# 目次

目次 ..... 1
表一覧 ..... 1
2.7 臨床概要 ..... 2
略語及び略号一覧 ..... 2
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要 ..... 3
2.7.1.1 背景及び概観 ..... 3
2.7.1.1.1 製剤開発の概観 ..... 3
2.7.1.1.2 生物学的同等性の概観 ..... 6
2.7.1.1.3 食事の影響の概観 ..... 6
2.7.1.1.4 分析法の概観 ..... 6
2.7.1.1.4.1 溶出試験法 ..... 6
2.7.1.1.4.2 リソバリシブ及び I27 の血漿中濃度測定法（CYH33-104 試験、CYH33-G201 試験、CYH33-101 試験第 Ib 相、CYH33-G102 試験、CYH33-G103 試験及び CYH33-G208 試験） ..... 7
2.7.1.1.4.3 他の試験（CYH33-101 試験第 Ia 相）におけるリソバリシブ及び I27 の血漿中濃度測定法 ..... 7
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 ..... 7
2.7.1.2.1 臨床試験用製剤と申請用製剤の生物学的同等性 ..... 7
2.7.1.2.2 食事の影響試験 ..... 8
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と分析 ..... 9
2.7.1.3.1 臨床試験用製剤と申請用製剤の生物学的同等性の説明 ..... 9
2.7.1.3.2 食事の影響に関する検討 ..... 9
2.7.1.4 付録 ..... 10

# 表一覧

表 2.7.1-1. 臨床試験用製剤及び申請用製剤の処方 ..... 3
表 2.7.1-2. 臨床試験の概要及び試験で使用した製剤 ..... 4
表 2.7.1-3. 溶出試験法の概要 ..... 6
表 2.7.1-4. 臨床試験用製剤及び申請用製剤間の $f_2$ 値 ..... 8
表 2.7.1-5. 単回投与時のリソバリシブの PK パラメータ、平均値±SD ..... 8
表 2.7.1-6. リソバリシブの PK パラメータの統計解析、GMR（90% CI） ..... 9
表 2.7.1-7. 単回投与時の I27 の PK パラメータ、平均値±SD ..... 9
表 2.7.1-8. I27 の PK パラメータの統計解析、GMR（90% CI） ..... 9
表 2.7.1.4-1. *In vitro* 溶出類似性試験の結果 ..... 10

## 2.7　臨床概要

### 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） |
|---|---|---|
| $AUC_{0\text{-}inf}$ | Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time infinity | 投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$ | Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time ∞ | 投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{0\text{-}last}$ | Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last pharmacokinetic blood sampling point | 投与後 0 時間から最後の薬物動態学的採血時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| BID | Twice a day | 1 日 2 回 |
| $C_{max}$ | Maximum blood concentration | 最高血中濃度 |
| CL/F | Apparent clearance | 見かけのクリアランス |
| $f_2$ | Similarity Factor | シミラリティー・ファクター（製剤間の溶出挙動の同等性） |
| HPLC | High-Performance Liquid Chromatography | 高速液体クロマトグラフィー |
| JP | Japanese Pharmacopoeia | 日本薬局方 |
| LLOQ | Lower Limit of Quantitation | 定量下限値 |
| pH | potential of Hydrogen | 水素イオン指数 |
| PK | pharmacokinetics | 薬物動態 |
| PO | Oral | 経口 |
| QD | Once a Day | 1 日 1 回 |
| rpm | revolutions per minute | 毎分回転数 |
| $T_{max}$ | Time to maximal concentration | 最高血漿中濃度到達時間 |
| $t_{1/2}$ | elimination half-life | 消失半減期 |
| ULOQ | Upper Limit of Quantitation | 定量上限値 |
| V/F | Apparent volume of distribution | 見かけの分布容積 |

# 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

## 2.7.1.1 背景及び概観

### 2.7.1.1.1 製剤開発の概観

リソバリシブメシル酸塩水和物（コード名：CYH33）は、ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼアルファ（PI3Kα）の選択的な阻害作用を有する低分子化合物である。

リソバリシブメシル酸塩水和物錠（以下、本剤）は、含量 10 mg（リソバリシブメシル酸塩換算用量）の従来型経口固形製剤である。治験用製剤は素錠で、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 2.7.1-1 に示した。

表 2.7.1-1. 臨床試験用製剤及び申請用製剤の処方

| Ingredient | | Function | Clinical Trial | | Proposed Commercial | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | mg/ Tablet | w/w% | mg/Tablet | w/w% |
| Risovalisib Mesilate Hydrate | | Active Ingredient | 10.52* | [redacted] | 10.52* | [redacted] |
| Lactose Monohydrate | | Filler | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Pregelatinized Starch | | Filler | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Colloidal Silicon Dioxide | | Glidant | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Crospovidone | | Disintegrant | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Magnesium Stearate | | Lubricant | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| OPADRY II COMPLETE FILM COATING SYSTEM [redacted] YELLOW | Partially Hydrolyzed Polyvinyl Alcohol | Coating Material | / | / | [redacted] | [redacted] |
| | Titanium Dioxide | | | | [redacted] | [redacted] |
| | Macrogol 4000 | | | | [redacted] | [redacted] |
| | Talc | | | | [redacted] | [redacted] |
| | Yellow Ferric Oxide | | | | [redacted] | [redacted] |
| **Total** | | | [redacted] | 100.00 | [redacted] | 100.00 |

* Note: Each tablet contains 10.52 mg of risovalisib mesilate hydrate, equivalent to 10 mg of risovalisib mesilate, and equivalent to 8.62 mg of risovalisib.

臨床試験の概要及び各試験で使用した製剤を表 2.7.1-2 に示した。

表 2.7.1-2. 臨床試験の概要及び試験で使用した製剤

| Study Number | Phase | Country | Study Design and Dose | Study Population | Number of Subjects | Strength | Lot | Drug Product | Study Status |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Healthy adult subjects** | | | | | | | | | |
| CYH33-104 | I | China | A single-center, randomized, open-label, 3-period (fasted, high-fat meal, low-fat meal) crossover design, single-dose<br>Dose: 40 mg, single dose, oral | Healthy male subjects | 18 | 10 mg | [redacted] | Uncoated tablets | Completed |
| CYH33-105 | I | China | Single-center, single-dose, non-randomized, open-label design<br>Dose: [$^{14}$C]CYH33: 40 mg/120 μCi, single dose, oral | Healthy male subjects | 6 | 40 mg/120 μCi | Radiolabeled drug batch number [redacted]<br>Non-radioactive API batch number [redacted] | Oral suspension | Completed |
| **Monotherapy in patients with advanced solid tumors** | | | | | | | | | |
| CYH33-101 | Ia | China | A multicenter, open-label, first-in-human single-arm phase I clinical study of Risovalisib<br>Dose: Phase Ia:<br>1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg QD, oral | Patients with advanced solid tumors | Phase Ia: 51 | 1 mg | [redacted] | Uncoated tablets | Phase Ia: Completed |
| | | | | | | 10 mg | [redacted] | | |
| | | | | | | 50 mg | [redacted] | | |

| Study Number | Phase | Country | Study Design and Dose | Study Population | Number of Subjects | Strength | Lot | Drug Product | Study Status |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CYH33-101 | Ib | China | Multi-cohort dose expansion<br>Dose: 40 mg QD | Patients with advanced solid tumors with *PIK3CA* gene mutations or unknown mutation status | 152 (151 patients were treated with Risovalisib) | 10 mg | [redacted] | Uncoated tablets | Cohort 5 OCCC completed; other cohorts ongoing |
| CYH33-G201 | II | China and Japan | Open-label, multination, multicenter, single-arm, phase II study<br>Dose: 40 mg QD | Recurrent/persistent ovary, fallopian tube or primary peritoneal clear cell carcinoma | Safety run-in: 4 patients, Global phase II: 89 patients | 10 mg | [redacted] | Uncoated tablets | Ongoing |
| **Combination therapy in patients with advanced solid tumors** | | | | | | | | | |
| CYH33-G102 | Ib | China, Australia, United States | A multicenter, open-label, phase Ib study.<br>Dose: Risovalisib mesilate 20–40 mg QD, oral administration, in combination with Olaparib 200/300 mg BID, oral administration | Advanced solid tumors | Phase Ib total 24 | 10 mg | [redacted] | Uncoated tablets | Part I: Terminated. Part II: Not conducted |

Note: The enrollment cut-off dates for CYH33-G201 and CYH33-101 are [redacted], 20[redacted]. The enrollment cut-off dates for CYH33-G102, CYH33-104, and CYH33-105 are [redacted], 20[redacted], [redacted], 20[redacted], and [redacted], 20[redacted], respectively.

#### 2.7.1.1.2 生物学的同等性の概観

臨床試験で使用した製剤と比較すると、申請用製剤では非機能性フィルムコーティングにより製剤の総重量が約 [redacted]%増加した。コーティング錠の重量増加は [redacted]%を超えない。「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 項に従い、本変更は B 水準に該当する。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みなされる。

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から、両製剤の生物学的同等性が示された。

#### 2.7.1.1.3 食事の影響の概観

CYH33-104 試験は、中国人健康成人男性を対象とした、本剤の単回投与時における薬物動態プロファイル及び安全性に対する食事の影響を評価する臨床試験であった。本試験は、第 I 相、単施設、無作為化、非盲検、3 期間（絶食、高脂肪食、低脂肪食）クロスオーバーデザイン、単回投与（40 mg）臨床試験であった。PK 評価可能集団には 18 例が含まれた。リソバリシブ及びその代謝物 I27 の血漿中濃度は、バリデートされた高性能液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（HPLC-MS/MS）法を用いて測定した。絶食下、高脂肪食及び低脂肪食摂取時のリソバリシブ及び I27 の解析には Phoenix WinNonlin 7.0 以上によるノンコンパートメント解析法を用いた。絶食下及び食事摂取後のリソバリシブ及び I27 の PK パラメータについて記述統計解析を実施した。

#### 2.7.1.1.4 分析法の概観

##### 2.7.1.1.4.1 溶出試験法

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（第 3 章 A.V.項）に規定された溶出試験法を用いて溶出試験を実施し、臨床試験で使用した素錠と申請用コーティング製剤の同等性を検討した。溶出試験法の仕様書に示されている HPLC を用いて、異なる試験液によるコーティング錠及び素錠の溶出プロファイルを測定した。この溶出試験法は、特異性、直線性、真度、精度、直線範囲及び頑健性のいずれにおいても良好な結果を示し、試験法の妥当性が確認された。溶出試験法を表 2.7.1-3 に示す。

表 2.7.1-3. 溶出試験法の概要

| **Dissolution Medium** | **Dissolution Method** | **Test Method** | **Attachment number or reference item** |
|---|---|---|---|
| pH 1.2 (1st fluid for dissolution test) | General Tests in JP | HPLC | Refer to *Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products* |
| pH [redacted] (disodium hydrogenphosphate-citric acid buffer solution, pH [redacted]) | | | |
| pH 6.8 (2nd fluid for dissolution test) | | | |
| Water (JP water) | | | |

#### 2.7.1.1.4.2 リソバリシブ及び I27 の血漿中濃度測定法（CYH33-104 試験、CYH33-G201 試験、CYH33-101 試験第 Ib 相、CYH33-G102 試験、CYH33-G103 試験及び CYH33-G208 試験）

本剤（リソバリシブ）の薬物動態に対する食事の影響試験（CYH33-104）では、リソバリシブ及びその活性代謝物 I27 のヒト血漿中濃度を、多重反応モニタリング（MRM）モードでエレクトロスプレーイオン化法（ESI）を用いた液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）法により測定した。LC-MS/MS は高感度、高選択性、高速分析、広範な用途を特徴とする。本生体試料分析法では、試料を蛋白質沈殿法により前処理し、内部標準物質として CYH33-$D_8$ 及び I27-$D_8$ を用いた。感度、選択性、回収率、マトリックス効果、ロット内及びロット間の真度及び精度、リソバリシブ及び I27 の安定性に関する分析パラメータは、試料分析プロセスに従ってバリデーションされた。本分析法は、血漿中のリソバリシブ及び I27 の分析に適することが示され、リソバリシブでは 2.585（LLOQ）～517.0 ng/mL（ULOQ）、I27 では 1.000（LLOQ）～200.0 ng/mL（ULOQ）の線形範囲であった。詳細な方法バリデーションの結果 M5.3.1.4-4 付録 B に示す。CYH33-G201 試験、CYH33-101 試験第 Ib 相、CYH33-G102 試験、CYH33-G103 試験及び CYH33-G208 試験の方法は CYH33-104 試験と同様である。CYH33-G201 試験、CYH33-101 試験第 Ib 相及び CYH33-G102 試験の詳細な方法バリデーションの結果をそれぞれ M5.3.1.4-6、M5.3.1.4-2、M5.3.1.4-3 の付録に示す。

#### 2.7.1.1.4.3 他の試験（CYH33-101 試験第 Ia 相）におけるリソバリシブ及び I27 の血漿中濃度測定法

CYH33-101 試験第 Ia 相では、本剤の薬物動態に対し、リソバリシブ及びその活性代謝物 I27 のヒト血漿中濃度を、多重反応モニタリング（MRM）モードでエレクトロスプレーイオン化法（ESI）を用いた液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）法により測定した。LC-MS/MS は高感度、高選択性、高速分析、広範な用途を特徴とする。本生体試料分析法では、試料を蛋白質沈殿法により前処理し、内部標準物質として CYH33-$D_8$ 及び I27-$D_4$ を用いた。感度、選択性、回収率、マトリックス効果、ロット内及びロット間の真度及び精度、リソバリシブ及び I27 の安定性に関する分析パラメータは、試料分析プロセスに従ってバリデーションされた。本分析法は、血漿中のリソバリシブ及び I27 の分析に適することが示され、リソバリシブでは 1.50（LLOQ）～1500 ng/mL（ULOQ）、I27 では 0.500（LLOQ）～500 ng/mL（ULOQ）の線形範囲であった。詳細な方法バリデーションの結果 M5.3.1.4-1 に示す。

### 2.7.1.2 個々の試験結果の要約

#### 2.7.1.2.1 臨床試験用製剤と申請用製剤の生物学的同等性

臨床試験用製剤と申請用製剤の生物学的同等性を評価するために実施した溶出試験の結果を表 2.7.1-4 に示す。

両製剤の溶出比較試験は、複数の試験液（pH 1.2、[redacted]、6.8 及び水）を用いて実施した。その結果、すべての条件下で $f_2$ 値が 50 を上回ったことから、両製剤の溶出挙動は類似していると判

定され、溶出性プロファイルが同等であることが示された。したがって、両製剤は生物学的に同等であると考えられる。

表 2.7.1-4. 臨床試験用製剤及び申請用製剤間の $f_2$ 値

| **Dissolution conditions (dissolution medium and rotational speed)** | **$f_2$ (Between the clinical trial* and the proposed commercial drug products**)** | | **Similar acceptance criteria ($f_2$)** |
|---|---|---|---|
| | **Not calculated by lag time** | **Calculated by lag time** | |
| pH 1.2 (1st fluid for dissolution test), 50 rpm | [redacted] | [redacted] | $f_2 \geq$ [redacted] |
| pH [redacted] (disodium hydrogenphosphate-citric acid buffer solution, pH [redacted]), 50 rpm | [redacted] | [redacted] | $f_2 \geq$ [redacted] |
| pH 6.8 (2nd fluid for dissolution test), 50 rpm | [redacted] | [redacted] | $f_2 \geq$ [redacted] |
| Water (JP water), 50 rpm | [redacted] | [redacted] | $f_2 \geq$ [redacted] |
| pH [redacted](disodium hydrogenphosphate-citric acid buffer solution, pH [redacted]), 100 rpm | [redacted] | [redacted] | $f_2 \geq$ [redacted] |

* Lot No. [redacted], used in CYH33-104 study (food effect study) and CYH33-G201study (primary Phase II study).
** Lot No. [redacted], proposed commercial drug product.

### 2.7.1.2.2　　食事の影響試験

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、空腹時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、$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ約 1.35 及び 1.40 であり、空腹時と比較し I27 の $C_{max}$ はそれぞれ約 1.44 及び 1.45 倍、$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ約 1.30 及び 1.36 であった。本剤単回投与後のリソバリシブ及び I27 の PK パラメータ、統計解析及び濃度－時間プロファイルをそれぞれ表 2.7.1-5、表 2.7.1-6、表 2.7.1-7 及び表 2.7.1-8 に示す。

表 2.7.1-5. 単回投与時のリソバリシブの PK パラメータ、平均値±SD

| **Food** | **$T_{max}$ (h)** | **$C_{max}$ (ng/mL)** | **$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)** | **$t_{1/2}$ (h)** | **V/F (L)** | **CL/F (L/h)** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Fasted (N=18)** | 4.00 (2.50–6.00) | 94.0 (23.8) | 3088 (689) | 23.1 (3.53) | 385 (82.7) | 11.7 (2.75) |
| **Low-Fat Meal (N=17)** | 4.00 (2.50–6.00) | 164 (27.9) | 4167 (777) | 21.9 (2.85) | 268 (50.9) | 8.57 (1.73) |
| **High-Fat Meal (N=18)** | 4.00 (2.00–6.00) | 144 (26.0) | 4300 (750) | 23.1 (2.83) | 275 (54.6) | 8.26 (1.49) |

Source: M5.3.3.1-1, Note: $T_{max}$ is median (min–max)

表 2.7.1-6. リソバリシブの PK パラメータの統計解析、GMR（90% CI）

| | Geometric Mean Ratio (90% Confidence Interval) | |
|---|---|---|
| **Parameter** | **Low Fat Meal vs. Fasted (n=17)** | **High Fat Meal vs. Fasted (n=18)** |
| **$C_{max}$ (ng/mL)** | 175.5% (160.0%–192.5%) | 151.4% (135.2%–169.6%) |
| **$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)** | 137.5% (131.6%–143.7%) | 141.7% (134.8%–148.9%) |
| **$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)** | 135.2% (129.4%–141.2%) | 139.5% (133.0%–146.3%) |

Source: M5.3.3.1-1, GMR: geometric mean ratio

表 2.7.1-7. 単回投与時の I27 の PK パラメータ、平均値±SD

| **Food** | **$T_{max}$ (h)** | **$C_{max}$ (ng/mL)** | **$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)** | **$t_{1/2}$ (h)** |
|---|---|---|---|---|
| **Fasted (N=18)** | 12.00 (8.00–48.00) | 27.2 (6.19) | 2192 (681) | 28.3 (4.49) |
| **Low-Fat Meal (N=17)** | 12.00 (6.00–24.00) | 39.7 (10.1) | 2891 (990) | 28.0 (4.85) |
| **High-Fat Meal (N=18)** | 24.00 (8.00–36.00) | 40.3 (9.63) | 2966 (793) | 28.2 (4.15) |

Source: M5.3.3.1-1, Note: $T_{max}$ is median (min–max).

表 2.7.1-8. I27 の PK パラメータの統計解析、GMR（90% CI）

| | Geometric Mean Ratio (90% Confidence Interval) | |
|---|---|---|
| **Parameter** | **Low Fat Meal vs. Fasted (n=17)** | **High Fat Meal vs. Fasted (n=18)** |
| **$C_{max}$ (ng/mL)** | 144.4% (135.0%–154.6%) | 145.2% (134.6%–156.7%) |
| **$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)** | 130.0% (119.8%–141.1%) | 136.9% (128.8%–145.6%) |
| **$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)** | 129.7% (120.1%–139.9%) | 135.9% (128.1%–144.3%) |

Source: M5.3.3.1-1, GMR: geometric mean ratio

## 2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と分析

### 2.7.1.3.1　臨床試験用製剤と申請用製剤の生物学的同等性の説明

国内臨床試験で使用した製剤と申請用製剤の違いはコーティングのみであり、*in vitro* 溶出プロファイルから両製剤の生物学的同等性が確認されている。申請者は、両製剤の違いが臨床試験の安全性、毒性及び有効性の評価結果に影響を及ぼすことはないと考えている。

### 2.7.1.3.2　食事の影響に関する検討

2.7.1.2.2 項に記載した通り、低脂肪食及び高脂肪食のいずれの場合でも、絶食下と比較して本剤の血漿中曝露量が大きく増加した（$C_{max}$ 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）。本剤の通常の成人用法・用量は、1 日 1 回絶食下での 40 mg 経口投与である。

## 2.7.1.4 付録

表 2.7.1.4-1. *In vitro* 溶出類似性試験の結果

| **Report number** | **The batch number of clinical trial and the proposed commercial drug products** | **Strength** | **Number of dissolution vessels** | **Dissolution conditions (dissolution medium and rotational speed)** | **$f_2$ (Between the clinical trial and the proposed commercial drug products)** | | **Similar acceptance criteria ($f_2$)** | **The location of the dissolution report** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | **Not calculated by lag time** | **Calculated by lag time** | | |
| [redacted] | [redacted] (clinical trial) [redacted] (proposed commercial drug products) | 10 mg | 12 | pH 1.2, 50 rpm | [redacted] | [redacted] | $f_2 \geq$ [redacted] | Refer to [M3.2.P.2.2] |
| | | | | pH [redacted], 50 rpm | [redacted] | [redacted] | $f_2 \geq$ [redacted] | |
| | | | | pH 6.8, 50 rpm | [redacted] | [redacted] | $f_2 \geq$ [redacted] | |
| | | | | Water, 50 rpm | [redacted] | [redacted] | $f_2 \geq$ [redacted] | |
| | | | | pH [redacted], 100 rpm | [redacted] | [redacted] | $f_2 \geq$ [redacted] | |

# 目次

目次 ..... 1
表一覧 ..... 2
図一覧 ..... 5
略語及び略号の一覧 ..... 7
2.7.2 臨床薬理試験 ..... 11
2.7.2.1 要旨 ..... 11
2.7.2.2 背景及び概観 ..... 13
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概要 ..... 13
2.7.2.2.2 臨床薬理試験の概要 ..... 14
2.7.2.3 個々の試験結果の要約 ..... 20
2.7.2.3.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 ..... 20
2.7.2.3.1.1 吸収 ..... 20
2.7.2.3.1.2 分布 ..... 20
2.7.2.3.1.3 代謝 ..... 20
2.7.2.3.1.4 薬物相互作用 ..... 21
2.7.2.3.2 臨床薬物動態試験結果の要約 ..... 23
2.7.2.3.2.1 CYH33-101 試験第 Ia 相 ..... 23
2.7.2.3.2.2 CYH33-G201 試験 ..... 28
2.7.2.3.2.3 CYH33-208 試験 ..... 32
2.7.2.3.2.4 CYH33-104 試験 ..... 32
2.7.2.3.2.5 CYH33-G102 試験 ..... 34
2.7.2.3.2.6 CYH33-G103 試験 ..... 36
2.7.2.4 複数の試験結果の比較と解析 ..... 36
2.7.2.4.1 複数試験を通しての統合 PK 結果 ..... 36
2.7.2.4.2 PBPK モデリングによる薬物相互作用の予測 ..... 38
2.7.2.4.2.1 PBPK モデルの構築 ..... 38
2.7.2.4.2.2 ミダゾラムの薬物動態に対するリソバリシブの誘導作用 ..... 39
2.7.2.4.2.3 ブプロピオンの薬物動態パラメータに対するリソバリシブの誘導作用 ..... 41
2.7.2.4.2.4 ARA がリソバリシブの薬物動態パラメータに及ぼす影響 ..... 42
2.7.2.4.3 患者を対象としたリソバリシブの PPK の評価及びモデルの構築 ..... 43
2.7.2.4.3.1 PPK モデル ..... 44
2.7.2.4.3.2 PPK 共変量の評価 ..... 47
2.7.2.4.4 リソバリシブの薬物動態の要約 ..... 48
2.7.2.4.4.1 吸収 ..... 48
2.7.2.4.4.2 分布 ..... 49

2.7.2.4.4.3 代謝 ..... 49
2.7.2.4.4.4 排泄 ..... 49
2.7.2.4.5 リソバリシブと I27 の PK に影響する内因性要因の検討 ..... 49
2.7.2.4.6 外因性要因がリソバリシブの薬物動態に及ぼす影響 ..... 55
2.7.2.4.6.1 食事の影響 ..... 55
2.7.2.4.6.2 薬物相互作用 ..... 55
2.7.2.4.7 中国人と日本人患者における薬物動態の比較 ..... 56
2.7.2.4.8 曝露量-反応関係 ..... 58
2.7.2.4.8.1 曝露量と有効性の関連性 ..... 58
2.7.2.4.8.2 曝露量と安全性の関連性 ..... 62
2.7.2.4.8.3 QTc とリソバリシブ濃度の関係 ..... 71
2.7.2.5 特別な試験 ..... 72
2.7.2.5.1 CYH33-105 マスバランス試験 ..... 72
2.7.2.5.1.1 リソバリシブ及び I27 の薬物動態パラメータ ..... 72
2.7.2.5.1.2 全血中／血漿中の総放射能比 ..... 73
2.7.2.5.1.3 排泄 ..... 73
2.7.2.5.1.4 代謝 ..... 74
2.7.2.5.1.5 代謝経路 ..... 75
2.7.2.6 参考文献 ..... 75

## 表一覧

表 2.7.2-1. ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験一覧 ..... 14
表 2.7.2-2. 臨床薬理試験の要約 ..... 16
表 2.7.2-3. 単回投与後のリソバリシブの PK パラメータの要約、平均値（SD） - CYH33-101 試験第 Ia 相 ..... 26
表 2.7.2-4. 単回投与後の I27 の PK パラメータの要約、平均値（SD） - CYH33-101 試験第 Ia 相 ..... 26
表 2.7.2-5. 反復投与後のリソバリシブの PK パラメータの要約、平均値（SD） - CYH33-101 試験第 Ia 相 ..... 26
表 2.7.2-6. 反復投与後の I27 の PK パラメータの要約、平均値（SD） - CYH33-101 試験第 Ia 相 ..... 27
表 2.7.2-7. 単回投与後のリソバリシブの血漿中薬物動態パラメータの要約、平均値（SD）- CYH33-101 試験第 Ia 相 ..... 27
表 2.7.2-8. 単回投与後のリソバリシブの用量比例性の評価 - CYH33-101 試験第 Ia 相（PKS） ..... 28
表 2.7.2-9. 反復投与後のリソバリシブの用量比例性の評価 - CYH33-101 試験第 Ia 相（PKS） ..... 28

表 2.7.2-10. 日本人患者における単回投与（Day 1）及び反復投与（Day 29）後のリソバリシブの PK パラメータの要約、平均値（SD） - CYH33-G201 試験（Safety run-in パート PKS） ..... 30
表 2.7.2-11. 日本人患者における単回（Day 1）及び反復投与（Day 29）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 PKS） ..... 30
表 2.7.2-12. 単回投与後のリソバリシブの PK パラメータ、平均値±SD - CYH33-104 試験 ..... 33
表 2.7.2-13. リソバリシブの PK パラメータの統計解析、GMR（90%CI） - CYH33-104 試験 ..... 33
表 2.7.2-14. 単回投与後の I27 の PK パラメータ、平均値±SD - CYH33-104 試験 ..... 34
表 2.7.2-15. I27 の PK パラメータの統計解析、GMR（90%CI） - CYH33-104 試験 ..... 34
表 2.7.2-16. リソバリシブ及び I27 の PK パラメータの要約（単回投与）、平均値（CV%） - CYH33-G102 試験 ..... 35
表 2.7.2-17. リソバリシブ及び I27 の PK パラメータの要約（反復投与、Day 29）、平均値（CV%） - CYH33-G102 試験 ..... 35
表 2.7.2-18. 様々な試験での単回投与時におけるリソバリシブの統合 PK パラメータ、平均値（SD） ..... 37
表 2.7.2-19. 様々な試験での単回投与時における I27 の統合 PK パラメータ、平均値（SD） ..... 37
表 2.7.2-20. 様々な試験での反復投与時におけるリソバリシブの統合 PK パラメータ、平均値（SD） ..... 37
表 2.7.2-21. 様々な試験での反復投与時における I27 の統合 PK パラメータ、平均値（SD） ..... 38
表 2.7.2-22. リソバリシブの非併用下及び併用下でシミュレーションを実施したミダゾラムの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び $C_{max}$ の幾何平均値及び対応する幾何平均比 ..... 40
表 2.7.2-23. リソバリシブの非併用下及び併用下でシミュレーションを実施したブプロピオンの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び $C_{max}$ の幾何平均値及び対応するブプロピオンの幾何平均比 ..... 41
表 2.7.2-24. 本剤単独投与（pH=2）及び ARA との併用投与（pH=4）後におけるリソバリシブ及び I27 の薬物動態パラメータの比較 ..... 42
表 2.7.2-25. PPK モデリングのためのリソバリシブの臨床試験 ..... 43
表 2.7.2-26. PPK 解析における患者のベースライン時の特性 ..... 44
表 2.7.2-27. リソバリシブ及び I27 の最終モデルのパラメータ ..... 45
表 2.7.2-28. アジア人の様々な体重の分布割合での $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ のシミュレーション ..... 50
表 2.7.2-29. シミュレーションによるリソバリシブ 40 mg QD 投与後の非高齢患者及び高齢患者における $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ ..... 51
表 2.7.2-30. シミュレーションによる男性及び女性患者へのリソバリシブ 40 mg QD 投与後の $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ ..... 51
表 2.7.2-31. リソバリシブ 40 mg 投与後の正常腎機能患者と軽度腎機能障害患者におけるリソバリシブ及び I27 の $AUC_{0\text{-}24,ss}$ の比較（定常状態） ..... 52

表 2.7.2-32. リソバリシブ 30 mg 単回投与後のリソバリシブの PK パラメータ（腎機能正常、並びに軽度及び中等度の腎機能障害の患者の平均値［SD］） ..... 52
表 2.7.2-33. リソバリシブ 30 mg 反復投与後のリソバリシブの PK パラメータ（腎機能正常及び軽度の腎機能障害の患者の平均値［SD］） ..... 52
表 2.7.2-34. リソバリシブ 30 mg 単回投与後の I27 の PK パラメータ（腎機能正常、並びに軽度及び中等度の腎機能障害の患者の平均値［SD］） ..... 53
表 2.7.2-35. リソバリシブ 30 mg 反復投与後の I27 の PK パラメータ（腎機能正常及び軽度の腎機能障害の患者の平均値［SD］） ..... 53
表 2.7.2-36. リソバリシブ 30 mg 単回投与後リソバリシブの PK パラメータ（肝機能正常及び軽度の肝機能障害の患者の平均値［SD］） ..... 53
表 2.7.2-37. リソバリシブ 30 mg 反復投与後のリソバリシブの PK パラメータ（肝機能正常及び軽度の肝機能障害の患者の平均値［SD］） ..... 54
表 2.7.2-38. リソバリシブ 30 mg 単回投与後の I27 の PK パラメータ（肝機能正常及び軽度の肝機能障害の患者の平均値［SD］） ..... 54
表 2.7.2-39. リソバリシブ 30 mg 反復後の I27 の PK パラメータ（肝機能正常及び軽度の肝機能障害の患者の平均値［SD］） ..... 54
表 2.7.2-40. 中国人及び日本人患者における単回投与時のリソバリシブの PK パラメータ、平均値（SD） ..... 56
表 2.7.2-41. 中国人及び日本人患者における単回投与時の I27 の PK パラメータ、平均値（SD） ..... 56
表 2.7.2-42. 中国人及び日本人患者における反復投与時のリソバリシブの PK パラメータ、平均値（SD） ..... 57
表 2.7.2-43. 中国人及び日本人患者における反復投与時の I27 の PK パラメータ、平均値（SD） ..... 57
表 2.7.2-44. 空腹時血糖値の変化率に対するリソバリシブの曝露量のモデリングパラメータ ..... 62
表 2.7.2-45. 線形混合効果モデルにおけるパラメータ推定値の要約 ..... 63
表 2.7.2-46. モデルから予測されたリソバリシブの $C_{max}$ 濃度における ΔQTcF ..... 72
表 2.7.2-47. 中国の健康成人男性における 40 mg/120 μCi の[$^{14}$C]CYH33 単回経口投与後の血漿中の総放射能（TRA）（ng Eq./mL）、リソバリシブ（ng/mL）及び I27（ng/mL）の薬物動態パラメータ（平均値±SD） ..... 73
表 2.7.2-48. 中国の健康成人男性における 40 mg/120 μCi の[$^{14}$C]CYH33 を単回経口投与した後の 0～480 時間に尿中及び糞中に回収された投与量の割合 ..... 74
表 2.7.2-49. [$^{14}$C]CYH33 とその代謝物の放射能成分の平均値（血漿中は%AUC、尿中及び糞中は用量比） ..... 74

# 図一覧

図 2.7.2-1. 単回投与後のリソバリシブの平均濃度プロファイル（平均値±SD、線形尺度［左］及び片対数尺度［右］） - CYH33-101 試験第 Ia 相（PKS） ..... 24
図 2.7.2-2. 単回投与後の I27 の平均濃度プロファイル（平均値±SD、線形尺度［左］及び片対数尺度［右］） - CYH33-101 試験第 Ia 相（PKS） ..... 24
図 2.7.2-3. 各用量レベルでの反復投与後のリソバリシブの平均濃度プロファイル（平均値±SD、線形尺度［左］及び片対数尺度［右］） - CYH33-101 試験第 Ia 相（PKS） ..... 25
図 2.7.2-4. 各用量レベルでの反復投与後の I27 の平均濃度プロファイル（平均値±SD、線形尺度［左］及び片対数尺度［右］） - CYH33-101 試験第 Ia 相（PKS） ..... 25
図 2.7.2-5. 単回（Day 1）及び反復投与（Day 29）後のリソバリシブの平均濃度プロファイル平均値±SD、片対数） - CYH33-G201 試験（Safety run-in パート PKS） ..... 29
図 2.7.2-6. 単回（Day 1）及び反復投与（Day 29）後の I27 の平均濃度プロファイル（平均値±SD、片対数） - CYH33-G201 試験（Safety run-in パート PKS） ..... 29
図 2.7.2-7. リソバリシブの平均血漿中濃度の時間別推移（線形尺度） - CYH33-G201 試験（PKS）（N=80） ..... 31
図 2.7.2-8. 中国人及び日本人におけるリソバリシブの平均血漿中トラフ濃度の時間別推移プロファイル（線形尺度） - CYH33-G201 試験（第 II 相パート PKS）（N=80） ..... 32
図 2.7.2-9. リソバリシブの血漿中濃度-時間プロファイル、平均値（SD） - CYH33-104 試験 ..... 33
図 2.7.2-10. I27 の血漿中濃度-時間プロファイル、平均値（SD） - CYH33-104 試験 ..... 34
図 2.7.2-11. 誘導-DDI モデルの構造 ..... 39
図 2.7.2-12. リソバリシブ併用時及び非併用時のミダゾラムのプロファイル ..... 40
図 2.7.2-13. リソバリシブ併用時及び非併用時のブプロピオンのプロファイル ..... 42
図 2.7.2-14. リソバリシブの PPK モデルの適合度プロット ..... 46
図 2.7.2-15. リソバリシブの PPK モデルの視覚的事後予測性能評価（VPC） ..... 47
図 2.7.2-16. 共変量とパラメータ推定値の関連性 ..... 48
図 2.7.2-17. ORR に基づいた E-R 関係（Ln($AUC_{TE}$) vs ORR）を評価する一般化線形回帰モデル ..... 58
図 2.7.2-18. ORR に基づいた I27 の E-R 関係を評価する一般化線形回帰モデル ..... 59
図 2.7.2-19. ORR に基づいたエクソン 9 及びエクソン 20 変異を有する患者における E-R 関係を評価する一般化線形回帰モデル ..... 60
図 2.7.2-20. リソバリシブの $AUC_{TE}$ の中央値別の PFS ..... 61
図 2.7.2-21. リソバリシブの $AUC_{TE}$ の中央値別の DoR の Kaplan-Meier プロット ..... 61
図 2.7.2-22. 平均血漿中濃度の 25 パーセンタイル、50 パーセンタイル及び 75 パーセンタイル値（$C_{avg}$、mg/L）別のリソバリシブ経口投与後のベースライン値からの空腹時血糖の推移予測 ..... 64
図 2.7.2-23. 本剤の投与 1 週間後、1 及び 3 ヵ月後のリソバリシブの平均濃度（$C_{avg}$、mg/L）と空腹時血糖値のベースライン値からの相対的変化量 ..... 66

図 2.7.2-24.リソバリシブの曝露量（$AUC_{baseline}$、$AUC_{average}$）の四分位数で層別化した下痢の発現割合の積み重ね棒グラフ ..... 68
図 2.7.2-25.リソバリシブの曝露量（$AUC_{baseline}$、$AUC_{average}$）の四分位数で層別化した貧血の発生割合の積み重ね棒グラフ ..... 69
図 2.7.2-26.リソバリシブの曝露量（$AUC_{baseline}$、$AUC_{average}$）の四分位数で層別化した血小板減少症の発現割合の積み重ね棒グラフ ..... 71
図 2.7.2-27. モデルから予測されたリソバリシブの血漿中濃度が ΔQTcF に及ぼす影響..... 72
図 2.7.2-28. ヒトにおける[$^{14}$C]CYH33 の推定代謝経路..... 75

## 略語及び略号の一覧

| 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） |
|---|---|---|
| ADR | Adverse drug reaction | 副作用 |
| 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 agent | 酸抑制剤 |
| ARAUC | Accumulation ratio of AUC | AUC の蓄積比 |
| $ARC_{max}$ | Accumulation ratio of $C_{max}$ | $C_{max}$ の蓄積比 |
| AST | Aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | Area under the plasma concentration-time curve | 血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$ | Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours | 投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$ | Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity | 投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| $AUC_{0\text{-}last}$ | Area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last pharmacokinetic blood sampling point | 投与後 0 時間から最終の薬物動態用血液検体採取時点までの血漿中濃度-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 |
| BCRP | Breast cancer resistance protein | 乳癌耐性蛋白 |
| BID | Twice a day | 1 日 2 回 |
| T-Bil | Total bilirubin | 総ビリルビン |
| BIRC | Blinded independent review committee | 盲検下独立評価委員会 |
| CDOSE | Cumulative dose | 累積投与量 |
| CI | Confidence interval | 信頼区間 |
| CL | Clearance | クリアランス |
| $CL_{ss}/F$ | Apparent clearance at steady state | 定常状態における見かけのクリアランス |
| CL/F | Apparent clearance | 見かけのクリアランス |
| $C_{avg}$ | Average plasma concentration within a dose interval | 投与間隔内の平均血漿中濃度 |
| $C_{max}$ | Maximum concentration | 最高血漿中濃度 |

| 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） |
|---|---|---|
| $C_{max.ss}$ | Maximum concentration at steady state | 定常状態における最高血漿中濃度 |
| $C_{min}$ | Minimum concentration | 最小濃度 |
| C-QTc | Relationship between drug concentration and heart rate-corrected QT interval | 薬物濃度と心拍数補正 QT 間隔の関係 |
| Crcl | Creatinine Clearance | クレアチニンクリアランス |
| CSR | Clinical study report | 治験総括報告書 |
| CTCAE | Common terminology criteria for adverse events | 有害事象共通用語規準 |
| CV | Coefficient of variance | 変動係数 |
| CYP450 | Cytochrome oxidase P450 family | チトクロム P450 |
| DCR | Disease control rate | 病勢コントロール率 |
| DDI | Drug-drug interactions | 薬物相互作用 |
| DoR | Duration of response | 奏効期間 |
| ΔQTcF、dQTcF | Change from baseline in heart rate corrected QT interval (Fridericia's corrected) | 心拍数補正 QT 間隔（Fridericia 補正）のベースラインからの変化 |
| ΔQTcP、dQTcP | Change from baseline in heart rate corrected QT interval (population corrected) | 心拍数補正 QT 間隔（集団補正）のベースラインからの変化 |
| ECG | Electrocardiogram | 心電図 |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group | 米国東海岸がん臨床試験グループ |
| EOT | End of treatment | 治療終了 |
| E-R | Exposure-response | 曝露量-反応 |
| ERS | Exposure-response analysis set | 曝露量-有効性関係解析対象集団 |
| E-S | Exposure-safety | 曝露量-安全性 |
| γ | Exponential coefficient in dose non-linearity model | 用量非線形モデルにおける指数係数 |
| GMR | Geometric mean ratio | 幾何平均比 |
| HER | Human epidermal growth factor receptor | ヒト上皮成長因子受容体 |
| $IC_{50}$ | 50% inhibitory concentration | 50%阻害濃度 |
| INF | Constant in dose non-linearity model | 用量非線形モデルにおける定数 |
| $I_{max}$ | Maximum inhibition | 最大阻害率 |

| 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） |
|---|---|---|
| IU | International units | 国際単位 |
| Ka | Absorption rate constant | 吸収速度定数 |
| KTR | Metabolism rate constant | 代謝速度定数 |
| MATE | Multidrug and toxin extrusion | 多剤及び毒素排出 |
| Max | Maximum | 最大値 |
| Min | Minimum | 最小値 |
| MRT | Mean resident time | 平均滞留時間 |
| NA | Not applicable | 該当なし |
| OAT | Organic anion transporter | 有機アニオン輸送体 |
| OATP | Organic anion transporting polypeptide | 有機アニオン輸送ポリペプチド |
| OCCC | Ovary clear cell carcinoma | 卵巣明細胞癌 |
| OCT | Organic cation transporter | 有機カチオン輸送体 |
| OFV | Objective function value | 目的関数値 |
| ORR | Objective response rate | 客観的奏効率 |
| PBPK | Physiologically based pharmacokinetic(s) | 生理学的薬物速度論 |
| PD | Pharmacodynamics | 薬力学 |
| PFS | Progression free survival | 無増悪生存期間 |
| P-gp | P-glycoprotein | P-糖蛋白質 |
| 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(s) | 薬物動態 |
| PK/PD | Pharmacokinetic and pharmacodynamic model | 薬物動態及び薬力学モデル |
| PKS | Pharmacokinetic analysis set | 薬物動態解析対象集団 |
| PPK | Population pharmacokinetics | 母集団薬物動態 |
| PROS | *PIK3CA*-related overgrowth spectrum | *PIK3CA* 関連過成長スペクトラム |
| PRVM | *PIK3CA*-related vascular malformations | *PIK3CA* 関連血管奇形 |
| QD | Daily dosing | 1 日 1 回 |
| Q/F | Apparent inter-compartmental clearance | 見かけのコンパートメント間クリアランス |

| 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） |
|---|---|---|
| QT | Time between the beginning of the QRS complex wave and the end of the T-wave | QRS 複合波の開始から T 波の終了までの時間 |
| QTc | QT interval corrected by heart rate | 心拍数補正 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） |
| RP2D | Recommended dose for phase II | 第 II 相臨床推奨用量 |
| RPT | (DMPK) report | （DMPK）報告書 |
| RSE | Relative standard error | 相対標準誤差 |
| SD | Standard deviation | 標準偏差 |
| SE | Standard error | 標準誤差 |
| $t_{1/2}$ | Half-life of elimination | 消失半減期 |
| TEAE | Treatment emergent adverse event | 試験治療下で発現した有害事象 |
| $T_{max}$ | Time to maximal concentration | 最高濃度到達時間 |
| TRA | Total radioactivity | 総放射能 |
| V/F | Apparent volume of distribution | 見かけの分布容積 |
| V2 | Central compartment volume distribution | 中心コンパートメントの分布容積 |
| V2/F | Apparent volume of distribution in the central compartment | 中心コンパートメントの見かけの分布容積 |
| V3/F | Apparent volume of distribution in the peripheral compartment | 末梢コンパートメントの見かけの分布容積 |
| VBE | Virtual bioequivalence | 仮想生物学的同等性 |
| VPC | Visual predictive check | 視覚的事後予測性能評価 |
| WHO | World health organization | 世界保健機関 |

## 2.7.2 臨床薬理試験

### 2.7.2.1 要旨

Haihe Biopharma Co., Ltd.が開発したリソバリシブ（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、新規構造を持つ高選択性かつ強力なホスファチジルイノシトール 3-キナーゼアルファ（PI3Kα）阻害剤である。本剤は強力かつ特異的に PI3Kα キナーゼ活性を阻害し、*in vitro* 及び *in vivo* の両方で、特に *PIK3CA* 活性化変異を有する腫瘍モデルにおいて顕著な抗腫瘍活性を示した。健康被験者、進行固形癌患者、*PIK3CA* 関連過成長スペクトラム（PROS）及び *PIK3CA* 関連血管奇形（PRVM）を有する患者を対象に、リソバリシブの単回及び反復経口投与の薬物動態プロファイルを評価する複数の臨床試験が完了又は進行中である。

- **吸収：**

  癌患者に本剤を経口投与した結果、リソバリシブの吸収は速やかであり、用量範囲 1～60 mg での $T_{max}$ 中央値は 1～4 時間であった。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）。

  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、$AUC_{0\text{-}\infty}$はそれぞれ約 1.30 及び 1.36 であった（M5.3.3.1-1）。

- **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%であった。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）。

  健康被験者を対象とした[$^{14}$C]CYH33 を投与した試験では、様々な薬物動態（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した（M5.3.3.1-2）。

- **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結果、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った。未変化体のリソバリシブは、血漿中の主要な放射性成分の一つであり、血漿中総放射能の 48.64%を占めた。血漿中の主要代謝物は M540（I27）で、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）。

・ **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 $^{14}C$ で標識されたリソバリシブメシル酸塩（［$^{14}C$］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）。

・ **薬物相互作用：**

ヒトを対象とした試験では、本剤の主要な代謝物は I27 であり、カルボキシルエステラーゼによるアミド加水分解を介し行われる。そのため、カルボキシルエステラーゼ阻害剤との併用時には、リソバリシブから I27 への変換が阻害される可能性がある。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。リソバリシブの代謝は、ミクロソーム代謝によるクリアランス率が低いことが示唆された。また、リソバリシブの消失が他の併用薬による CYP 酵素の阻害又は誘導の影響を受ける可能性は低いと考えられた。生理学的薬物速度論（PBPK）モデリングでは、リソバリシブと酸抑制剤（ARA）との薬物相互作用を評価した結果、リソバリシブの $AUC_{0\text{-}inf}$ が 21.0%低下した。これは胃内 pH が 2.0 から 4.0 に上昇し、溶解度及び吸収が減少したためと考えられた。ARA と本剤を同時に投与することは避けるべきである（M5.3.3.5-2）。

リソバリシブ及び I27 は、主要な CYP 酵素の阻害剤と見なされず、CYP 阻害を介した他の薬剤との併用による薬物相互作用を引き起こすリスクは低いと考えられた。PBPK モデリングによる評価では、本剤を 1 日 1 回投与した結果（定常状態）、リソバリシブは CYP3A4 及び CYP2B6 の誘導剤として、ミダゾラム（CYP3A4 基質）及びブプロピオン（CYP2B6 基質）の AUC をそれぞれ約 90%及び約 30%減少させた。リソバリシブ及び I27 は、*in vitro* において CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 の mRNA 発現に対する誘導能を示した。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。臨床用量のリソバリシブ及び I27 が P-gp、BCRP、OATP1B1/3、OAT1/3、OCT2 及び MATE1/2-K の阻害により薬物相互作用を引き起こす可能性は低かった（M5.3.3.5-2）。

・ **母集団薬物動態：**

リソバリシブの母集団薬物動態（PPK）モデルは、一次吸収過程及び線形消失を伴う 1 コンパートメント線形分布モデルであった。I27 の PPK モデルは、線形消失を伴う 2 コンパートメント線形分布モデルであった。このモデルは、臨床試験（CYH33-101、CYH33-G201、CYH33-G102 及び CYH33-G103 試験）で認められたリソバリシブ及び I27 の PK 特性を適切に表現した。1～60 mg の用量範囲では、明らかな時間依存性を認めなかった。

体重は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）に影響する共変量であった。V2 は体重の増加とともに増加した。KTR は体重の増加ととも

に減少した。I27 の V2 については、共変量として特定されなかった。PPK モデルを用いた事後シミュレーションの結果、体重による本剤の用量調節は不要であることが示された。ベースライン時の肝機能（ALT、AST）異常によるリソバリシブ及び I27 の PK パラメータへの影響はないことが示された。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（M5.3.3.5-1）。

ロジスティック回帰分析では、リソバリシブの $AUC_{TE}$ と ORR の間に有意な正の相関性が示された（p=0.00044<0.001）（M5.3.3.5-1）。

リソバリシブの平均血漿中濃度（$C_{avg}$）と空腹時血糖値の変化の関係を評価した結果、リソバリシブの $C_{avg}$ の増加とともに空腹時血糖値が顕著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、空腹時血糖値がベースライン値の約 1.5 倍に上昇した。$C_{avg}$ が 0.35 mg/L を超えてさらに上昇した場合、空腹時血糖値は顕著に上昇した（M5.3.3.5-1）。

$C_{max}$ が 269 ng/mL（40 mg QD）のときのモデルから予測された ΔQTcF の幾何平均値［90%信頼区間（CI）］は 8.90（4.16, 14.58）msec であった。ΔQTcF の 90%CI の上限は 14.58 msec（<20 msec）であり、QTc 間隔に対して臨床的に意義のある影響はないことが示された（M5.3.3.5.3-2）。

- **特別な集団：**

PPK モデルを用いた事後シミュレーションの結果、リソバリシブ及び I27 の曝露量を比較したところ、高齢患者（年齢≥ 65 歳）と非高齢患者（年齢<65 歳）で同程度であることが示された。すなわち、高齢患者に対して本剤の用量調節は不要であることが示された。臨床試験から得られたリソバリシブ及び I27 の曝露量の実測値と PPK モデリングによりシミュレーションした曝露量を比較したところ、リソバリシブ及び I27 の曝露量は、腎機能が正常の患者と軽度の腎機能障害の患者で同程度であることが示された。軽度の腎機能障害の患者に対して本剤の用量調節は不要であることが示された。また、PPK モデリングにより、肝機能（ALT、AST、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いことが示され、肝機能正常及び軽度の肝機能障害のある患者の曝露量を比較した結果、実測値は同程度であった。すなわち、軽度の肝機能障害の患者に対して本剤の用量調節は不要であることが示唆された（M 5.3.3.5-1）。

## 2.7.2.2 背景及び概観

### 2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概要

ヒト生体試料を用いて *in vitro* 試験を実施し、リソバリシブの吸収、分布、代謝及び薬物相互作用を評価した。その結果を表 2.7.2-1 に要約した。ヒト生体試料を用いたリソバリシブの *in vitro* 試験の詳細[M2.6.4]及び[M2.6.5]に要約した。

表 2.7.2-1. ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験一覧

| Study | Study number | Matrix | Concentration | CTD No. |
|---|---|---|---|---|
| Intestinal Mucosal Permeation in Caco-2 Cells (Non-GLP) | CYH33-ADME-1 | Human Caco-2 cell | 2, 10 and 50 μM | M4.2.2.2-1 |
| Plasma Protein Binding Across Species (Non-GLP) | CYH33-ADME-1 | Human plasma | Human plasma: 40, 100 and 400 ng/mL | M4.2.2.2-1 |
| Metabolic Stability in Liver Microsomes (Non-GLP) | CYH33-ADME-1 | Human liver microsome | 3 μM | M4.2.2.2-1 |
| Hepatic Metabolism (Non-GLP) | CYH33-ADME-1 | Human hepatocyte | 3 μM | M4.2.2.2-1 |
| *In Vitro* Metabolic Profiles in Human Liver Microsomes and CYP450 Phenotyping of I27 (Non-GLP) | [redacted]-I27-MetID-EP | Human liver microsome Recombinant human CYP enzyme | 3 μM | M4.2.2.4-2 |
| CYP450 Enzyme Induction (Non-GLP) | [redacted]-CYH33-ADME-DDI-EID | Human primary hepatocyte | 0.1-10 μM | M4.2.2.6-1 |
| Determination of $EC_{50}$ and $E_{max}$ in CYP450 Enzyme Induction Test (Non-GLP) | [redacted]-S2308-07-1 | Human primary hepatocyte | 0.1-10 μM | M4.2.2.6-2 |
| Induction potentials of CYH33 and I27 on the mRNA expression of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 (Non-GLP) | [redacted]-S2510-01-1 | Human primary hepatocyte | CYH33: 0.01-20 μM<br>I27: 0.01-10 μM | M4.2.2.6-7 |
| CYP450 Enzyme Inhibition | CYH33-ADME-1 | Human liver microsome | 0.1-100 μM | M4.2.2.2-1 |
| CYP450 Enzyme Time-Dependent Inhibition (Non-GLP) | [redacted]- CYH33-2019-ADME-DDI-EI | Human liver microsome | 0.1-100 μM | M4.2.2.6-3 |
| Determination of $IC_{50}$ in MDR1 and BCRP Inhibition Test (Non-GLP) | [redacted]-S2210-1 | Human MDR1 and BCRP vesicles | CYH33: 0.016-10 μM<br>I27: 0.08-50 μM | M4.2.2.6-5 |
| Potential as Substrates and Inhibitors of OATP1B1, OATP1B3, MATE1 and MATE2-K (Non-GLP) | [redacted]-CYH33-ADME-DDI-UTP | HEK293 cell | Substrate studies: 1 and 10 μM<br>Inhibition studies: CYH33: 0.3-40 μM and I27: 0.3-100 μM | M4.2.2.6-6 |
| Potential as Substrates and Inhibitors of Renal Major SLC Transporters (Non-GLP) | [redacted]-CYH33-2025-*In vitro*-DDI-UTP | HEK293 cell | Substrate studies: 0.1, 1 and 10 μM<br>Inhibition studies: CYH33: 0.1 - 40 μM and I27: 0.1 - 100 μM | M4.2.2.6-8 |

### 2.7.2.2.2 臨床薬理試験の概要

本概観に記載したデータは、進行固形癌患者又は PROS/PRVM 患者を対象に本剤を単回及び反復経口投与した薬物動態試験に加え、中国人、日本人、及び白人患者での薬物動態の評価を含む。CYH33-101 試験の用量漸増及び拡大パートでは、進行固形癌を対象に本剤を用量範囲 1～60 mg 投与した。CYH33-G201 試験の safety run-in パートでは、日本人患者を対象に、薬物動態の検体を採取し本剤 40 mg の薬物動態を評価した。主要な試験とした CYH33-G201 試験の国際共同第

II 相パートでは、再発・持続性の卵巣、卵管又は原発性腹膜明細胞癌（OCCC）の中国人及び日本人との間でリソバリシブのトラフ濃度の比較が行われた。CYH33-G208 試験は、PROS 及び PRVM の成人及び青年患者を対象に、より低い用量レベル（5～15 mg）での多施設共同、非盲検、単群用量漸増／用量漸減／拡大臨床試験で、実施中である。

CYH33-G102 試験は、米国及び中国の進行固形癌患者を対象に、オラパリブ錠との併用で本剤を反復投与した後のリソバリシブの PK プロファイルを評価した。さらに、進行乳癌患者を対象に、パルボシクリブとの併用の有無に関わらず、内分泌療法と併用した場合のリソバリシブの薬物動態を評価した。

中国の健康成人男性被験者を対象に、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）の 2 つの臨床薬理試験を実施した。CYH33-101-1a、CYH33-101-1b、CYH33-G201、CYH33-104、CYH33-105、CYH33-G102、CYH33-G103 及び CYH33-G208 試験の主な情報を表 2.7.2-2 に要約した。

単剤及び他剤との併用療法として本剤の投与を受けた進行固形癌患者（OCCC 患者を含む）を対象に、CYH33-101、CYH33-G201、CYH33-G102 及び CYH-G103 試験を統合して PPK 解析を実施した。また、曝露量-反応関係も検討した。

PBPK モデリングを用いて、リソバリシブによる CYP3A4 及び CYP2B6 誘導を介する他の併用薬の曝露量が減少する薬物相互作用の可能性を予測した。また、ARA との併用投与により、リソバリシブの曝露量が変化する可能性についても検討した。

臨床薬理報告書及び概要における、有効成分（リソバリシブメシル酸塩/リソバリシブ遊離塩基）の換算は以下のとおりである。

CYH33-105 試験（マスバランス試験）における 40 mg 投与量は、リソバリシブ遊離塩基を指す。

CYH33-101、CYH33-G201、CYH33-G102 及び CYH33-G103 試験で使用された製剤は、リソバリシブメシル酸塩で用量を示した。リソバリシブメシル酸塩とリソバリシブ遊離塩基の分子量の比は 1.16 であった。すなわち、リソバリシブメシル酸塩が 40 mg である場合、リソバリシブ遊離塩基は 34.48 mg に相当する。

代謝物と親化合物（I27/リソバリシブ）の比は、リソバリシブ（分子量 598.60）と I27（分子量：540.56）間の分子量の差を考慮して補正された。

表 2.7.2-2. 臨床薬理試験の要約

| Study Number | Phase | Country | Study Design and Dose | Study Population | Number of Subjects with PK data | PK Collection Time Scheme and ECG Collection Time Scheme for C-$QT_C$ analysis | Study Status | Inclusion of Clinical Pharmacology Studies |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Healthy adult subjects** | | | | | | | | |
| CYH33-104 | I | China | A single-center, randomized, open-label, 3-period (fasted, high-fat meal, low-fat meal) crossover design, single-dose<br>**Dose:** 40 mg, single dose, oral | Healthy male subjects | 18 | **PK:**<br>Predose, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 168 h in each period | Completed | Food effect |
| CYH33-105 | I | China | Single-center, single-dose, non-randomized, open-label design<br>**Dose:** [$^{14}$C]CYH33 tablet: 40 mg/120 μCi, single dose, oral | Healthy male subjects | 6 | **PK:**<br>Within 1 hour pre-dose, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 216, 264, 336, 408, 504 hours post-dose<br>Mass balance:<br>Urine collection: predose urine -24-0 h before dosing, and all excreted urine at all time intervals post-dose: 0-4, 4-8, 8-12, 12-24 h, all excreted urine at 24-hour intervals until Day 22 (504 h) post-dose, and record the weights of urine;<br>Feces collection: predose feces -24-0 h before dosing, and all excreted fecal samples at each 24-h interval (21 pooled samples) until Day 22 (504 h) post-dose and record the weights of feces | Completed | Mass balance |
| **Monotherapy in patients with advanced solid tumors** | | | | | | | | |

| Study Number | Phase | Country | Study Design and Dose | Study Population | Number of Subjects with PK data | PK Collection Time Scheme and ECG Collection Time Scheme for C-QTc analysis | Study Status | Inclusion of Clinical Pharmacology Studies |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CYH33-101-Ia | Ia | China | A multicenter, open-label, first-in-human single-arm phase I clinical study of Risovalisib<br>**Dose:** Phase Ia:<br>1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg QD, oral | Patients with advanced solid tumors | Phase Ia: 36 | **PK Ia:**<br>Single dose PK: Predose, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36, 48, 72 h following a single dose;<br>QD dosing:<br>Predose, 0.5, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 24 h on Day 1; Predose on Day 8; Predose on Day15; Predose, 0.5, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 24 h post-dose on Day 28<br>ECG: PK-matched ECG sampling on C1D1 and C1D15 in selected patients. | Phase Ia: Completed | Phase Ia: single- and multiple-dose PK analysis;<br>PPK;<br>C-QTc; |
| CYH33-101-Ib (Cohort 5) | Ib | China | Multi-center, open-label, single-arm dose expansion<br>**Dose:** 40 mg QD | Patients with ovarian clear cell carcinoma (OCCC) with *PIK3CA* gene mutations | 27 | PK Ib:<br>Day 1: pre-dose, 2 h and 4 h post-dose<br>Day 15: pre-dose, and 4 h post-dose<br>Predose on C2D1, C3D1, C4D1 and C5D1<br>EOT.<br>ECG: selective PK matching ECG sample collection | Cohort 5 OCCC completed | PPK<br>E-R<br>C-QTc |
| CYH33-G201 | II | China and Japan | Open-label, multination, multicenter, single-arm, phase II study<br>**Dose:** 40 mg QD | Recurrent/persistent ovary, fallopian tube or primary peritoneal clear cell carcinoma | Safety run-in: 4 patients, Global phase II: 80 patients | Safety run-in:<br>C1D1, C2D1: predose, 1, 2, 4, 6, 8 and 24 h post-dose<br>Predose on C1D8, C1D15, C1D22, C3D1, C4D1 and C5D1<br>EOT predose<br>Safety run-in<br>ECG collection:screening; C1D1, 8, 15, 22 predose;<br>C2D1, C3D1, C4D1 and C5D1: predose, etc.<br>Global II study:<br>PK + QTcF and PK collection: | Ongoing | Single- and multiple-dose PK analysis;<br>PPK;<br>E-R<br>C-QTc |

| Study Number | Phase | Country | Study Design and Dose | Study Population | Number of Subjects with PK data | PK Collection Time Scheme and ECG Collection Time Scheme for C-$QT_C$ analysis | Study Status | Inclusion of Clinical Pharmacology Studies |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | C1D1 and C1D15: predose and 1, 2, 4 h post-dose;<br>Predose on C1D8, C2D1, C3D1, C4D1 and C5D1 | | |
| CYH33-G208 | I/II | China | A multicenter, open-label, single-arm dose escalation/de-escalation/expansion clinical study<br>**Dose:** 5, 10 and 15 mg, etc. | *PIK3CA*-related overgrowth spectrum (PROS) and *PIK3CA*-related vascular malformations (PRVM) adult and adolescent patients | Adults: 19<br><br>adolescent: 3 | Phase 1 dose escalation, C1D1 and C2D1: predose, 1, 2, 4, 6, 8, 24 (C1D2 or C2D2 predose) h post-dose,<br>on C1D8, C1D15, C1D22 and cycle 3, 4, 5, Day 1 at 4 hours post-dose, EOT. | Ongoing* | Single- and multiple-dose PK analysis |
| **Combination therapy in patients with advanced solid tumors** | | | | | | | | |
| CYH33-G102 | Ib | China, Australia, United State (Asian, Caucasian) | An open-label, multicenter study which is composed of 2 parts: Part 1 dose escalation with Olaparib and a Part 2 dose expansion in combination with Olaparib.<br>**Dose:** Combination of Risovalisib 30/20 mg QD + Olaparib 300 mg/200 mg | Advanced solid tumors harboring selected DDR gene mutation or *PI3KCA* mutation | Total 24 | Part 1: dose escalation<br>C1D1 and C2D1: predose, 0.5, 1, 2, 4, 6 and 24 h post-dose<br>C1D8, C1D15, C1D22, C3D1, C4D1 and C5D1: predose | Part 1: Terminated<br>Part II: Not conducted | Single and multiple dose PK analysis<br>PPK<br>E-R (Safety) |
| CYH33-G103 | Ib | China (Asian) | Combination therapy with dose escalation and dose expansion.<br>**Dose:** cohort 1: Risovalisib 40/30 mg QD + Fulvestrant 500 mg<br>cohort 2: Risovalisib 30/20 mg + | Advanced breast cancer<br>Cohort 1: Patients with *PIK3CA* mutated, HR+/HER2- Advanced breast cancer<br>Cohort 2 and | Cohort 1: 52<br>Cohort 2: 7<br>Cohort 3: 16 | Dose exploration (Stage 1)<br>C1D1 and C2D1: predose, 1, 2, 4, 6 and 24 h post-dose<br>C1D8, C1D15, C1D22, C3D1, C4D1 and C5D1, predose<br>Dose expansion (Stage 2)<br>C1D1 and C2D1: predose, 4 h post-dose<br>C3D1, C4D1, C5D1: predose | Ongoing** | Single and multiple dose PK<br>PPK<br>E-R (Safety) |

| Study Number | Phase | Country | Study Design and Dose | Study Population | Number of Subjects with PK data | PK Collection Time Scheme and ECG Collection Time Scheme for C-$QT_C$ analysis | Study Status | Inclusion of Clinical Pharmacology Studies |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Fulvestrant 500 mg + Palbociclib 125 mg cohort 3: Risovalisib 30/20 mg QD+ Letrozole 2.5 mg + Palbociclib 125/100 mg | Cohort 3: Patients with advanced, recurrent or metastatic disease | | | | |

*Ongoing study (data cutoff date was [redacted] 20[redacted])
** Ongoing study (data cutoff date was [redacted] 20[redacted])

## 2.7.2.3 個々の試験結果の要約

### 2.7.2.3.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

#### 2.7.2.3.1.1 吸収

**Caco-2 細胞透過性試験**

Caco-2 細胞モデルを用いて、リソバリシブの膜透過性を評価した。見かけの透過係数とその比を算出した。リソバリシブの 2.00、10.0 及び 50.0 μM の濃度における A→B 見かけの透過係数の値はそれぞれ（4.24±0.62）×$10^{-6}$ cm/s、（7.76±0.14）×$10^{-6}$ cm/s 及び（5.40±0.17）×$10^{-6}$ cm/s であった。B→A と A→B の見かけの透過係数の比はそれぞれ 6.31、2.25 及び 1.52 であった。これらの結果から、リソバリシブは中程度の膜透過性があり、排出トランスポーターが 2.00～10.0 μM の濃度範囲で Caco-2 細胞を介したリソバリシブの輸送に関与している可能性について示唆された（M4.2.2.2-1）。リソバリシブは P-gp や BCRP の基質ではなかったが、I27 は両トランスポーターの基質であった（M4.2.2.6-4）。

#### 2.7.2.3.1.2 分布

***in vitro* における血漿タンパク結合及び赤血球分画**

平衡透析法による *in vitro* 試験では、リソバリシブ及び代謝物 I27 のヒト血漿蛋白結合率は、それぞれ 94.9%及び 79.1%であり、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）。

#### 2.7.2.3.1.3 代謝

##### 2.7.2.3.1.3.1 ヒト肝ミクロソームにおけるリソバリシブの *in vitro* 代謝安定性と肝代謝

リソバリシブをヒト肝ミクロソームとインキュベートした後、異なるインキュベーション時間におけるリソバリシブの減少量を測定することで代謝安定性が評価された。60 分間インキュベーション後のヒト肝ミクロソーム中のリソバリシブ（3.00 μM）の残存率は 96.5%であった。算出された $CL_{int}$ 値は 1.50 mL/分/kg であり、リソバリシブのヒトにおけるクリアランスが低いことを示唆されている（M4.2.2.2-1）。

リソバリシブ（3 μM）の潜在的代謝物は、ヒト肝細胞と 180 分間インキュベートした後、UPLC/Q-TOF MS 法で検出された。インキュベーション後、ヒト肝細胞中の親化合物（リソバリシブ）の残存率は 30%であった。また、代謝物の一つである（I27）がヒト肝細胞中で検出された。主な代謝経路はアミド加水分解（I27 又は M3）でした（M4.2.2.2-1）。

