 참여 환자 35명(위약군 9명), 다른 PI3K delta 저해제 투여 후 레니올리십 첫 노출된 환자 2명(seletalisib 투여))이 연장연구에 등록됨. 이 중 6명이 치료 중단함: AE, 사망, 시험자 결정, 개발사 결정(2). 시험 대상자/보호자 결정.

Table 5 Patient Disposition (All Patients)

			Part 1	Part 2			Extension*
			Leniolisib 10/30/70 mg BID N=6 n (%)	Leniolisib 70 mg BID N=21 n (%)	Placebo BID N=10 n (%)	Total N=32 n (%)	Leniolisib 70 mg BID N=37 n (%)
Screening	Patients	Completed	6 (100.0)				
Treatment Period 1	Patients	Completed	6 (100.0)				
Treatment Period 2	Patients	Completed	6 (100.0)				
Treatment Period 3	Patients	Completed	6 (100.0)				
Post-treatment follow-up	Patients	Completed	6 (100.0)				
Screening	Patients	Completed		21 (100.0)	10 (100.0)	31 (96.9)	
		Discontinued		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	
	Primary reason for discontinuation	Screen failure		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	
Treatment	Patients	Completed		21 (100.0)	10 (100.0)		
Extension screening	Patients	From Part 1					6 (16.2)
		From Part 2					29 (78.4)
		Completed					37* (100.0)
Extension-treatment	Patients	From Part 1					6 (16.2)
		From Part 2					29 (78.4)
		Continuing					31 (83.8)
		Discontinued					6 (16.2)
	Primary reason for discontinuation	Adverse event					1 (2.7)
		Death					1 (2.7)
		Physician decision					1 (2.7)
		Study terminated by sponsor					2 (5.4)
		Subject/guardian decision					1 (2.7)

Abbreviations: BID = twice daily.
* Includes 2 patients from other PI3Kδ inhibitor development programs who did not participate in Parts 1 or 2.
The extract for the extension study data was 13MAR2023.

Table 6 Number (Percent) of Patients in the Analysis Sets (All patients)

	Part 1	Part 2			Extension Leniolisib 70 mg BID		
	Leniolisib 10/30/70 mg BID N=6 n (%)	Leniolisib 70 mg BID N=21 n (%)	Placebo BID N=10 n (%)	Overall Part 2 N=32 n (%)	Previous Leniolisib N=26 n (%)	Previous Placebo N=9 n (%)	Total Extension* N=37 n (%)
Safety Analysis Set	6 (100.0)	21 (100.0)	10 (100.0)	31 (96.9)	26 (100.0)	9 (100.0)	37 (100.0)
PK Analysis Set	6 (100.0)	19 (90.5)	0 (0.0)	19 (59.4)	26 (100.0)	9 (100.0)	37 (100.0)
PD Analysis Set	6 (100.0)	19 (90.5)	8 (80.0)	27 (84.4)	26 (100.0)	9 (100.0)	37 (100.0)

Abbreviations: BID = twice daily; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic.
*2 additional patients from other PI3Kδ inhibitor developmental program.
Screening failures were included in the Overall Part 2 column.
Safety Analysis Set: Patients that received study drug with no protocol deviations with relevant impact on safety data.
PK Analysis Set: Patients with at least one valid PK concentration measurement and no protocol deviations with relevant impact on PK data.
PD Analysis Set: Patients with any available PD data and no protocol deviations with relevant impact on PD data.
The PD Analysis Set was used for the summary of all PD and efficacy endpoints.
The extract for the extension study data was 13MAR2023.

• 노출도

- 81.1%(30명) 환자가 ≥96주(대략 2년), 13.5%(5명)가 ≥260주(5년)간 레니올리십에 노출됨.

