目次

目次 1
表一覧 2
図一覧 2
略語及び略号一覧 4
2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価） 8
2.5.1 製品開発の根拠 8
2.5.1.1 OCCC の背景 8
2.5.1.2 再発又は持続性 OCCC における現在の治療選択肢と満たされていない医療ニーズ 10
2.5.1.3 *PIK3CA* 遺伝子のエクソン 9 又は 20 に変異を有する OCCC 患者の治療におけるリソバリシブ開発の根拠 11
2.5.1.4 リソバリシブの臨床開発プログラムの概要 13
2.5.1.5 規制ガイドライン及び医薬品の臨床試験の実施に関する基準の遵守 18
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 18
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 20
2.5.3.1 リソバリシブの吸収、分布、代謝及び排泄の概要 20
2.5.3.2 内因性及び外因性要因の影響 21
2.5.3.3 再発又は持続性の卵巣、卵管又は腹膜明細胞癌患者におけるリソバリシブの薬物動態（CYH33-G201 試験） 23
2.5.3.4 薬物動態-薬力学解析 25
2.5.4 有効性の概括評価 27
2.5.4.1 CYH33-G201 試験の概要 27
2.5.4.2 CYH33-G201 試験有効性の結果 31
2.5.4.3 CYH33-101 試験、第 Ib 相パートのコホート 5 の有効性の結果 40
2.5.4.4 有効性の結論 41
2.5.5 安全性の概括評価 41
2.5.5.1 安全性の評価方法 42
2.5.5.2 人口統計学的特性及びベースラインの特性 42
2.5.5.3 治験薬が投与された患者数、期間及び用量 43
2.5.5.4 有害事象の解析 43
2.5.5.5 臨床検査値異常及び安全性に関連する他の観察項目 50
2.5.5.6 特別な群及び集団における安全性 51
2.5.5.7 市販後データ 54
2.5.5.8 安全性の結論 54
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 54
2.5.6.1 治療の背景 54

2.5.6.2 ベネフィット 55
2.5.6.3 リスク 56
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 58
2.5.7 参考文献 60

表一覧

表 2.5-1. 治験責任医師の評価による、確認された最良総合効果 - CYH33-101 第 Ib 相 OCCC コホート（EAS） 12
表 2.5-2. リソバリシブの臨床開発プログラム 16
表 2.5-3. リソバリシブメシル酸塩水和物錠の製剤組成 18
表 2.5-4. 臨床試験用製剤及び申請用製剤の処方 19
表 2.5-5. 日本人患者における単回及び反復投与後のリソバリシブのパラメータの要約、平均値（SD） - CYH33-G210 試験 Safety run-in パート 23
表 2.5-6. 日本人患者における単回及び反復投与後の I27 の PK パラメータの要約、平均値（SD） - CYH33-G201 試験 Safety run-in パート 24
表 2.5-7. CYH33-G201 試験の盲検下独立判定委員会の評価による有効性の結果の要約（EAS） 32
表 2.5-8. 盲検下独立判定委員会の評価による有効性の結果の要約［日本人患者］ - CYH33-G201 試験（EAS） 37
表 2.5-9. TEAE の概要- CYH33-G201 試験及び OCCC 患者群（SAS） 43
表 2.5-10. PT 及び CTCAE の最高グレード別の発現割合 20%以上の TEAE - CYH33-G201 試験及び OCCC 患者群（SAS） 44
表 2.5-11. PT 及び CTCAE の最高グレード別の発現割合 20%以上の TRAE - CYH33-G201 試験及び OCCC 患者群（SAS） 45
表 2.5-12. 日本人及び中国人における TEAE の概要 - OCCC 患者群（SAS） 52

図一覧

図 2.5-1. 曝露量-有効性を評価する一般化線形回帰モデル 25
図 2.5-2. CYH33-G201 の試験デザイン 28
図 2.5-3. 盲検下独立判定委員会の評価による客観的奏効期間の Kaplan-Meier プロット - CYH33-G201 試験（EAS） 33
図 2.5-4. 個々の患者での奏効及び奏効期間（全例、BIRC 判定）- CYH33-G201 試験（EAS） 34
図 2.5-5. ベースライン時からの腫瘍縮小効果及びその経時的変化（全例、BIRC 判定）- CYH33-G201 試験（EAS） 34

図 2.5-6. 個々の患者でのベースライン時からの最良腫瘍縮小率（全例、BIRC 判定）- CYH33-G201 試験（EAS） 35
図 2.5-7. 個々の患者でのベースライン時からの最良腫瘍縮小率（日本人、BIRC 判定）- CYH33-G201 試験（EAS） 38
図 2.5-8. 盲検下独立判定委員会の評価による客観的奏効期間の Kaplan-Meier プロット［日本人患者］ - CYH33-G201 試験（EAS） 38
図 2.5-9. 個々の患者での奏効及び奏効期間（日本人、BIRC 判定）- CYH33-G201 試験（EAS） 39
図 2.5-10. ベースライン時からの腫瘍縮小効果及びその経時的変化（日本人、BIRC 判定）- CYH33-G201 試験（EAS） 39
図 2.5-11. 盲検下独立判定委員会の評価による ORR のフォレストプロット - CYH33-G201 試験（EAS） 40

略語及び略号一覧

略語/略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AE	Adverse event	有害事象
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ARA	Acid-reducing agents	酸抑制剤
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AUC_{0\text{-}24h}$	Area under the concentration-time curve from time 0 to 24 h	投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h,ss}$	Area under the curve over a dosing interval at steady state	定常状態における投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$ /$AUC_{0\text{-}\infty}$	Area under the concentration-time curve from 0 to infinity	0 時間から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC_{TE}	Area under the concentration-time curve at the time of the event	イベント時の血漿中濃度－時間曲線下面積
BIRC	Blinded Independent Review Committee	盲検下独立判定委員会
BOR	Best overall response	最良総合効果
$C_{av,ss}$	Average concentration at steady state	定常状態での平均血漿中濃度
C_{avg}	Average plasma concentration within a dosing interval	投与間隔内の平均血漿中濃度
$C_{avg,TE}$	Average plasma drug concentration during the treatment evaluation period	治療評価期間中の平均血漿中薬物濃度
CDOSE	Cumulative dose	累積投与量
CI	Confidence interval	信頼区間
CL_{int}	Intrinsic clearance	固有クリアランス
CL_{ss}/F	Steady-state clearance divided by bioavailability	バイオアベイラビリティで除した定常状態のクリアランス
C_{max}	Maximum concentration	最高濃度
$C_{max,ss}$	Maximum concentration observed at steady state	定常状態で観察された最高濃度
CR	Complete response	完全奏効
Crcl	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CSCO	Chinese Society of Clinical Oncology	中国臨床腫瘍学会
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影法
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準

略語/略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DCR	Disease control rate	病勢コントロール率
DDI	Drug-drug interaction	薬物相互作用
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性
DoR	Duration of response	奏効期間
EAS	Efficacy analysis set	有効性解析対象集団
ECG	Electrocardiogram	心電図
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	米国東海岸がん臨床試験グループのパフォーマンスステータス
EOC	Epithelial ovarian cancer	上皮性卵巣癌
ERS	Exposure-efficacy relationship analysis set	曝露量-有効性解析対象集団
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics	国際産婦人科連合
FRα	Folate receptor α	葉酸受容体 α
GCP	Good Clinical Practices	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ILD	Interstitial lung disease	間質性肺疾患
I_{max}	Maximum inhibitory effect	最大抑制効果
JSGO	Japanese Society of Gynecologic Oncology	日本婦人科腫瘍学会
KTR	Metabolism rate constant	代謝速度定数
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤・毒性化合物排出タンパク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NA	Not applicable	該当せず
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NE	Not evaluable	評価不能
OATP1B3	Organic anion transporting polypeptide 1B3	有機アニオン輸送ポリペプチド 1B3
OC	Ovarian cancer	卵巣癌
OCCC	Ovarian clear cell carcinoma	卵巣明細胞癌

略語/略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ORR	Objective response rate	客観的奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PARP	Poly (ADP-ribose) polymerase	ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物動態
PD	Progressive disease	疾患進行
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PI3Kα	Phosphatidylinositol 3-kinase alpha	ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ α
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha	ホスファチジルイノシトール-4,5-二リン酸 3-キナーゼ触媒サブユニット α
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	Partial response	部分奏効
PT	Preferred term	基本語
QD	Once daily	1 日 1 回
QTcF	Fridericia’s corrected QT interval	Fridericia 補正 QT 間隔
R_{ac_AUC}	Accumulation ratio (calculated as AUC)	蓄積比（AUC として算出）
R_{ac_Cmax}	Accumulation ratio (calculated as C_{max})	蓄積比（C_{max} として算出）
$R_{ac(Cmax)}$	Accumulation ratio of C_{max}	C_{max} の累積係数
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RP2D	Recommended phase 2 dose	第 II 相臨床推奨用量
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SAS	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SCCI	Safety concerns of clinical interest	臨床的に注目すべき安全性上の懸念
SD	Stable disease	安定
SD	Standard deviation	標準偏差
SOC	System organ class	器官別大分類
T-Bil	Total bilirubin	総ビリルビン
TC	Paclitaxel plus carboplatin	パクリタキセル+カルボプラチン
TEAE	Treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

略語/略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
$T_{max,ss}$	Time to reach the maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度到達時間
TRAE	Treatment-related treatment-emergent adverse event	治験薬と関連する、試験治療下で発現した有害事象
TTR	Time to response	奏効までの期間
U/IC_{50s}	Ratio of unbound drug concentration to the half maximal inhibitory concentration	遊離薬物濃度/50%阻害濃度比
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
V2	Volume distribution	分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

Haihe Biopharma Co., Ltd.により開発されたリソバリシブメシル酸塩水和物（JAN：リソバリシブメシル酸塩水和物、コード名：CYH33）（以下、本剤）は、新規構造を有する強力かつ高選択性ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ α（PI3Kα）の阻害剤である。

非臨床試験では、本剤は、特に *PIK3CA* 遺伝子変異を有する腫瘍モデルにおいて、*in vitro* 及び *in vivo* の両方で PI3Kα キナーゼ活性を強力かつ特異的に阻害し、顕著な抗腫瘍活性が示されている。非臨床試験の結果から本剤の強力な抗腫瘍活性が示され、この分子特性を有する選択された患者集団を対象として本剤の有効性を評価する臨床試験を実施する根拠となった（詳細については[M2.4]非臨床試験の概括評価を参照）。

「臨床に関する概括評価」では、がん化学療法後に増悪した *PIK3CA* 遺伝子変異を有する進行・再発の卵巣明細胞癌（OCCC）患者における本剤の使用を裏付ける臨床的有効性、安全性及び薬物動態（PK）データを要約する。本剤の申請用量は、40 mg の 1 日 1 回（QD）連日経口投与であり、空腹時に投与する。

「臨床に関する概括評価」に記載した結果は、本剤が高い客観的奏効率（ORR）を示し、迅速かつ持続的に効果を示すことより、有意義な臨床的ベネフィットをもたらすことを示している。さらに、本剤は、*PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異を有する再発又は持続性 OCCC の患者において、おおむね良好な忍容性を示し、その安全性プロファイルは本剤の既知の安全性プロファイルと一貫していた。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 OCCC の背景

OCCC の疫学及び予後

卵巣癌（OC）は、2022 年には世界の婦人科癌の中で 3 番目に高い発現率を示し、女性の癌死の最も主要な原因となっており、全世界で新規症例が約 324398 例、疾患関連死が 206839 例であった（Bray et al., 2024）。上皮性卵巣癌（EOC）は OC のサブタイプとして最も多く、OC の約 90%を占める（Romero et al., 2012）。OCCC は、ミュラー管から発生する、独特で稀な組織型を有する上皮性卵巣癌サブタイプである（Prat et al., 2018）。

OCCC には特定の民族及び地域差がみられ、EOC における OCCC の割合は、米国のアジア人、白人、黒人でそれぞれ 11.1%、4.8%、3.1%であった（Chan et al., 2008）。中国では、OCCC は全 EOC 患者の 9.7%を占めている（Wang et al., 2013）。日本において OCCC は OC 患者の 24.4%を占める（榎本隆之, 2019）。国際産婦人科連合（FIGO）のステージ I、II、III、IV の OCCC 患者の 5 年全生存（OS）率は、それぞれ 88%、70%、33%、0%である（Takano et al., 2006）。OCCC は早期に診断されることが多い（Goff et al., 1996, Behbakht et al., 1998, Sugiyama et al., 2000, Takano et al., 2006, Bennett et al., 2015, Peres et al., 2019）。

***PIK3CA* 遺伝子変異を有する OCCC を PI3Kα 阻害剤の治療対象疾患とする根拠**

OCCC 患者では、*PIK3CA* 遺伝子の点突然変異の発生率が高く、約 30～40%に達し（Yamamoto et al., 2012, Itamochi et al., 2017, Yang et al., 2020, Ye et al., 2023）、EOC のサブタイプの中で最も高い割合を占めている（Galic et al., 2013）。*PIK3CA* 遺伝子は、PI3Kα の触媒サブユニットである p110α をコードしており、エクソン 9 がコードするヘリカルドメイン及びエクソン 20 がコードするキナーゼドメインに変異が高頻度で発生する。これらは、腫瘍の発生、進行及び維持に強く関連する 2 つの変異領域であり、上記の最も多くみられる変異は *PIK3CA* 遺伝子ホットスポット変異と呼ばれる（Zhao et al., 2008, Arafeh et al., 2019）。*PIK3CA* 遺伝子ホットスポット変異による PI3Kα 及びその下流経路の異常な活性化は、OCCC の発生と進行に重要な役割を果たしており、OC における薬剤耐性とも関連している（Zhang et al., 2009, Kinross et al., 2012, Chandler et al., 2015, Arafeh et al., 2019, Huang et al., 2020, Hoarau-Vechot et al., 2022）。PI3Kα 経路関連遺伝子の標的化ノックアウトによっても、OC 細胞株における増殖が抑制され、アポトーシスが誘導された。さらに、p110α 及び/又はリン酸化 v-Akt マウス胸腺腫ウイルスがん遺伝子の過剰発現は、OC 患者の生存率低下と関連している（Huang et al., 2011）。血小板由来増殖因子受容体及び血管内皮細胞増殖因子受容体の両方を阻害する多標的受容体チロシンキナーゼ阻害剤を投与した場合、*PIK3CA* 遺伝子変異を有する OCCC では、野生型 *PIK3CA* を有する OCCC よりも無増悪生存期間（PFS）のベネフィットが少ないことが示された（Lheureux et al., 2018）。さらに、臨床試験において、*PIK3CA* 遺伝子変異はさらに OS を短縮させ、OCCC 患者の予後不良をさらに悪化させることも明らかになっている（Schnack et al., 2023, Ye et al., 2023）。これらの所見は、過剰に活性化した PI3Kα 経路が OCCC の進行及び患者の予後不良と深く関連していること示しており、異常な PI3Kα 経路を阻害することが OCCC の治療において合理的であることを示している。OCCC において *PIK3CA* 遺伝子変異の発生率が高く、他の共変異ドライバー遺伝子が少ないことから、PI3Kα 阻害剤の単剤療法が、それらの患者に対する有望な治療法となる可能性がある。

***PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異を有する OCCC 患者数**

世界保健機関（WHO）が発表した GLOBOCAN 統計によれば、日本で 2022 年に新たに診断された OC の例数は約 10693 例である（Global Cancer Observatory, 2022）。OCCC は日本の OC 症例の 24.4%を占めており（榎本隆之, 2019）、日本における OCCC の推定発現率は約 2609 例/年である。日本人 OCCC 患者における *PIK3CA* 遺伝子ホットスポット変異の発現頻度は約 30%である（Rahman et al., 2012, Yamamoto et al., 2012, Kato et al., 2019）。この推計によると、日本では 2022 年に *PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異を有する OCCC 新規症例が約 782 例発生している。中国国立がんセンターが発表した 2022 年の National Cancer Report によれば、中国では 2022 年に約 61100 例の OC 新規症例が発生している（Han et al., 2024）。OCCC は中国の EOC 症例の 9.7%を占めるため（Wang et al., 2013）、中国における OCCC の推定発現率は約 5334 例/年である。中国人 OCCC 患者における *PIK3CA* 遺伝子ホットスポット変異の発現頻度は約 22.6%である（Yang et al., 2020）。この推定によると、中国で 2022 年に *PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異を有する OCCC 新規症例が約 1205 例発生している。

2.5.1.2 再発又は持続性 OCCC における現在の治療選択肢と満たされていない医療ニーズ

OCCC は希少疾患であるため、OCCC のみを対象とした大規模な無作為化対照試験の実施は困難である。そのため、過去数十年間にわたり、OCCC の全身投与レジメンは EOC のために開発されたものから採用されており、プラチナ製剤を含む化学療法が OCCC の標準的な一次治療となっている。EOC の臨床試験に組み入れられた患者のほとんどは高悪性度漿液性 OC の患者であり、OCCC 患者の占める割合は 0～6%にすぎないため、EOC の治療レジメンに関する OCCC 患者の臨床試験データは限られている（Burger et al., 2007, Cannistra et al., 2007, Friedlander et al., 2010, Pujade-Lauraine et al., 2010, Aghajanian et al., 2012, Pujade-Lauraine et al., 2014, Stockler et al., 2014, Aghajanian et al., 2015, Coleman et al., 2017, Swisher et al., 2017, Liang et al., 2023）。

複数の後向き試験において、OCCC は EOC の標準レジメンに対して抵抗性を示すことが明らかになっている（Crotzer et al., 2007, Takano et al., 2008）。OCCC 患者は、漿液性 OC 患者と比較してプラチナ製剤を含む一次化学療法に対する奏効率が有意に低い（ORR 45% vs 81%）（Pectasides et al., 2006）。さらに、再発又は持続性 OCCC に対する化学療法の奏効率は 8%未満である（Crotzer et al., 2007, Takano et al., 2008）。再発 OCCC 患者の長期的な臨床転帰は極めて不良であり、再発後の 5 年生存率は 13.2%で、再発漿液性腺癌患者の 18.2%と比較して有意に不良である（Kajiyama et al., 2012）。二次治療を受けた再発 OCCC 患者の OS はわずか 11 ヵ月である（Takano et al., 2008）。

日本及び中国における卵巣明細胞癌、卵管明細胞癌、並びに原発性腹膜明細胞癌を含む OCCC の現行の臨床診療は、日本婦人科腫瘍学会（JSGO）ガイドライン（2020）及び中国臨床腫瘍学会（CSCO）ガイドライン（2023）を参照している（Tokunaga et al., 2021, CSCO Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Ovarian Cancer, 2023）。

- **OCCC に対する一次全身治療**

JSGO ガイドライン（2020）及び CSCO ガイドライン（2023）に基づき、手術を受けることができる OCCC 患者に対する一次治療には、必要に応じて病期分類手術又は腫瘍減量手術、その後の一次全身治療（補助療法を含む）が含まれる。すぐに手術を受けることができない患者には、化学療法が推奨されている。化学療法後に手術可能となった場合は手術が推奨されている。手術の有無にかかわらず、化学療法を一次全身治療として継続する。OCCC に対する一次標準全身治療としてプラチナ製剤を含む化学療法が推奨されており、望ましいレジメンはパクリタキセル+カルボプラチン（TC）である。III 期/IV 期の患者には TC とベバシズマブの併用が推奨され、その後、ベバシズマブによる一次化学療法後に疾患進行（PD）が認められた患者を除き、ベバシズマブによる維持療法が行われる。BRCA1/2 変異陽性 OCCC において、プラチナ製剤を含む一次治療後に完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が得られた場合には、ポリ（ADP リボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害剤による維持療法が推奨される。

- **再発又は持続性 OCCC に対する全身治療**

ほとんどの OCCC 患者はプラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示すか、治療終了後 6 ヵ月未満で再発する。プラチナ製剤を含む化学療法終了後 6 ヵ月以上経過してから再発する OCCC 患者はわずかである（Chou et al., 2022）。一次化学療法が奏効しなかった患者や疾患進行が認められた患者に対し、JSGO 及び CSCO の両ガイドラインでは再発又は持続性疾患に対する全身療法レジメンか、又は臨床試験への参加を推奨している。

プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示すか、あるいは治療完了後 6 ヵ月未満で再発した OCCC 患者には、前治療との交差耐性を回避するため、プラチナ製剤を含まない単剤化学療法が推奨されている。使用される薬剤は、パクリタキセル、ドセタキセル、リポソームドキソルビシン、ゲムシタビン、エトポシド、イリノテカン、トポテカン等である。ベバシズマブの追加は任意である。

プラチナ製剤を含む化学療法終了後 6 ヵ月以上経過してから再発した OCCC 患者には、病変を完全に切除可能と考えられる場合には二次減量手術を行うことが提案されている。ベバシズマブ併用又は非併用のプラチナ製剤併用化学療法が推奨されている。プラチナ製剤を含む化学療法後に CR 又は PR を達成したすべての患者に対して、PARP 阻害剤又はベバシズマブによる維持療法が推奨されている。

ゲノム研究では、OCCC の変異の特徴は最も多い高悪性度漿液性 OC とは大きく異なるため、新たに承認された OC に対する標的療法が OCCC に対して有益となることはまれであることが示されている。例えば、BRCA1/2 変異は OCCC の約 2.1%で検出されるに過ぎず、相同組換え欠損は OCCC の約 2.3%にしか認められない（Enomoto et al., 2019, Liu et al., 2021）。その結果、OCCC 患者にとって PARP 阻害剤が有益となることはまれである。また、OCCC は葉酸受容体 α（FRα）の発現度が低いため、FRα を標的とする抗体薬物複合体薬が患者に有益となる可能性は低い（Matulonis et al., 2022, Liang et al., 2023）。

以上より、再発又は持続性 OCCC は、化学療法に抵抗性を示し、臨床的治療選択肢が限られている希少かつ難治性の OC の 1 つの形態で、アンメット・メディカルニーズの一つと考えられている。しかしながら、*PIK3CA* 遺伝子変異の高頻度を特徴とする OCCC の独特なゲノムプロファイルは、OCCC を対象とした分子標的治療薬の開発の可能性を提示した。

2.5.1.3 *PIK3CA* 遺伝子のエクソン 9 又は 20 に変異を有する OCCC 患者の治療におけるリソバリシブ開発の根拠

OCCC は希少疾患であり、再発又は持続性 OCCC の予後は極めて不良である。現在、OCCC 患者に対する有効な治療法はなく、新たな治療薬が緊急に必要とされている。OCCC 患者における *PIK3CA* 遺伝子変異の高い有病率及び OCCC における PI3Kα 経路の重要な役割を考慮すると、PI3Kα 阻害剤は、*PIK3CA* 遺伝子変異を有する OCCC 患者に対する有望な治療アプローチとなる可能性がある。

本剤は *PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異を有する再発又は持続性 OCCC 患者に対する有効かつ忍容性良好な分子標的抗腫瘍療法として、満たされていない医療ニーズに応える可能性がある。

First-in-human の臨床試験（CYH33-101 試験）の第 Ib 相コホート 5 に、*PIK3CA* 遺伝子に変異を有する再発又は持続性 OCCC 患者を登録し、*PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異を有する患者をサブコホート 5-1 に、*PIK3CA* 遺伝子ホットスポット以外の変異を有する患者をサブコホート 5-2 に登録した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点で、42 例をコホート 5 に登録し、そのうち 41 例に本剤を 1 回以上投与していた。治験実施医療機関又は中央検査機関の検査結果に基づき、治験登録時に 41 例全例に *PIK3CA* 遺伝子変異を確認した。*PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異を有する 41 例中 35 例（85.4%）をサブコホート 5-1 に組み入れ、そのうち 17 例（48.6%）がエクソン 9 に変異（E542K、E545D、及び E545K）を有し、18 例（51.4%）がエクソン 20 に変異（H1047L 及び H1047R）を有していた。*PIK3CA* 遺伝子ホットスポット変異以外の変異を有する 6 例（14.6%）をサブコホート 5-2 に組み入れ、その変異は C420R、E453_D454DELED、G106V、M1043I、M1043V であった。

本剤を 1 回以上投与し、ベースライン時に少なくとも 1 つの測定可能病変を有し（固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン［RECIST ver 1.1］に基づく評価）、ベースライン後の腫瘍評価データが少なくとも 1 つ有する患者集団と定義した有効性解析対象集団（EAS）に合計 32 例を組み入れた。28 例をサブコホート 5-1 に組み入れ、4 例をサブコホート 5-2 に組み入れた。サブコホート 5-1 の評価可能な 28 例のうち、7.1%（2 例）が CR を、25.0%（7 例）が PR を、53.6%（15 例）が安定（SD）を、それぞれ最良総合効果（BOR）として達成した。ORR は 32.1%（95%信頼区間[CI]：15.88, 52.35）であった。*PIK3CA* 遺伝子ホットスポット以外の変異を有する患者を対象とするサブコホート 5-2 では、奏効例は認められなかった（表 2.5-1）。

表 2.5-1. 治験責任医師の評価による、確認された最良総合効果 - CYH33-101 第 Ib 相 OCCC コホート（EAS）

	Hotspot Mutation N=28 n (%)	**Non-Hotspot Mutation N=4 n (%)**
Best Overall Response, n (%)		
Complete Response (CR)	2 (7.1)	0
Partial Response (PR)	7 (25.0)	0
Stable Disease (SD)	15 (53.6)	3 (75.0)
Progressive Disease (PD)	4 (14.3)	1 (25.0)
Not Evaluable (NE)	0	0
Objective Response Rate (CR+PR[a]), n (%)	9 (32.1)	0
95%CI[b]	(15.88, 52.35)	(0.00, 60.24)
Disease Control Rate (CR+PR+SD[c]), n (%)	24 (85.7)	3 (75.0)
95%CI[b]	(67.33, 95.97)	(19.41, 99.37)
Clinical Benefit Rate (CR+PR+SD[d]), n (%)	12 (42.9)	0
95%CI[b]	(24.46, 62.82)	(0.00, 60.24)

Source: M5.3.5.1-2 CYH33-101 TFLs Table 14.2.1.4.1
The tumor assessment is based on RECIST 1.1 criteria.