##### 2.7.2.3.1.3.2 ヒト肝ミクロソームにおける I27 の *in vitro* 代謝プロファイル及び CYP450 フェノタイピング

本試験では、ヒト肝ミクロソーム及び組換え CYP アイソフォームを用いて、リソバリシブのアミド加水分解代謝物である I27 の酸化代謝に関与する CYP450 酵素を検討した。

ヒト肝ミクロソームでは 5 つの代謝物が同定され、M556-2 及び M514 が主要な代謝物であった。すべての代謝物の生成は 1-ABT 及び CYP3A 阻害剤ケトコナゾールにより強く阻害されたが、その他の一般的な CYP アイソフォーム阻害剤は有意な影響を示さなかった。

組換え酵素を用いたアッセイでは、CYP3A4 と CYP3A5 によりそれぞれ 11 種の酸化代謝物を生成し、M556-2、M514、及び M556-1 が主要生成物であった。CYP2J2 により微量の M556-1 を生成し、その他の CYP アイソフォームによる代謝物を生成しなかった。

以上より、I27 はヒト肝ミクロソームにおいてモノ酸化、ピペラジン環開裂、脱水素化、及びモノ酸化-水素化複合反応を経る。これらの代謝経路は主に CYP3A によって触媒され、M556-1 の生成には CYP2J2 が軽微に関与する（M4.2.2.4-2）。

#### 2.7.2.3.1.4 薬物相互作用

##### 2.7.2.3.1.4.1 リソバリシブ及び I27 による CYP1A2、CYP2B6、及び CYP3A4 の誘導能

本試験では、3 つの異なるロットのヒト一次肝細胞を用いて、リソバリシブと I27 の 0.1～10 μM における CYP450 での誘導能を評価した。

酵素活性に対する誘導作用については、リソバリシブを選択した濃度で処理した場合、CYP1A2 及び CYP2B6 に対する最大誘導作用は陽性対照の 20%未満であった。CYP3A4 については、誘導作用は陽性対照の 20%未満～27.9%であった。

また mRNA に対する誘導作用については、CYP1A2 に対するリソバリシブの誘導作用は陽性対照の 20%未満であった。CYP2B6 mRNA については、誘導作用は陽性対照の 23.9～110%であった。CYP3A4 については、陽性対照の 20%未満～74%であった。

さらに、I27 で処理後、CYP1A2 及び CYP2B6 の酵素活性に対する誘導作用は陽性対照の 20%未満であった。I27 の CYP3A4 酵素活性に対する誘導作用は陽性対照の 20%未満～30.3%であった。また、I27 の誘導作用は、CYP1A2 mRNA 陽性対照の 20%未満、CYP2B6 陽性対照の 21.95～110%、CYP3A4 陽性対照の 20%未満～68.1%であった。

したがって、リソバリシブ及び I27 は CYP1A2 に対する誘導能を示さなかったが、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導能については、臨床曝露に基づいてさらに評価すべきである（M4.2.2.6-1）。

3 名のドナー由来のヒト初代肝細胞を用いて、リソバリシブ（0.1～10 μM）及び I27（0.1～50 μM）の CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現に対する誘導能をさらに評価した。CYP2B6 及び CYP3A4 に対するリソバリシブと I27 の誘導 $EC_{50}$ 及び $E_{max}$ 値は以下の通りであった。

リソバリシブでは、CYP2B6 の $EC_{50}$ が 0.208～1.41 μM、$E_{max}$ が 2.49～5.97 倍、CYP3A4 の $EC_{50}$ が 0.0815～0.296 μM、$E_{max}$ が 6.65～41.7 倍であった。I27 では、CYP2B6 の $EC_{50}$ が 0.0286～4.50 μM、$E_{max}$ が 3.68～6.13 倍、CYP3A4 の $EC_{50}$ が 0.228～2.65 μM、$E_{max}$ が 7.41～77.8 倍であった（M4.2.2.6-2）。

その結果、リソバリシブお及び I27 が CYP1A2 に対して誘導能を有さず（M4.2.2.6-1）、試験濃度の範囲内で、リソバリシブ及び I27 は CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現に対して用量依存的な誘導能を有することが示唆された（M4.2.2.6-2）。

#### 2.7.2.3.1.4.2 リソバリシブ及び I27 の CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 に対する誘導能

追加試験として、3 名のドナー由来ヒト初代肝細胞を用い、リソバリシブ（0.01～20 μM）及び I27（0.01～10 μM）の CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 の mRNA 発現に対する誘導能を評価した。リソバリシブは 3 つのアイソフォーム全てを誘導し、CYP2C8 の $EC_{50}$ が 0.0689～0.640 μM、$E_{max}$ が 5.83～8.74 倍、CYP2C9 の $EC_{50}$ が 0.106 μM、$E_{max}$ が 3.48 倍、CYP2C19 で $EC_{50}$ < 5.0 μM、$E_{max}$ > 4.0 倍であった。I27 も CYP2C8/9/19 を誘導し、対応する誘導パラメータは、CYP2C8 の $EC_{50}$ が 0.345～0.710 μM、$E_{max}$ が 3.39～10.8 倍、CYP2C9 の $EC_{50}$ が 0.195 μM、$E_{max}$ が 3.21 倍、CYP2C19 で $EC_{50}$ < 3.0 μM、$E_{max}$ > 3.0 倍であった。リファンピシン（10 μM、陽性対照）は 3 つの CYP の mRNA 発現を 2 倍超に上方に調節したが、ロキシスロマイシン（10 μM、陰性対照）は 2 倍未満の誘導を示し、実験系の妥当性が確認された。これらの結果は、リソバリシブと I27 のいずれも *in vitro* で CYP2C 酵素を誘導する可能性を示している（M4.2.2.6-7）。

#### 2.7.2.3.1.4.3 リソバリシブ及び I27 の CYP450 酵素に対する可逆的阻害及び時間依存的阻害

リソバリシブの主要な CYP450 アイソフォームに対する阻害作用に対して、ヒト肝ミクロソームを用いた試験で評価した。リソバリシブ（0.10～100 μM）をプローブ基質とともにインキュベートし、CYP 酵素活性の変化を測定し、$IC_{50}$ 値を算出した。その結果、リソバリシブは 100 μM までの濃度範囲で CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4（ミダゾラム 1'-水酸化反応）、CYP3A4（テストステロン 6β-水酸化反応）に対し阻害作用を示さなかった（M4.2.2.2-1）。

リソバリシブ及び I27 の主要なヒト CYP 酵素に対する時間依存的な阻害作用を評価した。ヒト肝ミクロソームを用い、プローブ基質とリソバリシブ又は I27（0.1～100 μM）をインキュベートし、LC-MS/MS により CYP 酵素活性を測定した。その結果、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4/5 の酵素活性は、有意な変化を示さなかった。評価した濃度範囲で阻害作用はほとんど認められなかったため、対応する $IC_{50}$ 値は算出できなかった。したがって、リソバリシブ及び I27 は主要な CYP 酵素の阻害剤ではなく、CYP 阻害による薬物相互作用のリスクは低いと考えられた（M4.2.2.6-3）。

#### 2.7.2.3.1.4.4 P-gp（MDR1）及び BCRP の阻害薬及び基質となる可能性

BCRP 及び P-gp（MDR1）の活性に対するリソバリシブ及び I27 の阻害能をヒト BCRP 及び P-gp をそれぞれ発現する膜小胞を用いて評価した。

その結果、リソバリシブは BCRP 及び P-gp のトランスポーター活性に対する阻害能を有することが示され、その $IC_{50}$ 値はそれぞれ 6.82 及び 17.4 μM であった。I27 は 0.08～50 μM の濃度範

囲で BCRP 及び P-gp のトランスポーター活性に対する阻害能を有しており、その $IC_{50}$ 値はそれぞれ 50 μM 超及び 36.1 μM であった（M4.2.2.6-5）。

前述のとおり、I27 は P-gp 及び BCRP の両方の基質であったが、リソバリシブはそうではなかった。しかし、薬物相互作用試験ガイドライン（ICH M12）によれば、臨床用量範囲においてリソバリシブ及び I27 のいずれも P-gp 又は BCRP を阻害する可能性は低い。

#### 2.7.2.3.1.4.5 OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K の阻害剤及び基質となる可能性

HEK293 細胞に OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K を発現させたモデルで、リソバリシブ及び I27 のトランスポーターへの影響を検討した。その結果、リソバリシブは 40.0 μM でアトルバスタチンの OATP1B1 への取り込みを有意に阻害し、OATP1B1 の残存活性は 76.5%であった。リソバリシブは濃度依存的に残りのトランスポーターを介した基質の取り込みを阻害し、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K の $IC_{50}$ はそれぞれ 2.13、0.92 及び 28.5 μM であった。

また、I27 は濃度依存的にトランスポーターを介した基質の取り込みを阻害し、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K の $IC_{50}$ はそれぞれ 17.6、18.6、21.6 及び 24.9 μM であった（M4.2.2.6-6）。

リソバリシブ又は I27 はいずれも OATP1B1/3、MATE1/2-K の基質ではなかった（M4.2.2.6-6）。また、本試験結果及び薬物相互作用試験ガイドライン（ICH M12）に基づき、臨床用量範囲において、リソバリシブ及び I27 がこれらのトランスポータを阻害する可能性は低い。

#### 2.7.2.3.1.4.6 腎臓の主要 SLC トランスポーターの基質及び阻害剤としての可能性

OAT1、OAT3、及び OCT2 を発現する HEK293 細胞を用いて、リソバリシブ及び I27 がこれらのトランスポーターの基質又は阻害剤として作用するかを評価した。

0.1～10 μM での基質アッセイにおいて、両化合物の低濃度域は定量限界を下回った。リソバリシブ及び I27 はいずれも、取り込み率又は阻害応答が必要な閾値を満たさず、定義された基質判定基準を満たさなかった。

阻害試験では、0.1～40 μM の濃度範囲でリソバリシブはいずれのトランスポーターに対しても阻害を示さなかった。I27 は 100 μM で OAT3 を弱く阻害した（$IC_{50}$ は 100 μM 以上）が、OAT1 や OCT2 には影響を与えなかった。

これらの結果から、リソバリシブ及び I27 はいずれも OAT1、OAT3 又は OCT2 の基質ではないことが確認された（M4.2.2.6-8）。薬物相互作用試験ガイドライン（ICH M12）に基づき、リソバリシブ及び I27 が臨床用量範囲でこれらのトランスポーターを阻害する可能性は低い。

### 2.7.2.3.2 臨床薬物動態試験結果の要約

#### 2.7.2.3.2.1 CYH33-101 試験第 Ia 相

進行固形癌患者を対象に、本剤 1 mg（1 例）、5 mg（1 例）、10 mg（2 例）、20 mg（6 例）、30 mg（12 例）、40 mg（9 例）及び 60 mg（5 例）の用量を投与した際のリソバリシブ及

び代謝物 I27 の薬物動態を評価した。集中的な PK サンプリングによる PK 評価では、患者は本剤の投与前に一晩絶食し、投与後 4 時間絶食状態を継続した。本剤単回及び反復投与後、本剤の用量依存的にリソバリシブ及び I27 の濃度プロファイルの平均値は増加した。本剤 1～60 mg を単回投与した後のリソバリシブ及び代謝物 I27 の平均濃度プロファイルを、それぞれ図 2.7.2-1 及び図 2.7.2-2 に示す。本剤 1～60 mg を反復投与した後の、リソバリシブ及び代謝物 I27 の平均濃度プロファイルをそれぞれ図 2.7.2-3 及び図 2.7.2-4 に示す。

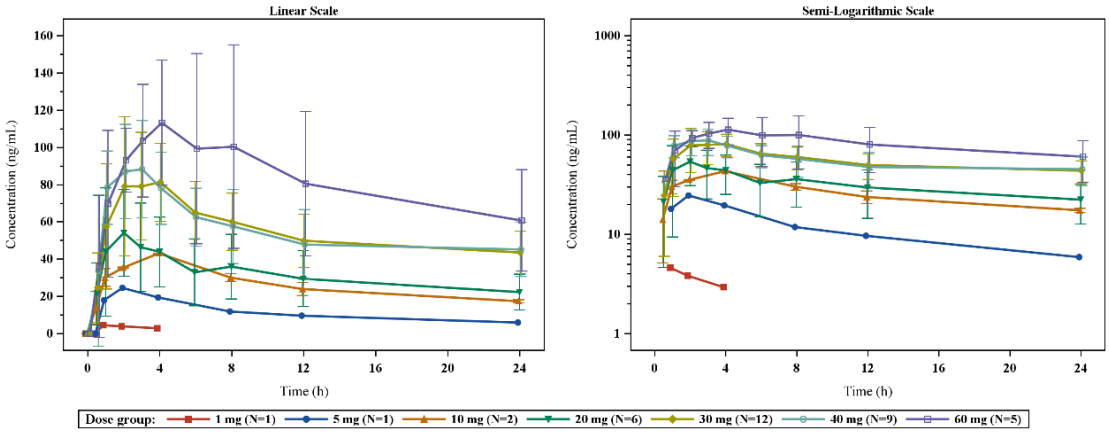



図 2.7.2-1. 単回投与後のリソバリシブの平均濃度プロファイル（平均値±SD、線形尺度［左］及び片対数尺度［右］） - CYH33-101 試験第 Ia 相（PKS）

Source: M5.3.3.2-1, CYH33-101-1a CSR Figure 14.1

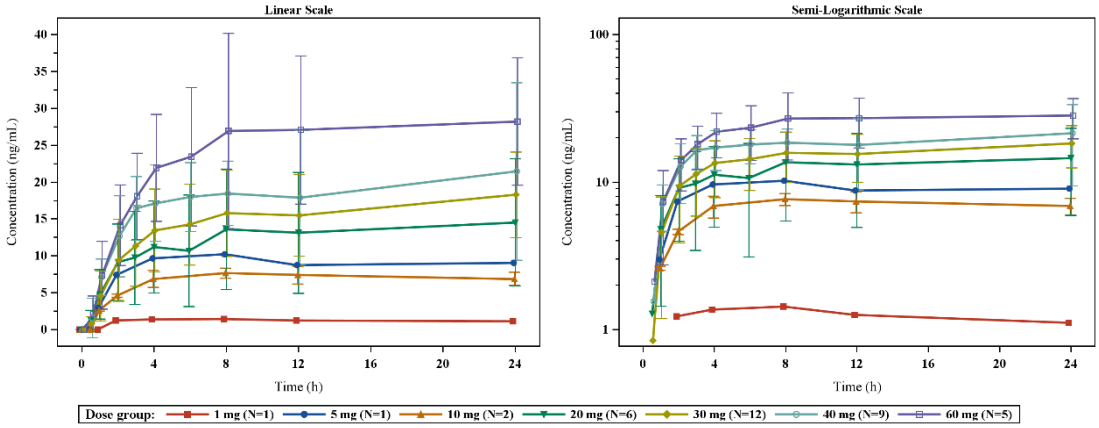



図 2.7.2-2. 単回投与後の I27 の平均濃度プロファイル（平均値±SD、線形尺度［左］及び片対数尺度［右］） - CYH33-101 試験第 Ia 相（PKS）

Source: M5.3.3.2-1, CYH33-101-1a CSR Figure 14.2

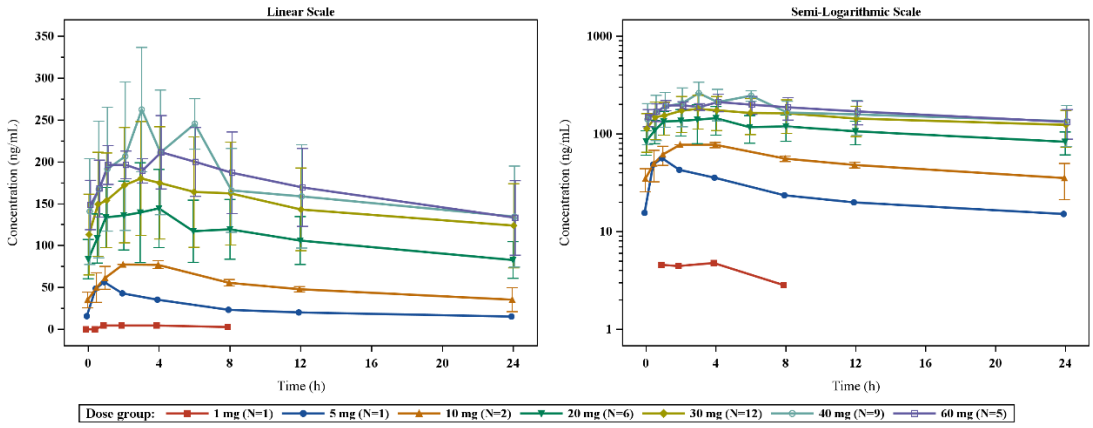



図 2.7.2-3. 各用量レベルでの反復投与後のリソバリシブの平均濃度プロファイル（平均値±SD、線形尺度［左］及び片対数尺度［右］） - CYH33-101 試験第 Ia 相（PKS）

Source: M5.3.3.2-1, CYH33-101-1a CSR Figure 14.3

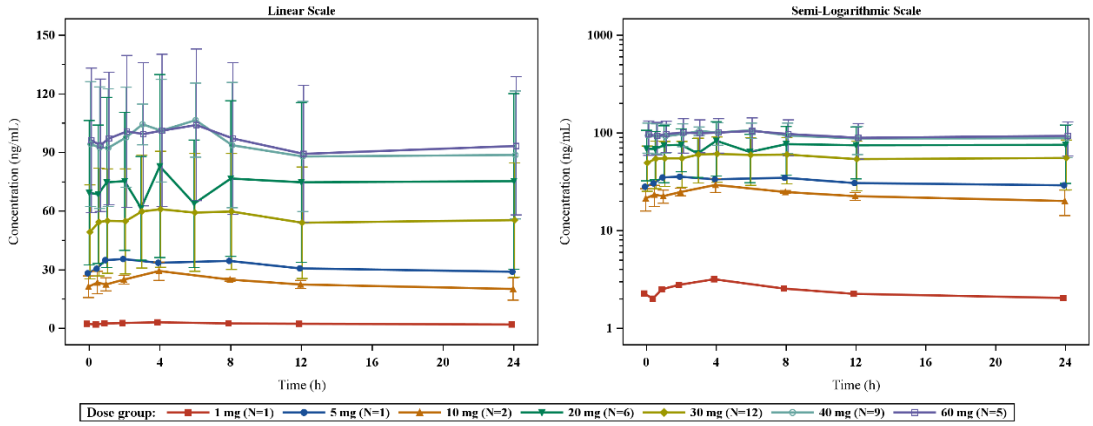



図 2.7.2-4. 各用量レベルでの反復投与後の I27 の平均濃度プロファイル（平均値±SD、線形尺度［左］及び片対数尺度［右］） - CYH33-101 試験第 Ia 相（PKS）

Source: M5.3.3.2-1, CYH33-101-1a CSR Figure 14.4

Phoenix WinNonlin（version 8.4）によるノンコンパートメント解析を用いて、本剤単回及び反復投与後のリソバリシブ及び I27 の薬物動態パラメータを算出し、それぞれを表 2.7.2-3、表 2.7.2-4、表 2.7.2-5、表 2.7.2-6 及び表 2.7.2-7 に要約した。

表 2.7.2-3. 単回投与後のリソバリシブの PK パラメータの要約、平均値（SD） - CYH33-101 試験第 Ia 相

| PK Parameter (unit) | 1 mg (N=1) | 5 mg (N=1) | 10 mg (N=2) | 20 mg (N=6) | 30 mg (N=12) | 40 mg (N=9) | 60 mg (N=5) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | 4.60 (NA) | 24.6 (NA) | 43.1 | 56.3 (26.2) | 96.5 (28.9) | 97.9 (27.9) | 126 (35.1) |
| $AUC_{0-24h}$ (ng·h/mL) | NC | 266 (NA) | 624 | 760 (358) | 1298 (292) | 1308 (403) | 1928 (799) |
| $T_{max}$ (h) | 1.00 (1.00 - 1.00) | 2.00 (2.00 - 2.00) | 4.00 (4.00 - 4.00) | 2.00 (1.00 - 2.00) | 3.50 (2.00 - 8.03) | 2.00 (2.00 - 3.00) | 4.00 (1.00 - 7.97) |

Mean= Arithmetic mean; SD = standard deviation; Min= minimum; Max= maximum; N = number of subjects in the specified study population (3 patients with intense PK sampling for PK parameter summary at 40 mg dose); NC= not calculated .
$AUC_{0-24h}$=area under concentration-time curve from time=0 to 24 h;
$C_{max}$=maximum observed concentration; $T_{max}$=time to reach maximum concentration.
Source: M5.3.3.2-1, CYH33 101-1a CSR Table 14.1 (CYH33-101_Ia_PK_TFLs Table 2.5)

表 2.7.2-4. 単回投与後の I27 の PK パラメータの要約、平均値（SD） - CYH33-101 試験第 Ia 相

| PK Parameter (unit) | 1 mg (N=1) | 5 mg (N=1) | 10 mg (N=2) | 20 mg (N=6) | 30 mg (N=12) | 40 mg (N=9) | 60 mg (N=5) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1.43 (NA) | 10.2 (NA) | 7.70 | 14.7 (8.52) | 18.3 (5.75) | 22.7 (11.0) | 30.5 (11.0) |
| $AUC_{0-24h}$ (ng·h/mL) | 28.4 (NA) | 207 (NA) | 161 | 296 (177) | 352 (122) | 421 (186) | 582 (205) |
| $T_{max}$ (h) | 8.00 (8.00 - 8.00) | 8.00 (8.00 - 8.00) | 10.0 (8.00 - 12.0) | 23.8 (8.00 - 24.0) | 23.9 (6.00 - 23.9) | 23.9 (8.00 - 23.9) | 23.8 (4.00 - 24.0) |

Mean= Arithmetic mean; SD = standard deviation; Min= minimum; Max= maximum; N = number of subjects in the specified study population (3 patients with intense PK sampling for PK parameter summary at 40 mg dose); NC= not calculated.
$AUC_{0-24h}$=area under concentration-time curve from time=0 to 24 h; $C_{max}$=maximum observed concentration; $T_{max}$=time to reach maximum concentration.
Source: M5.3.3.2-1, CYH33 101-1a CSR Table 14.2 (CYH33-101_Ia_PK_TFLs Table 2.6)

表 2.7.2-5. 反復投与後のリソバリシブの PK パラメータの要約、平均値（SD） - CYH33-101 試験第 Ia 相

| PK Parameter (unit) | 1 mg (N=1) | 5 mg (N=1) | 10 mg (N=2) | 20 mg (N=6) | 30 mg (N=12) | 40 mg (N=9) | 60 mg (N=5) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $AUC_{0-24h}$ (ng·h/mL) | NC | 582 (NA) | 1235 (120) | 2618 (730) | 3512 (1300) | 3937 (1436) | 4047 (957) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 4.76 (NA) | 56.2 (NA) | 79.0 (2.19) | 154 (48.9) | 187 (71.2) | 224 (79.4) | 221 (29.5) |
| $C_{ss,min}$ (ng/mL) | NC | 15.5 (NA) | 34.8 (9.33) | 83.8 (23.4) | 113 (48.3) | 143 (67.9) | 148 (29.7) |
| $T_{max}$ (h) | 4.00 (4.00 - 4.00) | 1.00 (1.00 - 1.00) | 3.00 (2.00 - 4.00) | 2.99 (1.00 - 4.00) | 3.00 (1.00 - 12.0) | 4.00 (1.00 - 6.00) | 1.00 (1.00 - 4.00) |
| $CL_{ss}/F$ (L/h) | NC | 7.41 (NA) | 7.02 (0.686) | 6.99 (1.79) | 9.52 (7.29) | 10.2 (4.94) | 13.3 (3.40) |
| $ARC_{max}$ | 1.03 (NA) | 2.28 (NA) | 1.83 (0.0566) | 3.25 (2.27) | 1.93 (0.684) | 3.18 (1.30) | 1.98 (0.311) |
| $ARAUC_{(0-24h)}$ | NC | 2.19 (NA) | 1.99 (0.304) | 4.21 (2.87) | 2.84 (1.08) | 4.33 (1.78) | 2.79 (0.767) |

Mean= Arithmetic mean; SD = standard deviation; Min= minimum; Max= maximum; N = number of subjects in the specified study population (7 patients with intense PK sampling for PK parameter summary at 40 mg dose); NC= not calculated;
$AUC_{0-24h}$=area under concentration-time curve from time=0 to 24 h; $C_{max}$=maximum observed concentration; $T_{max}$=time to reach maximum concentration; $CL_{ss}/F$=apparent system clearance at steady state; $C_{ss,min}$=$C_{min}$ at steady state; $ARAUC_{(0-24h)}$=$AUC_{(0-24h)}$C1D28/ $AUC_{(0-24h)}$C1D1; $ARC_{max}$=$C_{max}$ (C1D28)/$C_{max}$(C1D1).
Source: M5.3.3.2-1, CYH33 101-1a CSR Table 14.3 (CYH33-101_Ia_PK_TFLs Table 2.7)

表 2.7.2-6. 反復投与後の I27 の PK パラメータの要約、平均値（SD） - CYH33-101 試験第 Ia 相

| PK Parameter (unit) | 1 mg (N=1) | 5 mg (N=1) | 10 mg (N=2) | 20 mg (N=6) | 30 mg (N=12) | 40 mg (N=9) | 60 mg (N=5) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL) | 57.5 (NA) | 757 (NA) | 557 (77.8) | 1819 (1010) | 1341 (683) | 2071 (645) | 2253 (860) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 3.18 (NA) | 35.5 (NA) | 29.3 (4.67) | 85.4 (47.3) | 63.8 (31.4) | 100 (27.2) | 107 (37.9) |
| $C_{ss,min}$ (ng/mL) | 2.28 (NA) | 28.1 (NA) | 21.3 (5.52) | 69.3 (36.9) | 49.3 (24.0) | 85.6 (32.1) | 96.2 (37.0) |
| $T_{max}$ (h) | 4.00 (4.00 - 4.00) | 2.00 (2.00 - 2.00) | 4.00 (4.00 - 4.00) | 4.00 (3.00 - 6.00) | 6.00 (3.00 - 23.9) | 4.00 (1.00 - 4.00) | 6.00 (6.00 - 8.00) |
| $ARC_{max}$ | 2.22 (NA) | 3.48 (NA) | 3.86 (0.997) | 6.01 (3.75) | 3.36 (1.23) | 6.59 (1.88) | 4.21 (1.51) |
| $ARAUC_{(0\text{-}24h)}$ | 2.02 (NA) | 3.66 (NA) | 3.54 (0.969) | 6.67 (4.63) | 3.68 (1.41) | 7.03 (2.02) | 4.49 (1.84) |

Mean= Arithmetic mean; SD = standard deviation; Min= minimum; Max= maximum;
N = number of subjects in the specified study population (7 patients with intense PK sampling for PK parameter summary at 40 mg dose); NC= not calculated.
$AUC_{0\text{-}24h}$=area under concentration-time curve from time=0 to 24 h; $C_{max}$=maximum observed concentration; $T_{max}$=time to reach maximum concentration; $C_{ss,min}$=$C_{min}$ at steady state; $ARAUC_{(0\text{-}24h)}$=$AUC_{(0\text{-}24h)}$C1D28/ $AUC_{(0\text{-}24h)}$C1D1; $ARC_{max}$=$C_{max}$ (C1D28)/$C_{max}$(C1D1).
Source: M5.3.3.2-1, CYH33 101-1a CSR Table 14.4 (CYH33-101_Ia_PK_TFLs Table 2.8)

表 2.7.2-7. 単回投与後のリソバリシブの血漿中薬物動態パラメータの要約、平均値（SD） - CYH33-101 試験第 Ia 相

| PK Parameter (unit) | Statistic | 1 mg (N=1) | 5 mg (N=1) | 10 mg (N=2) | 20 mg (N=1) |
|---|---|---|---|---|---|
| $T_{max}$ (h) | Median (Min - Max) | 1.00 | 2.00 | 4.00 (4.00 - 4.00) | 2.00 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | Mean (SD) | 4.60 | 24.6 | 43.1 | 65.7 |
| $AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL) | Mean (SD) | 12.1 | 323 | 950 | 1970 |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL) | Mean (SD) | NC | 421 | 1080 | 2190 |
| $\%AUC_{ex}$ (%) | Mean (SD) | NC | 23.2 | 11.7 | 9.73 |
| Kel (1/h) | Mean (SD) | NC | 0.0390 | 0.0408 | 0.0334 |
| $t_{1/2}$ (h) | Mean (SD) | NC | 17.8 | 19.0 | 20.8 |
| $V_z$/F (L) | Mean (SD) | NC | 263 | 214 | 236 |
| CL/F (L/h) | Mean (SD) | NC | 10.2 | 8.05 | 7.88 |
| MRT (h) | Mean (SD) | NC | 24.4 | 28.7 | 31.7 |

The table is only applied for a single dose at 1 to 20 mg. PK sampling was from 0 to 72 h post-dose.
N = number of subjects; Mean= Arithmetic mean; SD = standard deviation; Min= minimum; Max= maximum.
$AUC_{0\text{-}t}$ = area under concentration-time curve from time=0 to t; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under concentration-time curve from time=0 to infinity time point; $C_{max}$ = maximum observed concentration; $T_{max}$ = time to reach maximum concentration; $\%AUC_{ex}$ = ($AUC0_{\text{-}inf}$ – $AUC_{0\text{-}t}$)/$AUC_{0\text{-}t}$*100; Kel -Elimination rate constant; $t_{1/2}$= Ln(2)/kel; $V_z$/F = Dose/($AUC_{0\text{-}inf}$ *Kel); MRT = AUMC/AUC; CL/F=Dose/$AUC_{0\text{-}inf}$.
Source: M5.3.3.2-1, CYH33 101-1a CSR Table 14.5 (CYH33-101_Ia_PK_TFLs Table 2.9)

本剤投与後、リソバリシブは速やかに吸収され、1～60 mg の用量範囲でのリソバリシブの $T_{max}$ 中央値は 1～4 時間であった。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。リソバリシブの $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の蓄積比の平均値（Day28/Day1）は、それぞれ 1.03～3.25 及び 1.99～4.33 であった。I27 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の蓄積比の平均値（Day28/Day1）は、それぞれ 2.2～6.6 及び 2.0～7.0 であった。定常状態におけるリソバリシブの見かけの全身クリアランスは、7.0～13.3 L/h の範囲内であった。リソバリシブの消失半減期は 19 時間であり、範囲は 12.8～25.2 時間であった。一方、I27 の消失半減期は 27.8～57.9 時間であった。

用量比例解析の結果を表 2.7.2-8 及び表 2.7.2-9 に要約する。用量比例解析にパワーモデルを用いた結果、単回投与後のリソバリシブの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24h}$ の傾き（β1）（90%CI）は、それぞれ 0.768（0.621、0.916）及び 0.734（0.505、0.963）であった。反復投与後のリソバリシブの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24h}$ の傾き（β1）（90%CI）は、それぞれ 0.850（0.681、1.018）及び 0.730（0.493、0.966）であった。パワーモデルを用いた用量比例解析では、本剤単回及び反復投与後のリソバリシブ及び I27 の曝露量（$C_{max}$ 及び $AUC_{0-24h}$）の増加は、用量比をわずかに下回った。

表 2.7.2-8. 単回投与後のリソバリシブの用量比例性の評価 - CYH33-101 試験第 Ia 相（PKS）

| PK Parameters (Unit) | n | $\beta_0$ | $\beta_1$ | 90%CI Lower limit | 90%CI Upper limit |
|---|---|---|---|---|---|
| Ln($C_{max}$) (ng/mL) (N=36) | 29 | 1.787 | 0.768 | 0.621 | 0.916 |
| Ln($AUC_{0-24h}$) (ng·h/mL) (N=36) | 28 | 4.529 | 0.734 | 0.505 | 0.963 |

N = number of subjects took single dose in PKS (Pharmacokinetic Analysis Set), n = the number of subjects with PK parameters in per group.
Power Model were used to assess the correlation between PK parameters and dose, $\log(y) = \beta_0 + \beta_1 * \log(dose)$, y: PK parameters.
Source: M5.3.3.2-1, CYH33-101-1a CSR Table 14.6 (CYH33-101_Ia_PK_TFLs Table 3.1)

表 2.7.2-9. 反復投与後のリソバリシブの用量比例性の評価 - CYH33-101 試験第 Ia 相（PKS）

| PK Parameters (Unit) | n | $\beta_0$ | $\beta_1$ | 90%CI Lower limit | 90%CI Upper limit |
|---|---|---|---|---|---|
| Ln($C_{ss,max}$) (ng/mL) (N=36) | 30 | 2.249 | 0.850 | 0.681 | 1.018 |
| Ln($AUC_{0-24h,ss}$) (ng·h/mL) (N=36) | 29 | 5.528 | 0.730 | 0.493 | 0.966 |

N = number of subjects took single dose in PKS (Pharmacokinetic Analysis Set), n = the number of subjects with PK parameters in per group.
Power Model were used to assess the correlation between PK parameters and dose, $\log(y) = \beta_0 + \beta_1 * \log(dose)$, y: PK parameters.
Source: M5.3.3.2-1, CYH33-101-1a CSR Table 14.8 (CYH33-101_Ia_PK_TFLs Table 3.3)

### 2.7.2.3.2.2 CYH33-G201 試験

CYH33-G201 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の卵巣、卵管又は腹膜明細胞癌患者を対象に、本剤単剤療法の有効性及び安全性を検討する非盲検、多国籍、多施設共同、第 II 相試験であった。Safety run-in パートでは、*PIK3CA* の遺伝子変異の状態を問わず日本人患者を 4 例組入れ、集中的な PK サンプリングを実施し評価した。第 II 相パートには、合計で 89 例が組み入れられた。その内、9 例は評価可能なリソバリシブの血漿中濃度データが得られなかった。第 II 相パートでは、合計 80 例を PK 解析対象集団として評価した。

本剤単回又は反復投与後のリソバリシブ及び代謝物 I27 の平均濃度プロファイルを図 2.7.2-5 及び図 2.7.2-6 に示す。

反復投与後のリソバリシブの濃度レベルは、単回投与後に比べて高かった。反復投与後の I27 の濃度レベルは、単回投与後に比べて有意に高かった。

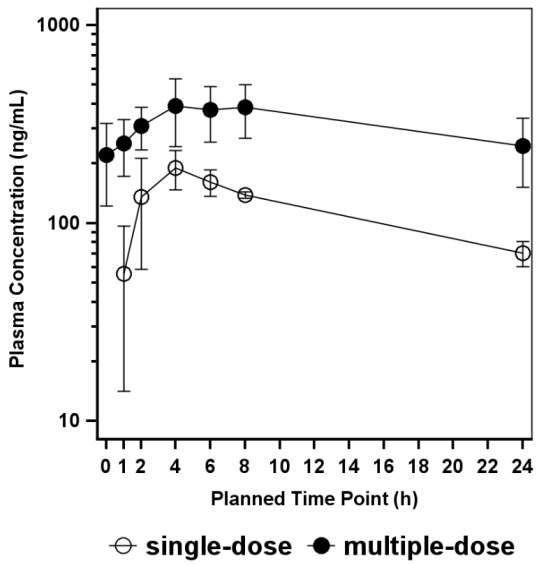



図 2.7.2-5. 単回（Day 1）及び反復投与（Day 29）後のリソバリシブの平均濃度プロファイル平均値±SD、片対数） - CYH33-G201 試験（Safety run-in パート PKS）

Source: M5.3.5.1-1, CYH33-G201 CSR, Figure 11.4

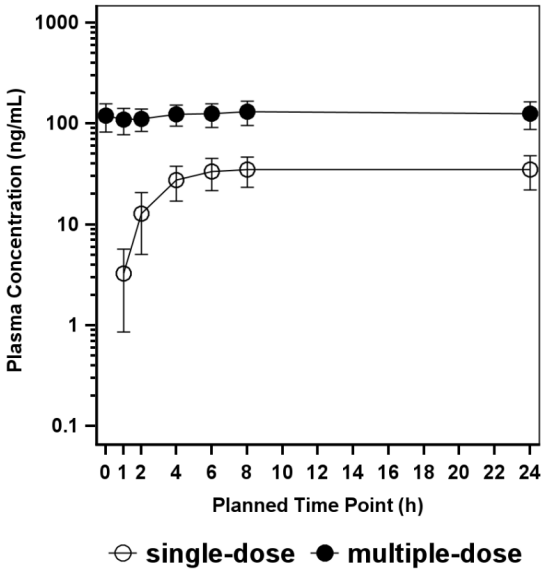



図 2.7.2-6. 単回（Day 1）及び反復投与（Day 29）後の I27 の平均濃度プロファイル（平均値±SD、片対数） - CYH33-G201 試験（Safety run-in パート PKS）

Source: M5.3.5.1-1, CYH33-G201 CSR, Figure 11.5

本剤単回及び反復投与後のリソバリシブ及び I27 の薬物動態パラメータを表 2.7.2-10 及び表 2.7.2-11 に要約する。

表 2.7.2-10. 日本人患者における単回投与（Day 1）及び反復投与（Day 29）後のリソバリシブの PK パラメータの要約、平均値（SD） - CYH33-G201 試験（Safety run-in パート PKS）

| PK Parameter (unit) | Statistic | Risovalisib (single-dose, Day 1) (N=4) | Risovalisib (multiple-dose, Day 29) (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 |
| $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ (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) |

Mean= Arithmetic mean; SD = standard deviation; Min= minimum; Max= maximum; median=the number in the middle of set of given numbers; N = number of subjects; NA=not applicable; $AUC_{0\text{-}24h}$=area under concentration-time curve from time=0 to 24h; $C_{max}$=maximum observed concentration; $T_{max}$ = time to reach maximum concentration; $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ = area under concentration-time curve from time=0 to 24h at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum observed concentration at steady state; $T_{max,ss}$ = time to reach maximum concentration at steady state; $C_{min,ss}$ = observed predose concentration at steady state; $C_{av,ss}$ = average concentration at steady state; $C1L_{ss}/F$=Dose/$AUC_{0\text{-}24h,ss}$; $R_{ac(Cmax)}$= accumulations ratios of $C_{max}$ (C2D1/C1D1); $R_{ac(AUC0\text{-}24h)}$= accumulation ratios of $AUC_{0\text{-}24h}$ (C2D1/C1D1).
Source: M5.3.5.1-1, CYH33-G201 CSR, Table 11.7

表 2.7.2-11. 日本人患者における単回（Day 1）及び反復投与（Day 29）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 PKS）

| PK parameter (unit) | Statistic | I27 single-dose, Day 1 (n=4) | I27 multiple-dose, Day 29 (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) |

Mean= Arithmetic mean; SD = standard deviation; Min= minimum; Max= maximum; median=the number in the middle of set of given numbers; N = number of subjects in the specified study population; NA=not applicable; $AUC_{0\text{-}24h}$=area under concentration-time curve from time=0 to 24 h; $C_{max}$=maximum observed concentration; $T_{max}$ = time to reach maximum concentration (presented as median (Min, Max)); $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ = area under concentration-time curve from time= 0 to 24h at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum observed concentration at steady state; $T_{max,ss}$ = time to reach maximum concentration at steady state; $C_{min,ss}$ = observed predose concentration at steady state; $C_{av,ss}$ = average concentration at steady state; $R_{ac(Cmax)}$=accumulations ratios of $C_{max}$ (C2D1/C1D1); $R_{ac(AUC0\text{-}24h)}$= accumulation ratios of $AUC_{0\text{-}24h}$ (C2D1/C1D1).
Source: M5.3.5.1-1, CYH33-G201 CSR, Table 11.8

Safety run-in パートでの本剤単回及び反復投与後のリソバリシブの $T_{max}$ 中央値は、それぞれ投与後約 4 時間及び 6 時間であった。リソバリシブの $C_{max}$ 平均値（SD）は、単回及び反復投与後

でそれぞれ 196（37.5）及び 422（131）ng/mL であった。リソバリシブの $AUC_{0\text{-}24h}$ 平均値（SD）は、単回及び反復投与後でそれぞれ 2700（232）及び 7610（2410）ng·h/mL であった。定常状態で単回投与と比較した $C_{max}$（平均値［SD］）及び $AUC_{0\text{-}24h}$（平均値［SD］）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 パートでの本剤単回及び反復投与後の代謝物 I27 の $T_{max}$ 中央値（最小値、最大値）は、投与後 6.87（3.93～23.6）時間及び 7.85（3.92～24.0）時間であった。I27 の $T_{max}$ にはばらつきがみられた。I27 の $C_{max}$ 平均値（SD）は、単回及び反復投与後でそれぞれ 37.0（12.8）及び 134（35.0）ng/mL であった。I27 の $AUC_{0\text{-}24h}$ 平均値（SD）は、単回及び反復投与後でそれぞれ 738（236）及び 2990（818）ng·h/mL であった。定常状態で単回投与と比較した I27 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の蓄積比は、それぞれ 3.88（1.18）ng/mL 及び 4.28（1.23）ng·h/mL であった。

第 II 相パートでは、患者に本剤 40 mg を 21 日サイクルで 1 日 1 回投与した。*PI3KCA* ホットスポットに変異を有する患者 80 例のリソバリシブの平均血漿中濃度のプロットを図 2.7.2-7 に示す。

リソバリシブの平均トラフ濃度は Day 8（C1D8）までに定常状態濃度に達し、リソバリシブの平均トラフ濃度は C2D1 から C5D1 まで一定に維持された。日本人集団と中国人集団を比較した、本剤 1 日 1 回投与後のリソバリシブの平均血漿中濃度を図 2.7.2-8 に示す。中国人及び日本人患者における定常状態のリソバリシブ及び I27 のトラフ濃度は同程度で、患者集団（中国人 vs 日本人）はリソバリシブ及び I27 の濃度に影響を及ぼさなかった。

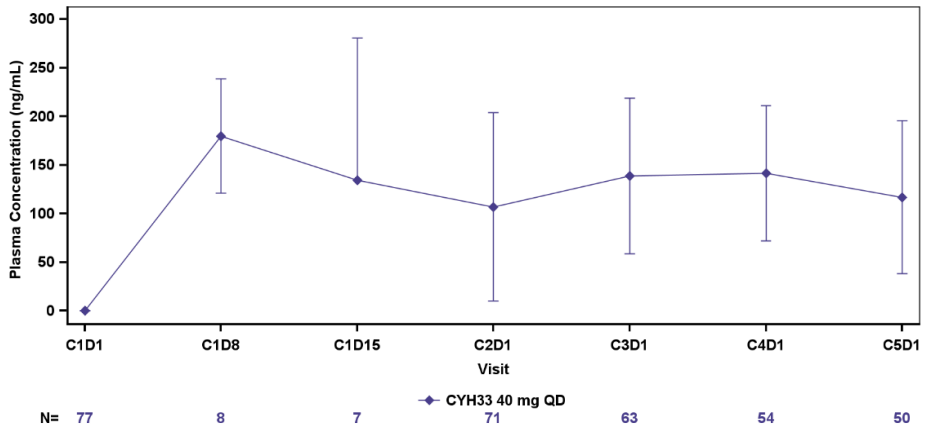



図 2.7.2-7. リソバリシブの平均血漿中濃度の時間別推移（線形尺度） - CYH33-G201 試験（PKS）（N=80）

Source: M5.3.5.1-1, CYH33-G201 CSR, Figure 11.

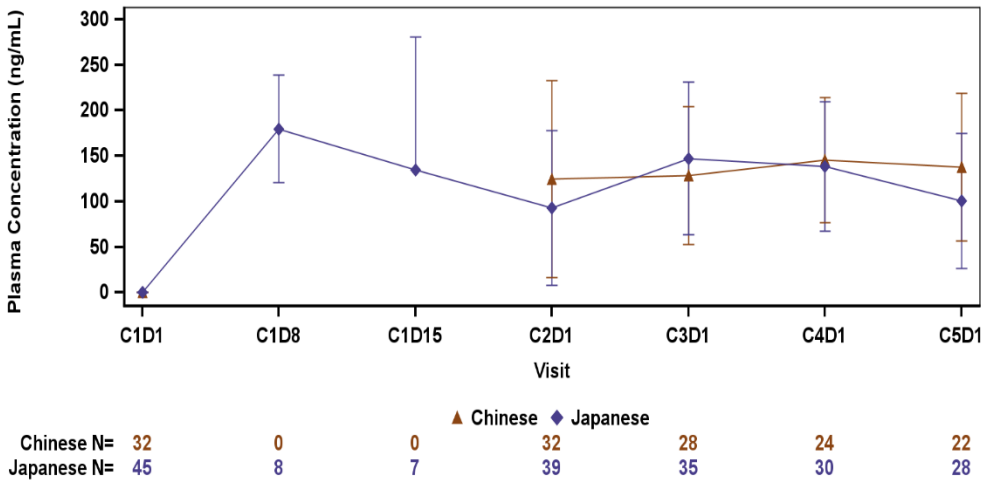



図 2.7.2-8. 中国人及び日本人におけるリソバリシブの平均血漿中トラフ濃度の時間別推移プロファイル（線形尺度） - CYH33-G201 試験（第 II 相パート PKS）（N=80）

Source: M5.3.5.1-1, CYH33-G201 CSR, Figure 11.8

### 2.7.2.3.2.3 CYH33-208 試験

CYH33-G208 試験は、PROS 及び PRVM 患者を対象とした、本剤の安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を評価する第 I/II 相、非盲検、多施設共同試験である。本試験は継続中である（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。用量漸増及び用量拡大期（5～15 mg）に、成人患者 19 例から PK 用検体を採取した。本試験の中間の PK 結果は薬物動態の統合報告書に含まれた（M5.3.3.5-3）。

### 2.7.2.3.2.4 CYH33-104 試験

CYH33-104 試験は、健康な中国人男性被験者を対象に、本剤単回投与後のリソバリシブの薬物動態プロファイル及び安全性に食事が及ぼす影響を評価する第 I 相単施設、無作為化、非盲検、3 期間（絶食、高脂肪食、低脂肪食）クロスオーバーデザイン、単回投与（40 mg）臨床試験であった。被験者 18 例が薬物動態評価可能集団に含まれた。本剤単回投与後のリソバリシブ及び I27 の PK パラメータ、統計解析及び濃度-時間プロファイルを、それぞれ表 2.7.2-12、表 2.7.2-13、表 2.7.2-14、表 2.7.2-15、図 2.7.2-9 及び図 2.7.2-10 に示した。

本剤単回経口投与後、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、$AUC_{0-\infty}$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、$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ約 1.30 及び 1.36 であった。低脂肪食及び高脂肪食はリソバリシブ及び I27 の曝露に対して影響は類似であった。本剤を様々な食事条件下で投与したときのリソバリシブの $T_{max}$ 中央値は 4.00 時間であったことから、リソバリシブの吸収速度に対して食事の影響はほとんどないことが示唆された。高脂肪食摂取後の I27 の $T_{max}$ 中央値は、絶食下（$T_{max}$=12.0 時間）及び低脂肪食摂取後（$T_{max}$=12.0 時間）に比べて 12 時間遅かったことから、高脂肪食が血漿中 I27 の $C_{max}$ 到達時間を遅らせたことが示唆される。様々な食事条件下で、リソバ

リシブ及び I27 の $t_{1/2}$ 平均値は同程度で、それぞれ 21.9～23.1 時間及び 28.0～28.3 時間であった。食事摂取は、リソバリシブ又は I27 の全身クリアランスに影響を及ぼさなかった。

表 2.7.2-12. 単回投与後のリソバリシブの PK パラメータ、平均値±SD - CYH33-104 試験

| Food | $T_{max}$ (h) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL) | $t_{1/2}$ (h) | V/F (L) | CL/F (L/h) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Fasted (N=18)** | 4.00 (2.50-6.00) | 94.0 (23.8) | 3088 (689) | 23.1 (3.53) | 385 (82.7) | 11.7 (2.75) |
| **Low-Fat Meal (N=17)** | 4.00 (2.50-6.00) | 164 (27.9) | 4167 (777) | 21.9 (2.85) | 268 (50.9) | 8.57 (1.73) |
| **High-Fat Meal (N=18)** | 4.00 (2.00-6.00) | 144 (26.0) | 4300 (750) | 23.1 (2.83) | 275 (54.6) | 8.26 (1.49) |

$T_{max}$ is median (min -max)
Source: M5.3.3.1-1, CYH33-104 CSR, Table 11-1

表 2.7.2-13. リソバリシブの PK パラメータの統計解析、GMR（90%CI） - CYH33-104 試験

| | Geometric Mean Ratio (90% Confidence Interval) | |
|---|---|---|
| **Parameter** | **Low Fat Meal vs. Fasted (n=17)** | **High Fat Meal vs. Fasted (n=18)** |
| **$C_{max}$ (ng/mL)** | 175.5% (160.0%- 192.5%) | 151.4% (135.2%- 169.6%) |
| **$AUC_{0-last}$ (ng·h/mL)** | 137.5% (131.6%- 143.7%) | 141.7% (134.8%- 148.9%) |
| **$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)** | 135.2% (129.4%- 141.2%) | 139.5% (133.0%- 146.3%) |

GMR: geometric mean ratio
Source: M5.3.3.1-1, CYH33-104 CSR, Table 11-3

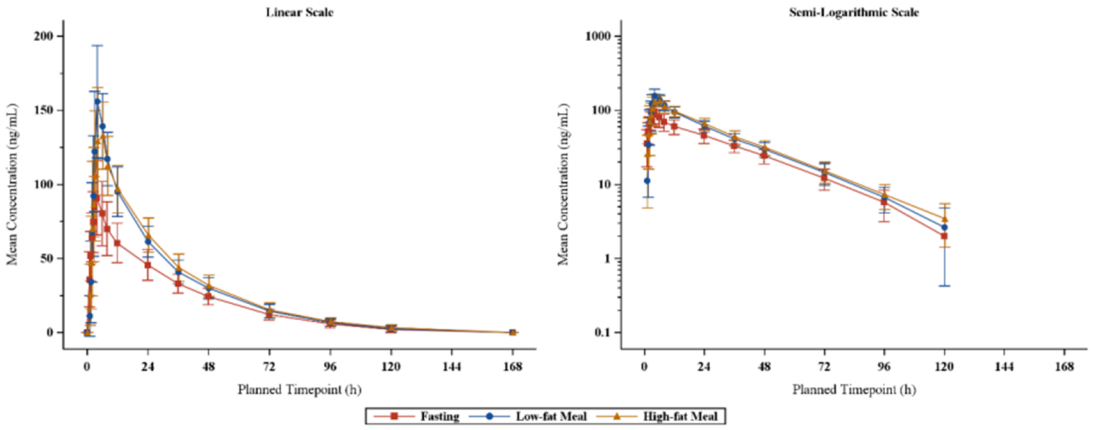



図 2.7.2-9. リソバリシブの血漿中濃度-時間プロファイル、平均値（SD） - CYH33-104 試験
Source: M5.3.3.1-1, CYH33-104 CSR, Figure 11-1

表 2.7.2-14. 単回投与後の I27 の PK パラメータ、平均値±SD - CYH33-104 試験

| Food | $T_{max}$ (h) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL) | $t_{1/2}$ (h) |
|---|---|---|---|---|
| **Fasted (N=18)** | 12.00 (8.00-48.00) | 27.2 (6.19) | 2192 (681) | 28.3 (4.49) |
| **Low-Fat Meal (N=17)** | 12.00 (6.00-24.00) | 39.7 (10.1) | 2891 (990) | 28.0 (4.85) |
| **High-Fat Meal (N=18)** | 24.00 (8.00-36.00) | 40.3 (9.63) | 2966 (793) | 28.2 (4.15) |

$T_{max}$ is median (min -max).
Source: M5.3.3.1-1, CYH33-104 CSR, Table 11-2

表 2.7.2-15. I27 の PK パラメータの統計解析、GMR（90%CI） - CYH33-104 試験

| | Geometric Mean Ratio (90% Confidence Interval) | |
|---|---|---|
| **Parameter** | **Low Fat Meal vs. Fasted (n=17)** | **High Fat Meal vs. Fasted (n=18)** |
| **$C_{max}$ (ng/mL)** | 144.4% (135.0%- 154.6%) | 145.2% (134.6%-156.7%) |
| **$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)** | 130.0% (119.8%- 141.1%) | 136.9% (128.8%-145.6%) |
| **$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)** | 129.7% (120.1%- 139.9%) | 135.9% (128.1%- 144.3%) |

GMR: geometric mean ratio
Source: M5.3.3.1-1, CYH33-104 CSR, Table 11-4

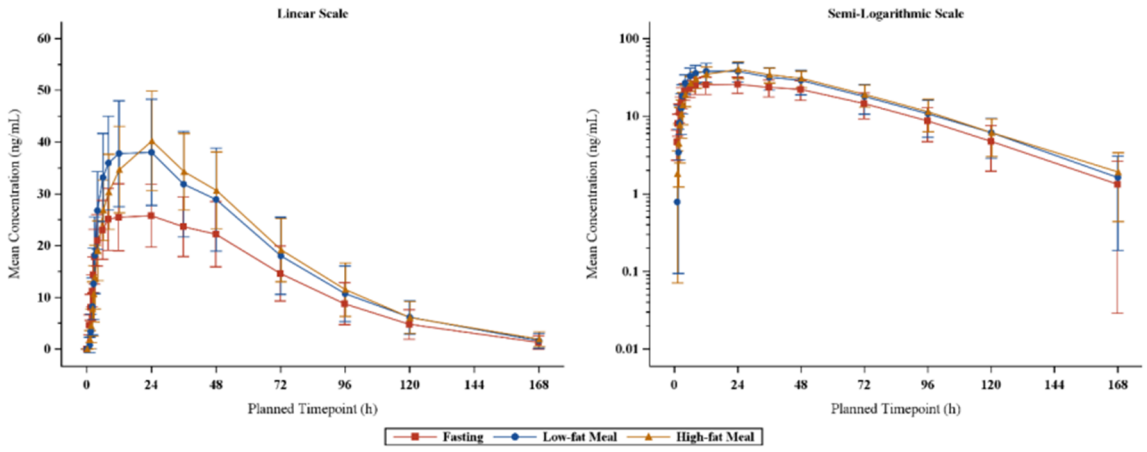



図 2.7.2-10. I27 の血漿中濃度-時間プロファイル、平均値（SD） - CYH33-104 試験
Source: M5.3.3.1-1, CYH33-104 CSR, Figure 11-2

### 2.7.2.3.2.5 CYH33-G102 試験

CYH33-G102 試験は、進行固形癌患者を対象に、リソバリシブと経口 PARP 阻害剤オラパリブを併用投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び臨床効果を評価する非盲検、第 Ib 相試験であった。

リソバリシブ及び I27 の薬物動態データは 24 例から得られた。18 例がリソバリシブ 20 mg QD+オラパリブ BID、6 例がリソバリシブ 30 mg QD+オラパリブ BID の投与を受けた。

用量レベル 20 mg 及び 30 mg のリソバリシブの血漿中濃度プロファイル平均値は、単回及び反復投与後 24 時間まで定量可能であった。用量 30 mg のリソバリシブの濃度プロファイル平均値は、用量 20 mg より高かった。

リソバリシブ（20 及び 30 mg）とオラパリブの単回投与及び反復投与（Day 29）後のリソバリシブ及び代謝物 I27 の薬物動態パラメータを、それぞれ表 2.7.2-16 及び表 2.7.2-17 に要約する。

リソバリシブとオラパリブを併用で単回及び反復投与した後、リソバリシブと I27 の $T_{max}$ にはばらつきがみられた。定常状態におけるリソバリシブの $T_{max}$ 中央値は 2.0～3.0 時間の範囲内であった。反復投与後（30 mg）の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24h}$ の蓄積比はそれぞれ 1.77 及び 2.57 であった。

定常状態における I27 の $T_{max}$ 中央値は 5.0～6.0 時間の範囲内であった。反復投与後（30 mg）の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24h}$ の蓄積比はそれぞれ 3.71 及び 4.66 で、I27 の蓄積がリソバリシブより高いことが示唆された。

リソバリシブ 30 mg とオラパリブの併用における定常状態の平均 $C_{max}$（205 ng/mL）及び $AUC_{0-24h}$（3672 ng·h/mL）は、リソバリシブ 30 mg 単剤投与の $C_{max}$（187 ng/mL）及び $AUC_{0-24h}$（3512 ng·h/mL）とそれぞれ同程度であった（CYH33-101-1a の表 2.7.2.4）。

表 2.7.2-16. リソバリシブ及び I27 の PK パラメータの要約（単回投与）、平均値（CV%） - CYH33-G102 試験

| Analyte | Risovalisib Dose (mg) | N | $T_{max}$ (h) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{0-24h}$ (ng·h/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| Risovalisib | 30 | 6 | 4.00 (0.50-6.00) | 108 (71.7) | 1150 (53.8) |
| | 20 | 18* | 3.00 (2.00-24.0) | 70.6 (37.1) | 1036 (34.2) |
| I27 | 30 | 6 | 24.0 (6.00-24.0) | 19.8 (48.6) | 353 (47.5) |
| | 20 | 18* | 24.0 (4.00-24.0) | 18.6 (37.8) | 340 (40.7) |

a: $T_{max}$ is median (min -max)
*: Combined of Risovalisib 20 mg QD+200 mg Olaparib BID and Risovalisib 20 mg QD+300 mg Olaparib BID
Source: M5.3.5.4-1, CYH33-G102 CSR, Table 13.1

表 2.7.2-17. リソバリシブ及び I27 の PK パラメータの要約（反復投与、Day 29）、平均値（CV%） - CYH33-G102 試験

| Analyte | Risovalisib Dose (mg) | N | $T_{max}$ (h) | $C_{max}$ (ng/mL) | $C_{min}$ (ng/mL) | $AUC_{0-24h}$ (ng·h/mL) | $CL_{ss}/F$ (L/h) | Rac_$C_{max}$ | Rac_AUC |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Risovalisib | 30 | 6 | 3.00 (1.00 - 6.00) | 205 (55.8) | 112 (71.1) | 3672 (57.3) | 11.6 (75.3) | 1.77 (49.3) | 2.57 (38.2) |
| | 20 | 13* | 2.00 (1.00-24.0) | 114 (42.5) | 67.0 (54.0) | 2053 (47.3) | 11.8 (44.7) | 1.64 (39.0) | 2.05 (44.1) |
| I27 | 30 | 6 | 5.00 (0.00 - 24.0) | 86.7 (46.1) | 74.2 (60.5) | 1903 (51.0) | 24.9 (99.9) | 3.71 (44.6) | 4.66 (53.3) |
| | 20 | 13* | 6.00 (0.50-24.0) | 65.0 (60.5) | 59.0 (61.1) | 1390 (62.9) | 25.5 (91.8) | 3.90 (55.9) | 4.13 (54.5) |

a: $T_{max}$ is median (min-max).
*: Combined of Risovalisib 20 mg QD+200 mg Olaparib BID and Risovalisib 20 mg QD+300 mg Olaparib BID.
Source: M5.3.5.4-1, CYH33-G102 CSR, Table 13.2

#### 2.7.2.3.2.6 CYH33-G103 試験

CYH33-G103 試験は、進行乳癌患者を対象に、本剤の併用療法の安全性、忍容性、薬物動態及び予備的有効性を評価する多施設共同、非盲検、第 Ib 相試験である。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、コホート 1 の患者 30 例が本剤 40 mg QD とフルベストラント 500 mg との併用、22 例が本剤 30 mg QD とフルベストラント 500 mg との併用投与を受けた。コホート 2 では、4 例が本剤 30 mg QD とフルベストラント 500 mg 及びパルボシクリブ 125 mg QD、3 例が本剤 20 mg QD とフルベストラント 500 mg 及びパルボシクリブ 125 mg QD の投与を受けた。コホート 3 では、6 例が本剤 30 mg QD とレトロゾール 2.5 mg QD 及びパルボシクリブ 125 mg QD、6 例が本剤 20 mg QD とレトロゾール 2.5 mg QD 及びパルボシクリブ 125 mg QD の投与を受けた。4 例が本剤 20 mg とレトロゾール 2.5 mg 及びパルボシクリブ 100 mg の投与を受けた。3 つのコホートで合計 75 例が評価され、24 例から集中的な PK 用検体を採取した。リソバリシブと I27 の濃度データは、PPK 解析及び曝露-安全性解析（M5.3.3.5-1）に含まれていました。

### 2.7.2.4 複数の試験結果の比較と解析

#### 2.7.2.4.1 複数試験を通しての統合 PK 結果

本剤の 3 つの第 I 相及び第 II 相試験（CYH33-101-1a、CYH33-G201 及び CYH33- G208 試験）から、進行固形癌患者に本剤 1～60 mg の用量範囲で投与し、リソバリシブ及び I27 の薬物動態データを統合し評価した。単回投与については合計 52 例の統合 PK 解析用データがあり、反復投与については 50 例の PK 解析用データが利用可能であった。単回及び反復投与時のリソバリシブ及び I27 の統合 PK パラメータ（集中的な PK サンプリングを含む）を表 2.7.2-18、表 2.7.2-19、表 2.7.2-20 及び表 2.7.2-21 に要約した。

本剤の単回投与後、リソバリシブは速やかに吸収され、最高濃度到達時間（$T_{max}$）の中央値は 2～4 時間（用量レベルは 5～60 mg）であった。リソバリシブ曝露量は 1～60 mg の範囲で用量依存的に増加し、$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ はそれぞれ 4.60 から 154 ng/mL、及び 256 から 2103 ng·h/mL に増加した。代謝物 I27 の $T_{max}$ 中央値は、8～24 時間の範囲内であった。I27 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、それぞれ 1.43 から 30.9 ng/mL、及び 28.4 から 602 ng·h/mL に増加した。

定常状態におけるリソバリシブの $T_{max}$ 中央値は、1.0～4.0 時間であった。定常状態における $R_{ac}_C_{max}$ は 1.03～3.25、$R_{ac}$_AUC は 2.57～4.21 であった。リソバリシブの $CL_{ss}/F$ は、6.10～13.3 L/h であった。検討した用量レベル（5～60 mg）におけるリソバリシブの定常状態の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、それぞれ 40.9～297 ng/mL 及び 611～5279 ng·h/mL であった。I27 の $T_{max}$ 中央値は、投与後 2.0～6.0 時間であった。I27 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の蓄積比は、それぞれ 2.22～6.01 及び 2.02～7.00 であった。

表 2.7.2-18. 様々な試験での単回投与時におけるリソバリシブの統合 PK パラメータ、平均値（SD）

| Dose | 1 mg | 5 mg | 10 mg | 15 mg | 20 mg | 30 mg | 40 mg | 60 mg |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Parameter (unit)** | **(n = 1)** | **(n = 7)** | **(n = 12)** | **(n = 3)** | **(n = 5)** | **(n = 12)** | **(n = 7)** | **(n = 5)** |
| $T_{max}$ (h) | 1.00 (1.00 - 1.00) | 4.00 (2.00 - 4.00) | 4.00 (4.00 - 6.00) | 4.00 (4.00 - 6.00) | 2.00 (1.00 - 2.00) | 3.50 (2.00 - 8.03) | 3.00 (1.85 - 5.72) | 4.00 (1.00 - 7.97) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 4.60 (NA) | 18.0 (5.44) | 33.6 (11.0) | 45.9 (22.5) | 56.3 (26.2) | 96.5 (28.9) | 154 (61.0) | 126 (35.1) |
| $AUC_{0-24h}$ (ng·h/mL) | NC | 256 (80.0) | 506 (169) | 648 (176) | 760 (358) | 1298 (292) | 2103 (796) | 1928 (799) |

NC= not calculated; $T_{max}$ expressed as median (min - max).
Source: 5.3.3.5-3, CYH33-ms-004, Integrated pharmacokinetics report, Table 2

表 2.7.2-19. 様々な試験での単回投与時における I27 の統合 PK パラメータ、平均値（SD）

| Dose | 1 mg | 5 mg | 10 mg | 15 mg | 20 mg | 30 mg | 40 mg | 60 mg |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Parameter (unit)** | **(n = 1)** | **(n = 7)** | **(n = 12)** | **(n = 3)** | **(n = 5)** | **(n = 12)** | **(n = 7)** | **(n = 5)** |
| $T_{max}$ (h) | 8.00 (8.00 - 8.00) | 24.0 (6.00 - 24.0) | 24.0 (8.00 - 24.0) | 24.0 (24.0 - 24.0) | 23.8 (8.00 - 24.0) | 23.9 (6.00 - 23.9) | 8.00 (3.93- 23.9) | 23.8 (4.00 - 24.0) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1.43 (NA) | 5.14 (2.40) | 8.86 (2.59) | 13.8 (5.38) | 14.7 (8.52) | 18.3 (5.75) | 30.9 (13.5) | 30.5 (11.0) |
| $AUC_{0-24h}$ (ng·h/mL) | 28.4 (NA) | 104 (49.6) | 177 (55.1) | 257 (106) | 296 (177) | 352 (122) | 602 (261) | 582 (205) |

NC= not calculated; $T_{max}$ expressed as median (min - max).
Source: 5.3.3.5-3, CYH33-ms-004, Integrated pharmacokinetics report, Table 3

表 2.7.2-20. 様々な試験での反復投与時におけるリソバリシブの統合 PK パラメータ、平均値（SD）

| Dose | 1 mg | 5 mg | 10 mg | 15 mg | 20 mg | 30 mg | 40mg | 60mg |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Parameter** | **(n = 1)** | **(n = 5)** | **(n = 12)** | **(n = 3)** | **(n = 6)** | **(n = 9)** | **(n = 11)** | **(n = 3)** |
| $T_{max}$ (h) | 4.00 (4.00 - 4.00) | 2.00 (1.00 - 4.00) | 4.00 (2.00 - 6.00) | 4.00 (2.00 - 6.00) | 2.99 (1.00 - 4.00) | 3.00 (1.00 - 12.0) | 4.00 (1.00 - 8.10) | 1.00 (1.00 - 4.00) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 4.76 (NA) | 40.9 (16.3) | 81.8 (27.7) | 117 (19.8) | 154 (48.9) | 187 (71.2) | 297 (138) | 221 (29.5) |
| $C_{min}$ (ng/mL) | NC | 21.3 (9.22) | 40.2 (13.1) | 74.1 (4.23) | 83.8 (23.4) | 113 (48.3) | 174 (82.4) | 148 (29.7) |
| $AUC_{0-24h}$ (ng·h/mL) | NC | 611 (219) | 1295 (319) | 2160 (344) | 2618 (730) | 3512 (1300) | 5279 (2542) | 4047 (957) |
| $CL_{ss}/F$ (L/h) | NC | 7.84 (2.85) | 7.06 (1.87) | 6.10 (1.06) | 6.99 (1.79) | 9.52 (7.29) | 8.29 (4.76) | 13.3 (3.40) |
| $R_{ac_Cmax}$ | 1.03 (NA) | 2.35 (0.901) | 2.56 (0.782) | 3.06 (1.70) | 3.25 (2.27) | 1.93 (0.684) | 2.60 (0.995) | 1.98 (0.311) |
| $R_{ac_AUC}$ | NC | 2.57 (0.749) | 2.71 (0.802) | 3.57 (1.40) | 4.21 (2.87) | 2.84 (1.08) | 3.47 (1.43) | 2.79 (0.767) |