Table 9 Duration of Exposure to Study Treatment (Safety Analysis Set)

	Part 1	Part 2		Extension Leniolisib 70 mg BID		
	Leniolisib Total 10, 30, and 70 mg BID N=6	Placebo BID N=10	Leniolisib 70 mg BID N=21	Previous Leniolisib N=26	Previous Placebo N=9	Total Extension N=37
Total exposure (mg)						
n	6	10	21	26	9	37
mean	6160.0	0.0	11770.0	166096.5	125992.2	155674.3
SD	77.97	0.00	251.69	78370.03	41821.98	71372.91
minimum	6060	0	10920	61040	74480	61040
median	6150.0	0.0	11760.0	151060.0	128520.0	150500.0
maximum	6300	0	12180	306600	178780	306600
Duration of exposure (weeks)						
n	6	10	21	26	9	37
mean	11.95	12.01	12.09	169.58	132.00	159.76
SD	0.117	0.196	0.146	79.992	43.660	72.645
minimum	11.9	11.7	11.7	62.3	76.0	62.3
median	11.93	12.00	12.14	154.79	131.14	154.71
maximum	12.1	12.3	12.4	312.9	183.1	312.9
Maximum duration of exposure (weeks) – n (%)						
1-2 weeks	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2-4 weeks	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
4-10 weeks	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
10-11 weeks	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
11-12 weeks	3 (50.0)	4 (40.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
12-24 weeks	3 (50.0)	6 (60.0)	19 (90.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
24-36 weeks	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
36-48 weeks	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
48-60 weeks	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
60-72 weeks	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (0.0)	3 (8.1)
72-84 weeks	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (22.2)	4 (10.8)
84-96 weeks	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
96-108 weeks	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (22.2)	5 (13.5)
108-156 weeks	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (26.9)	1 (11.1)	8 (21.6)
156-208 weeks	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (15.4)	4 (44.4)	8 (21.6)
208-260 weeks	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (0.0)	4 (10.8)
≥260 weeks	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (19.2)	0 (0.0)	5 (13.5)

Abbreviations: BID = twice daily; SD = standard deviation.
Diary data incomplete for 30SEP2022 cut off. If subject's dosing is as per protocol at sites for dosing, it is considered that they receive the correct daily dose on days diary data is not entered.
The extract for the extension study data was 13MAR2023.

(2) 인구통계학적 특성 및 기저 특성

- 인구통계학적 특성

Table 7 Patient Demographics (Safety Analysis Set)

		Part 1	Part 2		Extension Leniolisib 70 mg BID		
		Leniolisib 10/30/70 mg BID N=6	Leniolisib 70 mg BID N=21	Placebo BID N=10	Previous Leniolisib N=26	Previous Placebo N=9	Total Extension* N=37
Age (years)	Mean (SD)	22.2 (5.64)	22.2 (10.00)	26.7 (13.43)	22.3 (9.13)	25.0 (12.96)	22.7 (9.96)
	Median	22.0	20.0	19.5	20.5	18.0	20.0
	Range	[16,31]	[11,54]	[15,48]	[12,55]	[15,49]	[12,55]
Sex – n (%)	Male	4 (66.7)	11 (52.4)	4 (40.0)	15 (57.7)	4 (44.4)	21 (56.8)
	Female	2 (33.3)	10 (47.6)	6 (60.0)	11 (42.3)	5 (55.6)	16 (43.2)
Race – n (%)	White	6 (100.0)	18 (85.7)	7 (70.0)	23 (88.5)	6 (66.7)	31 (83.8)
	Black or African American	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (10.0)	1 (3.8)	1 (11.1)	2 (5.4)
	Asian	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (10.0)	1 (3.8)	1 (11.1)	2 (5.4)
	Other	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (10.0)	1 (3.8)	1 (11.1)	2 (5.4)
Ethnicity – n (%)	Not Hispanic or Latino	3 (50.0)	14 (66.7)	7 (70.0)	16 (61.5)	6 (66.7)	22 (59.5)
	Hispanic or Latino	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (3.8)	1 (11.1)	3 (8.1)
	Not reported	2 (33.3)	7 (33.3)	2 (20.0)	9 (34.6)	2 (22.2)	12 (32.4)
Weight (kg)	Mean (SD)	63.92 (7.63)	66.14 (15.55)	68.55 (11.66)	64.35 (12.51)	67.88 (12.16)	65.88 (12.28)
	Median	66.80	67.10	68.90	65.50	66.60	67.10
	Range	[52.9,73.2]	[46.9,100.6]	[50.0,88.0]	[46.9,93.7]	[50.0,88.0]	[46.9,93.7]
Height (cm)	Mean (SD)	170.63 (9.68)	163.15 (8.25)	166.19 (8.15)	164.62 (9.29)	165.64 (8.45)	165.27 (8.90)
	Median	169.75	164.90	170.15	165.80	169.30	167.00
	Range	[157.3,185.0]	[149.8,177.0]	[151.5,174.9]	[149.8,184.5]	[151.5,174.9]	[149.8,184.5]
Body Mass Index (kg/m^2)	Mean (SD)	22.100 (3.46)	24.763 (5.12)	24.888 (4.34)	23.781 (4.46)	24.822 (4.60)	24.154 (4.37)
	Median	21.950	25.315	25.549	23.630	25.616	24.200
	Range	[18.00,27.20]	[17.35,36.07]	[18.90,31.60]	[17.35,34.46]	[18.90,31.60]	[17.35,34.46]