N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category.
Percentage (%) = n/N * 100.
[a]: ORR is defined as the proportion of patients with a confirmed complete response (CR) or partial response (PR) as evaluated according to RECIST v1.1.
[b]: CI is calculated using exact Clopper-Pearson method.
[c]: DCR is defined as the proportion of patients with confirmed CR, PR and SD lasting for ≥ 5 weeks.
[d]: CBR is defined as the proportion of patients with confirmed CR, PR and SD lasting for ≥ 23 weeks.

以上に基づき、40 mg で QD 投与した本剤は、*PIK3CA* 遺伝子のエクソン 9 及び 20 に変異を有する OCCC の患者において有望な抗腫瘍効果を示した。さらに、本剤の効果は持続的であり、本剤が *PIK3CA* 遺伝子のエクソン 9 及び 20 に変異を有する再発又は持続性 OCCC 患者に対する新たな治療選択肢となり得ることが示唆された。また、本剤は、ホットスポット変異以外の *PIK3CA* 遺伝子変異を有する OCCC 患者を対象とした検討も行ったが、限られたデータから、この患者集団では本剤の効果が低い可能性が示唆されている。したがって、申請者は *PIK3CA* 遺伝子のエクソン 9 及び 20 に変異を有する OCCC 患者を本剤の治療対象集団とした。

2.5.1.4 リソバリシブの臨床開発プログラムの概要

本剤は、いずれの国においても承認されていない。データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、7 つの臨床試験で合計 425 例が本剤の単剤又は併用投与を 1 回以上受けている（表 2.5-2）。その内訳は、固形癌患者 394 例、非がん患者 7 例、健康被験者 24 例であった。臨床試験の詳細な一覧表を M5.2 に示した。

2018 年 5 月に、First-in-human の第 I 相試験である CYH33-101 試験が開始された。CYH33-101 試験は、進行性固形癌患者を対象として、本剤単剤療法の安全性、忍容性、薬物動態（PK）特性の評価及び予備的な有効性の評価を行い、最大耐量（MTD）及び第 II 相臨床推奨用量（RP2D）を決定することを目的とした。第 Ia 相用量漸増及び拡大パートの結果に基づき、本剤について固形癌患者に対する MTD 及び RP2D を 40 mg QD と決定し、第 Ib 相パートにてさらに評価した。本剤の安全性プロファイルは、PI3Kα 阻害剤の作用機序及び既知の安全性プロファイルと一貫していた。ほとんどの有害事象は、本剤の休薬及び減量に加え、適切な処置・治療によって管理可能であり、可逆的であった。予備的な有効性は、*PIK3CA* 遺伝子変異を有するいくつかの固形癌で 20～40 mg QD の用量で抗腫瘍効果が認められ、40 mg QD での抗腫瘍効果は低用量群より優れていた。

CYH33-101 試験の第 Ib 相パートでは、進行固形癌の患者を対象とした複数の拡大コホートで本剤の予備的な有効性、安全性、PK、及び薬力学プロファイルをさらに評価した。本剤 40 mg QD は、コホート 5 の *PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異を有する OCCC 患者で有望な抗腫瘍効果を示し、ORR は 32.1%（95%CI：15.88, 52.35）であり、奏効期間（DoR）の中央値は 10.12 ヵ月（95%CI：2.004, 19.450）であり、奏効は持続的であった。本剤は OCCC 患者において管理可能な安全性プロファイルを示し、高血糖、軽度から中等度の胃腸症状及び発疹が一般的な予測される有害事象であった。これらの事象のほとんどは、適切な処置・治療に加え、本剤の休薬及び減量によって効果的に管理可能であった。コホート 5 の結果は、本剤が *PIK3CA* 遺伝子のホットスポット変異を有する再発又は持続性 OCCC 患者に対する新たな治療選択肢として有望である可能性を示唆した。これらの結果に基づき、申請者は、*PIK3CA* 遺伝子のホットスポット

に変異を有する再発又は持続性 OCCC 患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を評価するための CYH33-G201 第 II 相国際共同試験を開始した。

進行中の CYH33-G201 試験は、中国及び日本で 2021 年 10 月に開始された第 II 相非盲検試験である。この試験は、*PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異を有する再発又は持続性 OCCC 患者に対し、本剤 40mg QD 投与時の有効性及び安全性を評価することを目的とした。日本は、第 II 相国際共同試験に参加する前に、日本人 OCCC 患者を対象に、本剤の安全性及び PK プロファイルを評価するための safety run-in パートを実施した。その結果、日本人患者に対する RP2D として 40 mg QD が妥当と判断された。データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で、本試験には 93 例（日本の安全性導入試験の 4 例を含む）が組み入れられ、本剤の投与を 6 ヵ月以上受けたか、投与/試験を中止していた。ORR は 34.5%（95%CI：24.48, 45.69）、DoR の中央値は 7.82 ヵ月（95%CI：5.060, 評価不能［NE］）であった。ORR の 95%CI の下限値は、ヒストリカル対照である ORR（8%）よりも高く、当該試験の主要評価項目が達成された。高い ORR から明らかなように、*PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異を有する再発又は持続性 OCCC 患者において、本剤は頑健かつ臨床的に意義のある抗腫瘍効果を示し、効果は速やかで持続的であった。再発又は持続性 OCCC 患者における本剤の安全性プロファイルは、固形癌患者における既知の本剤の安全性プロファイルと類似していた。主な副作用は、高血糖、発疹、口内炎、悪心、下痢、食欲減退、疲労、血小板減少症であった。これらの事象は、臨床現場において本剤の休薬及び/又は減量に加え、適切な処置・治療によって概ね管理可能であり、可逆的であった。*PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異を有する日本人 OCCC 患者において一貫した有効性及び安全性の結果が得られ、CYH33-G201 試験に登録された患者全体から得られた有効性及び安全性データと一貫した。以上より、本剤は当該患者集団に対する有望で新たな治療選択肢であると考えられる。

健康被験者を対象とした食事の影響試験（CYH33-104 試験）及びマスバランス試験（CYH33-105 試験）において、本剤の単剤投与時の PK 及び安全性、並びにヒトにおける主要排泄経路及び生体内変化をそれぞれ検討した。

また、CYH33-G102 試験では、進行癌患者を対象として、本剤とオラパリブの併用を検討した。

PIK3CA 遺伝子のホットスポットに変異を有する再発又は持続性 OCCC 患者に対する本剤の主な有効性データはピボタル試験である CYH33-G201 試験の結果に基づいている。「臨床に関する概括評価」では、CYH33-G201 試験の有効性、安全性、PK データをそれぞれ 2.5.4 項、2.5.5 項、2.5.3.3 項に示した。

なお、CYH33-101 試験の第 Ib 相パートのコホート 5 の有効性の結果は評価資料として記載し、2.5.4.3 項に要約した。詳細な結果を[M2.7.3.2.2]項に示した。

また、CYH33-101 試験の 45 例及び CYH33-G201 試験の 92 例を含む、本剤 40 mg QD を単剤療法として投与した OCCC 患者 137 例の安全性データを、「臨床に関する概括評価」の 2.5.5 項に要約する。

本剤の臨床薬理の概要を 2.5.3 項に示した。

さらに、本剤の安全性及び忍容性評価の裏付けデータとして、本剤の単剤療法を受けた固形癌患者 295 例（CYH33-G201 及び CYH33-101 試験）から得られた安全性データについて併合解析した。そのうち、272 例に本剤推奨用量の 40 mg QD 以上が投与された。これらの結果を本剤併用試験及び健康被験者を対象とした試験の安全性データとともに、M5.3.5.3-1 総合安全性概要に示した。

表 2.5-2. リソバリシブの臨床開発プログラム

Study/Country	Design	Study Population	Objectives	Dosing Regimen	Status/ Enrollment*	Document Section (CSR Location)
Monotherapy Study of Solid Tumors						
CYH33-G201/China, Japan	Multicenter, open-label, single-arm phase II study	Recurrent/persistent OCCC patients with *PIK3CA* hotspot mutations (global phase II study) and recurrent or persistent OCCC patients regardless of *PIK3CA* status (safety run-in part)	Efficacy; safety and tolerability; PK	Risovalisib mesilate 40 mg QD, oral, continuous	Ongoing/ 93 patients	Evaluation M5.3.5.1-1
CYH33-101/China	Multi-center, open-label, single-arm, phase I study	Phase Ia: advanced solid tumors patients (dose escalation) or advanced solid tumors patients carrying *PIK3CA* mutations (dose expansion)	Tolerability, safety and MTD/RP2D; preliminary efficacy; PK	Risovalisib mesilate 1-60 mg QD, oral, continuous	Completed/ 51 patients	Phase Ia: Evaluation M5.3.3.2-1
		Phase Ib: advanced solid tumors patients with *PIK3CA* mutations or unknown mutation status	Efficacy; safety and tolerability; PK	Risovalisib mesilate 40 mg QD, oral, continuous	Ongoing/ 152 patients[#]	Phase Ib cohort 5: Evaluation M5.3.5.1-2
Combination Therapy Study in Solid Tumors						
CYH33-G102/ China, America, Australia	Open-label, multicenter phase Ib study	Advanced solid tumors patients	MTD and/or RP2D, safety and tolerability; efficacy; PK	Risovalisib mesilate 20-40 mg QD in combination with Olaparib 200/300 mg BID, oral, continuous	Early terminated/ 24 patients	References M5.3.5.4-1
CYH33-G103/ China, Australia	Multicenter, open-label, phase Ib Study	HR+, HER2- advanced breast cancer patients	MTD and/or RP2D, safety and tolerability; efficacy; PK	Cohort 1: Risovalisib mesilate 30/40 mg QD, oral + Fulvestrant 500 mg, intramuscular Cohort 2: Risovalisib mesilate 20-40 mg QD, oral + Fulvestrant 500mg, intramuscular + Palbociclib 125 mg QD, oral Cohort 3: Risovalisib mesilate 20-40 mg QD,	Ongoing/ 75 patients	NA

Study/Country	Design	Study Population	Objectives	Dosing Regimen	Status/ Enrollment*	Document Section (CSR Location)
				oral + Letrozole 2.5 mg QD, oral + Palbociclib 125 mg QD, oral		
Non-cancer Clinical Study						
CYH33-G208/China	Open-label, multicenter phase I/II study	Patients with PROS/ PRVM	Safety and tolerability, MTD and/or RP2D; efficacy; PK	Risovalisib mesilate 5-20 mg QD, oral, continuous	Ongoing/ 7 patients	NA
Pharmacokinetics Studies						
CYH33-104/China	Single-center, randomized, open-label, 3-period, crossover design, single-dose food effect study	Healthy adult volunteer	Food effect on PK profiles	Risovalisib mesilate 40 mg QD, oral, single dose	Completed/ 18 subjects	References M5.3.3.1-1
CYH33-105/China	Single-center, single-dose, open-label mass balance study	Healthy adult volunteer	Mass balance study of [^{14}C]CYH33 in healthy adult male subjects	40mg/approximately 120 μCi of [^{14}C]CYH33 suspension, oral, single dose	Completed/ 6 subjects	References M5.3.3.1-2

Abbreviations: BID = twice daily; CSR= clinical study report; MTD = maximum tolerated dose; NA= not applicable; OCCC = ovarian clear cell carcinoma; PROS = *PIK3CA*-related overgrowth spectrum; PRVM = *PIK3CA*-related vascular malformations; QD= once daily; RP2D = recommended phase II dose.
* As of the data cutoff date of [redacted], 20[redacted].
# A total of 152 patients with solid tumors were enrolled in the phase Ib stage of the CYH33-101 study, with 151 patients receiving at least one dose of Risovalisib.

2.5.1.5　規制ガイドライン及び医薬品の臨床試験の実施に関する基準の遵守

本剤の臨床開発は、参加国の適切なガイドラインに従って進めた。また、すべての現地の規制要件に従った。

本剤の臨床開発プログラムの全試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に従い、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）の医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）ガイドラインを遵守して実施した。

2.5.1.5.1　医薬品申請前相談（機 P[redacted] 号）

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に医薬品医療機器総合機構（PMDA）と医薬品申請前相談を実施し、下記について機構の意見を得た。

- [redacted]、[redacted]る。
- [redacted]、[redacted]（[redacted]：[redacted]、[redacted]）[redacted]。
- [redacted]、[redacted]。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

本剤は、リソバリシブメシル酸塩 10 mg を含む錠剤である。リソバリシブメシル酸塩水和物錠の添加剤は、乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、オパドライIIイエロー（[redacted]）である。処方を表 2.5-3 示した。

表 2.5-3. リソバリシブメシル酸塩水和物錠の製剤組成

成分名		単位使用量 mg	単位使用量 %	配合目的
リソバリシブメシル酸塩水和物		10.52*	[redacted]	有効成分
乳糖水和物		[redacted]	[redacted]	賦形剤
部分アルファー化デンプン		[redacted]	[redacted]	賦形剤
軽質無水ケイ酸		[redacted]	[redacted]	流動化剤
クロスポビドン		[redacted]	[redacted]	崩壊剤
ステアリン酸マグネシウム		[redacted]	[redacted]	滑沢剤
オパドライ II イエロー（[redacted]）	ポリビニルアルコール（部分けん化物）	[redacted]	[redacted]	コーティング剤
	酸化チタン	[redacted]	[redacted]	
	マクロゴール 4000	[redacted]	[redacted]	
	タルク	[redacted]	[redacted]	
	黄色三二酸化鉄	[redacted]	[redacted]	
計		[redacted]	100.00	/

* 1 錠当たりリソバリシブメシル酸塩水和物 10.52 mg を含み、各々リソバリシブメシル酸塩 10 mg、リソバリシブ 8.62 mg に相当する。

臨床試験用製剤は素錠で、申請用製剤はフィルムコーティング錠である。変更前後の処方の比較を表 2.5-4 に示した。

表 2.5-4. 臨床試験用製剤及び申請用製剤の処方

成分名		配合目的	臨床試験バッチ		市販用バッチ	
			mg/錠	w/w%	mg/錠	w/w%
リソバリシブメシル酸塩水和物		有効成分	10.52	[redacted]	10.52	[redacted]
乳糖水和物		賦形剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
部分アルファー化デンプン		賦形剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
軽質無水ケイ酸		流動化剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
クロスポビドン		崩壊剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ステアリン酸マグネシウム		滑沢剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
オパドライIIイエロー ([redacted])	ポリビニルアルコール（部分けん化物）	コーティング剤	/	/	[redacted]	[redacted]
	酸化チタン				[redacted]	[redacted]
	マクロゴール 4000				[redacted]	[redacted]
	タルク				[redacted]	[redacted]
	黄色三二酸化鉄				[redacted]	[redacted]
計			[redacted]	100.00	[redacted]	100.00

なお、申請用製剤には非機能性フィルムコーティングを追加し、臨床試験で使用した製剤と比較し、総重量が [redacted]%増加している。コーティング錠の重量の増加は [redacted]%以下であり、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」の第 3 章 1 項に基づき、本変更は変更水準 B に該当する。なお、本ガイドラインでは、*in vitro* での溶出プロファイルが同等であれば、変更前後の両製剤は生物学的に同等と判定することができる。

本ガイドラインに従い、複数の試験液を用いた溶出試験により得られた両製剤の溶出プロファイルを比較し、評価した結果、申請用製剤と臨床試験用製剤の溶出プロファイルが同等であり（詳細は[M2.7.1]を参照）、両製剤の生物学的同等性が示された。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本剤の推奨用量は、40 mg の空腹時 QD 経口投与である。食事の 1 時間前から 2 時間後にかけての投与は避ける。

40 mg QD という推奨用量は、CYH33-G201 試験の第 II 相試験パートで得られた有効性及び安全性データに基づいており、曝露量-有効性及び曝露量-安全性モデルの結果によって裏付けられている。

2.5.3.1 リソバリシブの吸収、分布、代謝及び排泄の概要

吸収：固形癌患者への経口投与後のリソバリシブの吸収は速やかであり、1～60 mg の用量範囲におけるリソバリシブの T_{max} 中央値は 1～4 時間であった。リソバリシブの主な代謝物である I27 の T_{max} 中央値にはばらつきがみられた（2～24 時間）。単回及び反復投与後のリソバリシブ及び I27 の全身曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$）は用量依存的に増加した（M5.3.3.2-1 CYH33-101 Phase Ia CSR）。

分布：平衡透析法による *in vitro* 試験では、ヒトにおけるリソバリシブ及び代謝物 I27 の血漿蛋白結合率は、それぞれ 94.9%及び 79.1%であることが示された。明らかな濃度依存性の関係（40～400 ng/mL）は認められなかった（M4.2.2.2-1 Study report of absorption, distribution, in vitro and in vivo metabolism and excretion）。

健康被験者を対象とした[^{14}C]CYH33 を投与した試験では、様々な PK 採血ポイントにおける全血中及び血漿中の総放射能の比は 0.746～0.875 であり、[^{14}C]CYH33 及び関連物質は血球中に一定の分布を示すことが示唆された（M5.3.3.1-2 CYH33-105 CSR）。

代謝：健康男性被験者に 40 mg/120 μCi の[^{14}C]CYH33 を単回経口投与した場合のリソバリシブの主な代謝経路はアミド加水分解（M540 又は I27）であり、さらにピペラジン環の脱エチル化である。血漿中の主な放射性成分はリソバリシブの未変化体であり、血漿中総放射能の 48.64%を占めた。血漿中の主な代謝物は M540（I27）であり、血漿中総放射能の 50.95%を占めた。AUC プール血漿中で同定された放射能ピークは、循環血漿中総放射能の 99.59%を占めた（M5.3.3.1-2 CYH33-105 CSR）。

排泄：固形癌患者に本剤を単回投与した結果、リソバリシブの半減期は 19 時間であった。健康成人男性（6 例）に[^{14}C]CYH33 40 mg を単回投与したとき、投与 480 時間後までに尿中及び糞中の総放射能の平均回収率は、投与放射能の 96.05±3.61%であった。リソバリシブの主な排泄経路は糞で、投与放射能の 86.45±6.02%を占め、尿中排泄量は投与放射能の 9.60±3.51%を占めた。投与後 144 時間までに尿中及び糞中の総放射能排泄量の平均値は、90.0%を超えた（M5.3.3.1-2 CYH33-105 CSR）。

2.5.3.2 内因性及び外因性要因の影響

2.5.3.2.1 内因性要因の影響

本剤の母集団薬物動態（PPK）モデルは、4 つの臨床試験（CYH33-101、CYH33-G201、CYH33-G102、及び CYH33-G103 試験）を含めて構築した。このモデルでは、リソバリシブ及び I27 の薬物動態特性が検討された。

共変量解析から、リソバリシブの中心コンパートメントの分布容積（V2）及び代謝速度定数（KTR）に影響を及ぼす共変量は体重であることが示され、V2 は体重の増加に伴って増加した。KTR は体重の増加に伴って低下した。

I27 の中心コンパートメントの V2 については、共変量は特定されなかった。リソバリシブ及び I27 の PK パラメータに、ベースライン時の肝機能異常（アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］）による影響は認められなかった。また、人種（白人 vs.アジア人）はリソバリシブ及び I27 の共変量ではなかった。

PPK モデルを用いて、以下の内因性要因がリソバリシブの PK に及ぼす影響を検討した。

- 体重

体重範囲が正規分布となる仮想集団（1000 例）を用いて、リソバリシブの定常状態 $AUC_{0\text{-}24h}$ に関する以下の事後シミュレーションを実施した。

事後シミュレーションによる PPK モデルを用いて体重グループ別（四分位数）に行ったリソバリシブの $AUC_{0\text{-}24h,\,ss}$ のシミュレーションでは、体重（又は体重のパーセンタイル）の増加に伴い $AUC_{0\text{-}24h,\,ss}$ がわずかに減少することが示された。しかし、性別を問わず、I27 の $AUC_{0\text{-}24h,\,ss}$ は体重が増加してもほとんど変化しなかった。体重に基づく用量調節は不要である。