NC= not calculated; $T_{max}$ expressed as median (min - max).
Source: 5.3.3.5-3, CYH33-ms-004, Integrated pharmacokinetics report, Table 4

表 2.7.2-21. 様々な試験での反復投与時における I27 の統合 PK パラメータ、平均値（SD）

| Dose<br>Parameter | 1 mg<br>(n = 1) | 5 mg<br>(n = 5) | 10 mg<br>(n = 12) | 15 mg<br>(n = 3) | 20 mg<br>(n = 6) | 30 mg<br>(n = 9) | 40mg<br>(n = 11) | 60mg<br>(n = 3) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $T_{max}$ (h) | 4.00<br>(4.00 - 4.00) | 2.00<br>(2.00 - 6.00) | 6.00<br>(2.00 - 8.00) | 6.00<br>(4.00 - 8.00) | 4.00<br>(3.00 - 6.00) | 6.00<br>(3.00 - 23.9) | 4.00<br>(1.00 - 24.0) | 6.00<br>(6.00 - 8.00) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 3.18<br>(NA) | 22.5<br>(8.50) | 39.1<br>(8.03) | 78.3<br>(26.8) | 85.4<br>(47.3) | 63.8<br>(31.4) | 114<br>(33.4) | 107<br>(37.9) |
| $C_{min}$ (ng/mL) | 2.28<br>(NA) | 20.0<br>(6.47) | 33.2<br>(9.28) | 70.5<br>(24.6) | 69.3<br>(36.9) | 49.3<br>(24.0) | 93.8<br>(32.3) | 96.2<br>(37.0) |
| $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL) | 57.5<br>(NA) | 476<br>(183) | 830<br>(197) | 1710<br>(658) | 1819<br>(1010) | 1341<br>(683) | 2439<br>(826) | 2253<br>(860) |
| $R_{ac_Cmax}$ | 2.22<br>(NA) | 4.77<br>(1.47) | 4.67<br>(1.33) | 5.80<br>(1.14) | 6.01<br>(3.75) | 3.36<br>(1.23) | 4.78<br>(1.87) | 4.21<br>(1.51) |
| $R_{ac_AUC}$ | 2.02<br>(NA) | 5.12<br>(1.86) | 5.00<br>(1.65) | 7.00<br>(2.28) | 6.67<br>(4.63) | 3.68<br>(1.41) | 5.20<br>(1.93) | 4.49<br>(1.84) |

NC= not calculated; $T_{max}$ expressed as median (min - max).
Source: 5.3.3.5-3, CYH33-ms-004, Integrated pharmacokinetics report, Table 2

### 2.7.2.4.2 PBPK モデリングによる薬物相互作用の予測

#### 2.7.2.4.2.1 PBPK モデルの構築

*In vitro* の酵素誘導試験によると、リソバリシブ及び代謝物 I27 のいずれもが CYP3A4 及び CYP2B6 の mRNA を誘導した。また、リソバリシブの溶解度は pH によって異なることから、本剤を ARA と併用投与した場合、pH 依存性の薬物相互作用（DDI）が生じる可能性も示唆された。CYP3A4 又は CYP2B6 基質に対するリソバリシブの酵素誘導による DDI の有無及びその程度、並びにリソバリシブに対する pH 依存的 DDI を検討するため、PBPK 情報に基づくモデリング試験を実施し、臨床転帰のシミュレーション及び予測を行った。

PBPK モデルは、誘導-DDI（Semi-mechanistic PBPK モデル）及び仮想生物学的同等性（VBE）（吸収モデル）モジュールを含むウェブベースのプラットフォーム $B^2O$ ソフトウェアを用いて構築し、関連するパラメータを入力した（図 2.7.2-11）。

薬物吸収は、1 つの吸収デポコンパートメント及び吸収速度定数（ka）、消化管腔への吸収率（Fa）、腸の初回通過効果回避率（Fg）の 3 つのパラメータで説明した。肝初回通過効果を模倣するために、肝コンパートメントと吸収デポを直接関連付けた。肝コンパートメントの容積（Vh）及び肝血流量（Qh）は生理学的パラメータであり、それぞれ [redacted] L 及び [redacted] L/h と設定した。本モデルでは、肝誘導 DDI についてもターンオーバーモデルを用いて動的に説明した。酵素量は、同時に分解及び合成され、分解速度定数及び合成速度によって制御されると仮定した。分解過程は一次速度、合成過程はゼロ次で記述した。3 つのパラメータによる Hill の式に従って Rsys を増加させると、誘導剤による酵素量が増加した。被相互作用薬の肝代謝の誘導は、酵素量の変化により、直接かつ単独で引き起こされると仮定した。



図 2.7.2-11. 誘導-DDI モデルの構造
Source: M5.3.3.5-2, CYH33-ms-002 PBPK modeling report, Figure 2

DDI の影響がない健康被験者に基づくリソバリシブ及び I27 の PBPK モデルを構築し、食事の影響を検討した臨床試験（CYH33-104 試験）で観察したデータを用いて検証した。文献から得られた臨床データを用いて、ミダゾラム（CYP3A4 基質）及びブプロピオン（CYP2B6 基質）の PBPK モデルを構築し検証した。対応する臨床的な結果をシミュレーションするため、*in vitro* 試験で観察された酵素による誘導作用を直接的に組み入れた。本剤投与後に胃内 pH を（ARA なしの場合の pH 2.0 から ARA ありの場合の pH 4 に）速やかに上昇させ、ARA 介在効果をシミュレーションした（M5.3.3.5-2）。

#### 2.7.2.4.2.2 ミダゾラムの薬物動態に対するリソバリシブの誘導作用

誘導-DDI プラットフォームの仮想被験者 100 例を用いて、本剤 40 mg 単回投与後のリソバリシブの薬物動態プロファイルについて 192 時間シミュレーションを実施した（シミュレーション ID：67541）。内部検証のため、シミュレーションを実施したリソバリシブ及び I27 の血漿中濃度を、観察したデータセット（CYH33-104 試験）と比較した。誘導-DDI プラットフォームの仮想被験者 100 例を用いて、ミダゾラム 15 mg の単回投与について 24 時間シミュレーションを実施した（シミュレーション ID：67551）。内部検証のため、シミュレーションを実施したミダゾラム濃度を観察したデータと比較した。

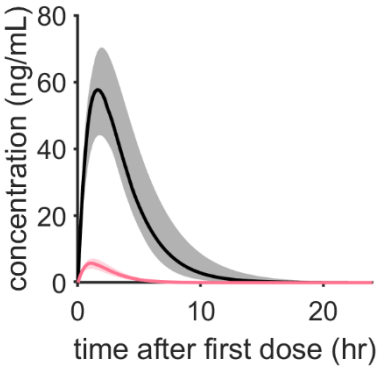
定常状態達成のために酵素誘導 DDI を考慮し、本剤 40 mg QD を 10 回投与した。仮想被験者を用いて DDI を伴う又は伴わない場合の両方で基質の血漿中濃度を得るためのシミュレーションを実施した。

CYP3A4 の基質であるミダゾラム 15 mg と本剤 40 mg の併用投与時、又はミダゾラム 15 mg の単独投与時に、シミュレーションを実施したミダゾラムの PK パラメータの幾何平均値を算出した。DDI ありのシナリオと DDI なしのシナリオを比較した場合の幾何平均比を表 2.7.2-22 に示す。

表 2.7.2-22. リソバリシブの非併用下及び併用下でシミュレーションを実施したミダゾラムの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び $C_{max}$ の幾何平均値及び対応する幾何平均比

| Parameters | Midazolam 15 mg alone | | Midazolam 15 mg + Risovalisib 40 mg | | Geometric Mean Ratio (DDI/non-DDI) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{0\text{-}inf}$ | $C_{max}$ |
| Single dose of Midazolam was given alone or with the 10th Risovalisib dosing ('Simulation_c-1') | | | | | | |
| Simulated | 267.5 | 57.0 | 17.6 | 5.7 | 0.066 | 0.099 |
| GeoCV% | 24.2 | 14.6 | 18.6 | 14.9 | 11.6 | 9.7 |
| Single dose of Midazolam was given alone or with the 11th Risovalisib dosing ('Simulation_c') | | | | | | |
| Simulated | 267.5 | 57.0 | 17.6 | 5.6 | 0.066 | 0.099 |
| GeoCV% | 24.2 | 14.6 | 18.6 | 14.9 | 11.6 | 9.7 |
| The ratios (11-Day dosing/10-Day dosing of Risovalisib, 'Simulation_c' / 'Simulation_c-1') | | | | | | |
| Fold difference | 1.000 | 1.000 | 0.995 | 0.996 | 0.995 | 0.996 |

GeoCV: Geometric Coefficient of Variation. Source simulated data: 67586 and 67587.
Source: M5.3.3.5-2 CYH33-ms-002 PBPK modeling report, Table 16




黒の実線及び灰色の網掛け部分は、それぞれリソバリシブ非併用時におけるミダゾラムの予測血漿中濃度の 50 パーセンタイル及び 5～95 パーセンタイルの範囲を示した。赤の実線及びピンク色の網掛け部分は、リソバリシブ 40 mg の併用投与時に予測されるミダゾラム血漿中濃度の 50 パーセンタイル及び 5～95 パーセンタイルの範囲を示した。

図 2.7.2-12. リソバリシブ併用時及び非併用時のミダゾラムのプロファイル

Source: M5.3.3.5-2, CYH33-ms-002 PBPK modeling report, Figure 10

本剤 10 日間投与と 11 日間投与の $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び $C_{max}$ を比較した結果、いずれも 0.9～1.1 倍の範囲内にあり、ミダゾラムへの誘導 DDI で定常状態に達していたことが示唆された。したがって、本剤とミダゾラムを併用投与した時の臨床 DDI アウトカムの検討には、本剤を 11 日間投与した（図 2.7.2-12）。AUCR 及び $C_{max}R$ がそれぞれ 0.066 及び 0.099 であったことから、CYP3A4 を介してミダゾラムの代謝に対して強力な誘導作用があり、ミダゾラムの血漿中曝露量を減少させたことが示唆された。

#### 2.7.2.4.2.3 ブプロピオンの薬物動態パラメータに対するリソバリシブの誘導作用

誘導-DDI プラットフォームの仮想被験者 100 例を用いて、ブプロピオン 100 mg 単回投与後のブプロピオンの PK プロファイルについて 24 時間シミュレーションを実施した（シミュレーション ID：67590）。内部検証のため、シミュレーションを実施したブプロピオン濃度を観察した臨床データと比較した。

酵素誘導 DDI の定常状態達成を可能にするため、本剤 40 mg QD を反復投与した。10 回目の本剤投与で、ブプロピオンを単回投与した（シミュレーション ID：67622）。仮想被験者を用いて DDI を伴う又は伴わない場合の両方で基質ブプロピオンの血漿中濃度を得るためのシミュレーションを実施した。

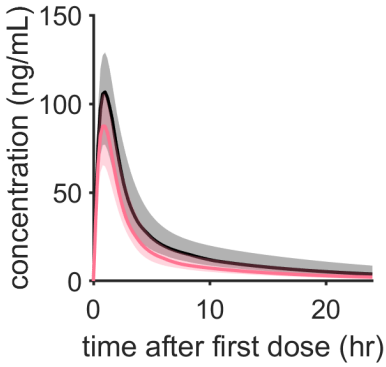
基質であるブプロピオン 100 mg と本剤 40 mg の併用投与時、又はブプロピオン 100 mg の単独投与時に、シミュレーションを実施したブプロピオンの PK パラメータの幾何平均値を算出した。DDI ありのシナリオと DDI なしのシナリオを比較した場合の幾何平均比を表 2.7.2-23 に示す。

表 2.7.2-23. リソバリシブの非併用下及び併用下でシミュレーションを実施したブプロピオンの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び $C_{max}$ の幾何平均値及び対応するブプロピオンの幾何平均比

| Parameters | Bupropion 100 mg | | Bupropion 100 mg + Risovalisib 40 mg | | Geometric Mean Ratio (DDI / non-DDI) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{0\text{-}inf}$ | $C_{max}$ |
| Single dose of Bupropion was given alone or with the 10th Risovalisib dosing (‘Simulation_c-1’) | | | | | | |
| **Simulated** | 633.8 | 105.6 | 413.5 | 88.1 | 0.652 | 0.834 |
| **GeoCV%** | 28.9 | 16.3 | 25.4 | 16.1 | 3.5 | 2.1 |
| Single dose of Bupropion was given alone or with the 11th Risovalisib dosing (‘Simulation_c’) | | | | | | |
| **Simulated** | 633.8 | 105.6 | 412.3 | 87.9 | 0.651 | 0.832 |
| **GeoCV%** | 28.9 | 16.3 | 25.4 | 16.1 | 3.5 | 2.1 |
| The ratios (11-Day dosing/10-Day dosing of Risovalisib, ‘Simulation_c’ / ‘Simulation_c-1’) | | | | | | |
| **Fold difference** | 1.000 | 1.000 | 0.997 | 0.998 | 0.997 | 0.998 |

GeoCV: Geometric Coefficient of Variation. Source simulated data: simulation IDs 67622 and 67623.
Source: M5.3.3.5-2, CYH33-ms-002 PBPK modeling report, Table 17

本剤の 10 日間投与と 11 日間投与の $AUC_{0\text{-}24h}$ 及び $C_{max}$ を比較した結果、いずれも 0.9～1.1 倍の範囲内にあり、ブプロピオンへの誘導 DDI で定常状態に達していたことが示唆された。したがって、本剤とブプロピオンを併用投与した時の臨床 DDI アウトカムの検討には、本剤を 11 日間投与した（図 2.7.2-13）。AUCR（DDI あり/DDI なし）及び $C_{max}R$（DDI あり/DDI なし）がそれぞれ 0.651 及び 0.832 であったことから、ブプロピオンの血漿中曝露量の減少に対するリソバリシブの弱い誘導作用が示唆された。




黒の実線及び灰色の網掛け部分は、それぞれリソバリシブ非併用時におけるブプロピオンの予測血漿中濃度の 50 パーセンタイル及び 5～95 パーセンタイルの範囲を示した。赤の実線及びピンク色の網掛け部分は、リソバリシブとの併用投与時に予測されるブプロピオン血漿中濃度の 50 パーセンタイル及び 5～95 パーセンタイルの範囲を示した。

図 2.7.2-13. リソバリシブ併用時及び非併用時のブプロピオンのプロファイル

Source: M5.3.3.5-2, CYH33-ms-002 PBPK modeling report, Figure 11

#### 2.7.2.4.2.4 ARA がリソバリシブの薬物動態パラメータに及ぼす影響

VBE プラットフォームでの最終モデルを用いてシミュレーションを実施したリソバリシブのプロファイルは、臨床データ（CYH33-104 試験、絶食条件下）と同程度であった。シミュレーションによるリソバリシブの $C_{max}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、CL/F の幾何平均値、$T_{max}$ 及び $t_{1/2}$ の中央値は、モデルのバリデーションで得られた値の 2 倍以内であった。

続いて、誘導-DDI プラットフォームで本剤の単独又は ARA 併用後のシミュレーションを実施した。リソバリシブ単独又は ARA との併用でシミュレートした薬物動態パラメータを表 2.7.2-24 に要約する。

表 2.7.2-24. 本剤単独投与（pH=2）及び ARA との併用投与（pH=4）後におけるリソバリシブ及び I27 の薬物動態パラメータの比較

| Parameters | Risovalisib | | I27 | |
|---|---|---|---|---|
| | **$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)** | **$C_{max}$ (ng/mL)** | **$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)** | **$C_{max}$ (ng/mL)** |
| **Simulated (without ARA)** | 5729.2 | 148.1 | 4093.0 | 52.5 |
| **GeoCV%** | 14.7 | 27.9 | 26.3 | 28.3 |
| **Simulated (with ARA)** | 4398.9 | 113.7 | 3142.6 | 40.3 |
| **GeoCV%** | 25.2 | 33.9 | 35.3 | 34.4 |
| **Ratio (ARA / non-ARA)** | 0.768 | 0.768 | 0.768 | 0.768 |
| **GeoCV%** | 18.8 | 18.8 | 18.8 | 18.8 |

Source: M5.3.3.5-2, CYH33-ms-002 PBPK modeling report, Table 19

リソバリシブ及び I27 の AUCR（DDI あり/DDI なし）及び $C_{max}R$（DDI あり/DDI なし）は、それぞれ 0.768 であった。pH 依存性 DDI 結果に対して酵素による DDI の解釈する一般的な基準（試験／参考の比の範囲は 0.8～1.25）に基づき、リソバリシブの AUC 低下に対する作用は弱かった。

要するに、PBPK モデリングによる評価では、（定常状態としての）本剤を反復投与後、リソバリシブは CYP3A4 及び CYP2B6 の誘導剤として、ミダゾラム（CYP3A4 基質）及びブプロピオン（CYP2B6 基質）の AUC をそれぞれ約 90%及び約 30%減少させた。また、PBPK モデリングでは、ARA がリソバリシブの吸収及び曝露量に対して軽度の pH 依存的影響を示した。

#### 2.7.2.4.3 患者を対象としたリソバリシブの PPK の評価及びモデルの構築

リソバリシブの PPK モデルは、4 つの臨床試験の計 355 例患者のデータに基づき構築された。各試験での投与量及び患者数を表 2.7.2-25 に示した。リソバリシブの PK パラメータに影響を及ぼす要因の評価を表 2.7.2-26 に示した。体重、性別、人種、ベースライン時の肝機能及び腎機能、並びにその他の生理学的及び病理学的に関連する臨床検査項目などのベースライン共変量を用いた。その結果を表 2.7.2-26 に示した。リソバリシブの PPK 解析結果の詳細については、PPK 解析報告書（M5.3.3.5-1）に記載した。

表 2.7.2-25. PPK モデリングのためのリソバリシブの臨床試験

| Study Number | Dose and Regimen | Number of Patients |
|---|---|---|
| Studies (monotherapy) | | |
| CYH33-101 | 1, 5, 10, 20, 30, 40, 60 mg QD, dose escalation and expansion in patients with advanced solid tumors in China | 173 |
| CYH33-G201 | 40 mg QD, safety run-in part and global phase II in patients with OCCC in China and Japan | 84 |
| Studies (combination) | | |
| CYH33-G102 | CYH33 30/20 mg QD in combination with Olaparib 300 mg/200 mg | 24 |
| CYH33-G103 | Combination therapy<br>Cohort 1: Risovalisib 40/30 mg QD +Fulvestrant 500 mg<br>Cohort 2: Risovalisib 30/20 mg+Fulvestrant 500 mg +Palbociclib 125 mg<br>Cohort 3: Risovalisib 30/20 mg QD+ Letrozole 2.5 mg+Palbociclib 125/100 mg | 74 |
| Total | | 355 |

QD: daily dosing
Source: M5.3.3.5-1, CYH33-ms-001 population PK modeling report, Table 1 and Table 5)

表 2.7.2-26. PPK 解析における患者のベースライン時の特性

| **Baseline Characteristics** | **Overall (N = 355)** |
|---|---|
| **Gender** | |
| Female | 316 (89.0%) |
| Male | 39 (11.0%) |
| **Age** | |
| Mean, year (SD) | 51.7 (9.95) |
| Median, year (Min, Max) | 52.0 (26.0, 77.0) |
| **Race** | |
| Caucasian | 17 (4.8%) |
| Asian | 338 (95.2%) |
| **Body mass index (BMI)** | |
| Mean, $kg/m^2$ (SD) | 22.3 (3.71) |
| Median, $kg/m^2$ (Min, Max) | 22.0 (13.1, 37.6) |
| **Body weight** | |
| Mean, kg (SD) | 56.8 (10.7) |
| Median, kg (Min, Max) | 56.0 (32.0, 93.0) |
| **Creatinine clearance (Crcl[a])** | |
| Mean, kg (SD) | 92.4 (26.2) |
| Median, kg (Min, Max) | 91.6 (42.7, 218) |
| **Alanine aminotransferase (ALT)** | |
| Mean, IU/L (SD) | 20.2 (15.5) |
| Median, IU/L (Min, Max) | 15.8 (3.30, 93.0) |
| **Aspartate aminotransferase (AST)** | |
| Mean, IU/L (SD) | 26.9 (19.0) |
| Median, IU/L (Min, Max) | 21.2 (9.00, 178) |
| **Total bilirubin (T-Bil)** | |
| Mean, μmol/L (SD) | 10.1 (4.38) |
| Median, μmol/L (Min, Max) | 9.30 (1.71, 30.4) |
| **ECOG[b] score** | |
| 0 (ECOG = 0) | 156 (43.9%) |
| 1 (ECOG = 1) | 199 (56.1%) |

[a] Crcl was estimated by Cockcroft-Gault formula
[b] ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group scale
Source: M5.3.3.5-1, CYH33-ms-001 population PK modeling report, Table 5

#### 2.7.2.4.3.1 PPK モデル

リソバリシブの PPK モデルは、一次吸収過程及び線形消失を伴う 1 コンパートメント線形分布モデルで評価した。I27 の PPK モデルは、線形消失を伴う 2 コンパートメント線形分布モデルで評価した。このモデルにより、臨床試験で認められたリソバリシブ及び I27 の PK 特性を適切に説明することが可能であった。1～60 mg の用量範囲では、リソバリシブの曝露量に明らかな時間依存性を認めなかった。PPK モデルで推定したリソバリシブの PK パラメータ推定値を表 2.7.2-27 に示した。

表 2.7.2-27. リソバリシブ及び I27 の最終モデルのパラメータ

| Parameters | Estimate | RSE% | Shrinkage% | EBV Shrinkage% |
|---|---|---|---|---|
| **Theta** | | | | |
| V2 (L) | 269 | 2.9 | NA | NA |
| KTR (1/h) | 0.0233 | 2.8 | | |
| CL3 (L/h) | 10.9 | 3.0 | | |
| V3 (L) | 24.6 | 7.0 | | |
| Additive for Risovalisib | 0.333 | 1.1 | | |
| Additive for Metabolite I27 | 0.264 | 1.0 | | |
| KA (1/h) | 0.626 | 8.9 | | |
| IF (mg) | 58.7 | 3.5 | | |
| GAMA (γ) | 10 | - | | |
| V6 (L) | 141 | 4.4 | | |
| Q (L/h) | 16.3 | 4.8 | | |
| WT on KTR | -0.761 | 17.1 | | |
| WT on V2 | 1.07 | 12.2 | | |
| **Omega** | | | | |
| KA | 0.927 | 7.0 | 29.4 | 27.5 |
| V2 | 0.297 | 6.1 | 23.8 | 24.4 |
| KTR | 0.337 | 4.9 | 15.5 | 15.8 |
| ***Corr.*** CL3: KTR | 0.419 | | | |
| CL3 | 0.426 | 4.1 | 9.6 | 9.7 |
| ***Corr.*** V3: KTR | 0.447 | | | |
| ***Corr.*** V3: CL3 | 0.786 | | | |
| V3:I27 | 0.375 | 19.9 | 26.1 | 26.3 |
| **Sigma** | | | | |
| RESIDUAL VARIANCE | 1.00 | FIX | 9.6 | |

Ka: Absorption rate constant; V2: Risovalisib apparent distribution volume of central compartment; KTR: Metabolism rate constant; V3: I27 Apparent distribution volume of central compartment; CL3: I27 apparent clearance; V6: I27 apparent volume of distribution of peripheral compartment; Q: I27 Apparent inter-compartmental clearance. INF: description parameter for dose-non-linearity; γ: exponential coefficient in dose non-linearity. NA: not applied.
Source: M5.3.3.5-1, CYH33-ms-001 population PK modeling report, Table 8

最終 PPK モデルにおけるリソバリシブ及び I27 のパラメータについて、本剤の経口投与後の吸収速度定数 Ka は 0.626 $h^{-1}$ であった。リソバリシブ及び代謝物 I27 は、体内で広範に分布した。リソバリシブの V2 は 269 L、I27 の V3 は 24.6 L であった。I27 の末梢の分布容積（V6）は 141 L、コンパートメント間クリアランスは 16.3 L/h であった。リソバリシブのクリアランスは KTR*V2=6.27 L/h であり、I27 のクリアランス（CL3=10.9 L/h）よりも低かった。

最終 PPK モデルの適合度プロット（図 2.7.2-14）から、本モデルにより本剤の経口投与後のリソバリシブの血漿中濃度-時間曲線が適切に説明されることが示された。リソバリシブの濃度実測値及び個々の予測濃度は、ユニティの線の周辺に（低濃度から高濃度へ）分布していた。CWRES と PRED の比較及び CIWRES と IPRED の比較では、予測値からの逸脱は示されなかった。したがって、このモデルは個々の曝露量の基準を求める上で適切であると考えられた。

リソバリシブの PPK モデルの視覚的事後予測性能評価（VPC）プロット（図 2.7.2-15）から、リソバリシブの血漿中濃度の低値（5 パーセンタイル）及び高値（95 パーセンタイル）のいずれについても、基本及び最終モデルを用いて得られたリソバリシブの予測値からの著しい逸脱がないことが示され、リソバリシブの個々の血漿中濃度実測値のほとんどが予測値の 90%CI 内にあった。

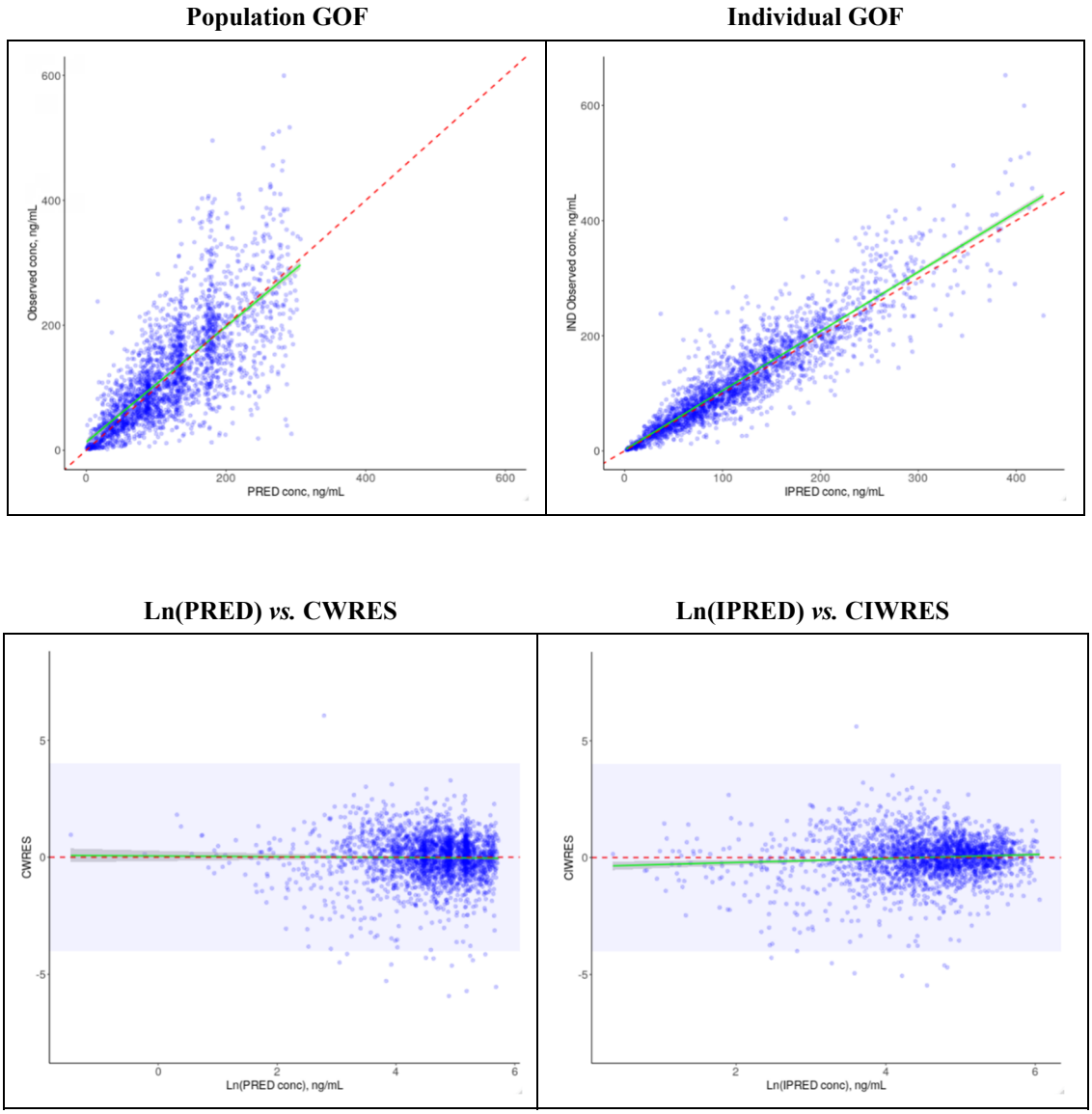
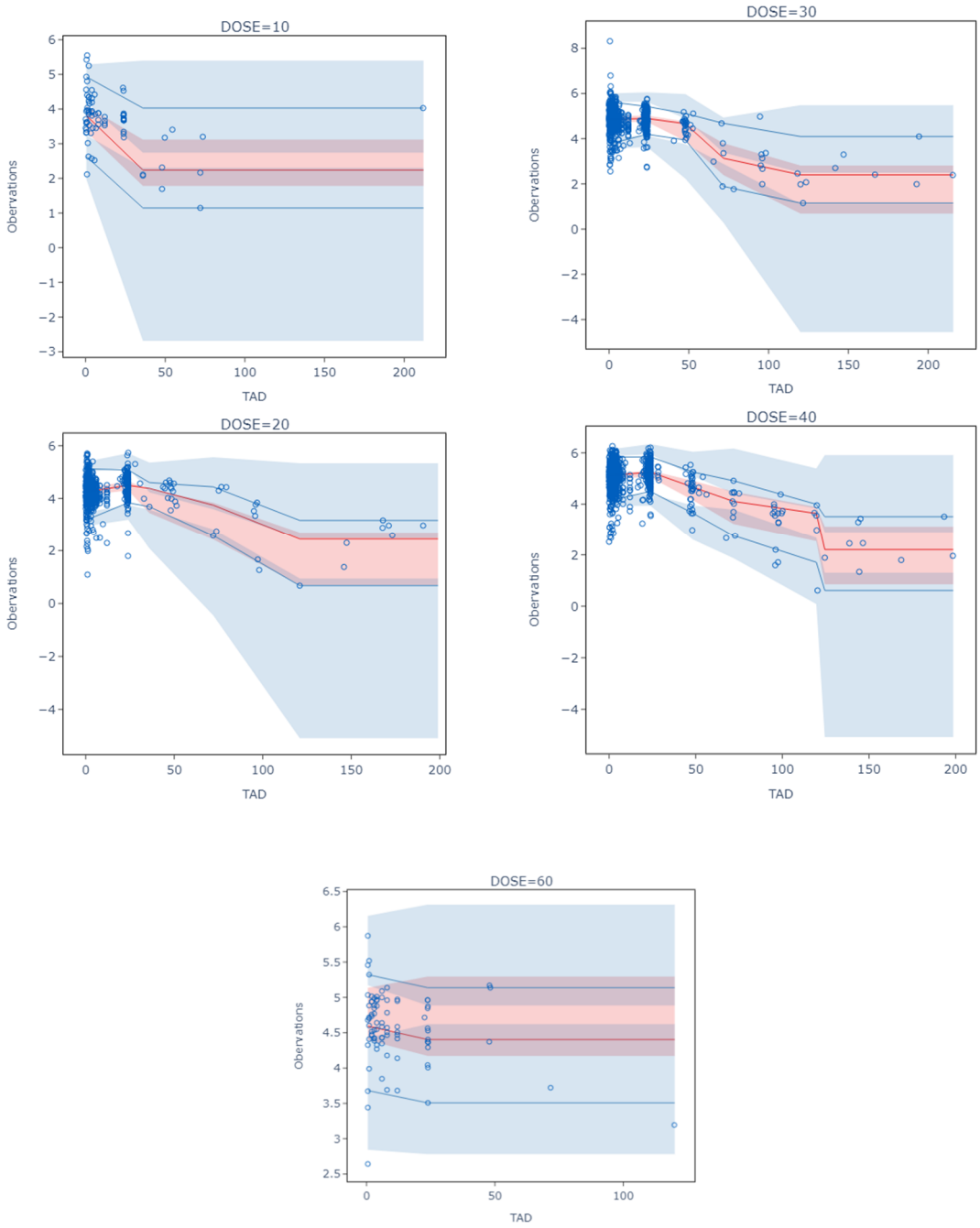



図 2.7.2-14. リソバリシブの PPK モデルの適合度プロット

Source: M5.3.3.5-1, CYH3-ms-001 population PK modeling report, Figure 7




Note: VPC plots of Risovalisib in dose-escalation trial (10 mg and 20 mg (left column), 30 mg and 40 mg (right column), 60 mg (bottom)) with semi-logarithmic scale; The shaded area (light blue and red) represents the 90% prediction interval and the predicted median of the 10th, 50th, and 90th percentiles of 1000 simulated data. The blue lines represent the 10th, and 90th percentiles of observed concentrations. The red lines represent the 50th percentiles of observed concentrations.

図 2.7.2-15. リソバリシブの PPK モデルの視覚的事後予測性能評価（VPC）

Source: M5.3.3.5-1, CYH33-ms-001 population PK modeling report, Figure 10

### 2.7.2.4.3.2 PPK 共変量の評価

体重はリソバリシブの中心コンパートメントの V2 及び KTR に影響する共変量である。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減少した。

最終モデルにより、I27 の中心コンパートメントの V3 及び I27 の代謝物の CL3 に影響を及ぼす有意な共変量はなかった。また、PPK 解析では、リソバリシブ及び I27 に対するベースライン時の肝機能（ALT、AST、T-Bil）及び腎機能（Crcl）の影響は統計学的に有意ではなかった（図 2.7.2-16）。共変量としての人種（白人 vs. アジア人）が PK パラメータに及ぼす影響は統計学的に有意ではなかった（M5.3.3.5-1）。

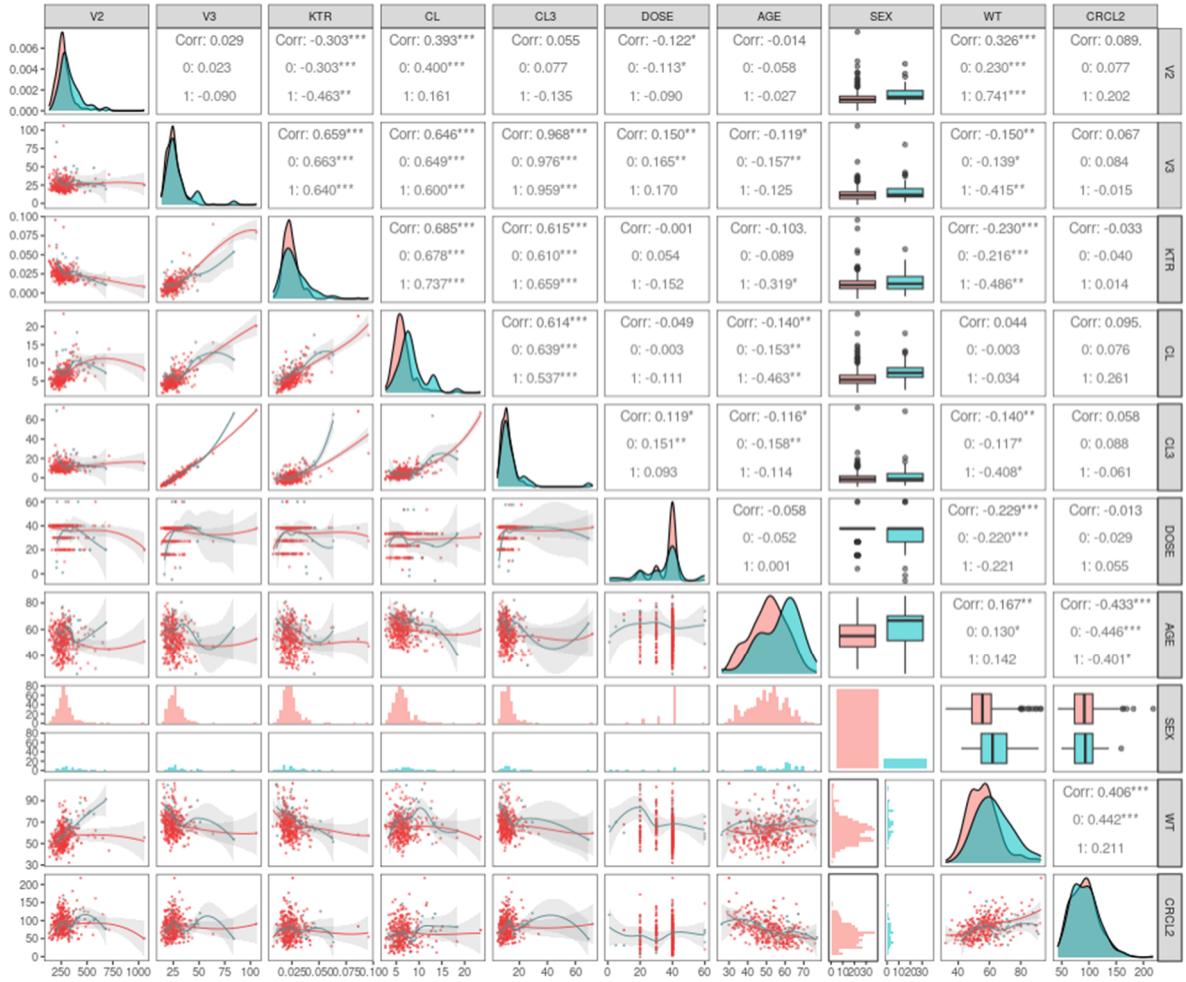



図 2.7.2-16. 共変量とパラメータ推定値の関連性
Source: M5.3.3.5-1, CYH33-ms-001 population PK modeling report, Figure 6

## 2.7.2.4.4 リソバリシブの薬物動態の要約

### 2.7.2.4.4.1 吸収

進行固形癌患者を対象に本剤を投与後、リソバリシブは速やかに吸収され、用量範囲 1～60 mg でのリソバリシブの $T_{max}$ 中央値は 1～4 時間であった。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。

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、$AUC_{0-\infty}$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、$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ約 1.30 及び 1.36 であった。低脂肪食又は高脂肪食の食事の種類により、リソバリシブ及び I27 の曝露量に及ぼす影響は、それぞれ同程度であった。

#### 2.7.2.4.4.2 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、明らかな血漿濃度依存性の関係（40～400 ng/mL）は認められなかった。

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、[$^{14}$C]CYH33 及び関連物質は血球中に一定の分布を示した。

#### 2.7.2.4.4.3 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結果、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った。未変化体のリソバリシブは血漿中の主要な放射性成分の一つであり、血漿中総放射能の 48.64%を占めた。血漿中の主要代謝物は M540（I27）で、血漿中総放射能曝露量の 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、循環血漿中の総放射能の 99.59%を占めた。

#### 2.7.2.4.4.4 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 で標識されたリソバリシブメシル酸塩（[$^{14}$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。

### 2.7.2.4.5 リソバリシブと I27 の PK に影響する内因性要因の検討

PPK モデルを用いて、リソバリシブの PK に影響する内因性要因を検討した。

- **人種：**白人患者はリソバリシブの併用投与試験（CYH33-G102 及び CYH33-G103 試験）でのみ対象とした。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 モデルでは、人種（白人 vs.アジア人）がリソバリシブの PK に影響する共変量ではないことが示された。

・ **体重：**PPK 解析で V2 とは正の相関性が示されたが、KTR とは負の相関性が示された。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正規分布の仮想集団（1000 例）の体重範囲を用いて実施した（表 2.7.2-28）。

表 2.7.2-28. アジア人の様々な体重の分布割合での $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ のシミュレーション

| Gender | Parameter | | | 25th | 50th | 75th |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Male | Weight (kg) | | | 54.8 | 61.4 | 67.8 |
| | $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ (ng·h/mL)# | Risovalisib | Geometric mean (90%CIs) | 5733 [5602, 5867] | 4678 [4567, 4791] | 3715 [3628, 3805] |
| | | | Ratio## | 1.23 | Reference | 0.795 |
| | | I27 | Geometric mean (90%CIs) | 2842 [2778, 2907] | 2861 [2797, 2926] | 2767 [2706, 2829] |
| | | | Ratio | 0.993 | Reference | 0.967 |
| Female | Weight (kg) | | | 49.0 | 54.6 | 61.7 |
| | $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ (ng·h/mL)# | Risovalisib | Geometric mean (90%CIs) | 7038 [6877, 7202] | 5801 [5663, 5941] | 4416 [4312, 4522] |
| | | | Ratio | 1.21 | Reference | 0.761 |
| | | I27 | Geometric mean (90%CIs) | 2842 [2778, 2907] | 2861 [2797, 2926] | 2766 [2706, 2829] |
| | | | Ratio | 0.993 | Reference | 0.967 |

# Geometric mean (90%CI lower limit, 90%CI upper limit)
## Ratio: Geometric mean for test group/50th Geometric mean
Source: M5.3.3.5-1, CYH33-ms-001 population PK modeling report, Table 10

各体重百分率群（25、50 及び 75 パーセンタイル）でシミュレーションしたリソバリシブの平均 $AUC_{0\text{-}24,ss}$ の範囲は、男性及び女性患者でそれぞれ 3715～5733 ng·h/mL 及び 4416～7038 ng·h/mL であった（表 2.7.2-28）。全患者の幾何平均比は基準値上限の 1.25 を超えなかった。女性患者の最小幾何平均比 0.761 は基準値 0.8 よりわずかに低かった（表 2.7.2-28）。同様に I27 の平均 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ の範囲は、男性及び女性患者でそれぞれ 2767～2861 ng·h/mL 及び 2766～2861 ng·h/mL であった。

様々な体重百分率群（25、50 及び 75 パーセンタイル）でのリソバリシブの $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ のシミュレーションでは、体重（又は体重パーセンタイル値）の増加に伴い、$AUC_{0\text{-}24h,ss}$ がわずかに減少したが、I27 の $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ の体重の増加に伴う変化は、男性及び女性患者ともごくわずかであった。女性でのリソバリシブの比が 0.8 をわずかに下回り、I27 では 0.8～1.25 以内であることを考慮すると、曝露量に対する体重による影響はごくわずかであった。以上より、体重に基づく用量調節は不要である。

・ **年齢：**年齢の WHO 分類基準に基づき、非高齢患者（年齢<65 歳）及び高齢患者（年齢≥65 歳）を対象に、リソバリシブ及び I27 の $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ の事後シミュレーションを実施した。シミュレーションによるリソバリシブの $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ の幾何平均値は、非高齢患者と高齢患者で同程度であった（それぞれ 6128 ng·h/mL 及び 5235 ng·h/mL）。表 2.7.2-29 に示すように、$AUC_{0\text{-}24h,ss}$ の非高齢者に対する高齢者の比は 0.855 であり、0.8～1.25 の範囲内であった。シミュレーションによる I27 の $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ は、高齢患者（2818 ng·h/mL）と非高齢患者（2798 ng·h/mL）で同程度であった。

PPK モデルを用いた事後予測により、非高齢者患者（年齢<65 歳）に対する高齢患者（年

齢≥65 歳）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。以上より、高齢患者でのリソバリシブの用量調節は不要である。

表 2.7.2-29. シミュレーションによるリソバリシブ 40 mg QD 投与後の非高齢患者及び高齢患者における $AUC_{0\text{-}24h,ss}$

| Parameter | | | Age group | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Young patients | Elderly patients |
| $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ (ng·h/mL)# | Risovalisib | Geometric mean (90%CIs) | 6128 [5952, 6309] | 5235 [5093, 5381] |
| | | Ratio | Reference | 0.855 |
| | I27 | Geometric mean (90%CIs) | 2798 [2738, 2859] | 2818 [2755, 2882] |
| | | Ratio | Reference | 1.01 |

# Geometric mean [90%CI lower limit, 90%CI upper limit]
## Ratio: Geometric mean for elderly/young group
Source: M5.3.3.5-1, CYH33-ms-001 population PK modeling report, Table 12

- **性別：**男性及び女性患者でのリソバリシブの $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ の事後シミュレーションでは、男性患者の $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ の方がわずかに少ないことが示された。女性に対する男性の比は表 2.7.2-30 に示すように 0.8 から 1.25 の範囲内であった。

表 2.7.2-30. シミュレーションによる男性及び女性患者へのリソバリシブ 40 mg QD 投与後の $AUC_{0\text{-}24h,ss}$

| Parameter | | | Gender | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Female Patients | Male Patients |
| $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ (ng·h/mL)# | Risovalisib | Geometric mean (90%CIs) | 5837 [5670, 6009] | 4703 [4576, 4834] |
| | | Ratio | Reference | 0.807 |
| | I27 | Geometric mean (90%CIs) | 2798 [2738, 2859] | 2818 [2755, 2882] |
| | | Ratio | Reference | 1.01 |

# Geometric mean [90%CI lower limit, 90%CI upper limit]
## Ratio: Geometric mean for male/Geometric mean of female group
Source: M5.3.3.5-1, CYH33-ms-001 population PK modeling report, Table 13

- **Crcl：**PPK 解析において、Crcl はリソバリシブ及び I27 の見かけのクリアランスの共変量ではなかった。

PPK モデルを用いた事後シミュレーションを実施し、ベースラインの腎機能（正常：Crcl≥90 mL/min、軽度：Crcl 60～89 mL/min）で層別化し、各腎機能群にアジア人患者 1000 例（男女とも）を組み入れた。

ベースライン時の腎機能が正常な患者の定常状態 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ の幾何平均値を基準値に用いて、リソバリシブと I27 の曝露量をそれぞれ比較した。腎機能正常の患者におけるリソバリシブの $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ の幾何平均値は軽度の腎機能障害の患者と同程度であり、曝露量はそれぞれ 5544 ng·h/mL 及び 6409 ng·h/mL で、比は 0.8～1.25 の範囲内であった。軽度の腎機能障害は、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。

リソバリシブ経口投与後の I27 の $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ は、腎機能正常及び軽度の腎機能障害の患者でそれぞれ 2867 ng·h/mL 及び 2818 ng·h/mL であった。$AUC_{0\text{-}24h,ss}$ の幾何平均比（軽度／正常）は 0.8～1.25 の範囲内であった（表 2.7.2-31）。軽度の腎機能障害は I27 の曝露量に影響を及ぼさない。

表 2.7.2-31. リソバリシブ 40 mg 投与後の正常腎機能患者と軽度腎機能障害患者におけるリソバリシブ及び I27 の $AUC_{0\text{-}24,ss}$ の比較（定常状態）

| Parameter | | | Normal Crcl: ≥ 90 mL/min | Mild renal impairment Crcl: 60 - 89 mL/min |
|---|---|---|---|---|
| $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ (ng·h/mL)# | Risovalisib | Geometric mean (90%CI) | 5544 [5396, 5697] | 6409 [6232, 6592] |
| | | Ratio## | Reference | 1.16 |
| | I27 | Geometric mean (90%CI) | 2867 [2800, 2935] | 2818 [2755, 2882] |
| | | Ratio | Reference | 0.984 |

# Geometric mean [90%CI lower limit, 90%CI upper limit]
## Ratio: Geometric mean for investigation / Geometric mean of Normal renal function group
Source: M5.3.3.5-1, CYH33-ms-001 population PK modeling report, Table 11

また、腎機能正常、並びに軽度及び中等度の腎機能障害の患者におけるリソバリシブ及び I27 の PK パラメータの実測値を比較することで、以下の PK 解析（CYH33-101-1a）を実施した（表 2.7.2-32、表 2.7.2-33、表 2.7.2-34 及び表 2.7.2-35）。

表 2.7.2-32. リソバリシブ 30 mg 単回投与後のリソバリシブの PK パラメータ（腎機能正常、並びに軽度及び中等度の腎機能障害の患者の平均値［SD］）

| Parameter (unit) | Normal 90 mL/min ≤Crcl (n=6) | Mild 60≤Crcl<90 ml/min (n=4) | Moderate 30≤Crcl<60 mL/min (n=2) |
|---|---|---|---|
| $T_{max}$ (h) | 3.49 (2.00-4.00) | 3.50 (2.00-8.03) | 4.00 (2.00-6.00) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 102 (36.3) | 94.3 (17.6) | 84.1 (33.9) |
| $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL) | 1288 (372) | 1413 (174) | 1098 (145) |

BRFI: Baseline renal function impairment.
Source: M5.3.3.5-3, CYH33-ms-004, integrated and comparative PK analysis report, Table 10

表 2.7.2-33. リソバリシブ 30 mg 反復投与後のリソバリシブの PK パラメータ（腎機能正常及び軽度の腎機能障害の患者の平均値［SD］）

| Parameter | Normal 90≤Crcl mL/min (n=5) | Mild 60≤Crcl<90 mL/min (n=4) | Ratio Mild/Normal |
|---|---|---|---|
| $T_{max}$ (h) | 3.00 (1.00-6.00) | 5.00 (3.00-12.0) | NA |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 199 (63.1) | 173 (88) | 0.869 |
| $C_{min}$ (ng/mL) | 124 (39) | 99.4 (61) | 0.802 |
| $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ (ng·h/mL) | 3804 (1084) | 3147 (1618) | 0.827 |
| $CL_{ss}/F$ (L/h) | 7.4 (2.68) | 12.2 (10.7) | NA |
| $R_{ac\ Cmax}$ | 2.01 (0.477) | 1.83 (0.96) | NA |
| $R_{ac\ AUC}$ | 3.25 (0.647) | 2.34 (1.38) | NA |

BRFI: Baseline renal function impairment.
Source: M5.3.3.5-3, CYH33-ms-004, integrated and comparative PK analysis report Table 11

表 2.7.2-34. リソバリシブ 30 mg 単回投与後の I27 の PK パラメータ（腎機能正常、並びに軽度及び中等度の腎機能障害の患者の平均値［SD］）

| Parameter (unit) | Normal 90≤Crcl mL/min (n=6) | Mild 60≤Crcl<90 ml/min (n=4) | Moderate 30≤Crcl<60 mL/min (n=2) |
|---|---|---|---|
| $T_{max}$ (h) | 23.9 (6.00-23.9) | 23.9 (6.00-23.9) | 23.9 (23.9-23.9) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 18.9 (5.47) | 16.2 (7.69) | 21.2 (0.636) |
| $AUC_{0-24h}$ (ng·h/mL) | 359 (120) | 315 (157) | 408 (72.8) |

BRFI: Baseline renal function impairment.
Source: M5.3.3.5-3, CYH33-ms-004, integrated pharmacokinetics report Table 12

表 2.7.2-35. リソバリシブ 30 mg 反復投与後の I27 の PK パラメータ（腎機能正常及び軽度の腎機能障害の患者の平均値［SD］）

| Parameter | Normal 90<=Crcl (n=5) | Mild 60<=Crcl<90 (n=4) | Ratio Mild/Normal |
|---|---|---|---|
| $T_{max}$ (h) | 6 (3.00-8.08) | 8 (3.00-23.9) | NA |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 71.3 (28.6) | 54.3 (36.5) | 0.762 |
| $C_{min}$ (ng/mL) | 55.4 (21.72) | 41.7 (27.7) | 0.752 |
| $AUC_{0-24h,ss}$ (ng·h/mL) | 1502 (643) | 1140 (771) | 0.759 |
| $R_{ac\ Cmax}$ | 3.51 (0.781) | 3.16 (1.76) | NA |
| $R_{ac\ AUC}$ | 3.97 (1.25) | 3.32 (1.70) | NA |

BRFI: Baseline renal function impairment.
Source: M5.3.3.5-3, CYH33-ms-004, integrated pharmacokinetics report Table 13

リソバリシブ（30 mg）単回投与及び反復投与後のリソバリシブ及び I27 の $AUC_{0-24h}$ 及び $C_{max}$ を比較した結果、ベースライン時の腎機能正常と軽度の腎機能障害で明らかな差は示されず、PPK モデリングによる曝露量に変化がないとの予測が裏付けられた。したがって、軽度の腎機能障害の患者でのリソバリシブの用量調節は不要である。

- **肝機能障害：**PPK モデリングにより、肝機能（ALT、AST、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いことが示された。

肝機能正常及び軽度の肝機能障害の患者におけるリソバリシブ及び I27 の PK パラメータの実測値を比較することで、以下の PK 解析（CYH33-101-1a）を実施した（表 2.7.2-36、表 2.7.2-37、表 2.7.2-38 及び表 2.7.2-39）。

表 2.7.2-36. リソバリシブ 30 mg 単回投与後リソバリシブの PK パラメータ（肝機能正常及び軽度の肝機能障害の患者の平均値［SD］）

| Parameter (unit) | Normal, BHFI=0 (n=9) | Mild, BHFI=1 (n=3) |
|---|---|---|
| $T_{max}$ (h) | 4.00 (2.00-8.03) | 3.00 (2.00-4.00) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 94.2 (21.4) | 103 (51.7) |
| $AUC_{0-24h}$ (ng·h/mL) | 1316 (244) | 1243 (474) |

BHFI=0: Baseline normal hepatic function impairment. T-Bil<=ULN.
Mild hepatic impairment: If T-Bil=1 <=ULN and AST >ULN or T-Bil>1 to 1.5 ULN with any AST levels
Source: M5.3.3.5-3, CYH33-ms-004, integrated pharmacokinetics report Table 14

表 2.7.2-37. リソバリシブ 30 mg 反復投与後のリソバリシブの PK パラメータ（肝機能正常及び軽度の肝機能障害の患者の平均値［SD］）

| Parameter | Normal BHFI=0 (n=6) | Mild BHFI=1 (n=3) | Ratio Mild/Normal |
|---|---|---|---|
| $T_{max}$ (h) | 5.00 (1.00-12.0) | 3.00 (1.00-3.00) | NA |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 188 (74.3) | 187 (80.5) | 0.995 |
| $C_{min}$ (ng/mL) | 109 (53.7) | 122 (43.9) | 1.12 |
| $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ (ng·h/mL) | 3566 (1451) | 3403 (1210) | 0.954 |
| $CL_{ss}/F$ (L/h) | 10.1 (8.93) | 8.34 (3.16) | NA |
| $R_{ac\ Cmax}$ | 1.94 (0.832) | 1.91 (0.371) | NA |
| $R_{ac\ AUC}$ | 2.85 (1.31) | 2.82 (0.574) | NA |

BHFI=0: Baseline normal hepatic function impairment. T-Bil<=ULN.
Mild hepatic impairment: If T-Bil(=1)<=ULN and AST >ULN or T-Bil>1 to 1.5 ULN with any AST levels
Source: M5.3.3.5-3, CYH33-ms-004, integrated pharmacokinetics report Table 15

表 2.7.2-38. リソバリシブ 30 mg 単回投与後の I27 の PK パラメータ（肝機能正常及び軽度の肝機能障害の患者の平均値［SD］）

| Parameter (unit) | Normal BHFI=0 (n=9) | Mild BHFI=1 (n=3) |
|---|---|---|
| $T_{max}$ (h) | 23.9 (6.00-23.9) | 23.9 (23.9-23.9) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 19.0 (6.23) | 16.4 (4.36) |
| $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL) | 367 (128) | 309 (109) |

BHFI=0: Baseline normal hepatic function impairment. T-Bil<=ULN.
Mild hepatic impairment: If T-Bil=1<=ULN and AST >ULN or T-Bil>1 to 1.5 ULN with any AST levels
Source: M5.3.3.5-3, CYH33-ms-004, integrated and comparative PK analysis report Table16

表 2.7.2-39. リソバリシブ 30 mg 反復後の I27 の PK パラメータ（肝機能正常及び軽度の肝機能障害の患者の平均値［SD］）

| Parameter | Normal BHFI=0 (n=6) | Mild BHFI=1 (n=3) | Ratio (Mild/Normal) |
|---|---|---|---|
| $T_{max}$ (h) | 5.00 (3.00-23.9) | 8.00 (3.00-8.08) | NA |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 70.2 (37.3) | 50.9 (10.4) | 0.725 |
| $C_{min}$ (ng/mL) | 53.0 (29.3) | 42.0 (5.76) | NA |
| $AUC_{0\text{-}24,ss}$ (ng·h/mL) | 1480 (814) | 1063 (185) | 0.718 |
| $R_{ac\ Cmax}$ | 3.46 (1.51) | 3.16 (0.474) | NA |
| $R_{ac\ AUC}$ | 3.69 (1.67) | 3.66 (0.987) | NA |

BHFI=0: Baseline normal hepatic function impairment. T-Bil<=ULN.
Mild hepatic impairment: If T-Bil=1<=ULN and AST >ULN or T-Bil>1 to 1.5 ULN with any AST levels
Source: M5.3.3.5-3, CYH33-ms-004, integrated pharmacokinetics report Table 17

単回及び反復投与後のリソバリシブの $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、ベースライン時の肝機能正常の患者と軽度の肝機能障害の患者で同程度であった。リソバリシブの単回及び反復投与後の肝機能正常群の I27 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、軽度肝機能障害群と同程度であった。したがって、軽度の肝機能障害の患者でのリソバリシブの用量調節は不要である。

### 2.7.2.4.6 外因性要因がリソバリシブの薬物動態に及ぼす影響

#### 2.7.2.4.6.1 食事の影響

空腹時投与に対する高脂肪食後又は低脂肪食後投与におけるリソバリシブの $AUC_{0-\infty}$及び $C_{max}$ の幾何平均値の比は、高脂肪食後投与ではそれぞれ 1.40 及び 1.51、低脂肪食後投与ではそれぞれ 1.35 及び 1.76 であった。I27 の $AUC_{0-\infty}$及び $C_{max}$ の幾何平均値の比は、高脂肪食後投与ではそれぞれ 1.36 及び 1.45、低脂肪食後投与ではそれぞれ 1.30 及び 1.44 であった。

#### 2.7.2.4.6.2 薬物相互作用

**併用薬によるリソバリシブへの影響**

健康被験者又は進行固形癌患者を対象に、CYP 酵素及びトランスポーターを介した薬物相互作用がリソバリシブの薬物動態に及ぼす潜在的な影響を評価した臨床試験は実施しなかった。

ヒトを対象とした試験では、本剤の主要な代謝物は I27 であり、カルボキシルエステラーゼによるアミド加水分解を介し行われる。そのため、カルボキシルエステラーゼ阻害剤との併用時には、リソバリシブから I27 への変換が阻害される可能性がある。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。

代謝安定性試験でリソバリシブをヒト肝ミクロソームとインキュベートした結果、60 分間のインキュベーション後におけるヒト肝ミクロソーム中のリソバリシブ残存率（3.00 µM）は 96.5%、算出された $CL_{int}$ 値は 1.50 mL/min/kg であったことから、ヒトでのミクロソーム代謝を通じたリソバリシブのクリアランス率は低いことが示唆される。

*In vitro* 試験では、pH 1.2 で 79.45 µg/mL であったリソバリシブの溶解度が、中性緩衝液（pH 4.0）中で 15.83 µg/mL まで低下することが示された。リソバリシブの吸収及び曝露量は、ARA との併用で低下する可能性がある。PBPK モデリングにより、リソバリシブと ARA との薬物相互作用を評価した結果、胃内 pH が 2.0 から 4.0 に上昇した場合、リソバリシブの $AUC_{0-inf}$ は 21.0%低下し、リソバリシブの吸収が減少することが示された。ARA とリソバリシブを同時に投与することは避けるべきである。

**リソバリシブの他の併用薬への影響**

リソバリシブ及び I27 は主要な CYP 酵素の阻害剤とは考えられず、CYP 阻害を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低かった。

リソバリシブ及び I27 は CYP1A2 誘導の可能性を示さなかったが、*in vitro* 試験で CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、及び CYP3A4 に対する誘導作用を示した。PBPK モデリングによる評価では、リソバリシブを（定常状態として）1 日 1 回反復投与した結果、リソバリシブは CYP3A4 及び CYP2B6 の誘導剤として、ミダゾラム（CYP3A4 基質）及びブプロピオン（CYP2B6 基質）の AUC をそれぞれ約 90%及び約 30%減少させた。リソバリシブと CYP3A4 又は CYP2B6 との潜在的な薬物相互作用については、併用薬の曝露量が減少すること、その結果、有効性が欠如する可能性をモニタリングすべきである。

*In vitro* 試験では、リソバリシブ及び I27 が P-gp 及び BCRP の阻害剤であることが示された。$I_{max}$, U/$IC_{50}$ 値が 0.1 未満であったことから、リソバリシブ及び I27 による P-gp 及び BCRP 阻害に起因する薬物相互作用の可能性は低いことが示唆された。高濃度のリソバリシブ及び I27 は OATP1B3 及び MATE1/2-K の潜在的阻害剤であったが、臨床用量で OATP1B3 及び MATE1/2-K を阻害して DDI を引き起こす可能性は低い。リソバリシブ及び I27 はいずれも OAT1、OAT3、OCT2 の基質ではなかった。リソバリシブはこれらのトランスポータに対して阻害作用を示さなかったが、I27 は OAT3 に対して弱い阻害作用（$IC_{50}$＞100 μM）を示した。これは臨床用量/濃度範囲内では起こり得ないものであり、OAT1 や OCT2 に対しては阻害作用を示さなかった。

#### 2.7.2.4.7 中国人と日本人患者における薬物動態の比較

CYH33-G201 試験では、中国人及び日本人患者を対象に本剤を 1 日 1 回投与し、定常状態のリソバリシブ及び I27 のトラフ濃度を図 2.7.2-8 に示した。中国人及び日本人で、おおむね同程度で、人種的要因によるリソバリシブ及び I27 の濃度に対する影響は認められなかった。

中国人と日本人の進行固形癌患者を対象に本剤の単回又は反復投与後のリソバリシブ及び I27 の薬物濃度データから解析した薬物動態パラメータを表 2.7.2-40、表 2.7.2-41、表 2.7.2-42 及び表 2.7.2-43 で比較した。

表 2.7.2-40. 中国人及び日本人患者における単回投与時のリソバリシブの PK パラメータ、平均値（SD）

| | **Chinese (CYH33-101-1a)** | **Japanese (CYH33-G201)** |
|---|---|---|
| **Parameter (unit)** | **40 mg** | **40 mg** |
| | **(n = 3)** | **(n = 4)** |
| $T_{max}$ (h) | 2.00 (2.00 - 3.00) | 3.92 (1.85 - 5.72) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 97.9 (27.9) | 196 (37.5) |
| $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL) | 1308 (403) | 2700 (232) |

NC= not calculated; In study CYH33-101-1a Chinese patients on PK evaluation with intense PK sampling, the patients were fasted overnight before dosing and remained fasted 4 hours after taking Risovalisib. In CYH33-G201 with Japanese patients, Risovalisib were taken two hours after a light breakfast and were refrained from eating at least 1 h after administration of Risovalisib.
Source: M5.3.3.5-3, CYH33-ms-004, integrated pharmacokinetics report Table 6

表 2.7.2-41. 中国人及び日本人患者における単回投与時の I27 の PK パラメータ、平均値（SD）

| | **Chinese (CYH33-101-1a)** | **Japanese (CYH33-G201)** |
|---|---|---|
| **Parameter (unit)** | **40 mg** | **40 mg** |
| | **(n = 3)** | **(n = 4)** |
| $T_{max}$ (h) | 23.9 (8.00 - 23.9) | 6.87 (3.93-23.6) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 22.7 (11.0) | 37.0 (12.8) |
| $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL) | 421 (186) | 738 (236) |

NC= not calculated; In study CYH33-101-1a Chinese patients on PK evaluation with intense PK sampling, the patients were fasted overnight before dosing and remained fasted 4 hours after taking Risovalisib. In CYH33-G201 with Japanese patients, Risovalisib were taken two hours after a light breakfast and were refrained from eating at least 1 h after administration of Risovalisib.
Source: M5.3.3.5-3, CYH33-ms-004, integrated pharmacokinetics report Table 7

表 2.7.2-42. 中国人及び日本人患者における反復投与時のリソバリシブの PK パラメータ、平均値（SD）

| | **Chinese (CYH33-101-1a)** | **Japanese (CYH33-G201)** |
|---|---|---|
| **Parameter** | **40 mg** | **40 mg** |
| | **(n = 7)*** | **(n = 4)** |
| $T_{max}$ (h) | 4.00 (1.00 - 6.00) | 5.99 (3.92-8.10) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 224 (79.4) | 422 (131) |
| $C_{min}$ (ng/mL) | 143 (67.9) | 230 (83.4) |
| $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL) | 3937 (1436) | 7610 (2410) |
| $CL_{ss}/F$ (L/h) | 10.2 (4.94) | 4.98 (1.97) |
| $R_{ac\ Cmax}$ | 3.18 (1.30) | 2.17 (0.524) |
| $R_{ac\ AUC}$ | 4.33 (1.78) | 2.82 (0.809) |

NC= not calculated; In study CYH33-101-1a Chinese patients on PK evaluation with intense PK sampling, the patients were fasted overnight before dosing and remained fasted 4 hours after taking Risovalisib. In CYH33-G201 with Japanese patients, Risovalisib were taken two hours after a light breakfast and were refrained from eating at least 1 h after administration of Risovalisib.
*: intense PK evaluation available in 7 patients.
Source: M5.3.3.5-3, CYH33-ms-004, integrated pharmacokinetics report Table 8.