Abbreviations: BID = twice daily; SD = standard deviation.
*2 patients in the extension study did not participate in Part 1 or Part 2.
Weight, height, and body mass index (BMI) were taken from screening vital signs evaluations.
If BMI was not recorded in the database then this was derived.

Table 8 Baseline Disease Characteristics (Safety Analysis Set)

		Part 1	Part 2		Extension Leniolisib 70 mg BID		
		Leniolisib 10/30/70 mg BID N=6	Leniolisib 70 mg BID N=21	Placebo BID N=10	Previous Leniolisib N=26	Previous Placebo N=9	Total Extension* N=37
Duration of previous leniolisib treatment (days)	N	0	0	0	26	0	26
	Mean (SD)				84.2 (0.88)		84.2 (0.88)
	Median				84.0		84.0
	Range				[82,86]		[82,86]
Duration since diagnosis (days)	N	NA	20	10	25	9	36
	Mean (SD)		561.4 (728.06)	903.2 (773.64)	796.5 (701.29)	1116.1 (746.34)	898.8 (708.19)
	Median		324.5	682.0	596.0	808.0	726.5
	Range		[-42,2203]	[-40,2161]	[89,2330]	[91,2274]	[89,2330]
PIK3CD mutation – n (%)	PIK3CD mutation – overall	0 (0.0)	16 (76.2)	9 (90.0)	21 (80.8)	8 (88.9)	30 (81.1)
	E1021K	0 (0.0)	8 (38.1)	5 (50.0)	12 (46.2)	4 (44.4)	17 (45.9)
	E525K	0 (0.0)	3 (14.3)	1 (10.0)	4 (15.4)	1 (11.1)	5 (13.5)
	N334K	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)
	OTHER, C.3071G>A (P.ARG1024HIS)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.7)
	OTHER, C.371G>A	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.7)
	OTHER, E522K	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.7)
	OTHER, EXON 24	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)
	OTHER, P.GLU525_HIS625DELINSASPPRO	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)
	OTHER, R108L	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)
	OTHER, Y524D	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)
	OTHER, c.3071G>A (p.ARG1024His)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	OTHER, c.371G>A	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	OTHER, exon24	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	OTHER, p.Glu525_His625delinsAspPro	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PIK3R1 mutation – n (%)	PIK3R1 mutation – overall	0 (0.0)	5 (23.8)	1 (10.0)	5 (19.2)	1 (11.1)	7 (18.9)
	OTHER, 9BP DELETION (C.1418_1425+1DE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.7)
	OTHER, 9BP DELETION(C.1418_1425+1DEL	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)
	OTHER, 9 bp deletion (c.1418_1425+1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	OTHER, 9 bp deletion(c.1418_1425+1d	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	OTHER, C.1425+1G>T	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)
	OTHER, C1425+1 G>A	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)
	OTHER, C1425+1G>A	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
	OTHER, PI3KR1 C1425+1G>T	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)
	OTHER, PIK3R1 C. 1425+1G>A	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.7)
	OTHER, c.1425+1 G>T	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	OTHER, c.1425+1G>T	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	OTHER, c.1425G>A	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	OTHER, c1425+1G to A	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Naïve B cells	N	6	19	10	6	0	6
	Mean (SD)	31.958 (14.04)	38.055 (14.38)	40.095 (16.55)	50.250 (26.94)		50.250 (26.94)
	Median	30.625	41.000	37.150	47.350		47.350
	Range	[10.70,53.70]	[9.40,55.90]	[22.30,67.65]	[10.70,92.50]		[10.70,92.50]
Sum of product of diameters of index lesions	N	6	19	9	22	8	23
	Mean (SD)	1246.30 (811.64)	1431.45 (1026.14)	1762.87 (1834.90)	1465.85 (1003.41)	1817.60 (1953.72)	1559.66 (1294.40)
	Median	1046.60	1215.20	1325.00	1461.60	1370.95	1401.05
	Range	[258.0,2452.6]	[153.1,3226.6]	[411.0,6310.3]	[153.1,3226.6]	[411.0,6310.3]	[153.1,6310.3]
3D volume of index lesions (mm^3)	N	0	19	9			
	Mean (SD)		20142.12 (15617.13)	38353.70 (63085.66)			
	Median		16173.80	16986.60			
	Range		[2543.7,45564.8]	[3421.8,202122.8]			