- 年齢

WHO の年齢区分に基づき、非高齢患者（65 歳未満）及び高齢患者（65 歳以上）におけるリソバリシブ及び I27 の $AUC_{0\text{-}24h,\,ss}$ について PPK モデルを用いた事後シミュレーションを行ったところ、非高齢者患者（65 歳未満）に対する高齢患者（65 歳以上）におけるリソバリシブ及び I27 の曝露量の幾何平均比とも 0.8～1.25 の範囲内であることが示された。高齢患者に対する本剤の用量調節は不要である。

- 人種

白人患者が組み入れられていたのは、本剤を併用投与する CYH33-G102 及び CYH33-G103 試験のみであった。単剤療法を受けた残りの患者はすべてアジア人であった。PPK モデルから、人種（白人 vs.アジア人）はリソバリシブの PK に影響する共変量ではないことが示された。

- クレアチニンクリアランス

PPK モデルを用いた事後シミュレーションにおいて、腎機能正常患者（クレアチニンクリアランス［CrCL］が 90 mL/min 以上）のリソバリシブの $AUC_{0\text{-}24h,\ ss}$ 幾何平均値は、軽度腎機能障害患者（CrCL が 60～89 mL/min）と同程度であった。幾何平均比は 0.8～1.25 の範囲であった。軽度の腎機能低下は、リソバリシブの曝露量に有意な影響を及ぼさず、用量調節は不要である。

- 肝機能障害

PPK モデルにより、肝機能（ALT、AST、総ビリルビン［T-Bil］）は、リソバリシブ及び I27 の PK に影響を及ぼす有意な共変量ではなく、軽度の肝機能障害患者に対する本剤の用量調節は不要である。

ベースライン時に肝機能が正常であった患者及び軽度の肝機能障害が認められた患者に本剤を単回及び反復投与したところ、リソバリシブ及び I27 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ のいずれにも肝機能における差は認められなかった。

2.5.3.2.2 外因性要因の影響

2.5.3.2.2.1 食事の影響

本剤 40 mg を食後に単回経口投与後、低脂肪食及び高脂肪食を摂取したいずれの場合でも、リソバリシブ及び I27 の血漿中曝露量は有意に増加し、絶食下と比較しリソバリシブの C_{max} はそれぞれ約 1.76 及び 1.51、$AUC_{0\text{-}\infty}$はそれぞれ約 1.35 及び 1.40 であり、絶食下と比較し I27 の C_{max} はそれぞれ約 1.44 及び 1.45 倍、$AUC_{0\text{-}\infty}$はそれぞれ約 1.30 及び 1.36 であった。

2.5.3.2.2.2 薬物相互作用

- 本剤が併用薬による影響を受ける可能性

健康被験者又は進行固形癌患者を対象として、チトクロム P450（CYP）酵素及びトランスポーターを介した薬物相互作用（DDI）が本剤の薬物動態に与える影響を評価する臨床試験は実施されていない。

ヒトを対象とした試験におけるリソバリシブの主な代謝物は I27 であった。カルボキシルエステラーゼの阻害剤と併用投与した場合、カルボキシルエステラーゼの阻害作用がリソバリシブの I27 への変換を阻害する可能性がある。ヒト肝ミクロソームにおける I27 の代謝は、主に CYP3A4 及び CYP3A5 によって触媒された。

代謝安定性を確認するために、リソバリシブをヒト肝ミクロソームと混ぜて一定時間反応させたところ、ヒト肝ミクロソーム中の残存率（3.00 μM）は 96.5%であり、CL_{int} 値は 1.50 mL/min/kg

として算出されたことから、リソバリシブのヒトでのミクロソーム代謝によるクリアランスは低いことが示唆された。

In vitro 試験においては、pH が上昇すると、リソバリシブの溶解性が低下することが示唆された。生理学的薬物動態（PBPK）モデルでは、胃内 pH が 2.0 から 4.0 に上昇すると、リソバリシブの $AUC_{0\text{-}inf}$ が 21.0%低下することが示された。酸抑制剤（ARA）と本剤の併用は避けるべきである。

I27 は P-gp 及び BCRP の基質であるが、リソバリシブは P-gp 及び BCRP の基質ではなかった。

- 本剤が他の併用薬に及ぼす影響の可能性

リソバリシブ及び I27 に主要な CYP 酵素の阻害作用はないと考えられるため、CYP 阻害による DDI を引き起こす可能性は低い。

リソバリシブ及び I27 は CYP1A2 の誘導能を示さなかったが、CYP2B6 及び CYP3A4 に対しては 0.1～10 μM の濃度範囲で *in vitro* 誘導作用を示した。PBPK モデル解析では、本剤の 1 日 1 回反復投与後にミダゾラム（CYP3A4 の基質）及びブプロピオン（CYP2B6 の基質）の AUC がそれぞれ約 90%及び約 30%減少することが示された。

リソバリシブ及び I27 は *in vitro* で CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 の mRNA 発現に対する誘導能を示した。

臨床治療用量でリソバリシブ及び I27 による P-gp、BCRP、OATP1B1/3、OAT1/3、OCT2、及び MATE1/2-K の阻害に起因する臨床的な薬物相互作用の可能性はは低いと考えられた。

2.5.3.3 再発又は持続性の卵巣、卵管又は腹膜明細胞癌患者におけるリソバリシブの薬物動態（CYH33-G201 試験）

Safety run-in パートに組み入れた日本の患者 4 例（*PIK3CA* 遺伝子変異の有無は問わない）から full PK 検体を採取した。第 II 相パートの PK 解析対象集団は計 80 例であった。

リソバリシブの平均血漿中濃度-時間曲線は、単回及び反復投与後で同様の濃度プロファイルを示した。反復投与後のリソバリシブの濃度は、単回投与後よりも高かった。反復投与後の I27 の濃度は、本剤の単回投与後よりも有意に高かった。

日本人患者における本剤の単回及び反復投与後のリソバリシブ及び I27 の PK パラメータをそれぞれ表 2.5-5 及び表 2.5-6 に要約する。

表 2.5-5. 日本人患者における単回及び反復投与後のリソバリシブのパラメータの要約、平均値（SD） - CYH33-G210 試験 Safety run-in パート

PK Parameter (unit)	Statistic	Risovalisib (single-dose) (N=4)	Risovalisib (multiple-dose) (N=4)
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	Mean (SD)	2700 (232)	NA
C_{max} (ng/mL)	Mean (SD)	196 (37.5)	NA
T_{max} (h)	Median (Min - Max)	3.92 (1.85 - 5.72)	NA

PK Parameter (unit)	Statistic	Risovalisib (single-dose) (N=4)	Risovalisib (multiple-dose) (N=4)
$AUC_{0\text{-}24h,ss}$ (ng·h/mL)	Mean (SD)	NA	7610 (2410)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	Mean (SD)	NA	422 (131)
$C_{min,ss}$ (ng/mL)	Mean (SD)	NA	230 (83.4)
$C_{av,ss}$ (ng/mL)	Mean (SD)	NA	317 (100)
$T_{max,ss}$ (h)	Median (Min - Max)	NA	5.99 (3.92 - 8.10)
CL_{ss}/F (L/h)	Mean (SD)	NA	4.98 (1.97)
$R_{ac(Cmax)}$	Mean (SD)	NA	2.17 (0.524)
$R_{ac(AUC0\text{-}24h)}$	Mean (SD)	NA	2.82 (0.809)

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 PK TFLs Table 14.1.13

表 2.5-6. 日本人患者における単回及び反復投与後の I27 の PK パラメータの要約、平均値（SD） - CYH33-G201 試験 Safety run-in パート

PK parameter (unit)	Statistic	I27 single-dose (n=4)	I27 multiple-dose (n=4)
C_{max} (ng/mL)	Mean (SD)	37.0 (12.8)	NA
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	Mean (SD)	738 (236)	NA
T_{max} (h)	Median (min, max)	6.87 (3.93, 23.6)	NA
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	Mean (SD)	NA	134 (35.0)
$C_{min,ss}$ (ng/mL)	Mean (SD)	NA	106 (32.6)
$C_{av,ss}$ (ng/mL)	Mean (SD)	NA	125 (34.1)
$AUC_{0\text{-}24h,ss}$ (ng·h/mL)	Mean (SD)	NA	2990 (818)
$T_{max,ss}$ (h)	Median (min, max)	NA	7.85 (3.92, 24)
$R_{ac(Cmax)}$	Mean (SD)	NA	3.88 (1.18)
$R_{ac(AUC0\text{-}24h)}$	Mean (SD)	NA	4.28 (1.23)

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 PK TFLs Table 14.1.14

Safety run-in パートにおける本剤の単回及び反復投与後の T_{max} の中央値は、それぞれ投与後約 4 時間及び 6 時間であった。単回及び反復投与後のリソバリシブの C_{max} の平均値（SD）は、それぞれ 196（37.5）ng/mL 及び 422（131）ng/mL であった。単回及び反復投与後のリソバリシブの $AUC_{0\text{-}24h}$ の平均値（SD）は、それぞれ 2700（232）ng·h/mL 及び 7610（2410）ng·h/mL であった。単回投与時と比較した定常状態の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の蓄積比は、それぞれ 2.17（0.524）及び 2.82（0.809）であった。

Safety run-in パートにおける本剤の単回及び反復投与後の代謝物 I27 の T_{max} の中央値（最小値、最大値）は、6.87（3.93、23.6）時間及び 7.85（3.92、24.0）時間であった。単回及び反復投与後の I27 の C_{max} の平均値（SD）は、それぞれ 37.0（12.8）及び 134（35.0）ng/mL であった。単回及び反復投与後の I27 の $AUC_{0\text{-}24h}$ の平均値（SD）は、それぞれ 738（236）ng·h/mL 及び 2990（818）ng·h/mL であった。単回投与時と比較した定常状態の I27 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の蓄積比は、それぞれ 3.88（1.18）及び 4.28（1.23）であった。

中国人患者及び日本人患者におけるリソバリシブ及び I27 の定常状態の最低血漿中濃度は同等であった。

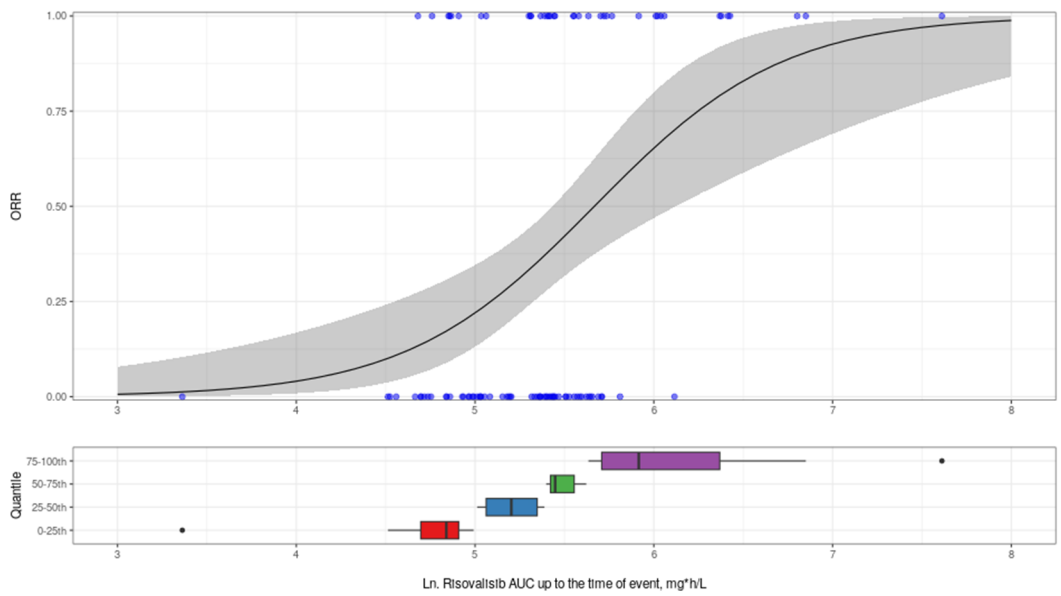
2.5.3.4 薬物動態-薬力学解析

2.5.3.4.1 曝露量-有効性の関係

曝露量-有効性の関係解析対象集団（ERS）には、再発又は持続性卵巣、卵管又は原発性腹膜明細胞癌（OCCC）患者を対象とした 2 つの臨床試験（CYH33-101 試験 第 Ib 相 OCCC コホート及び CYH33-G201 試験）が含まれた。ERS に含まれた 100 例はアジア人女性であった。年齢の中央値は 49 歳（範囲：32～69 歳）であった。体重の中央値は 52.1 kg（範囲：32.0～87.3 kg）、Crcl の中央値は 91.1 mL/min（範囲：49.8～169 mL/min）であった。

曝露量-効果モデル解析では、OCCC 患者を対象とした本剤の主要及び副次評価項目（ORR、病勢コントロール率［DCR］、DoR、PFS 等）を取り入れた。

Ln. AUC_{TE} of Risovalisib vs. ORR



Odds ratio (95%CI):	6.670 (2.540-21.365)
p value (>|z|):	0.00044 ***

図 2.5-1. 曝露量-有効性を評価する一般化線形回帰モデル

Source: M5.3.3.5-1 CYH33-ms-001 population PK modeling report, Figure 17
Relationship (Ln(AUC_{TE}) vs ORR) in Patients Based on ORR, Logit[*p*] = *b0* + *b1* × PK parameter, ***p value < 0.001

リソバリシブの曝露量（AUC_{TE}）と ORR の関係及びリソバリシブの曝露量分布を図 2.5-1 に示す。リソバリシブの曝露量-効果曲線をロジスティック回帰により当てはめ、リソバリシブの AUC_{TE} の分布を箱ひげ図に示した。その結果、リソバリシブの AUC_{TE} と ORR の間に有意な正の相関があることが示された（$p = 0.00044 < 0.001$）。また、累積投与量（CDOSE）と ORR の間にも有意な正の相関が認められた（$p = 0.00012 < 0.001$）。$C_{avg\ TE}$ と ORR の間に統計的に有意な相

関は認められなかった（$p = 0.806 > 0.05$）。また、CDOSE と DCR の間（$p = 0.0204 < 0.05$）、AUC_{TE} 及び DCR（$p = 0.037 < 0.05$）とも有意な正の相関が認められた。

上記の曝露量-有効性解析結果は、臨床上の用量 40 mg（MTD）がより高い臨床上のベネフィットをもたらす投与量であることを裏付けた。

2.5.3.4.2 曝露量-安全性の関係

シミュレーションでは、ベースラインと比較した空腹時血糖値は、患者のリソバリシブの平均血漿中濃度（C_{avg}、mg/L 又は μg/mL）の上昇に伴い増加し、投与 7.5～12 時間以内に空腹時血糖値が最高値に達し、その後プラトー状態を維持した。12 時間後には、リソバリシブの血漿中濃度の低下に伴い、空腹時血糖値はゆるやかにベースライン時の値に戻る傾向がみられた。

本剤を 1 週間（7 日間）、1 ヵ月間（28 日間）、及び 3 ヵ月間（84 日間）投与した場合のリソバリシブの C_{avg} と空腹時血糖値の変化の関係をシミュレーションした。シミュレーションの結果からは、リソバリシブの C_{avg} の上昇に伴い空腹時血糖値が有意に上昇することが示された。リソバリシブの C_{avg} が 0.15～0.35 mg/L（又は μg/mL）の範囲内である場合、空腹時血糖値はベースライン値の約 1.5 倍に達し、プラトー状態であった。C_{avg} が 0.35 mg/L を超えてさらに上昇した場合、血糖値は有意に上昇したが、中央値は継続的な上昇傾向を示した。これらの結果から、本剤の 40 mg 用量は安全性の観点から許容範囲であることが確認された。

リソバリシブの曝露量パラメータ（$AUC_{baseline}$［ベースラインの AUC］及び AUC_{avg}［投与期間中の平均 AUC］）の四分位数別に積み上げた下痢の発現割合は、グレード 2 以上の下痢が 15.2%（54/355 例）、グレード 3 の下痢が 2.8%（10/355 例）に発現し、グレード 4 の下痢は発現しなかったことが示された。

グレード 2 以上の下痢の発現割合と曝露量の関係を Cochran-Armitage の傾向検定で検討した結果、統計学的有意差は認められなかったが（p 値が 0.6846、0.992）、グレード 3 の下痢の発現割合は Q1 群及び Q2 群と比較して Q3 群及び Q4 群で有意に高かった。その結果、曝露量閾値として、AUC_{avg} が 5.23～6.70 mg· h/L（Q3 群）の範囲でグレード 3 の下痢が発現する可能性があることが示された。本剤を連日投与した患者における投与期間中のリソバリシブの平均濃度閾値（$C_{avg} = AUC_{avg}/24$）は 0.218～0.279 mg/L であった。

本剤の経口投与後にグレード 2 以上の貧血が 16.3%（58/355 例）、グレード 3 の貧血が 4.8%（17/355 例）に発現したが、グレード 4 の貧血は発現しなかった。グレード 2 以上の貧血の発現割合と曝露量の関係を Cochran-Armitage の傾向検定で検討した結果、統計学的有意差は認められなかった（p 値が 0.4354、0.8897）。その結果、各本剤曝露群（Q1～Q4）でグレード 2 以上の貧血は全体として散発的に認められるが、用量依存性ではないことが示された。グレード 3 の貧血の発現割合は曝露量の上昇に伴い増加し、Q1～Q4 群ではそれぞれ 2%、4%、6%及び 7%であった。しかし、Cochran-Armitage の傾向検定では、$\chi 2 = 2.0989$、DF = 1、p 値 = 0.1474 で統計学的有意差は認められなかった。

リソバリシブの曝露量パラメータ（$AUC_{baseline}$、AUC_{avg}）の四分位数で分類した血小板減少症の蓄積をヒストグラムにプロットした。グレード 2 以上の血小板減少症は 11.8%（42/355 例）に発現した。このうち 2.5%（9/355 例）にグレード 3 の事象が発現し、1.7%（6/355 例）にグレード 4 の事象が発現した。各曝露群（Q1～Q4）で血小板減少症の発現は散発的であった。Cochran-Armitage の傾向検定では、AUC_{avg} 曝露群別の血小板減少症の傾向は負の相関（$p = 0.028$）を示し、患者に本剤を投与した場合に血小板減少症は用量依存性を示さないことが示唆された。グレード 2 以上の血小板減少症の発現とリソバリシブの曝露量の間に明らかな用量依存性は認められなかった。

2.5.3.4.3 QT 間隔と曝露量の関連性

CYH33-101 及び CYH33-G201 試験の患者を対象に、リソバリシブの濃度-QTcF 関係を検討した。

C-QTc 解析対象集団には、時間が一致する血漿中濃度-心電図（ECG）の 472 ペア（118 例、CYH33-101 試験及び CYH33-G201 試験から各 59 例）が含まれた。線形混合効果モデルを用いて、リソバリシブ濃度と QTc 延長の関係を評価するため、主要評価項目には Fridericia 法で補正したベースラインからの QT 間隔の変化（ΔQTcF）を選択した。リソバリシブの C_{max} 濃度の測定値 269 ng/mL（用量 40 mg）を使用してモデルから予測された ΔQTcF 幾何平均値は 8.90 msec であった。モデルが予測する 90% CI の下限値は 4.16 msec、上限値は 14.58 msec であった。ΔQTcF の 90% CI の上限は 14.58 msec（20 msec 未満）であり、QTc 間隔に対して臨床的に意義のある影響は示されなかった。

2.5.4 有効性の概括評価

PIK3CA 遺伝子のホットスポットに変異を有する再発又は持続性 OCCC 患者における本剤 40 mg QD の有効性を裏付ける主なエビデンスは、CYH33-G201 試験の結果に基づいている。また、CYH33-101 試験の第 Ib 相パートのコホート 5 でも、この患者集団における本剤単剤療法の有効性が認められている。CYH33-G201 及び CYH33-101 試験の第 Ib 相パートのコホート 5 の試験デザイン、目的、患者集団の概要を、それぞれ[M2.7.3.2.2]及び[M2.7.3.2.1]に示した。詳細な試験結果は、M5.3.5.1-1 及び M5.3.5.1-2 の治験総括報告書（CSR）に示した。

2.5.4.1 CYH33-G201 試験の概要

2.5.4.1.1 試験デザイン及び方法

CYH33-G201 試験は、化学療法歴のある *PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異を有する再発又は持続性卵巣、卵管又は腹膜明細胞癌患者を対象として、本剤の単剤療法の有効性及び安全性を検討する第 II 相非盲検多国籍多施設共同試験であった。本剤を、空腹時に 40 mg QD で連日経口投与した。

日本人患者における本剤の曝露量及び安全性プロファイルの潜在的な差異を評価するため、日本人の患者には safety run-in パートを 40 mg の用量で実施した。一方、日本以外の国/地域では、患者を第 II 相国際共同試験に 40 mg の用量で直接登録した。

全体の治験デザインを図 2.5-2 に示した。推奨用量の選択については、2.5.4.1.3 項で考察する。

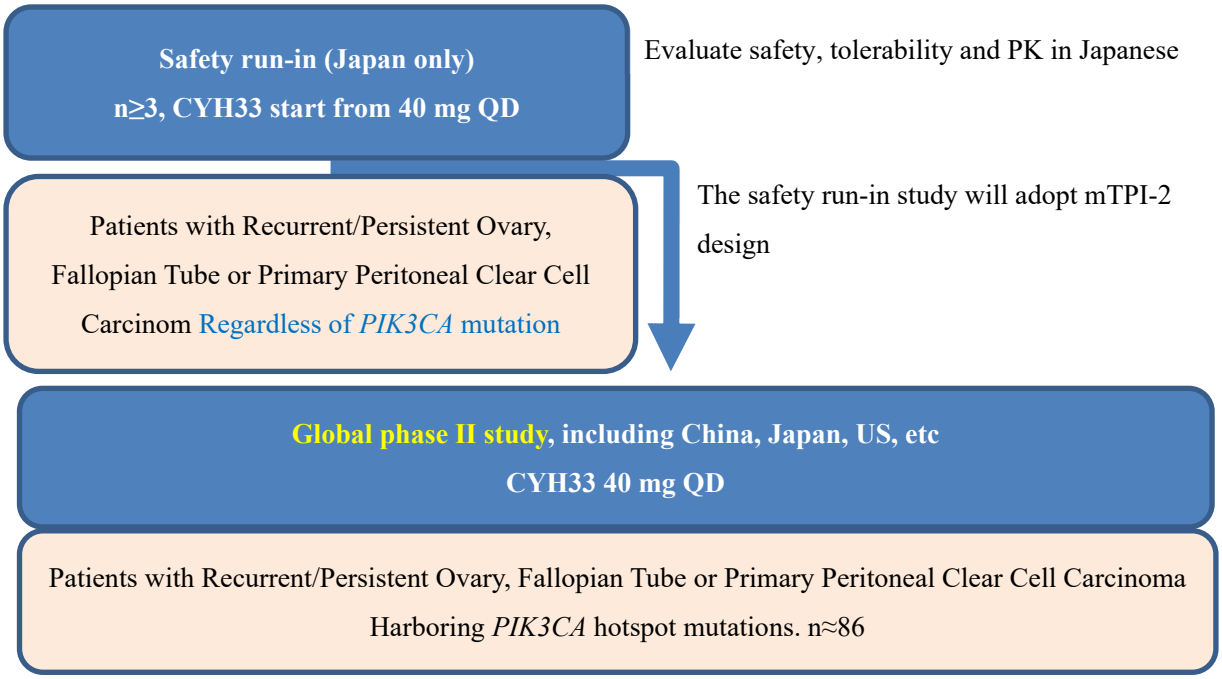


図 2.5-2. CYH33-G201 の試験デザイン

第 II 相国際共同試験の選択基準を満たす患者は、組織学的又は細胞学的に再発又は持続性卵巣、卵管又は腹膜の明細胞癌と診断され、RECIST ver 1.1 による測定可能病変を 1 ヵ所以上有する 18 歳以上の女性患者であった。また、一次標準化学療法が奏効せず（術前補助療法は第一選択の治療法とみなさない）、全身療法歴が 3 ライン以下であること、*PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異を有することを選択基準とした。その他の重要な選択基準は、米国東海岸がん臨床試験グループのパフォーマンスステータス（ECOG PS）が 1 以下であり、十分な臓器及び骨髄機能を有することとした。PI3K、ラパマイシン標的タンパク質、又はプロテインキナーゼ B 阻害剤による前治療歴がある患者は本臨床試験から除外した。