表 2.7.2-43. 中国人及び日本人患者における反復投与時の I27 の PK パラメータ、平均値（SD）

| | **Chinese (CYH33-101-1a)** | **Japanese (CYH33-G201)** |
|---|---|---|
| **Parameter** | **40 mg** | **40 mg** |
| | **(n = 7)** | **(n = 4)** |
| $T_{max}$ (h) | 4.00 (1.00 - 4.00) | 7.85 (3.92-24.0) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 100 (27.2) | 134 (35.0) |
| $C_{min}$ (ng/mL) | 85.6 (32.1) | 106 (32.6) |
| $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL) | 2071 (645) | 2993 (820) |
| $R_{ac\ Cmax}$ | 6.59 (1.88) | 3.88 (1.18) |
| $R_{ac\ AUC}$ | 7.03 (2.02) | 4.28 (1.23) |

NC= not calculated; In study CYH33-101-1a Chinese patients on PK evaluation with intense PK sampling, the patients were fasted overnight before dosing and remained fasted 4 hours after taking Risovalisib. In CYH33-G201 with Japanese patients, Risovalisib were taken two hours after a light breakfast and were refrained from eating at least 1 h after administration of Risovalisib.
*: intense PK evaluation available in 7 patients.
Source: M5.3.3.5-3, CYH33-ms-004, integrated pharmacokinetics report Table 9.

日本人患者（4 例）でのリソバリシブ及び I27 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、中国人患者（3 例）より高かった。CYH33-G201 試験では、日本人患者は食後 2 時間以上経過した後に本剤の投与を許容した。一方、CYH33-101-1a 試験では、中国人患者は、本剤の投与前は一晩絶食し、本剤の投与後 4 時間絶食状態を維持する必要があった。この曝露量の差異は、症例数が少なく明確な考察は困難なものの、投与条件の違い（CYH33-101-1a 試験［中国人患者］では絶食条件下、CYH33-G201 試験［日本人患者］では食後 2 時間）に起因する可能性がある。また、日本人患者で曝露量が高かった傾向を認めたということは、食事によりリソバリシブの曝露量が増加することを支持した。

### 2.7.2.4.8 曝露量-反応関係

#### 2.7.2.4.8.1 曝露量と有効性の関連性

曝露量-有効性関係解析対象集団（ERS）には、再発又は持続性の OCCC 患者を対象とした 2 つの臨床試験（CYH33-101 Ib［OCCC コホート、治験責任医師による評価］及び CYH33-G201［BIRC 評価］試験）を含めた。ERS には 100 例のアジア人女性が含まれた。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。

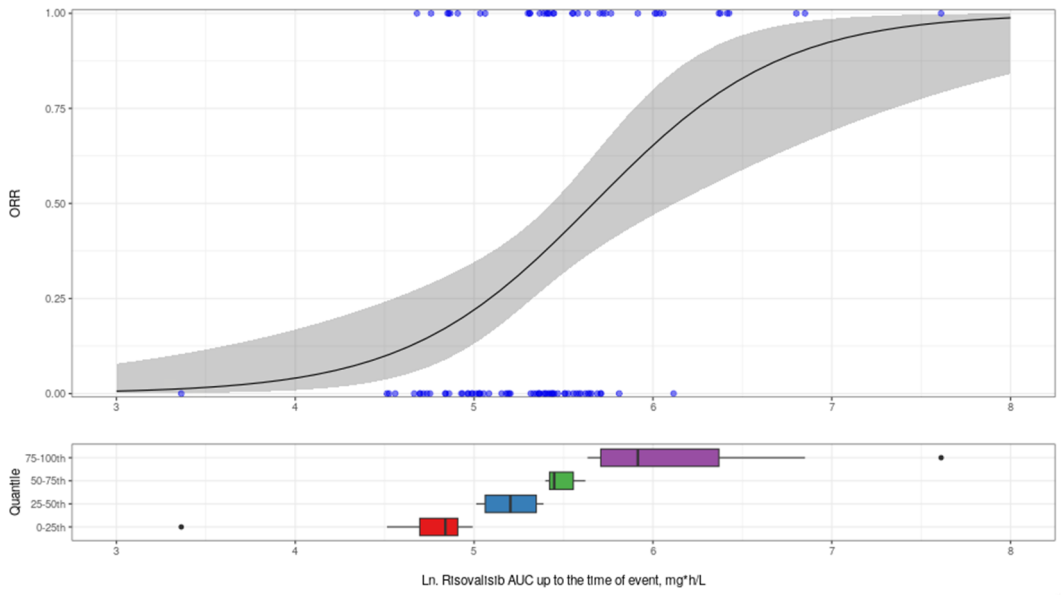
二値評価項目を用いる臨床アウトカムについては、以下のロジスティック回帰モデルを用いた。

$$\text{logit}(P)=\beta 0+\beta 1X+\beta 2Z$$

ここで、$P$ はイベントの発生確率、$X$ は曝露量、$Z$ は共変量である。

モデリング解析は、主要評価項目 ORR のほか、副次評価項目であるその他の臨床的有効性指標（治験担当医師の評価に基づく ORR（CYH33-G201 の場合）、DCR、DoR（奏効期間）、PFS 等の特定の従属変数を含む）を組み込んで実施した。

**Ln. $AUC_{TE}$ of Risovalisib vs. ORR**




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

図 2.7.2-17. ORR に基づいた E-R 関係（Ln($AUC_{TE}$) vs ORR）を評価する一般化線形回帰モデル

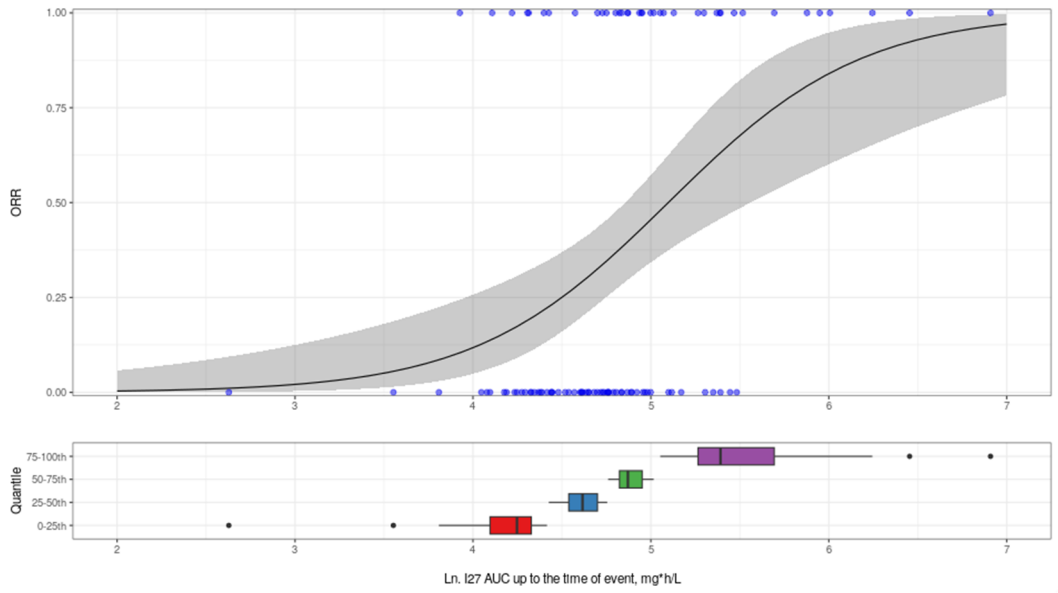
（Logit[$p$]=$b0$+$b1$×PK パラメータ、*** p 値<0.001）

Source: M5.3.3.5-1, CYH33-ms-001 population PK modeling report, Figure 17

リソバリシブの $AUC_{TE}$ と ORR の関係、及び $AUC_{TE}$ の分布を図 2.7.2-17 に示す。リソバリシブの E-R 曲線をロジスティック回帰に当てはめた。また、$AUC_{TE}$ の分布を箱ひげ図で示した。その結果、$AUC_{TE}$ と ORR の間に有意な正の相関性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性があった（p=0.00012<0.001）。$C_{avg\,TE}$ と ORR の間で統計的に有意な相関性は示されなかった（p=0.806>0.05）。

また、CDOSE と DCR の間（p=0.0204<0.05）、$AUC_{TE}$ 及び DCR の間（p=0.037<0.05）に有意な正の相関が認められた。$C_{avg\,TE}$ と DCR の統計的に有意な相関性は示されなかった（p=0.228>0.05）。

**Ln $AUC_{TE}$ of I27 *vs.* ORR**




| | |
|---|---|
| **Odds ratio (95%CI):** | 6.280 (2.503-18.979) |
| **p.value (>\|z\|):** | 0.00035*** |

図 2.7.2-18. ORR に基づいた I27 の E-R 関係を評価する一般化線形回帰モデル（Logit[*p*]=*b0*+*b1*×PK パラメータ、***p 値<0.001）
Source:M5.3.3.5-1, CYH33-ms-001 population PK modeling report, Figure 21

Ln（I27 の $AUC_{TE}$）と ORR との関係及び $AUC_{TE}$ の分布（Q1～Q4）を図 2.7.2-18 に示した。E-R 曲線をロジスティック回帰に当てはめた。また、$AUC_{TE}$ の分布を箱ひげ図で示した。その結果、I27 の $AUC_{TE}$ と ORR の間の有意な正の相関性が示された（p=0.00035<0.001）。$C_{avg\,TE}$ と ORR の間に有意な相関性はなかった（p=0.575>0.05）。

また、I27 の $AUC_{TE}$ と DCR の間に有意な正の相関性が示された（p=0.0091<0.01）。I27 の $C_{avg}$ と DCR の間には統計学的に有意な相関性があった（p=0.043<0.05）。

*PIK3CA* 遺伝子ホットスポット変異を有する OCCC 患者 100 例のサブグループ解析を実施した。エクソン変異部位に従って患者をエクソン 20（53 例）とエクソン 9 変異（47 例）の 2 つの

サブグループに分けた。ORR に対する曝露パラメータ（CDOSE、$AUC_{TE}$、$C_{avg\,TE}$）のロジスティック回帰曲線のプロットを図 2.7.2-19 に示した。その結果、エクソン 20 及びエクソン 9 変異のサブグループにおける CDOSE 及び $AUC_{TE}$ と ORR の間に有意な正の相関性があることが示された（p<0.05）。

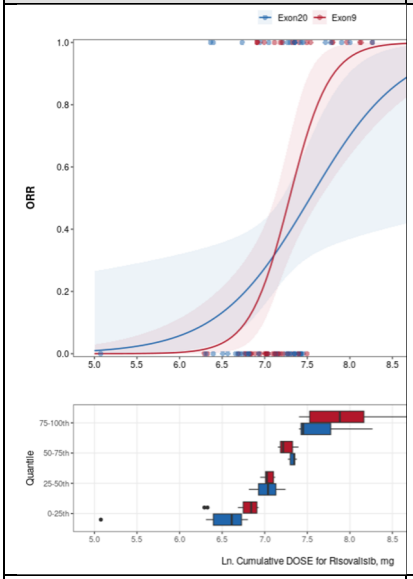
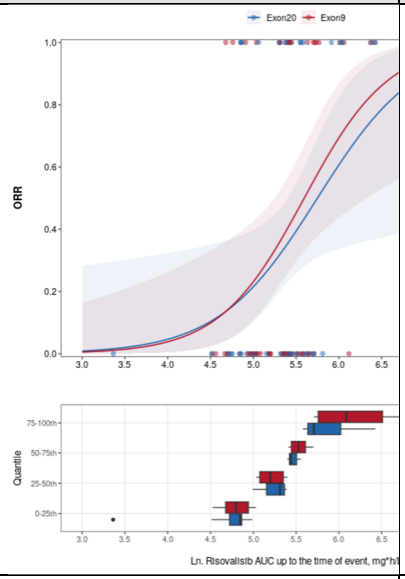
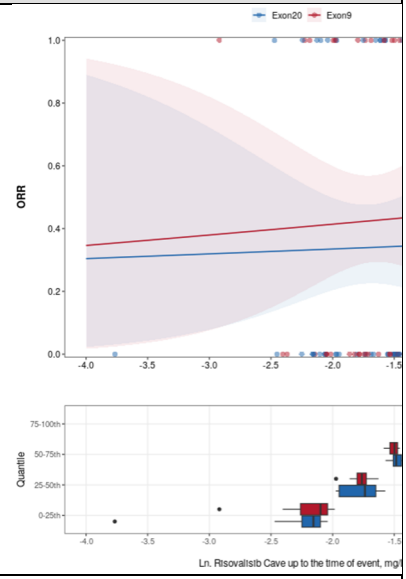
| **Ln. CDOSE *vs.* ORR** | **Ln. $AUC_{TE}$ *vs.* ORR** | **Ln. $C_{avg\,TE}$ *vs.* ORR** |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **Odds ratio (95%CI):** **Exon 9:** 69.137 (6.737-2100.328) **Exon 20:** 6.191 (1.468-37.731)<br>**p.value (>\|z\|):** **Exon 9:** 0.003** **Exon 20:** 0.025* | **Odds ratio (95%CI):** **Exon 9:** 7,533 (2,101-41,182) **Exon 20:** 5,628 (1,360-32,641)<br>**p.value (>\|z\|):** **Exon 9:** 0.007** **Exon 20:** 0.031* | **Odds ratio (95%CI):** **Exon 9:** 1.155 (0.269-5.187) **Exon 20:** 1.073 (0.313-4.197)<br>**p.value (>\|z\|):** **Exon 9:** 0.845 **Exon 20:** 0.912 |

図 2.7.2-19. ORR に基づいたエクソン 9 及びエクソン 20 変異を有する患者における E-R 関係を評価する一般化線形回帰モデル

（Logit[*p*]=*b0*+*b1**PK パラメータ、*p 値<0.05、**p 値<0.01）

Source: M5.3.3.5-1, CYH33-ms-001 population PK modeling report, Figure 25

リソバリシブの曝露量（CDOSE、$AUC_{TE}$）は、OCCC 患者のエクソン 9 又はエクソン 20 変異サブグループにおける ORR 及び DCR に対して用量依存性を示した。ただし、$C_{avg\,TE}$ との統計的に有意な相関性はなかった（p>0.05）。

無増悪生存期間（PFS）に対する $AUC_{TE}$ の中央値別に、PFS の生存曲線（Kaplan-Meier）のプロットを図 2.7.2-20 に示した。

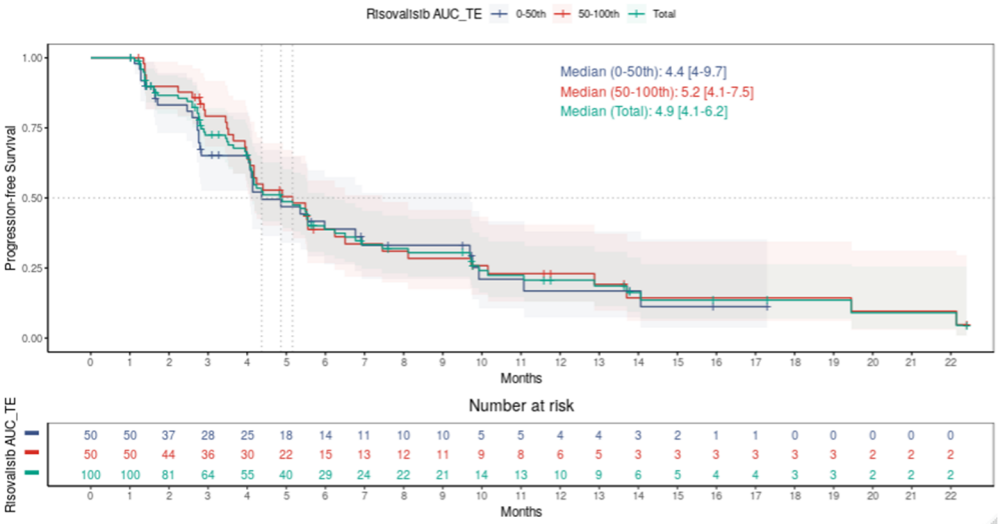



図 2.7.2-20. リソバリシブの $AUC_{TE}$ の中央値別の PFS

Source: M5.3.3.5-1, CYH33-ms-001 population PK modeling report, Figure 19

E-R モデルにより、PFS の中央値は高曝露群（中央値［50～100 パーセンタイル］）で 5.2 ヵ月、低曝露群（中央値［0～50 パーセンタイル］）で 4.4 ヵ月と予測された。ERS における全体的な PFS の予測値は 4.9 ヵ月であった。

DoR に対する $AUC_{TE}$ の中央値別に、DoR の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.2-21 示した。

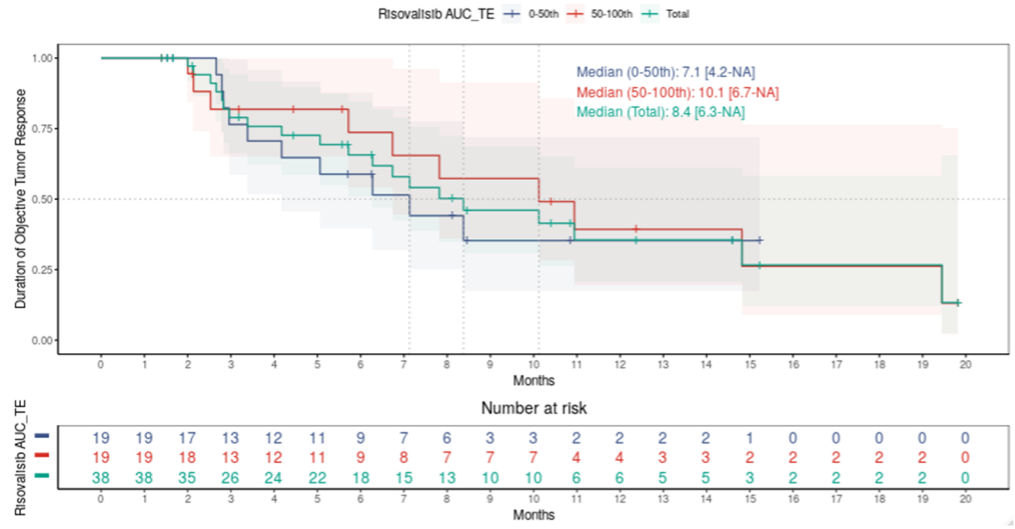



図 2.7.2-21. リソバリシブの $AUC_{TE}$ の中央値別の DoR の Kaplan-Meier プロット

Source: M5.3.3.5-1, CYH33-ms-001 population PK modeling report, Figure 20

E-R モデルにより、DoR は高曝露群で 10.1 ヵ月、低曝露群で 7.1 ヵ月と予測された。モデルから予測された DoR は、ERS 全体で 8.4 ヵ月であった。

モデリング及びシミュレーションによる臨床的ベネフィット（mPFS 及び DoR）のその他の所見を PPK 及び E-R 関係報告書（M5.3.3.5-1）に示した。

### 2.7.2.4.8.2 曝露量と安全性の関連性

曝露-安全性（E-S）解析対象集団には 4 つの臨床試験（CYH33-101、CYH33-G201、CYH33-G102［他剤との併用］及び CYH33-G103［他剤との併用］試験）を含めた。合計で 355 例に本剤を投与し、PK 用血液検体を採取した。E-S 解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.2-26 に示した。

空腹時血糖に対する高血糖とリソバリシブの曝露量との関係を、線形混合効果モデルにより検討した。E-S 相関分析に含めたその他の副作用は、下痢、貧血及び血小板減少症であった。本解析は第 I 相及び第 II 相臨床試験の投与期におけるベースライン濃度-時間曲線下面積（$AUC_{baseline}$=ベースライン DOSE/CL）及び平均濃度-時間曲線下面積（$AUC_{average}$=平均 DOSE/CL）に基づくものであった。

**高血糖**

データ可視化により、リソバリシブの曝露量と空腹時血糖の相関性を検討した。投与前の空腹時血糖をベースライン値として用いた。血糖値の変化率（ΔFBG、%）及びベースライン値に対するの変化率（%）を評価した。

その結果、20 mg QD 以上の用量群の患者では空腹時血糖値がベースライン値よりも有意に高いことが示された。20 mg 及び 30 mg の用量群の患者の空腹時血糖値の上昇は、ベースライン値の 1.5～4 倍であったが、40 mg 及び 60 mg QD の用量群の一部の患者では、空腹時血糖値がベースライン値の 6～9 倍に上昇した。

線形混合効果モデルを用いて、空腹時血糖値とリソバリシブの曝露量を対応させた。空腹時血糖値の変化率の関係は、固定効果及びランダム効果の両方を含んでいた。これを以下のモデル式に示した。

[redacted] = [redacted] 式 1

式 1 の β はパラメータ係数、Ln は対数関数、ns 及び poly はそれぞれ自然スプライン関数及び多項式関数である。各効果パラメータの種類及び詳細を表 2.7.2-44 に示した。空腹時血糖変化値に関連するパラメータは表 2.7.2-45 に示した。

表 2.7.2-44. 空腹時血糖値の変化率に対するリソバリシブの曝露量のモデリングパラメータ

| Parameter category | Variable, unit | The type of the variable | Description/Meaning | function |
|---|---|---|---|---|
| Dependent variable | Ln(FBG Relative Percentage), % Baseline | Continuous variable | Percentage change from baseline in fasting blood glucose of patients after natural logarithmic treatment | Eq. 1 |
| Fixed effect | $C_{avg}$, mg/L | Continuous variable | Average plasma concentration within a dose interval | Natural splines (with 33.3% and 66.7% quantiles as nodes) |

| Parameter category | Variable, unit | The type of the variable | Description/Meaning | function |
|---|---|---|---|---|
| | | | $C_{avg}$ = average DOSE/(CL*24h) | |
| | Treatment Day, day | Continuous variable | Number of days of Risovalisib treatment at the time of fasting blood glucose collection | Quadratic polynomials |
| | cFBG (centered fasting blood glucose), nmol/L | Baseline variable | Centered baseline blood glucose value after treatment | - |
| | TAD (time after dose), h | Time variable | Time after dosing | Natural spline (fixed 6, 12, 18 hours, respectively) |
| Random effects | Random effect intercept and cycle related slope by patients ID. | | | |

Source: M5.3.3.5-1, CYH33-ms-001 population PK modeling report, Table 16

線形仮説検定により、残差はゼロ線の周辺に均等に分布し、顕著な外れ値は認められないことが示された。残差正規性の検定（QQ プロット及び密度曲線）により、モデルの残差が正規分布に従うことが示された。ランダム効果は、モデルの仮定に合致する基準線の近くに分布していた。固定効果の共線性検定により、本モデルには顕著な多重共線性がないことが示された（VIF<5）。モデルの評価結果から、本モデルはリソバリシブの曝露量と空腹時血糖値の変化率の関係の評価に適していることが示唆された。

表 2.7.2-45. 線形混合効果モデルにおけるパラメータ推定値の要約

| | Estimate | Std. Error | t value |
|---|---|---|---|
| (Intercept) | 4.598 | 0.071 | 64.3 |
| ns($C_{avg}$, knots = quantile($C_{avg}$, c(0.33, 0.67), na.rm = TRUE))1 | 0.157 | 0.05 | 3.15 |
| ns($C_{avg}$, knots = quantile($C_{avg}$, c(0.33, 0.67), na.rm = TRUE))2 | 0.825 | 0.172 | 4.8 |
| ns($C_{avg}$, knots = quantile($C_{avg}$, c(0.33, 0.67), na.rm = TRUE))3 | 0.64 | 0.125 | 5.14 |
| cFBG (centered fasting blood glucose) | -0.106 | 0.01 | -10.6 |
| ns(TAD (time after dose), knots = c(6, 12, 18)):1 | 0.369 | 0.013 | 29.3 |
| ns(TAD (time after dose), knots = c(6, 12, 18)) :2 | 0.026 | 0.013 | 2.04 |
| ns(TAD (time after dose), knots = c(6, 12, 18)) :3 | 0.387 | 0.016 | 23.5 |
| ns(TAD (time after dose), knots = c(6, 12, 18)) :4 | -0.152 | 0.012 | -13.1 |
| poly(Treatment Day, degree = 2)1 | -17.5 | 4.02 | -4.35 |
| poly(Treatment Day, degree = 2)2 | -6.21 | 2.78 | -2.24 |

Source: M5.3.3.5-1, CYH33-ms-001 population PK modeling report, Table 17

シミュレーション結果でベースライン値に対する空腹時血糖は、リソバリシブの平均血漿中濃度（$C_{avg}$、mg/L 又は μg/mL）の上昇とともにリソバリシブ投与後 7.5～12 時間以内に上昇し、最

高値に達して定常状態で維持された。空腹時血糖は 12 時間後に、リソバリシブの血漿中濃度の低下とともに、徐々にベースラインまで回復した（図 2.7.2-22）。

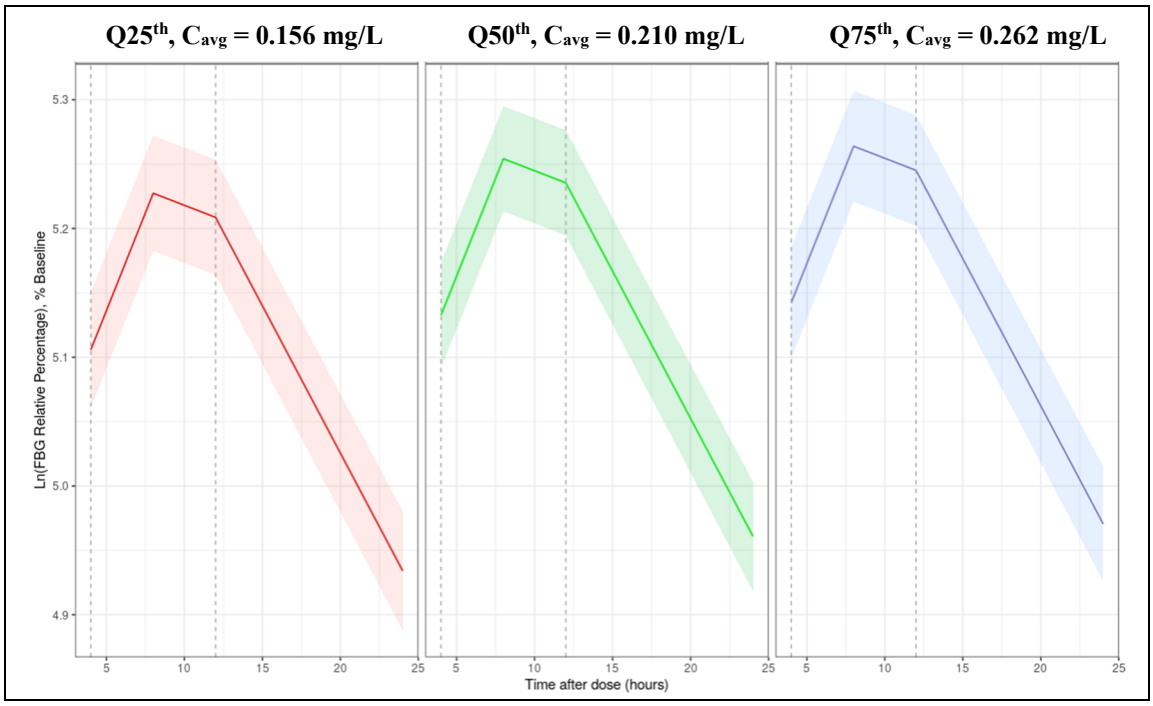
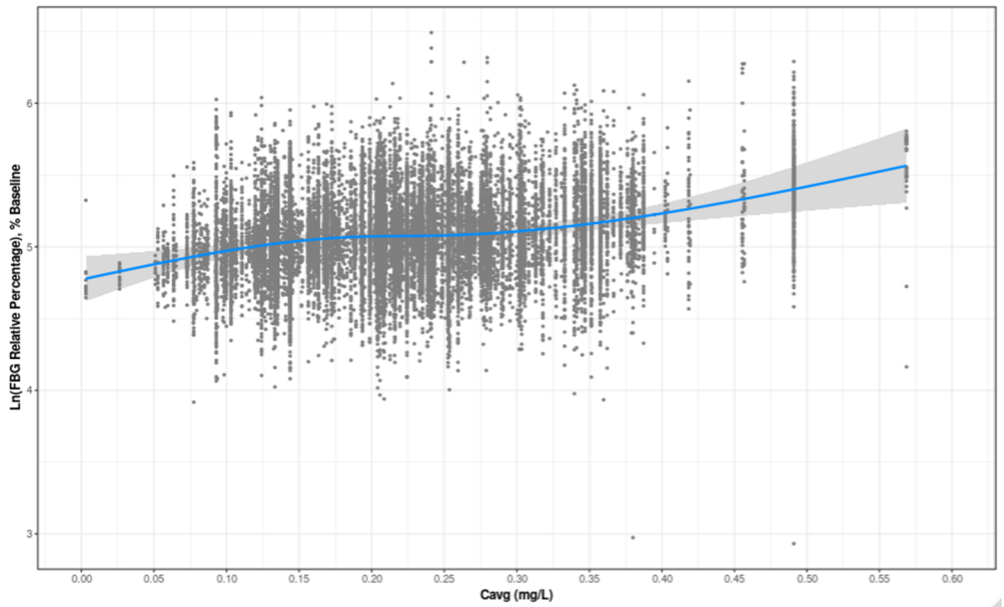



図 2.7.2-22. 平均血漿中濃度の 25 パーセンタイル、50 パーセンタイル及び 75 パーセンタイル値（$C_{avg}$、mg/L）別のリソバリシブ経口投与後のベースライン値からの空腹時血糖の推移予測

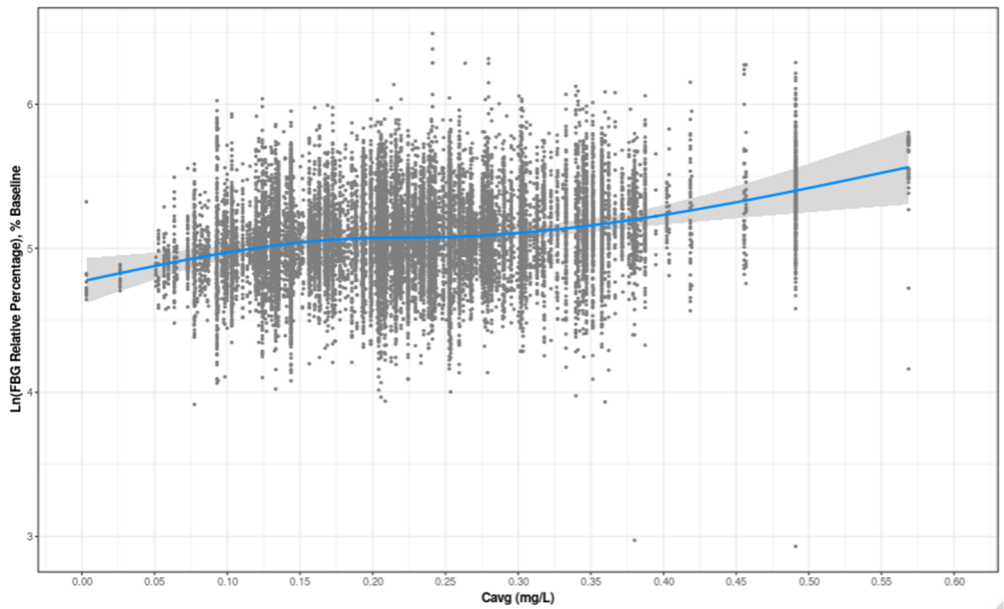
Source: M5.3.3.5-1, CYH33-ms-001 population PK modeling report, Figure 34

本剤の 1 週間（7 日間）、1 ヵ月（28 日間）及び 3 ヵ月（84 日間）投与後の $C_{avg}$ と空腹時血糖値の変化の関係をそれぞれシミュレーションし、そのプロットを図 2.7.2-23 に示した。その結果、リソバリシブの $C_{avg}$ の増加とともに患者の空腹時血糖値が顕著に上昇した。リソバリシブの $C_{avg}$ が 0.15～0.35 mg/L（又は μg/mL）の範囲内にあるとき、空腹時血糖値がベースライン値の約 1.5 倍に達した。$C_{avg}$ が 0.35 mg/L を超えてさらに増加すると、空腹時血糖値は顕著に上昇し、中央値は継続的な上昇傾向を示した。観察期間中には、一部の患者の血糖値がベースライン値の 4 倍以上に達することさえあった。投与期間が 1 週間を超えた患者における空腹時血糖の傾向も同様であり、有意差は認められなかった。

**1 week (7 days)**




**1 month (28 days)**



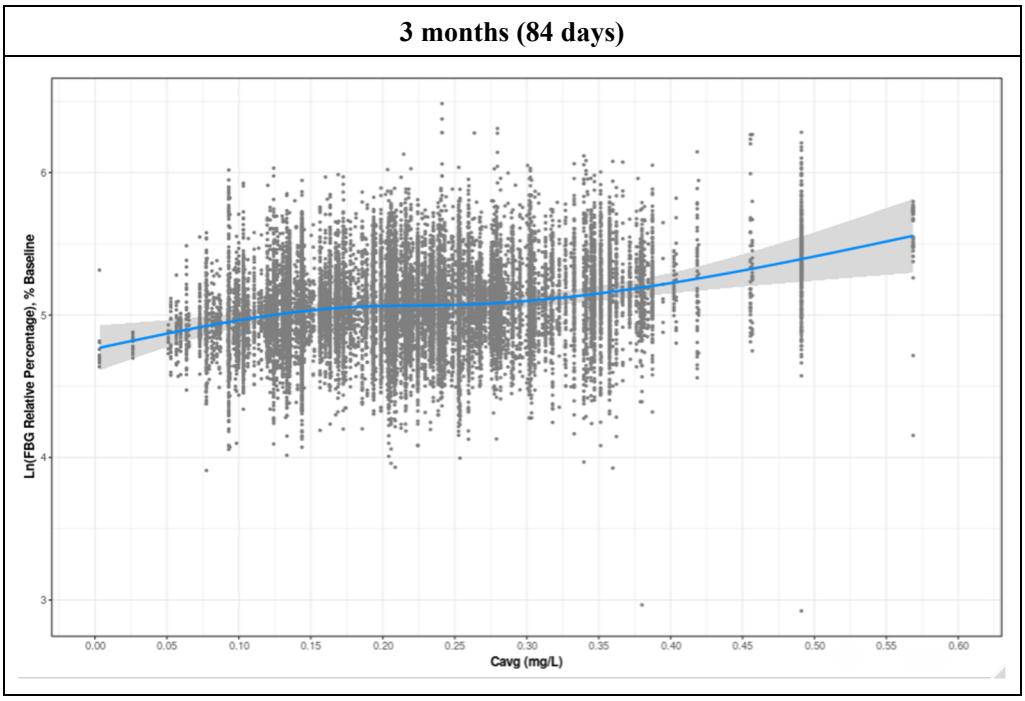



図 2.7.2-23. 本剤の投与 1 週間後、1 及び 3 ヵ月後のリソバリシブの平均濃度（$C_{avg}$、mg/L）と空腹時血糖値のベースライン値からの相対的変化量

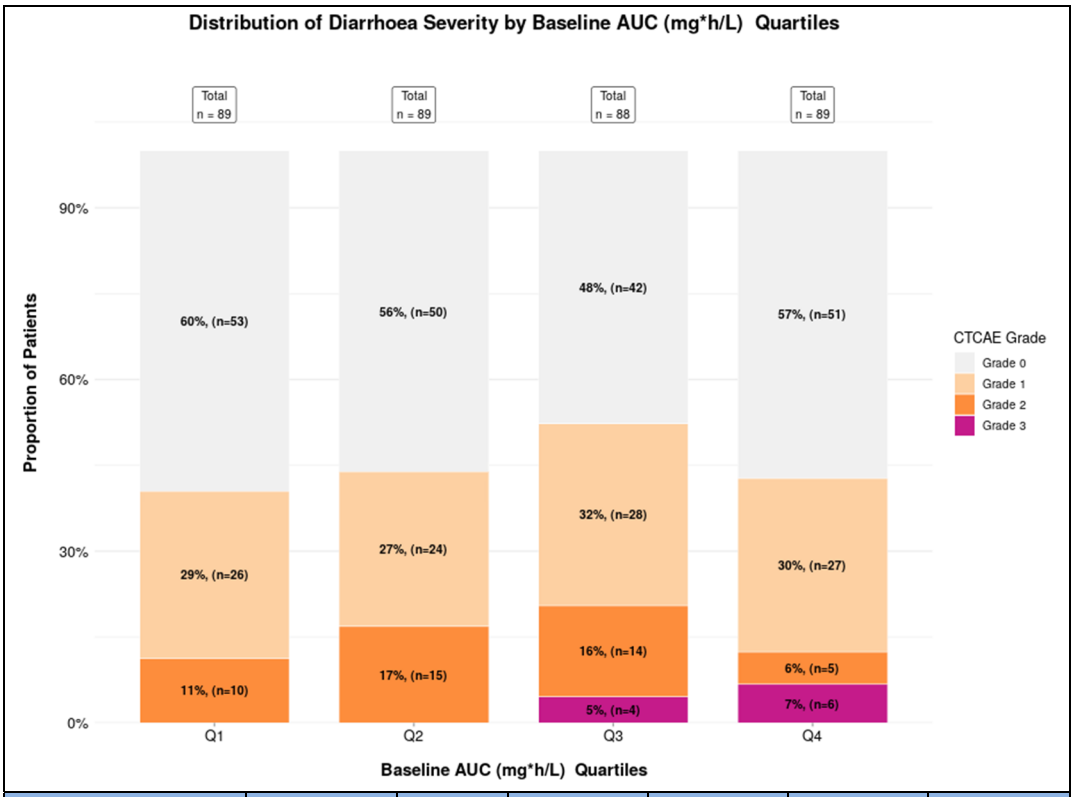
Source: M5.3.3.5-1, CYH33-ms-001 population PK modeling report, Figure 35

**下痢**

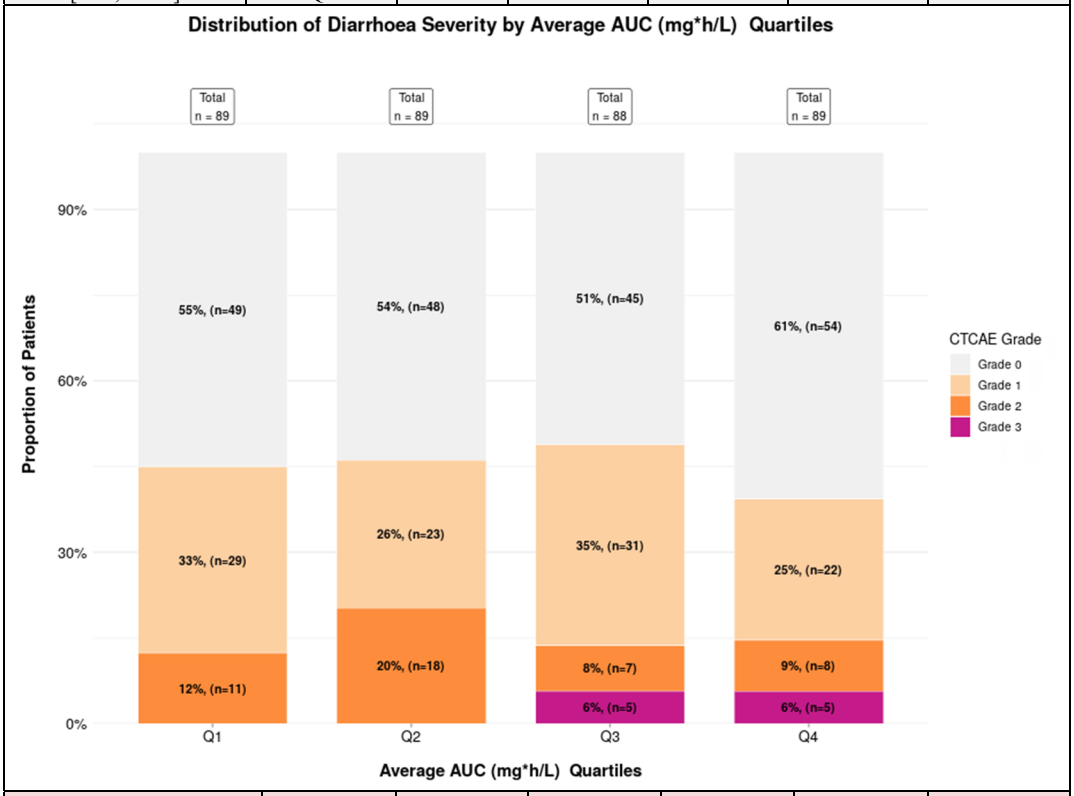
下痢の発現についてリソバリシブの曝露パラメータ（$AUC_{baseline}$、$AUC_{average}$）の四分位数ごとに積み重ね、図 2.7.2-24 のヒストグラムプロットに示した。その結果、グレード 2 以上の下痢は 15.2%（54/355 例）、グレード 3 の下痢は 2.8%（10/355 例）に認められたが、グレード 4 の下痢は認められなかった。

各曝露量群（Q1～Q4）におけるグレード 2 以上の下痢の発現割合は次のとおりであった。$AUC_{baseline}$ の各群（Q1～Q4）では、それぞれ 11.2%（10/89 例）、16.9%（15/89 例）、20.5%（18/88 例）及び 12.3%（11/89 例）であった。$AUC_{average}$ に基づく各群では、それぞれ 12.3%（11/89 例）、20.2%（18/89 例）、13.6%（12/88 例）及び 14.6%（13/89 例）であった。

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 傾向検定で検討した結果、統計的有意差は認められなかったが（p 値：0.6846, 0.992）、グレード 3 の下痢の発現割合は Q1 群及び Q2 群よりも Q3 群及び Q4 群の方が有意に高かった。その結果、曝露量閾値として、$AUC_{average}$ の範囲が 5.23～6.70 mg·h/L（Q3 群）であるときにグレード 3 の下痢が発現する可能性があることが示された。リソバリシブを 1 日 1 回投与された患者の場合、治療期間中の平均濃度の閾値（$C_{avg}=AUC_{average}/24$）は 0.218～0.279 mg/L であった。




| $AUC_{baseline}$ (mg·h/L) | Quartile | Total | Grade 0 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| [0.07, 4.55) | Q1 | 89 | 53 | 26 | 10 | 0 |
| [4.55, 6.13) | Q2 | 89 | 50 | 24 | 15 | 0 |
| [6.13, 7.46) | Q3 | 88 | 42 | 28 | 14 | 4 |
| [7.46, 14.97] | Q4 | 89 | 51 | 27 | 5 | 6 |




| $AUC_{average}$ (mg·h/L) | Quartile | Total | Grade 0 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| [0.07, 3.65) | Q1 | 89 | 49 | 29 | 11 | 0 |
| [3.65, 5.23) | Q2 | 89 | 48 | 23 | 18 | 0 |
| [5.23, 6.70) | Q3 | 88 | 45 | 31 | 7 | 5 |
| [6.70, 13.65] | Q4 | 89 | 54 | 22 | 8 | 5 |

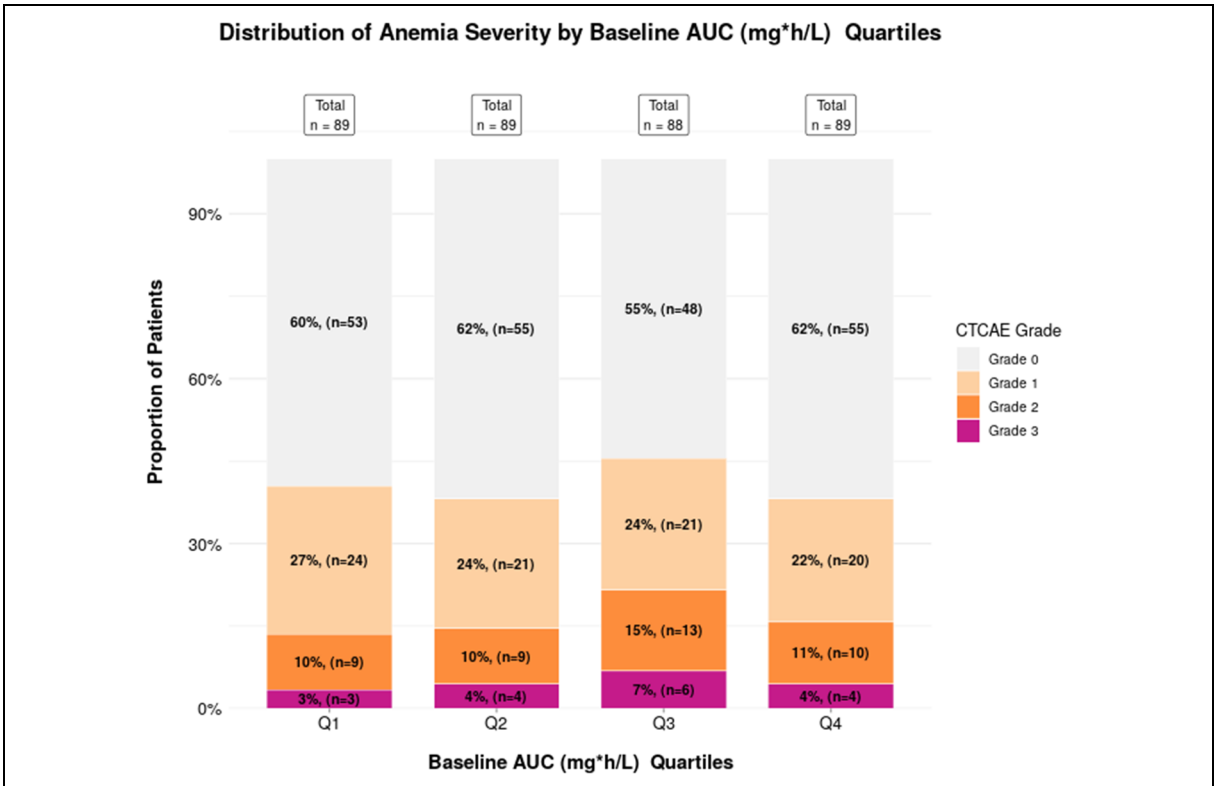
図 2.7.2-24.リソバリシブの曝露量（$AUC_{baseline}$、$AUC_{average}$）の四分位数で層別化した下痢の発現割合の積み重ね棒グラフ

Area under the baseline concentration-time curve $AUC_{baseline}$ = baseline DOSE/CL, average area under the concentration-time curve during the treatment period $AUC_{average}$ = average DOSE/(CL*24 h)
Source: M5.3.3.5-1, CYH33-ms-001 population PK modeling report, Figure 29

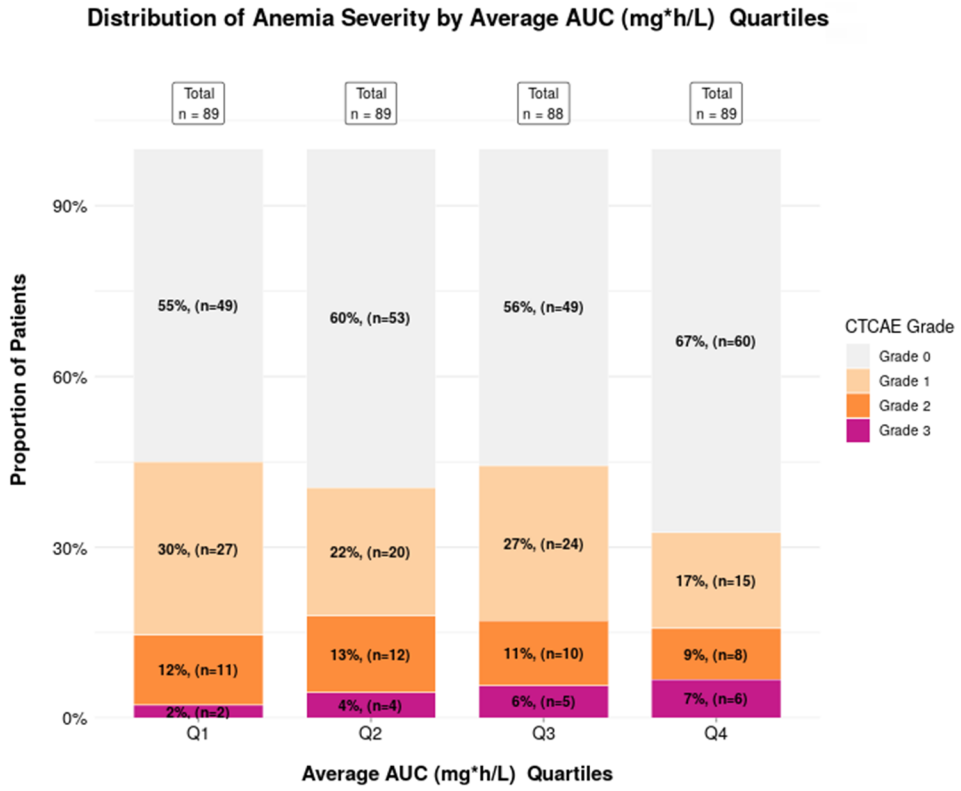
**貧血**

本剤の投与後にグレード 2 以上の貧血は 16.3%（58/355 例）で、グレード 3 の貧血は 4.8%（17/355 例）で認められたが、グレード 4 の貧血は認められなかった（図 2.7.2-25）。曝露量群（Q1～Q4）別のグレード 2 以上の貧血の発生割合は次のとおりである。$AUC_{baseline}$ の曝露量群（Q1～Q4）の発現割合（発現例数）は、13.5%（12/89 例）、14.6%（13/89 例）、21.6%（19/88 例）及び 15.7%（14/89 例）であった。$AUC_{average}$ に基づく各群では 14.6%（13/89 例）、18.0%（16/89 例）、17.0%（15/88 例）及び 15.7%（14/89 例）であった。

Cochran-Armitage 傾向検定を用いてグレード 2 以上の貧血の発現割合と曝露量の関係を検討した結果、統計的有意差は認められなかった（p 値：0.4354, 0.8897）ことから、リソバリシブの各曝露量群（Q1～Q4）において、グレード 2 以上の貧血は全体的に散発的であり、用量依存的ではないことが示された。$AUC_{average}$ に基づく群の積み重ねプロット（図 2.7.2-25）におけるグレード 3 の貧血の発現割合は、群内での曝露量の増加とともに上昇し、Q1～Q4 群の発生率はそれぞれ 2%、4%、6%及び 7%であった。しかし、Cochran-Armitage 傾向検定では、$\chi 2=2.0989$、DF=1、p 値 0.1474 と、統計学的有意性は認められなかった。




| $AUC_{baseline}$ (mg·h/L) | Quartile | Total | Grade 0 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| [0.07, 4.55) | Q1 | 89 | 53 | 24 | 9 | 3 |
| [4.55, 6.13) | Q2 | 89 | 55 | 21 | 9 | 4 |
| [6.13, 7.46) | Q3 | 88 | 48 | 21 | 13 | 6 |
| [7.46, 14.97] | Q4 | 89 | 55 | 20 | 10 | 4 |




| $UC_{average}$ (mg·h/L) | Quartile | Total | Grade 0 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| [0.07, 3.65) | Q1 | 89 | 49 | 27 | 11 | 2 |
| [3.65, 5.23) | Q2 | 89 | 53 | 20 | 12 | 4 |
| [5.23, 6.70) | Q3 | 88 | 49 | 24 | 10 | 5 |
| [6.70, 13.65] | Q4 | 89 | 60 | 15 | 8 | 6 |

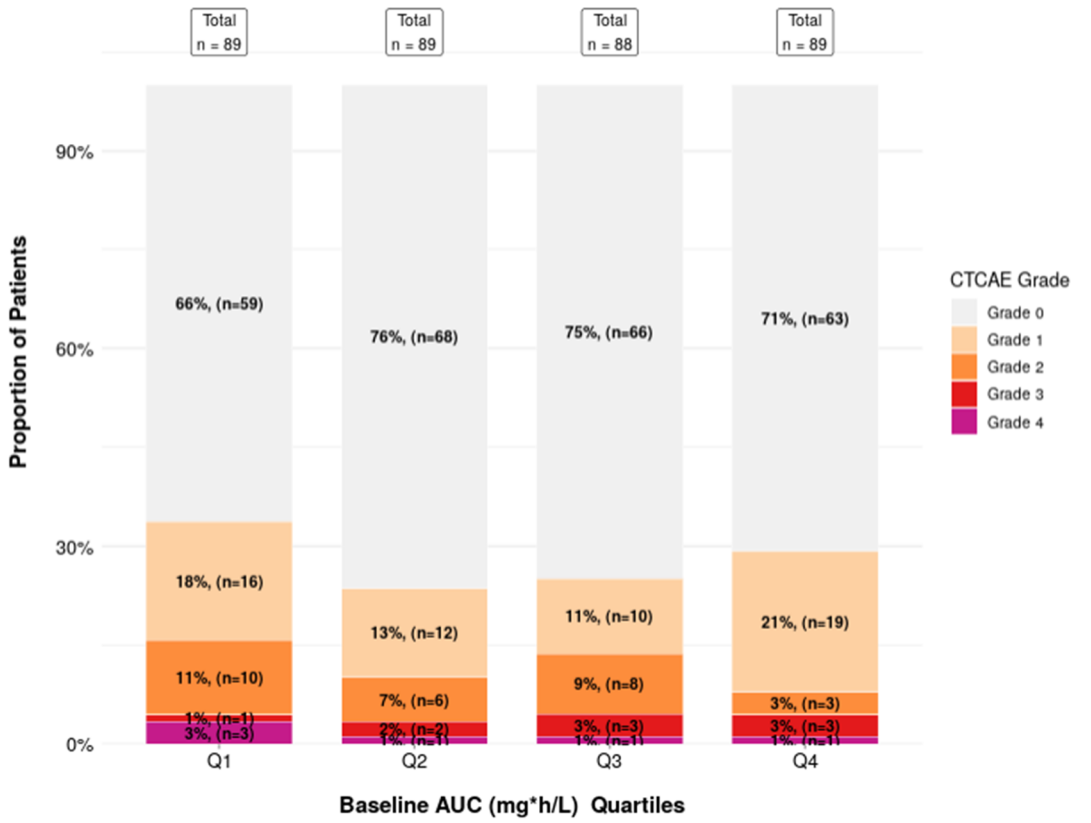
図 2.7.2-25.リソバリシブの曝露量（$AUC_{baseline}$、$AUC_{average}$）の四分位数で層別化した貧血の発生割合の積み重ね棒グラフ

Area under the baseline concentration drug-time curve $AUC_{baseline}$ = baseline DOSE/CL, average area under the concentration-time curve during the treatment period $AUC_{average}$ = average DOSE/(CL*24 h)
Source: M5.3.3.5-1, CYH33-ms-001 population PK modeling report, Figure 30

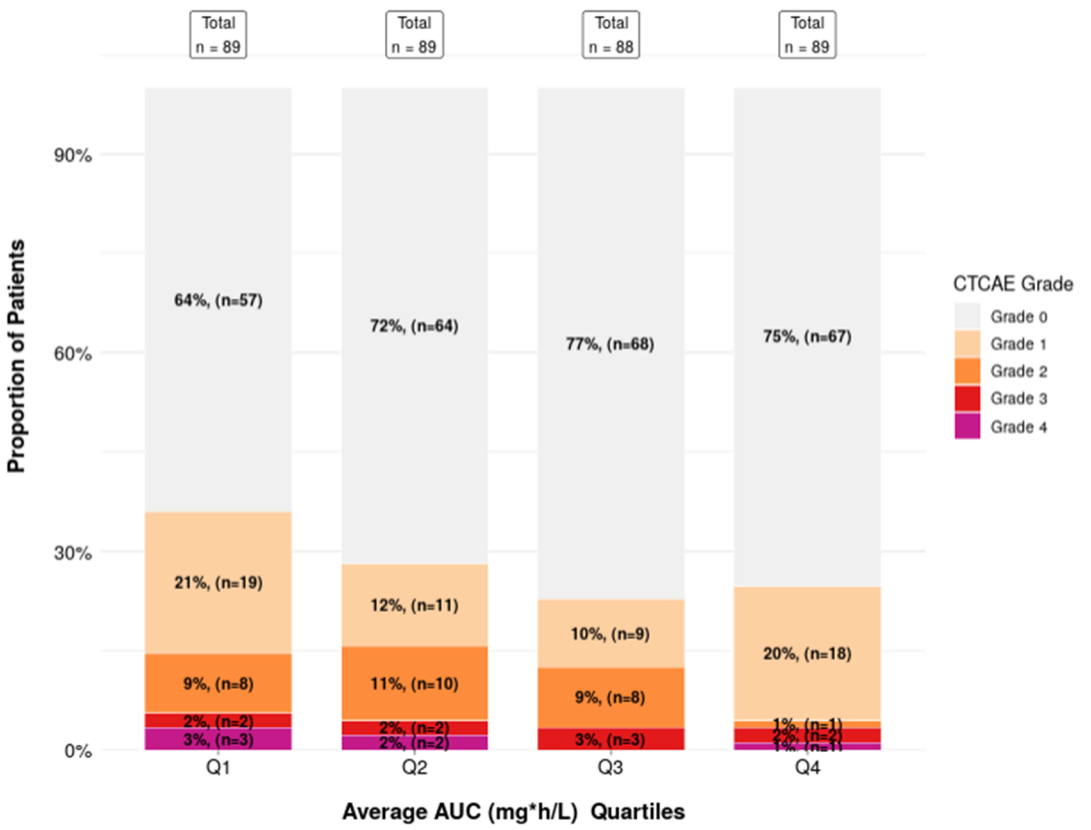
### 血小板減少症

図 2.7.2-26 にリソバリシブの曝露量パラメータ（$AUC_{baseline}$、$AUC_{average}$）の四分位数で分類した血小板減少症の累積データに関するヒストグラムを示した。本集団では、11.8%（42/355 例）にグレード 2 以上の血小板減少症が認められた。このうち 2.5%（9/355 例）がグレード 3 であった。グレード 4 は 1.7%（6/355 例）に認められ、積み重ねプロットから各曝露量群（Q1～Q4）での血小板減少症の発生は散発的であることが示された。曝露量群におけるグレード 2 以上の血小板減少症の発現割合（発現例数）は以下のとおりである。$AUC_{baseline}$ の各群（Q1～Q4）では、それぞれ 15.7%（14/89 例）、10.1%（9/89 例）、13.6%（12/88 例）及び 7.9%（7/89 例）であった。$AUC_{average}$ に基づく各群は、それぞれ 14.6%（13/89 例）、15.7%（14/89 例）、12.5%（11/88 例）、及び 4.5%（4/89 例）であった。

Cochran-Armitage 傾向検定では、$AUC_{average}$ に基づく曝露量群別の血小板減少症の全体的な傾向が負の相関性（p=0.028）を示し、血小板減少症は用量依存的ではないことが示唆された。




| $AUC_{baseline}$ (mg·h/L) | Quartile | Total | Grade 0 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [0.07, 4.55) | Q1 | 89 | 59 | 16 | 10 | 1 | 3 |
| [4.55, 6.13) | Q2 | 89 | 68 | 12 | 6 | 2 | 1 |
| [6.13, 7.46) | Q3 | 88 | 66 | 10 | 8 | 3 | 1 |
| [7.46, 14.97] | Q4 | 89 | 63 | 19 | 3 | 3 | 1 |




| $AUC_{average}$ (mg·h/L) | Quartile | Total | Grade 0 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [0.07, 3.65) | Q1 | 89 | 57 | 19 | 8 | 2 | 3 |
| [3.65, 5.23) | Q2 | 89 | 64 | 11 | 10 | 2 | 2 |
| [5.23, 6.70) | Q3 | 88 | 68 | 9 | 8 | 3 | 0 |
| [6.70, 13.65] | Q4 | 89 | 67 | 18 | 1 | 2 | 1 |

図 2.7.2-26.リソバリシブの曝露量（$AUC_{baseline}$、$AUC_{average}$）の四分位数で層別化した血小板減少症の発現割合の積み重ね棒グラフ

Area under the baseline concentration-time curve $AUC_{baseline}$ = baseline DOSE/CL, average area under the concentration-time curve during the treatment period $AUC_{average}$ = average DOSE/(CL*24 h)
Source: M5.3.3.5-1, CYH33-ms-001 population PK modeling report, Figure 31

### 2.7.2.4.8.3 QTc とリソバリシブ濃度の関係

CYH33-101 及び CYH33-G201 試験において、再発又は持続性の OCCC 患者を含む進行固形癌患者を対象に、リソバリシブ濃度-QTcF 関係の特性解析を行った。

C-QTc 解析データセットには、CYH33-101 及び CYH33-G201 試験の各 59 例の計 118 例が含まれた。時間を一致させたリソバリシブ血漿中濃度-心電図データペア 472 対が含められた。リソバリシブ濃度と QTc 延長の関係を評価するため Fridericia の補正 QT 間隔のベースライン時からの変化量（ΔQTcF）を選択した。線形混合効果モデルを用いて解析を実施した。それぞれ表 2.7.2-46 及び図 2.7.2-27 に示すように、リソバリシブの $C_{max}$ 濃度の実測値 269 ng/mL において、モデルから予測された 90%CI が 4.16～14.58 ms であることが本モデルにより示された。ΔQTcF の 90%CI の上限は 14.58 ms（<20 ms）であり、患者の QTc 間隔に対して臨床的に重要な影響はないことが示された。

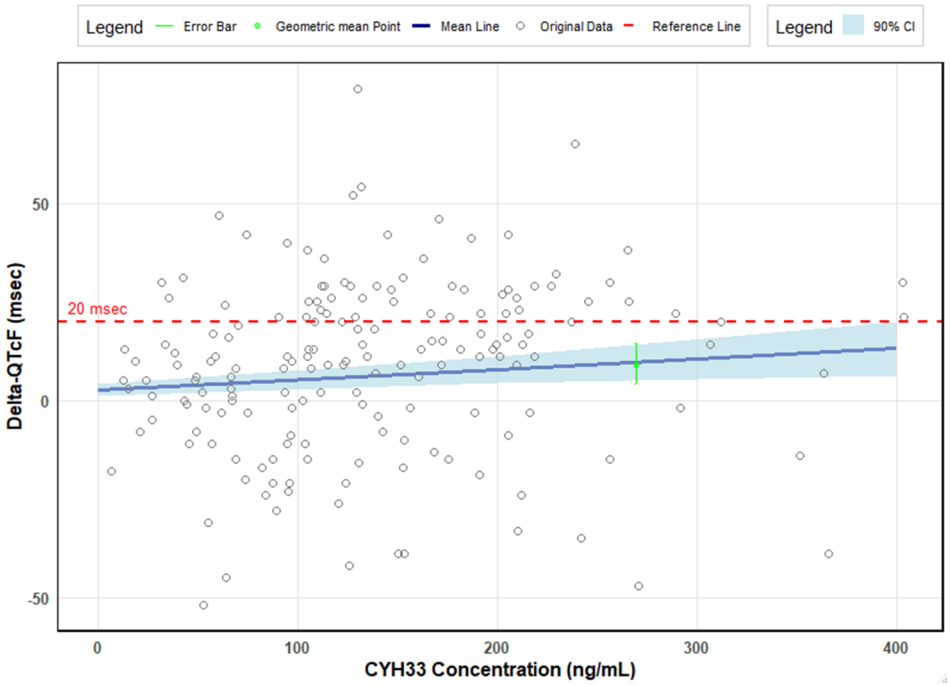



図 2.7.2-27. モデルから予測されたリソバリシブの血漿中濃度が ΔQTcF に及ぼす影響

Source: M5.3.5.3-3, CYH33-ms-003 QTc-concentration modeling report, Figure 7

表 2.7.2-46. モデルから予測されたリソバリシブの $C_{max}$ 濃度における ΔQTcF

| | Geometric mean (ng/mL) | 90%CI lower limit (ng/mL) | 90%CI upper limit (ng/mL) |
|---|---|---|---|
| $C_{max}$, ng/mL | 269 | 209 | 347 |
| Perdicted ΔQTcF, msec | 8.90 | 4.16 | 14.58 |

Source: M5.3.5.3-3, CYH33-ms-003 QTc-concentration modeling report, Table 11

## 2.7.2.5 特別な試験

### 2.7.2.5.1 CYH33-105 マスバランス試験

CYH33-105 試験は、中国の健康成人男性被験者を対象に、リソバリシブの吸収、代謝及び排泄を評価する単施設、単回投与、非盲検の第 I 相臨床試験である。健康男性被験者 6 例に約 40 mg/120 μCi の[$^{14}$C]CYH33 錠を絶食条件下で単回経口投与した後、血漿、尿及び糞検体を採取し、血漿中の総放射能、薬物動態パラメータ、排泄物中の回収率及び[$^{14}$C]CYH33 の排泄量を定量した。

#### 2.7.2.5.1.1 リソバリシブ及び I27 の薬物動態パラメータ

総放射能（TRA）、リソバリシブ及び I27 の薬物動態パラメータ平均値を表 2.7.2-47 に要約する。

表 2.7.2-47. 中国の健康成人男性における 40 mg/120 μCi の[$^{14}$C]CYH33 単回経口投与後の血漿中の総放射能（TRA）（ng Eq./mL）、リソバリシブ（ng/mL）及び I27（ng/mL）の薬物動態パラメータ（平均値±SD）

| PK Parameter | Unit | Total Radioactivity (TRA) | Risovalisib[b] | I27[c] |
|---|---|---|---|---|
| $T_{max}$[a] | h | 1.5 (1.00, 2.50) | 1.5 (1.00, 2.50) | 18.0 (4.00, 24.0) |
| $C_{max}$ | ng Eq./mL | 83.5 ± 17.7 | 61.1 ± 12.0 | 23.0 ± 8.16 |
| $AUC_{0-t}$ | h·ng Eq./mL | 3480 ± 1520 | 1550 ± 723 | 1710 ± 866 |
| $AUC_{0-\infty}$ | h·ng Eq./mL | 4200 ± 2230 | 1720 ± 771 | 1960 ± 1310 |
| $t_{1/2}$ | h | 39.3 ± 20.5 | 25.4 ± 7.18 | 31.5 ± 15.0 |
| $MRT_{0-\infty}$ | h | 58.1 ± 26.4 | 37.7 ± 11.8 | 61.4 ± 23.1 |
| $V_z/F$ | L | 550 ± 125 | 909 ± 227 | NA |
| CL/F | L/h | 11.1 ± 2.70 | 26.4 ± 9.43 | NA |
| $AUC_{0-\infty\ CYH33\ or\ I27}$ / $AUC_{0-\infty_TRA}$ (%) | | | 40.95 | 46.67 |
| $AUC_{0-\infty\ I27}$ / $AUC_{0-\infty CYH33}$(%) | | | | 113.95 |