(3) 유효성

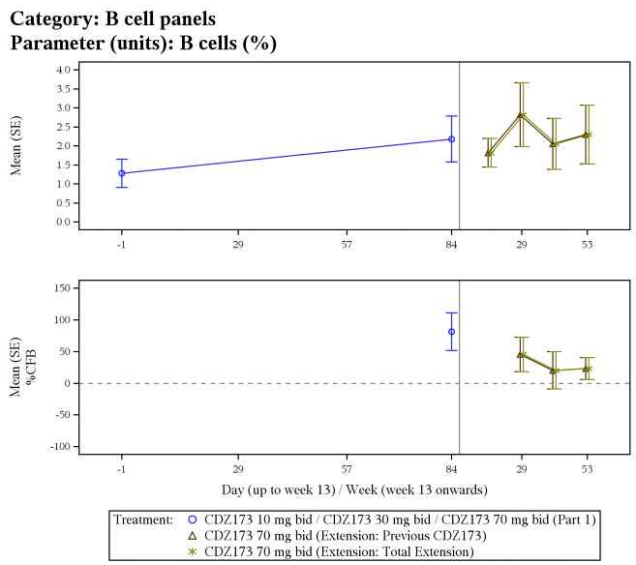
- 삶의 질

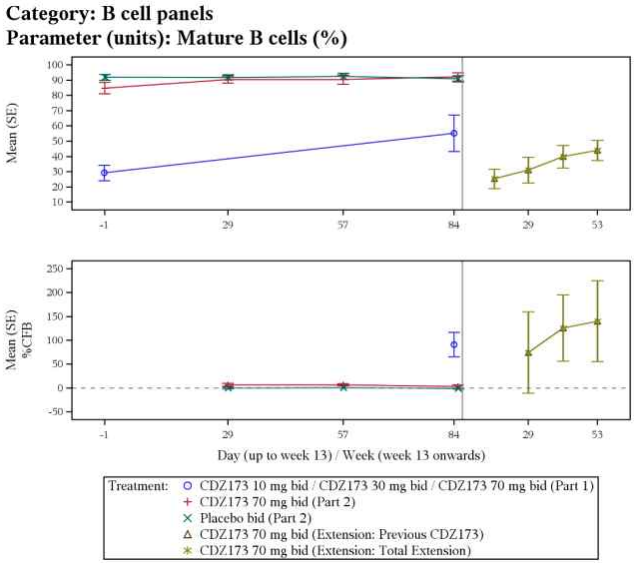
Table 10 Summary of the Global Patient and Physician Assessment Questionnaire (PD Analysis Set)

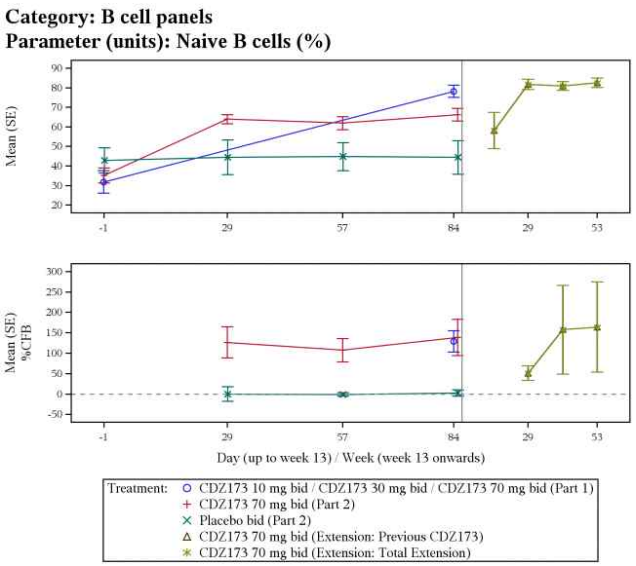
Extension Day	PtGA		PGA	
	n	Mean (SD) CFB	n	Mean (SD) CFB
84	37	-14.66 (21.418)	31	-31.41 (17.817)
252	36	-14.62 (20.058)	31	-29.98 (26.287)
546	32	-12.94 (24.092)	28	-31.85 (18.818)
910	24	-8.68 (28.368)	19	-29.47 (19.500)
1274	15	-19.49 (28.436)	10	-34.07 (10.054)
1638	7	-24.06 (24.996)	2	-37.00 (4.243)
2002	5	-20.88 (29.926)	1	-38.00
2184	4	-22.50 (35.576)	3	-45.00 (5.000)