ただし、日本における safety run-in パートでは、*PIK3CA* 遺伝子変異の状態に関係なく組入れ可とした。3 ラインを超える全身療法を受けている場合は、ECOG PS が 0 の場合に適格とした。

スクリーニング及び投与期間中［6 週間（±7 日間）ごと、その後 24 週間後まで 9 週間（±7 日間）ごと］に造影剤を用いたコンピュータ断層撮影法（CT）又は磁気共鳴画像法（MRI）により、RECIST ver 1.1 を用いた腫瘍評価を実施した。Safety run-in パートでは、C3D1 ± 7 日に初回腫瘍評価を実施するものとした。CR 又は PR の基準を満たしたすべての評価結果は、4 週間（+7 日）後に確定を必須とした。

画像検査の結果は治験責任医師又は各治験実施医療機関の放射線科医が読影し、収集したすべての画像（CT/MRI）は有効性評価を確認するために盲検下独立判定委員会（BIRC）が定期的に読影した。

試験デザインの詳細を、M5.3.5.1-1 CYH33-G201 CSR 9 項に示した。

2.5.4.1.2 有効性評価項目及び統計手法

有効性の主要評価項目は、BIRC が評価した ORR であった。副次評価項目は、治験責任医師が評価した ORR、PFS、6 ヵ月 PFS 率、DoR、奏効までの期間（TTR）、BIRC 及び治験責任医師が評価した DCR、並びに OS とした。

予定した解析のデータカットオフ日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であり、この時点で登録されていたすべての患者が本剤投与を 6 ヵ月間以上受けていたか、投与/試験を中止していた。

CYH33-G201 試験における有効性評価のための解析対象集団は EAS であった。EAS とは、治験依頼者が指定した中央検査機関で *PIK3CA* 遺伝子ホットスポット変異が確認され、RP2D の投与を受け、有効なベースライン時の腫瘍評価（測定可能病変を有する）が行われているすべての OCCC 患者（Safety run-in パートの患者を含む）と定義した。患者特性の解析には、本剤の投与を 1 回以上受けたすべての患者と定義した、最大の解析対象集団（FAS）を用いた。

主要評価項目である BIRC が評価した ORR を、Clopper-Pearson 法による両側 95%CI にて示した。主要解析は階層的に評価することとし、最初に *PIK3CA* 遺伝子のエクソン 9 に変異を有する患者を対象に評価し、ORR の両側 95%CI（Clopper-Pearson 法）の下限値がコントロール対照の ORR である 8%を超えた場合は、*PIK3CA* 遺伝子ホットスポット変異があるすべての患者で評価するものとした。BIRC が評価した ORR は、適切なサブグループ別にも要約した。

ORR（治験責任医師が評価）及び DCR（BIRC 及び治験責任医師の両者が評価）を、それらの両側 95%CI（Clopper-Pearson 法）と共に推定した。

DoR（BIRC 及び治験責任医師による評価）は、Kaplan-Meier 法を用いて解析した。DoR の中央値（月）、95%CI、並びに第 1 及び第 3 四分位数を示した。

記述統計量を用いて TTR を要約した。

事象発現時までの期間の評価項目である PFS（BIRC 及び治験責任医師が評価）及び OS については、Kaplan-Meier 曲線を作成した。事象数及び打ち切った観察所見（理由を含む）、生存期間の中央値及びその 95%CI（log-log 法により算出）、並びに特定の評価時点（6 ヵ月等）での推定生存確率とその 95%CI を示した。

有効性データ解析に関する詳細を統計解析計画書（M5.3.5.1-1 CYH33-G201 CSR 添付資料 16.1.9）に示した。

2.5.4.1.3 承認申請時の推奨用量の選択

CYH33-101 及び CYH33-G201 試験の所見に基づき、再発又は持続性 OCCC 患者の治療における本剤の推奨用量は 40 mg QD の経口投与である。

本剤の RP2D は、安全性プロファイル、予備的な有効性、PK プロファイルに基づき、第 I 相ヒト初回投与試験 CYH33-101 の第 Ia 相パートにて 40 mg QD と決定された。

CYH33-G201 試験の safety run-in データから、CYH33-101 試験の中国人患者で確認された RP2D が日本人患者にも適切であることが裏付けられている（M5.3.5.1-1 CYH33-G201 CSR 12.2.2.1 項を参照）。

2.5.4.2 項に詳述するように、CYH33-G201 試験の有効性結果から、がん化学療法後に増悪した *PIK3CA* 遺伝子変異を有する進行・再発の OCCC 患者において、本剤 40 mg QD の投与により十分に臨床的に意義のあるベネフィットが示された。OCCC 患者における本剤 40 mg QD の安全性プロファイルは臨床現場で管理可能かつ可逆的と評価されており、大半の事象は本剤の休薬及び/又は減量に加え、適切な処置・治療によって管理可能であった。

曝露量-有効性解析の結果、リソバリシブの AUC_{TE} と ORR（$p=0.00044 < 0.001$）との間に有意な正の相関が認められ、リソバリシブの曝露量の増加に伴い、より高い有効性（ORR）が示された。臨床上の用量 40 mg（MTD）がより高い臨床上のベネフィットをもたらす投与量であることを裏付けた。

曝露量-安全性解析の結果、リソバリシブの曝露は高血糖リスクの上昇に関連していることが示された。リソバリシブの C_{avg} が 150～350 ng/mL（CYH33-G201 試験における 40 mg 投与時の $C_{av,ss}$ 317±100 ng/mL と重複）の範囲内である場合、空腹時血糖値はベースライン値の約 1.5 倍に達し、プラトー状態であった。リソバリシブの C_{avg} が 350 ng/mL を超えてさらに上昇した場合、血糖値は有意に上昇した。これらの結果から、本剤の 40 mg 用量は安全性の観点から許容範囲であることが確認された。

PPK モデリング及び共変量解析の結果、年齢、体重、軽度の腎機能障害及び肝機能障害は、OCCC 患者における本剤の PK に有意な影響を及ぼさず、用量調節は不要であることが示めされた。

上記のエビデンスは、*PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異を有する再発又は持続性 OCCC 患者の治療における本剤 40 mg QD の投与をさらに裏付けている。推奨用量選択に関する詳細情報を、[M2.7.3.4]項に示した。

2.5.4.1.4 患者集団、曝露及び内訳

合計 93 例の患者を登録し、本剤の投与を 1 回以上行った。内訳は日本の safety run-in パートで 4 例、第 II 相パートで 89 例であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点で、10.8%（10 例）は投与継続中であり、89.2%（83 例）は治験薬の投与を中止していた。

93 例全例がアジア人の女性であり、44.1%（41 例）が中国、55.9%（52 例）が日本の患者であった。年齢の中央値は 49.0 歳（範囲：31～76）であり、95.7%（89 例）は 65 歳未満であった。67.7%（63 例）の患者のベースラインの ECOG PS は 0 であった。

原発診断部位は、患者の 97.8%（91 例）が卵巣で、原発性の腹膜が 1 例、卵管が 1 例であった。試験登録時に、すべての患者に 1 ヵ所以上の転移部位が認められ、患者の 46.2%（43 例）に 3 ヵ所以上の転移部位が認められた。すべての患者が 1 ライン以上の全身性の抗腫瘍療法（アジュバント療法を含む）を受けており、そのうち 67.7%（63 例）が 2 ライン以上の全身性の抗腫瘍療法を受けていた。すべての患者がプラチナ製剤を含む化学療法を受けていた。患者の 78.5%（73 例）が分子標的薬の投与を受けており、そのうちベバシズマブ（69.9%、65 例）及び PARP 阻害剤（20.4%、19 例）であった。

93.5%（87 例）が中央検査機関で確認された *PIK3CA* 遺伝子ホットスポット変異を有し、そのうち 39 例（41.9%）はエクソン 9 に変異が、48 例（51.6%）はエクソン 20 に変異が認められた。

本剤の投与期間の中央値は 16.10 週間（範囲：1.1～85.9）であった。

詳細については、[M2.7.3.2.1.1]を参照のこと。

2.5.4.2 CYH33-G201 試験有効性の結果

有効性解析は EAS に基づいて実施した。合計 84 例（90.3%）を EAS に組み入れられ、9 例は除外された。除外された 9 例のうち、6 例は中央検査機関で *PIK3CA* 遺伝子ホットスポット変異が確認されず、2 例は BIRC の評価によりベースライン時に測定可能な病変がなく、1 例は RP2D での投与を受けなかった。

2.5.4.2.1 有効性の主要評価項目 - BIRC が評価した客観的奏効率

CYH33-G201 試験の BIRC 評価による有効性の結果の要約を表 2.5-7 に示した。

EAS（84 例）のうち、BIRC の評価に基づく最良効果として PR は 34.5%（29 例）、SD は 41.7%（35 例）であった。ORR は 34.5%（95%CI：24.48, 45.69）であった。

エクソン 9 に変異を有するサブグループには 38 例、エクソン 20 に変異を有するサブグループには 46 例の有効性評価例が含まれていた。BIRC の評価による ORR は、エクソン 9 に変異を有するサブグループで 34.2%（95%CI：19.63, 51.35）、エクソン 20 に変異を有するサブグループで 34.8%（95%CI：21.35, 50.25）であった。

ORR の 95%CI の下限値は、エクソン 9 に変異を有するサブグループ及び全体の EAS 患者の両方でヒストリカル対照の ORR である 8%を上回り、ORR が統計学的に有意に高いことが示された。

表 2.5-7. CYH33-G201 試験の盲検下独立判定委員会の評価による有効性の結果の要約（EAS）

	Exon9 (N=38)	Exon20 (N=46)	Total (N=84)
Best Overall Response, n (%)			
Complete Response (CR)	0	0	0
Partial Response (PR)	13 (34.2)	16 (34.8)	29 (34.5)
Stable Disease (SD)	15 (39.5)	20 (43.5)	35 (41.7)
Progressive Disease (PD)	5 (13.2)	5 (10.9)	10 (11.9)
Not Evaluable (NE)	3 (7.9)	1 (2.2)	4 (4.8)
Not Applicable (NA)	2 (5.3)	4 (8.7)	6 (7.1)
Objective Response Rate (CR+PR) [a], n (%)	13 (34.2)	16 (34.8)	29 (34.5)
95%CI [b]	(19.63, 51.35)	(21.35, 50.25)	(24.48, 45.69)
Disease Control Rate (CR+PR+SD) [c], n (%)	28 (73.7)	36 (78.3)	64 (76.2)
95%CI [b]	(56.90, 86.60)	(63.64, 89.05)	(65.65, 84.81)
Median Time to First Response of Confirmed CR or PR (months)	1.41	1.48	1.48
Min, Max	1.3, 9.5	1.2, 4.2	1.2, 9.5
Median Duration of Response of Confirmed CR or PR (months) [d]	10.94	6.28	7.82
(95%CI) [e]	(2.825, NE)	(2.957, NE)	(5.060, NE)
Median PFS (months) [f]	4.86	4.90	4.86
(95%CI) [e]	(2.727, 9.758)	(3.647, 6.505)	(3.943, 5.979)
PFS Rate at 6 Months	35.98	39.71	38.07
(95%CI)	(19.017, 53.285)	(24.197, 54.822)	(26.407, 49.637)

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Table 14.2.1.1.a, Table 14.2.2.1.a, Table 14.2.2.3.a
The tumor assessment is based on RECIST 1.1 criteria. NA include patients who have no post baseline tumor assessment.
N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category.
Percentage (%) = n/N * 100.
[a]: ORR is defined as the proportion of patients with a best overall response (BOR) as complete response (CR) or partial response (PR) assessed per RECIST 1.1.
[b]: CI is calculated using exact Clopper-Pearson method.
[c]: DCR is defined as the proportion of patients with a best overall response of CR, PR, or SD with a duration of no less than 5 weeks after treatment.
[d]: Duration of Response (DoR) will be calculated for patients who have achieved a Best Overall Response (BOR) of CR or PR. DoR is defined as the time from the first documented date of CR or PR to the date of PD or death.
[e]: Point estimates are based on Kaplan-Meier method and 95% confidence intervals are based on the log-log method.
[f]: PFS is defined as the time from the first date of study treatment to the date of disease progression per RECIST 1.1 or death from any cause, whichever occurs first.

2.5.4.2.2 有効性の副次評価項目

<u>治験責任医師の評価による客観的奏効率</u>

治験責任医師の評価では、CR が 2.4%（2 例）、PR が 29.8%（25 例）であった。ORR は 32.1%（95%CI：22.36, 43.22）であった。エクソン 9 及びエクソン 20 に変異を有するサブグループの ORR は、それぞれ 31.6%（95%CI：17.50, 48.65）及び 32.6%（95%CI：19.53, 48.02）であった。治験責任医師の評価による ORR は、BIRC の評価による ORR と同様であった。

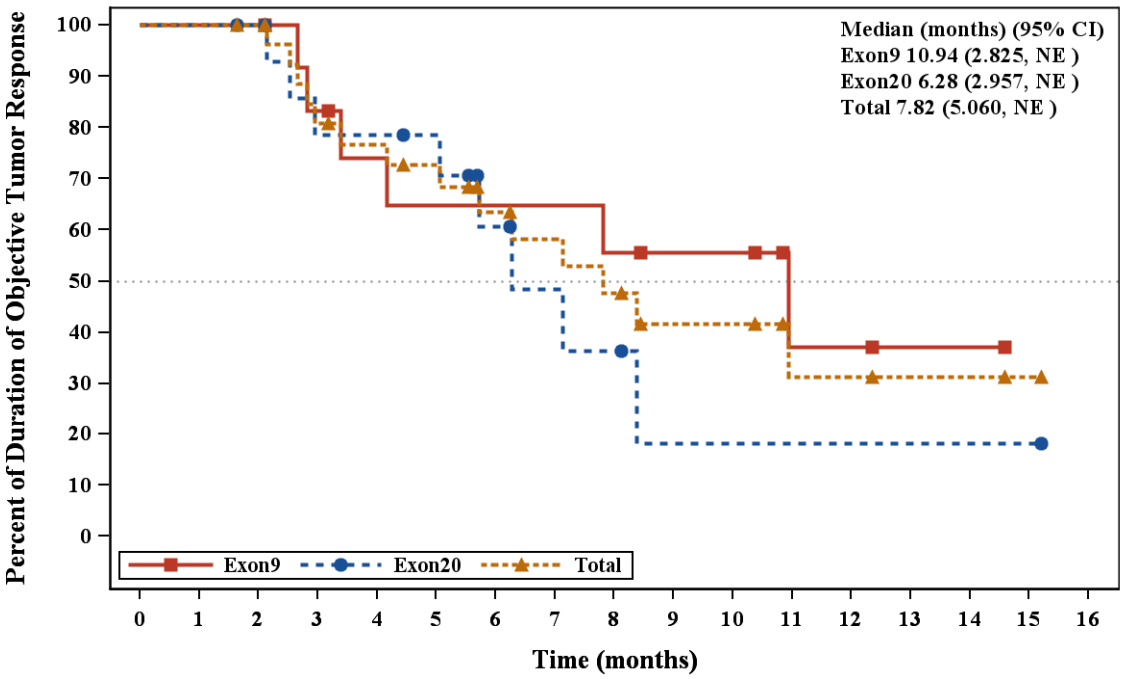
治験責任医師が評価した有効性の結果に関する詳細な情報を、[M2.7.3.2.1.2.2]に示した。

奏効期間及び奏効までの期間

BIRC の評価に基づく DoR の中央値は 7.82 ヵ月（95%CI：5.060, NE）であった。*PIK3CA* 遺伝子のエクソン 9 及びエクソン 20 に変異を有するサブグループにおける DoR の中央値は、それぞれ 10.94 ヵ月（95%CI：2.825, NE）及び 6.28 ヵ月（95%CI：2.957, NE）であった（表 2.5-7、図 2.5-3）。

また、個々の患者での奏効及び奏効期間を図 2.5-4 に、ベースライン時からの腫瘍縮小効果及びその経時的変化を図 2.5-5 に示した。

本剤の効果は迅速に発現し、BIRC の評価による TTR の中央値は 1.48 ヵ月（範囲：1.2～9.5）であった。エクソン 9 及びエクソン 20 に変異を有するサブグループの TTR の中央値は、それぞれ 1.41 ヵ月（範囲：1.3～9.5）及び 1.48 ヵ月（範囲：1.2～4.2）であった（表 2.5-7）。



Number of subjects at risk:

Exon9	13	13	13	10	8	7	7	7	6	5	5	2	2	1	1	0	
Exon20	16	16	15	11	11	10	6	4	3	1	1	1	1	1	1	1	0
Total	29	29	28	21	19	17	13	11	9	6	6	3	3	2	2	1	0

図 2.5-3. 盲検下独立判定委員会の評価による客観的奏効期間の Kaplan-Meier プロット - CYH33-G201 試験（EAS）

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Figure 14.2.1.4.a

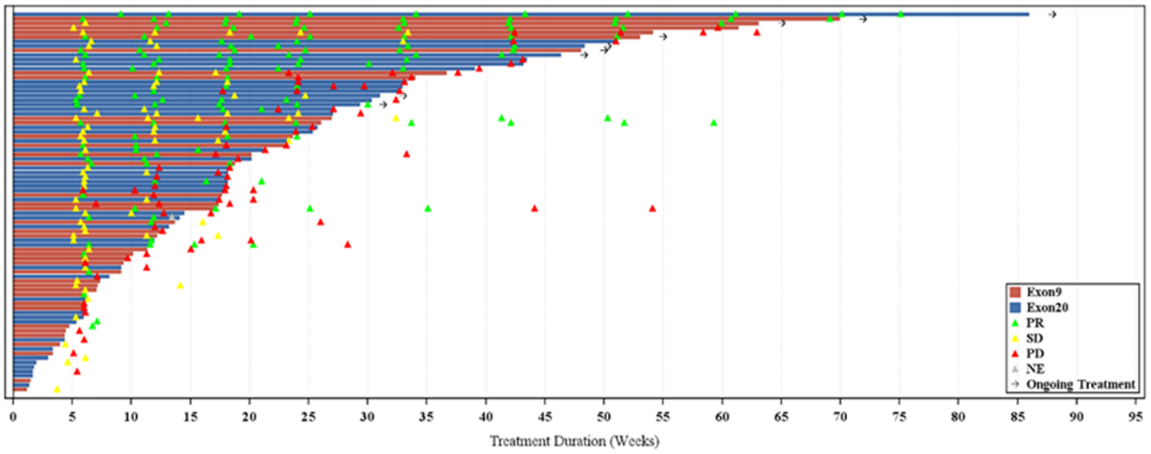


図 2.5-4. 個々の患者での奏効及び奏効期間（全例、BIRC 判定）- CYH33-G201 試験（EAS）

Source: Module 5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Figure 14.2.3.3.a edited

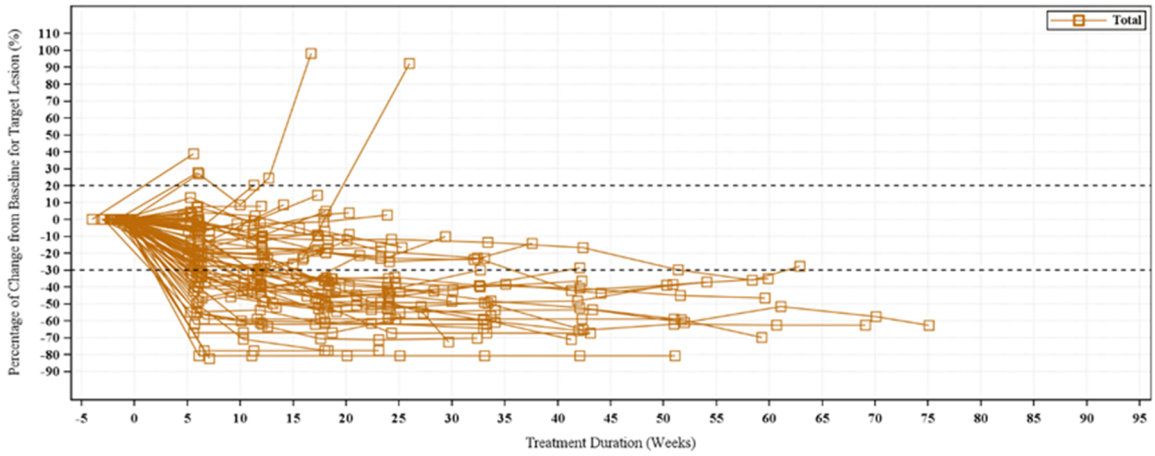


図 2.5-5. ベースライン時からの腫瘍縮小効果及びその経時的変化（全例、BIRC 判定）- CYH33-G201 試験（EAS）

Source: Module 5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Figure 14.2.3.5.a edited
EAS の患者をプロットしたが、ベースライン評価のみを受けた 7 例中 1 例は、次の抗悪性腫瘍治療の開始後に評価を実施した。

治験責任医師が評価した DoR は、BIRC の評価結果と同様であった。DoR の中央値は 6.28 ヵ月（95%CI：3.515, 11.269）であった。*PIK3CA* 遺伝子のエクソン 9 及びエクソン 20 に変異を有するサブグループにおける DoR の中央値は、それぞれ 8.97 ヵ月（95%CI：4.008, NE）及び 6.28 ヵ月（95%CI：2.464, NE）であった。治験責任医師の評価による TTR は BIRC 評価結果と同様であり、TTR の中央値は 1.45 ヵ月（範囲：1.2～4.2）であった。エクソン 9 及びエクソン 20 に変異を有するサブグループの TTR の中央値は、それぞれ 1.46 ヵ月（範囲：1.2～3.0）及び 1.45 ヵ月（範囲：1.2～4.2）であった。

病勢コントロール率

BIRC が評価した DCR は 76.2%（95%CI：65.65, 84.81）であった（表 2.5-7）。*PIK3CA* 遺伝子のエクソン 9 及びエクソン 20 に変異を有するサブグループにおける DCR は、それぞれ 73.7%（95%CI：56.90, 86.60）及び 78.3%（95%CI：63.64, 89.05）であった。