[a] $T_{max}$ reports the median (min, max) in the table.
[b] For Risovalisib, units of $C_{max}$ and AUC are ng/ mL and h·ng/ mL, respectively.
[c] The concentrations of I27 were corrected by the correction factor for the ratio of [$^{12}$C] to [$^{14}$C], and were converted to the equivalent molar amount of the parent drug, which was equal to CYH33-ng Eq./mL.
NA: Not applicable.
Source: M5.3.3.1-2, CYH33-105 CSR, Table 11-2

血漿中総放射能（TRA）の $T_{max}$ 中央値は、1.50（1.00、2.50）時間であった。血漿中 TRA の $C_{max}$ 平均値は、83.5±17.7 ng Eq./mL であった。血漿中 TRA の $AUC_{0-\infty}$平均値は、4200±2230 h·ng Eq./mL あった。TRA の $t_{1/2}$ 平均値は、39.3±20.5 時間と推定された。

血漿中リソバリシブの $T_{max}$ 中央値は、血漿中 TRA と同じで、1.50（1.00、2.50）時間であった。血漿中リソバリシブの $C_{max}$ 平均値は、61.1±12.0 ng/mL であった。$AUC_{0-\infty}$平均値は 1720±771 h·ng/mL で、TRA $AUC_{0-\infty}$の約 40.95%を占めた。リソバリシブの $V_z/F$ 平均値は 909±227 L、リソバリシブの CL/F 平均値は 26.4±9.43 L/h であった。リソバリシブの $t_{1/2}$ 平均値は 25.4±7.18 時間と推定され、血漿中 TRA の $t_{1/2}$ より短かった。

血漿中 I27 の $T_{max}$ 中央値は、血漿中 TRA よりも遅く、18.0（4.00、24.0）時間であった。I27 の $C_{max}$ 平均値は、23.0±8.16 ng/mL であった。I27 の $AUC_{0-\infty}$平均値は 1960±1310 h·ng/mL で、TRA $AUC_{0-\infty}$の 46.67%、リソバリシブの 113.95%を占めた。

#### 2.7.2.5.1.2 全血中／血漿中の総放射能比

様々な PK 採血ポイントにおける TRA の全血／血漿比は 0.746～0.875 で、投与後 2 時間、4 時間、12 時間及び 24 時間の平均値が 0.763～0.822 であったことから、[$^{14}$C]CYH33 及び関連物質の血中の血液細胞への一定程度の結合が示唆された。

#### 2.7.2.5.1.3 排泄

尿中及び糞中に回収された放射能量の割合を表 2.7.2-48 に要約した。

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、投与後 192 時間以降は 1 日あたりの排泄量が 1.00%未満で緩やかに排泄された。

表 2.7.2-48. 中国の健康成人男性における 40 mg/120 μCi の[$^{14}$C]CYH33 を単回経口投与した後の 0～480 時間に尿中及び糞中に回収された投与量の割合

| Subject | Radioactivity Recovery (% Dose) | | |
|---|---|---|---|
| | Urine | Feces | Total Dose Recovered |
| Mean | 9.60 | 86.45 | 96.05 |
| SD | 3.51 | 6.02 | 3.61 |

Source: M5.3.3.1-2, CYH33-105 CSR, Table 11-4

### 2.7.2.5.1.4 代謝

リソバリシブの代謝物の特性分析及び同定は、オンライン放射能検出と併せて LC-MS/MS により実施した。LC-MS/MS では、リソバリシブに加え、全部で 2 種類の放射性代謝物が暫定的に血漿、尿及び糞中で同定され、これにはリソバリシブの加水分解物（M540、I27 として確認）及び I27 のピペラジン環脱エチル化物（M514）が含まれた。リソバリシブ及び各代謝物の成分を、血漿中は%AUC、尿中及び糞中は用量比として表 2.7.2-49 に示す。

表 2.7.2-49. [$^{14}$C]CYH33 とその代謝物の放射能成分の平均値（血漿中は%AUC、尿中及び糞中は用量比）

| Metabolite Code | Modification | Plasma (0 h-72/96/120 h) | | Urine (0 h-168 h) | Feces (0 h-264 h) | Feces + Urine |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | %AUC | Metabolite/ Unchanged drug [a] | %Dose (9.60%[b]) | %Dose (86.45%[b]) | %Dose (96.05 %[b]) |
| Risovalisib | Unchanged drug | 48.64 | 100.00 | 1.12 | 65.90 | 67.02 |
| M540 | Hydrolysis of Risovalisib, confirmed as I27 | 50.95 | 104.75 | 6.35 | 4.98 | 11.33 |
| M514 | Deethylation of I27 | ND | NA | 1.05 | 6.92 | 7.97 |
| Total of identified radioactivity [c] | | 99.59 | | 8.52 | 77.8 | 86.32 |
| Total of unidentified radioactivity [d] | | 0.41 | | 1.08 | 8.65 | 9.73 |
| Percentage of identified radioactivity [e] | | 99.59 | | 88.75 | 89.99 | 89.87 |

[a] Ratio of metabolites to unchanged drug in plasma.
[b] The data of total 0 h-480 h dose in urine and feces was from [redacted]22849-[redacted]01855.
[c] The identified peak in plasma accounts for the percentage of total radioactive exposure, or accounts for the percentage of the administered dose.
[d] The peak area of a single radioactive peak did not exceed 1.00% of AUC, or 6.00% of the administered dose.
[e] The identified peak accounts for the percentage of matrix.
ND: Not detected. NA: Not available.
Source: M5.3.3.1-2, CYH33-105 CSR, Table 11-6

**血漿**

AUC プール血漿で同定された代謝物は、循環血漿中の血漿中総放射能の 99.59%を占めた。リソバリシブは主な放射能ピークであり、血漿中総放射能の 48.64%を占めた。血漿中の主要代謝物は M540（I27）で、血漿中総放射能の 50.95%を占めた。

**尿**

尿は主要な排泄経路ではない。投与後 0～480 時間に尿中に排泄された総放射能は、投与量の 9.60%であった。尿中で同定された放射能ピークは、尿中総放射能の 88.75%を占め、リソバリシブは投与量の 1.12%を占めた。M540（I27）は、尿中の主要代謝物で、投与量の 6.35%を占めた。また、代謝物 M514 も尿中で検出され、投与量の 1.05%を占めた。

**糞**

投与した放射能の主な排泄経路は、糞中排泄であった。投与後 0～480 時間の糞中総回収率は、投与量の 86.45%であった。0～480 時間にプールした糞抽出物中に約 89.99%の放射能ピークが同定された。リソバリシブは、プールした糞検体中の主な放射能ピークで、投与量の 65.90%を占めた。糞中には M540（I27）と M514 の 2 種類の代謝物が検出され、それぞれ投与量の 4.98%及び 6.92%を占めた。

#### 2.7.2.5.1.5 代謝経路

代謝物の同定結果に基づき、健康被験者におけるリソバリシブの代謝経路として、アミド加水分解、さらにピペラジン環の脱エチル化が考えられた。ヒトにおける[$^{14}$C]CYH33 の推定代謝経路を図 2.7.2-28 に示す。



* represent $^{14}$C-labeled position;
P: plasma (%AUC); U: urine; F: feces; (%Dose)
Source: M5.3.3.1-2, CYH33-105 CSR, Figure 11-3

図 2.7.2-28. ヒトにおける[$^{14}$C]CYH33 の推定代謝経路

## 2.7.2.6 参考文献

該当なし

# 目次

目次 ..... 1
表一覧 ..... 1
図一覧 ..... 2
略語及び略号一覧 ..... 3
2.7.3 臨床的有効性 ..... 5
2.7.3.1 背景及び概観 ..... 5
2.7.3.1.1 疾患の背景及び *PIK3CA* 遺伝子変異を有する OCCC を PI3Kα 阻害剤の対象疾患とする論理的根拠 ..... 5
2.7.3.1.2 有効性評価対象となった臨床試験の概略 ..... 7
2.7.3.1.3 臨床的有効性試験の概観 ..... 11
2.7.3.1.3.1 CYH33-G201 試験 ..... 11
2.7.3.1.3.2 CYH33-101 試験の第 Ib 相 OCCC（コホート 5） ..... 15
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 ..... 16
2.7.3.2.1 CYH33-G201 試験の有効性の結果 ..... 16
2.7.3.2.1.1 試験対象集団 ..... 16
2.7.3.2.1.2 有効性の結果 ..... 19
2.7.3.2.1.3 部分集団における結果の比較 ..... 25
2.7.3.2.1.4 有効性の結論 ..... 32
2.7.3.2.2 CYH33-101 試験第 Ib 相 OCCC の有効性の結果 ..... 32
2.7.3.2.2.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 ..... 32
2.7.3.2.2.2 有効性の結果 ..... 33
2.7.3.2.2.3 有効性の結論 ..... 35
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 35
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 ..... 36
2.7.3.5 効果の持続及び／又は忍容性 ..... 38
2.7.3.6 付録 ..... 40
2.7.3.7 参考文献 ..... 47

# 表一覧

表 2.7.3-1. 再発又は持続性 OCCC の有効性評価に寄与した臨床試験の説明 ..... 9
表 2.7.3-2. 患者の内訳 - CYH33-G201 試験 ..... 17
表 2.7.3-3. 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 - CYH33-G201 試験（FAS） ..... 18
表 2.7.3-4. BIRC の評価に基づく ORR - CYH33-G201 試験（EAS） ..... 20
表 2.7.3-5. 治験責任医師評価に基づく ORR - CYH33-G201 試験（EAS） ..... 21
表 2.7.3-6. BIRC と治験責任医師間における ORR の一致 - CYH33-G201 試験（EAS） ..... 22

表 2.7.3-7. BIRC に基づく DoR 及び TTR - CYH33-G201 試験（EAS） ..... 22
表 2.7.3-8. 日本人患者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 - CYH33-G201 試験（FAS） ..... 25
表 2.7.3-9. 日本人患者における BIRC の評価に基づく有効性の結果の要約 - CYH33-G201 試験（EAS） ..... 28
表 2.7.3-10. 日本人患者における治験責任医師評価に基づく有効性結果の要約 - CYH33-G201 試験（EAS） ..... 30
表 2.7.3-11. *PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異を有する患者に対する治験責任医師の評価による有効性結果の要約 - CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（EAS） ..... 33
表 2.7.3.6-1. BIRC 及び治験責任医師評価に基づく CYH33-G201 試験の有効性解析の要約（EAS） ..... 40
表 2.7.3.6-2. BIRC の評価に基づく CYH33-G201 試験における safety run-in パートを除いた有効性解析の要約（EAS） ..... 42
表 2.7.3.6-3. 治験責任医師評価に基づく CYH33-101 第 Ib 相コホート 5 の有効性解析の要約（EAS） ..... 44
表 2.7.3.6-4. 化学療法及び新規標的療法に対する再発又は持続性 OCCC の ORR ..... 46

## 図一覧

図 2.7.3-1. CYH33-G201 の試験デザイン ..... 11
図 2.7.3-2. BIRC に基づく DoR の Kaplan-Meier プロット - CYH33-G201 試験（EAS） ..... 23
図 2.7.3-3. BIRC によるベースラインからの標的病変における腫瘍の最大変化率 - CYH33-G201 試験（EAS） ..... 24
図 2.7.3-4. BIRC の評価に基づく DoR の Kaplan-Meier プロット［日本人患者］ - CYH33-G201 試験（EAS） ..... 29
図 2.7.3-5. BIRC によるベースラインからの標的病変における腫瘍の最大変化率［日本人患者］ - CYH33-G201 試験（EAS） ..... 29
図 2.7.3-6. BIRC の評価に基づく ORR のフォレストプロット - CYH33-G201 試験（EAS） ..... 32
図 2.7.3-7. ベースラインからの標的病変における腫瘍の最大変化率 - CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（EAS） ..... 35
図 2.7.3-8. 全生存期間の Kaplan-Meier プロット – CYH33-G201 試験（EAS） ..... 39

## 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 |
| AKT | Protein kinase B | プロテインキナーゼ B |
| $AUC_{0\text{-}24h}$ | Area under the concentration-time curve from time 0 to 24 h | 投与後 0 時間（$t_0$）から 24 時間後（$t_{24}$）までの血漿中濃度－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 | 盲検下独立評価委員会 |
| BOR | Best overall response | 最良総合効果 |
| CA-125 | Cancer antigen-125 | がん抗原-125 |
| $C_{av,ss}$ | Average concentration at steady state | 定常状態での平均濃度 |
| $C_{avg}$ | Average plasma concentration within a dosing interval | 投与間隔内の平均血漿中濃度 |
| CBR | Clinical benefit rate | 臨床的有用率 |
| CI | Confidence interval | 信頼区間 |
| $C_{max}$ | Maximum concentration | 最高濃度 |
| CR | Complete response | 完全奏効 |
| 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 | コンピューター断層撮影 |
| $C_{trough}$ | Last concentration of the administration interval (before dosing) at steady state | 定常状態における投与間隔（投与前）の最終濃度 |
| DCR | Disease control rate | 病勢コントロール率 |
| 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 |
| ECOG PS | Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status | 米国東海岸臨床腫瘍研究グループによるパフォーマンスステータス |
| EOC | Epithelial ovarian cancer | 上皮性卵巣癌 |
| 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 |
| GCIG | Gynecologic Cancer InterGroup | 婦人科がん国際共同研究グループ |
| JSGO | Japanese Society of Gynecologic Oncology | 日本婦人科腫瘍学会 |

| 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） |
|---|---|---|
| MRI | Magnetic resonance imaging | 磁気共鳴画像法 |
| MTD | Maximum tolerant dose | 最大耐量 |
| NME | New molecular entity | 新規化合物 |
| mTOR | Mammalian target of rapamycin | 哺乳類ラパマイシン標的蛋白質 |
| mTPI | Modified toxicity probability interval | - |
| NA | Not applicable | 該当なし |
| NE | Not evaluable | 評価不能 |
| OC | Ovarian cancer | 卵巣癌 |
| OCCC | Ovarian clear cell carcinoma | 卵巣明細胞癌 |
| 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 |
| PD | Progressive disease | 疾患進行 |
| 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 |
| PR | Partial response | 部分奏効 |
| QD | Once daily | 1 日 1 回 |
| RECIST | Response Evaluation Criteria in Solid Tumors | 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 |
| SCE | Summary of Clinical Efficacy | 臨床的有効性の概要 |
| SD | Stable disease | 安定 |
| SD | Standard deviation | 標準偏差 |
| SMC | Safety Monitoring Committee | 安全性モニタリング委員会 |
| $t_{1/2}$ | Half-life | 半減期 |
| 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 |
| TRAE | Treatment-related treatment-emergent adverse events | 治験薬に関連した TEAE |
| TTR | Time to response | 奏効までの期間 |
| WHO | World Health Organization | 世界保健機関 |

## 2.7.3 臨床的有効性

本臨床的有効性の概要（SCE）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）患者を対象とするリソバリシブ（以下、本剤）単剤療法の有効性の結果を示した。本剤は 40 mg を 1 日 1 回（QD）空腹時に連続経口投与した。

### 2.7.3.1 背景及び概観

#### 2.7.3.1.1 疾患の背景及び *PIK3CA* 遺伝子変異を有する OCCC を PI3Kα 阻害剤の対象疾患とする論理的根拠

2022 年、卵巣癌（OC）は世界の婦人科癌の中の罹患率第 3 位で、女性の癌死亡原因の第 1 位であった（Bray et al., 2024）。上皮性卵巣癌（EOC）は OC の最も多くみられるサブタイプで、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、EOC の組織学的に独特で希少なサブタイプである（Prat et al., 2018）。

OCCC には特定の民族及び地域差がみられ、米国で EOC における OCCC の割合は、アジア系で 11.1%、白人で 4.8%、黒人で 3.1%であった（Chan et al., 2008）。中国で、OCCC は EOC 全体の 9.7%を占める（Wang et al., 2013）。日本では、EOC 全体のうち 24.4%との報告がある（榎本隆之, 2019）。臨床病期分類は OCCC の最も重要な予後因子で、早期の OCCC 患者は進行期の患者よりも予後が良好である。国際産婦人科連合（FIGO）病期分類 I、II、III、IV 期の OCCC 患者の 5 年全生存（OS）率は、それぞれ 88%、70%、33%、及び 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）。

<u>OCCC に対する現在の治療選択肢</u>

OCCC は希少疾患であり、過去数十年間、OCCC を対象とした大規模な臨床試験が行われていなかったことから、OCCC の治療には、EOC に使用されていた全身療法が採用されていた。

しかし、EOC の臨床試験に組み入れられた患者の大部分は、高悪性度漿液性卵巣癌であり、OCCC 患者の割合は 0～6%にすぎないことから、OCCC 患者での EOC に使用されていた全身療法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）。いくつかの後方視野的研究では、OCCC が EOC の標準療法に抵抗性を示すことが明らかとなっている（Crotzer et al., 2007, Takano et al., 2008）。OCCC の第一選択標準治療としては、プラチナ製剤を含む化学療法が推奨されている。しかし、漿液性 EOC 患者と OCCC 患者のプラチナ製剤を含む一次化学療法による奏効率（客観的奏効率［ORR］）を比較すると、OCCC 患者の ORR は有意に低い（45%対 81%）（Pectasides et al., 2006）。現在、再発又は持続性 OCCC 患者に利用可能な標準治療はなく、前回治療と交差耐性のない化学療法が推奨されている。さらに、再発又は持続性 OCCC における化学療法の ORR は 8%未満である（Crotzer et al., 2007, Takano et al., 2008）。二次治療を受けている再発 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 OCCC（卵巣、卵管又は原発性腹膜明細胞癌を含む）の現行診療ガイドラインは、それぞれ日本婦人科腫瘍学会（JSGO）ガイドライン（2020 年）、中国臨床腫瘍学会（CSCO）ガイドライン（2023 年）を参照のこと（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 年）及び CSCO ガイドライン（2023 年）に基づくと、手術可能な OCCC 患者の場合、一次治療には、必要に応じて包括的な病期分類に従った根治切除術又は腫瘍減量手術（デバルキング）、その後一次全身治療（術後補助療法を含む）が推奨される。一方、最初に手術が困難な場合、術前化学療法が施行され、術前化学療法後手術可能になった場合、手術が施行される。手術の有無に関わらず、化学療法は一次全身治療として推奨される。OCCC の一次標準治療としてプラチナ製剤を含む化学療法が推奨され、推奨レジメンはパクリタキセル+カルボプラチン（TC）である。病期 III/IV 期の患者には TC 療法とベバシズマブ併用療法が推奨される。プラチナ製剤を含む一次化学療法で完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が得られた場合は、ポリ ADP リボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤又はベバシズマブ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、治療完了後 6 ヵ月未満で再発し、プラチナ製剤を含む化学療法終了後 6 ヵ月以上経過して再発する患者は稀である（Saito et al., 2023）。

プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示すか、治療完了後 6 ヵ月未満で再発する OCCC 患者には、前回治療との交差耐性のない非プラチナ製剤単剤化学療法が推奨される。ベバシズマブの併用は任意である。

プラチナ製剤を含む化学療法終了後 6 ヵ月以上経過して再発した OCCC 患者には、病変が完全に切除できる可能性があると判断される場合、二次的腫瘍減量手術が推奨されている。ベバシズマブの併用有無にかかわらず、プラチナ製剤ベースの多剤併用化学療法が推奨される。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は、PARP 阻害剤又はベバシズマブによる維持療法が推奨される。

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

世界保健機関（WHO）が発表した GLOBOCAN 統計によると、日本における 2022 年の OC（EOC）罹患者数は約 10693 例である（Global Cancer Observatory, 2022）。日本において、OCCC は EOC 全体の 24.4%を占めるとの報告より（榎本隆之, 2019）、OCCC の推定罹患数は年間約 2609 例である。日本人 OCCC 患者において約 30%が *PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異を有する（Rahman et al., 2012, Yamamoto et al., 2012, Kato et al., 2019）という推定に基づくと、2022 年に日本で *PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異を有する OCCC の罹患者数は約 782 例となる。中国国立がんセンターが発表した 2022 年の国家癌報告書によると、2022 年における中

国の OC 罹患者数は約 61100 例である（Han et al., 2024）。そのうち EOC 罹患者数の 9.7%を占めるとの報告がある（Wang et al., 2013）とのことから、OCCC の推定罹患者数は年間約 5334 例となる。中国人 OCCC 患者において、約 22.6%が *PIK3CA* 遺伝子のホットスポット変異を有する（Yang et al., 2020）。この推定に基づくと、2022 年に中国で *PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異を有する OCCC の罹患者数は約 1205 例となる。

***PIK3CA* 遺伝子変異を有する OCCC を PI3Kα 阻害剤の対象疾患とする論理的根拠**

OCCC 患者では、*PIK3CA* 遺伝子点突然変異の発生率が高く、約 30%～40%との報告があり（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（Galic et al., 2013）。*PIK3CA* 遺伝子はホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ α（PI3Kα）の触媒サブユニット 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とエクソン 20 がコードするキナーゼドメンにその変異が頻発している。これら 2 つの変異領域は腫瘍の発生、進行及び維持に強く関連し、上述のような代表的な変異は、一般的に *PIK3CA* 遺伝子のホットスポット変異と呼ばれる（Zhao et al., 2008, Arafeh et al., 2019）。*PIK3CA* 遺伝子のホットスポット変異により引き起こされる PI3Kα と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、OC における薬剤耐性とも関連する（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）。さらに、臨床試験では、*PIK3CA* 遺伝子変異が OS の短縮と関連し、それによって元々予後不良な OCCC 患者の予後をさらに悪化させることが判明されている（Schnack et al., 2023, Ye et al., 2023）。OCCC における *PIK3CA* 活性化変異の発生率が高く、他のドライバー遺伝子との共変異が少ないことから、PI3Kα 阻害剤単剤はこのような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。

Risovalisib Mesilate Hydrate（JAN：リソバリシブメシル酸塩水和物、コード名：CYH33）は、Haihe Biopharma 社が開発した高選択性かつ強力な PI3Kα 阻害剤で、新規構造と独自の知的財産権を有する。非臨床試験で、リソバリシブは強力かつ特異的に PI3Kα のキナーゼ活性を阻害し、*in vitro* 及び *in vivo* の両方で、特に *PIK3CA* 活性化変異を有する腫瘍モデルにおいて顕著な抗腫瘍活性を示した。リソバリシブはまだ新規化合物（NME）として承認されていない。

要約すると、再発又は持続性 OCCC は、化学療法に抵抗性を示す、治療の選択肢が限られた希少な難治性サブタイプの OC 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。OCCC 患者における *PIK3CA* 遺伝子変異の高い発生率と癌における PI3Kα 経路の重要な役割を考慮すると、リソバリシブは *PIK3CA* 遺伝子変異を有する OCCC 患者の有望な治療選択肢となる可能性がある。非臨床試験の結果は、*PIK3CA* 遺伝子変異を有する OCCC 患者を対象にリソバリシブの有効性を評価する臨床試験を実施する根拠となった。

#### 2.7.3.1.2 有効性評価対象となった臨床試験の概略

OCCC 患者を対象としたリソバリシブ（以下、本剤）40 mg QD 単剤療法の有効性は、第 II 相 CYH33-G201 試験及び CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（表 2.7.3-1）により評価し、本承認申請の裏付けとなった有効性データは、主に CYH33-G201 試験に基づいている。

なお、固形癌患者を対象とした単剤療法試験 CYH33-101 の第 Ia 相及び併用療法試験 CYH33-102 では有効性を評価したが、これらの試験では固形癌患者が対象であったため本項には含めず、個々の試験結果を[M2.7.6]に示した。

CYH33-101 第 Ib 相コホート 5 及び CYH33-G201 試験の有効性に関する併合解析は実施しなかった。

有効性評価に用いた臨床試験の概略を表 2.7.3-1 に示した。

表 2.7.3-1. 再発又は持続性 OCCC の有効性評価に寄与した臨床試験の説明

| Study ID | Indication | Dates Study Start[a]/ Clinical Cutoff | Study Design | Study Objective | Study Treatment: Dose#, Route & Regimen | No. Patients Treated/Ongoing (No. on Treatment at Clinical Cutoff) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Evaluable Study** | | | | | | |
| CYH33-G201[b] | Recurrent/persistent ovarian, fallopian tube or peritoneum clear cell carcinoma with *PIK3CA* hotspot mutations. | October 06, 2021/ [redacted], 20[redacted] | Open-label, multinational, multicenter, phase II study; a safety run-in part was included to determine the safety and PK profile of Risovalisib in Japanese patients. | **Primary**<br>- Determine the efficacy of Risovalisib in study patients using ORR by BIRC assessment.<br>**Secondary**<br>- Efficacy of Risovalisib with respect to PFS, 6-month PFS rate, DoR, TTR and DCR by BIRC.<br>- Efficacy of Risovalisib with respect to ORR, PFS, 6-month PFS rate, DoR, TTR and DCR by investigator.<br>- OS benefit.<br>- Safety and tolerability of Risovalisib in study population.<br>- Characterize the PK profiles of Risovalisib and its active metabolite I27.<br>**Explorative**<br>- Evaluate and identify biomarkers related to treatment response and drug resistance. | Risovalisib 40 mg, oral, QD Continuous, 21-day cycles | 93/10 (Japanese patients: 52/4) |
| CYH33-101 phase Ib (cohort 5) [c] | Recurrent/persistent OCCC patients (including fallopian tube clear cell carcinoma and primary peritoneal clear cell carcinoma) carrying *PIK3CA* mutations. | [redacted], 20[redacted] [redacted], 20[redacted] | Multi-center, open-label, single-arm, phase I clinical study | **Primary**<br>- Preliminary efficacy (ORR) of Risovalisib in study population.<br>**Secondary**<br>- Safety and other efficacy parameters (PFS, DoR, DCR, CBR, and OS).<br>- PK characteristics of Risovalisib and its metabolite (I27).<br>- The downstream effects of PI3K pathway inhibition on glucose metabolism.<br>**Exploratory**<br>- The status of biomarkers associated with Risovalisib | Risovalisib 40 mg, oral, QD Continuous, 28-day cycles | 41/1 |

| Study ID | Indication | Dates<br>Study Start[a]/<br>Clinical Cutoff | Study Design | Study Objective | Study Treatment:<br>Dose#, Route &<br>Regimen | No. Patients<br>Treated/Ongoing (No. on<br>Treatment at Clinical Cutoff) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Evaluable Study** | | | | | | |
| | | | | treatment response at baseline.<br>- The pharmacodynamic characteristics of Risovalisib. | | |

Note: BIRC = Blinded Independent Review Committee; CBR = clinical benefit rate; DCR = disease control rate; DoR = duration of response; PFS = progression-free survival; PK = pharmacokinetic; ORR = objective response rate; OS = overall survival; QD = once daily; TTR = time to response.
#: Dose was calculated as Risovalisib mesilate.
a: The clinical start date is the date of the first patient's signed informed consent.
b: A full clinical study report (CSR) is provided in M5.3.5.1-1.
c: A full CSR of phase Ib cohort 5 is provided in M5.3.5.1-2.

### 2.7.3.1.3 臨床的有効性試験の概観

#### 2.7.3.1.3.1 CYH33-G201 試験

CYH33-G201（以下、本試験）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 患者を対象に、本剤の単剤療法の有効性及び安全性を評価する、医薬品承認申請を支持するための評価試験である。本試験での臨床推奨用量は 40 mg、1 日 1 回（QD）経口投与である。本 SCE では有効性の結果を示した。

##### 2.7.3.1.3.1.1 試験デザイン

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・持続性の卵巣明細胞癌患者を対象に、リソバリシブ単剤療法の有効性及び安全性を評価する、非盲検、多国籍、多施設共同第 II 相試験である。本試験には、日本人患者を対象に本剤の安全性及び薬物動態（PK）プロファイルを評価するための safety run-in パートを含む。試験デザインを図 2.7.3-1 に示した。

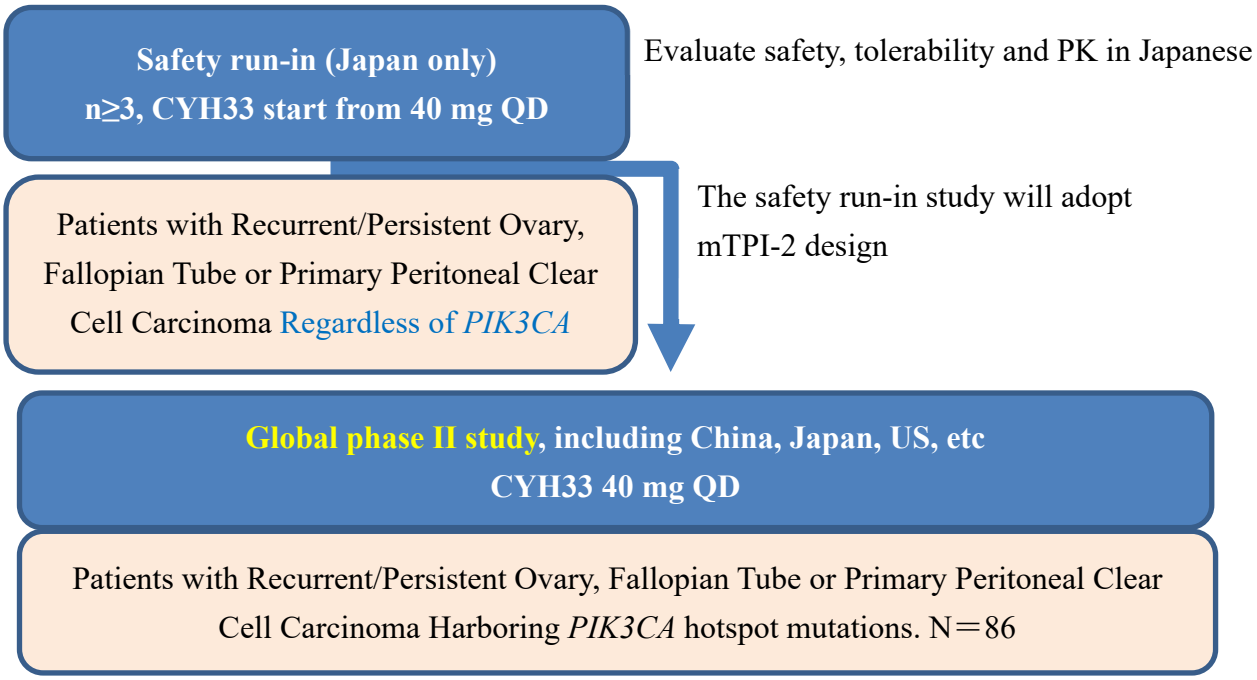



図 2.7.3-1. CYH33-G201 の試験デザイン

第 II 相試験パートの主要目的は、盲検下独立評価委員会（BIRC）の評価による ORR により、試験対象集団に対する本剤の有効性を検証することである。副次目的には、その他の有効性パラメータ（治験責任医師評価による ORR、BIRC 及び治験責任医師評価による無増悪生存期間［PFS］、6 ヵ月の PFS 率、奏効期間［DoR］、奏効までの期間［TTR］及び病勢コントロール率［DCR］、並びに OS）、本剤の安全性及び忍容性、リソバリシブ及びその活性代謝物 I27 の PK プロファイルを明らかにすることを含む。試験デザイン及び目的を表 2.7.3-1 に示した。本試験の詳細を M5.3.5.1-1 CYH33-G201 CSR の 8 項及び 9 項に示した。

本試験は、2021 年 10 月 6 日（最初の患者の同意取得日）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）までの期間に、日本及び中国の 39 施設で実施された。治験実施計画書は 4 回改訂され、最新の版番号は 2.2（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）である。治験実施計画書改訂の詳細については、M5.3.5.1-1 CYH33-G201 CSR 9.8 項に示した。

#### 2.7.3.1.3.1.2 試験対象集団

本試験に組入れた適格患者は、18 歳以上の女性患者で、卵巣、卵管又は原発性腹膜明細胞癌であることが組織学的又は細胞学的に診断され、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）による少なくとも 1 つの測定可能病変を有した。また、患者は一次標準化学療法（術前補助療法は一次治療としてみなされない）が奏効せず、全身療法歴が 3 ライン以下であった。*PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異（*PIK3CA* 遺伝子のエクソン 9 又は 20 に発生するアミノ酸配列変化をもたらす変異）を有した。その他の重要な選択基準には、米国東海岸臨床腫瘍研究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した。PI3K、哺乳類ラパマイシン標的蛋白質（mTOR）又はプロテインキナーゼ B（AKT）阻害剤による前治療歴がある患者は除外した。選択及び除外基準の詳細については、M5.3.5.1-1 CYH33-G201 CSR 9.3 項に示した。

日本での safety run-in パートについては、*PIK3CA* 遺伝子変異の状態に関係なく組入れ可とした。全身化学療法歴が 3 ラインを超える患者は、ECOG PS が 0 の場合に適格とした。

#### 2.7.3.1.3.1.3 用法・用量及び投与期間

本剤 40 mg QD で、軽い朝食摂取 2 時間後に連続経口投与した。患者は、本剤投与後 1 時間以上絶食（食事を控える）を求められた。本剤の毒性が認められた患者は、治験実施計画書に規定された用量管理計画に従って休薬及び減量した（M5.3.5.1-1 CYH33-G201 CSR 9.4.1.2 項）。すべての患者は、許容できない毒性、疾患進行（PD）、及び／又は治験責任医師の判断或いは患者の拒否により治験薬投与を中止するまで投与を継続した（M5.3.5.1-1 CYH33-G201 CSR 9.3.3 項）。各投与サイクルの期間は 21 日であった。

日本における safety run-in パートの本剤の開始用量を 40 mg QD とした。用量維持又は用量漸減は、safety run-in パートで認められた用量制限毒性（DLT）の発現割合、本剤との因果関係が否定できない毒性、並びに利用可能な心電図、PK、及び有効性データに基づき決定することとした。Safety run-in パートの初回サイクルの期間は 28 日であった。Safety run-in パートでは、安全性モニタリング委員会（SMC）を設置し、用量漸減の決定、安全性モニタリング、最大耐量（MTD）又は第 II 相推奨用量（RP2D）を決定した。

#### 2.7.3.1.3.1.4 腫瘍評価

スクリーニング及び投与期間中（6 週［±7 日］毎、24 週後以降は 9 週［±7 日］毎）、造影によるコンピューター断層撮影（CT）又は磁気共鳴画像法（MRI）を実施し、RECIST ver 1.1 に基づき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した。CR 又は PR が最初に確認された場合、その 4 週（+7 日）後に確定を必須とした。

各治験実施施設の治験責任医師又は放射線科医は、画像を読影し評価した。収集された画像（CT/MRI）は、BIRC が定期的に読影し有効性評価を検証した。

#### 2.7.3.1.3.1.5 治験の評価項目

有効性の評価項目は以下のように定義された。

**有効性の主要評価項目**

- ORR: *PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異を有する患者で、RECIST ver 1.1 に基づく BIRC 評価による ORR。ORR は、RECIST ver 1.1 に基づく、最良総合効果（BOR）が CR 又は PR である患者の割合と定義される。

**有効性の副次評価項目**

- ORR：RECIST ver 1.1 に基づく治験責任医師評価による ORR
- PFS 及び PFS 率：BIRC 及び治験責任医師評価による PFS 及び 6 ヵ月の PFS 率。PFS は、治験薬の初回投与日から RECIST ver 1.1 に基づく PD と判定された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い日までの期間と定義される。
- DoR：BIRC 及び治験責任医師評価による DoR。CR 又は PR が最初に確認された日から PD 又は死亡日までの期間と定義される。
- TTR：BIRC 及び治験責任医師評価による TTR。治験薬の投与開始日から RECIST ver 1.1 に基づく CR 又は PR が最初に確認された日までの期間と定義される。
- DCR：BIRC 及び治験責任医師評価による DCR。BOR が CR、PR、又は安定（SD）が投与後 5 週間以上持続している患者の割合と定義される。
- OS：治験薬の投与開始日から原因を問わない死亡日までの期間と定義される。

#### 2.7.3.1.3.1.6 統計手法

**有効性解析に関連する解析対象集団**

本試験の有効性評価のための解析対象集団は、有効性解析対象集団（EAS）とし、治験依頼者が指定した中央検査機関で *PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異が確認され、RP2D で本剤の投与を受けた、さらに有効なベースライン時の（測定可能病変による）腫瘍評価が行われているすべての OCCC 患者（safety run-in パートに組入れられた患者を含む）と定義される。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に関する解析集団には、本剤を 1 回以上投与されたすべての患者が含まれ、最大の解析対象集団（FAS）を使用した。

**症例数の設定根拠**

本試験の主要評価項目を BIRC の評価による ORR とした。本剤の投与を受けた患者の ORR とヒストリカル対照である ORR（8%）と比較評価するよう設計された。主要評価項目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、次に *PIK3CA* 遺伝

子のホットスポット変異を有するすべての患者を対象とした。各集団の ORR の両側 95%正確信頼区間（CI）の下限が 8%を超えた場合、本剤による治療は十分に有効とみなすこととした。

BIRC の評価による真の ORR を 20%と仮定した場合、*PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異を有し、本剤の投与を受けたすべての患者において、ヒストリカル対照である ORR が 8%以下という帰無仮説を両側検定の有意水準を 5%で 90%以上の検出力をもって棄却する場合、86 例の患者数が必要となる。患者の各変異に応じた組入れ管理は実施せず、*PIK3CA* 遺伝子のエクソン 9 に変異を有する患者の割合は評価可能な患者全体の 50%～60%と予測した。*PIK3CA* 遺伝子のエクソン 9 に変異を有し、本剤の投与を受けた患者における真の ORR を 30%と仮定した場合、両側検定の有意水準を 5%、検出力 98%以上をもって、ORR が 8%以下という帰無仮説を棄却するためには、*PIK3CA* 遺伝子のエクソン 9 に変異を有する評価可能な患者数は約 50 例となる。

日本における safety run-in パートでは、modified toxicity probability interval（mTPI）デザインに基づき、3 例以上を登録することとした。また、観察された DLT 発現割合及び安全性プロファイルに基づき、各用量レベルの患者数及び探索する用量レベルの数を決定することとした。

**有効性解析**

有効性解析は EAS に基づいた。

主要評価項目の BIRC 評価に基づく ORR は、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実施し、ORR の両側正確 CI の下限値が 8%を超えた場合、次に *PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異を有するすべての患者を対象に解析を実施した。

また、BIRC の評価による ORR は、地域（中国、日本）、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、ベースラインの転移の数（1、2、3 以上）、*PIK3CA* 遺伝子変異部位（エクソン 9、エクソン 20）、全身治療の前治療ライン数（1、2、3）、ベバシズマブの前治療歴（あり、なし）、PARP 阻害剤の前治療歴（あり、なし）など、各サブグループのサンプルサイズが統計的に意味のある解析及び解釈が可能な場合、適切なサブグループ毎に要約した。サンプルサイズ／奏効例数及び Clopper-Pearson の 95%CI を付した ORR を含むフォレストプロットを作成した。

ORR（治験責任医師が評価）及び DCR（BIRC と治験責任医師の両者が評価）については、Clopper-Pearson 法を用いてその両側 95%CI を算出した。

DoR（BIRC と治験責任医師の両者が評価）は Kaplan-Meier 法を用いて解析した。解析結果には DoR 中央値（月単位）、95%CI、並びに第 1 及び第 3 四分位数の結果も含めた。

TTR は記述統計量を用いて要約した。

Time-to-event の評価項目である PFS（BIRC と治験責任医師の両者が評価）及び OS については、Kaplan-Meier 生存曲線を作成した。イベント数及び打ち切り例数（理由を含む）、OS の中央値と 95%CI（log-log 法により算出）、並びに特定の評価時点（6 ヵ月など）での推定生存確率とその 95%CI を示した。

#### 2.7.3.1.3.1.7 *PIK3CA* 遺伝子のホットスポット変異検査

中央検査機関にて確認された *PIK3CA* 遺伝子のホットスポット変異検査結果の全体的な要約を、FAS 集団を対象として記述統計量を用いて示した。検査方法の詳細については M5.3.5.1-1 CYH33-G201 CSR 9.5.1.4 項に示した。

### 2.7.3.1.3.2 CYH33-101 試験の第 Ib 相 OCCC（コホート 5）

CYH33-101 試験の第 Ib 相は、固形癌患者を対象に本剤の予備的有効性、安全性、PK/薬力学特性を評価する非盲検、複数コホート試験である。*PIK3CA* 遺伝子変異を有する再発又は持続性 OCCC（卵巣、卵管又は原発性腹膜明細胞癌を含む）患者をコホート 5 に組み入れた。

**患者集団**

CYH33-101 試験の第 Ib 相コホート 5 に組入れた適格患者は、18 歳以上の女性患者で、組織学的又は細胞学的に再発又は持続性 OCCC（卵巣、卵管又は原発性腹膜明細胞癌を含む）と診断され、標準治療が無効又は奏効せず、又は標準治療が受けられないこととした（化学療法又はその他の標準治療を拒否した患者を含む）。RECIST ver 1.1 に基づく測定可能病変が 1 ヵ所以上認められた患者を登録し、測定可能病変がなかった患者については、Gynecologic Cancer InterGroup（GCIG）基準による登録を可能とした。治験実施医療機関又は中央検査機関によって *PIK3CA* 遺伝子変異が特定された。その他の重要な選択基準は、ECOG PS のスコアが 0 又は 1 であること、十分な臓器又は造血系機能を有すること、余命が 12 週間以上であることとした。PI3K 阻害剤による前治療が無効であった患者は除外した。選択及び除外基準の詳細については、M5.3.5.1-2 CYH33-101 第 Ib 相コホート 5 CSR に示した。

**用法・用量**

本剤 40 mg QD を朝食の 2 時間後に経口投与した。患者は、本剤投与後 2 時間以上絶食（本剤投与前後 2 時間は絶食）する必要があった。各サイクルの期間は 28 日であった。すべての患者は PD、許容できない毒性、死亡、又は治験責任医師の判断による中止、或いは患者による同意撤回まで治験薬の投与を受けた（M5.3.5.1-2 CYH33-101 第 Ib 相コホート 5 CSR 9.3.3 項）。

**腫瘍評価**

スクリーニング及び投与期間中（6 週±7 日毎）に、CT 又は MRI により RECIST ver 1.1 に基づく腫瘍評価を実施した。最初の CR 又は PR の評価から 6 週間（±7 日）後に評価の確定を行うこととした。治験責任医師が画像結果に基づいて評価した。

ベースライン時に測定可能病変のない OC 患者（OCCC を含む）は、血清中のがん抗原-125（CA-125）レベルを測定し、GCIG 基準に基づき有効性を評価した。

**治験の評価項目**

有効性の主要評価項目は ORR で、副次評価項目には PFS、DoR、DCR（BOR が確定 CR、PR、又は SD が投与後 5 週間以上持続している患者の割合）、臨床的有用率（CBR［BOR が確定 CR、PR、又は SD が投与後 23 週間以上持続している患者の割合］）及び OS が含まれる。

**解析対象集団、症例数及び統計手法**

CYH33-101 試験の第 Ib 相コホート 5 の有効性評価のための解析対象集団は EAS とし、本剤を 1 回以上投与され、ベースライン時に測定可能病変（RECIST ver 1.1 で評価）を 1 ヵ所以上有し、投与後の腫瘍評価データが 1 つ以上ある患者と定義された。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に関する解析集団には、本剤を 1 回以上投与された患者が含まれ、FAS を使用した。

*PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異を有する OCCC 患者（コホート 5-1）については、約 30 例の組入れを計画した。*PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異がない OCCC 患者（コホート 5-2）は、Simon の 2 段階デザインに基づき、14 例又は 34 例のいずれかの組入れを計画した。

ORR は記述統計に解析され、Clopper-Pearson 法により 95%CI を算出した。

DCR 及び CBR は記述統計的に解析され、Clopper-Pearson 法により 95%CI を算出した。

DoR、PFS 及び OS は Kaplan-Meier 法を用いて解析され、DoR、PFS 及び OS の中央値（月）及び 95%CI を算出した。

### 2.7.3.2 個々の試験結果の要約

CYH33-G201 試験の *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 患者の有効性結果の詳細を 2.7.3.2.1 項に示した。CYH33-101 試験の第 Ib 相 OCCC コホート（コホート 5）の有効性結果の簡潔な要約を 2.7.3.2.2 項に示した。CYH33-G201 及び CYH33-101 第 Ib 相コホート 5 のデザイン及び結果を M5.2 のすべての臨床試験の一覧表及び[M2.7.6]の臨床概要に示した。詳細については、M5.3.5.1-1 CYH33-G201 CSR 及び M5.3.5.1-2 CYH33-101 第 Ib 相コホート 5 CSR を参照のこと。

#### 2.7.3.2.1 CYH33-G201 試験の有効性の結果

##### 2.7.3.2.1.1 試験対象集団

###### 2.7.3.2.1.1.1 患者の内訳

本試験には合計 93 例が組入れられ、その内訳は 4 例が日本の safety run-in パートに、残りの 89 例が国際共同試験である第 II 相パートに組入れられた。93 例全例は、本剤を少なくとも 1 回投与を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日時点で、すべての患者が 6 ヵ月以上本剤の投与を受けたか、本剤の投与を中止/治験を中止していた。10.8%（10 例）が本剤投与を継続中で、89.2%（83 例）が本剤の投与を中止しており、主な投与中止理由は PD（40.9%、38 例）であった（表 2.7.3-2）。51.6%（48 例）が治験を中止しており、45.2%（42 例）の中止理由は死亡であった。

表 2.7.3-2. 患者の内訳 - CYH33-G201 試験

| | Total (N=93) n (%) |
|---|---|
| **Enrolled** | 93 |
| **Treated** | 93 (100) |
| Treatment Ongoing | 10 (10.8) |
| Treatment Discontinued | 83 (89.2) |
| Reason for Treatment Discontinuation | |
| Progressive disease per RECIST 1.1 for solid tumor | 38 (40.9) |
| Adverse event | 12 (12.9) |
| Patient's request | 12 (12.9) |
| Require a delay of dose administration > 21 days due to AE | 7 (7.5) |
| Clinical progression (Investigator evaluated) | 6 (6.5) |
| Death | 6 (6.5) |
| Other | 2 (2.2) |
| **Still on Study** | 45 (48.4) |
| **Study Discontinued** | 48 (51.6) |
| Reason for Study Discontinuation | |
| Death | 42 (45.2) |
| Consent Withdrawal | 3 (3.2) |
| Lost to Follow-up | 2 (2.2) |
| Significant study intervention non-compliance | 1 (1.1) |

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Table 14.1.2.a
All percentages are calculated based on the number of enrolled subjects except for treatment ongoing, treatment discontinued and reason for treatment discontinuation which are calculated based on the number of treated subjects.

#### 2.7.3.2.1.1.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

表 2.7.3-3 に示した通り、93 例全例がアジア人女性で、その内、44.1%（41 例）は中国人、55.9%（52 例）は日本人であった。年齢中央値は 49.0 歳（範囲：31～76 歳）で、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、97.8%（91 例）の患者は卵巣で、卵管及び原発性腹膜が各 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、46.2%（43 例）の患者は 3 ヵ所以上の転移部位が認められた。患者全例は、1 つ以上の全身性の抗腫瘍療法歴（術後補助療法を含む）があり、その内、67.7%（63 例）は 2 つ以上の全身性の抗腫瘍療法を受けていた。すべての患者は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、その内、69.9%（65 例）がベバシズマブ及び 20.4%（19 例）が PARP 阻害剤を含む治療薬の投与を受けていた。

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

表 2.7.3-3. 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 - CYH33-G201 試験（FAS）

| | Exon9 (N=39) | Exon20 (N=48) | Total (N=93) |
|---|---|---|---|
| **Country, n (%)** | | | |
| China | 19 (48.7) | 22 (45.8) | 41 (44.1) |
| Japan | 20 (51.3) | 26 (54.2) | 52 (55.9) |
| **Race, n (%)** | | | |
| Asian | 39 (100) | 48 (100) | 93 (100) |
| **Age (Years)** | | | |
| n | 39 | 48 | 93 |
| Mean (SD) | 49.9 (9.38) | 49.7 (9.81) | 50.0 (9.50) |
| Median | 48.0 | 49.0 | 49.0 |
| Q1, Q3 | 42.0, 58.0 | 42.5, 57.0 | 43.0, 58.0 |
| Min, Max | 31, 68 | 33, 76 | 31, 76 |
| **Age group (Years), n (%)** | | | |
| < 65 | 37 (94.9) | 46 (95.8) | 89 (95.7) |
| >= 65 | 2 (5.1) | 2 (4.2) | 4 (4.3) |
| **Height at Baseline (cm) (1)** | | | |
| n | 39 | 48 | 93 |
| Mean (SD) | 158.27 (5.177) | 158.62 (4.780) | 158.37 (4.801) |
| Median | 157.50 | 158.15 | 158.00 |
| Q1, Q3 | 155.00, 160.80 | 155.20, 161.20 | 155.10, 160.50 |
| Min, Max | 147.5, 170 | 148.2, 170 | 147.5, 170 |
| **BMI ($kg/m^2$) (2)** | | | |
| n | 39 | 48 | 93 |
| Mean (SD) | 20.78 (3.225) | 21.27 (2.526) | 21.13 (2.887) |
| Median | 20.10 | 21.20 | 20.80 |
| Q1, Q3 | 18.70, 23.30 | 19.20, 23.10 | 19.00, 23.10 |
| Min, Max | 13.1, 27.6 | 17.3, 26.8 | 13.1, 27.6 |
| **Weight at Baseline (kg) (1)** | | | |
| n | 39 | 48 | 93 |
| Mean (SD) | 52.14 (8.967) | 53.53 (6.697) | 53.03 (7.795) |
| Median | 52.00 | 52.25 | 52.20 |
| Q1, Q3 | 44.90, 59.00 | 48.10, 59.10 | 47.10, 59.00 |
| Min, Max | 32.0, 70.0 | 41.6, 68.0 | 32.0, 70.0 |
| **Screening ECOG Performance Status, n (%)** | | | |
| 0 | 22 (56.4) | 35 (72.9) | 63 (67.7) |
| 1 | 17 (43.6) | 13 (27.1) | 30 (32.3) |
| **Primary site of Diagnosis, n (%)** | | | |
| Ovarian | 39 (100) | 46 (95.8) | 91 (97.8) |
| Primary peritoneal | 0 | 1 (2.1) | 1 (1.1) |
| Fallopian Tube | 0 | 1 (2.1) | 1 (1.1) |
| **FIGO stage at Initial Diagnosis, n (%)** | | | |
| Stage I (3) | 1 (2.6) | 0 | 1 (1.1) |
| Stage IA | 2 (5.1) | 1 (2.1) | 4 (4.3) |
| Stage IB | 1 (2.6) | 1 (2.1) | 2 (2.2) |
| Stage IC | 10 (25.6) | 8 (16.7) | 18 (19.4) |
| Stage IIA | 1 (2.6) | 2 (4.2) | 3 (3.2) |
| Stage IIB | 2 (5.1) | 2 (4.2) | 5 (5.4) |
| Stage IIC | 0 | 1 (2.1) | 1 (1.1) |
| Stage IIIA | 3 (7.7) | 6 (12.5) | 11 (11.8) |
| Stage IIIB | 3 (7.7) | 4 (8.3) | 8 (8.6) |
| Stage IIIC | 10 (25.6) | 14 (29.2) | 24 (25.8) |
| Stage IV | 6 (15.4) | 9 (18.8) | 16 (17.2) |
| **Number of Metastases at baseline, n (%)** | | | |
| 1 | 7 (17.9) | 14 (29.2) | 23 (24.7) |
| 2 | 15 (38.5) | 11 (22.9) | 27 (29.0) |
| >= 3 | 17 (43.6) | 23 (47.9) | 43 (46.2) |

| | Exon9 (N=39) | Exon20 (N=48) | Total (N=93) |
|---|---|---|---|
| **Location of Metastases at Baseline, n (%)** | | | |
| Liver/lung/bone metastases | 18 (46.2) | 24 (50.0) | 45 (48.4) |
| **Time since Initial Diagnosis to Initial Dose administered (months)** | | | |
| n | 39 | 48 | 93 |
| Mean (SD) | 22.72 (16.200) | 23.97 (19.114) | 23.56 (18.322) |
| Median | 17.20 | 18.25 | 17.90 |
| Q1, Q3 | 10.40, 32.30 | 11.30, 31.35 | 11.50, 31.80 |
| Min, Max | 3.2, 79.9 | 3.9, 86.1 | 3.2, 86.1 |
| ***PIK3CA* Hotspot Mutation Type by Central lab, n (%)** | | | |
| *PIK3CA* Exon 9 Mutation | 39 (100) | 0 | 39 (41.9) |
| *PIK3CA* Exon 20 Mutation | 0 | 48 (100) | 48 (51.6) |
| **Prior Systemic Anti-Tumor Therapy, n (%)** | | | |
| Number of Prior Lines of Therapy | | | |
| 1 Line | 13 (33.3) | 14 (29.2) | 30 (32.3) |
| 2 Lines | 20 (51.3) | 20 (41.7) | 40 (43.0) |
| 3 Lines | 6 (15.4) | 14 (29.2) | 23 (24.7) |
| Type of Therapy | | | |
| Chemotherapy | 39 (100) | 48 (100) | 93 (100) |
| Platinum-containing | 39 (100) | 48 (100) | 93 (100) |
| Immunotherapy | 7 (17.9) | 6 (12.5) | 13 (14.0) |
| Targeted Therapy | 31 (79.5) | 37 (77.1) | 73 (78.5) |
| Bevacizumab | 30 (76.9) | 32 (66.7) | 65 (69.9) |
| PARP inhibitor | 6 (15.4) | 11 (22.9) | 19 (20.4) |
| **Subjects received any prior diagnostic or therapeutic procedures, n (%)** | | | |
| Yes | 39 (100) | 48 (100) | 93 (100) |
| **Purpose of procedure, n (%)** | | | |
| Diagnostic and Therapeutic | 39 (100) | 48 (100) | 93 (100) |
| **Subjects received any prior radiotherapy for tumor, n (%)** | | | |
| Yes | 1 (2.6) | 3 (6.3) | 4 (4.3) |
| No | 38 (97.4) | 45 (93.8) | 89 (95.7) |

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Table 14.1.5.a
BMI = body mass index; Max = maximum value; Min = minimum value; SD = standard deviation.
N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category; Percentage (%) = n/N * 100.
(1) Baseline is the last non-missing measurement before the first dose of study drug.
(2) BMI at baseline (kg/m$^2$) = weight at baseline (kg) / (height at baseline (cm) / 100)$^2$.
(3) Only include patients who are lack of subcategories (A, B, C) information

#### 2.7.3.2.1.1.3 曝露状況

93 例全例の本剤投与期間の中央値は 16.10 週間（範囲：1.1～85.9）で、30.1%（28 例）は 24 週間を超えて継続投与を受けた。36.6%（34 例）の相対用量強度（実際の累積投与量÷［患者の用量群の用量（40 mg）×投与期間（日）］×100 と定義）は 80%～120%であり、63.4%（59 例）の相対用量強度は 80%未満であった（M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFL 表 14.3.5.1.a）。

減量は患者の 73.1%（68 例）で行われ、69.9%（65 例）では有害事象（AE）に対する措置として減量された。94.6%（88 例）が 1 回以上の休薬を行い、その内 92.5%（86 例）の休薬は AE に起因したものであった（M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFL 表 14.3.5.2.a）。

#### 2.7.3.2.1.2 有効性の結果

有効性解析は、EAS に基づいて実施され、患者の 90.3%（84 例）が含まれた。合計 9 例の登録患者が EAS から除外され、その内訳は 6 例（[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、

[redacted]）は中央検査機関による *PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異が確認されず、2 例（[redacted]、[redacted]）は BIRC による評価でベースライン時の測定可能病変が確認されず、1 例（[redacted]）は RP2D での投与を受けなかった。詳細な有効性の結果を付録表 2.7.3.6-1 に要約する。

また、safety run-in パートから EAS に含めていた 1 例を除いた合計 83 例で有効性解析を実施した。その結果、EAS の有効性結果とほぼ一致した。safety run-in パートを除いた有効性の結果を付録表 2.7.3.6-2 に要約する。

#### 2.7.3.2.1.2.1 主要評価項目の結果-BIRC の評価による客観的奏効率（ORR）

BIRC の評価に基づく ORR を表 2.7.3-4 に示した。

EAS 84 例のうち、34.5%（29 例）が BIRC の評価による BOR として PR を達成し、41.7%（35 例）が SD 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の 38 例、エクソン 20 に変異を有するサブグループの 46 例で有効性評価が可能であった。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 下限は、エクソン 9 に変異を有するサブグループ及び EAS 患者全体のいずれにおいてもヒストリカル対照の ORR として設定した 8%を上回り、統計学的に有意に高い ORR が示された。

表 2.7.3-4. BIRC の評価に基づく ORR - CYH33-G201 試験（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] |

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Table 14.2.1.1.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.

### 2.7.3.2.1.2.2 副次評価項目

治験責任医師評価による ORR

治験責任医師評価により、2.4%（2 例）が CR、29.8%（25 例）が PR を達成した。ORR は 32.1%（95%CI：22.36, 43.22）であった（表 2.7.3-5）。

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。

表 2.7.3-5. 治験責任医師評価に基づく ORR - CYH33-G201 試験（EAS）

| | **Exon9 (N=38)** | **Exon20 (N=46)** | **Total (N=84)** |
|---|---|---|---|
| **Best Overall Response, n (%)** | | | |
| Complete Response (CR) | 1 (2.6) | 1 (2.2) | 2 (2.4) |
| Partial Response (PR) | 11 (28.9) | 14 (30.4) | 25 (29.8) |
| Stable Disease (SD) | 16 (42.1) | 20 (43.5) | 36 (42.9) |
| Progressive Disease (PD) | 6 (15.8) | 6 (13.0) | 12 (14.3) |
| Not Evaluable (NE) | 2 (5.3) | 1 (2.2) | 3 (3.6) |
| Not Applicable (NA) | 2 (5.3) | 4 (8.7) | 6 (7.1) |
| **Objective Response Rate (CR+PR) [a], n (%)** | 12 (31.6) | 15 (32.6) | 27 (32.1) |
| 95%CI [b] | [17.50, 48.65] | [19.53, 48.02] | [22.36, 43.22] |
| **Disease Control Rate (CR+PR+SD) [c], n (%)** | 28 (73.7) | 35 (76.1) | 63 (75.0) |
| 95%CI [b] | [56.90, 86.60] | [61.23, 87.41] | [64.36, 83.81] |

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Table 14.2.1.2.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.

EAS における BIRC と治験責任医師評価間の ORR の一致率を表 2.7.3-6 及び M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.2.1.5.a に示した。

BIRC と治験責任医師評価間の奏効率の一致率は 83.3%（70/84 例）であった。16.7%（14 例）で奏効判定の不一致が認められた。主な不一致は PR と SD の分類で生じた。9.5%（8 例）は BIRC により PR と評価され、治験責任医師により SD と評価された。6.0%（5 例）は BIRC により SD と評価され、治験責任医師により PR と評価された。1.2%（1 例）は BIRC により PD と評価され、治験責任医師により PR と評価された。

表 2.7.3-6. BIRC と治験責任医師間における ORR の一致 - CYH33-G201 試験（EAS）

| | BIRC Assessment | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Exon 9 (N=38) n (%) | | Exon 20 (N=46) n (%) | | Total (N=84) n (%) | |
| **Investigator Assessment** | **Response** | **No Response** | **Response** | **No Response** | **Response** | **No Response** |
| Response | 11 (28.9) | 1 (2.6) | 10 (21.7) | 5 (10.9) | 21 (25.0) | 6 (7.1) |
| No Response | 2 (5.3) | 24 (63.2) | 6 (13.0) | 25 (54.3) | 8 (9.5) | 49 (58.3) |

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Table 14.2.1.4.a
N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category.
Percentage (%) = n/N * 100.

奏効期間及び奏効までの期間

BIRC の評価による DoR 及び TTR を表 2.7.3-7 に、DoR の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3-2 に示した。

奏効例 29 例中 9 例は引き続き治験薬の投与を継続中で、データカットオフ日時点で疾患進行は確認されなかった。EAS の BIRC 評価に基づく DoR 中央値は 7.82 ヵ月（95%CI：5.060, 評価不能［NE］）であった。*PIK3CA* 遺伝子のエクソン 9 に変異を有するサブグループの DoR 中央値は 10.94 ヵ月（95%CI：2.825, NE）であった。

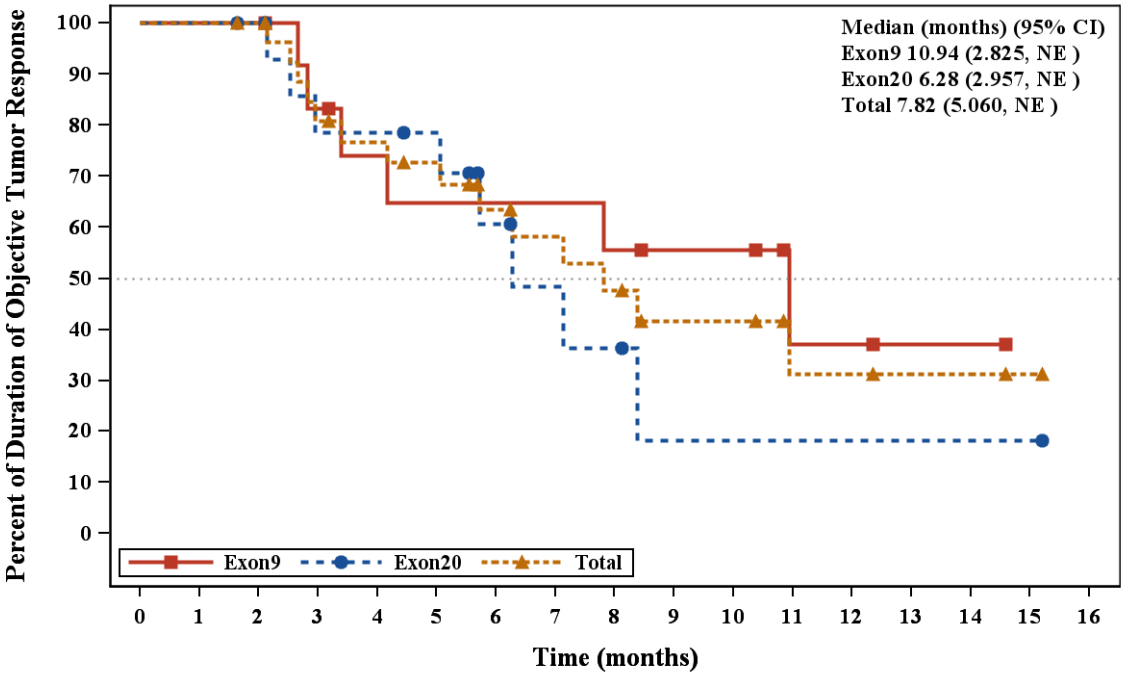
本剤により速やかに奏効し、BIRC が評価した TTR 中央値は EAS で 1.48 ヵ月（範囲：1.2～9.5）、*PIK3CA* 遺伝子のエクソン 9 に変異を有するサブグループで 1.41 ヵ月（範囲：1.3～9.5）であった。

表 2.7.3-7. BIRC に基づく DoR 及び TTR - CYH33-G201 試験（EAS）

| | Exon9 (N=38) | Exon20 (N=46) | Total (N=84) |
|---|---|---|---|
| **Time to First Response of Confirmed CR or PR (months)** | | | |
| n | 13 | 16 | 29 |
| Mean (SD) | 2.38 (2.223) | 2.17 (1.107) | 2.27 (1.669) |
| Median | 1.41 | 1.48 | 1.48 |
| Min, Max | 1.3, 9.5 | 1.2, 4.2 | 1.2, 9.5 |
| **Duration of Response of Confirmed CR or PR** | | | |
| Subjects with events, n (%) | 6 (46.2) | 8 (50.0) | 14 (48.3) |
| PD | 5 (38.5) | 8 (50.0) | 13 (44.8) |
| Death | 1 (7.7) | 0 | 1 (3.4) |
| Subjects censored, n (%) | 7 (53.8) | 8 (50.0) | 15 (51.7) |
| Have at least one post-baseline assessment, no PD, no Death | 6 (46.2) | 5 (31.3) | 11 (37.9) |
| Initiating alternative anti-cancer therapy | 1 (7.7) | 2 (12.5) | 3 (10.3) |
| PD or death after missed two consecutive assessments | 0 | 1 (6.3) | 1 (3.4) |
| **Duration of Response of Confirmed CR or PR (months) [a]** | | | |
| Median (95%CI) | 10.94 (2.825, NE) | 6.28 (2.957, NE) | 7.82 (5.060, NE) |
| Q1, Q3 | 3.38, NE | 5.06, 8.38 | 4.17, NE |
| Min, Max | $2.1^{+}$, $14.6^{+}$ | $1.6^{+}$, $15.2^{+}$ | $1.6^{+}$, $15.2^{+}$ |

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Table 14.2.2.1.a
N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category.
Percentage (%) = n/subjects with objective response * 100.
The summary only includes subjects with objective responses after receiving study drug.
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.

Tumor assessment date is based on imaging date.
[a]: Point estimates are based on Kaplan-Meier method and 95% confidence intervals are based on the log-log method.
+ is for the minimum or maximum value from censored subjects.