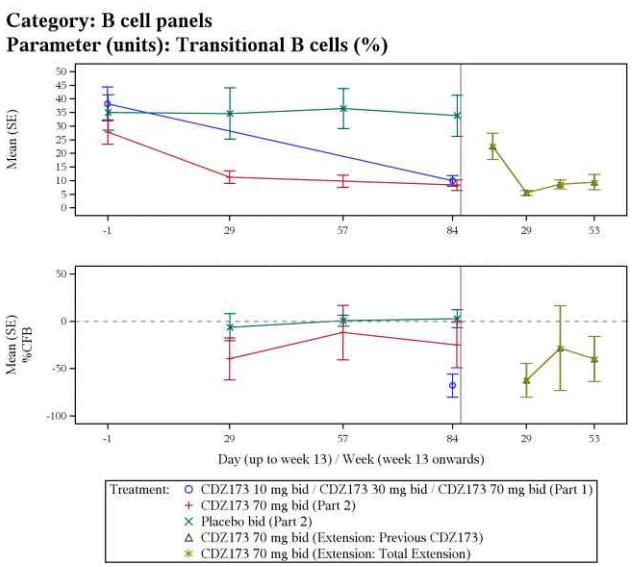
CFB = change from baseline; PGA = physician global assessment; PtGA = patient global assessment; SD = standard deviation.
PGA: Scores ranged from 0-100, with lower scores indicating less disease activity. PtGA: Scores ranged from 0-100, with higher scores indicating greater well-being.
The extract for the extension study data was 13MAR2023.

- 면역표현형



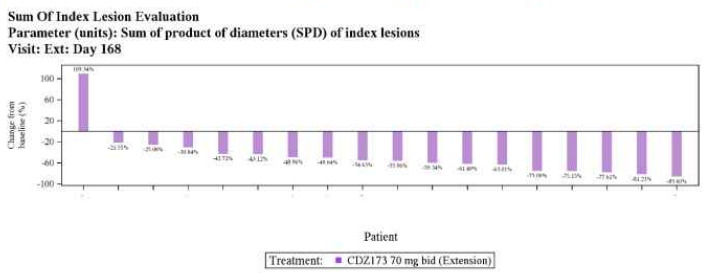


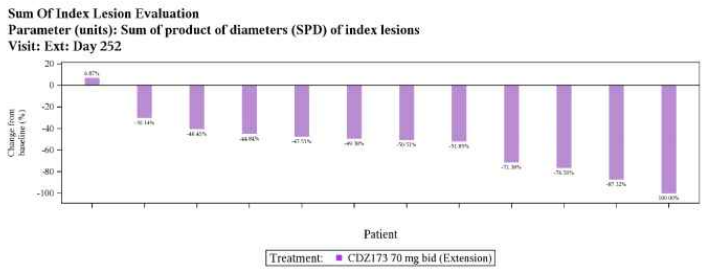




• 영상 검사 결과

Figure 7 Waterfall Plots of MRI/CT Evaluable Parameters (All Patients)





(참고) 환자 식별 번호 삭제

(4) 안전성

- 개요

Table 11 Overall Summary of Adverse Events per Interim Analysis

		IA-1 70 mg BID (N=37) n (%)	IA-2 70 mg BID (N=37) n (%)
Number of patients with any AE		32 (86.5)	34 (91.9)
Severity	Grade 1	29 (78.4)	32 (86.5)
	Grade 2	18 (48.6)	24 (64.9)
	Grade 3	10 (27.0)	10 (27.0)
	Grade 4	0 (0)	1 (2.7)
	Grade 5	1 (2.7)	1 (2.7)
Related AEs		5 (13.5)	5 (13.5)
Serious AEs		6 (16.2)	8 (21.6)
AEs leading to discontinuation of study treatment		1 (2.7)	2 (5.4)
Related AEs leading to discontinuation of study treatment		0 (0)	0 (0)
AEs leading to study withdrawal		1 (2.7)	2 (5.4)
Number of deaths		1 (2.7)	1 (2.7)

AE = adverse event; BID = twice daily; IA = interim analysis.
Sources: IA-1= Interim Analysis CSR Study 2201E1 Version 1 Table 10; IA-2= Table 12 below.