また、個々の患者でのベースライン時からの最良腫瘍縮小率を示した（図 2.5-6）。

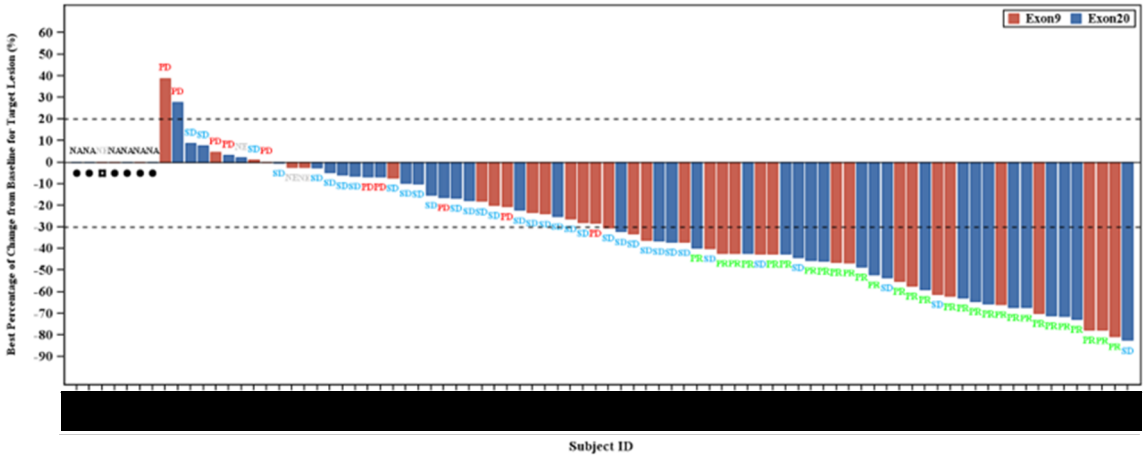


図 2.5-6. 個々の患者でのベースライン時からの最良腫瘍縮小率（全例、BIRC 判定）- CYH33-G201 試験（EAS）

Source: Module 5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Figure 14.2.3.1.a edited
以下の理由により 7 例の患者で評価不能であった：●ベースライン後の評価結果がない（NA：n=6）；# ベースライン後の評価が次の抗悪性腫瘍治療開始後に実施した（NE：n=1）。

治験責任医師が評価した DCR は 75.0%（95%CI：64.36, 83.81）であった。治験責任医師が評価した、*PIK3CA* 遺伝子のエクソン 9 及びエクソン 20 に変異を有するサブグループにおける DCR は、それぞれ 73.7%（95%CI：56.90, 86.60）及び 76.1%（95%CI：61.23, 87.41）であった。

無増悪生存期間

BIRC が評価した PFS の中央値は 4.86 ヵ月（95%CI：3.943, 5.979）、6 ヵ月時点の PFS 率は 38.07%（95%CI：26.407, 49.637）であった。*PIK3CA* 遺伝子のエクソン 9 及びエクソン 20 に変異を有するサブグループでの PFS の中央値は、それぞれ 4.86 ヵ月（95%CI：2.727, 9.758）及び 4.90 ヵ月（95%CI：3.647, 6.505）であった（表 2.5-7）。

治験責任医師が評価した PFS の中央値は 4.90 ヵ月（95%CI：4.172, 6.242）、6 ヵ月時点の PFS 率は 39.69%（95%CI：28.216, 50.919）であった。*PIK3CA* 遺伝子のエクソン 9 及びエクソン 20 に変異を有するサブグループにおける PFS の中央値は、それぞれ 4.86 ヵ月（95%CI：2.891, 8.641）及び 4.90 ヵ月（95%CI：4.172, 6.505）であった。

全生存期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点で、イベント発生割合は 44%（EAS 84 例中 37 例が死亡）であった。OS の中央値は 14.39 ヵ月（95%CI：11.039, NE）であった。*PIK3CA* 遺伝子のエクソン 9 及びエクソン 20 に変異を有するサブグループにおける OS の中央値は、それぞれ 12.98 ヵ月（95%CI：8.772, NE）及び 16.33 ヵ月（95%CI：10.185, NE）であった（M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFL 表 14.2.2.5.a 及び図 14.2.1.3.a）。

2.5.4.2.3 CYH33-G201 試験のサブグループにおける有効性の結果

2.5.4.2.3.1 日本人患者における有効性の結果

CYH33-G201 試験に日本人患者 52 例が組み入れられ、46 例が EAS に含まれた。詳細な結果については、[M2.7.3.2.1.3.1]を参照のこと。

日本人患者の人口統計学的特性及びその他の特性

52 例全例が女性であり、年齢の中央値は 53.5 歳（範囲：31～76）で、92.3%（48 例）が 65 歳未満であった。94.2%（49 例）のベースラインの ECOG PS は 0 であった。

登録時、すべての患者の原発診断部位は卵巣であり、1 ヵ所以上の転移部位が認められ、73.1%（38 例）では 2 ヵ所以上の転移部位が認められた。すべての患者が 1 つ以上の全身抗腫瘍療法を受けており、73.1%（38 例）が 2 つ以上の抗腫瘍療法を受けていた。すべての患者がプラチナ製剤を含む化学療法を受けていた。80.8%（42 例）が分子標的薬の投与を受け、そのうち、69.2%（36 例）がベバシズマブ、28.8%（15 例）が PARP 阻害剤の投与を受けた。

88.5%（46 例）は、中央検査機関により *PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異を有していることが確認され、そのうち 38.5%（20 例）はエクソン 9 に、50.0%（26 例）はエクソン 20 に変異が認められた。

有効性の結果

EAS には日本人患者 46 例が含まれ、そのうち 20 例は *PIK3CA* 遺伝子のエクソン 9 に変異を有し、26 例はエクソン 20 に変異を有した。

BIRC の評価による日本人集団の有効性の結果を表 2.5-8 に要約した。

PR は 30.4%（14 例）、SD は 43.5%（20 例）であり、ORR は 30.4%（95%CI：17.74, 45.75）であった。*PIK3CA* 遺伝子のエクソン 9 及びエクソン 20 に変異を有する日本人患者の ORR は、それぞれ 30.0%（95%CI：11.89, 54.28）及び 30.8%（95%CI：14.33, 51.79）であった。BIRC が評価した DCR は、73.9%（95%CI：58.87, 85.73）であった。*PIK3CA* 遺伝子のエクソン 9 及びエクソン 20 に変異を有する日本人患者の DCR は、それぞれ 75.0%（95%CI：50.90, 91.34）及び 73.1%（95%CI：52.21, 88.43）であった。

日本人患者における個々の患者でのベースライン時からの最良腫瘍縮小率を図 2.5-7 に示す。

効果は迅速に現れ、持続的であった。TTR の中央値は 2.37 ヵ月（範囲：1.2～9.5）であった。奏効例 14 例中 7 例は、疾患進行又は死亡し、BIRC が評価した DoR の中央値は、*PIK3CA* 遺伝子

のエクソン 9 に変異を有する患者で 9.38 ヵ月（95%CI：3.384, NE）、日本人全体で 7.13 ヵ月（95%CI：3.384, NE）であった（図 2.5-8）。

また、日本人患者における個々の患者での奏効及び奏効期間を図 2.5-9 に、ベースライン時からの腫瘍縮小効果及びその経時的変化を図 2.5-10 に示す。

46 例中 29 例が疾患進行又は死亡し、PFS の中央値は 4.86 ヵ月（95%CI：3.647, 6.932）となった。6 ヵ月時点の PFS 率は 42.67%（95%CI：26.257, 58.140）であった。

データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で 50.0% （23 例）が死亡していた。OS の中央値は 11.17 ヵ月（95%CI：8.772, NE）であった（M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFL 表 14.2.2.5.b）。

表 2.5-8. 盲検下独立判定委員会の評価による有効性の結果の要約［日本人患者］ - CYH33-G201 試験（EAS）

	Exon9 (N=20)	Exon20 (N=26)	Total (N=46)
Best Overall Response, n (%)			
Complete Response (CR)	0	0	0
Partial Response (PR)	6 (30.0)	8 (30.8)	14 (30.4)
Stable Disease (SD)	9 (45.0)	11 (42.3)	20 (43.5)
Progressive Disease (PD)	2 (10.0)	4 (15.4)	6 (13.0)
Not Evaluable (NE)	2 (10.0)	1 (3.8)	3 (6.5)
Not Applicable (NA)	1 (5.0)	2 (7.7)	3 (6.5)
Objective Response Rate (CR+PR) [a], n (%)	6 (30.0)	8 (30.8)	14 (30.4)
95%CI [b]	(11.89, 54.28)	(14.33, 51.79)	(17.74, 45.75)
Disease Control Rate (CR+PR+SD) [c], n (%)	15 (75.0)	19 (73.1)	34 (73.9)
95%CI [b]	(50.90, 91.34)	(52.21, 88.43)	(58.87, 85.73)
Median Time to First Response of Confirmed CR or PR (months)	2.58	1.46	2.37
Min, Max	1.5, 9.5	1.2, 4.2	1.2, 9.5
Median Duration of Response of Confirmed CR or PR (months) [d]	9.38	6.28	7.13
(95%CI)	(3.384, NE)	(2.957, NE)	(3.384, NE)
Median PFS (months) [d]	5.98	4.14	4.86
(95%CI)	(2.464, 13.700)	(2.793, 6.932)	(3.647, 6.932)
PFS Rate at 6 Months	43.92	41.58	42.67
(95%CI)	(17.823, 67.537)	(21.345, 60.740)	(26.257, 58.140)

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Table 14.2.1.1.b, Table 14.2.2.1.b, Table 14.2.2.3.b
The tumor assessment is based on RECIST 1.1 criteria. NA include patients who have no post baseline tumor assessment.
N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category.
Percentage (%) = n/N * 100.
[a]: ORR is defined as the proportion of patients with a best overall response (BOR) as complete response (CR) or partial response (PR) assessed per RECIST 1.1.
[b]: CI is calculated using exact Clopper-Pearson method.
[c]: DCR is defined as the proportion of patients with a best overall response of CR, PR, or SD with a duration of no less than 5 weeks after treatment.
Duration of Response (DoR) will be calculated for patients who have achieved a Best Overall Response (BOR) of CR or PR. DoR is defined as the time from the first documented date of CR or PR to the date of PD or death.

PFS is defined as the time from the first date of study treatment to the date of disease progression per RECIST 1.1 or death from any cause, whichever occurs first.
Tumor assessment date is based on imaging date.
[d]: Point estimates are based on Kaplan-Meier method and 95% confidence intervals are based on the log-log method.

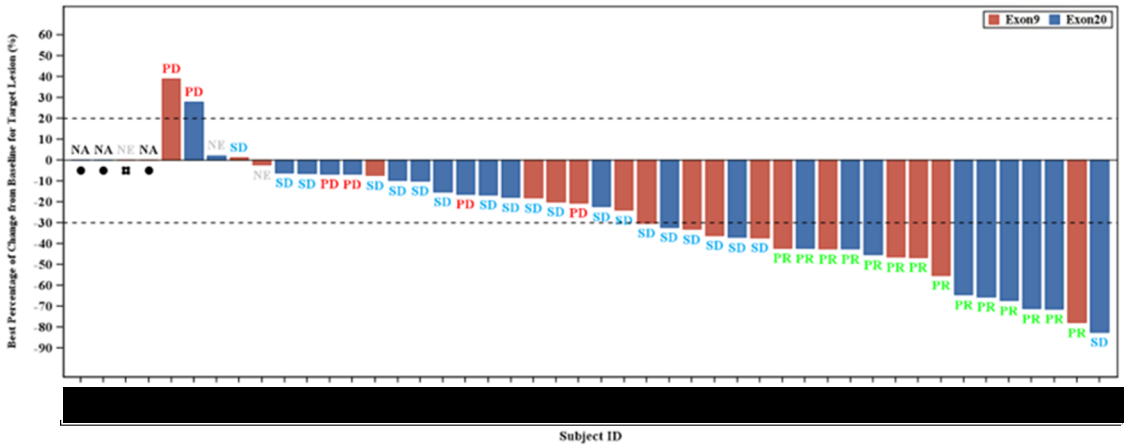
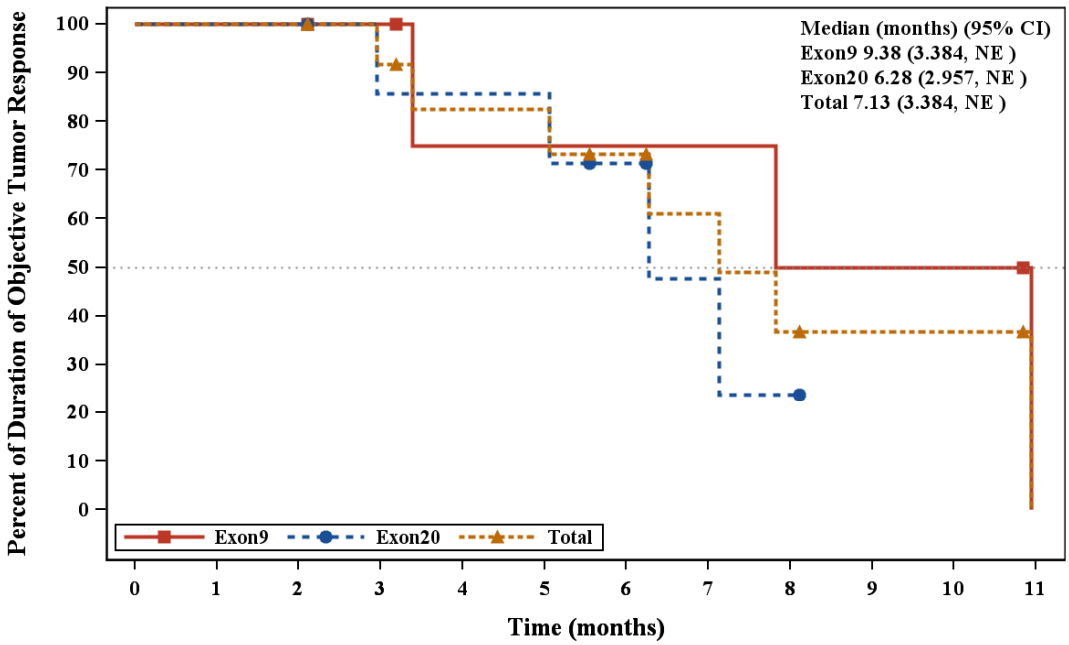


図 2.5-7. 個々の患者でのベースライン時からの最良腫瘍縮小率（日本人、BIRC 判定）- CYH33-G201 試験（EAS）

Source: Module 5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Figure 14.2.3.1.b edited
以下の理由により 4 例の患者で評価不能であった：●ベースライン後の評価結果がない（NA；n=3）；# ベースライン後の評価が次の抗悪性腫瘍治療開始後に実施された（NE；n=1）。



Number of subjects at risk:

Exon9	6	6	6	5	3	3	3	3	2	2	2	0
Exon20	8	8	8	6	6	6	4	2	1	0		
Total	14	14	14	11	9	9	7	5	3	2	2	0

図 2.5-8. 盲検下独立判定委員会の評価による客観的奏効期間の Kaplan-Meier プロット［日本人患者］ - CYH33-G201 試験（EAS）

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Figure 14.2.1.4.b

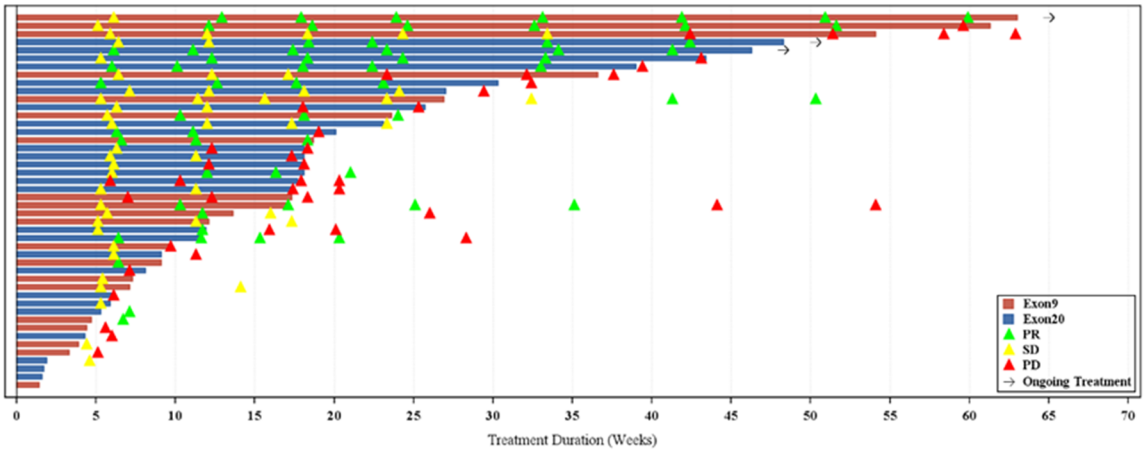


図 2.5-9. 個々の患者での奏効及び奏効期間（日本人、BIRC 判定）- CYH33-G201 試験（EAS）

Source: Module 5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Figure 14.2.3.3.b edited

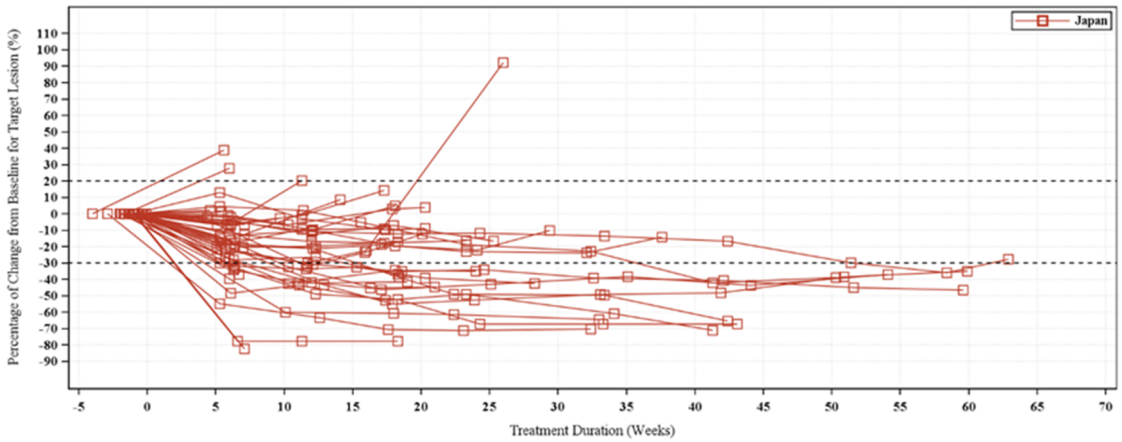


図 2.5-10. ベースライン時からの腫瘍縮小効果及びその経時的変化（日本人、BIRC 判定）- CYH33-G201 試験（EAS）

Source: Module 5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Figure 14.2.3.5.b edited

EAS の日本人患者をプロットしたが、ベースライン評価のみを受けた 4 例中 1 例は、次の抗悪性腫瘍治療の開始後に評価を受けた。

治験責任医師が評価した有効性の結果は、BIRC が評価した有効性の結果と概ね一致しており、抗腫瘍効果の頑健性がさらに裏付けられた。

日本人患者 46 例における本剤 40 mg QD の抗腫瘍効果は、CYH33-G201 試験の EAS の患者 84 例で認められたものと同様である。

2.5.4.2.3.2 その他のサブグループにおける有効性の結果

BIRC が評価した ORR を、地域（中国、日本）、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、ベースライン時の転移数（1、2、3 個以上）、*PIK3CA* 遺伝子変異部位（エクソン 9、エクソン 20）、前治療の全身療法のライン数（1、2、3）、ベバシズマブによる前治療歴（あり、なし）、PARP 阻害剤による前治療歴（あり、なし）等のサブグループ別に要約した。フォレストプロットを図 2.5-11 に示した。

各サブグループの症例数は限られていたが、すべてのサブグループで臨床的ベネフィットが認められた。各サブグループで BIRC が評価した ORR の 95%CI 下限値は、ヒストリカル対照の ORR である 8%を上回った。しかし、65 歳以上のサブグループでは症例数が少ないため、明確な結論を導き出すことは困難であった。

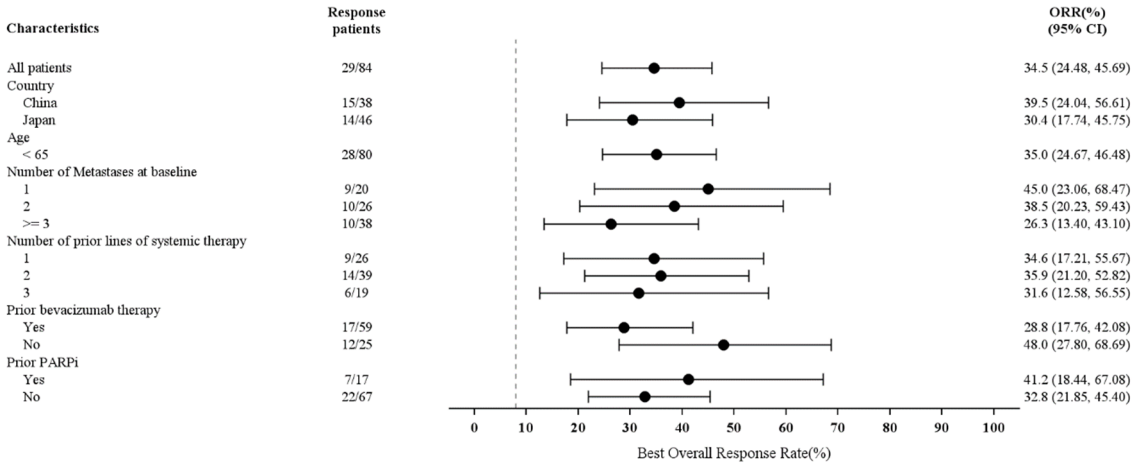


図 2.5-11. 盲検下独立判定委員会の評価による ORR のフォレストプロット - CYH33-G201 試験（EAS）

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Figure 14.2.2.1.a

2.5.4.3 CYH33-101 試験、第 Ib 相パートのコホート 5 の有効性の結果

試験デザイン、評価項目、患者集団及び結果の要約を、[M2.7.3.1.3.2]及び[M2.7.6]に示した。

人口統計学的特性及びその他の特性

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点で、CYH33-101 試験第 Ib 相パートのコホート 5（*PIK3CA* 遺伝子変異を有する OCCC）には OCCC 患者 42 例が登録され、41 例が本剤を 1 回以上投与された。41 例はいずれも中国出身のアジア人女性で、年齢の中央値は 49.0 歳（範囲：30～64）であった。

すべての患者は組織学的検査により OCCC と診断された。75.6%（31 例）は、試験登録時に残存再発腫瘍があり、87.8%（36 例）は 1 ヵ所以上の転移部位があり、51.2%（21 例）は 3 ヵ所以上の転移部位があった。97.6%（40 例）は過去に 1 ライン以上の全身抗腫瘍療法を受けており、78.0%（32 例）は 2 ライン以上の全身抗腫瘍療法を受けていた。