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 2.7.3-2. BIRC に基づく DoR 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

治験責任医師評価による DoR は、BIRC の評価による結果に類似していた。DoR 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 に変異を有するサブグループにおける DoR 中央値は 8.97 ヵ月（95%CI：4.008, NE）であった（M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.2.2.2.a 及び図 14.2.1.5.a）。

治験責任医師評価による TTR は、BIRC の評価による結果に類似しており、TTR 中央値は 1.45 ヵ月（範囲：1.2～4.2）であった（M5.3.5.1-1 CYH33-G201TFLs 表 14.2.2.2.a）。

**病勢コントロール率**

BIRC の評価による DCR は、*PIK3CA* 遺伝子のエクソン 9 に変異を有する患者で 73.7%（95%CI：56.90, 86.60）、EAS 患者全体で 76.2%（95%CI：65.65, 84.81）であった（表 2.7.3-4）。

治験責任医師評価による DCR は 75.0%（95%CI：64.36, 83.81）であった（表 2.7.3-5）。

また、81.0%（68 例）で腫瘍縮小が認められ、50.0%（42 例）では 30%以上の腫瘍縮小が生じた（図 2.7.3-3）。

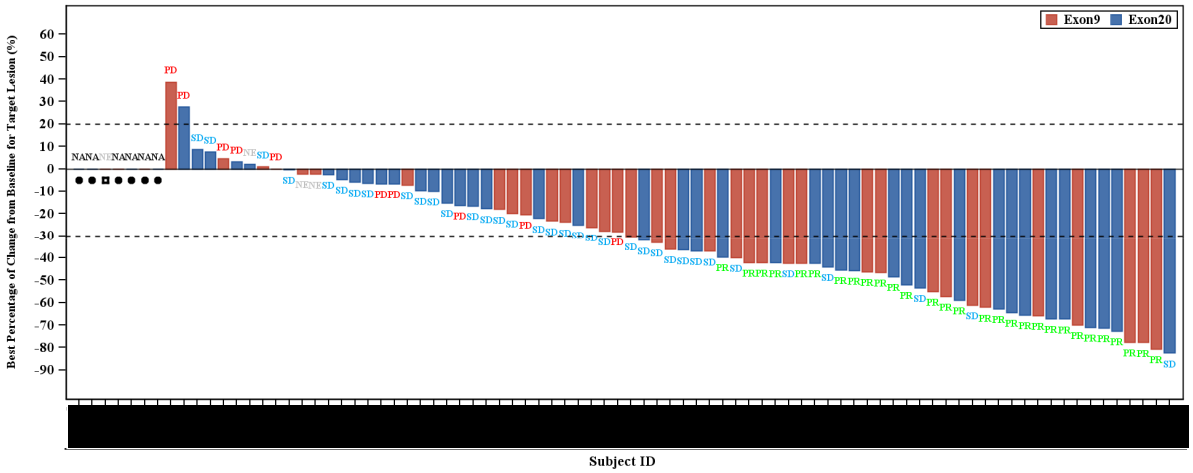



図 2.7.3-3. BIRC によるベースラインからの標的病変における腫瘍の最大変化率 - CYH33-G201 試験（EAS）

Source: Module 5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Figure 14.2.3.1.a edited
The best percentage change in target lesion was not evaluable for seven patients, due to: ●absence of post-baseline assessment (n=6); and # post-baseline assessment performed after initiation of new anticancer therapy (n=1).

**無増悪生存期間**

EAS における BIRC の PFS 中央値は 4.86 ヵ月（95%CI：3.943, 5.979）、6 ヵ月時の 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 に変異を有するサブグループの PFS 中央値は 4.86 ヵ月（95%CI：2.727, 9.758）、6 ヵ月時の PFS 率は 35.98%（95%CI：19.017, 53.285）であった（M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.2.2.3.a 及び図 14.2.1.1.a）。

治験責任医師評価による PFS 中央値は 4.90 ヵ月（95%CI：4.172, 6.242）、6 ヵ月時の PFS 率は 39.69%（95%CI：28.216, 50.919）であった（M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.2.2.4.a 及び図 14.2.1.2.a）。

**全生存期間**

データカットオフ日時点のイベント発生割合は 44%（EAS 患者 84 例中 37 例が死亡）であった。EAS における OS 中央値は 14.39 ヵ月（95%CI：11.039, NE）、*PIK3CA* 遺伝子のエクソン 9 に変異を有するサブグループで 12.98 ヵ月（95%CI：8.772, NE）であった（M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.2.2.5.a 及び図 14.2.1.3.a）。

#### 2.7.3.2.1.3 部分集団における結果の比較

##### 2.7.3.2.1.3.1 日本人集団における有効性の結果

本試験には日本人患者 52 例が組入れられ、46 例が EAS に組入れられた。本項では、日本人集団における有効性の結果を簡潔に要約する。詳細な有効性及び安全性結果については M5.3.5.1-1 CYH33-G201 CSR 付録 16.1.15 を参照のこと。

**日本人患者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性**

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日時点で、7.7%（4 例）が引き続き本剤の投与を継続中で、92.3%（48 例）が投与を中止した。主な投与中止理由は PD（34.6%, 18 例）であった（M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.1.2.b）。

日本人患者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.3-8 に要約する。

すべての患者（52 例）は女性で、年齢中央値は 53.5 歳（範囲：31～76 歳）で、92.3%（48 例）が 65 歳未満であった。94.2%（49 例）がベースラインの ECOG PS は 0 であった。

本試験の組入れ時、すべての患者の原発診断部位は卵巣で、1 ヵ所以上の転移部位を認め、73.1%（38 例）では 2 ヵ所以上の転移部位を認めた。すべての患者は 1 つ以上の全身性の抗腫瘍療法歴があり、その内 73.1%（38 例）が 2 つ以上の全身性の抗腫瘍療法を受けていた。すべての患者は、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、その内、69.2%（36 例）はベバシズマブ、28.8%（15 例）は PARP 阻害剤を含む治療薬の投与を受けていた。

88.5%（46 例）が中央検査機関にて確認された *PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異を有し、その内 38.5%（20 例）はエクソン 9 に変異、50.0%（26 例）はエクソン 20 に変異が認められた。

表 2.7.3-8. 日本人患者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 - CYH33-G201 試験（FAS）

| | Exon9 (N=20) | Exon20 (N=26) | Total (N=52) |
|---|---|---|---|
| **Country, n (%)** | | | |
| Japan | 20 (100) | 26 (100) | 52 (100) |
| **Race, n (%)** | | | |
| Asian | 20 (100) | 26 (100) | 52 (100) |
| **Age (Years)** | | | |
| n | 20 | 26 | 52 |
| Mean (SD) | 50.9 (10.76) | 52.7 (9.47) | 52.0 (9.75) |
| Median | 50.0 | 52.0 | 53.5 |
| Q1, Q3 | 41.5, 60.5 | 45.0, 60.0 | 44.5, 59.0 |
| Min, Max | 31, 68 | 37, 76 | 31, 76 |
| **Age group (Years), n (%)** | | | |
| < 65 | 18 (90.0) | 24 (92.3) | 48 (92.3) |
| >= 65 | 2 (10.0) | 2 (7.7) | 4 (7.7) |
| **Height at Baseline (cm) (1)** | | | |
| n | 20 | 26 | 52 |
| Mean (SD) | 157.33 (5.439) | 157.53 (4.367) | 157.39 (4.547) |
| Median | 157.10 | 157.95 | 157.55 |

| | Exon9 (N=20) | Exon20 (N=26) | Total (N=52) |
|---|---|---|---|
| Q1, Q3 | 153.90, 160.65 | 155.10, 160.40 | 154.90, 160.30 |
| Min, Max | 147.5, 169 | 148.2, 167.3 | 147.5, 169 |
| **BMI (kg/m$^2$) (2)** | | | |
| n | 20 | 26 | 52 |
| Mean (SD) | 20.50 (2.866) | 20.40 (2.234) | 20.65 (2.645) |
| Median | 19.85 | 19.95 | 20.00 |
| Q1, Q3 | 18.70, 23.20 | 18.80, 22.60 | 18.75, 22.90 |
| Min, Max | 15.2, 26.0 | 17.3, 24.4 | 15.2, 27.3 |
| **Weight at Baseline (kg) (1)** | | | |
| n | 20 | 26 | 52 |
| Mean (SD) | 50.88 (8.636) | 50.65 (6.048) | 51.23 (7.390) |
| Median | 49.25 | 49.65 | 49.80 |
| Q1, Q3 | 43.30, 57.70 | 46.10, 54.40 | 45.55, 56.55 |
| Min, Max | 39.2, 66.5 | 41.6, 64.5 | 39.2, 66.9 |
| **Screening ECOG Performance Status, n (%)** | | | |
| 0 | 19 (95.0) | 24 (92.3) | 49 (94.2) |
| 1 | 1 (5.0) | 2 (7.7) | 3 (5.8) |
| **Primary site of Diagnosis, n (%)** | | | |
| Ovarian | 20 (100) | 26 (100) | 52 (100) |
| **FIGO stage at Initial Diagnosis, n (%)** | | | |
| Stage IA | 0 | 0 | 1 (1.9) |
| Stage IB | 1 (5.0) | 0 | 1 (1.9) |
| Stage IC | 6 (30.0) | 3 (11.5) | 9 (17.3) |
| Stage IIA | 0 | 1 (3.8) | 1 (1.9) |
| Stage IIB | 0 | 2 (7.7) | 3 (5.8) |
| Stage IIC | 0 | 1 (3.8) | 1 (1.9) |
| Stage IIIA | 3 (15.0) | 4 (15.4) | 9 (17.3) |
| Stage IIIB | 2 (10.0) | 3 (11.5) | 6 (11.5) |
| Stage IIIC | 2 (10.0) | 6 (23.1) | 8 (15.4) |
| Stage IV | 6 (30.0) | 6 (23.1) | 13 (25.0) |
| **Number of Metastases at baseline, n (%)** | | | |
| 1 | 5 (25.0) | 7 (26.9) | 14 (26.9) |
| 2 | 6 (30.0) | 6 (23.1) | 13 (25.0) |
| >= 3 | 9 (45.0) | 13 (50.0) | 25 (48.1) |
| **Location of Metastases at Baseline, n (%)** | | | |
| Liver/lung/bone metastases | 10 (50.0) | 15 (57.7) | 28 (53.8) |
| **Time since Initial Diagnosis to Initial Dose administered (months)** | | | |
| n | 20 | 26 | 52 |
| Mean (SD) | 23.26 (17.361) | 24.30 (19.919) | 24.07 (19.480) |
| Median | 18.20 | 19.35 | 18.60 |
| Q1, Q3 | 11.25, 32.20 | 11.10, 29.70 | 11.30, 30.75 |
| Min, Max | 6, 79.9 | 4, 86.1 | 4, 86.1 |
| ***PIK3CA* Hotspot Mutation Type by Central lab, n (%)** | | | |
| *PIK3CA* Exon 9 Mutation | 20 (100) | 0 | 20 (38.5) |
| *PIK3CA* Exon 20 Mutation | 0 | 26 (100) | 26 (50.0) |
| **Prior Systemic Anti-Tumor Therapy, n (%)** | | | |
| Number of Prior Lines of Therapy | | | |
| 1 Line | 6 (30.0) | 5 (19.2) | 14 (26.9) |
| 2 Lines | 11 (55.0) | 14 (53.8) | 25 (48.1) |
| 3 Lines | 3 (15.0) | 7 (26.9) | 13 (25.0) |
| Type of Therapy | | | |
| Chemotherapy | 20 (100) | 26 (100) | 52 (100) |
| Platinum-containing | 20 (100) | 26 (100) | 52 (100) |
| Immunotherapy | 2 (10.0) | 0 | 2 (3.8) |
| Targeted Therapy | 16 (80.0) | 21 (80.8) | 42 (80.8) |
| Bevacizumab | 15 (75.0) | 18 (69.2) | 36 (69.2) |
| PARP inhibitor | 4 (20.0) | 9 (34.6) | 15 (28.8) |

| | Exon9 (N=20) | Exon20 (N=26) | Total (N=52) |
|---|---|---|---|
| **Subjects received any prior diagnostic or therapeutic procedures, n (%)** | | | |
| Yes | 20 (100) | 26 (100) | 52 (100) |
| **Purpose of procedure, n (%)** | | | |
| Diagnostic and Therapeutic | 20 (100) | 26 (100) | 52 (100) |
| **Subjects received any prior radiotherapy for tumor, n (%)** | | | |
| Yes | 0 | 2 (7.7) | 2 (3.8) |
| No | 20 (100) | 24 (92.3) | 50 (96.2) |

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Table 14.1.5.b
BMI = body mass index; Max = maximum value; Min = minimum value; SD = standard deviation.
N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category.
Percentage (%) = n/N * 100.
(1) Baseline is the last non-missing measurement before the first dose of study drug.
(2) BMI at baseline (kg/m$^2$) = weight at baseline (kg) / (height at baseline (cm) / 100)$^2$.

日本人集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、全体集団と概ね一致しており、ほとんどの患者に多くの前治療歴があった。日本人患者 52 例の投与期間の中央値は 16.60 週間（範囲：1.4～63.0）で（M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.3.5.1.b）、全体集団と概ね同様であった。

**有効性の結果**

EAS には日本人患者 46 例が含まれ、その内 20 例が *PIK3CA* 遺伝子のエクソン 9 に変異を有するサブグループ、26 例がエクソン 20 に変異を有するサブグループであった。

日本人集団における BIRC 及び治験責任医師評価による有効性の結果を表 2.7.3-9 及び表 2.7.3-10 に要約する。

30.4%（14 例）が PR、43.5%（20 例）が SD を達成し、BIRC の評価に基づく日本人患者の ORR は 30.4%（95%CI：17.74, 45.75）であった。*PIK3CA* 遺伝子のエクソン 9 に変異を有する日本人患者の ORR は 30.0%（95%CI：11.89, 54.28）であった。

BIRC の評価による DCR は、日本人集団で 73.9%（95%CI：58.87, 85.73）で、*PIK3CA* 遺伝子のエクソン 9 に変異を有する患者で 75.0%（95%CI：50.90, 91.34）であった。また、BICR の評価による、標的病変の腫瘍最大変化率では、腫瘍縮小が 73.1%（38 例）に認め、45.7%（21 例）では 30%以上の腫瘍縮小を認めた（図 2.7.3-4）。

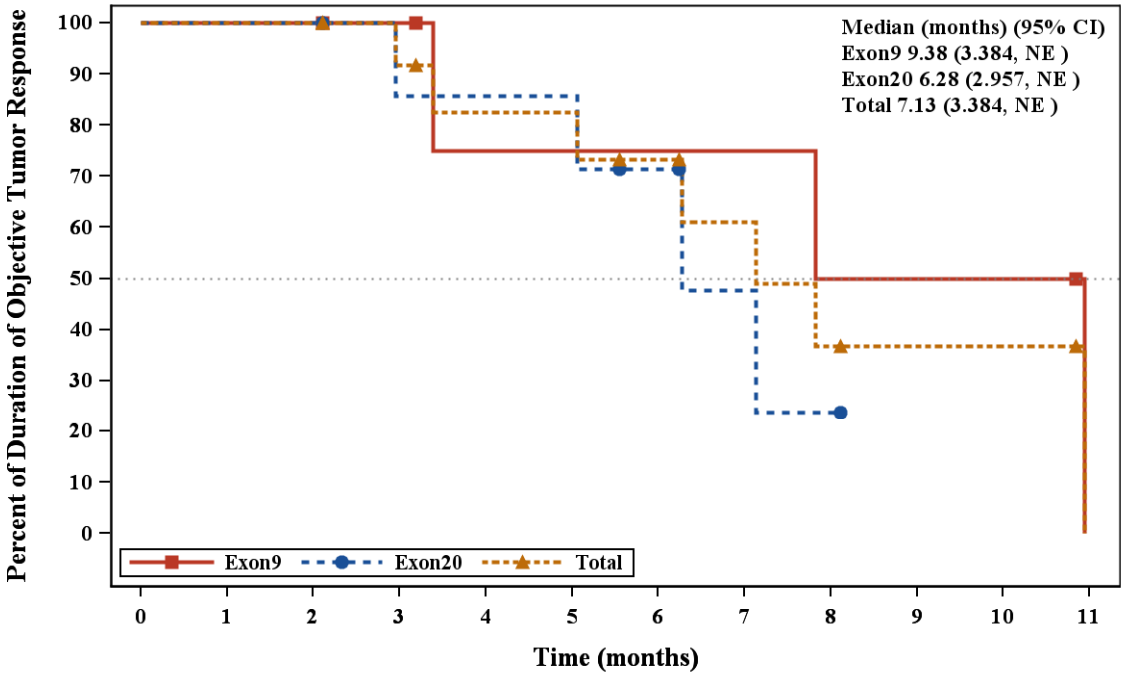
奏効は迅速かつ持続的であった。日本人集団での TTR 中央値は 2.37 ヵ月（範囲：1.2～9.5）であった。日本人集団では、奏効例 14 例中 7 例がその後に疾患進行又は死亡し、BIRC の評価による DoR 中央値は 7.13 ヵ月（95%CI：3.384, NE）であった（図 2.7.3-5）。

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

表 2.7.3-9. 日本人患者における BIRC の評価に基づく有効性の結果の要約 - 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.




**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 2.7.3-4. BIRC の評価に基づく DoR 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

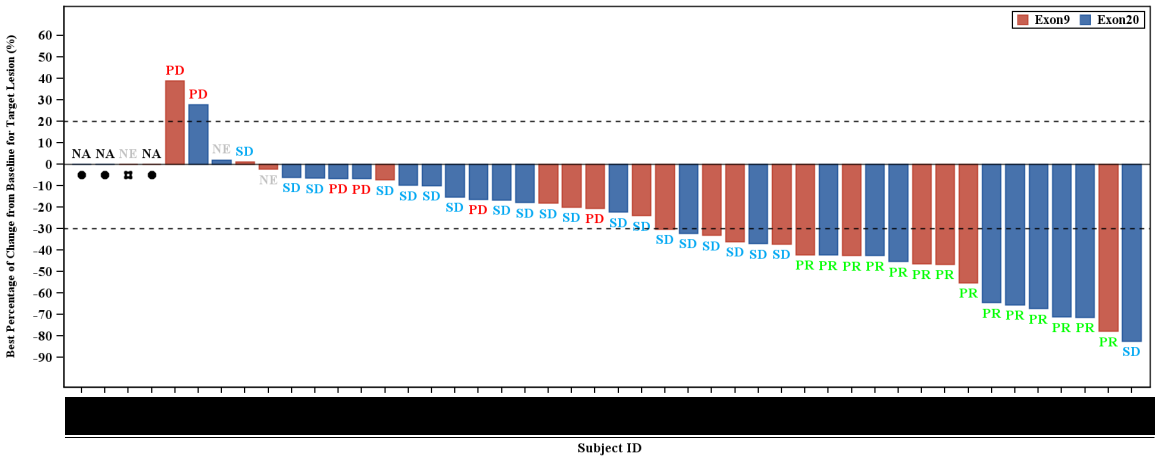



図 2.7.3-5. BIRC によるベースラインからの標的病変における腫瘍の最大変化率［日本人患者］ - CYH33-G201 試験（EAS）

Source: Module 5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Figure 14.2.3.1.b edited

The best percentage change in target lesion was not evaluable for four Japanese patients, due to: ●absence of post-baseline assessment (n=3); and # post-baseline assessment performed after initiation of new anticancer therapy (n=1).

治験責任医師評価による有効性の結果と BIRC の評価による有効性の結果は、概ね一致しており、頑健性を支持するものであった。治験責任医師評価による ORR は、日本人集団で 30.4%（95%CI：17.74, 45.75）、*PIK3CA* 遺伝子のエクソン 9 に変異を有する患者で 30.0%（95%CI：11.89, 54.28）であった。DCR は、日本人集団で 76.1%（95%CI：61.23, 87.41）。*PIK3CA* 遺伝子のエクソン 9 に変異を有する日本人患者で 80.0%（95%CI：56.34, 94.27）であった。日本人集団の DoR 中央値は 6.28 ヵ月（95%CI：3.351, NE）、TTR 中央値は 1.48 ヵ月（範囲：1.2～ 4.2）であった。PFS 中央値は 4.67 ヵ月（95%CI：4.205, 6.505）、6 ヵ月時の PFS 率は 37.78%（95%CI：22.679, 52.812）であった。

表 2.7.3-10. 日本人患者における治験責任医師評価に基づく有効性結果の要約 - CYH33-G201 試験（EAS）

| | **Exon9 (N=20)** | **Exon20 (N=26)** | **Total (N=46)** |
|---|---|---|---|
| **Best Overall Response, n (%)** | | | |
| Complete Response (CR) | 1 (5.0) | 0 | 1 (2.2) |
| Partial Response (PR) | 5 (25.0) | 8 (30.8) | 13 (28.3) |
| Stable Disease (SD) | 10 (50.0) | 11 (42.3) | 21 (45.7) |
| Progressive Disease (PD) | 1 (5.0) | 4 (15.4) | 5 (10.9) |
| 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 (%)** | 16 (80.0) | 19 (73.1) | 35 (76.1) |
| 95%CI [b] | (56.34, 94.27) | (52.21, 88.43) | (61.23, 87.41) |
| **Median Time to First Response of Confirmed CR or PR (months)** | 2.07 | 1.43 | 1.48 |
| Min, Max | 1.2, 3.0 | 1.2, 4.2 | 1.2, 4.2 |
| **Median Duration of Response of Confirmed CR or PR (months) [d]** | 8.97 | 6.28 | 6.28 |
| (95%CI) | (3.384, NE) | (1.971, NE) | (3.351, NE) |
| **Median PFS (months) [d]** | 5.98 | 4.67 | 4.67 |
| (95%CI) | (3.253, 12.452) | (3.975, 6.505) | (4.205, 6.505) |
| **PFS Rate at 6 Months** | 43.03 | 34.09 | 37.78 |
| (95%CI) | (18.899, 65.251) | (15.807, 53.371) | (22.679, 52.812) |

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Table 14.2.1.2.b, Table 14.2.2.2.b, Table 14.2.2.4.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.

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

全体として、日本人集団と全体集団の本剤の有効性は概ね同程度であった。

BIRC 評価に基づく ORR は、*PIK3CA* 遺伝子のエクソン 9 に変異を有する日本人集団 20 例で 30.0%（95%CI：11.89, 54.28）、*PIK3CA* 遺伝子のエクソン 9 に変異を有する全体集団 38 例で 34.2%（95%CI：19.63, 51.35）であった。ORR は、日本人集団で 30.4%（95%CI：17.74, 45.75）、全体集団で 34.5%（95%CI：24.48, 45.69）であった。

BIRC の評価に基づく DoR 中央値は、*PIK3CA* 遺伝子のエクソン 9 に変異を有する日本人集団で 9.38 ヵ月（95%CI：3.384, NE）、全体集団で 10.94 ヵ月（95%CI：2.825, NE）であった。DoR 中央値は、日本人集団で 7.13 ヵ月（95%CI：3.384, NE）、全体集団で 7.82 ヵ月（95%CI：5.060, NE）であった。

数値の差異はあるものの、概ね変動の範囲内であった。日本人集団における有効性の結果は、本試験の全体集団の結果と一致していた。

#### 2.7.3.2.1.3.2 その他のサブグループ解析の結果

サブグループ解析を実施し、様々な人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性が BIRC 評価に基づく ORR に及ぼす影響を検討した。その結果を M5.3.5.1-1 CYH33-G201 表 14.2.1.3.a 及びフォレストプロット（図 2.7.3-6）に要約する。

各サブグループの症例数は限られていたものの、地域（中国、日本）、ベースラインの転移数（1、2、3 以上）、全身性の抗腫瘍療法のライン数（1、2、3）、ベバシズマブの前治療歴（あり、なし）、PARP 阻害剤の前治療歴（あり、なし）など、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。各サブグループの BIRC 評価に基づく ORR の 95%CI 下限は、ヒストリカル対照の 8%を上回った。全体集団のうち 65 歳以上の患者数は 4 例のみであったことから、このサブグループでは解析は実施しなかった。

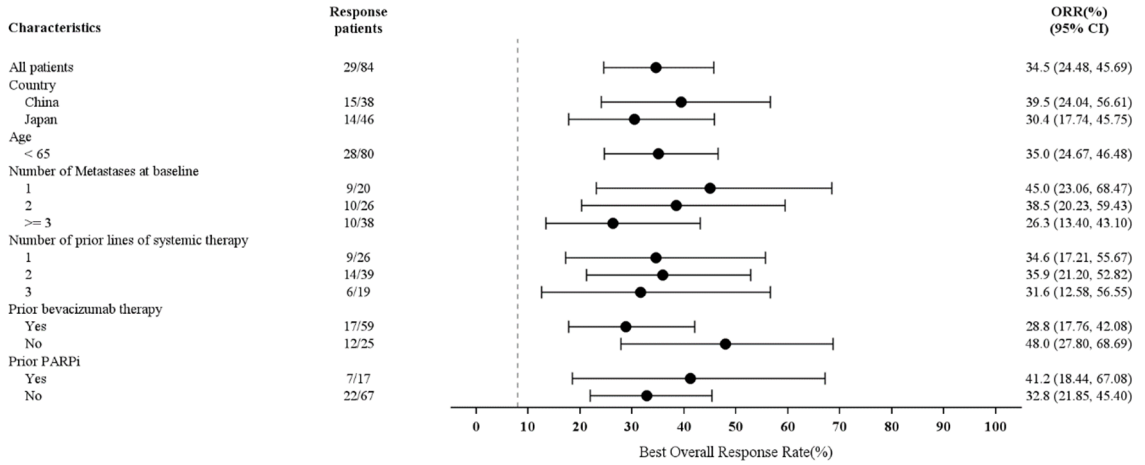



図 2.7.3-6. BIRC の評価に基づく ORR のフォレストプロット - CYH33-G201 試験（EAS）
Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Figure 14.2.2.1.a

#### 2.7.3.2.1.4 有効性の結論

本試験の結果は、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 患者を対象に、本剤 40 mg QD 投与により、単剤として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。このベネフィットは、高い ORR として示され、その奏効は迅速で持続的であった。

### 2.7.3.2.2 CYH33-101 試験第 Ib 相 OCCC の有効性の結果

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ日時点で、CYH33-101 試験の第 Ib 相コホート 5（*PIK3CA* 遺伝子変異を有する OCCC）には OCCC 患者 42 例が組入れられ、41 例が本剤の投与を 1 回以上受けた。2.4%（1 例）が投与を継続中で、残りは本剤の投与を中止した。投与中止の主な理由は PD（53.7%、22 例）及び AE（19.5%、8 例）であった。

#### 2.7.3.2.2.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

41 例全例が中国出身のアジア人女性で、年齢中央値は 49.0 歳（範囲：30～64 歳）であった。ほとんどの患者のベースライン時の ECOG PS は 1（75.6%、31/41）であった（M5.3.5.1-2 CYH33-101 TFLs 表 14.1.5.1）。

すべての患者は組織学的に OCCC と診断された。組入れ時、75.6%（31 例）に残存再発腫瘍、87.8%（36 例）に 1 ヵ所の転移病変、51.2%（21 例）に 3 ヵ所以上の転移部位があった（M5.3.5.1-2 CYH33-101 TFLs 表 14.1.6.1）。

97.6%（40 例）が 1 つ以上の全身性の抗腫瘍療法を受けており、その内、78.0%（32 例）が 2 つ以上の全身性の抗腫瘍療法を受けていた。主な全身性の抗腫瘍療法の種類は化学療法（97.6%、40 例）で、次がベバシズマブ（63.4%、26 例）及び PARP 阻害剤（17.1%、7 例）を含む分子標的薬（78.0%、32 例）であった（M5.3.5.1-2 CYH33-101 TFLs 表 14.1.12）。

すべての患者は治験実施医療機関又は中央検査機関にて *PIK3CA* 遺伝子変異を有することが確認され、コホート 5-1 の 85.4%（35 例）は *PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異（エクソン 9

に変異を有する 17 例及びエクソン 20 に変異を有する 18 例を含む）、コホート 5-2 の 14.6%（6 例）は *PIK3CA* 遺伝子の非ホットスポットに変異が認められた（M5.3.5.1-2 CYH33-101 TFLs 表 14.1.6.2）。

#### 2.7.3.2.2.2 有効性の結果

EAS には 32 例が含まれ、その内、コホート 5-1 で 28 例（エクソン 9 又はエクソン 20 に変異を有する患者数が各 14 例）、コホート 5-2 で 4 例（*PIK3CA* 非ホットスポット変異）であった。EAS から 10 例が除外された。その理由は次の通り：5 例はベースライン時に（RECIST ver 1.1 で評価）測定可能病変が認められず、4 例はベースライン後の腫瘍評価データがなく、1 例は本剤を投与しなかった（M5.3.5.1-2 CYH33-101 TFLs リスト 16.2.3）。

EAS の *PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異を有するコホート 5-1 の有効性の結果を表 2.7.3-11 に示した。

コホート 5-1 の EAS の 28 例のうち、7.1%（2 例）が CR、25.0%（7 例）が PR、53.6%（15 例）が SD を達成し、ORR は 32.1%（95%CI：15.88, 52.35）であった。その内 *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）、エクソン 20 に変異を有する患者の ORR は 14.3%（95%CI：1.78, 42.81）であった。

DoR 中央値は 10.12 ヵ月（95%CI：2.004, 19.450）であった。*PIK3CA* 遺伝子のエクソン 9 に変異を有する患者の DoR 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本剤の投与を継続しており、DoR は 19.98 ヵ月であった。

EAS での DCR は 85.7%（95%CI：67.33, 95.97）、CBR は 42.9%（95%CI：24.46, 62.82）であった。その内、*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の DCR は、それぞれ 92.9%（95%CI：66.13, 99.82）及び 78.6%（95%CI：49.20, 95.34）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の CBR は、それぞれ 50.0%（95%CI：23.04, 76.96）及び 35.7%（95%CI：12.76, 64.86）であった。

ほとんどの患者で腫瘍縮小を認め、11 例（39.3%）に 30%以上の腫瘍縮小を認めた（図 2.7.3-7）。

EAS での PFS 中央値は 4.24 ヵ月（95%CI： 4.041, 11.072）であった。その内、*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の PFS 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。EAS での OS 中央値は 17.20 ヵ月（95%CI：12.879, NE）であった。

表 2.7.3-11. *PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異を有する患者に対する治験責任医師の評価による有効性結果の要約 - CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（EAS）

| | Hotspot Mutation | | |
|---|---|---|---|
| | **Exon9 N=14 n (%)** | **Exon20 N=14 n (%)** | **Total N=28 n (%)** |
| **Best Overall Response, n (%)** | | | |
| Complete Response (CR) | 2 (14.3) | 0 | 2 (7.1) |

| | Hotspot Mutation | | |
|---|---|---|---|
| | **Exon9 N=14 n (%)** | **Exon20 N=14 n (%)** | **Total N=28 n (%)** |
| Partial Response (PR) | 5 (35.7) | 2 (14.3) | 7 (25.0) |
| Stable Disease (SD) | 6 (42.9) | 9 (64.3) | 15 (53.6) |
| Progressive Disease (PD) | 1 (7.1) | 3 (21.4) | 4 (14.3) |
| Not Evaluable (NE) | 0 | 0 | 0 |
| **Objective Response Rate (CR+PR[a]), n (%)** | 7 (50.0) | 2 (14.3) | 9 (32.1) |
| 95%CI [b] | (23.04, 76.96) | (1.78, 42.81) | (15.88, 52.35) |
| **Disease Control Rate (CR+PR+SD[c]), n (%)** | 13 (92.9) | 11 (78.6) | 24 (85.7) |
| 95%CI [b] | (66.13, 99.82) | (49.20, 95.34) | (67.33, 95.97) |
| **Clinical Benefit Rate (CR+PR+SD[d]), n (%)** | 7 (50.0) | 5 (35.7) | 12 (42.9) |
| 95%CI [b] | (23.04, 76.96) | (12.76, 64.86) | (24.46, 62.82) |
| **Median Duration of objective tumor response (months) [e]** | 10.12 | NA | 10.12 |
| (95%CI) [f] | (2.004, 19.450) | (NE, NE) | (2.004, 19.450) |
| **Median Progression-free survival (months) [g]** | 4.24 | 5.52 | 4.24 |
| (95%CI) [f] | (3.515, 19.450) | (1.708, 11.072) | (4.041, 11.072) |
| **Median Overall survival (months) [h]** | 16.53 | 40.77 | 17.20 |
| (95%CI) [f] | (9.068, NE) | (9.988, NE) | (12.879, NE) |

Source: M5.3.5.1-2 CYH33-101 TFLs Table 14.2.1.4.1, Table 14.2.1.2.1, Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.1.3.1
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.
[e]: Duration of Objective (DoR) is defined as the time from first complete response or partial response to tumor progression or death due to any reason, whichever comes first.
[f]: Point estimates are based on Kaplan-Meier method and 95% confidence intervals are based on the log-log method.
[g]: Progression-Free survival (PFS) is defined as time from the first dose of study treatment to disease progression or death, whichever is earlier.
[h]: Overall Survival (OS) is defined as overall survival time from the first dose of study treatment to death for any reason. For patients without death event, censoring will be made at the last date when patient's survival information is obtained.

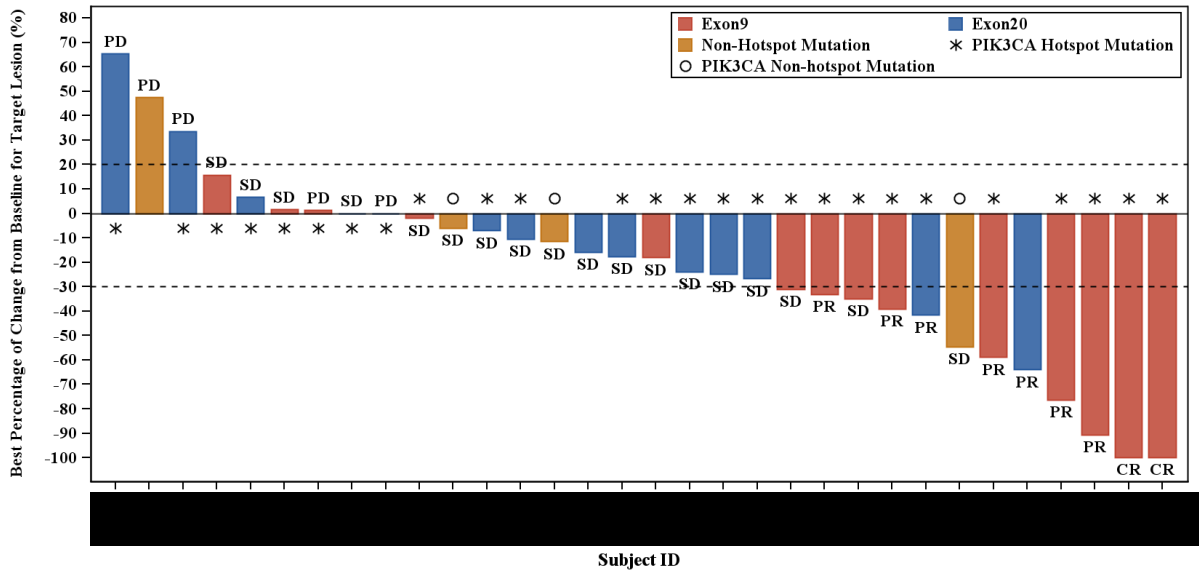



図 2.7.3-7. ベースラインからの標的病変における腫瘍の最大変化率 - CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（EAS）

Source: M5.3.5.1-2 CYH33-101 TFLs Figure 14.2.1.4

*PIK3CA* 非ホットスポット変異を有する OCCC 患者は 4 例であり、奏効例は認められなかった。DCR は 75.0%（95%CI：19.41、99.37）であった。症例数が少なかったことから、PFS 及び OS 中央値を推定することはできなかった。*PIK3CA* 非ホットスポット変異を有する OCCC 患者を対象としたサブコホートの詳細な有効性結果については付録表 2.7.3.6-3 を参照のこと。

#### 2.7.3.2.2.3　　有効性の結論

CYH33-101 試験第 Ib 相の *PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異を有する OCCC 患者を対象に、本剤 40 mg QD 投与により、高い ORR と持続的な奏効が認められ、有望な抗腫瘍効果を示した。

### 2.7.3.3　　全試験を通しての結果の比較と解析

本 SCE では、有効性データの併合解析を実施しなかった。また、CYH33-G201 試験と CYH33-101 試験の第 Ib 相コホート 5 の有効性結果の直接比較を実施せず、さらに CYH33-G201 試験の有効性結果と他の試験の関連データとの比較も実施しなかった。

CYH33-G201 試験と CYH33-101 第 Ib 相コホート 5 については、次のように試験デザインが異なるため、有効性に関する併合解析を実施しなかった。まず、CYH33-101 第 Ib 相コホート 5 では全身性の抗腫瘍治療の前治療ライン数に関する制限を設けなかったが、CYH33-G201 試験では全身性の抗腫瘍治療の前治療歴ライン数を 1～3 つまでとした。次に、*PIK3CA* 遺伝子変異に関する選択基準が異なっており、CYH33-101 第 Ib 相コホート 5 では治験実施医療機関又は中央検査機関が確認したホットスポット及び非ホットスポット変異を含む *PIK3CA* 遺伝子変異を有していれば組入れ可能としていたが、CYH33-G201 試験では中央検査機関にて確認された *PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異を有するのみを組入れ可能とした。さらに、CYH33-101 第 Ib 相コ

ホート 5 では BIRC に基づく腫瘍評価でなく、治験責任医師が腫瘍評価を実施したが、CYH33-G201 試験では BIRC と治験責任医師が腫瘍評価を実施した。

### 2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

以下の根拠に基づき、再発又は持続性 OCCC 患者を対象とした本剤の推奨用法・用量を 40 mg QD の連日経口投与とした。

- CYH33-101 試験の第 Ia 相用量漸増パート（First-in-Human 第 I 相臨床試験）で、本剤 1～60 mg QD の 6 用量レベル（1 mg、5 mg、10 mg、20 mg、40 mg 、60 mg）で DLT を評価し、40 mg の用量レベルで DLT 評価が可能な患者 5 例中 1 例、60 mg の用量レベルで DLT 評価が可能な患者 4 例中 2 例で DLT が認められた。この結果に基づき、MTD は DLT 発現割合が 33%未満の最高用量であった 40 mg と決定された。
- CYH33-101 試験では、RP2D を決定するため、本剤 30 mg QD 及び 40 mg QD の安全性及び予備的な有効性を評価した。
  - 40 mg 及び 30 mg の用量レベルでは類似した安全性プロファイルであった。2020 年 9 月 16 日の安全性モニタリング委員会（SMC）に提示されたデータでは、本剤の投与に関連した主な TEAE（TRAE）は、高血糖（30 mg で 91.7%、40 mg で 90.9%）、食欲減退（30 mg で 16.7%、40 mg で 27.3%）、体重減少（30 mg で 16.7%、40 mg で 36.4%）であった。グレード 3 以上の主な TRAE は高血糖（30 mg で 58.3%、40 mg で 54.5%）及び食欲減退（30 mg で 0、40 mg で 9.1%）であった。他の PI3Kα 阻害剤と同様に、これらの AE はオンターゲットの毒性で、可逆的であり、対症療法又は休薬／減量により管理可能であった。
  - 40 mg の有効性は 30 mg の用量レベルよりわずかに優れていた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ日時点で、40 mg の本剤の投与を受けた評価可能な患者 14 例中 4 例が CR 又は PR を達成した（ORR：28.6%）。*PIK3CA* 遺伝子変異を有する OC 患者 1 例が 6 週時に PR、29 週時に CR を達成し、DoR は 14 ヵ月であった。残りの 3 例で確定 PR が達成され、その内 2 例は *PIK3CA* 遺伝子変異を有する乳癌患者、もう 1 例は *PIK3CA* 遺伝子変異の状態が不明な結腸直腸癌患者であった。30 mg の本剤の投与を受けた評価可能な患者 9 例中 2 例が PR を達成（ORR：22.2%）し、1 例は OC、残りの 1 例は胃癌であった。
- リソバリシブ及びその活性代謝物 I27 の臨床的 PK 特性を評価した。本剤の平均半減期（$t_{1/2}$）は約 19 時間で、1 日 1 回の投与方法が妥当であると判断した。1～60 mg の用量範囲では、単回及び反復投与後の投与量の増加に伴い、リソバリシブ及び I27 の全身曝露量（$C_{max}$、$AUC_{0\text{-}24h}$）が用量依存的増加し、線形性がみられた。本剤 40 mg 単回及び反復投与後での曝露量の患者間変動は中等度であった。

安全性プロファイル、予備的な有効性、及び薬物動態プロファイルに基づき、本剤の RP2D は 40 mg QD と暫定的に決定された。

中国人患者を対象とした CYH33-101 試験に基づいて決定した RP2D が、CYH33-G201 試験の日本人患者にも適用可能であることを確認するため、CYH33-G201 試験に safety run-in パートを設けた。中国人と日本人患者間で本剤の忍容性、PK 特性及び有効性に大きな差異はないと想定し、開始用量は 40 mg を選択した。Safety run-in パートに評価可能な最初の 3 例に 40 mg で DLT を認めなければ、日本人患者における 40 mg での第 II 相パートへの患者登録を可能とした。その結果、safety run-in パートで DLT の評価が可能であった患者 4 例に DLT は認められず、日本人患者における 40 mg QD の忍容性は良好であることが示された（M5.3.5.1-1 CYH33-G201 CSR）。定常状態における C2D1 から C5D1 までのリソバリシブの $C_{trough}$ 濃度が中国人患者と日本人患者で類似していることから、PK 特性が同等であることが示唆された。

CYH33-101 試験の第 Ib 相コホート 5（OCCC）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 患者において、本剤 40 mg QD は有望な抗腫瘍効果及び管理可能な安全性プロファイルを示した（M5.3.5.1-2 CYH33-101 第 Ib 相コホート 5 CSR）。

上記の結果に基づき、CYH33-G201 第 II 相パートにおける RP2D として本剤 40 mg QD が選択された。

本剤 40 mg QD を推奨用量とした CYH33-G201 試験の有効性の結果は、2.7.3.2.1 項に詳述した通り、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 の投与により高い ORR が得られ、迅速かつ持続的な効果が示されたことから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。[M2.7.4]に示した通り、OCCC 患者に対する本剤 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であった。試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の大部分は、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、本剤の $AUC_{TE}$ 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。曝露量-効果モデルは、PFS 中央値が高曝露群（$AUC_{TE}$ 中央値[50～100$^{th}$]）の方が低曝露群（$AUC_{TE}$ 中央値[0～50$^{th}$]）よりも長くなると予測された[M2.7.2.4.8.1]。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、本剤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。本剤の $C_{avg}$ が 0.15～0.35 mg/L（又は μg/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。本剤の $C_{avg}$ 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[M2.7.2.4.8.2]。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。

Population PK（母集団 PK）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[M2.7.2.4.3]、用量調整は不要であることが示めされた。

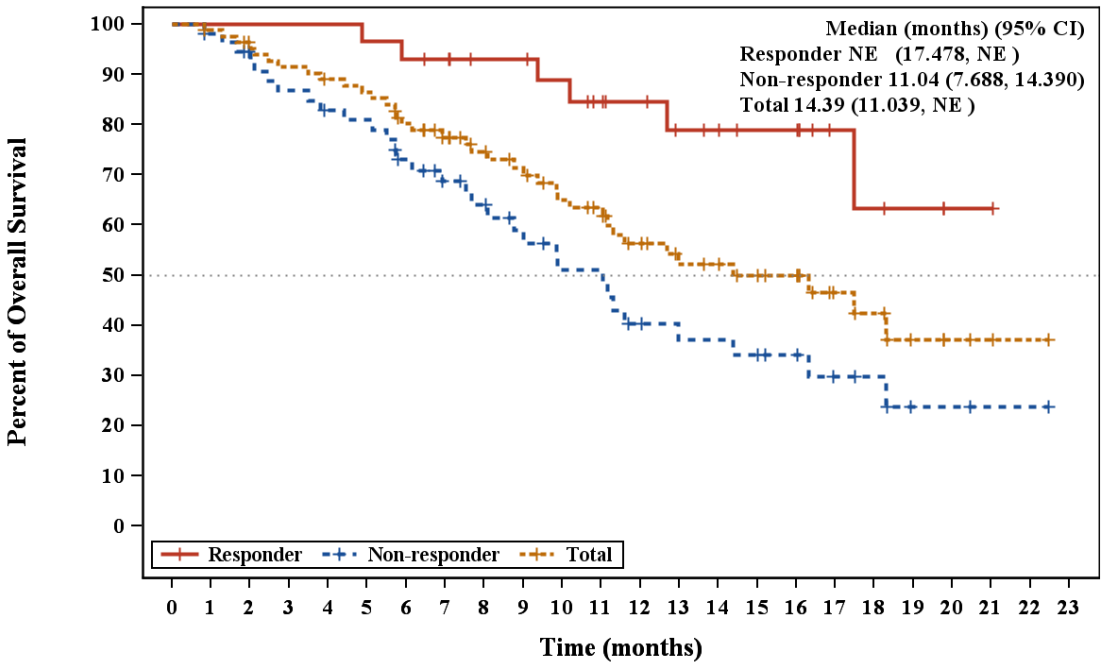
以上のことから、*PIK3CA* 遺伝子のホットスポットに変異を有する進行又は再発の OCCC 患者への本剤の用法・用量は、リソバリシブメシル酸塩として 40 mg QD を空腹時に経口投与することが推奨される。

### 2.7.3.5 効果の持続及び／又は忍容性

OCCC に対する初回の全身療法及び再発時の全身療法は、他の EOC のサブタイプで使用されている全身療法が採用されており、特に OCCC では、その有用性を支持する臨床試験データは限られている。文献では、再発又は持続性 OCCC に対する化学療法及び標的療法の奏効率は 8%未満であり、PFS 中央値は 1.9～3.7 ヵ月であることが示唆されている（付録表 2.7.3.6-4）。

CYH33-G201 試験では組入れ患者（93 例）の本剤の投与期間中央値は 16.10 週間（範囲：1.1～85.9）で、その内 30.1%（28 例）は 24 週間超にわたり継続投与を受けた。患者は、ベネフィットが認められる限り、PD、不耐容な毒性又はその他の理由による中止まで投与を継続することとした。有効性評価が可能であった患者 84 例の BIRC 評価に基づく ORR は、34.2%（95%CI：19.63, 51.35）であった。奏効した 29 例のうち、データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で 9 例が本剤の投与を継続中で、腫瘍縮小効果が持続した。DoR 中央値は 7.82 ヵ月（95%CI：5.060, NE）、PFS 中央値は 4.86 ヵ月（95%CI：3.943, 5.979）であった。

Kaplan-Meier 生存曲線（図 2.7.3-8）では、全生存率は奏効群の方が非奏効群より一貫して高かった。すなわち、奏効群は非奏効群に比較して、顕著な生存上の利点を示した。なお、長期投与時の有効性及び耐薬性を検討するための試験は実施していない。




**Number of subjects at risk:**

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Responder** | 29 | 29 | 29 | 29 | 29 | 28 | 27 | 26 | 23 | 23 | 21 | 18 | 16 | 13 | 12 | 10 | 10 | 5 | 4 | 3 | 1 | 1 | 0 |
| **Non-responder** | 55 | 53 | 49 | 45 | 42 | 41 | 35 | 30 | 27 | 23 | 19 | 19 | 14 | 12 | 12 | 11 | 9 | 6 | 5 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| **Total** | 84 | 82 | 78 | 74 | 71 | 69 | 62 | 56 | 50 | 46 | 40 | 37 | 30 | 25 | 24 | 21 | 19 | 11 | 9 | 5 | 3 | 2 | 1 | 0 |

図 2.7.3-8. 全生存期間の Kaplan-Meier プロット – CYH33-G201 試験（EAS）

Note: Responder is defined as the patients with a best overall response (BOR) as CR or PR assessed per RECIST 1.1.

現在、がん化学療法歴のある *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 OCCC 患者に対する有効な治療選択肢は存在しない。本剤はヒストリカル対照に比べて高い奏効率に加え、持続的な奏効及び管理可能な安全性プロファイルを示したことを考慮すると、リソバリシブはアンメットメディカルニーズを有する当該患者集団に対する有望な治療選択肢を提供すると考えられる。

## 2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1. BIRC 及び治験責任医師評価に基づく CYH33-G201 試験の有効性解析の要約（EAS）

| | BIRC Assessment | | | Investigator Assessment | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Exon9 (N=38)** | **Exon20 (N=46)** | **Total (N=84)** | **Exon9 (N=38)** | **Exon20 (N=46)** | **Total (N=84)** |
| **Best Overall Response, n (%)** | | | | | | |
| Complete Response (CR) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.6) | 1 (2.2) | 2 (2.4) |
| Partial Response (PR) | 13 (34.2) | 16 (34.8) | 29 (34.5) | 11 (28.9) | 14 (30.4) | 25 (29.8) |
| Stable Disease (SD) | 15 (39.5) | 20 (43.5) | 35 (41.7) | 16 (42.1) | 20 (43.5) | 36 (42.9) |
| Progressive Disease (PD) | 5 (13.2) | 5 (10.9) | 10 (11.9) | 6 (15.8) | 6 (13.0) | 12 (14.3) |
| Not Evaluable (NE) | 3 (7.9) | 1 (2.2) | 4 (4.8) | 2 (5.3) | 1 (2.2) | 3 (3.6) |
| Not Applicable (NA) | 2 (5.3) | 4 (8.7) | 6 (7.1) | 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) | 12 (31.6) | 15 (32.6) | 27 (32.1) |
| 95%CI [b] | (19.63, 51.35) | (21.35, 50.25) | (24.48, 45.69) | (17.50, 48.65) | (19.53, 48.02) | (22.36, 43.22) |
| **Disease Control Rate (CR+PR+SD) [c], n (%)** | 28 (73.7) | 36 (78.3) | 64 (76.2) | 28 (73.7) | 35 (76.1) | 63 (75.0) |
| 95%CI [b] | (56.90, 86.60) | (63.64, 89.05) | (65.65, 84.81) | (56.90, 86.60) | (61.23, 87.41) | (64.36, 83.81) |
| **Median Time to First Response of Confirmed CR or PR (months)** | 1.41 | 1.48 | 1.48 | 1.46 | 1.45 | 1.45 |
| Min, Max | 1.3, 9.5 | 1.2, 4.2 | 1.2, 9.5 | 1.2, 3.0 | 1.2, 4.2 | 1.2, 4.2 |
| **Median Duration of Response of Confirmed CR or PR (months) [d]** | 10.94 | 6.28 | 7.82 | 8.97 | 6.28 | 6.28 |
| (95%CI) [e] | (2.825, NE) | (2.957, NE) | (5.060, NE) | (4.008, NE) | (2.464, NE) | (3.515, 11.269) |
| **Median PFS (months) [f]** | 4.86 | 4.90 | 4.86 | 4.86 | 4.90 | 4.90 |
| (95%CI) [e] | (2.727, 9.758) | (3.647, 6.505) | (3.943, 5.979) | (2.891, 8.641) | (4.172, 6.505) | (4.172, 6.242) |

| | BIRC Assessment | | | Investigator Assessment | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Exon9 (N=38)** | **Exon20 (N=46)** | **Total (N=84)** | **Exon9 (N=38)** | **Exon20 (N=46)** | **Total (N=84)** |
| **PFS Rate at 6 Months** | 35.98 | 39.71 | 38.07 | 41.60 | 38.10 | 39.69 |
| (95%CI) | (19.017, 53.285) | (24.197, 54.822) | (26.407, 49.637) | (24.533, 57.851) | (22.957, 53.108) | (28.216, 50.919) |

| | **Exon9 (N=38)** | **Exon20 (N=46)** | **Total (N=84)** |
|---|---|---|---|
| **Median Overall survival (months) [g]** | 12.98 | 16.33 | 14.39 |
| (95%CI) [e] | (8.772, NE) | (10.185, NE) | (11.039, NE) |

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Table 14.2.1.1.a, Table 14.2.1.2.a, Table 14.2.2.1.a, Table 14.2.2.2.a, Table 14.2.2.3.a, Table 14.2.2.4.a, Table 14.2.2.5.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.
[g]: Overall survival (OS) is defined as the time elapsed from the initiation of study treatment to death from any cause. Patients alive at the time of data analysis will be censored at their last known alive date.

表 2.7.3.6-2. BIRC の評価に基づく CYH33-G201 試験における safety run-in パートを除いた有効性解析の要約（EAS）

| | BIRC Assessment | | | Investigator Assessment | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Exon9 (N=37)** | **Exon20 (N=46)** | **Total (N=83)** | **Exon9 (N=37)** | **Exon20 (N=46)** | **Total (N=83)** |
| **Best Overall Response, n (%)** | | | | | | |
| Complete Response (CR) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.7) | 1 (2.2) | 2 (2.4) |
| Partial Response (PR) | 13 (35.1) | 16 (34.8) | 29 (34.9) | 11 (29.7) | 14 (30.4) | 25 (30.1) |
| Stable Disease (SD) | 15 (40.5) | 20 (43.5) | 35 (42.2) | 16 (43.2) | 20 (43.5) | 36 (43.4) |
| Progressive Disease (PD) | 4 (10.8) | 5 (10.9) | 9 (10.8) | 5 (13.5) | 6 (13.0) | 11 (13.3) |
| Not Evaluable (NE) | 3 (8.1) | 1 (2.2) | 4 (4.8) | 2 (5.4) | 1 (2.2) | 3 (3.6) |
| Not Applicable (NA) | 2 (5.4) | 4 (8.7) | 6 (7.2) | 2 (5.4) | 4 (8.7) | 6 (7.2) |
| **Objective Response Rate (CR+PR) [a], n (%)** | 13 (35.1) | 16 (34.8) | 29 (34.9) | 12 (32.4) | 15 (32.6) | 27 (32.5) |
| 95%CI [b] | (20.21, 52.54) | (21.35, 50.25) | (24.80, 46.19) | (18.01, 49.79) | (19.53, 48.02) | (22.65, 43.70) |
| **Disease Control Rate (CR+PR+SD) [c], n (%)** | 28 (75.7) | 36 (78.3) | 64 (77.1) | 28 (75.7) | 35 (76.1) | 63 (75.9) |
| 95%CI [b] | (58.80, 88.23) | (63.64, 89.05) | (66.58, 85.62) | (58.80, 88.23) | (61.23, 87.41) | (65.27, 84.62) |
| **Median Time to First Response of Confirmed CR or PR (months)** | 1.41 | 1.48 | 1.48 | 1.46 | 1.45 | 1.45 |
| Min, Max | 1.3, 9.5 | 1.2, 4.2 | 1.2, 9.5 | 1.2, 3.0 | 1.2, 4.2 | 1.2, 4.2 |
| **Median Duration of Response of Confirmed CR or PR (months) [d]** | 10.94 | 6.28 | 7.82 | 8.97 | 6.28 | 6.28 |
| (95%CI) [e] | (2.825, NE) | (2.957, NE) | (5.060, NE) | (4.008, NE) | (2.464, NE) | (3.515, 11.269) |
| **Median PFS (months) [f]** | 4.86 | 4.90 | 4.90 | 4.86 | 4.90 | 4.90 |
| (95%CI) [e] | (2.891, 10.152) | (3.647, 6.505) | (3.975, 6.242) | (3.253, 8.641) | (4.172, 6.505) | (4.205, 6.242) |
| **PFS Rate at 6 Months** | 37.07 | 39.71 | 38.59 | 42.83 | 38.10 | 40.21 |
| (95%CI) | (19.606, 54.641) | (24.197, 54.822) | (26.783, 50.239) | (25.301, 59.266) | (22.957, 53.108) | (28.609, 51.520) |

| | Exon9 (N=37) | Exon20 (N=46) | Total (N=83) |
|---|---|---|---|
| **Median Overall survival (months) [g]** | 12.98 | 16.33 | 14.39 |
| (95%CI) [e] | (8.772, NE) | (10.185, NE) | (11.039, NE) |

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Table 14.2.1.1.a1, Table 14.2.1.2.a1, Table 14.2.2.1.a1, Table 14.2.2.2.a1, Table 14.2.2.3.a1, Table 14.2.2.4.a1, Table 14.2.2.5.a1
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]: 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.
[g]: Overall survival (OS) is defined as the time elapsed from the initiation of study treatment to death from any cause. Patients alive at the time of data analysis will be censored at their last known alive date.

表 2.7.3.6-3. 治験責任医師評価に基づく CYH33-101 第 Ib 相コホート 5 の有効性解析の要約（EAS）

| | Hotspot Mutation | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Exon9 N=14 n (%)** | **Exon20 N=14 n (%)** | **Total N=28 n (%)** | **Non-Hotspot Mutation N=4 n (%)** |
| **Best Overall Response, n (%)** | | | | |
| Complete Response (CR) | 2 (14.3) | 0 | 2 (7.1) | 0 |
| Partial Response (PR) | 5 (35.7) | 2 (14.3) | 7 (25.0) | 0 |
| Stable Disease (SD) | 6 (42.9) | 9 (64.3) | 15 (53.6) | 3 (75.0) |
| Progressive Disease (PD) | 1 (7.1) | 3 (21.4) | 4 (14.3) | 1 (25.0) |
| Not Evaluable (NE) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Objective Response Rate (CR+PR[a]), n (%)** | 7 (50.0) | 2 (14.3) | 9 (32.1) | 0 |
| 95%CI [b] | (23.04, 76.96) | (1.78, 42.81) | (15.88, 52.35) | (0.00, 60.24) |
| **Disease Control Rate (CR+PR+SD[c]), n (%)** | 13 (92.9) | 11 (78.6) | 24 (85.7) | 3 (75.0) |
| 95%CI [b] | (66.13, 99.82) | (49.20, 95.34) | (67.33, 95.97) | (19.41, 99.37) |
| **Clinical Benefit Rate (CR+PR+SD[d]), n (%)** | 7 (50.0) | 5 (35.7) | 12 (42.9) | 0 |
| 95%CI [b] | (23.04, 76.96) | (12.76, 64.86) | (24.46, 62.82) | (0.00, 60.24) |
| **Median Duration of objective tumor response (months) [e]** | 10.12 | NA | 10.12 | —— |
| (95%CI) [f] | (2.004, 19.450) | (NE, NE) | (2.004, 19.450) | —— |
| **Median Progression-free survival (months) [g]** | 4.24 | 5.52 | 4.24 | 2.76 |
| (95%CI) [f] | (3.515, 19.450) | (1.708, 11.072) | (4.041, 11.072) | (1.150, NE) |
| **Median Overall survival (months) [h]** | 16.53 | 40.77 | 17.20 | 5.36 |
| (95%CI) [f] | (9.068, NE) | (9.988, NE) | (12.879, NE) | (4.600, NE) |

Source: M5.3.5.1-2 CYH33-101 TFLs Table 14.2.1.4.1, Table 14.2.1.2.1, Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.1.3.1
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.

[e]: Duration of Objective (DoR) is defined as the time from first complete response or partial response to tumor progression or death due to any reason, whichever comes first.
[f]: Point estimates are based on Kaplan-Meier method and 95% confidence intervals are based on the log-log method.
[g]: Progression-Free survival (PFS) is defined as time from the first dose of study treatment to disease progression or death, whichever is earlier.
[h]: Overall Survival (OS) is defined as overall survival time from the first dose of study treatment to death for any reason. For patients without death event, censoring will be made at the last date when patient's survival information is obtained.

表 2.7.3.6-4. 化学療法及び新規標的療法に対する再発又は持続性 OCCC の ORR

| Study | Treatment | Study type | Sample size | Lines of prior therapy | ORR (%) | Median PFS (months) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| (Takano et al., 2008) | Investigator's choice chemotherapy | Retrospective study | 75 | 1 | 6.7 | NA |
| (Crotzer et al., 2007) | Investigator's choice chemotherapy | Retrospective study | 102 | ≥1 | 2.9 | NA |
| (Chan et al., 2018) | Sunitinib (multi-target tyrosine kinase inhibitor) | Phase II, single-arm, prospective interventional trial | 30 | 1-3 | 6.7 | 2.7 |
| (Lheureux et al., 2018) | ENMD-2076 (aurora A kinase inhibitor) | Phase II, single-arm, prospective interventional trial | 38 | ≥1 | 7.9 | 3.7 |
| (Glasspool et al., 2020) | Nintedanib (VEGFR/PDGFR/FGFR inhibitor vs investigator's choice chemotherapy) | Phase II, randomised, prospective interventional trial | 91 (47 vs 44) | ≥1 | 2.1 vs 0 | 2.3 vs 1.9 |

### 2.7.3.7 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, Brady W, Monk B J, et al. A phase II evaluation of sunitinib in the treatment of persistent or recurrent clear cell ovarian carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study (GOG-254). Gynecol Oncol, 2018, 150(2): 247-252.

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.

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.

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.

Glasspool R, McNeish I, Westermann A, et al. 596 A randomised phase II study of nintedanib (BIBF1120) compared to chemotherapy in patients with recurrent clear cell carcinoma of the ovary or endometrium. (NICCC/ENGOT-OV36). Int J Gynecol Cancer, 2020, 30(Suppl 4): A128.

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 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.

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.

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.

Saito R, Kuroda T, Yoshida H, et al. Genetic characteristics of platinum-sensitive ovarian clear cell carcinoma. Jpn J Clin Oncol, 2023, 53(9): 781-790.

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 vitroand 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.