- 흔한 이상사례
  - ≥10%에서 보고된 TEAE: 부비동염, 설사, 외이도염, 구토, 천식, 폐렴, 상기도 감염, 비염, 체중 증가, 복통, 기관지염, 충치, 구강 헤르페스, 인두염, 요로 감염
- 사망
  - 약물 관련 사망 없음.
- SAE
  - 21.6%(8/37)가 36개의 SAE를 보고함. 복통, 폐렴(각 2명, 5.4%) 외 >1명에서 보고된 SAE는 없음. 3명은 SAE로 약물을 일시 중단한 바 있고, 이 중 한 명은 영구 중단함(호지킨병). 약물 관련 SAE로 판정된 건은 없음.
- 약물 관련 AE
  - 13.5%(5/37)에서 발생함: 체중 증가(8.1%), 관절통, 고혈당, 호중구 감소(각 2.7%).

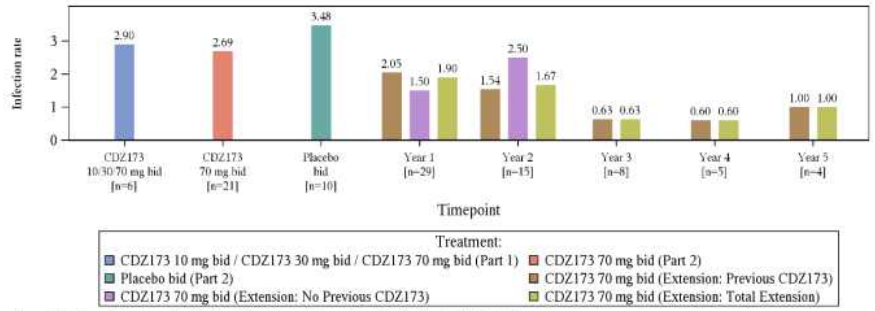
Table 15 Incidence of Adverse Events Related to Treatment by Preferred Term – n (%) of Patients (Safety Analysis Set)

	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 (%)
Patients with at least one related AE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (23.8)	3 (30.0)	3 (11.5)	1 (11.1)	5 (13.5)
Preferred term								
Weight increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	2 (7.7)	1 (11.1)	3 (8.1)
Alopecia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Aphthous ulcer	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Arthralgia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
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)
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)
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)
Vomiting	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal 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)
Dyspnoea	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatigue	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Headache	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	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)
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)

Abbreviations: AE = adverse event; BID = twice daily.
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 date for the extension study data was 13MAR2023.

- 임상적으로 유의한 AE
  - (감염) 약물 관련으로 평가된 infectons and infestations(SOC) 하위 AE는 보고되지 않음. SAE인 AE는 5명, Gr 3 AE는 1명에서 발생함.

Figure 10 Barchart of Infection Rates (Safety Analysis Set)



Annualized rate for parts 1 and 2 is defined as = ((number of infections)/84) * 365.
Only on treatment infections are counted up to study day 84. Other infections that occur after this day in Parts 1 and 2 are not included in the derivation.
Patients should have completed the full time period if they are included in the analysis. For example, a patient with 360 days follow-up in the OLE should not contribute data to the 'Year 1' bar.
A patient with 380 days follow-up in the OLE should contribute to 'Year 1' but not 'Year 2'.
The cut off for the extension study data was 13DEC2021
bid = twice daily; CDZ173 = leniolisib; OLE = open label extension.