全患者は治験実施医療機関又は中央検査機関により *PIK3CA* 遺伝子変異を有すると確認され、85.4%（35 例）は *PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異を有し（17 例がエクソン 9 に変異、18 例がエクソン 20 に変異）、14.6%（6 例）は *PIK3CA* 遺伝子ホットスポット変異以外の変異を有していた。

有効性の結果

EAS には合計 32 例の患者が含まれ、そのうち 28 例は *PIK3CA* 遺伝子ホットスポット変異を、4 例は *PIK3CA* 遺伝子ホットスポット変異以外の変異を有していた。

PIK3CA 遺伝子のホットスポットに変異を有する評価可能例 28 例のうち、CR は 7.1%（2 例）、PR は 25.0%（7 例）、SD は 53.6%（15 例）であった。ORR は 32.1%（95%CI：15.88, 52.35）であった。*PIK3CA* 遺伝子のエクソン 9 に変異を有する患者の ORR は 50.0%（95%CI：23.04, 76.96）であり、エクソン 20 に変異を有する患者では 14.3%（95%CI：1.78, 42.81）であった（表 2.5-1）。

DoR の中央値は 10.12 ヵ月（95%CI：2.004, 19.450）であった。CR の 1 例はデータカットオフ日時点で治験薬の投与を継続しており、DoR は 19.98 ヵ月であった。

PFS の中央値は 4.24 ヵ月（95%CI：4.041, 11.072）であった。*PIK3CA* 遺伝子のエクソン 9 及びエクソン 20 に変異を有する患者における PFS の中央値は、それぞれ 4.24 ヵ月（95%CI：3.515, 19.450）及び 5.52 ヵ月（95%CI：1.708, 11.072）であった。OS の中央値は 17.20 ヵ月（95%CI：12.879, NE）であった。

PIK3CA 遺伝子ホットスポット変異以外の変異を有する OCCC 患者 4 例は、奏効を認めなかった。

CYH33-101 試験第 Ib 相パートのコホート 5 で、本剤 40mg QD は *PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異を有する OCCC 患者において有望な抗腫瘍効果を示した。本剤がエクソン 9 及びエクソン 20 変異を含む *PIK3CA* ホットスポット変異を持つ OCCC 患者に対して、潜在的な臨床的ベネフィットをもたらす可能性があった。

2.5.4.4 有効性の結論

CYH33-G201 及び CYH33-101 試験第 Ib 相パートのコホート 5 の有効性の結果から、がん化学療法後に増悪した *PIK3CA* 遺伝子変異を有する進行・再発の OCCC 患者における、本剤 40 mg QD の投与により高い ORR が得られ、迅速かつ持続的な効果が示されたことより、十分に意義のある臨床的ベネフィットをもたらすことが示された。

2.5.5 安全性の概括評価

本申請の根拠となる本剤の再発又は持続性 OCCC 患者における安全性及び忍容性のデータは、CYH33-G201 試験から得られた 93 例からなる安全性解析対象集団（SAS）に基づいた。さらに、本剤を単剤療法として推奨用量 40 mg QD で OCCC 患者に投与した CYH33-G201 及び CYH33-101 試験から得られた 137 例からなる SAS（以下、OCCC 患者群）に基づいて安全性併

合解析を実施した。これらの安全性の結果を[M2.7.4]に要約した。「臨床に関する概括評価」では、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のカットオフ日時点のデータに基づき、CYH33-G201 試験及び OCCC 患者群から得られた安全性の知見を簡潔に要約し、考察した。全体として、CYH33-G201 試験における、*PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異を有する再発又は持続性 OCCC 患者に対する本剤の安全性プロファイルは、単剤療法試験における OCCC 患者群で認められた結果と一貫していた。

なお、参考情報として、推奨用量（40 mg QD）が投与された OCCC 以外の固形癌患者を含む、本剤の単剤療法試験全体の安全性データ、並びに本剤の併用療法試験及び健康成人を対象とした試験から得られた安全性データについて、M5.3.5.3-1 に要約した。

安全性解析対象データセット（CYH33-G201 及び CYH33-101 試験）

- CYH33-G201 試験：本剤を投与した OCCC 患者（N=93）
- OCCC 患者群：本剤 40 mg QD を投与した OCCC 患者（N=137、CYH33-101 試験 45 例及び CYH33-G201 試験 92 例）

2.5.5.1 安全性の評価方法

安全性の評価方法を以下に要約した。CYH33-G201 試験及び本剤 40 mg QD を投与した OCCC 患者群に対する詳細な統計手法は[M2.7.4.1.1.3]を参照のこと。

安全性データは、記述統計量を用いて要約した。有害事象（AE）のコーディングは、国際医薬用語集（MedDRA）ver 27.0 に従って行った。AE の重症度の判定は、米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）ver 4.03 又は 5.0 に従って行った。試験治療下で発現した有害事象（TEAE）、グレード 3 以上の TEAE、重篤な有害事象（SAE）、並びに休薬、減量、投与中止に至った TEAE が発現した患者数及びその割合を、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別、治験薬との因果関係別、並びにグレード別に要約した。類似の臨床徴候/症状を表す PT をグループ化した。臨床検査値、バイタルサイン、心電図（ECG）、並びにそれらのベースラインからの変化量について、記述統計量を用いて要約した。

日本人集団における安全性プロファイルのみを対象とした解析を行い、その結果を 2.5.5.6.1 項に示した。

2.5.5.2 人口統計学的特性及びベースラインの特性

CYH33-G201 試験に登録した 93 例全例を SAS に含めた。人口統計学的特性及びベースラインの特性については 2.5.4.1.4 項を参照のこと。

OCCC 患者群 137 例は、すべての患者がアジア人の女性で、62.0%（85 例）が中国人、38.0%（52 例）が日本人であった。年齢の中央値は 49.0 歳（範囲：30～76）であり、97.1%は 65 歳未満であった。99.3%は ECOG PS が 1 以下であり、全身状態は良好であった。すべての患者が 1 ライン以上の抗腫瘍治療（アジュバント療法を含む）を受けており、71.5%（98 例）が 2 ライン以上の抗腫瘍治療を受けていた。詳細な人口統計学的特性については、[M2.7.4.1.3]を参照のこと。

2.5.5.3 治験薬が投与された患者数、期間及び用量

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点で、CYH33-G201 試験の本剤の投与期間の中央値は 16.10 週（範囲：1.1～85.9）であり、30.1%は 24 週間を超える本剤の投与を受けていた。73.1%（68 例）が減量を要し、最も多かった理由は AE（69.9%、65 例）であった。94.6%（88 例）で休薬が 1 回以上必要となり、92.5%（86 例）は AE により休薬した。

OCCC 患者群 137 例では、投与期間の中央値は 14.40 週（範囲：0.6～106.0）であり、29.9%は 24 週間超の本剤投与を受けていた。70.1%（96 例）で減量が行われ、減量の主な理由は AE（65.0%、89 例）であった。95.6%（131 例）は休薬し、主な理由は AE（91.2%、125 例）であった。

CYH33-G201 試験の投与期間の中央値は、OCCC 患者群で認められた値と同程度であった。減量及び休薬の発現割合も両群で同程度であり、用量変更の主な理由は AE であった。

曝露及び用量変更に関する詳細な情報については、[M2.7.4.1.2.2]及び[M2.7.4.1.2.3]を参照のこと。

2.5.5.4 有害事象の解析

CYH33-G201 試験及び OCCC 患者群における TEAE の概要を表 2.5-9 に示した。

表 2.5-9. TEAE の概要- CYH33-G201 試験及び OCCC 患者群（SAS）

	CYH33-G201 (N=93) n (%)	**CYH33 40mg QD OCCC (N=137) n (%)**
Subject with at least one TEAE	93 (100)	137 (100)
Treatment-related TEAEs	93 (100)	137 (100)
Grade >=3 TEAEs	78 (83.9)	118 (86.1)
Treatment-related Grade >=3 TEAEs	67 (72.0)	104 (75.9)
Serious TEAEs	55 (59.1)	79 (57.7)
Treatment-related serious TEAEs	36 (38.7)	49 (35.8)
TEAEs leading to drug interruption	67 (72.0)	104 (75.9)
Treatment-related TEAEs leading to drug interruption	54 (58.1)	89 (65.0)
TEAEs leading to dose reduction	65 (69.9)	87 (63.5)
Treatment-related TEAEs leading to dose reduction	63 (67.7)	86 (62.8)
TEAEs leading to drug discontinuation	20 (21.5)	30 (21.9)
Treatment-related TEAEs leading to drug discontinuation	15 (16.1)	22 (16.1)
TEAEs leading to death	7 (7.5)	9 (6.6)
Treatment-related TEAEs leading to death	0	0

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Table 14.3.1.1.a, M5.3.5.3-1 TFLs Table 14.3.1.1a
CYH33-101 NCI-CTCAE Version 4.03.
CYH33-G201 NCI-CTCAE Version 5.0.
N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category.
For the summarization of number of subjects (n), a subject is counted only once even if he/she reported one or more events.
A subject with multiple grades is only counted under the maximum grade.

2.5.5.4.1 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）

CYH33-G201 試験の safety run-in パートは日本で実施され、40 mg QD を投与した DLT（用量制限毒性）評価可能な日本人患者 4 例に DLT は発現しなかった。そのため、本剤 40 mg QD を日本人患者に対する RP2D として決定した。

2.5.5.4.1.1 主な試験治療下で発現した有害事象

CYH33-G201 試験及び OCCC 患者群について、PT 及び NCI-CTCAE の最高グレード別に 20%以上の発現割合でソートした TEAE の要約を表 2.5-10 に示した。

CYH33-G201 試験では、すべての患者に 1 件以上の TEAE が発現した。患者の 30%以上に発現したグレードを問わない主な TEAE は、高血糖（89.2%、83/93 例）、発疹（74.2%、69/93 例）、口内炎（68.8%、64/93 例）、悪心（59.1%、55/93 例）、下痢（44.1%、41/93 例）、疲労（44.1%、41/93 例）、体重減少（44.1%、41/93 例）、食欲減退（40.9%、38/93 例）、末梢性浮腫（40.9%、38/93 例）、貧血（37.6%、35/93 例）、血小板減少症（37.6%、35/93 例）、嘔吐（32.3%、30/93 例）であった。グレード 3 以上の TEAE は 83.9%（78/93 例）に発現し、そのほとんどがグレード 3 であり、グレード 4 及び 5 の事象はそれぞれ患者の 7.5%で発現した。10%以上の発現割合でグレード 3 以上の主な TEAE は、発疹（34.4%、32/93 例）、高血糖（32.3%、30/93 例）、貧血（12.9%、12/93 例）、低カリウム血症（12.9%、12/93 例）であった。

OCCC 患者群で認められた TEAE 及びグレード 3 以上の TEAE の主な種類及び発現割合は、CYH33-G201 試験で発現したものと一貫していた。すべての患者に TEAE が 1 件以上発現し、発現割合が 30%以上であった主な TEAE は、高血糖（92.7%、127/137 例）、口内炎（66.4%、91/137 例）、発疹（65.7%、90/137 例）、悪心（51.8%、71/137 例）、疲労（46.0%、63/137 例）、体重減少（44.5%、61/137 例）、末梢性浮腫（42.3%、58/137 例）、下痢（41.6%、57/137 例）、食欲減退（39.4%、54/137 例）、貧血（38.7%、53/137 例）、嘔吐（36.5%、50/137 例）、血小板減少症（34.3%、47/137 例）、蛋白尿（31.4%、43/137 例）であった。患者の 86.1%にグレード 3 以上の TEAE が 1 件以上発現し、（発現割合 10%以上の主なグレード 3 以上の TEAE は、高血糖（41.6%、57/137 例）、発疹（31.4%、43/137 例）、低カリウム血症（10.2%、14/137 例）、貧血（10.2%、14/137 例）であった。

表 2.5-10. PT 及び CTCAE の最高グレード別の発現割合 20%以上の TEAE - CYH33-G201 試験及び OCCC 患者群（SAS）

	CYH33-G201 (N=93)		**CYH33 40mg QD OCCC (N=137)**	
MedDRA Preferred Term	**Any Grade n (%)**	**Grade ≥ 3 n (%)**	**Any Grade n (%)**	**Grade ≥ 3 n (%)**
Subjects with at least one event	93 (100)	78 (83.9)	137 (100)	118 (86.1)
高血糖	83 (89.2)	30 (32.3)	127 (92.7)	57 (41.6)
発疹	69 (74.2)	32 (34.4)	90 (65.7)	43 (31.4)
口内炎	64 (68.8)	5 (5.4)	91 (66.4)	9 (6.6)
悪心	55 (59.1)	1 (1.1)	71 (51.8)	0
下痢	41 (44.1)	7 (7.5)	57 (41.6)	9 (6.6)
疲労	41 (44.1)	4 (4.3)	63 (46.0)	7 (5.1)
体重減少	41 (44.1)	7 (7.5)	61 (44.5)	13 (9.5)
食欲減退	38 (40.9)	7 (7.5)	54 (39.4)	7 (5.1)
末梢性浮腫	38 (40.9)	5 (5.4)	58 (42.3)	10 (7.3)
貧血	35 (37.6)	12 (12.9)	53 (38.7)	14 (10.2)
血小板減少症	35 (37.6)	4 (4.3)	47 (34.3)	8 (5.8)
嘔吐	30 (32.3)	0	50 (36.5)	1 (0.7)
蛋白尿	27 (29.0)	1 (1.1)	43 (31.4)	1 (0.7)

MedDRA Preferred Term	CYH33-G201 (N=93)		CYH33 40mg QD OCCC (N=137)	
	Any Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
腹痛	21 (22.6)	1 (1.1)	35 (25.5)	2 (1.5)
頭痛	19 (20.4)	3 (3.2)	27 (19.7)	6 (4.4)
低カリウム血症	19 (20.4)	12 (12.9)	38 (27.7)	14 (10.2)
不眠症	19 (20.4)	2 (2.2)	22 (16.1)	2 (1.5)

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Table 14.3.1.26.a, M5.3.5.3-1 TFLs Table 14.3.2.1.1a
CYH33-101 NCI-CTCAE Version 4.03.
CYH33-G201 NCI-CTCAE Version 5.0.
For frequency counts by preferred term or CTCAE grade, multiple occurrences of the same condition in an individual are counted only once.

2.5.5.4.1.2 治験薬と関連した試験治療下で発現した有害事象（TRAE）

CYH33-G201 試験及び OCCC 患者群について、PT 及び CTCAE の最高グレード別に 20%以上の発現割合でソートした、治験薬と関連する、試験治療下で発現した有害事象（TRAE）の要約を表 2.5-11 に示した。

CYH33-G201 試験では、すべての患者に 1 件以上の TRAE が発現した。発現割合 30%以上で主な TRAE は、高血糖（89.2%、83/93 例）、発疹（72.0%、67/93 例）、口内炎（68.8%、64/93 例）、悪心（52.7%、49/93 例）、疲労（41.9%、39/93 例）、食欲減退（38.7%、36/93 例）、下痢（36.6%、34/93 例）、血小板減少症（35.5%、33/93 例）、体重減少（35.5%、33/93 例）であった。グレード 3 以上の TRAE は患者の 72.0%（67/93 例）で発現し、いずれもグレード 3 又は 4 の事象であった。グレード 5 の TRAE は発現しなかった。発現割合 10%以上で発現したグレード 3 以上の主な TRAE は、発疹（32.3%、30/93 例）及び高血糖（30.1%、28/93 例）であった。

OCCC 患者群で発現した主な TRAE 及びグレード 3 以上の TRAE の種類及び発現割合は、CYH33-G201 試験で発現したものと一貫していた。すべての患者に 1 件以上の TRAE が発現し、発現割合 30%以上で発現した主な TRAE は、高血糖（92.7%、127/137 例）、口内炎（66.4%、91/137 例）、発疹（64.2%、88/137 例）、悪心（47.4%、65/137 例）、疲労（42.3%、58/137 例）、食欲減退（37.2%、51/137 例）、体重減少（35.8%、49/137 例）、嘔吐（32.8%、45/137 例）、血小板減少症（32.8%、45/137 例）、下痢（32.1%、44/137 例）、末梢性浮腫（31.4%、43/137 例）であった。患者の 75.9%にグレード 3 以上の TRAE が発現し、発現割合 10%以上で発現したグレード 3 以上の主な TRAE は、高血糖（40.1%、55/137 例）及び発疹（29.9%、41/137 例）であった。

表 2.5-11. PT 及び CTCAE の最高グレード別の発現割合 20%以上の TRAE - CYH33-G201 試験及び OCCC 患者群（SAS）

MedDRA Preferred Term	CYH33-G201 (N=93)		CYH33 40mg QD OCCC (N=137)	
	Any Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Subjects with at least one event	93 (100)	67 (72.0)	137 (100)	104 (75.9)
高血糖	83 (89.2)	28 (30.1)	127 (92.7)	55 (40.1)
発疹	67 (72.0)	30 (32.3)	88 (64.2)	41 (29.9)

MedDRA Preferred Term	CYH33-G201 (N=93)		CYH33 40mg QD OCCC (N=137)	
	Any Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
口内炎	64 (68.8)	5 (5.4)	91 (66.4)	9 (6.6)
悪心	49 (52.7)	1 (1.1)	65 (47.4)	0
疲労	39 (41.9)	3 (3.2)	58 (42.3)	6 (4.4)
食欲減退	36 (38.7)	5 (5.4)	51 (37.2)	5 (3.6)
下痢	34 (36.6)	6 (6.5)	44 (32.1)	8 (5.8)
血小板減少症	33 (35.5)	4 (4.3)	45 (32.8)	7 (5.1)
体重減少	33 (35.5)	7 (7.5)	49 (35.8)	11 (8.0)
末梢性浮腫	25 (26.9)	3 (3.2)	43 (31.4)	8 (5.8)
嘔吐	25 (26.9)	0	45 (32.8)	1 (0.7)
蛋白尿	24 (25.8)	1 (1.1)	36 (26.3)	1 (0.7)

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Table 14.3.1.27.a, M5.3.5.3-1 TFLs Table 14.3.2.2.1a
CYH33-101 NCI-CTCAE Version 4.03.
CYH33-G201 NCI-CTCAE Version 5.0.
For frequency counts by preferred term or CTCAE grade, multiple occurrences of the same condition in an individual are counted only once.

2.5.5.4.2 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

2.5.5.4.2.1 死亡

OCCC 患者群 137 例中 14 例（10.2%）が、治験薬の最終投与後 28 日以内に死亡し、そのうち 11 例は CYH33-G201 試験の患者であった。死亡の原因は、AE が 9 例（6.6%）、PD が 5 例（3.6%）であった。

AE により死亡した 9 例に発現した事象は、死亡が 2 例、胃腸出血が 2 例で、多臓器機能不全症候群、心内膜炎、代謝性アシドーシス、敗血症、心室細動は各 1 例であった。これらの事象に、治験責任医師又は治験依頼者により治験薬と関連ありと評価されたものはなかった。疾患進行又は合併症が死因と考えられた。

ほとんどの症例が原疾患及び複数の合併症を有していたため、本剤に関連する特定の死亡パターンは認められなかった。詳細については、[M2.7.4.2.1.4]を参照のこと。

2.5.5.4.2.2 その他の重篤な有害事象

CYH33-G201 試験の 55 例（59.1%）に SAE が発現し、発現割合 5%以上は発疹（8.6%、8/93 例）、腹水（6.5%、6/93 例）、肺臓炎（6.5%、6/93 例）、食欲減退（5.4%、5/93 例）であった。発疹及び肺臓炎はすべて治験責任医師により治験薬と関連ありと判定された。その他の治験薬と関連のある SAE の発現割合は 5%未満であった。

OCCC 患者群で認められた SAE の種類及び発現割合は、CYH33-G201 試験で報告されたものと概ね同様であった。79 例（57.7%）に SAE が 1 件以上発現した。主な SAE は発疹（6.6%、9/137 例）であり、他の事象の発現割合は 5%未満であった。治験薬と関連ありの主な SAE は、発疹（6.6%、9/137 例）及び肺臓炎（4.4%、6/137 例）であった。

SAE 及び治験薬と関連ありの SAE に関する詳細な情報を、[M2.7.4.2.1.5]に示した。

2.5.5.4.2.3 その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE

CYH33-G201 試験では、20 例（21.5%）で治験薬の投与中止に至った TEAE が発現し、2 例以上に発現した主な事象は肺臓炎（7.5%、7/93 例）及び発疹（3.2%、3/93 例）であった。治験薬の投与中止に至った肺臓炎 7 例中 5 例には肺静脈血栓症、肺転移病変、肺感染等の既往歴又は合併症があり、本事象の発現と交絡している可能性があった。6 例の転帰は回復/軽快であったが、グレード 1 の事象を発現した 1 例はデータカットオフ日時点で未回復であった。

OCCC 患者群において治験薬の投与中止に至った TEAE の種類は、CYH33-G201 試験で発現したものと同様であった。30 例（21.9%）が TEAE により治験薬の投与を中止した。発現割合 2%以上で発現した事象は、肺臓炎（5.1%、7/137 例）及び発疹（3.6%、5/137 例）であった。

治験薬の投与中止に至った TEAE の詳細については、[M2.7.4.2.1.6.1]を参照のこと。

治験薬の減量に至った TEAE

CYH33-G201 試験では、治験薬の減量に至った TEAE が 65 例（69.9%）に認められ、発現割合 5%以上は高血糖（17.2%、16/93 例）、発疹（17.2%、16/93 例）、口内炎（9.7%、9/93 例）、疲労（7.5%、7/93 例）、食欲減退（6.5%、6/93 例）、悪心（5.4%、5/93 例）、末梢性浮腫（5.4%、5/93 例）であった。

OCCC 患者群において治験薬の減量に至った TEAE の種類は、CYH33-G201 試験で発現したものと同様であった。87 例（63.5%）が TEAE のために治験薬の減量を要し、そのうち発現割合 5%以上で発現した主な TEAE は、発疹（15.3%、21/137 例）、高血糖（13.9%、19/137 例）、口内炎（8.0%、11/137 例）、疲労（7.3%、10/137 例）、末梢性浮腫（6.6%、9/137 例）、食欲減退（5.8%、8/137 例）、血小板減少症（5.1%、7/137 例）であった。

治験薬の減量に至った TEAE の詳細については、[M2.7.4.2.1.6.2]を参照のこと。

治験薬投与の休薬に至った TEAE

CYH33-G201 試験では、治験薬投与の休薬に至った TEAE は 67 例（72.0%）に発現した。発現割合 5%以上は、発疹（21.5%、20/93 例）、高血糖（20.4%、19/93 例）、下痢（9.7%、9/93 例）、末梢性浮腫（6.5%、6/93 例）、口内炎（6.5%、6/93 例）、食欲減退（5.4%、5/93 例）であった。