# 目次

目次 ..... 1
表一覧 ..... 2
略号及び略号一覧 ..... 4
2.7.4 臨床的安全性の概要 ..... 6
2.7.4.1 医薬品への曝露 ..... 6
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 ..... 6
2.7.4.1.1.1 安全性総合評価計画 ..... 6
2.7.4.1.1.2 安全性試験の記述 ..... 12
2.7.4.1.1.3 安全性解析計画 ..... 12
2.7.4.1.2 患者の内訳及び全般的な曝露状況 ..... 19
2.7.4.1.2.1 患者の内訳 ..... 19
2.7.4.1.2.2 曝露状況 ..... 20
2.7.4.1.2.3 用量変更 ..... 22
2.7.4.1.3 人口統計学的及びベースライン時の疾患特性 ..... 23
2.7.4.2 有害事象 ..... 24
2.7.4.2.1 有害事象の解析 ..... 24
2.7.4.2.1.1 用量制限毒性（CYH33-G201 試験） ..... 25
2.7.4.2.1.2 試験治療下で発現した有害事象（TEAE） ..... 25
2.7.4.2.1.3 治験薬と関連した TEAE ..... 28
2.7.4.2.1.4 死亡 ..... 31
2.7.4.2.1.5 その他の重篤な有害事象 ..... 36
2.7.4.2.1.6 その他の重要な有害事象 ..... 38
2.7.4.2.1.7 臨床的に注目すべき安全性上の懸念 ..... 45
2.7.4.2.1.8 器官別又は症候群別の有害事象の解析 ..... 56
2.7.4.2.2 個別有害事象の叙述による説明 ..... 56
2.7.4.3 臨床検査値の評価 ..... 56
2.7.4.3.1 血液学的検査 ..... 56
2.7.4.3.2 血液生化学的検査 ..... 57
2.7.4.3.3 尿検査 ..... 59
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 ..... 59
2.7.4.4.1 バイタルサイン ..... 59
2.7.4.4.2 ECG ..... 60
2.7.4.4.3 安全性に関連するその他の観察項目 ..... 61
2.7.4.4.3.1 身体的診察 ..... 61
2.7.4.4.3.2 ECOG PS ..... 61
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 ..... 61

2.7.4.5.1 内因性要因 ..... 61
2.7.4.5.1.1 日本人患者における安全性の結果 ..... 61
2.7.4.5.1.2 その他の内因性要因に関する安全性の結果 ..... 73
2.7.4.5.2 外因性要因 ..... 83
2.7.4.5.3 薬物相互作用 ..... 83
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 ..... 83
2.7.4.5.5 過量投与 ..... 84
2.7.4.5.6 薬物乱用 ..... 84
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 ..... 84
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 ..... 84
2.7.4.6 市販後データ ..... 84
2.7.4.7 付録 ..... 85
2.7.4.8 参考文献 ..... 103

## 表一覧

表 2.7.4-1. 臨床試験の概要 ..... 7
表 2.7.4-2. 患者分布及びデータソース－併合解析（CYH33-101 及び CYH33-G201 試験） ..... 11
表 2.7.4-3. 薬物曝露－CYH33-G201 試験（SAS） ..... 20
表 2.7.4-4. 薬物曝露－併合解析（SAS） ..... 21
表 2.7.4-5 試験治療下で発現した有害事象の概要－CYH33-G201 試験（SAS） ..... 24
表 2.7.4-6. 試験治療下で発現した有害事象の概要－併合解析（SAS） ..... 25
表 2.7.4-7. 発現割合 10%以上の TEAE（PT 及び最高 CTCAE グレード別）－CYH33-G201 試験（SAS） ..... 26
表 2.7.4-8. 発現割合 10%以上の TEAE（PT 及び最高 CTCAE グレード別）－併合解析（SAS） ..... 27
表 2.7.4-9. 発現割合 10%以上の治験薬に関連した TEAE（PT 及び最高 CTCAE グレード別）－CYH33-G201 試験（SAS） ..... 29
表 2.7.4-10. 発現割合 5%以上の治験薬に関連した TEAE（PT 及び最高 CTCAE グレード別）－併合解析（SAS） ..... 30
表 2.7.4-11. 死亡の要約－CYH33-G201 試験（SAS） ..... 32
表 2.7.4-12. 本剤最終投与後 28 日以内に死亡した患者の一覧－CYH33-G201 試験（SAS） ..... 33
表 2.7.4-13. 死亡の要約－併合解析（SAS） ..... 34
表 2.7.4-14. 2 例以上で認められた SAE（PT 及び最高 CTCAE グレード別）－CYH33-G201 試験（SAS） ..... 36
表 2.7.4-15. 発現割合が 1%以上の SAE（PT 別）－併合解析（SAS） ..... 37

表 2.7.4-16. 投与中止に至った TEAE（PT 及び最高 CTCAE グレード別）－CYH33-G201 試験（SAS） ..... 39
表 2.7.4-17. 発現割合が 1%以上の投与中止に至った TEAE（PT 別）－併合解析（SAS） ..... 40
表 2.7.4-18. 2 例以上に発現した治験薬の減量に至った TEAE（PT 及び最高 CTCAE グレード別）－CYH33-G201 試験（SAS） ..... 41
表 2.7.4-19. 発現割合 1%以上の治験薬の減量に至った TEAE（PT 別）－併合解析（SAS） ..... 42
表 2.7.4-20. 2 例以上に発現した治験薬の休薬に至った TEAE（PT 及び最高 CTCAE グレード別）－CYH33-G201 試験（SAS） ..... 43
表 2.7.4-21. 1%以上の患者で治験薬の休薬に至った TEAE（PT 別）－併合解析（SAS） ..... 44
表 2.7.4-22. 臨床的に注目すべき安全性上の懸念に該当する TEAE－CYH33-G201 試験（SAS） ..... 45
表 2.7.4-23. 臨床的に注目すべき安全性上の懸念に該当する TEAE－併合解析（SAS） ..... 46
表 2.7.4-24. 投与開始後血液学的異常の最高 CTCAE グレード－併合解析（SAS） ..... 57
表 2.7.4-25. 本剤投与開始後の血液生化学的異常の最高 CTCAE グレード－CYH33-G201 試験（SAS） ..... 58
表 2.7.4-26. 本剤投与後の特記すべき ECG 値－CYH33-G201 試験（SAS） ..... 60
表 2.7.4-27. 国別の曝露状況－併合解析（SAS） ..... 62
表 2.7.4-28. 試験治療下で発現した有害事象の国別の概要－併合解析（SAS） ..... 63
表 2.7.4-29. 発現割合 10%以上の TEAE（PT 及び最高 CTCAE グレード別）（日本人患者）－CYH33-G201 試験（SAS） ..... 65
表 2.7.4-30. 発現割合 10%以上の治験薬に関連した TEAE（PT 別及び最高 CTCAE グレード別）（日本人患者）－CYH33-G201 試験（SAS） ..... 66
表 2.7.4-31. 日本人患者と中国人患者で発現割合に 10%以上の差が認められた TEAE 及びグレード 3 以上の TEAE－CYH33-G201 試験（SAS） ..... 67
表 2.7.4-32. 重篤な TEAE（PI 及び最高 CTCAE グレード別）（日本人患者）－CYH33-G201 試験（SAS） ..... 68
表 2.7.4-33. 年齢別の TEAE の概要－併合解析（SAS） ..... 74
表 2.7.4-34. 性別の TEAE の概要－併合解析（SAS） ..... 75
表 2.7.4-35. ベースラインの肝機能障害別 TEAE の概要－併合解析（SAS） ..... 77
表 2.7.4-36. ベースラインの腎機能障害別 TEAE の概要－併合解析（SAS） ..... 81
表 2.7.4.7-1. 重篤な有害事象の一覧－CYH33-G201 試験（SAS） ..... 85
表 2.7.4.7-2. 死亡に至った TEAE－併合解析（SAS） ..... 99

## 略号及び略号一覧

| 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 |
| ALP | Alkaline phosphatase | アルカリホスファターゼ |
| ARA | Acid-reducing agents | 制酸剤 |
| AST | Aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | Area under the plasma concentration-time curve | 血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| BCRP | Breast cancer resistance protein | 乳癌耐性蛋白質 |
| BID | Twice a day | 1 日 2 回 |
| BILI | Bilirubin | ビリルビン |
| BIRC | Blinded independent review committee | 盲検下独立評価委員会 |
| CI | Confidence interval | 信頼区間 |
| CMQ | Customized MedDRA queries | 個別対応 MedDRA 検索式 |
| CS | Clinical significance | 臨床的意義 |
| CSR | Clinical study reports | 治験総括報告書 |
| CT | Computed Tomography | コンピュータ断層撮影 |
| CTCAE | Common terminology criteria for adverse events | 有害事象共通用語規準 |
| CYP | Cytochrome P450 | シトクロム P450 |
| DLT | Dose-limiting toxicity | 用量制限毒性 |
| 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 |
| ECG | Electrocardiogram | 心電図 |
| HD | Hepatic dysfunction | 肝機能 |
| ILD | Interstitial lung disease | 間質性肺疾患 |
| im | intramuscular | 筋肉投与 |
| ISS | Integrated Summary of Safety | 総合安全性概要 |
| MATE | Multidrug and toxin compound extrusion | 多剤毒素排出蛋白質 |
| MedDRA | Medical dictionary for regulatory activities | 国際医薬用語集 |
| MTD | Maximum tolerated dose | 最大耐量 |
| mTPI | Modified toxicity probability interval | 修正済み毒性確率区間デザイン |
| NA | Not applicable | 該当なし |
| NCI | National cancer institute | 国立がん研究所 |
| NCS | Not clinical significance | 臨床的意義なし |

| 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） |
|---|---|---|
| NDA | New drug application | 新薬承認申請 |
| OCCC | Ovarian clear cell carcinoma | 卵巣明細胞癌 |
| ORR | Objective response rate | 客観的奏効率 |
| PBPK | Physiologically based pharmacokinetic | 生理学的薬物動態 |
| PD | Pharmacodynamic | 薬力学的 |
| *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 |
| PI3Kα | Phosphatidylinositol 3-kinase alpha | ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ α |
| PK | Pharmacokinetics | 薬物動態 |
| po | oral administration | 経口投与 |
| PROS | *PIK3CA*-related overgrowth spectrum | *PIK3CA* 関連過成長スペクトラム |
| PRVM | *PIK3CA*-related vascular malformations | *PIK3CA* 関連血管奇形 |
| PS | Performance status | パフォーマンスステータス |
| PT | Preferred term | 基本語 |
| QD | Once daily | 1 日 1 回 |
| QT | A measure between Q and T waves in heart electrical system | 心電図における Q 波と T 波の間の測定値 |
| QTcF | QT interval corrected by Fridericia's formula | Fridericia 式で補正した QT 間隔 |
| RP2D | Recommended phase II dose | 第 II 相推奨用量 |
| SAE | Serious adverse event | 重篤な有害事象 |
| SAP | Statistical analysis plan | 統計解析計画書 |
| SAS | Safety analysis set | 安全性解析対象集団 |
| SCAR | Severe cutaneous adverse reaction | 重症皮膚副作用 |
| SCCI | Safety concerns of clinical interest | 臨床的に注目すべき安全性上の懸念 |
| SCS | Summary of clinical safety | 臨床的安全性の概要 |
| SD | Standard deviation | 標準偏差 |
| SMQ | Standardized MedDRA queries | MedDRA 標準検索式 |
| SOC | System organ class | 器官別大分類 |
| T-BIL | Total bilirubin | 総ビリルビン |
| TEAE | Treatment-emergent adverse event | 試験治療下で発現した有害事象 |
| TRAE | Treatment-related TEAE | 治験薬に関連した TEAE |
| ULN | Upper limit of normal | 基準値上限 |

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

本臨床的安全性の概要（SCS）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）患者に対するリソバリシブ（CYH33、以下、本剤）単剤療法の安全性及び忍容性を裏付けるデータを示す。本剤は 40 mg の用量で 1 日 1 回（QD）空腹時に経口投与した。本 SCS では固形癌患者を対象に単剤療法として本剤を評価した第 I 相試験（CYH33-101）及び第 II 相試験（CYH33-G201）の安全性データに基づいて述べる。

### 2.7.4.1 医薬品への曝露

#### 2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

##### 2.7.4.1.1.1 安全性総合評価計画

本剤の臨床試験 7 試験の詳細を表 2.7.4-1 に示す。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点で全 7 臨床試験（単剤療法試験 3 試験［CYH33-G201、CYH33-101 及び CYH33-G208］、併用療法試験 2 試験［CYH33-G102 及び CYH33-G103］、健康被験者を対象とした 2 試験［CYH33-104 及び CYH33-105］）から得られた安全性データを解析し、M5.3.5.3-1「総合安全性概要（Integrated Safety Summary）」に要約した。ISS では様々な対象集団に様々な用量で本剤を投与した際の安全性データを記載した。

本 SCS では主に CYH33-G201 試験の患者 93 例並びに OCCC 患者群 137 例（CYH33-101 試験 45 例及び CYH33-G201 試験 92 例）の安全性及び忍容性データに焦点を当てる。さらに本 SCS では本剤の単剤療法を評価した CYH33-101 及び CYH33-G201 試験に参加した固形癌患者 295 例のデータを安全性解析のために併合し、固形癌患者群及び 40 mg 以上投与患者群 272 例について補助的な安全性解析の結果を簡潔に要約する。併用療法試験及び健康被験者を対象とした試験から得られた安全性データを含む詳細については M5.3.5.3-1 を参照のこと。用量別の患者の内訳を表 2.7.4-2 に示す。

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）
- 固形癌患者群：本剤を投与した OCCC 患者を含む固形癌患者（N=295）
- 固形癌 40 mg 以上投与患者群：本剤 40 mg QD 以上を投与した OCCC 患者を含む固形癌患者（N=272）
- OCCC 患者群：本剤 40 mg QD を投与した OCCC 患者（N=137）

表 2.7.4-1. 臨床試験の概要

| Study Number/ Region | Study Initiation Date[a]/ Completion Date Status Enrolled[b] /Planned | Study Population | Study Design | Objectives | Dosage, Route | CSR | Evaluable/ Reference |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Monotherapy** | | | | | | | |
| **CYH33-G201**<br>Safety run-in: Japan<br>Global phase II: China, Japan | **Safety run-in:**<br>2021.10.6–ongoing; 4 patients/ at least 3 patients<br>**Global phase II:**<br>20[redacted]–ongoing; 89 patients/ approximately 86 evaluable patients | **Safety run-in:**<br>patients with recurrent or persistent OCCC regardless of *PIK3CA* status<br>**Global phase II:**<br>patients with recurrent or persistent OCCC with *PIK3CA* hotspot mutations | A multicenter, open-label, single-arm phase II study | Primary objective:<br>to determine the efficacy of Risovalisib as a single agent in patients with recurrent/ persistent OCCC harboring *PIK3CA* hotspot mutations using ORR by BIRC assessment.<br>Secondary objectives:<br>evaluate other efficacy parameters, safety and tolerability, PK profiles of Risovalisib and its active metabolite I27. | **Safety run-in:**<br>Risovalisib mesilate start from 40 mg QD, continuous oral administration, subsequent adjustment of dosage based on mTPI-2 design<br>**Global phase II:**<br>Risovalisib mesilate 40 mg QD, continuous oral administration | M5.3.5.1-1 CYH33-G201 CSR | Evaluable |
| **CYH33-101**<br>China | **Phase Ia:**<br>2018.5.17–20[redacted]; Completed; 51 patients/60 patients<br>**Phase Ib:**<br>20[redacted]– ongoing; 152 patients (151 patients were treated with Risovalisib) /202–298 patients<br>**Cohort 5:**<br>20[redacted]–ongoing; 42 patients/ 44 or 64 patients | **Phase Ia Dose Escalation Part:**<br>patients with advanced solid tumors<br>**Phase Ia Dose expansion Part:**<br>patients with advanced solid tumors carrying *PIK3CA* gene mutations.<br>**Phase Ib:** patients with advanced solid tumors with *PIK3CA* gene mutations or | A multicenter, open-label, single-arm dose escalation and expansion phase I study | **Phase Ia:**<br>Primary objectives:<br>tolerability, safety and MTD/RP2D. Secondary objectives: preliminary efficacy; PK characteristics of Risovalisib and its metabolite (I27).<br>**Phase Ib:**<br>Primary objective:<br>evaluate the preliminary efficacy (ORR).<br>Secondary objectives:<br>evaluate other efficacy parameters; safety; | **Phase Ia:** Risovalisib mesilate: 1–60 mg QD, oral administration<br>**Phase Ib:**<br>Risovalisib mesilate: 40 mg QD, oral administration | **Phase Ia:**<br>M5.3.3.2-1 CYH33-101-Ia CSR<br>**Phase Ib:**<br>No CSR (Cohort 5 is excluded) has been prepared at the date cutoff date of [redacted], 20[redacted].<br>**Cohort 5 :**<br>M5.3.5.1-2 | Evaluable: phase Ia and phase Ib cohort 5 (OCCC); Other cohorts of phase Ib for reference |

| Study Number/ Region | Study Initiation Date[a]/ Completion Date Status Enrolled[b] /Planned | Study Population | Study Design | Objectives | Dosage, Route | CSR | Evaluable/ Reference |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | unknown mutation status<br>**Cohort 5**: Patients with recurrent/ persistent OCCC carrying *PIK3CA* mutations | | evaluate the PK/PD characteristics | | CYH33-101-Ib (OCCC) CSR | |
| **CYH33-104**<br>China | 2022.06.10–<br>2022.07.29;<br>Completed;<br>18 subjects /18 subjects | Healthy Chinese adults | A single-center, randomized, open-label, 3-period (fasting, high-fat meal, low-fat meal) crossover design, single-dose food effect study | Primary objective: to evaluate the food effect on PK of Risovalisib and I27 following a single oral dose of Risovalisib in healthy Chinese adult subjects.<br>Secondary objectives: to evaluate the food effect on the safety and the changes of PD biomarkers. | Risovalisib mesilate: 40 mg single-dose, oral administration | M5.3.3.1-1 CYH33-104 CSR | Reference |
| **CYH33-105**<br>China | 20[redacted]–<br>20[redacted];<br>Completed;<br>6 subjects /6–8 subjects | Healthy Chinese adults | A single center, single dose, open-label, mass balance study | Primary objective: to characterize the radioactivity excretion ratio and identify primary excretion routes in humans;<br>To identify the main metabolites and characterize the biotransformation and elimination pathway;<br>To characterize the PK parameters of total Radioactivity in plasma, and analyze the | 40 mg / approximately 120 μCi of [$^{14}$C] Risovalisib suspension | M5.3.3.1-2 CYH33-105 CSR | Reference |

| Study Number/ Region | Study Initiation Date[a]/ Completion Date Status Enrolled[b] /Planned | Study Population | Study Design | Objectives | Dosage, Route | CSR | Evaluable/ Reference |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | distribution of total radioactivity in whole blood and plasma.<br>Secondary objectives:<br>To obtain PK parameters;<br>To evaluate the safety. | | | |
| **CYH33-G208**<br>China | **Phase I:**<br>20[redacted]–ongoing; 7 patients/60 patients.<br>**Phase II:**<br>Not initiated; 0/70 | Patients with *PIK3CA*-related overgrowth spectrum (PROS) and *PIK3CA*-related vascular malformations (PRVM) | A phase I/II, open-label, multicenter study | **Phase I:**<br>Primary objectives: safety and tolerability, determine the MTD and/or RP2D;<br>Secondary objectives: to evaluate the PK characteristics and efficacy.<br>**Phase II:**<br>Primary objectives: the response rate evaluated by the BIRC.<br>Secondary objectives: to evaluate other efficacy parameters, safety and PK profile. | **Phase I:**<br>Risovalisib mesilate 5–20 mg QD, po<br>**Phase II:**<br>RP2D | No CSR has been prepared at the date cutoff date of [redacted], 20[redacted]. | NA |
| **Combined treatment** | | | | | | | |
| **CYH33-G102**<br>China, America, Australia | 2020.10.14–2023.02.15; Termination;<br>Part1 Dose Escalation: 24 patients/30 patients;<br>Part2 Dose Expansion: 0/ 320 | Advanced Solid Tumors | A multicenter, open-label, phase Ib study | Part 1: Primary objectives: to determine the MTD and/or RP2D of Risovalisib in combination with Olaparib.<br>Secondary objectives: to assess the safety, | Part 1: Risovalisib mesilate 20–40 mg QD, oral administration, in combination with Olaparib 200/300 mg BID, oral administration | M5.3.5.4-1 CYH33-G102 CSR | Reference |

| Study Number/ Region | Study Initiation Date[a]/ Completion Date Status Enrolled[b] /Planned | Study Population | Study Design | Objectives | Dosage, Route | CSR | Evaluable/ Reference |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | patients. | | | tolerability, and the preliminary efficacy of Risovalisib in combination with Olaparib.<br>Part 2:<br>Primary objectives: to evaluate the efficacy of Risovalisib in combination with Olaparib.<br>Secondary objectives: to assess the safety and tolerability; to further assess the other efficacy; to characterize the PK profile of Risovalisib and Olaparib in combination. | Part 2: RP2D | | |
| **CYH33-G103**<br>China, Australia | 20[redacted]–<br>ongoing;<br>75 patients/228 patients | Patients with HR+, HER2- advanced breast cancer | A multicenter, open-label, phase Ib study | Primary objectives: To determine the MTD and/or RP2D of Risovalisib + Fulvestrant, Risovalisib + Fulvestrant + Palbociclib, and Risovalisib + Letrozole + Palbociclib.<br>Secondary objectives: to assess the safety and tolerability;<br>to evaluate the preliminary efficacy;<br>to characterize the PK | Dose exploration:<br>Cohort 1: Risovalisib mesilate 30/40 mg QD, po + Fulvestrant 500 mg, im<br>Cohort 2: Risovalisib mesilate 20–40 mg QD, po + Fulvestrant 500 mg, im + Palbociclib 125 mg QD, po<br>Cohort 3: Risovalisib mesilate 20–40 mg QD, po + Letrozole 2.5 mg QD, po+ | No CSR has been prepared at the date cutoff date of [redacted], 20[redacted]. | NA |

| Study Number/ Region | Study Initiation Date[a]/ Completion Date Status Enrolled[b] /Planned | Study Population | Study Design | Objectives | Dosage, Route | CSR | Evaluable/ Reference |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | and PD profile. | Palbociclib 125 mg QD, po<br>Dose expansion: RP2D | | |

a. Informed Consent Signature Date of the First Patient; b. The enrollment cut-off dates for CYH33-G201, CYH33-101, CYH33-G103, and CYH33-G208 are [redacted], 20[redacted]. The enrollment cut-off dates for CYH33-G102, CYH33-104, and CYH33-105 are [redacted], 20[redacted], [redacted], 20[redacted], and [redacted], 20[redacted], respectively.
OCCC = ovarian clear cell carcinoma; AE = adverse event; BID = twice a day; BIRC= blinded independent review committee; CSR= clinical study report; DLT = dose limiting toxicity; ECG = electrocardiogram; MTD = maximum tolerated dose; mTPI = Modified toxicity probability interval; im = intramuscular; ORR=objective response rate; PK = pharmacokinetics; PD = pharmacodynamics; po = oral administration; PROS = *PIK3CA*-related overgrowth spectrum; PRVM = *PIK3CA*-related vascular malformations; QD= quaque die (once daily); RP2D = recommended phase II dose; SAE = serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event; NA = Not applicable.

表 2.7.4-2. 患者分布及びデータソースー併合解析（CYH33-101 及び CYH33-G201 試験）

| | CYH33 ≤ 10mg[a] QD (N=4) n (%) | CYH33 20mg QD+30mg QD (N=19) n (%) | CYH33 40mg QD (N=267) n (%) | CYH33 60mg QD (N=5) n (%) | Total (N=295) n (%) | CYH33 ≥ 40mg QD (N=272) n (%) | CYH33 40mg QD OCCC (N=137) n (%) | CYH33-G201 (N=93) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **CYH33-101/Ia** | 4 (100) | 18 (94.7) | 24 (9.0) | 5 (100) | 51 (17.3) | 29 (10.7) | 4 (2.9) | 0 |
| **CYH33-101/Ib** | 0 | 0 | 151 (56.6) | 0 | 151 (51.2) | 151 (55.5) | 41 (29.9) | 0 |
| **CYH33-G201/Safety run-in in Japan** | 0 | 0 | 4 (1.5) | 0 | 4 (1.4) | 4 (1.5) | 4 (2.9) | 4 (4.3) |
| **CYH33-G201/Global phase II study** | 0 | 1 (5.3) | 88 (33.0) | 0 | 89 (30.2) | 88 (32.4) | 88 (64.2) | 89 (95.7) |
| **Total** | 4 (100) | 19 (100) | 267 (100) | 5 (100) | 295 (100) | 272 (100) | 137 (100) | 93 (100) |

[a] Including CYH33 1 mg QD, 5 mg QD and 10 mg QD.

#### 2.7.4.1.1.2 安全性試験の記述

**CYH33-G201 試験**

CYH33-G201 試験は化学療法歴のある PIK3CA 遺伝子ホットスポット変異を有する再発又は持続性の卵巣、卵管又は腹膜明細胞癌患者を対象とし、本剤単剤療法の有効性及び安全性を検討する非盲検、多国籍、多施設共同第 II 相臨床試験であった。

本剤 40 mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与した。

本試験では日本人患者を対象とした safety run-in パートを実施し、本剤 40 mg の安全性及び PK プロファイルを評価した。日本人患者 4 例に 40 mg を投与し、いずれの患者も用量制限毒性（DLT）を発現しなかったことから、第 II 相試験パートにおける日本人患者の第 II 相推奨用量（RP2D）を本剤 40 mg QD とした。中国人患者に対する第 II 相試験パートの用法及び用量は、最初から 40 mg QD 投与とした。

試験デザインについては M5.3.5.1-1 CYH33-G201 CSR 9.1 項に詳述する。

**CYH33-101 試験**

CYH33-101 試験は標準治療が無効又は不耐容であるか、もしくは標準治療がない進行固形癌患者を対象に、本剤を単剤で経口投与する多施設共同、非盲検、単群、第 I 相臨床試験であった。本試験は第 Ia 相用量漸増及び用量拡大期、また第 Ib 相の複数コホートから成る用量拡大期の 2 段階で構成された。

第 Ia 相では進行固形癌患者を対象に本剤の安全性、忍容性及び PK 特性を評価し、最大耐量（MTD）及び RP2D を決定することとした。DLT は 1～60 mg までの 6 用量レベル（1、5、10、20、40、60 mg）で評価した。DLT 評価可能例 15 例のうち 3 例に DLT が認められた。40 mg QD 群において DLT 評価可能例 5 例中 1 例に DLT が発現した。60 mg QD 群において、DLT 評価可能例 4 例中 2 例に DLT が発現した。これらの結果に基づき、DLT の発現割合が 33%未満となる最高用量として定義した MTD を 40 mg QD と決定した。第 Ia 相の CSR を M5.3.3.2-1 CYH33-101 Ia CSR に示す。

第 Ib 相では標準治療が無効又は不耐容であるか、もしくは標準治療がない進行固形癌患者を対象に、複数の拡大コホートで本剤の予備的有効性、安全性及び PK/PD 特性をさらに評価した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフの時点で第 Ib 相は実施中であったが、コホート 5（OCCC）の結果のみを解析した。詳細については M5.3.5.1-2 CYH33-101 第 Ib 相コホート 5 CSR を参照のこと。

#### 2.7.4.1.1.3 安全性解析計画

**CYH33-G201 試験**

GYH33-G201 試験での安全性評価の解析計画を以下に要約する。詳細については、M5.3.5.1-1 CYH33-G201 CSR、付録 16.1.9「統計解析計画書（SAP）」を参照のこと。

· **解析対象集団**

**安全性解析対象集団（SAS）：**本剤を 1 回以上投与した患者集団とした。

· **安全性評価**

本剤の安全性及び忍容性プロファイルは、観察されたすべての有害事象（AE）を含むすべての安全性データ、特に重篤／臨床的に重大な事象、死亡、臨床検査値異常、バイタルサイン、その他の安全性評価項目の包括的な検討に基づく。すべての安全性解析は SAS により評価した。

· **曝露状況**

投与期間（日）、累積投与量（mg）、用量強度（mg/日）、予定総投与量（mg）、相対用量強度（80%未満、80%以上 120%以下、120%超）について記述統計量を算出した。

用量減量又は休薬した患者数及びその割合、並びにその理由を要約した。

· **定義及びデータの記述**

試験治療下で発現した有害事象（TEAE）は、治験薬の投与開始時以降、治験薬の最終投与後 28 日までに発現した又は悪化した AE と定義した。重篤な有害事象（SAE）については、治験薬の最終投与日から 28 日以降に発現又は悪化したものも、治験薬投与と関連ありと判断された場合には TEAE とした。

· **有害事象の解析**

AE は国際医薬用語集（MedDRA）ver. 27.0 以降に従ってコード化し、重症度は米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）ver. 5.0 によってグレードにより分類した。

TEAE を発現した患者数及びその割合を MedDRA の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）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、その詳細を M5.3.5.1 CYH33-G201 CSR、付録 16.1.9「SAP」に示す。

TEAE、治験薬に関連した TEAE（TRAE）、SAE、治験薬に関連した SAE、治験薬の減量に至った TEAE 及び TRAE、治験薬の休薬に至った TEAE 及び TRAE、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び TRAE について、MedDRA SOC、PT 及び最高グレード別に、発現患者数及びその割合を用いて要約した。

グレード 3 以上の TEAE、グレード 3 以上の TRAE、発現割合 10%以上の TEAE 及び TRAE、並びに死亡に至った TEAE 及び TRAE について、SOC 及び PT 別に発現患者数及び割合を用いて要約した。

すべての死亡及び本剤投与期間中の死亡（本剤の初回投与日から最終投与日の 28 日後までに発現）と主な死因を要約し一覧で示した。

すべての AE（本剤の投与開始前に発現した AE 含む）、TRAE、グレード 3 以上の TEAE、SAE、死亡に至った AE の一覧表を作成した。

日本人患者を対象とした safety run-in パートに認められた DLT を AE 一覧に記載したが、患者数が少なかったため別途の要約はしなかった。

· **臨床的に注目すべき安全性上の懸念**

臨床的に注目すべき安全性上の懸念（SCCI）とは、治験依頼者が慎重にモニタリングし、詳細に解析した本剤の安全性上の懸念を指す。事前に規定した検索方法を用いて、MedDRA 標準検索式（SMQ）、SOC、PT 等の組み合わせにより該当する AE をリスク別に検索した。SCCI の検索方法を以下に示す。

| SCCI | 検索基準 | |
|---|---|---|
| | カスタマイズされた MedDRA 検索式（CMQ） | PT コード（MedDRA ver. 27.0） |
| 高血糖 | 高血糖／糖尿病の発症（SMQ）（狭域） | 20000041 |
| 皮膚障害 | 表皮および皮膚異常（HLGT） | 10014982 |
| 肺臓炎／ILD | 間質性肺疾患（SMQ）（広域） | 20000042 |
| 胚・胎児毒性 | 該当せず（NA） | |
| PROS/PRVM 患者における生殖系毒性 | NA | |
| 胃腸障害 | 消化管の非特異的症状および処置（SMQ） | 20000140 |
| | 食欲減退（PT） | 10061428 |
| 血液毒性 | 造血障害による血球減少症（SMQ） | 20000027 |
| | 造血障害による赤血球減少症（SMQ） | 20000029 |
| | 造血障害による白血球減少症（SMQ） | 20000030 |
| | 造血障害による血小板減少症（SMQ） | 20000031 |
| 口内炎 | 口内炎および口腔内潰瘍形成（HLT） | 10042129 |
| 浮腫 | 浮腫（PT） | 10030095 |
| | 腫脹（PT） | 10042674 |
| | 末梢性浮腫（PT） | 10030124 |
| | 全身性浮腫（PT） | 10018092 |
| | 末梢腫脹（PT） | 10048959 |
| | 水分過負荷（LLT） | 10016803 |
| | 顔面浮腫（PT） | 10016029 |
| | 顔面腫脹（PT） | 10042682 |
| | 眼窩周囲浮腫（PT） | 10034545 |
| | 眼窩浮腫（PT） | 10031051 |
| | 眼部腫脹（PT） | 10015967 |
| | 眼窩周囲腫脹（PT） | 10056647 |
| | 眼瞼腫脹（PT） | 10042690 |
| | 眼瞼浮腫（PT） | 10015993 |
| | 限局性浮腫（PT） | 10048961 |
| | 性器浮腫（PT） | 10030104 |
| | 性器腫脹（PT） | 10067639 |
| | 外陰膣腫脹（PT） | 10071211 |

注：ILD=間質性肺疾患、PROS=*PIK3CA* 関連過成長スペクトラム、PRVM=*PIK3CA* 関連血管奇形。

SCCI を発現した患者数及びその割合を以下について要約した：

- PT 及び最高 CTCAE グレード別の SCCI
- PT 及び最高 CTCAE グレード別の重篤な SCCI
- PT 及び最高 CTCAE グレード別の治験薬に関連した SCCI
- 取られた最も重大な措置（中止＞用量減量＞休薬＞用量変更なし＞該当せず／不明の順）
- SCCI の転帰（回復＞後遺症を伴う回復＞軽快＞未回復＞死亡＞不明の順）
- 試験治療下で発現した SCCI が認められた患者について、試験治療下で発現した SCCI が最初に認められるまでの期間、及び試験治療下で発現した CTCAE グレード 3 以上の SCCI が最初に認められるまでの期間を記述統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）を用いて要約した。
- 試験治療下で発現した最初の SCCI が回復するまでの持続期間、及び試験治療下で発現した CTCAE グレード 3 以上の最初の SCCI が回復するまでの持続期間を Kaplan-Meier 法で解析した。持続期間の中央値とその 95%信頼区間（CI）（log-log 法を使用）を報告した。

- **臨床検査値の評価**

特に記載のない限り、臨床検査値の変化は CTCAE ver. 5.0 に従ってグレード分類した。

血液学的検査、血液生化学的検査、凝固機能検査及び尿検査については、ベースライン後の臨床的意義のある最悪値とベースライン時の値の間のシフトテーブルを示した。

血液学的検査、血液生化学的検査及び凝固検査については、CTCAE グレードに基づくベースライン後の最悪の異常値を要約した。

肝臓への影響について、肝生化学検査値増加（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］、アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］、アルカリホスファターゼ［ALP］、ビリルビン［BILI］）の要約を、事前に規定したカテゴリー別に表に示した。

**ECG**

ECG において QT 間隔、QTcF 間隔、心拍数、P-R 間隔、QRS 間隔等に特記すべき変化が認められた患者数及びその割合を事前に規定したカテゴリーに従って示した。

**バイタルサイン**

バイタルサインの値及びベースラインからの変化量について、来院別に記述統計量を用いて要約した。

**その他の安全性解析**

身体的診察についてベースラインの状態とベースライン後の最悪の所見を示すシフトテーブルを示した。

Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）のパフォーマンスステータス（PS）についてベースライン値とベースライン後の最高値を示すシフトテーブルを示した。

<u>併合解析計画</u>

単剤療法で投与した患者を対象とした併合解析計画を以下に要約する。詳細は M5.3.5.3-1、付録「SAP」を参照のこと。

· **解析対象集団**

**安全性解析対象集団（SAS）：**本剤を 1 回以上投与した患者集団とした。

· **安全性の指標**

本剤の安全性及び忍容性プロファイルは、観察されたすべての AE を含む、すべての安全性データ、特に重篤／臨床的に重大な事象、死亡、臨床検査値異常、バイタルサイン、その他の安全性評価項目を包括的に評価した。

· **曝露状況**

併合解析で曝露状況を投与期間（日）、総累積投与量（mg）、用量強度（mg/日）、予定総用量（mg）、相対用量強度（80%未満、80%以上 120%以下、120%超）について要約した。

治験薬の投与の変更（減量、休薬）について要約し、一覧表を作成した。

· **定義及びデータの記述**

TEAE は、本剤投与開始から最終投与後 28 日までに発現した、もしくは悪化した AE、又は最終投与後 28 日以降に発現した治験薬と関連のある SAE と定義した。

AE は MedDRA ver26.0 以降に従ってコード化した。AE の重症度（グレード 1～5）は CTCAE ver. 4.03 又は 5.0 に従って評価した。

AE が発現した患者数及びその割合を MedDRA SOC 及び PT 別に要約した。医学的観点に基づき、類似又は同一の定義を持つ PT についてはグループ化を行った。グループ化された PT は M5.3.5.3-1、付録「SAP」に示す。TEAE の解析はすべて、グループ化された PT に基づいて行った。

· **有害事象の解析**

TEAE、TRAE、SAE、治験薬に関連した SAE、治験薬の減量に至った TEAE 及び TRAE、治験薬の休薬に至った TEAE 及び TRAE、並びに治験薬の投与中止に至った TEAE 及び TRAE について、MedDRA SOC、PT 及び最高グレード別に、頻度の高い順に、発現した患者数及びその割合を用いて要約した。

グレード 3 以上の TEAE 及び TRAE、発現割合 10%以上の TEAE 及び TRAE、並びに死亡に至った TEAE 及び TRAE について、SOC 及び PT 別に頻度の高い順に要約した。

すべての AE を個々の患者のデータ一覧表に示した。

すべての死亡及び投与期間中の死亡（初回投与日から最終投与日の 28 日後まで）を要約したほか、主な死因を要約して一覧表とした。

AE の集計に適用した規則は以下のとおりとした。

- 同一の患者に同一の有害事象が複数回発現した場合、又は同一の患者に AE が持続している場合は、1 回のみカウントした。
- CTCAE グレード別の集計表では事象の最高グレードのみを示した。事象のグレードが不明の場合は「欠測」とした。

国別の AE の要約を示した。

過量投与例における TEAE の一覧を示した。

CYH33-101 試験と CYH33-G201 試験の併合解析では、M5.3.5.3-1 付録「SAP」で定義したサブグループ別の TEAE 及び TRAE を示した。

すべての SAE、死亡、最終投与後 28 日以内の死亡、及び主な死因を要約し、一覧表にした。

- **SCCI**

単剤療法で投与した患者を対象とした併合解析における SCCI の検索方法を以下に示す。

| SCCI | 検索基準 | |
|---|---|---|
| | CMQ | MedDRA コード |
| 高血糖 | 高血糖／糖尿病の発症（SMQ）（狭域） | 20000041 |
| 皮膚障害 | 表皮および皮膚異常（HLGT） | 10014982 |
| 肺臓炎／ILD | 間質性肺疾患（SMQ）（広域） | 20000042 |
| 胃腸障害 | 消化管の非特異的症状および処置（SMQ） | 20000140 |
| | 食欲減退（PT） | 10061428 |
| 血液毒性 | 造血障害による血球減少症（SMQ） | 20000027 |
| | 造血障害による赤血球減少症（SMQ） | 20000029 |
| | 造血障害による白血球減少症（SMQ） | 20000030 |
| | 造血障害による血小板減少症（SMQ） | 20000031 |
| 口内炎 | 口内炎および口腔内潰瘍形成（HLT） | 10042129 |
| 浮腫 | 浮腫（PT） | 10030095 |
| | 腫脹（PT） | 10042674 |
| | 末梢性浮腫（PT） | 10030124 |
| | 全身性浮腫（PT） | 10018092 |
| | 末梢腫脹（PT） | 10048959 |
| | 水分過負荷（LLT） | 10016803 |
| | 顔面浮腫（PT） | 10016029 |
| | 顔面腫脹（PT） | 10042682 |
| | 眼窩周囲浮腫（PT） | 10034545 |
| | 眼窩浮腫（PT） | 10031051 |
| | 眼部腫脹（PT） | 10015967 |
| | 眼窩周囲腫脹（PT） | 10056647 |

| SCCI | 検索基準 | |
|---|---|---|
| | CMQ | MedDRA コード |
| | 眼瞼腫脹（PT） | 10042690 |
| | 眼瞼浮腫（PT） | 10015993 |
| | 限局性浮腫（PT） | 10048961 |
| | 性器浮腫（PT） | 10030104 |
| | 性器腫脹（PT） | 10067639 |
| | 外陰膣腫脹（PT） | 10071211 |
| 肝障害 | 薬剤に関連する肝障害－包括的検索（SMQ）（広域） | 20000006（10020942、10003445 を除く） |
| 腎障害 | 急性腎不全（SMQ）（広域） | 20000003 |

SCCI を発現した患者数及び割合を以下について要約した。

- PT 及び最高 CTCAE グレード別の SCCI
- PT 及び最高 CTCAE グレード別の重篤な SCCI
- PT 及び最高 CTCAE グレード別の治験薬に関連した SCCI
- 取られた最も重大な措置（中止＞用量減量＞休薬＞用量変更なし＞該当せず／不明の順）
- SCCI の最良転帰（回復＞後遺症を伴う回復＞軽快＞未回復＞死亡＞不明の順）
- 試験治療下で発現した SCCI が認められた患者について、試験治療下で発現した SCCI が最初に認められるまでの期間及び試験治療下で発現した CTCAE グレード 3 以上の SCCI が最初に認められるまでの期間を記述統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）を用いて要約した。

試験治療下で発現した最初の SCCI が回復するまでの持続期間及び試験治療下で発現した CTCAE グレード 3 以上の最初の SCCI が回復するまでの持続期間を Kaplan-Meier 法を用いて解析した。持続期間の中央値とその 95% CI（log-log 法）を報告した。回復日が欠測の場合、補完日を使用した。Kaplan-Meier 解析のために、0 を回復、1 を継続中のイベント（打ち切り）とする打ち切り変数を作成する必要がある。

SCCI の薬物治療は ATC2 及び PT 別に要約した。

クロス集計表を用いて肺臓炎／ILD とベースライン時の肺病変の状況との関係、CTCAE グレード別の肝毒性とベースライン時の肝機能（正常／異常）との関係、腎機能障害とベースライン時の腎機能（正常／異常）との関係を要約した。

最初の肝毒性の TEAE、最初のグレード 3 以上の肝毒性、最初の腎機能障害の TEAE、最初のグレード 3 以上の腎機能障害が発現するまでの期間を PT 別に要約した。

- **臨床検査値の評価**

血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査は、治験手順に従ってスクリーニング期間、投与期間、追跡調査期間に実施し、臨床的必要性に応じて検査頻度を増やした。

臨床検査値は CTCAE ver 4.03 に基づいてグレード分類し、ベースラインのグレード及び投与開始後の最高 CTCAE グレード別にシフトテーブルを作成した。臨床検査値が同時に 2 つのグレードに該当する場合は、高い方のグレードで集計した。

投与開始後の肝機能検査値（AST、ALT、ALP、BILI）を記述的に要約することとした。

併合解析では、ベースライン後の AST/ALT の最大値とベースライン後の総ビリルビン（T-BIL）の最大値との関係を散布図で示した。臨床検査結果としての低アルブミン血症の発現及び有害事象としての浮腫の発現について、解析群ごとにシフトテーブルを作成した。

**ECG**

ECG に特記すべき異常が認められた患者数及びその割合を解析群別に示した。ベースライン時に異常でなかったがベースラインより後に異常を示した値を新規の ECG 値と定義した。この基準については、M5.3.5.3-1 付録「SAP」を参照のこと。

「新規（New）」は新たに発現した ECG 異常を意味する。これはベースライン時には存在しなかった、ベースライン後の ECG 異常所見と定義される（例えば「新規の QT 間隔 480 ms 超［QT New> 480 ms］」は「ベースライン時に QT 間隔 480 ms 以下かつベースライン後に QT 間隔 480 ms 超」を意味する）。

***バイタルサイン***

ベースライン後の特記すべきバイタルサイン値を表に要約することとした。

### 2.7.4.1.2 患者の内訳及び全般的な曝露状況

#### 2.7.4.1.2.1 患者の内訳

**CYH33-G201 試験**

CYH33-G201 試験では再発又は持続性の OCCC 患者計 93 例が登録され本剤が投与された。このうち 4 例は日本の safety run-in パートに登録された。

CYH33-G201 試験の患者内訳の概要は M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.1.2.a に示す。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点ですべての患者が 6 ヵ月以上本剤の投与を受けたか投与中止又は試験を中止した。10.8%（10 例）が投与を継続中であり、89.2%（83 例）が本剤の投与を中止した。主な投与中止理由は疾患進行（40.9%、38 例）、AE（12.9%、12 例）、患者の希望（12.9%、12 例）であった。51.6%（48 例）が治験を中止し、その多く（45.2%、42 例）が死亡による治験中止であった。

**併合解析（CYH33-101 及び CYH33-G201 試験）**

併合解析集団における患者内訳の概要を M5.3.5.3-1 TFLs 表 14.1.1a に示す。

OCCC 患者群 137 例のうち、92.0%（126/137 例）が治験を中止した。主な中止理由は RECIST ver. 1.1 に基づく疾患進行が 61 例（44.5%）、自発的な中止が 19 例（13.9%）、AE による中止が 21 例（15.3%）であった。

本剤を 40 mg 以上投与した患者群 272 例の 96.0%（261 例）及び固形癌患者群 295 例の 96.3%（284 例）が治験を中止した。

### 2.7.4.1.2.2 曝露状況

**CYH33-G201 試験**

CYH33-G201 試験における本剤の曝露状況を表 2.7.4-3 に示す。

データカットオフ時点で本剤投与期間の中央値は 16.10 週（範囲：1.1～85.9）であり、28 例（30.1%）が 24 週間超の投与を受けていた。34 例（36.6%）は相対用量強度 80%～120%であり、59 例（63.4%）は試験中の用量変更のために相対用量強度 80%未満であった。

表 2.7.4-3. 薬物曝露－CYH33-G201 試験（SAS）

| | Total (N=93) |
|---|---|
| **Treatment duration (week) (1)** | |
| n | 93 |
| Mean (SD) | 19.64 (17.350) |
| Median | 16.10 |
| Q1, Q3 | 6.10, 26.90 |
| Min, Max | 1.1, 85.9 |
| **Treatment duration (week) (1), n (%)** | |
| <= 6 | 20 (21.5) |
| > 6 to <= 12 | 19 (20.4) |
| > 12 to <= 18 | 14 (15.1) |
| > 18 to <= 24 | 12 (12.9) |
| > 24 to <= 48 | 20 (21.5) |
| > 48 to <= 72 | 7 (7.5) |
| > 72 | 1 (1.1) |
| **Cumulative actual treatment dose (mg) (2)** | |
| n | 93 |
| Mean (SD) | 3634.1 (3011.30) |
| Median | 2560.0 |
| Q1, Q3 | 1430.0, 4800.0 |
| Min, Max | 150, 15040 |
| **Dose intensity (mg/day) (3)** | |
| n | 93 |
| Mean (SD) | 28.51 (7.251) |
| Median | 28.60 |
| Q1, Q3 | 23.00, 34.40 |
| Min, Max | 11.9, 40.0 |
| **Relative dose intensity (%) (4)** | |
| n | 93 |
| Mean (SD) | 71.28 (18.125) |
| Median | 71.40 |
| Q1, Q3 | 57.50, 86.00 |
| Min, Max | 29.8, 100.0 |
| **Relative dose intensity (%) (4), n (%)** | |
| < 80% | 59 (63.4) |
| 80% to 120% | 34 (36.6) |

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Table 14.3.5.1.a

Q1: Lower Quartile; Q3: Upper Quartile; Min = minimum value; Max = maximum value. SD = standard deviation; Min = minimum value; Max = maximum value.
Nx = number of subjects with non-missing values; Percentage (%) = n/N * 100.
Relative dose intensity (%) = total cumulative dose divided by total planned dose *100%, where total planned dose (mg) = dose of the subject's dose group (mg) × treatment duration in days.
(1) Treatment duration (week) = (date of last dose of study drug – date of first dose of study drug + 1) / 7.
(2) Cumulative actual treatment dose (mg) = total amount of actual exposure doses (mg) during the treatment period.

**併合解析（CYH33-101 及び CYH33-G201 試験）**

併合解析集団における本剤曝露状況の要約を表 2.7.4-4 に示す。

OCCC 患者群における累積投与期間の中央値は 14.40 週間（範囲：0.6～106.0）であり、本剤の投与期間は 12 週間超が 59.9%（82 例）、24 週間超が 29.9%（41 例）であった。

固形癌 40 mg 以上投与患者群及び固形癌患者群における累積投与期間の中央値は、それぞれ 10.65 週間（範囲：0.1～123.6）及び 9.70 週間（範囲：0.1～123.6）であった。

表 2.7.4-4. 薬物曝露－併合解析（SAS）

| | Any Dosing with Solid Tumors (N=295) | CYH33 ≥ 40mg QD (N=272) | CYH33 40mg QD OCCC (N=137) |
|---|---|---|---|
| **Treatment duration (weeks)** | | | |
| n | 295 | 272 | 137 |
| Mean (SD) | 15.59 (18.668) | 15.98 (19.013) | 20.91 (20.820) |
| Median | 9.70 | 10.65 | 14.40 |
| Q1, Q3 | 4.40, 18.30 | 4.40, 18.80 | 6.10, 26.10 |
| Min, Max | 0.1, 123.6 | 0.1, 123.6 | 0.6, 106.0 |
| **Treatment duration (weeks), n (%)** | | | |
| <= 6 | 104 (35.3) | 95 (34.9) | 32 (23.4) |
| > 6 to <= 12 | 64 (21.7) | 55 (20.2) | 23 (16.8) |
| > 12 to <= 18 | 46 (15.6) | 43 (15.8) | 24 (17.5) |
| > 18 to <= 24 | 28 (9.5) | 28 (10.3) | 17 (12.4) |
| > 24 to <= 48 | 34 (11.5) | 33 (12.1) | 26 (19.0) |
| > 48 to <= 72 | 13 (4.4) | 12 (4.4) | 11 (8.0) |
| > 72 | 6 (2.0) | 6 (2.2) | 4 (2.9) |
| **Cumulative actual treatment dose (mg)** | | | |
| n | 295 | 272 | 137 |
| Mean (SD) | 2938.7 (3247.37) | 3056.1 (3318.61) | 3883.3 (3590.63) |
| Median | 1850.0 | 2005.0 | 2830.0 |
| Q1, Q3 | 800.0, 3880.0 | 865.0, 4005.0 | 1400.0, 5480.0 |
| Min, Max | 40, 22000 | 40, 22000 | 150, 19250 |
| **Dose intensity (mg/day)** | | | |
| n | 295 | 272 | 137 |
| Mean (SD) | 29.33 (8.431) | 29.98 (8.093) | 28.74 (7.676) |
| Median | 29.10 | 29.80 | 28.30 |
| Q1, Q3 | 23.60, 36.30 | 24.35, 36.95 | 23.30, 35.00 |
| Min, Max | 0.9, 52.9 | 10.2, 52.9 | 10.2, 40.0 |
| **Relative dose intensity (%)** | | | |
| n | 295 | 272 | 137 |
| Mean (SD) | 75.64 (19.502) | 74.32 (19.604) | 71.85 (19.197) |
| Median | 77.20 | 74.15 | 70.80 |
| Q1, Q3 | 61.50, 92.90 | 60.55, 92.05 | 58.20, 87.50 |
| Min, Max | 25.5, 100.0 | 25.5, 100.0 | 25.5, 100.0 |
| **Relative dose intensity (%), n (%)** | | | |
| < 80% | 154 (52.2) | 152 (55.9) | 84 (61.3) |
| 80% to 120% | 141 (47.8) | 120 (44.1) | 53 (38.7) |

Source: M5.3.5.3-1 TFLs Table 14.1.3a
Q1: Lower Quartile; Q3: Upper Quartile;
Relative dose intensity (%) = actual total drug use in a specific period (mg) / planned drug use in a specific period (mg) * 100%, Medication adherence will also be summarized by time period, the same grouping as the total amount of medication.
Treatment duration is defined as treatment end date – treatment start date + 1.

上述の患者サブグループ間で曝露強度の中央値は同程度であった。OCCC 患者群及び CYH33-G201 試験では固形癌投与患者群及び 40 mg 以上投与患者群と比較して累積曝露量がわずかに高く、投与期間がわずかに長かった。

#### 2.7.4.1.2.3 用量変更

**CYH33-G201 試験**

CYH33-G201 試験において治験薬の休薬又は減量が行われた患者を M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.3.5.2.a に要約する。

減量は患者の 73.1%（68/93 例）で行われ、69.9%（65/93 例）が AE に対する措置として減量した。患者の 45.2%（42/93 例）が 1 回、25.8%（24/93 例）が 2 回減量し、2.2%（2 例）が 3 回以上減量した。初回減量までの期間の相対中央値は 30.0 日（範囲：5～186）であった。

患者の 88 例（94.6%）が本剤を 1 回以上休薬し、86 例（92.5%）が AE のために休薬した。休薬回数は多くの患者で 2 回以下（45.2%、42/93 例）又は 2 回超 5 回以下（33.3%、31/93 例）であった。最初の休薬までの期間の中央値は 12.0 日（範囲：2～191）、累積休薬期間の中央値は 21.0 日（範囲：2～178）であった。

**併合解析（CYH33-101 及び CYH33-G201 試験）**

併合解析集団における用量変更については、M5.3.5.3-1 TFLs 表 14.1.4a に示す。

OCCC 患者群 137 例のうち 132 例（96.4%）が用量変更を 1 回以上経験した。休薬は 131 例（95.6%）で行われ 5 回超の休薬は 26.3%であった。休薬の主な理由は AE（91.2%、125/137 例）であった。最初の休薬までの期間の中央値は 12.0 日（範囲：2～196）、累積休薬期間の中央値は 22.0 日（範囲：1～178）であった。96 例（70.1%）が減量した。減量の主な理由は AE であり（65.0%、89/137 例）、1 回のみの減量が（43.1%、59/137 例）であった。初回減量までの期間の相対中央値は 32.0 日（範囲：5～277）であった。

固形癌 40 mg 以上投与患者群 272 例のうち 264 例（97.1%）が 1 回以上の用量変更を行った。263 例（96.7%）で休薬し、減量が 1 回以上行われた患者は 151 例（55.5%）であった。固形癌患者群 295 例のうち 278 例（94.2%）で用量変更が 1 回以上行われた。休薬は 277 例（93.9%）で行われ、減量が 1 回以上行われた患者は 152 例（51.5%）であった。

全体として、減量と休薬を含む用量変更が行われた割合は上記のサブグループ間で同程度であった。AE が減量及び休薬の主な理由であった。累積休薬期間の中央値は異なるサブグループ間で同程度であった。

### 2.7.4.1.3 人口統計学的及びベースライン時の疾患特性

**CYH33-G201 試験**

CYH33-G201 試験の SAS の人口統計学的及びベースライン時の疾患特性を各々M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.1.5.a 及び表 14.1.6.a に要約する。

患者 93 例全てがアジア人女性で、そのうち 41 例（44.1%）が中国人、52 例（55.9%）が日本人であった。年齢の中央値は 49.0 歳（範囲：31～76 歳）であり、患者のほとんど（95.7%、89 例）が 65 歳未満であった。ベースライン時の ECOG PS は全例で 1 以下であった。

原発診断部位は卵巣が 97.8%（91 例）であり、原発性腹膜が 1 例、卵管が 1 例であった。治験への組入れ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 つ以上の抗腫瘍療法歴（術後補助療法を含む）があり、63 例（67.7%）は 2 つ以上の抗腫瘍治療を受けていた。全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）が標的療法を受けており、そのうち、ベバシズマブ（69.9%、65 例）及び PARP 阻害剤（20.4%、19 例）が含まれた。

**併合解析（CYH33-101 及び CYH33-G201 試験）**

併合解析集団の人口統計学的及びベースライン時の疾患特性を M5.3.5.3-1 TFLs 表 14.1.2a に示す。

OCCC 患者群の全例がアジア人女性であり、うち 85 例（62.0%）が中国人、52 例（38.0%）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、ほとんどの患者は 65 歳未満であった（97.1%、133 例）。ほとんどの患者（99.3%、136 例）はベースラインの ECOG PS が 1 以下であった。すべての患者が 1 つ以上の抗腫瘍治療（術後補助療法を含む）を受けており、98 例（71.5%）が 2 つ以上の抗腫瘍治療を受けていた。12 例（8.8%）が放射線療法を受けていた。ベースライン時の肝機能は、正常（T-BIL 及び AST ≤ 基準値上限、ULN）が 92.0%、軽度の肝機能障害（ULN < T-BIL ≤ 1.5 × ULN、又は AST > ULN）が 8.0%であり、中等度（AST 値によらず ULN × 1.5 < T-BIL ≤ 3 × ULN）又は重度（AST 値によらず ULN × 3 < T-BIL ≤ 10 × ULN）の肝機能障害はいなかった。ベースラインでの腎機能は、正常（CrCl ≥ 90 mL/min）が 52.6%、軽度の腎機能障害（60 mL/min ≤ CrCl < 90 mL/min）が 42.3%、中等度の腎機能障害（30 mL/min ≤ CrCl < 60 mL/min）が 5.1%であり、重度の腎機能障害（CrCl < 30 mL/min）はなかった。

固形癌 40 mg 以上投与患者群及び固形癌患者群の人口統計学的及びベースライン時の疾患特性は、M5.3.5.3-1 の 3.1.2 項を参照のこと。

全体として、CYH33-G201 試験の 93 例における人口統計学的特性及びベースラインの特性（年齢、ECOG PS 及び抗腫瘍治療歴等）は、OCCC 患者群 137 例と概ね一貫していた。

## 2.7.4.2 有害事象

### 2.7.4.2.1 有害事象の解析

**CYH33-G201 試験**

CYH33-G201 試験の TEAE の概要を表 2.7.4-5 に示す。

すべての患者で 1 件以上の本剤に関連した TEAE が認められた。患者の多く（83.9%、78/93 例）にグレード 3 以上の TEAE が発現した。このうち 67 例（72.0%）ではグレード 3 以上の TRAE が報告された。SAE は 55 例（59.1%）に認められ、本剤の投与中止に至った TEAE は 20 例（21.5%）に認められた。

表 2.7.4-5 試験治療下で発現した有害事象の概要－CYH33-G201 試験（SAS）

| | **CYH33-G201 (N=93) n (%)** |
|---|---|
| **Subject with at least one TEAE** | 93 (100) |
| Treatment-related TEAEs | 93 (100) |
| **Grade >=3 TEAEs** | 78 (83.9) |
| Treatment-related Grade >=3 TEAEs | 67 (72.0) |
| **Serious TEAEs** | 55 (59.1) |
| Treatment-related serious TEAEs | 36 (38.7) |
| **TEAEs leading to drug interruption** | 67 (72.0) |
| Treatment-related TEAEs leading to drug interruption | 54 (58.1) |
| **TEAEs leading to dose reduction** | 65 (69.9) |
| Treatment-related TEAEs leading to dose reduction | 63 (67.7) |
| **TEAEs leading to drug discontinuation** | 20 (21.5) |
| Treatment-related TEAEs leading to drug discontinuation | 15 (16.1) |
| **TEAEs leading to death** | 7 (7.5) |
| Treatment-related TEAEs leading to death | 0 |

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Table 14.3.1.1.a
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.

**併合解析（CYH33-101 及び CYH33-G201 試験）**

併合解析集団（CYH33-101 及び CYH33-G201 試験）における TEAE の概要を表 2.7.4-6 に示す。

OCCC 患者群の全例に TEAE 及び TRAE が 1 件以上発現した。患者の多く（86.1%、118/137 例）にグレード 3 以上の TEAE が発現した。このうち、104 例（75.9%）ではグレード 3 以上の TRAE が報告された。SAE は 79 例（57.7%）に発現し、本剤の投与中止に至った TEAE は 30 例（21.9%）に認められた。

表 2.7.4-6. 試験治療下で発現した有害事象の概要－併合解析（SAS）

| | Any Dosing with Solid Tumors (N=295) n (%) | CYH33 ≥ 40mg QD (N=272) n (%) | CYH33 40mg QD OCCC (N=137) n (%) |
|---|---|---|---|
| **Subject with at least one TEAE** | 295 (100) | 272 (100) | 137 (100) |
| Treatment-related TEAEs | 291 (98.6) | 269 (98.9) | 137 (100) |
| **Grade >=3 TEAEs** | 249 (84.4) | 236 (86.8) | 118 (86.1) |
| Treatment-related Grade >=3 TEAEs | 224 (75.9) | 214 (78.7) | 104 (75.9) |
| **Serious TEAEs** | 151 (51.2) | 146 (53.7) | 79 (57.7) |
| Treatment-related serious TEAEs | 95 (32.2) | 93 (34.2) | 49 (35.8) |
| **TEAEs leading to death** | 22 (7.5) | 22 (8.1) | 9 (6.6) |
| Treatment-related TEAEs leading to death | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 0 |
| **TEAEs leading to drug interruption** | 232 (78.6) | 219 (80.5) | 104 (75.9) |
| Treatment-related TEAEs leading to drug interruption | 212 (71.9) | 199 (73.2) | 89 (65.0) |
| **TEAEs leading to dose reduction** | 138 (46.8) | 136 (50.0) | 87 (63.5) |
| Treatment-related TEAEs leading to dose reduction | 135 (45.8) | 134 (49.3) | 86 (62.8) |
| **TEAEs leading to drug discontinuation** | 50 (16.9) | 48 (17.6) | 30 (21.9) |
| Treatment-related TEAEs leading to drug discontinuation | 35 (11.9) | 34 (12.5) | 22 (16.1) |

Source: M5.3.5.3-1 TFLs Table 14.3.1.1.a
CYH33-101 NCI-CTCAE Version 4.03.
CYH33-G201 NCI-CTCAE Version 5.0.

TEAE、TRAE、グレード 3 以上の TEAE、SAE の発現割合は各サブグループと固形癌患者群で概ね一貫していた。OCCC 患者群では治験薬の減量及び投与中止に至った TEAE の発現割合が固形癌患者群及び固形癌 40 mg 以上投与患者群よりわずかに高かった。

#### 2.7.4.2.1.1 用量制限毒性（CYH33-G201 試験）

DLT が発現した患者を M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 一覧表 16.2.7.1.a に要約した。

Safety run-in パートで 40 mg QD の投与を受けた日本人患者 4 例に DLT は発現しなかったことから、40 mg QD を日本人患者における RP2D とした。

#### 2.7.4.2.1.2 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）

**CYH33-G201 試験**

CYH33-G201 試験において患者の 10%以上に発現した TEAE を PT 別及び最高 CTCAE グレード別で表 2.7.4-7 に示す。

すべての患者に 1 件以上の TEAE が発現した。患者発現割合が 30%以上でグレードを問わない主な TEAE（PT 別）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、ほとんどがグレード 3 であった。グレード 4 及び 5 の事象の発現割合は、それぞれ患者 7.5%であった。患者発現割合が 10%以上で

グレード 3 以上の 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。

表 2.7.4-7. 発現割合 10%以上の TEAE（PT 及び最高 CTCAE グレード別）－CYH33-G201 試験（SAS）

| | Total N=93 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **MedDRA Preferred Term** | **Any Grade n (%)** | **Grade ≥ 3 n (%)** | **Grade 3 n (%)** | **Grade 4 n (%)** | **Grade 5 n (%)** |
| **Subjects with at least one event** | 93 (100) | 78 (83.9) | 64 (68.8) | 7 (7.5) | 7 (7.5) |
| 高血糖 | 83 (89.2) | 30 (32.3) | 30 (32.3) | 0 | 0 |
| 発疹 | 69 (74.2) | 32 (34.4) | 32 (34.4) | 0 | 0 |
| 口内炎 | 64 (68.8) | 5 (5.4) | 5 (5.4) | 0 | 0 |
| 悪心 | 55 (59.1) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| 下痢 | 41 (44.1) | 7 (7.5) | 7 (7.5) | 0 | 0 |
| 体重減少 | 41 (44.1) | 7 (7.5) | 7 (7.5) | 0 | 0 |
| 疲労 | 41 (44.1) | 4 (4.3) | 4 (4.3) | 0 | 0 |
| 末梢性浮腫 | 38 (40.9) | 5 (5.4) | 5 (5.4) | 0 | 0 |
| 食欲減退 | 38 (40.9) | 7 (7.5) | 7 (7.5) | 0 | 0 |
| 血小板減少症 | 35 (37.6) | 4 (4.3) | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 0 |
| 貧血 | 35 (37.6) | 12 (12.9) | 12 (12.9) | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 30 (32.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 蛋白尿 | 27 (29.0) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| 腹痛 | 21 (22.6) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| 不眠症 | 19 (20.4) | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| 低カリウム血症 | 19 (20.4) | 12 (12.9) | 12 (12.9) | 0 | 0 |
| 頭痛 | 19 (20.4) | 3 (3.2) | 3 (3.2) | 0 | 0 |
| 便秘 | 18 (19.4) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 16 (17.2) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 16 (17.2) | 7 (7.5) | 6 (6.5) | 1 (1.1) | 0 |
| 低アルブミン血症 | 16 (17.2) | 3 (3.2) | 3 (3.2) | 0 | 0 |
| 発熱 | 16 (17.2) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| 皮膚乾燥 | 15 (16.1) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| 顔面浮腫 | 15 (16.1) | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| 好中球減少症 | 13 (14.0) | 5 (5.4) | 5 (5.4) | 0 | 0 |
| 高クレアチニン血症 | 12 (12.9) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 11 (11.8) | 3 (3.2) | 3 (3.2) | 0 | 0 |
| 尿路感染 | 11 (11.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高コレステロール血症 | 10 (10.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Table 14.3.1.26.a.
NCI-CTCAE Version 5.0
MedDRA version 27.0
N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category.
For frequency counts by preferred term or CTCAE grade, multiple occurrences of the same condition in an individual are counted only once.

**併合解析（CYH33-101 及び CYH33-G201 試験）**

併合解析集団において 10%以上の発現割合で発現した TEAE を PT 別及び最高 CTCAE グレード別に表 2.7.4-8 に示す。

OCCC 患者群 137 例の全例に TEAE が 1 件以上発現し、主な TEAE（発現割合 30%以上）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。

グレード 3 以上の TEAE は 86.1%（118/137 例）の患者に発現し、主なグレード 3 以上の TEAE（発現割合 10%以上）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。

固形癌患者群及び固形癌 40 mg 以上投与患者群で発現した主な TEAE（発現割合 30%以上）は高血糖、発疹、悪心、口内炎、食欲減退、疲労、下痢、体重減少、貧血、嘔吐、低アルブミン血症、末梢性浮腫であった。両集団で最も高頻度に発現したグレード 3 以上の TEAE は、高血糖及び発疹であった。

表 2.7.4-8. 発現割合 10%以上の TEAE（PT 及び最高 CTCAE グレード別）－併合解析（SAS）

| | Any Dosing with Solid Tumors (N=295) | | CYH33 ≥ 40mg QD (N=272) | | CYH33 40mg QD OCCC (N=137) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA Preferred Term | Any Grade n (%) | Grade ≥ 3 n (%) | Any Grade n (%) | Grade ≥ 3 n (%) | Any Grade n (%) | Grade ≥ 3 n (%) |
| **Subjects with at least one event** | 295 (100) | 249 (84.4) | 272 (100) | 236 (86.8) | 137 (100) | 118 (86.1) |
| 高血糖 | 276 (93.6) | 143 (48.5) | 256 (94.1) | 134 (49.3) | 127 (92.7) | 57 (41.6) |
| 発疹 | 155 (52.5) | 63 (21.4) | 150 (55.1) | 62 (22.8) | 90 (65.7) | 43 (31.4) |
| 口内炎 | 140 (47.5) | 16 (5.4) | 139 (51.1) | 16 (5.9) | 91 (66.4) | 9 (6.6) |
| 悪心 | 140 (47.5) | 4 (1.4) | 130 (47.8) | 3 (1.1) | 71 (51.8) | 0 |
| 疲労 | 135 (45.8) | 15 (5.1) | 130 (47.8) | 15 (5.5) | 63 (46.0) | 7 (5.1) |
| 食欲減退 | 135 (45.8) | 14 (4.7) | 127 (46.7) | 13 (4.8) | 54 (39.4) | 7 (5.1) |
| 下痢 | 125 (42.4) | 20 (6.8) | 119 (43.8) | 20 (7.4) | 57 (41.6) | 9 (6.6) |
| 体重減少 | 120 (40.7) | 15 (5.1) | 112 (41.2) | 15 (5.5) | 61 (44.5) | 13 (9.5) |
| 貧血 | 108 (36.6) | 24 (8.1) | 97 (35.7) | 23 (8.5) | 53 (38.7) | 14 (10.2) |
| 嘔吐 | 103 (34.9) | 3 (1.0) | 96 (35.3) | 3 (1.1) | 50 (36.5) | 1 (0.7) |
| 低アルブミン血症 | 94 (31.9) | 4 (1.4) | 82 (30.1) | 4 (1.5) | 31 (22.6) | 3 (2.2) |
| 末梢性浮腫 | 94 (31.9) | 16 (5.4) | 88 (32.4) | 16 (5.9) | 58 (42.3) | 10 (7.3) |
| 血小板減少症 | 87 (29.5) | 20 (6.8) | 81 (29.8) | 20 (7.4) | 47 (34.3) | 8 (5.8) |
| 低カリウム血症 | 84 (28.5) | 28 (9.5) | 76 (27.9) | 27 (9.9) | 38 (27.7) | 14 (10.2) |
| 蛋白尿 | 79 (26.8) | 2 (0.7) | 73 (26.8) | 2 (0.7) | 43 (31.4) | 1 (0.7) |
| 腹痛 | 67 (22.7) | 6 (2.0) | 64 (23.5) | 6 (2.2) | 35 (25.5) | 2 (1.5) |
| 低ナトリウム血症 | 52 (17.6) | 10 (3.4) | 42 (15.4) | 9 (3.3) | 17 (12.4) | 3 (2.2) |
| 頭痛 | 50 (16.9) | 7 (2.4) | 48 (17.6) | 7 (2.6) | 27 (19.7) | 6 (4.4) |

| MedDRA Preferred Term | Any Dosing with Solid Tumors (N=295) | | CYH33 ≥ 40mg QD (N=272) | | CYH33 40mg QD OCCC (N=137) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Any Grade n (%) | Grade ≥ 3 n (%) | Any Grade n (%) | Grade ≥ 3 n (%) | Any Grade n (%) | Grade ≥ 3 n (%) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 46 (15.6) | 3 (1.0) | 38 (14.0) | 2 (0.7) | 18 (13.1) | 1 (0.7) |
| 発熱 | 45 (15.3) | 2 (0.7) | 45 (16.5) | 2 (0.7) | 27 (19.7) | 1 (0.7) |
| 顔面浮腫 | 45 (15.3) | 4 (1.4) | 40 (14.7) | 4 (1.5) | 22 (16.1) | 3 (2.2) |
| 高クレアチニン血症 | 44 (14.9) | 2 (0.7) | 36 (13.2) | 2 (0.7) | 20 (14.6) | 1 (0.7) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 43 (14.6) | 10 (3.4) | 37 (13.6) | 9 (3.3) | 18 (13.1) | 8 (5.8) |
| 白血球減少症 | 40 (13.6) | 4 (1.4) | 38 (14.0) | 4 (1.5) | 14 (10.2) | 0 |
| 好中球減少症 | 38 (12.9) | 8 (2.7) | 36 (13.2) | 8 (2.9) | 20 (14.6) | 5 (3.6) |
| 便秘 | 37 (12.5) | 0 | 34 (12.5) | 0 | 23 (16.8) | 0 |
| 高血圧 | 35 (11.9) | 8 (2.7) | 34 (12.5) | 7 (2.6) | 18 (13.1) | 4 (2.9) |
| 尿路感染 | 34 (11.5) | 4 (1.4) | 33 (12.1) | 4 (1.5) | 18 (13.1) | 1 (0.7) |
| 高コレステロール血症 | 34 (11.5) | 0 | 33 (12.1) | 0 | 20 (14.6) | 0 |
| 浮動性めまい | 31 (10.5) | 1 (0.3) | 31 (11.4) | 1 (0.4) | 12 (8.8) | 0 |
| 皮膚乾燥 | 29 (9.8) | 3 (1.0) | 28 (10.3) | 3 (1.1) | 19 (13.9) | 3 (2.2) |
| 腹部膨満 | 26 (8.8) | 2 (0.7) | 24 (8.8) | 2 (0.7) | 14 (10.2) | 1 (0.7) |
| 不眠症 | 24 (8.1) | 2 (0.7) | 23 (8.5) | 2 (0.7) | 22 (16.1) | 2 (1.5) |

Source: 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.