- (악성 종양) 1명(20세, 여성) 호지킨 림프종 신규 발병함. 림프종 이력이 있는 Study 2201 파트 1 환자 3명은 레니올리십 5년 노출 간 림프종 재발이 없었음.
- (호중구 감소 및 다른 혈구감소증) 호중구 감소는 모두 일시적이었음. ANC < 500/μL 은 보고된 바 없음.
- (위장관 내약성) GI events 발생률은 62.2%임. 가장 흔한 위장관 관련 AE는 복통(10.8%)임. SAE 중 위장관 관련 사례는 복통, 항문 열창, 결장염, 구토임.

- 실험실 검사
  - (잠재적 DILI) Hy's Law cases는 없음. Liver event에 해당하는 사건이 2명에서 발생함: D546에 1명이 ALP > 3*ULN을 보고함. D252, 1274, 1456, 2002에 1명이 TBL > 2*ULN을 보고함.
- ECG
  - 유의미한 평균 ECG 파라미터 변화, 기존 심장 사건의 악화는 보고되지 않음.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 최신 PSUR을 제출함. 관련 내용은 사용상의 주의사항에 반영됨.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 12세 이상이면서 45kg 이상인 APDS 환자를 대상으로 한 유효성 입증 자료(CCDZ173X2201, CCDZ173X2201E1)를 제출함.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이 약을 1회 이상 투여한 APDS 환자 37명에 대한 안전성 분석 결과를 제출함. 핵심 임상시험에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 두통, 부비동염, 아토피 피부염임. 관련 내용은 사용상의 주의사항 및 위해성 관리계획에 적절히 반영됨.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 전반적인 유익성-위해성 평가 결과, 레니올리십을 '12세 이상 소아 및 성인에서의 활성화된 PI3K 델타 증후군(activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome, APDS)의 치료'를 목적으로 사용하는 것은 타당한 것으로 사료됨.

6.6. 가교자료

- 희귀의약품으로 가교자료 제출 면제

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 본 품목은 12세 이상이면서 45kg 이상인 APDS 환자의 치료에 대한 유효성과 안전성을 입증함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

국가	제품명	허가일	효능효과
미국	JOENJA® (leniolisib) tablets, for oral use	2023.03.24	JOENJA is indicated for the treatment of activated phosphoinositide 3-kinase delta (PI3Kδ) syndrome (APDS) in adult and pediatric patients 12 years of age and older.
영국	Joenja 70 mg film-coated tablets 70mg	2024.09.25	Joenja is indicated for the treatment of activated phosphoinositide 3-kinase delta (P13Kδ) syndrome (APDS) in adult and paediatric patients 12 years of age and older.
호주	JOENJA leniolisib (as phosphate) 70mg film coated tablets bottle	2025.03.18.	For the treatment of activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome(APDS) in adults and adolescents 12 year of age and older
이스라엘	JOENJA	2024.04.30	For the treatment of activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome(APDS) in adults and adolescents 12 year of age and older and weighing 45 kg or more
일본	JOENJA®Tablets	2026.03.24.	Activated phosphoinositide 3-kinase delta(PI3Kδ) syndrome
EU	Joenja 70 mg film-coated tablets	2026.05.21.	Joenja is indicated for the treatment of activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome (APDS) in adult and adolescents 12 years of age and older and weighing 45 kg or more

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 유사 계열(PI3Kα 저해제) 의약품

품목명	허가년도	효능효과
피크레이정50밀리그램(알펠리십)	2021	호르몬 수용체(HR) 양성, 사람 상피세포성장인자수용체 2 (HER2) 음성 및 PIK3CA 변이가 양성인 폐경 후 여성 및 남성의 진행성 또는 전이성 유방암에 내분비요법 후 질환이 진행된 경우 풀베스트란트와 병용투여

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	베르토코리아유한책임회사	허가일	2026.7.10.
제품명	조엔자정(레니올리십인산염)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	개요(ver 1.0)
주성분 및 함량	이 약 1정(628mg) 중 레니올리십인산염 85.26mg(레니올리십으로서 70mg)		
효능·효과	12세 이상 소아 및 성인에서의 활성화된 PI3K 델타 증후군(activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome, APDS)의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
없음	해당 없음	해당 없음
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 배태자 독성 - 중증 피부 반응 - 중대한 간독성	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동 · 시판 후 능동적 감시	- 첨부문서 - 환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
- 안전성이 규명되지 않은 환자군(간장애 환자, 이약의 장기 투여 환자)	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동 · 시판 후 능동적 감시	- 첨부문서 - 환자용 사용설명서

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)