OCCC 患者群において治験薬投与の休薬に至った TEAE の種類は、CYH33-G201 試験で発現したものと同様であった。104 例（75.9%）が TEAE により治験薬投与の休薬を必要とし、発現割合 5%以上で発現した主な TEAE は、高血糖（32.8%、45/137 例）、発疹（19.7%、27/137 例）、下痢（11.7%、16/137 例）、嘔吐（7.3%、10/137 例）、悪心（6.6%、9/137 例）、口内炎（6.6%、9/137 例）、末梢性浮腫（5.8%、8/137 例）、腹痛（5.8%、8/137 例）、疲労（5.1%、7/137 例）、食欲減退（5.1%、7/137 例）であった。

治験薬投与の休薬に至った TEAE の詳細については、[M2.7.4.2.1.6.3]を参照のこと。

2.5.5.4.3 臨床的に注目すべき安全性上の懸念

安全性モニタリング及び特性解析の目的で、本剤と関連した、臨床的に注目すべき安全性上の懸念（SCCI）を特定した。本項では、OCCC 患者群 137 例全例について、SCCI の解析結果の概要を示した。CYH33-G201 試験のみを対象に行った SCCI 解析を含む詳細な情報を、[M2.7.4.2.1.7]に示す。事前に規定した SCCI の解析の方針を[M2.7.4.1.1.3]に示した。

2.5.5.4.3.1 高血糖

PI3Kα 阻害剤の可逆的な on-target 作用である副作用の高血糖が 127 例（92.7%）で発現しており、大半はグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の事象は 57 例（41.6%）で発現した。高血糖による死亡は発現しなかった。治験薬投与の休薬及び減量に至った高血糖は、それぞれ 43 例（33.9%）及び 18 例（14.2%）で発現した。1 例に治験薬の投与中止に至った高血糖を認めた。投与期間を通じて定期的な血糖モニタリングが必要であった。高血糖は、適切な抗糖尿病療法及び/又は本剤の用量変更により概ね管理可能であった。最もよく使用された治療薬は、メトホルミン、ダパグリフロジン、インスリンであった。データカットオフ日時点で、ほとんどの患者（85.8%）が回復又は軽快した。高血糖の初回発現までの期間の中央値は 3.0 日（範囲：1～85）、持続期間の中央値は 67.0 日（95%CI：44.00, 93.00）であった。

2.5.5.4.3.2 胃腸障害

PI3Kα 阻害剤の既知の副作用である胃腸障害が 121 例（88.3%）で発現し、そのほとんどはグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 が 19 例（13.9%）で発現した。胃腸障害に起因する死亡は認められなかった。胃腸障害による休薬、減量、投与中止は、それぞれ 25 例（20.7%）、18 例（14.9%）、2 例（1.7%）で認められた。大部分の症例は、適切な併用薬の投与及び/又は本剤の用量変更により効果的に管理可能であった。主に使用された併用薬は、止瀉剤、腸内消炎剤/抗感染薬、制吐薬、抗嘔吐薬、酸関連障害の治療薬であった。データカットオフ日時点でほとんどの患者（86.8%）は回復した。胃腸障害の初回発現までの期間の中央値は 4.0 日（範囲：1～163）、持続期間の中央値は 19.0 日（95%CI：13.00, 32.00）であった。

2.5.5.4.3.3 皮膚障害

PI3Kα 阻害剤の on-target 作用の可能性がある副作用の皮膚障害が 99 例（72.3%）で発現した。大半の皮膚障害はグレード 1 又は 2 であったが、グレード 3 が 47 例（34.3%）に発現した。皮膚障害に起因した死亡は認められなかった。発疹又は皮膚乾燥として主に発現した。治験薬の休薬、減量、もしくは治験薬の投与中止に至った皮膚障害は、それぞれ 27 例（27.3%）、21 例（21.2%）、5 例（5.1%）であった。皮膚障害は、適切な併用薬及び/又は本剤の用量変更により概ね管理可能であった。最もよく使用された併用薬は、コルチコステロイド、抗ヒスタミン剤、皮膚軟化剤、もしくは皮膚保護薬であった。データカットオフ日時点でほとんどの患者（81.8%）が回復した。皮膚障害の初回発現までの期間の中央値は 12.0 日（範囲：3～320）、持続期間の中央値は 19.0 日（95%CI：15.00, 41.00）であった。

2.5.5.4.3.4 口内炎

口内炎は、PI3K 阻害剤の投与により発現することが多く、91 例（66.4%）で発現した。大部分はグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 以上は 9 例（6.6%）に発現した。治験薬の休薬及び減量に至った口内炎は、それぞれ 8 例（8.8%）及び 11 例（12.1%）で発現した。治験薬の投与中止に至った口内炎は発現せず、また口内炎に起因した死亡も認められなかった。治療中は予防的なうがい薬の使用が許可された。適切な併用薬及び/又は本剤の用量変更により、データカットオフ日の時点でほとんどの患者（89.0%）は口内炎が回復した。口内炎の初回発現までの期間の中央値は 12.0 日（範囲：1～99）であり、持続期間の中央値は 33.0 日（95%CI：19.00, 49.00）であった。

2.5.5.4.3.5 血液毒性

他の PI3K 阻害剤で高頻度で認められる副作用の血液毒性が、87 例（63.5%）で発現した。大半はグレード 1 又は 2 であったが、グレード 3 及び 4 の事象がそれぞれ 24 例（17.5%）及び 2 例（1.5%）で発現した。血液毒性に起因した死亡はなかった。貧血及び血小板減少症が多く発現した。貧血は、原疾患である腫瘍と関連している可能性があった。治験薬の休薬及び減量に至った血液毒性は、それぞれ 10 例（11.5%）及び 7 例（8.0%）で発現した。治験薬の投与中止に至った血液毒性は、発現しなかった。データカットオフ日時点で、ほとんどの患者（80.5%）は血液毒性から回復し、大部分は本剤の用量変更による処置であり、その他の特別な治療は不要であった。血液毒性の初回発現までの期間の中央値は 22.0 日（範囲：1～385）、持続期間の中央値は 28.0 日（95%CI：21.00, 35.00）であった。

2.5.5.4.3.6 浮腫

浮腫は 68 例（49.6%）で発現し、そのほとんどはグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 は 11 例（8.0%）で発現した。浮腫により死亡した患者はいなかった。治験薬の休薬、減量、もしくは投与中止に至った浮腫は、それぞれ 9 例（13.2%）、11 例（16.2%）、1 例（1.5%）で発現した。適切な併用薬の投与により 38 例（55.9%）が浮腫から回復又は軽快したが、データカットオフ日時点で 30 例（44.1%）が未回復であった。最もよく使用された併用薬は、利尿薬（スピロノラクトン、フロセミドなど）であった。初回発現するまでの期間の中央値は 39.0 日（範囲：7～322）、持続期間の中央値は 205.0 日（95%CI：127.00, NE）であった。

2.5.5.4.3.7 肺臓炎/間質肺疾患

12 例（8.8%）に肺臓炎/ILD（間質性肺疾患）が発現し、内訳は肺臓炎が 10 例（7.3%）、ILD が 2 例（1.5%）であった。このうち 6 例（4.4%）にグレード 3 以上が発現し、5 例（3.6%）が肺臓炎、1 例（0.7%）が ILD であった。肺臓炎/ILD に起因した死亡は認められなかった。

肺臓炎の 10 例のうち、8 例は CYH33-G201 試験、2 例は CYH33-101 試験で発現した。ほとんどは肺臓炎に関連する既往歴又は合併症を伴っていた。治験薬の投与中止に至った肺臓炎は 7 例で発現し、治験薬の休薬に至った肺臓炎は 1 例であり、残りの 2 例は用量を変更しなかった。データカットオフ日時点で、7 例が肺臓炎から回復又は軽快したが、グレード 1 の事象を発現した 3 例は未回復であった。

ILD を発現した 2 例はいずれも CYH33-101 試験で発現した。1 例はベースライン時に両側肺炎、もう 1 例はベースライン時に多発性肺転移があり、自己免疫抗体検査結果が陽性であったため、それらが ILD 発現と交絡している可能性があった。いずれの患者も、治験薬の休薬又は投与中止、及びグルココルチコイドの投与（抗感染症薬による治療の有無を問わない）後に軽快した。治験薬の投与と ILD 発現の間に時間的相関があったことから、因果関係は否定できなかった。

肺臓炎/ILD を発現した患者の詳細については、[M2.7.4.2.1.7.7]を参照のこと。

2.5.5.4.3.8 腎障害

61 例（44.5%）に腎障害が発現し、ほとんどはグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 及び 4 がそれぞれ 3 例（2.2%）及び 2 例（1.5%）で発現した。腎障害により死亡した患者はいなかった。主に蛋白尿及び高クレアチニン血症が発現した。治験薬の休薬、減量、もしくは投与中止に至った腎障害は、それぞれ 4 例（6.6%）、3 例（4.9%）、1 例（1.6%）で発現した。ほとんどの患者（78.7%）は特別な治療を必要とすることなく腎障害から回復した。腎障害の初回発現までの期間の中央値は 29.0 日（範囲：5～505）であり、持続期間の中央値は 31.0 日（95%CI：22.00, 48.00）であった。

2.5.5.4.3.9 肝障害

43 例（31.4%）に肝障害が発現し、グレード 3 及び 4 がそれぞれ 15 例（10.9%）及び 3 例（2.2%）に発現した。肝障害により死亡した患者はいなかった。肝障害は、トランスアミナーゼ上昇（AST、ALT、γ-グルタミルトランスフェラーゼ）、ビリルビン増加、ALP 上昇を主な事象とした。治験薬の休薬、減量、もしくは投与中止に至った肝障害は、それぞれ 9 例（20.9%）、5 例（11.6%）、2 例（4.7%）であった。ほとんどの患者（83.7%）は特別な治療を必要とすることなく肝障害から回復した。肝障害の初回発現までの期間の中央値は 42.0 日（範囲：1～451）であり、持続期間の中央値は 28.0 日（95%CI：22.00, 42.00）であった。Hy's Law の基準に合致した肝障害は発現しなかった。

2.5.5.5 臨床検査値異常及び安全性に関連する他の観察項目

臨床検査値異常は主に臨床検査値のシフトテーブルを用いて評価した。臨床検査値異常を評価した結果、CYH33-G201 試験及び OCCC 患者群で、本剤投与の新たな安全性リスクは認められなかった。ほとんどの患者は、本剤の投与後に血液学的検査値及び血液生化学検査値の臨床的な重要な変化を認めなかったか、もしくはグレード 1～2 の上昇であった。

CYH33-G201 試験及び OCCC 患者群で、バイタルサインに臨床的に重要な変化は認められず、また ECG パラメータに臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。

CYH33-G201 試験及び OCCC 患者群の安全性に関連する臨床検査値異常、バイタルサイン及びその他の所見の詳細については、[M2.7.4.3]及び[M2.7.4.4]を参照のこと。

2.5.5.6　特別な群及び集団における安全性

2.5.5.6.1　内因性要因

安全性サブグループ解析

OCCC 患者群（137 例）を対象として、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、国（中国、日本）、ベースライン時の肝機能障害［正常（T-Bil 及び AST が ULN 以下）、軽度（T-Bil が ULN 超かつ ULN の 1.5 倍以下、又は AST が ULN 超）］及び腎機能障害［正常（Crcl が 90 mL/min 以上）、軽度（Crcl が 60 以上 90 mL/min 未満）、中等度（Crcl が 30 以上 60 mL/min 未満）］を含む複数の内因性要因について、本剤の安全性を評価した。安全性のサブグループの解析の詳細については、[M2.7.4.5.1]を参照のこと。全体として、ベースラインの人口統計学的特性に基づいた安全性解析は、OCCC 患者群及び各サブグループで概ね一貫した。

年齢及び肝機能障害等の特定のサブグループは、症例数が少なかったため、サブグループの解析の結果の解釈に限界があった。例えば一部の TRAE にはサブグループ間で数字上の差異を認めたが、それらのサブグループ間には患者数にかなりの不均衡があったため、それらの差を臨床的に適切に評価できないと判断した。年齢及び肝機能障害別の安全性サブグループ解析の詳細については、[M2.7.4.5.1.2]を参照のこと。腎機能障害及び国別のサブグループ解析から得られた主な所見を以下に要約する。

ベースラインの腎機能障害　OCCC 患者群の全例で、ベースライン時に Crcl 値が 50 mL/分を超えていた。ベースライン時の Crcl 値により定義した腎機能正常の患者（72 例）、軽度の腎機能障害の患者（58 例）、中等度の腎機能障害の患者（7 例）において主な TRAE 及びグレード 3 以上の TRAE は、概ね同様であった。ベースライン時に腎機能障害が認められた患者（軽度及び中等度）は、腎機能正常者と比較して腎障害関連事象の発現割合が高くなる傾向が認められ、主に高クレアチニン血症（29.2% vs 1.4%）及び血中尿素増加（9.2% vs 0%）であった。これらの事象のほとんどはグレード 1 又は 2 であった。高クレアチニン血症の発現割合は、軽度及び中等度の腎機能障害患者で数値的に高かったが、グレード 3 以上の発現割合に有意差は認められなかった全体として、ベースライン時に腎機能正常、軽度及び中等度腎機能障害の OCCC 患者間では、本剤単剤療法の安全性プロファイルは同様と考えら、安全上の懸念は特定されなかった。

国　OCCC 患者群 137 例中 52 例が日本人であり、その全例は CYH33-G201 試験に組み入れられた。残りの 85 例は中国人であった。日本人及び中国人のすべての患者に 1 件以上の TEAE 及び TRAE が発現した。グレード 3 以上の TRAE 及び SAE の発現割合は 2 群間で同様であった（表 2.5-12）。主な TRAE の種類は、日本人と中国人間で概ね同様であり、高血糖、皮膚及び粘膜反応、全身症状、消化器症状等であった。両サブグループで発現割合が 10%以上かつ主なグレード 3 以上の TRAE は、高血糖及び発疹であった。中国人と比較し日本人で発現割合が高く、かつ、発現割合の差が 10%超であった TRAE は発疹、口内炎及び好中球減少症であった。逆に日本人よりも中国人で高かった TRAE（発現割合の差が 10%超）は、高血糖、疲労、嘔吐、浮腫、体重減少、蛋白尿及び低カリウム血症であった。これらの差異は、医療及び診断方法における地域差によるものである可能性がある。これらの差異は症例数が少なかったため、結果の解釈には

限界があったが、全体的に日本人と中国人間で、本剤の単剤投与時の安全性プロファイルは概ね同様であった。

表 2.5-12. 日本人及び中国人における TEAE の概要 - OCCC 患者群（SAS）

	CYH33 40mg QD OCCC	
	China (N=85) n (%)	**Japan (N=52) n (%)**
Subject with at least one TEAE	85 (100)	52 (100)
Treatment-related TEAEs	85 (100)	52 (100)
Serious TEAEs	48 (56.5)	31 (59.6)
Treatment-related serious TEAEs	28 (32.9)	21 (40.4)
Grade >=3 TEAEs	71 (83.5)	47 (90.4)
Grade 3	59 (69.4)	40 (76.9)
Grade 4	7 (8.2)	3 (5.8)
Grade 5	5 (5.9)	4 (7.7)
Treatment-related Grade >=3 TEAEs	63 (74.1)	41 (78.8)
Grade 3	61 (71.8)	36 (69.2)
Grade 4	2 (2.4)	5 (9.6)
Grade 5	0	0
TEAEs leading to drug interruption	70 (82.4)	34 (65.4)
Treatment-related TEAEs leading to drug interruption	63 (74.1)	26 (50.0)
TEAEs leading to dose reduction	50 (58.8)	37 (71.2)
Treatment-related TEAEs leading to dose reduction	50 (58.8)	36 (69.2)
TEAEs leading to drug discontinuation	15 (17.6)	15 (28.8)
Treatment-related TEAEs leading to drug discontinuation	9 (10.6)	13 (25.0)
TEAEs leading to death	5 (5.9)	4 (7.7)
Treatment-related TEAEs leading to death	0	0

Source: M5.3.5.3-1 TFLs Table 14.3.1.2a
CYH33-101 NCI-CTCAE Version 4.03.
CYH33-G201 NCI-CTCAE Version 5.0.

日本人患者の安全性の結果の要約を以下に示した。日本人患者の詳細な安全性の結果については、[M2.7.4.5.1.1]項を参照のこと。

<u>日本人患者における安全性の結果</u>

日本人患者 52 例の人口統計学的特性及びベースラインの特性については 2.5.4.2.3.1 項を参照のこと。

52 例全例に 1 件以上の TEAE が発現した。発現割合が 30%以上であった TEAE は、高血糖（84.6%、44/52 例）、発疹（78.8%、41/52 例）、口内炎（75.0%、39/52 例）、悪心（59.6%、31/52 例）、下痢（48.1%、25/52 例）、食欲減退（38.5%、20/52 例）、末梢性浮腫（36.5%、19/52 例）、体重減少（36.5%、19/52 例）、疲労（32.7%、17/52 例）、並びに血小板減少症（30.8%、16/52 例）であった。グレード 3 以上の TEAE は 47 例（90.4%）に発現し、その内、発現割合が 10%以上であった事象は、高血糖（38.5%、20/52 例）、発疹（38.5%、20/52 例）、貧血（15.4%、8/52 例）、ALT 上昇（13.5%、7/52 例）、食欲減退（11.5%、6/52 例）、低カリウム血症（11.5%、6/52 例）であった。

すべての患者に 1 件以上の TRAE が発現し、発現割合が 30%以上であった TRAE は、高血糖（84.6%、44/52 例）、発疹（75.0%、39/52 例）、口内炎（75.0%、39/52 例）、悪心（50.0%、26/52 例）、下痢（36.5%、19/52 例）、食欲減退（34.6%、18/52 例）、疲労（30.8%、16/52

例）、血小板減少症（30.8%、16/52 例）であった。グレード 3 以上の TRAE は 78.8%（41/52 例）で発現した。発現割合が 10%以上で、グレード 3 以上の TRAE は、高血糖（34.6%、18/52 例）、発疹（34.6%、18/52 例）、ALT 上昇（11.5%、6/52 例）であった。

7 例が治験薬の最終投与後 28 日以内に死亡し、理由の内訳は 3 例が PD、残りの 4 例は TEAE であった。治験薬と関連ありと評価されたグレード 5 の事象はなかった。

SAE は 31 例（59.6%）に認められた。発現割合が 5%の SAE は、肺臓炎（11.5%、6/52 例）、発疹（9.6%、5/52 例）、食欲減退（7.7%、4/52 例）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（7.7%、4/52 例）、腹水（5.8%、3/52 例）であり、その他の SAE は 1 例又は 2 例に発現した。

15 例（28.8%）に治験薬の投与中止に至った TEAE が発現し、その内、発現割合が 10%以上の事象は肺臓炎（13.5%、7/52 例）であった。2.5.5.4.2.3 項に詳細を記述した。37 例（71.2%）で治験薬の減量に至った TEAE が発現し、その内、発現割合が 10%以上の事象は発疹（17.3%、9/52 例）、高血糖（15.4%、8/52 例）、口内炎（11.5%、6/52 例）であった。34 例（65.4%）で治験薬の休薬に至った TEAE が発現し、その内、発現割合が 10%以上の事象は発疹（23.1%、12/52 例）及び高血糖（13.5%、7/52 例）であった。

日本人患者を対象に臨床的に注目すべき安全性データを解析した結果、特定の安全性シグナルは認められなかった。

結論として、日本人患者における本剤 40 mg QD の安全性プロファイルは許容可能であり、OCCC 患者群全体で認められたものと概ね一貫していた。日本人患者に対する安全上の懸念は認められなかった。TEAE は可逆的であり、本剤の休薬及び/又は減量に加え、適切な処置・治療によって概ね管理可能でであった。

2.5.5.6.2 外因性要因

該当せず。外部要因の影響は評価しなかった。

2.5.5.6.3 薬物相互作用

本剤の薬物相互作用を評価した臨床試験は実施していない。詳細な情報については、2.5.3.2.2 項を参照のこと。

2.5.5.6.4 妊婦及び授乳婦への投与

本剤は、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が治療に伴う可能性がある危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験（妊娠ラット）において、臨床曝露量の 0.2 倍の曝露量で胎児生存率の減少、胎児体重の減少、胎児頭殿長及び尾長の短縮、短尾・無尾、骨化の成長遅延、胎児骨格の奇形及び変異が認められている。

授乳は避けることが望ましい。

2.5.5.6.5 過量投与、薬物乱用、離脱時の影響

CYH33-G201 試験では過量投与の報告はなかった。CYH33-101 試験の用量漸増期に 60 mg QD 群に組み入れされた 5 例が本剤の RP2D 及び MTD（40 mg QD）を超える用量で投与された。これら患者に新たな安全性のリスクは認められなかった。これら 5 例の詳細な情報を M5.3.5.3-1 の 4.3 項に示した。本剤の過量投与に対する解毒剤はない。本剤の過量投与に対する治療としては、一般的な対症療法を行うこと。

本剤の薬物乱用リスクは低いと判断した。

薬物療法の中止に伴う離脱症状又は反跳反応の評価を目的とした試験は実施していない。

2.5.5.6.6 自動車運転及び機械操作の能力に対する影響又は精神機能の障害

本剤の自動車運転及び機械操作の能力に及ぼす影響に関する試験は実施していない。ただし、本剤投与中に疲労、浮動性めまい、視覚障害を発現したことがある患者は、自動車の運転及び機械の操作の際に注意すべきである。

2.5.5.7 市販後データ

本申請時点でいずれの国でも承認されておらず、該当する資料はない。

2.5.5.8 安全性の結論

CYH33-G201 試験で再発又は持続性 OCCC 患者における本剤 40 mg QD の安全性プロファイルは、本剤の既知の安全性プロファイルと一貫していた。主な TRAE は、高血糖、発疹、口内炎、悪心、下痢、食欲減退、疲労、血小板減少症、体重減少であった。これらの事象は、可逆的であり、臨床現場で本剤の休薬及び/又は減量に加え、処置・治療によって概ね管理可能であった。

OCCC 患者群における本剤単剤療法の安全性プロファイルは、他の PI3Kα 阻害剤の作用機序と明らかな差異はなかった。主な副作用はグレード 1 又は 2 であり、概ね可逆的で管理可能であったことから、本剤は安全で忍容性が高いことが示された。CYH33-G201 試験での日本人患者の安全性結果は、OCCC 患者群全体の安全性プロファイルと明らかな差異はなく、一貫しており、追加の安全性懸念は認められなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

OC は、2022 年において女性の癌による死亡の最も主要な原因となっており、重大な健康上の問題である（Bray et al., 2024）。EOC は OC の最も多くみられるサブタイプであり、OC の約 90%を占める（Romero et al., 2012）。OCCC は EOC の組織学的に独特で希少なサブタイプであり、OCCC には特定の民族及び地域差がみられ、中国では全 EOC 患者の 9.7%を占め、日本では全 OC 患者の 24.4%を占めている（Wang et al., 2013, 榎本隆之, 2019）。

OCCC 患者の約 30～40%に *PIK3CA* 遺伝子変異が認められ、それが OC 患者の生存率低下及び予後不良と関連している。そのことが、異常な PI3Kα 経路を有する OC の治療において PI3Kα 経路を標的として阻害する根拠となっている（Yamamoto et al., 2012, Itamochi et al., 2017, Yang et al., 2020, Ye et al., 2023）。2022 年に *PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異を有する OCCC 症例が日本では年間約 782 例（罹患数）存在し、中国では約 1205 例（罹患数）存在した（Rahman et al., 2012, Yamamoto et al., 2012, Wang et al., 2013, Kato et al., 2019, 榎本隆之, 2019, Yang et al., 2020, Global Cancer Observatory, 2022, Han et al., 2024）。

OCCC は早期に診断されることが多く、71%の患者がステージ I で発見される。このことは、初期治療以降に追加の治療を必要とする OCCC 患者は限られることを意味する（Goff et al., 1996, Behbakht et al., 1998, Sugiyama et al., 2000, Takano et al., 2006, Bennett et al., 2015, Peres et al., 2019）。

2.5.6.1.2　　現行の治療

OCCC は希少疾患であるため、前向きの臨床試験を行うことは難しく、検証された治療薬がない。また、患者が利用できる治療選択肢は非常に限られており、OCCC に対する一次全身療法及び再発に対する全身療法は、EOC の他のサブタイプである高悪性度漿液性 OC で使用されるレジメンから採用されている。そのため、OCCC の一次標準全身治療としてプラチナ製剤を含む化学療法が推奨されている。再発又は持続性 OCCC の患者に対する標準的な治療レジメンは現時点で確立されておらず、再発又は持続性 OCCC の患者には、JSGO ガイドライン（2020）に基づき前治療の化学療法に交差耐性を示さない化学療法剤の投与が推奨されている（Tokunaga et al., 2021）。再発又は持続性 OCCC に対する化学療法の奏効率は 8%未満に過ぎず、OS の中央値は約 11 ヵ月であった（Takano et al., 2008）。このように再発又は持続性の OCCC は治療が非常に困難な疾患であり、医療ニーズが満たされておらず、新たな治療薬の開発が強く求められている。

OCCC 患者における *PIK3CA* 遺伝子変異の発生率が高く（約 30～40%）、現在利用可能な治療選択肢が限られていることを考慮すると、医療現場では *PIK3CA* 遺伝子変異を有する患者に優れた臨床的有効性を示す分子標的療法に対する高いニーズが存在する。そのため、PI3Kα 阻害剤は、臨床現場において効果的な治療を提供できる有望な治療選択肢となり得ると考えられる。

2.5.6.2　　ベネフィット

CYH33-G201 試験では、*PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異を有する再発又は持続性 OCCC の患者において本剤の顕著な治療効果が認められた。本剤 40 mg QD の単剤療法は、OCCC 患者において、高い ORR 率と迅速かつ持続的な効果が認められ、臨床的に意義のある抗腫瘍効果を示した。対象患者はいずれも 1 ライン以上の抗腫瘍療法の治療歴があった。BIRC の評価による有効性の結果の要約を表 2.5-7 に示した。

CYH33-G201 試験の主要評価項目である BIRC が評価した ORR は、EAS の 84 例では 34.5%（95%CI：24.48, 45.69）、エクソン 9 に変異を有するサブグループでは 34.2%（95%CI：19.63,

51.35）、エクソン 20 に変異を有するサブグループでは 34.8%（95%CI：21.35, 50.25）であった。ORR の 95%CI の下限値は、エクソン 9 に変異を有するサブグループ及び全体 EAS の両方でヒストリカル対照の ORR である 8%を上回り、ORR が統計学的に有意に高いことが示された。

ORR は、国、ベースライン時の転移数、既治療の全身療法のライン数、ベバシズマブによる前治療、PARP 阻害剤による前治療等のベースライン時の疾患特性に関係なく頑健性が示された。加えて、すべてのサブグループで臨床的ベネフィットが認められたことから、ベースラインの人口統計学的特性にかかわらず、*PIK3CA* 遺伝子ホットスポット変異を有する患者に本剤の高い ORR が示めされた。

全体 EAS で本剤による早期奏効が認められ、TTR の中央値は 1.48 ヵ月（範囲：1.2～9.5）であった。

BIRC の評価に基づく DoR の中央値は 7.82 ヵ月（95%CI：5.060, NE）、PFS の中央値は 4.86 ヵ月（95%CI：3.943, 5.979）であり、持続的な抗腫瘍効果が示された。ほとんどの患者（81.0%、68/84 例）に腫瘍縮小効果が認められ、患者の 50.0%（42/84）に 30%以上の腫瘍縮小が認められた。

データカットオフ日時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で、OS の中央値は 14.39 ヵ月（95%CI：11.039, NE）であり、これは再発又は持続性 OCCC に対する化学療法剤の OS の結果よりも長い（Takano et al., 2008）。

治験責任医師による評価でも BIRC 評価時と一致した有効性の結果が認められたことから、本剤の抗腫瘍効果の頑健性がさらに裏付けられた。

日本人患者で BIRC の評価による ORR は 30.4%（95%CI：17.74, 45.75）、DoR の中央値は 7.13 ヵ月（95%CI：3.384, NE）であり、OCCC 患者全集団で認められた有効性結果と概ね一致していた。

CYH33-G201 試験はオープンで無作為化対照比較試験ではないため、結果の解釈には限界がある。しかし、本剤の有効性の結果を化学療法及び標的療法のヒストリカルデータと比較した結果、本剤の ORR の 95%CI の下限値がヒストリカル対照の ORR である 8%（Crotzer et al., 2007, Takano et al., 2008）を超えたことから、本剤は *PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異を有する再発又は持続性 OCCC 患者に対する有効性を示し、有効な治療選択肢となる可能性が示唆された。

以上をまとめると、本剤の ORR の下限はヒストリカル対照を超えており、本剤は高い ORR と持続的な有効性を示し PFS 及び OS についても延長させる可能性が示唆されたことより、本剤は *PIK3CA* 遺伝子変異を有する進行・再発 OCCC に対して臨床的にベネフィットがあると考える。

2.5.6.3 リスク

本剤の 40 mg QD 投与は、OCCC の患者 137 例において概ね安全で良好な忍容性を示した。主な TEAE は、高血糖、口内炎、発疹、悪心、疲労、体重減少、末梢性浮腫、下痢であった。主な

グレード 3 以上の TEAE は、高血糖及び発疹であった。発現した TEAE は、概ね可逆的であり、本剤の休薬及び減量に加え、適切な処置・治療によって管理可能であった。本剤の減量及び休薬に至った主な TEAE は、高血糖及び発疹であった。本剤の投与中止に至った主な TEAE は肺臓炎及び発疹であった。本剤の投与に関連した死亡は認められなかった。非臨床試験及び臨床試験に基づく本剤の重要なリスクを以下に示し、本剤のリスク管理戦略の詳細をリスク管理計画[M1.11]に記載した。

高血糖は、PI3Kα 阻害剤の可逆的な on-target 作用によるものであり、最も多く発現された TEAE 及びグレード 3 以上の TEAE であった。本剤の投与後、早期に発現し、初回発現までの期間の中央値は 3.0 日であった。発現した高血糖は、定期的な血糖モニタリング、抗糖尿病治療、必要に応じた本剤の休薬及び/又は減量等の適切な介入により管理可能であった。本剤の投与中止に至った高血糖の発現割合は比較的低かった（0.7%、1 例）。高血糖は投与中止により解消し、継続的なモニタリングが必要な本剤の重要な特定されたリスクと考える。

皮膚障害は、同じクラスの他の PI3Kα 阻害剤で多く発現しており、主に発疹及び皮膚乾燥として認められた。多くの場合、初回発現は投与後 2 週間以内に発現し、初回発現までの期間の中央値は 12.0 日であった。皮膚障害は、コルチコステロイド及び抗ヒスタミン薬等の適切な薬剤の投与、並びに必要に応じた本剤の休薬及び/又は減量により概ね管理可能であった。患者の大半は後遺症なく回復した。本剤の投与中止に至った皮膚障害は 5 例（5.1%）のみで発現した。重症皮膚障害副作用の症例は認められなかった。皮膚障害は本剤投与の重要な特定されたリスクと考え、継続的なモニタリングが必要である。

肺臓炎/ILD は 12 例で発現し、その内、10 例が肺臓炎であった。10 例中 8 例が日本人患者であった。7 例が肺臓炎のために本剤投与を中止し、1 例が休薬となり、残りの 2 例は用量を変更しなかった。7 例は適切な治療後に肺臓炎から回復又は軽快した。ILD を発現した 2 例は、いずれも交絡因子を有していた可能性がある。いずれの患者も本剤の休薬/投与中止及び支持療法後に軽快した。肺臓炎/ILD に関連した死亡は発現しなかった。これまでに得られたデータからは、本剤と肺臓炎/ILD の発現との因果関係は明確ではなかった。肺臓炎を発現した患者の内、日本人が多かった（8/10 例）が、大半は関連する既往歴や併発症等の交絡因子であると考えられたため、肺臓炎は日本人集団のみに関連するリスクとは考えられなかった。しかしながら、肺臓炎/ILD が重篤、生命を脅かす、あるいは死に至る転帰となる特性であることを考慮し、申請者は肺臓炎/ILD を継続的なモニタリングを必要とする重要な特定されたリスクと考えた。

上記の重要な特定されたリスクに加え、悪心、下痢、食欲減退、嘔吐、腹痛、便秘として発現した胃腸障害も本剤の投与に伴う主な TEAE であり、それらは同じクラスの他の PI3Kα 阻害剤でも高頻度に認められた。胃腸障害の発現割合は比較的高かったが、大部分はグレード 1 又は 2 であり、適切は処置・治療に加え、本剤の休薬及び減量によって効果的に管理された。本剤の投与中止に至った胃腸障害は 2 例のみであった。85.5%（71/83 例）の患者は回復した。

腎障害は主にグレード 1 又は 2 であった。ほとんどの患者は、特別な治療を必要とせずに回復又は改善を示した。ベースライン時に軽度及び中等度の腎機能障害が認められた患者では、腎機

能正常者と比較して腎障害関連事象の発現割合が高くなる傾向が認められ、その傾向は主にグレード 1 又は 2 の高クレアチニン血症及び血中尿素増加として認められた。ベースライン時に腎機能障害が認められた患者において、新たな安全性のリスクは認められなかった。

本剤投与後の肝障害は主にトランスアミナーゼ上昇及びビリルビンの増加として発現し、そのほとんどは軽度から中等度であり、治療を必要としなかった。肝障害の発現割合は、ベースラインに肝機能正常者と比較して軽度の肝機能障害があった患者でわずかに高かった。ほとんどの患者は、特別な治療を必要とせずに回復又は改善を示した。腎障害又は肝障害による死亡例は報告されなかった。Hy's Law の基準に合致する症例は確認されなかった。

OCCC の日本人患者に本剤を投与した結果、概ね臨床的に管理可能であり良好な忍容性が示された。安全性の結果も OCCC 患者全体の安全性結果と概ね一貫していたことから、日本人患者で新たな安全性の懸念は特定されなかった。

以上より、OCCC 患者において本剤は臨床的に管理可能な安全性プロファイルを示した。発現した副作用の多くは本剤の既知の作用機序による on-target 作用に基づくか、もしくは同クラスの PI3Kα 阻害剤で発現する既知のものであり、概ね予測可能で可逆的な事象であった。また、それらの事象は適切な処置・治療に加え、本剤の減量及び/又は休薬により臨床的に管理することができた。過去の非臨床及び臨床試験の所見と比較して、新たな又は予期せぬ安全性シグナルは特定されず、これまでの固形癌患者を対象に本剤で認められた安全性結果と一貫し、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

OCCC は希少疾患であり、再発又は持続性 OCCC の患者では特に予後が不良である。現在、医療ニーズが満たされておらず、この患者集団における臨床的ベネフィットを改善するために新たな治療薬が早急に必要とされている。OCCC 患者で *PIK3CA* 遺伝子変異の発生率が高く（約 30～40%）、PI3Kα 経路が癌の進行において重要な役割を果たしていることを考慮すると、高選択的な PI3Kα 阻害剤である本剤は有望な治療選択肢であると考えられる。なお、これまでに、全世界のいずれの地域においても OCCC の治療を目的として PI3Kα 阻害剤は承認されていない。

第 II 相国際共同試験である CYH33-G201 試験において、BIRC にて評価された ORR は 34.5%（95%CI：24.48, 45.69）であり、ORR の 95%CI の下限値がヒストリカル対照の ORR（8%）を上回ったことから、本試験の主要評価項目が達成された。本剤は、*PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異を有する再発又は持続性 OCCC の患者において、高い ORR 率と迅速かつ持続的な効果が認められ、臨床的に意義のある抗腫瘍効果が示されており、新規の有望な治療選択肢であることが裏づけられたと考える。

OCCC の患者において本剤に関連する主な TEAE は、高血糖、発疹、口内炎、胃腸障害であった。肺臓炎を認めたが、本剤の投与との因果関係は明確ではなかった。特定されたすべてのリスクは、本剤の休薬及び減量に加え、適切な処置・治療によって概ね管理可能であった。CYH33-G201 試験及び OCCC 患者群から得られた安全性データは、本剤の既知の事象と一致し、本剤の

これまでの臨床試験データとも一貫していた。OCCC の患者に新たな安全性シグナルは認められなかった。全体として、本剤の安全性及び忍容性プロファイルは許容範囲であり、臨床上管理可能であると考えた。

以上より、本剤のベネフィットはリスクを上回り、PI3Kα 経路を特異的に標的とする承認薬が存在しない中で、本剤はがん化学療法後に増悪した *PIK3CA* 遺伝子変異を有する進行・再発の OCCC 患者におけるアンメット・メディカルニーズにこたえる有望な治療選択肢であると考える。

2.5.7 参考文献

Aghajanian C, Blank S V, Goff B A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. J Clin Oncol, 2012, 30(17): 2039-2045.

Aghajanian C, Goff B, Nycum L R, et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. Gynecol Oncol, 2015, 139(1): 10-16.

Arafeh R, Samuels Y. PIK3CA in cancer: The past 30 years. Semin Cancer Biol, 2019, 59: 36-49.

Behbakht K, Randall T C, Benjamin I, et al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary. Gynecol Oncol, 1998, 70(2): 255-258.

Bennett J A, Dong F, Young R H, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: evaluation of prognostic parameters based on a clinicopathological analysis of 100 cases. Histopathology, 2015, 66(6): 808-815.

Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

Burger R A, Sill M W, Monk B J, et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol, 2007, 25(33): 5165-5171.

Cannistra S A, Matulonis U A, Penson R T, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. J Clin Oncol, 2007, 25(33): 5180-5186.

Chan J K, Teoh D, Hu J M, et al. Do clear cell ovarian carcinomas have poorer prognosis compared to other epithelial cell types? A study of 1411 clear cell ovarian cancers. Gynecol Oncol, 2008, 109(3): 370-376.

Chandler R L, Damrauer J S, Raab J R, et al. Coexistent ARID1A-PIK3CA mutations promote ovarian clear-cell tumorigenesis through pro-tumorigenic inflammatory cytokine signalling. Nat Commun, 2015, 6: 6118.

Chou C Y, Cheng W F, Chen M Y, et al. Predicting Long-Term Prognoses and Grading Platinum Sensitivity Using a Novel Progression-Free Interval Criterion in Ovarian Clear Cell Carcinoma: A Multi-Institutional Cohort Study. Cancers (Basel), 2022, 14(7).

Coleman R L, Brady M F, Herzog T J, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2017, 18(6): 779-791.

Crotzer D R, Sun C C, Coleman R L, et al. Lack of effective systemic therapy for recurrent clear cell carcinoma of the ovary. Gynecol Oncol, 2007, 105(2): 404-408.

Enomoto T, Aoki D, Hattori K, et al. The first Japanese nationwide multicenter study of BRCA mutation testing in ovarian cancer: CHARacterizing the cross-sectionaL approach to Ovarian cancer geneTic TEsting of BRCA (CHARLOTTE). Int J Gynecol Cancer, 2019, 29(6): 1043-1049.

Friedlander M, Hancock K C, Rischin D, et al. A Phase II, open-label study evaluating pazopanib in patients with recurrent ovarian cancer. Gynecol Oncol, 2010, 119(1): 32-37.

Galic V, Coleman R L, Herzog T J. Unmet needs in ovarian cancer: dividing histologic subtypes to exploit novel targets and pathways. Curr Cancer Drug Targets, 2013, 13(6): 698-707.

Global Cancer Observatory, 2022. https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/392-japan-fact-sheet.pdf

Goff B A, Sainz de la Cuesta R, Muntz H G, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy in stage III disease. Gynecol Oncol, 1996, 60(3): 412-417.

Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53.

Hoarau-Vechot J, Blot-Dupin M, Pauly L, et al. Akt-Activated Endothelium Increases Cancer Cell Proliferation and Resistance to Treatment in Ovarian Cancer Cell Organoids. Int J Mol Sci, 2022, 23(22).

Huang J, Zhang L, Greshock J, et al. Frequent genetic abnormalities of the PI3K/AKT pathway in primary ovarian cancer predict patient outcome. Genes Chromosomes Cancer, 2011, 50(8): 606-618.

Huang T T, Lampert E J, Coots C, et al. Targeting the PI3K pathway and DNA damage response as a therapeutic strategy in ovarian cancer. Cancer Treat Rev, 2020, 86: 102021.

Itamochi H, Oishi T, Oumi N, et al. Whole-genome sequencing revealed novel prognostic biomarkers and promising targets for therapy of ovarian clear cell carcinoma. Br J Cancer, 2017, 117(5): 717-724.

Kajiyama H, Shibata K, Mizuno M, et al. Postrecurrent oncologic outcome of patients with ovarian clear cell carcinoma. Int J Gynecol Cancer, 2012, 22(5): 801-806.

Kato N, Sato Y, Kamataki A, et al. PIK3CA hotspot mutations and cyclooxygenase-2 expression in ovarian clear cell carcinomas: a close association with stromal features. Hum Pathol, 2019, 86: 32-37.

Kinross K M, Montgomery K G, Kleinschmidt M, et al. An activating Pik3ca mutation coupled with Pten loss is sufficient to initiate ovarian tumorigenesis in mice. J Clin Invest, 2012, 122(2): 553-557.

Lheureux S, Tinker A, Clarke B, et al. A Clinical and Molecular Phase II Trial of Oral ENMD-2076 in Ovarian Clear Cell Carcinoma (OCCC): A Study of the Princess Margaret Phase II Consortium. Clin Cancer Res, 2018, 24(24): 6168-6174.

Liang B, Tenney T, Tokuyama M, et al. EP203/#368 Characterization of folate receptor alpha expression in non-high-grade serous gynecologic tumors. Int J Gynecol Cancer, 2023, 33(Suppl 4): A158-A159.

Liu H, Zhang Z, Chen L, et al. Next-Generation Sequencing Reveals a Very Low Prevalence of Deleterious Mutations of Homologous Recombination Repair Genes and Homologous Recombination Deficiency in Ovarian Clear Cell Carcinoma. Front Oncol, 2021, 11: 798173.

Matulonis U A, Oaknin A, Pignata S, et al. Mirvetuximab soravtansine (MIRV) in patients with platinum-resistant ovarian cancer with high folate receptor alpha (FRα) expression: Characterization of antitumor activity in the SORAYA study. Journal of Clinical Oncology, 2022, 40(16_suppl): 5512-5512.

Pectasides D, Fountzilas G, Aravantinos G, et al. Advanced stage clear-cell epithelial ovarian cancer: the Hellenic Cooperative Oncology Group experience. Gynecol Oncol, 2006, 102(2): 285-291.

Peres L C, Cushing-Haugen K L, Kobel M, et al. Invasive Epithelial Ovarian Cancer Survival by Histotype and Disease Stage. J Natl Cancer Inst, 2019, 111(1): 60-68.

Prat J, D'Angelo E, Espinosa I. Ovarian carcinomas: at least five different diseases with distinct histological features and molecular genetics. Hum Pathol, 2018, 80: 11-27.

Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. J Clin Oncol, 2014, 32(13): 1302-1308.

Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. J Clin Oncol, 2010, 28(20): 3323-3329.

Rahman M, Nakayama K, Rahman M T, et al. Clinicopathologic and biological analysis of PIK3CA mutation in ovarian clear cell carcinoma. Hum Pathol, 2012, 43(12): 2197-2206.

Romero I, Bast R C, Jr. Minireview: human ovarian cancer: biology, current management, and paths to personalizing therapy. Endocrinology, 2012, 153(4): 1593-1602.

Schnack T H, Oliveira D N P, Christiansen A P, et al. Prognostic impact of molecular profiles and molecular signatures in clear cell ovarian cancer. Cancer Genet, 2023, 278-279: 9-16.

Stockler M R, Hilpert F, Friedlander M, et al. Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer. J Clin Oncol, 2014, 32(13): 1309-1316.

Sugiyama T, Kamura T, Kigawa J, et al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. Cancer, 2000, 88(11): 2584-2589.

Swisher E M, Lin K K, Oza A M, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol, 2017, 18(1): 75-87.

Takano M, Kikuchi Y, Yaegashi N, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a retrospective multicentre experience of 254 patients with complete surgical staging. Br J Cancer, 2006, 94(10): 1369-1374.

Takano M, Sugiyama T, Yaegashi N, et al. Low response rate of second-line chemotherapy for recurrent or refractory clear cell carcinoma of the ovary: a retrospective Japan Clear Cell Carcinoma Study. Int J Gynecol Cancer, 2008, 18(5): 937-942.

The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Ovarian Cancer 2023.

Tokunaga H, Mikami M, Nagase S, et al. The 2020 Japan Society of Gynecologic Oncology guidelines for the treatment of ovarian cancer, fallopian tube cancer, and primary peritoneal cancer. J Gynecol Oncol, 2021, 32(2): e49.

Wang S, Qiu L, Lang J H, et al. Clinical analysis of ovarian epithelial carcinoma with coexisting pelvic endometriosis. Am J Obstet Gynecol, 2013, 208(5): 413 e411-415.

Yamamoto S, Tsuda H, Takano M, et al. PIK3CA mutations and loss of ARID1A protein expression are early events in the development of cystic ovarian clear cell adenocarcinoma. Virchows Arch, 2012, 460(1): 77-87.

Yang Q, Zhang C, Ren Y, et al. Genomic characterization of Chinese ovarian clear cell carcinoma identifies driver genes by whole exome sequencing. Neoplasia, 2020, 22(9): 399-430.

Ye S, Zhou S, Wu Y, et al. Genomic profiling of ovarian clear cell carcinoma in Chinese patients reveals potential prognostic biomarkers for survival. Ann Med, 2023, 55(1): 2218104.

Zhang X, Deng H X, Zhao X, et al. RNA interference-mediated silencing of the phosphatidylinositol 3-kinase catalytic subunit attenuates growth of human ovarian cancer cells in vitro and in vivo. Oncology, 2009, 77(1): 22-32.

Zhao L, Vogt P K. Helical domain and kinase domain mutations in p110alpha of phosphatidylinositol 3-kinase induce gain of function by different mechanisms. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(7): 2652-2657.

榎本隆之．日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告. 2017 年度患者年報．日産婦誌, 2019, 71: 669-724.