すべてのサブグループを通じて最も多く報告された TEAE は高血糖、発疹、悪心、口内炎、食欲減退、疲労、下痢、体重減少、末梢性浮腫、嘔吐、貧血であった。各サブグループで最も多く認められたグレード 3 以上の TEAE は主に高血糖及び発疹であり、特定の集団に特有の TEAE は認められなかった。

OCCC 患者群及び CYH33-G201 試験で、発疹、口内炎、浮腫の発現割合は固形癌患者群よりもやや高く、低アルブミン血症の発現割合はやや低かった。

### 2.7.4.2.1.3 治験薬と関連した TEAE

**CYH33-G201 試験**

CYH33-G201 試験で認められた発現割合が 10%以上の TRAE の PT 別及び最高 CTCAE グレード別の要約を表 2.7.4-9 に示す。グレード 3 以上の TRAE の PT 別の詳細な要約を M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.3.1.11.a に示す。

全例に 1 件以上の TRAE が発現した。発現割合が 30%以上の TRAE（PT 別）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 72.0%（67/93 例）で発現しいずれもグレード 3 又は 4 であった。グレード 5 の TRAE は認められなかった。患者発現割合が 5%以上でグレード 3 以上の TRAE は発疹（32.3%、30/93 例）、高血糖（30.1%、28/93 例）、体重減少（7.5%、7/93 例）、ALT 増加（6.5%、6/93 例）、下痢（6.5%、6/93 例）並びに食欲減退、低カリウム血症、好中球減少症、口内炎（各 5 例、5.4%）であった。

表 2.7.4-9. 発現割合 10%以上の治験薬に関連した TEAE（PT 及び最高 CTCAE グレード別）－CYH33-G201 試験（SAS）

| | Total (N=93) | | | |
|---|---|---|---|---|
| MedDRA Preferred Term | Any Grade n (%) | Grade ≥ 3 n (%) | Grade 3 n(%) | Grade 4 n(%) |
| **Subjects with at least one event** | **93 (100)** | **67 (72.0)** | **61 (65.6)** | **6 (6.5)** |
| 高血糖 | 83 (89.2) | 28 (30.1) | 28 (30.1) | 0 |
| 発疹 | 67 (72.0) | 30 (32.3) | 30 (32.3) | 0 |
| 口内炎 | 64 (68.8) | 5 (5.4) | 5 (5.4) | 0 |
| 悪心 | 49 (52.7) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 |
| 疲労 | 39 (41.9) | 3 (3.2) | 3 (3.2) | 0 |
| 食欲減退 | 36 (38.7) | 5 (5.4) | 5 (5.4) | 0 |
| 下痢 | 34 (36.6) | 6 (6.5) | 6 (6.5) | 0 |
| 体重減少 | 33 (35.5) | 7 (7.5) | 7 (7.5) | 0 |
| 血小板減少症 | 33 (35.5) | 4 (4.3) | 2 (2.2) | 2 (2.2) |
| 嘔吐 | 25 (26.9) | 0 | 0 | 0 |
| 末梢性浮腫 | 25 (26.9) | 3 (3.2) | 3 (3.2) | 0 |
| 蛋白尿 | 24 (25.8) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 15 (16.1) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 15 (16.1) | 6 (6.5) | 5 (5.4) | 1 (1.1) |
| 顔面浮腫 | 14 (15.1) | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 0 |
| 好中球減少症 | 13 (14.0) | 5 (5.4) | 5 (5.4) | 0 |
| 低カリウム血症 | 10 (10.8) | 5 (5.4) | 5 (5.4) | 0 |
| 腹痛 | 10 (10.8) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 |
| 貧血 | 10 (10.8) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 |
| 高クレアチニン血症 | 10 (10.8) | 0 | 0 | 0 |

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Table 14.3.1.27.a.
NCI-CTCAE Version 5.0
MedDRA version 27.0
N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category;
For frequency counts by preferred term or CTCAE grade, multiple occurrences of the same condition in an individual are counted only once.

**<u>併合解析（CYH33-101 及び CYH33-G201 試験）</u>**

本剤を単剤療法で投与した併合解析集団において発現割合 5%以上であった TRAE の PT 及び最高 CTCAE グレード別の要約を表 2.7.4-10 に示す。

OCCC 患者群の全例が 1 件以上の TRAE を発現した。主な TRAE（発現割合 30%以上）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。

グレード 3 以上の TRAE は 75.9%（104/137 例）に発現した。主なグレード 3 以上の TRAE（発現割合 5%以上）は高血糖（40.1%、55/137 例）、発疹（29.9%、41/137 例）、体重減少（8.0%、11/137 例）、口内炎（6.6%、9/137 例）、下痢（5.8%、8/137 例）、末梢性浮腫（5.8%、8/137 例）、血小板減少症（5.1%、7/137 例）であった。

固形癌患者群及び固形癌 40 mg 以上投与患者群で報告された TRAE 及びグレード 3 以上の TRAE は概ね同程度であり、高血糖、発疹、口内炎、食欲減退、疲労、悪心、下痢、体重減少が主な TRAE（発現割合 30%以上）であった。両集団で最も高頻度に報告されたグレード 3 以上の TRAE は高血糖及び発疹であった。

表 2.7.4-10. 発現割合 5%以上の治験薬に関連した TEAE（PT 及び最高 CTCAE グレード別）－併合解析（SAS）

| | **Any Dosing with Solid Tumors (N=295)** | | **CYH33≥ 40mg QD (N=272)** | | **CYH33 40mg QD OCCC (N=137)** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **MedDRA Preferred Term** | **Any Grade n (%)** | **Grade ≥3 n (%)** | **Any Grade n (%)** | **Grade ≥ 3 n (%)** | **Any Grade n (%)** | **Grade ≥ 3 n (%)** |
| Subjects with at least one event | 291 (98.6) | 224 (75.9) | 269 (98.9) | 214 (78.7) | 137 (100) | 104 (75.9) |
| 高血糖 | 274 (92.9) | 141 (47.8) | 255 (93.8) | 132 (48.5) | 127 (92.7) | 55 (40.1) |
| 発疹 | 149 (50.5) | 59 (20.0) | 145 (53.3) | 59 (21.7) | 88 (64.2) | 41 (29.9) |
| 口内炎 | 139 (47.1) | 16 (5.4) | 138 (50.7) | 16 (5.9) | 91 (66.4) | 9 (6.6) |
| 疲労 | 125 (42.4) | 14 (4.7) | 120 (44.1) | 14 (5.1) | 58 (42.3) | 6 (4.4) |
| 食欲減退 | 125 (42.4) | 11 (3.7) | 117 (43.0) | 10 (3.7) | 51 (37.2) | 5 (3.6) |
| 悪心 | 124 (42.0) | 4 (1.4) | 114 (41.9) | 3 (1.1) | 65 (47.4) | 0 |
| 下痢 | 104 (35.3) | 17 (5.8) | 98 (36.0) | 17 (6.3) | 44 (32.1) | 8 (5.8) |
| 体重減少 | 100 (33.9) | 13 (4.4) | 93 (34.2) | 13 (4.8) | 49 (35.8) | 11 (8.0) |
| 嘔吐 | 87 (29.5) | 2 (0.7) | 81 (29.8) | 2 (0.7) | 45 (32.8) | 1 (0.7) |
| 血小板減少症 | 79 (26.8) | 18 (6.1) | 75 (27.6) | 18 (6.6) | 45 (32.8) | 7 (5.1) |
| 末梢性浮腫 | 78 (26.4) | 14 (4.7) | 72 (26.5) | 14 (5.1) | 43 (31.4) | 8 (5.8) |
| 蛋白尿 | 55 (18.6) | 1 (0.3) | 54 (19.9) | 1 (0.4) | 36 (26.3) | 1 (0.7) |
| 低カリウム血症 | 51 (17.3) | 13 (4.4) | 50 (18.4) | 13 (4.8) | 24 (17.5) | 6 (4.4) |
| 顔面浮腫 | 44 (14.9) | 4 (1.4) | 39 (14.3) | 4 (1.5) | 21 (15.3) | 3 (2.2) |
| 低アルブミン血症 | 41 (13.9) | 1 (0.3) | 38 (14.0) | 1 (0.4) | 12 (8.8) | 0 |
| 貧血 | 40 (13.6) | 3 (1.0) | 38 (14.0) | 3 (1.1) | 18 (13.1) | 2 (1.5) |
| 腹痛 | 38 (12.9) | 3 (1.0) | 37 (13.6) | 3 (1.1) | 18 (13.1) | 2 (1.5) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 34 (11.5) | 7 (2.4) | 31 (11.4) | 7 (2.6) | 16 (11.7) | 6 (4.4) |
| 好中球減少症 | 34 (11.5) | 7 (2.4) | 34 (12.5) | 7 (2.6) | 19 (13.9) | 5 (3.6) |
| 白血球減少症 | 34 (11.5) | 3 (1.0) | 33 (12.1) | 3 (1.1) | 12 (8.8) | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 29 (9.8) | 1 (0.3) | 27 (9.9) | 1 (0.4) | 15 (10.9) | 1 (0.7) |
| 頭痛 | 29 (9.8) | 3 (1.0) | 29 (10.7) | 3 (1.1) | 14 (10.2) | 3 (2.2) |
| 低ナトリウム血症 | 27 (9.2) | 6 (2.0) | 23 (8.5) | 6 (2.2) | 11 (8.0) | 2 (1.5) |
| 高クレアチニン血症 | 27 (9.2) | 2 (0.7) | 26 (9.6) | 2 (0.7) | 16 (11.7) | 1 (0.7) |
| 浮動性めまい | 22 (7.5) | 1 (0.3) | 22 (8.1) | 1 (0.4) | 11 (8.0) | 0 |

| MedDRA Preferred Term | Any Dosing with Solid Tumors (N=295) | | CYH33≥ 40mg QD (N=272) | | CYH33 40mg QD OCCC (N=137) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Any Grade n (%) | Grade ≥3 n (%) | Any Grade n (%) | Grade ≥ 3 n (%) | Any Grade n (%) | Grade ≥ 3 n (%) |
| 高血圧 | 21 (7.1) | 4 (1.4) | 21 (7.7) | 4 (1.5) | 10 (7.3) | 1 (0.7) |
| 尿路感染 | 19 (6.4) | 2 (0.7) | 19 (7.0) | 2 (0.7) | 9 (6.6) | 0 |
| リンパ球減少症 | 18 (6.1) | 2 (0.7) | 18 (6.6) | 2 (0.7) | 7 (5.1) | 0 |
| 皮膚乾燥 | 18 (6.1) | 3 (1.0) | 17 (6.3) | 3 (1.1) | 9 (6.6) | 3 (2.2) |
| 発熱 | 17 (5.8) | 1 (0.3) | 17 (6.3) | 1 (0.4) | 9 (6.6) | 0 |
| 血中ビリルビン増加 | 16 (5.4) | 0 | 15 (5.5) | 0 | 9 (6.6) | 0 |
| 高コレステロール血症 | 15 (5.1) | 0 | 15 (5.5) | 0 | 7 (5.1) | 0 |
| 脱毛症 | 14 (4.7) | 0 | 14 (5.1) | 0 | 11 (8.0) | 0 |
| 便秘 | 13 (4.4) | 0 | 12 (4.4) | 0 | 7 (5.1) | 0 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 13 (4.4) | 0 | 13 (4.8) | 0 | 7 (5.1) | 0 |
| γーグルタミルトランスフェラーゼ増加 | 12 (4.1) | 4 (1.4) | 12 (4.4) | 4 (1.5) | 10 (7.3) | 3 (2.2) |
| 肺臓炎 | 12 (4.1) | 8 (2.7) | 12 (4.4) | 8 (2.9) | 9 (6.6) | 5 (3.6) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 12 (4.1) | 1 (0.3) | 12 (4.4) | 1 (0.4) | 8 (5.8) | 1 (0.7) |
| リパーゼ増加 | 11 (3.7) | 0 | 11 (4.0) | 0 | 7 (5.1) | 0 |
| 味覚不全 | 11 (3.7) | 0 | 11 (4.0) | 0 | 9 (6.6) | 0 |

Source: M5.3.5.3-1 TFLs 14.3.2.2.1a.
CYH33-101 NCI-CTCAE Version 4.03.
CYH33-G201 NCI-CTCAE Version 5.0.

OCCC 患者群で認められた TRAE 及びグレード 3 以上の TRAE の主な種類及び発現割合は CYH33-G201 試験で報告されたものと一貫していた。同様に、主な TEAE の種類及び発現割合は固形癌患者群及び各サブグループを通じて類似していた。全てのサブグループにおける主な TRAE は高血糖、発疹、口内炎、食欲減退、疲労、悪心、下痢、体重減少であった。各サブグループを通して最も多く認められたグレード 3 以上の TRAE は高血糖及び発疹であり、特定のサブグループに特有の AE は認められなかった。

OCCC 患者群及び CYH33-G201 試験では発疹及び口内炎の発現割合が固形癌患者群より高く、低アルブミン血症の発現割合がわずかに低かった。

### 2.7.4.2.1.4 死亡

**CYH33-G201 試験**

CYH33-G201 試験における主な死因別の死亡を表 2.7.4-11 に要約する。

データカットオフ時点で 42 例（45.2%）が死亡し、主な死因は疾患進行（32.3%、30/93 例）であった。

表 2.7.4-11. 死亡の要約－CYH33-G201 試験（SAS）

| | CYH33-G201 (N=93) n (%) |
|---|---|
| **Subjects with death** | 42 (45.2) |
| **Primary cause of death** | |
| Disease Progression | 30 (32.3) |
| Adverse Event | 7 (7.5) |
| Unknown | 2 (2.2) |
| Other | 3 (3.2) |
| **On-treatment Death** | |
| Adverse Event | 7 (7.5) |
| Disease Progression | 4 (4.3) |

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Table 14.3.3.1.a
On-treatment death is defined as death occurred any time from date of first dose through 28 days after the last dose of the study treatment.

CYH33-G201 試験における本剤の最終投与後 28 日以内の死亡例の一覧を表 2.7.4-12 に示す。

11 例が本剤の最終投与後 28 日以内に死亡した。このうち 7 例は AE（グレード 5）による死亡で、内訳は、心室細動、敗血症、心内膜炎、多臓器機能不全症候群、代謝性アシドーシス、胃腸出血、死亡が各 1 例であった。残る 4 例は疾患進行による死亡であった。治験責任医師又は治験依頼者により本剤と関連ありと判定されたグレード 5 の事象はなく、疾患の進行又は合併症が死因と考えられた。本剤の最終投与後 28 日以内に死亡した患者の記述を M5.3.5.1-1 CYH33-G201 CSR 14.3.3 項に示す。

表 2.7.4-12. 本剤最終投与後 28 日以内に死亡した患者の一覧－CYH33-G201 試験（SAS）

| Patient ID/Age/ Country/Cohort | Primary Cause of Death | Start Date (Days)/End Date (Days) | AE Duration (Days) | CTCAE Grade | Causal Relationship | Outcome | Days from First Dose to Last Dose | Days from First Dose to Death | SAE | Action Taken with Risovalisib | Other Action Taken |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted]/5[redacted]/JPN/No | Ventricular fibrillation | 20[redacted] (55)/ 20[redacted] (55) | 1 | 5 | Not related | Fatal | 54 | 55 | Yes | Not applicable | Concomitant Medication and Procedure |
| [redacted]/5[redacted]/JPN/No | Sepsis | 20[redacted] (120)/20[redacted] (120) | 1 | 5 | Not related | Fatal | 113 | 120 | Yes | Not applicable | Concomitant Medication |
| [redacted]/4[redacted]/JPN/Exon9 | Death | 20[redacted] (148)/ 20[redacted] (148) | 1 | 5 | Not related | Fatal | 131 | 148 | Yes | Not applicable | No |
| [redacted]/6[redacted]/JPN/Exon20 | Endocarditis | 20[redacted] (83)/ 20[redacted] (83) | 1 | 5 | Not related | Fatal | 64 | 83 | Yes | Dose not changed | No |
| [redacted]/3[redacted]/CHN/Exon9 | Multiple organ dysfunction syndrome | 20[redacted] (61)/ 20[redacted] (61) | 1 | 5 | Not related | Fatal | 43 | 61 | Yes | Not applicable | No |
| [redacted]/3[redacted]/CHN/Exon9 | Metabolic acidosis | 20[redacted] (39)/ 20[redacted] (39) | 1 | 5 | Not related | Fatal | 30 | 39 | Yes | Not applicable | Concomitant Medication |
| [redacted]/4[redacted]/CHN/Exon9 | Gastrointestinal haemorrhage | 20[redacted] (27)/ 20[redacted] (27) | 1 | 5 | Not related | Fatal | 22 | 27 | Yes | Not applicable | Concomitant Medication and Procedure |
| [redacted]/6[redacted]/JPN/Exon20 | Disease progression | – | - | - | - | - | 11 | 25 | No | - | - |
| [redacted]/4[redacted]/JPN/Exon9 | Disease progression | - | - | - | - | - | 51 | 75 | No | - | - |
| [redacted]/3[redacted]/JPN/Exon20 | Disease progression | - | - | - | - | - | 30 | 50 | No | - | - |
| [redacted]/5[redacted]/CHN/Exon9 | Disease progression | - | - | - | - | - | 160 | 179 | No | - | - |

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Listing 16.2.7.4.a, Listing 16.2.13.1.a

**併合解析（CYH33-101 及び CYH33-G201 試験）**

併合解析集団における主な死因別の死亡を表 2.7.4-13 に要約する。

OCCC 患者群 137 例のうち 65 例（47.4%）が死亡し、主な死因は疾患進行（29.2%、40/137 例）であった。最終投与後 28 日以内の死亡は 14 例（10.2%）で、9 例（6.6%）は AE、5 例（3.6%）は疾患進行による死亡であった。

表 2.7.4-13. 死亡の要約－併合解析（SAS）

| | Any Dosing with Solid Tumors (N=295) n (%) | CYH33 ≥ 40mg QD (N=272) n (%) | CYH33 40mg QD OCCC (N=137) n (%) |
|---|---|---|---|
| **Subjects with death** | 145 (49.2) | 143 (52.6) | 65 (47.4) |
| **Primary cause of death** | | | |
| Disease Progression | 74 (25.1) | 73 (26.8) | 40 (29.2) |
| Adverse Event | 22 (7.5) | 22 (8.1) | 9 (6.6) |
| Unknown | 31 (10.5) | 31 (11.4) | 7 (5.1) |
| Other | 18 (6.1) | 17 (6.3) | 9 (6.6) |
| **On-treatment Death** | | | |
| Adverse Event | 21 (7.1) | 21 (7.7) | 9 (6.6) |
| Disease Progression | 10 (3.4) | 10 (3.7) | 5 (3.6) |
| Unknown | 1 (0.3) | 1 (0.4) | 0 |

Source: M5.3.5.3-1 TFLs Table 14.3.2.13a
On-treatment Death: death occurred between first dosing date till 28 days after last dosing date.

AE による死亡 9 例について以下に簡潔に要約する。治験責任医師又は治験依頼者により本剤と関連ありと判断された事象はなかった。

| 患者情報<br>有害事象 | 症例叙述及び評価 |
|---|---|
| CYH33-101-[redacted]<br>女性／5[redacted] 歳／中国<br>胃腸出血 | 下行結腸転移及び左腸骨動脈絞扼を伴う OCCC 患者。投与開始 38 日後、大量の胃腸出血を来し、患者は出血性ショックにより死亡したが、腫瘍の血管浸潤に関連すると考えられた。 |
| CYH33-101-[redacted]<br>女性／5[redacted] 歳／中国<br>死亡 | 糖尿病及び咳嗽の既往を有する OCCC 患者。本剤の投与開始から 3 ヵ月以上経過後、自宅で突然死亡した（原因不明）。本剤の投与は死亡前の 6 日間中止されていた。合併症の糖尿病も危険因子の一つであった可能性があるが、死亡前 20 日間以上にわたる腹水ドレナージ、約 5 日間の食事摂取不能、死亡前 5 日間の血糖コントロール不良を考慮すると、疾患の進行による死亡の可能性が考えられた。 |
| CYH33-G201-[redacted]<br>女性／5[redacted] 歳／日本<br>心室細動 | 高血圧を合併する OCCC 患者。本剤を 1 ヵ月以上投与後、突然の心室細動により死亡した。心室細動の原因は不明であった。事象発現前の患者の全身状態は良好であり、心電図で QT 間隔に異常は認められなかった。患者の基礎疾患及び高血圧の既往が心室細動発現の危険因子だった可能性があると考えられた。 |

| 患者情報<br>有害事象 | 症例叙述及び評価 |
|---|---|
| CYH33-G201-[redacted]<br>女性／5[redacted] 歳／日本<br>敗血症 | OCCC 患者。本剤の投与開始から約 4 ヵ月後、重度の胸水及び腹水を来し、胸水排出後に肺水腫が再拡大した。6 日後、敗血症性ショックが発現し、敗血症により死亡した。死亡前に大量の胸水及び腹水が認められ、腫瘍進行が示唆されたことから、敗血症は基礎疾患と関連していた可能性があり、胸水除去手術及び続発性肺水腫も危険因子であった可能性があると評価された。 |
| CYH33-G201-[redacted]<br>女性／4[redacted] 歳／日本<br>死亡 | OCCC 患者。4 ヵ月以上本剤を投与後、下肢浮腫及び疼痛が発現し、2 日後に突然の出血及び心停止により死亡した。死因は不明である。死亡前の関連する症状及び徴候から、疾患進行に関連する下肢深部静脈血栓症及び膣出血が発現していた可能性がある。したがって、患者の死亡は原疾患と関連があると評価された。 |
| CYH33-G201-[redacted]<br>女性／6[redacted] 歳／日本<br>心内膜炎 | 多発性リンパ節転移及び術後遠隔転移を伴う OCCC 患者。投与約 2.5 ヵ月後に感染性心内膜炎と診断されたのに引き続き、左下肢麻痺、前交通動脈の虚血性病変、及び血中酸素飽和度低下が認められた。3 日後、患者は感染性心内膜炎により死亡した。OCCC 患者では過凝固状態がよくみられ、これは感染性心内膜炎の危険因子として認識されている。そのため、心内膜炎は基礎疾患により説明できると考えられた。また、患者の心内膜炎は重度の血小板減少症を伴っており、血小板を 2 回注入した。これが心内膜炎発現の交絡因子となっていた。 |
| CYH33-G201-[redacted]<br>女性／3[redacted] 歳／中国<br>多臓器機能不全症候群 | OCCC 患者。本剤の投与開始から 40 日後に、画像診断により疾患進行と判定された。本剤の投与中止から 17 日後、患者は疾患進行による多臓器不全のため死亡した。 |
| CYH33-G201-[redacted]<br>女性／3[redacted] 歳／中国<br>代謝性アシドーシス | 四肢に静脈血栓症の既往を有する OCCC 患者。本剤の投与開始から約 2 週間後、下肢の深部静脈血栓症及び是正不能な代謝性アシドーシスが発現し、最終的に続発性の多臓器障害に至り、患者は死亡した。代謝性アシドーシスは、血栓症発現後の組織虚血及び低酸素症が原因と考えられ、血栓症は患者の基礎疾患に関連する凝固亢進状態や血栓症の既往歴により説明できると考えられた。 |
| CYH33-G201-[redacted]<br>女性／4[redacted] 歳／中国<br>胃腸出血 | OCCC 患者。本剤の投与開始から約 4 日後、左下腹部に瘻孔及び感染が発現し、その後胃腸出血を来し、20 日後に死亡した。胃腸出血は腫瘍の腹部転移に関連していると判定された。 |

固形癌患者群 295 例のうち 145 例（49.2%）が死亡し、32 例（10.8%）は最終投与後 28 日以内に死亡した。試験治療中の死亡の原因は、AE（21 例、7.1%）、疾患進行（10 例、3.4%）、不明

（1 例、0.3%）であった（死因不明の死亡も AE として報告された）。AE のために死亡した患者の症例叙述を、M5.3.5.3-1 の 3.1.4.3.2 項に示している。

併合解析集団における死亡に至った TEAE の要約を付録表 2.7.4.7-2 に示す。

全体として死亡の発現割合及び死因はすべてのサブグループ間で類似していた。死亡例の多くが全身状態の不良や複数の転移を伴う進行期疾患の進行等、原疾患と複数の合併症を有する患者であったため、治験依頼者は本剤と死亡との関連に特徴的なパターンを特定できなかった。

#### 2.7.4.2.1.5 その他の重篤な有害事象

**CYH33-G201 試験**

CYH33-G201 試験における SAE 及び治験薬に関連した SAE の PT 別の要約を、それぞれ表 2.7.4-14 及び M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.3.1.7.a に示す。

SAE は 55 例（59.1%）に認められ、主な事象（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。

36 例（38.7%）に治験薬に関連した SAE が 1 件以上認められた。2 例以上で認められた治験薬に関連した SAE（PT 別）は、発疹（8.6%、8/93 例）、肺臓炎（6.5%、6/93 例）、食欲減退（4.3%、4/93 例）、並びに ALT 増加、AST 増加、下痢、高血糖、末梢性浮腫、血小板減少症（各 2.2%、各 2 例）であった。

肺臓炎例に関する詳細については 2.7.4.2.1.7.7 項を参照のこと。

表 2.7.4-14. 2 例以上で認められた SAE（PT 及び最高 CTCAE グレード別）－CYH33-G201 試験（SAS）

| | Total (N=93) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **MedDRA Preferred Term** | **Any Grade n (%)** | **Grade≥ 3 n (%)** | **Grade 3 n (%)** | **Grade 4 n (%)** | **Grade 5 n (%)** |
| **Subjects with at least one event** | 55 (59.1) | 54 (58.1) | 40 (43.0) | 7 (7.5) | 7 (7.5) |
| 発疹 | 8 (8.6) | 8 (8.6) | 8 (8.6) | 0 | 0 |
| 肺臓炎 | 6 (6.5) | 5 (5.4) | 4 (4.3) | 1 (1.1) | 0 |
| 腹水 | 6 (6.5) | 6 (6.5) | 6 (6.5) | 0 | 0 |
| 食欲減退 | 5 (5.4) | 5 (5.4) | 5 (5.4) | 0 | 0 |
| ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 | 4 (4.3) | 3 (3.2) | 3 (3.2) | 0 | 0 |
| 末梢性浮腫 | 3 (3.2) | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| 腹痛 | 3 (3.2) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (2.2) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 |
| 下痢 | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| 急性腎障害 | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| 胃腸出血 | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 1 (1.1) | 0 | 1 (1.1) |
| 胸水 | 2 (2.2) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| 腸閉塞 | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| 血小板減少症 | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 0 | 2 (2.2) | 0 |

| MedDRA Preferred Term | Total (N=93) Any Grade n (%) | Grade≥ 3 n (%) | Grade 3 n (%) | Grade 4 n (%) | Grade 5 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 高血糖 | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 |

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Table 14.3.1.5.a
NCI-CTCAE Version 5.0
MedDRA version 27.0
N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category.

CYH33-G201 試験における SAE の一覧を付録表 2.7.4.7-1 に示す。

治験薬に関連した SAE を発現した患者の叙述を M5.3.5.1-1 CYH33-G201 CSR 14.3.3 項に示す。

**併合解析（CYH33-101 及び CYH33-G201 試験）**

併合解析における SAE 及び治験薬に関連した SAE の PT 別の要約をそれぞれ表 2.7.4-15 及び M5.3.5.3-1 TFLs 14.3.2.4.1a に示す。

OCCC 患者群 137 例のうち 79 例（57.7%）に SAE が 1 件以上発現した。主な SAE（発現割合 3%以上）は発疹（6.6%、9/137 例）、肺臓炎（4.4%、6/137 例）、胸水（4.4%、6/137 例）、腹水（3.6%、5/137 例）、食欲減退（3.6%、5/137 例）であった。

治験薬に関連した SAE は患者の 35.8%（49/137 例）に発現し、主な事象（発現割合 2%以上）は発疹（6.6%、9/137 例）、肺臓炎（4.4%、6/137 例）、高血糖（2.9%、4/137 例）、食欲減退（2.9%、4/137 例）であった。その他の治験薬に関連した SAE は 1 例又は 2 例に認められた。

SAE は固形癌 40 mg 以上投与患者群 272 例中 146 例（53.7%）、固形癌患者群 295 例中 151 例（51.2%）に発現した。SAE 及び治験薬に関連した SAE の種類及び発現頻度は、両集団で概ね類似していた。主な SAE は、発疹、肺炎、高血糖、食欲減退、肺臓炎であった。治験薬に関連した SAE のうち、両集団で最も高頻度に報告された事象は発疹、高血糖、肺臓炎、食欲減退であった。

表 2.7.4-15. 発現割合が 1%以上の SAE（PT 別）－併合解析（SAS）

| MedDRA Preferred Term | Any Dosing with Solid Tumors (N=295) Any Grade n (%) | Grade ≥ 3 n (%) | CYH33 ≥ 40mg QD (N=272) Any Grade n (%) | Grade≥ 3 n (%) | CYH33 40mg QD OCCC (N=137) Any Grade n (%) | Grade ≥ 3 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Subjects with at least one event** | 151 (51.2) | 143 (48.5) | 146 (53.7) | 138 (50.7) | 79 (57.7) | 77 (56.2) |
| 発疹 | 19 (6.4) | 19 (6.4) | 18 (6.6) | 18 (6.6) | 9 (6.6) | 9 (6.6) |
| 肺炎 | 17 (5.8) | 13 (4.4) | 17 (6.3) | 13 (4.8) | 4 (2.9) | 2 (1.5) |
| 高血糖 | 14 (4.7) | 14 (4.7) | 14 (5.1) | 14 (5.1) | 4 (2.9) | 4 (2.9) |
| 肺臓炎 | 9 (3.1) | 8 (2.7) | 9 (3.3) | 8 (2.9) | 6 (4.4) | 5 (3.6) |
| 食欲減退 | 9 (3.1) | 9 (3.1) | 8 (2.9) | 8 (2.9) | 5 (3.6) | 5 (3.6) |
| 胸水 | 8 (2.7) | 7 (2.4) | 8 (2.9) | 7 (2.6) | 6 (4.4) | 5 (3.6) |
| 腹水 | 8 (2.7) | 8 (2.7) | 7 (2.6) | 7 (2.6) | 5 (3.6) | 5 (3.6) |
| 下痢 | 6 (2.0) | 6 (2.0) | 6 (2.2) | 6 (2.2) | 2 (1.5) | 2 (1.5) |

| MedDRA Preferred Term | Any Dosing with Solid Tumors (N=295) | | CYH33 ≥ 40mg QD (N=272) | | CYH33 40mg QD OCCC (N=137) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Any Grade n (%) | Grade ≥ 3 n (%) | Any Grade n (%) | Grade≥ 3 n (%) | Any Grade n (%) | Grade ≥ 3 n (%) |
| 末梢性浮腫 | 6 (2.0) | 5 (1.7) | 5 (1.8) | 5 (1.8) | 2 (1.5) | 2 (1.5) |
| 死亡 | 6 (2.0) | 6 (2.0) | 6 (2.2) | 6 (2.2) | 2 (1.5) | 2 (1.5) |
| 血小板減少症 | 6 (2.0) | 5 (1.7) | 6 (2.2) | 5 (1.8) | 2 (1.5) | 2 (1.5) |
| 腹痛 | 5 (1.7) | 3 (1.0) | 5 (1.8) | 3 (1.1) | 3 (2.2) | 1 (0.7) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 4 (1.4) | 3 (1.0) | 3 (1.1) | 2 (0.7) | 2 (1.5) | 1 (0.7) |
| ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 | 4 (1.4) | 3 (1.0) | 4 (1.5) | 3 (1.1) | 4 (2.9) | 3 (2.2) |
| 呼吸不全 | 4 (1.4) | 4 (1.4) | 4 (1.5) | 4 (1.5) | 0 | 0 |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 4 (1.4) | 3 (1.0) | 4 (1.5) | 3 (1.1) | 2 (1.5) | 2 (1.5) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (1.0) | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 2 (1.5) | 2 (1.5) |
| 嘔吐 | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 3 (1.1) | 2 (0.7) | 2 (1.5) | 1 (0.7) |
| 嚥下障害 | 3 (1.0) | 3 (1.0) | 3 (1.1) | 3 (1.1) | 0 | 0 |
| 発熱 | 3 (1.0) | 0 | 3 (1.1) | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 胃腸出血 | 3 (1.0) | 3 (1.0) | 3 (1.1) | 3 (1.1) | 3 (2.2) | 3 (2.2) |
| 腸閉塞 | 3 (1.0) | 3 (1.0) | 3 (1.1) | 3 (1.1) | 2 (1.5) | 2 (1.5) |
| 腹腔内液貯留 | 3 (1.0) | 3 (1.0) | 3 (1.1) | 3 (1.1) | 2 (1.5) | 2 (1.5) |
| 間質性肺疾患 | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 3 (1.1) | 2 (0.7) | 2 (1.5) | 1 (0.7) |
| 頭痛 | 3 (1.0) | 3 (1.0) | 3 (1.1) | 3 (1.1) | 3 (2.2) | 3 (2.2) |
| 高クレアチニン血症 | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 1 (0.4) | 1 (0.7) | 1 (0.7) |
| 口内炎 | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 2 (1.5) | 2 (1.5) |
| 多形紅斑 | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 2 (1.5) | 2 (1.5) |
| 急性腎障害 | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 2 (1.5) | 2 (1.5) |
| 疲労 | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 2 (1.5) | 2 (1.5) |

Source: M5.3.5.3-1 TFLs Table 14.3.2.3.1a
CYH33-101 NCI-CTCAE Version 4.03.
CYH33-G201 NCI-CTCAE Version 5.0.
MedDRA version 27.0

併合解析における SAE の一覧を M5.3.5.3-1 TFLs 一覧表 16.2.2a に示す。

OCCC 患者群に認められた SAE の種類及び発現割合は概ね CYH33-G201 試験で報告されたものと類似し、主な SAE は発疹、肺臓炎、腹水、食欲減退であった。同様に、各サブグループにおける SAE 及び治験薬に関連した SAE の種類も類似していた。

#### 2.7.4.2.1.6 その他の重要な有害事象

##### 2.7.4.2.1.6.1 治験薬の投与中止に至った TEAE

**CYH33-G201 試験**

CYH33-G201 試験における治験薬の投与中止に至った TEAE 及び TRAE の PT 別要約を表 2.7.4-16 及び M5.3.5.1-1 CYH33-G201 CSR TFLs 表 14.3.1.25.a に示す。

治験薬の投与中止に至った TEAE は 20 例（21.5%）に認められた。2 例以上に認められた投与中止に至った TEAE は肺臓炎（7.5%、7/93 例）及び発疹（3.2%、3/93 例）であり、その他の事象は各 1 例に認められた。

治験薬の投与中止に至った TRAE は 15 例（16.1%）に認められ、そのうち高頻度に認められたのは肺臓炎（7.5%、7/93 例）及び発疹（3.2%、3/93 例）で、それ以外は各 1 例であった。

治験薬の投与中止に至った理由で最も多かったのは肺臓炎であった。治験実施計画書に従い、肺臓炎／ILD が確認された場合には、重症度にかかわらず当該患者への治験薬投与は中止された。治験薬の投与中止に至った肺臓炎 7 例のうち、5 例は肺静脈血栓症、肺転移病変及び肺感染の既往歴又は合併症を有しており、事象発現の交絡因子を有していた。6 例の転帰は回復／軽快と報告され、グレード 1 の事象を発現した 1 例はデータカットオフ時点で未回復であった。詳細は 2.7.4.2.1.7.7 項を参照のこと。

表 2.7.4-16. 投与中止に至った TEAE（PT 及び最高 CTCAE グレード別）－CYH33-G201 試験（SAS）

| | Total (N=93) | | | |
|---|---|---|---|---|
| **MedDRA Preferred Term** | **Any Grade n (%)** | **Grade ≥ 3 n (%)** | **Grade 3 n (%)** | **Grade 4 n (%)** |
| Subjects with at least one event | 20 (21.5) | 17 (18.3) | 12 (12.9) | 5 (5.4) |
| 肺臓炎 | 7 (7.5) | 5 (5.4) | 4 (4.3) | 1 (1.1) |
| 発疹 | 3 (3.2) | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 | 1 (1.1) |
| 意識変容状態 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 |
| トランスアミナーゼ上昇 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 | 1 (1.1) |
| カテーテル留置部位感染 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 |
| 結腸瘻 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 |
| 食欲減退 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 |
| 下痢 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 |
| 肝不全 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 | 1 (1.1) |
| 胸水 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 |
| 真菌性肺炎 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 |
| ぶどう膜炎 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 | 1 (1.1) |

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Table 14.3.1.23a
CYH33-101 NCI-CTCAE Version 4.03.
CYH33-G201 NCI-CTCAE Version 5.0.
MedDRA version 27.0

**併合解析（CYH33-101 及び CYH33-G201 試験）**

併合解析集団における治験薬の投与中止に至った TEAE 及び TRAE のグループ化された PT 別の要約をそれぞれ表 2.7.4-17 及び M5.3.5.3-1 TFLs 表 14.3.2.10.1a に示す。

OCCC 患者群 137 例中 30 例（21.9%）が TEAE により治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止に至った主な TEAE（発現割合 1%以上）は、肺臓炎（5.1%、7/137 例）及び発疹（3.6%、5/137 例）であった。22 例（16.1%）が TRAE により治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中

止に至った主な TRAE（発現割合 1%以上）は、肺臓炎（5.1%、7/137 例）及び発疹（3.6%、5/137 例）であった。

固形癌 40 mg 以上投与患者群 272 例中 48 例（17.6%）及び固形癌患者群 295 例中 50 例（16.9%）が TEAE により治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止に至った TEAE 及び TRAE の種類及び頻度は、両集団で概ね類似していた。治験薬の投与中止に至った主な TEAE 及び TRAE は、肺臓炎、発疹、高血糖、肺炎、ILD であった。

表 2.7.4-17. 発現割合が 1%以上の投与中止に至った TEAE（PT 別）－併合解析（SAS）

| | **Any Dosing with Solid Tumors (N=295)** | | **CYH33 ≥ 40mg QD (N=272)** | | **CYH33 40mg QD OCCC (N=137)** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **MedDRA Preferred Term** | **Any Grade n (%)** | **Grade ≥ 3 n (%)** | **Any Grade n (%)** | **Grade ≥ 3 n (%)** | **Any Grade n (%)** | **Grade ≥ 3 n (%)** |
| Subjects with at least one event | 50 (16.9) | 40 (13.6) | 48 (17.6) | 38 (14.0) | 30 (21.9) | 25 (18.2) |
| 肺臓炎 | 8 (2.7) | 6 (2.0) | 8 (2.9) | 6 (2.2) | 7 (5.1) | 5 (3.6) |
| 発疹 | 6 (2.0) | 5 (1.7) | 6 (2.2) | 5 (1.8) | 5 (3.6) | 4 (2.9) |
| 肺炎 | 4 (1.4) | 3 (1.0) | 4 (1.5) | 3 (1.1) | 0 | 0 |
| 高血糖 | 4 (1.4) | 4 (1.4) | 4 (1.5) | 4 (1.5) | 1 (0.7) | 1 (0.7) |
| 間質性肺疾患 | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 3 (1.1) | 1 (0.4) | 1 (0.7) | 0 |

Source: M5.3.5.3-1 TFLs Table 14.3.2.9.1a
CYH33-101 NCI-CTCAE Version 4.03.
CYH33-G201 NCI-CTCAE Version 5.0.
MedDRA version 27.0

OCCC 患者群で認められた治験薬の投与中止に至った TEAE 及び TRAE の種類は、CYH33-G201 試験で報告されたものと同様であった。全体として、投与中止に至った TEAE 及び TRAE の種類は、解析したサブグループ間で類似していた。投与中止に至った主な AE は肺臓炎及び発疹であり、肺臓炎は CYH33-G201 試験で高かった。肺臓炎関連の詳細な安全性解析については、2.7.4.2.1.7.7 項を参照のこと。

### 2.7.4.2.1.6.2 治験薬の減量に至った TEAE

**CYH33-G201 試験**

CYH33-G201 試験で認められた治験薬の用量減量に至った TEAE 及び TRAE の PT 別の要約を表 2.7.4-18 及び M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.3.1.17.a にそれぞれ示す。

治験薬の減量に至った TEAE は 65 例（69.9%）に認められた。PT 別の主な TEAE（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。

治験薬の減量に至った TRAE は 63 例（67.7%）で発現し、主な治験薬の減量に至った TRAE（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）であった。

表 2.7.4-18. 2 例以上に発現した治験薬の減量に至った TEAE（PT 及び最高 CTCAE グレード別）－CYH33-G201 試験（SAS）

| | Total (N=93) | | | |
|---|---|---|---|---|
| **MedDRA Preferred Term** | **Any Grade n (%)** | **Grade ≥ 3 n (%)** | **Grade 3 n (%)** | **Grade 4 n (%)** |
| **Subjects with at least one event** | 65 (69.9) | 45 (48.4) | 42 (45.2) | 3 (3.2) |
| 発疹 | 16 (17.2) | 12 (12.9) | 12 (12.9) | 0 |
| 高血糖 | 16 (17.2) | 12 (12.9) | 12 (12.9) | 0 |
| 口内炎 | 9 (9.7) | 3 (3.2) | 3 (3.2) | 0 |
| 疲労 | 7 (7.5) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 |
| 食欲減退 | 6 (6.5) | 0 | 0 | 0 |
| 悪心 | 5 (5.4) | 0 | 0 | 0 |
| 末梢性浮腫 | 5 (5.4) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 |
| 血小板減少症 | 4 (4.3) | 3 (3.2) | 1 (1.1) | 2 (2.2) |
| 腹水 | 3 (3.2) | 3 (3.2) | 3 (3.2) | 0 |
| 顔面浮腫 | 3 (3.2) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 0 |
| 下痢 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 |
| 体重減少 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 |
| 腹部膨満 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 |
| 蛋白尿 | 2 (2.2) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 |
| 頭痛 | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 0 |

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Table 14.3.1.15.a
NCI-CTCAE Version 5.0
MedDRA version 27.0
N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category;
For frequency counts by preferred term or CTCAE grade, multiple occurrences of the same condition in an individual are counted only once.

**併合解析（CYH33-101 及び CYH33-G201 試験）**

本剤単剤療法の併合解析集団において治験薬の減量に至った TEAE 及び TRAE のグループ化された PT 別の要約を表 2.7.4-19 及び M5.3.5.3-1 TFLs 表 14.3.2.6.1a にそれぞれ示す。

OCCC 患者群 137 例のうち 87 例（63.5%）が TEAE のために本剤の用量を減量した。治験薬の減量に至った主な TEAE（発現割合 5%以上）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。86 例（62.8%）が TRAE のために治験薬を減量した。治験薬の減量に至った主な TRAE（発現割合 5%以上）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）、食欲減退（5.8%、8/137 例）、末梢性浮腫（5.8%、8/137 例）、血小板減少症（5.1%、7/137 例）であった。

固形癌 40 mg 以上投与患者群 272 例中 136 例（50.0%）及び固形癌患者群 295 例中 138 例（46.8%）が TEAE のために治験薬を減量した。治験薬の減量に至った TEAE 及び TRAE の種類

及び発現割合は、両集団で概ね類似していた。治験薬の減量に至った主な TEAE 及び TRAE は高血糖、発疹、疲労、口内炎、食欲減退であった。

表 2.7.4-19. 発現割合 1%以上の治験薬の減量に至った TEAE（PT 別）－併合解析（SAS）

| | Any Dosing with Solid Tumors (N=295) | | CYH33 ≥ 40mg QD (N=272) | | CYH33 40mg QD OCCC (N=137) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA Preferred Term | Any Grade n (%) | Grade ≥ 3 n (%) | Any Grade n (%) | Grade ≥ 3 n (%) | Any Grade n (%) | Grade ≥ 3 n (%) |
| **Subjects with at least one event** | 138 (46.8) | 97 (32.9) | 136 (50.0) | 95 (34.9) | 87 (63.5) | 62 (45.3) |
| 高血糖 | 30 (10.2) | 23 (7.8) | 30 (11.0) | 23 (8.5) | 19 (13.9) | 15 (10.9) |
| 発疹 | 28 (9.5) | 21 (7.1) | 28 (10.3) | 21 (7.7) | 21 (15.3) | 17 (12.4) |
| 疲労 | 20 (6.8) | 6 (2.0) | 20 (7.4) | 6 (2.2) | 10 (7.3) | 2 (1.5) |
| 口内炎 | 19 (6.4) | 11 (3.7) | 19 (7.0) | 11 (4.0) | 11 (8.0) | 5 (3.6) |
| 食欲減退 | 14 (4.7) | 3 (1.0) | 14 (5.1) | 3 (1.1) | 8 (5.8) | 1 (0.7) |
| 血小板減少症 | 12 (4.1) | 9 (3.1) | 12 (4.4) | 9 (3.3) | 7 (5.1) | 5 (3.6) |
| 悪心 | 10 (3.4) | 2 (0.7) | 10 (3.7) | 2 (0.7) | 6 (4.4) | 0 |
| 末梢性浮腫 | 10 (3.4) | 5 (1.7) | 10 (3.7) | 5 (1.8) | 9 (6.6) | 4 (2.9) |
| 体重減少 | 6 (2.0) | 1 (0.3) | 6 (2.2) | 1 (0.4) | 4 (2.9) | 1 (0.7) |
| 嘔吐 | 4 (1.4) | 1 (0.3) | 4 (1.5) | 1 (0.4) | 3 (2.2) | 1 (0.7) |
| 頭痛 | 4 (1.4) | 2 (0.7) | 4 (1.5) | 2 (0.7) | 3 (2.2) | 2 (1.5) |
| 顔面浮腫 | 4 (1.4) | 2 (0.7) | 4 (1.5) | 2 (0.7) | 3 (2.2) | 1 (0.7) |
| 下痢 | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 3 (1.1) | 1 (0.4) | 3 (2.2) | 1 (0.7) |
| 腹水 | 3 (1.0) | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 2 (1.5) | 2 (1.5) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 2 (1.5) | 2 (1.5) |
| 腹部膨満 | 2 (0.7) | 0 | 2 (0.7) | 0 | 2 (1.5) | 0 |
| 蛋白尿 | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 1 (0.4) | 2 (1.5) | 1 (0.7) |

Source: M5.3.5.3-1 TFLs Table 14.3.2.5.1a
CYH33-101 NCI-CTCAE Version 4.03.
CYH33-G201 NCI-CTCAE Version 5.0

OCCC 患者群において本剤の減量に至った TEAE 及び TRAE の種類は、CYH33-G201 試験で発現したものと類似していた。減量に至った TEAE 及び TRAE の種類は、解析したサブグループ間で概ね類似していた。主な減量に至った TEAE は、高血糖、発疹、疲労、口内炎、食欲減退であった。

### 2.7.4.2.1.6.3 治験薬の休薬に至った TEAE

**CYH33-G201 試験**

CYH33-G201 試験における治験薬の休薬に至った TEAE 及び TRAE の PT 別の要約を表 2.7.4-20 及び M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.3.1.21.a にそれぞれ示す。

治験薬の休薬に至った TEAE は 67 例（72.0%）に認められ、PT 別の主な TEAE（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。

治験薬の休薬に至った TRAE は 54 例（58.1%）で報告され、主な TRAE（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（8.6%、8/93 例）、口内炎（6.5%、6/93 例）、末梢性浮腫（5.4%、5/93 例）であった。

表 2.7.4-20. 2 例以上に発現した治験薬の休薬に至った TEAE（PT 及び最高 CTCAE グレード別）－CYH33-G201 試験（SAS）

| | Total (N=93) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **MedDRA Preferred Term** | **Any Grade n (%)** | **Grade ≥ 3 n (%)** | **Grade 3 n (%)** | **Grade 4 n (%)** | **Grade 5 n (%)** |
| **Subjects with at least one event** | 67 (72.0) | 46 (49.5) | 45 (48.4) | 0 | 1 (1.1) |
| 発疹 | 20 (21.5) | 13 (14.0) | 13 (14.0) | 0 | 0 |
| 高血糖 | 19 (20.4) | 7 (7.5) | 7 (7.5) | 0 | 0 |
| 下痢 | 9 (9.7) | 5 (5.4) | 5 (5.4) | 0 | 0 |
| 口内炎 | 6 (6.5) | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| 末梢性浮腫 | 6 (6.5) | 3 (3.2) | 3 (3.2) | 0 | 0 |
| 食欲減退 | 5 (5.4) | 4 (4.3) | 4 (4.3) | 0 | 0 |
| 悪心 | 4 (4.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 疲労 | 4 (4.3) | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| 発熱 | 4 (4.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腹痛 | 4 (4.3) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| 血小板減少症 | 4 (4.3) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (3.2) | 3 (3.2) | 3 (3.2) | 0 | 0 |
| ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 | 3 (3.2) | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 3 (3.2) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 3 (3.2) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| コロナウイルス感染 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低カリウム血症 | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| 体重減少 | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| 多形紅斑 | 2 (2.2) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| 好中球減少症 | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| 肝機能異常 | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| 腸閉塞 | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| 貧血 | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| 頭痛 | 2 (2.2) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| 顔面浮腫 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 |

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Table 14.3.1.19.a
NCI-CTCAE Version 5.0
MedDRA version 27.0
N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category;
For frequency counts by preferred term or CTCAE grade, multiple occurrences of the same condition in an individual are counted only once.

**併合解析（CYH33-101 及び CYH33-G201 試験）**

本剤単剤療法の併合解析集団における治験薬の休薬に至った TEAE 及び TRAE のグループ化 PT 別の要約を表 2.7.4-21 及び M5.3.5.3-1 TFLs 表 14.3.2.8.1a に示す。

OCCC 患者群 137 例中 104 例（75.9%）が TEAE のために本剤を休薬した。治験薬の休薬に至った主な TEAE（発現割合 5%以上）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。89 例（65.0%）が TRAE のために本剤の投与を休薬し、主な TRAE（発現割合 5%以上）は高血糖（32.8%、45/137 例）、発疹（19.7%、27/137 例）、下痢（10.2%、14/137 例）、嘔吐（7.3%、10/137 例）、口内炎（6.6%、9/137 例）、悪心（6.6%、9/137 例）、疲労（5.1%、7/137 例）、末梢性浮腫（5.1%、7/137 例）、腹痛（5.1%、7/137 例）であった。

固形癌 40 mg 以上投与患者群 272 例中 219 例（80.5%）及び固形癌患者群 295 例中 232 例（78.6%）が TEAE のために本剤の投与を休薬した。治験薬の休薬に至った TEAE 及び TRAE の種類及び発現割合は、両集団で概ね類似していた。主な休薬に至った TEAE 及び TRAE は高血糖、発疹、下痢、疲労、嘔吐、口内炎であった。

表 2.7.4-21. 1%以上の患者で治験薬の休薬に至った TEAE（PT 別）－併合解析（SAS）

| | **Any Dosing with Solid Tumors (N=295)** | | **CYH33 ≥ 40mg QD (N=272)** | | **CYH33 40mg QD OCCC (N=137)** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **MedDRA Preferred Term** | **Any Grade n (%)** | **Grade ≥ 3 n (%)** | **Any Grade n (%)** | **Grade ≥ 3 n (%)** | **Any Grade n (%)** | **Grade ≥ 3 n (%)** |
| **Subjects with at least one event** | 232 (78.6) | 190 (64.4) | 219 (80.5) | 181 (66.5) | 104 (75.9) | 81 (59.1) |
| 高血糖 | 127 (43.1) | 109 (36.9) | 116 (42.6) | 100 (36.8) | 45 (32.8) | 32 (23.4) |
| 発疹 | 45 (15.3) | 32 (10.8) | 43 (15.8) | 31 (11.4) | 27 (19.7) | 17 (12.4) |
| 下痢 | 33 (11.2) | 16 (5.4) | 33 (12.1) | 16 (5.9) | 16 (11.7) | 7 (5.1) |
| 疲労 | 21 (7.1) | 8 (2.7) | 20 (7.4) | 8 (2.9) | 7 (5.1) | 4 (2.9) |
| 嘔吐 | 20 (6.8) | 2 (0.7) | 19 (7.0) | 2 (0.7) | 10 (7.3) | 0 |
| 口内炎 | 16 (5.4) | 5 (1.7) | 16 (5.9) | 5 (1.8) | 9 (6.6) | 4 (2.9) |
| 悪心 | 14 (4.7) | 0 | 14 (5.1) | 0 | 9 (6.6) | 0 |
| 末梢性浮腫 | 14 (4.7) | 6 (2.0) | 13 (4.8) | 6 (2.2) | 8 (5.8) | 4 (2.9) |
| 血小板減少症 | 14 (4.7) | 9 (3.1) | 14 (5.1) | 9 (3.3) | 6 (4.4) | 2 (1.5) |
| 頭痛 | 14 (4.7) | 4 (1.4) | 13 (4.8) | 4 (1.5) | 6 (4.4) | 4 (2.9) |
| 腹痛 | 13 (4.4) | 4 (1.4) | 12 (4.4) | 4 (1.5) | 8 (5.8) | 2 (1.5) |
| 食欲減退 | 13 (4.4) | 9 (3.1) | 13 (4.8) | 9 (3.3) | 7 (5.1) | 5 (3.6) |
| 肺炎 | 11 (3.7) | 8 (2.7) | 11 (4.0) | 8 (2.9) | 4 (2.9) | 2 (1.5) |
| 発熱 | 10 (3.4) | 0 | 10 (3.7) | 0 | 6 (4.4) | 0 |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 9 (3.1) | 1 (0.3) | 9 (3.3) | 1 (0.4) | 5 (3.6) | 0 |
| 体重減少 | 6 (2.0) | 6 (2.0) | 6 (2.2) | 6 (2.2) | 4 (2.9) | 4 (2.9) |
| 好中球減少症 | 5 (1.7) | 3 (1.0) | 5 (1.8) | 3 (1.1) | 2 (1.5) | 2 (1.5) |
| 顔面浮腫 | 5 (1.7) | 1 (0.3) | 5 (1.8) | 1 (0.4) | 3 (2.2) | 1 (0.7) |
| 高クレアチニン血症 | 5 (1.7) | 1 (0.3) | 5 (1.8) | 1 (0.4) | 1 (0.7) | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 4 (1.4) | 3 (1.0) | 4 (1.5) | 3 (1.1) | 4 (2.9) | 3 (2.2) |
| 上気道感染 | 4 (1.4) | 1 (0.3) | 4 (1.5) | 1 (0.4) | 2 (1.5) | 0 |
| 浮腫 | 4 (1.4) | 2 (0.7) | 4 (1.5) | 2 (0.7) | 2 (1.5) | 0 |
| 白血球減少症 | 4 (1.4) | 2 (0.7) | 4 (1.5) | 2 (0.7) | 0 | 0 |
| ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 3 (1.1) | 2 (0.7) | 3 (2.2) | 2 (1.5) |
| 低カリウム血症 | 3 (1.0) | 3 (1.0) | 3 (1.1) | 3 (1.1) | 2 (1.5) | 2 (1.5) |
| 動悸 | 3 (1.0) | 0 | 3 (1.1) | 0 | 1 (0.7) | 0 |

| MedDRA Preferred Term | Any Dosing with Solid Tumors (N=295) Any Grade n (%) | Grade ≥ 3 n (%) | CYH33 ≥ 40mg QD (N=272) Any Grade n (%) | Grade ≥ 3 n (%) | CYH33 40mg QD OCCC (N=137) Any Grade n (%) | Grade ≥ 3 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 呼吸不全 | 3 (1.0) | 3 (1.0) | 3 (1.1) | 3 (1.1) | 0 | 0 |
| 多形紅斑 | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 3 (1.1) | 2 (0.7) | 3 (2.2) | 2 (1.5) |
| 皮膚乾燥 | 3 (1.0) | 3 (1.0) | 3 (1.1) | 3 (1.1) | 3 (2.2) | 3 (2.2) |
| 胸水 | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 3 (1.1) | 1 (0.4) | 2 (1.5) | 0 |
| 腸閉塞 | 3 (1.0) | 3 (1.0) | 3 (1.1) | 3 (1.1) | 2 (1.5) | 2 (1.5) |
| 腹部膨満 | 3 (1.0) | 0 | 3 (1.1) | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 貧血 | 3 (1.0) | 3 (1.0) | 3 (1.1) | 3 (1.1) | 2 (1.5) | 2 (1.5) |
| 高血圧 | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 3 (1.1) | 2 (0.7) | 1 (0.7) | 1 (0.7) |
| コロナウイルス感染 | 2 (0.7) | 0 | 2 (0.7) | 0 | 2 (1.5) | 0 |
| 肝機能異常 | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 2 (1.5) | 2 (1.5) |

Source: M5.3.5.3-1 TFLs Table 14.3.2.7.1a
CYH33-101 NCI-CTCAE Version 4.03.
CYH33-G201 NCI-CTCAE Version 5.0.

OCCC 患者群における治験薬の休薬に至った TEAE 及び TRAE の種類は CYH33-G201 試験で発現したものと類似していた。治験薬の休薬に至った TEAE 及び TRAE の種類は解析したサブグループ間で類似していた。主な治験薬の休薬に至った TEAE は高血糖、発疹、下痢、疲労、嘔吐、口内炎であった。

### 2.7.4.2.1.7 臨床的に注目すべき安全性上の懸念

SCCI の評価は SMQ、SOC 又はグループ化 PT に基づいて実施した。検索方法を 2.7.4.1.1.3 項に記載した。

**CYH33-G201 試験**

SCCI に該当する TEAE を表 2.7.4-22 に示す。

表 2.7.4-22. 臨床的に注目すべき安全性上の懸念に該当する TEAE－CYH33-G201 試験（SAS）

| Safety Concerns of Clinical Interest | All grades n (%) | Grade ≥ 3 n (%) | Grade =3 n (%) | Grade =4 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Hyperglycaemia | 83 (89.2) | 30 (32.3) | 30 (32.3) | 0 |
| Gastrointestinal Reaction | 83 (89.2) | 14 (15.1) | 14 (15.1) | 0 |
| Skin Reaction | 76 (81.7) | 35 (37.6) | 35 (37.6) | 0 |
| Stomatitis | 64 (68.8) | 5 (5.4) | 5 (5.4) | 0 |
| Hematoxicity | 61 (65.6) | 21 (22.6) | 19 (20.4) | 2 (2.2) |
| Oedema | 43 (46.2) | 6 (6.5) | 6 (6.5) | 0 |
| Pneumonitis/ILD | 8 (8.6) | 5 (5.4) | 4 (4.3) | 1 (1.1) |

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Table 14.3.2.1.a
N=number of subjects in the analysis population, n=number of subjects in the specified category.
Percentage (%) = n/N * 100

**併合解析（CYH33-101 及び CYH33-G201 試験）**

SCCI に該当する TEAE を表 2.7.4-23 に示す。固形癌 40 mg 以上投与患者群の SCCI 解析の結果については M5.3.5.3-1 の 3.1.6 項を参照のこと。

表 2.7.4-23. 臨床的に注目すべき安全性上の懸念に該当する TEAE－併合解析（SAS）

| Safety Concerns of Clinical Interest | Total (N=295) n (%) | | CYH33≥ 40 mg QD (N=272) n (%) | | CYH33 40mg QD OCCC (N=137) n (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Any Grade | Grade ≥ 3 | Any Grade | Grade ≥ 3 | Any Grade | Grade ≥ 3 |
| Hyperglycaemia | 276 (93.6) | 143 (48.5) | 256 (94.1) | 134 (49.3) | 127 (92.7) | 57 (41.6) |
| Gastrointestinal reactions | 248 (84.1) | 47 (15.9) | 230 (84.6) | 46 (16.9) | 121 (88.3) | 19 (13.9) |
| Skin reactions | 170 (57.6) | 68 (23.1) | 165 (60.7) | 67 (24.6) | 99 (72.3) | 47 (34.3) |
| Stomatitis | 140 (47.5) | 16 (5.4) | 139 (51.1) | 16 (5.9) | 91 (66.4) | 9 (6.6) |
| Hematocytopenia | 174 (59.0) | 50 (16.9) | 159 (58.5) | 49 (18.0) | 87 (63.5) | 26 (19.0) |
| Oedema | 122 (41.4) | 21 (7.1) | 115 (42.3) | 20 (7.4) | 68 (49.6) | 11 (8.0) |
| Renal impairment | 112 (38.0) | 8 (2.7) | 102 (37.5) | 8 (2.9) | 61 (44.5) | 5 (3.6) |
| Hepatic impairment | 87 (29.5) | 23 (7.8) | 78 (28.7) | 21 (7.7) | 43 (31.4) | 18 (13.1) |
| Pneumonitis/ ILD | 20 (6.8) | 10 (3.4) | 20 (7.4) | 10 (3.7) | 12 (8.8) | 6 (4.4) |

Source: M5.3.5.3-1 TFLs Table 14.3.3.1.1a

### 2.7.4.2.1.7.1 高血糖

**CYH33-G201 試験**

高血糖は PI3Kα 阻害の可逆的なオンターゲット効果であり、CYH33-G201 試験の 83 例（89.2%）で発現した。53 例（57.0%）にグレード 2 の高血糖関連事象が発現し、30 例（32.3%）にグレード 3 の高血糖関連事象が発現した。グレード 4 又はグレード 5 の高血糖関連事象は発現しなかった。4 例で SAE として高血糖が発現し、その内訳はグレード 3 の高血糖が 2 例、グレード 2 のケトアシドーシスが 1 例、グレード 3 のケトーシスが 1 例であった。試験中、患者は定期的な血糖モニタリングを受ける必要があり、高血糖は適切な抗糖尿病治療及び／又は本剤の減量／休薬により管理可能であった。高血糖による治験薬の休薬及び減量至った AE はそれぞれ 19 例（22.9%）及び 16 例（19.3%）に発現した。高血糖により本剤の投与を中止した患者はいなかった。患者の多く（77.1%、64/83 例）は高血糖から回復したが、15 例（18.1%）はデータカットオフ時点で未回復であった。

初回投与から高血糖の初回発現及びグレード 3 以上の高血糖の初回発現までの期間の中央値はそれぞれ 4.0 日（範囲：1～85）及び 6.5 日（範囲：1～195）であった。初発の TEAE 及びグレード 3 以上の TEAE の持続期間の中央値は、それぞれ 101.0 日（95%CI：58.00, 127.00）及び 106.0 日（95%CI：44.00, 141.00）であった。

**併合解析（CYH33-101 及び CYH33-G201 試験）**

OCCC 患者群 137 例中 127 例（92.7%）で高血糖関連事象が発現した。内訳は高血糖（92.7%、127/137 例）、尿中ケトン体陽性（4.4%、6/137 例）、糖尿（1.5%、2/137 例）、尿中ブドウ糖陽性（0.7%、1/137 例）、グリコヘモグロビン増加（0.7%、1/137 例）、ケトアシドーシス（0.7%、1/137 例）、ケトーシス（0.7%、1/137 例）であった。このうち 57 例（41.6%）にグレード 3 以上の高血糖事象が認められた。内訳は高血糖（41.6%、57/137 例）とケトーシス（0.7%、1/137 例）であった。重篤な高血糖事象は 6 例（4.4%）に認められ、その内訳は高血糖（2.9%、4/137 例）、ケトアシドーシス（0.7%、1/137 例）、ケトーシス（0.7%、1/137 例）であった。高血糖による治験薬の休薬及び減量に至った事象は、それぞれ 43 例（33.9%）及び 18 例

（14.2%）に発現した。1 例が高血糖により本剤の投与を中止した。高血糖関連の死亡はなかった。高血糖は一般的に抗糖尿病薬による適切な治療及び／又は本剤の用量変更により管理可能であった。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。データカットオフ時点で患者の多く（85.8%）は高血糖から回復又は軽快した。

初回投与から高血糖の初回発現及びグレード 3 以上の高血糖の初回発現までの期間の中央値はそれぞれ 3.0 日（範囲：1～85）と 7.0 日（範囲：1～195）であった。初発の TEAE 及びグレード 3 以上の TEAE の持続期間の中央値はそれぞれ 67.0 日（95%CI：44.00, 93.00）と 63.0 日（95%CI：36.00, 105.00）であった。

ベースライン後の血糖値上昇が 125 例で認められ、その大部分はグレード 1 又は 2 の変化であった。本剤投与後にグレード 3 の血糖値異常が 23 例（16.8%）に発現したが、グレード 4 の血糖値異常は発現しなかった（M5.3.5.3-1 TFLs 表 14.3.5.1a）。

解析した 4 つの患者サブグループにおいて高血糖事象の発現割合は同程度であった。グレード 3 以上の高血糖の発現割合は、OCCC 患者群（41.6%）及び CYH33-G201 試験の患者（32.3%）で、固形癌患者群（48.5%）及び固形癌 40 mg 以上投与患者群（49.3%）よりわずかに低かった。この差は、CYH33-101 試験と CYH33-G201 試験でそれぞれ CTCAE ver 4.03 と ver 5.0 の異なるバージョンが使用されたためと考えられる。これら 2 つのバージョンでは、グレード 3 及び 4 の高血糖について定義が異なっていた。CTCAE ver 4.03 は血糖値に基づいているのに対し、CTCAE ver 5.0 はインスリン療法の必要性に基づいてグレード 3 の高血糖を定義し、緊急の医学的介入の必要性に基づいてグレード 4 を定義している。

CYH33-G201 試験の患者では、グレード 3 以上の高血糖の発現割合は日本人患者で 38.5%であり、中国人患者よりやや高かった（2.7.4.5.1.1.8 項）。

#### 2.7.4.2.1.7.2 胃腸障害

**CYH33-G201 試験**

胃腸障害の事象（悪心、下痢、食欲減退、嘔吐、腹痛）は PI3Kα 阻害剤における既知の副作用である。CYH33-G201 試験では 83 例（89.2%）に発現し、そのほとんどはグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の事象は 14 例（15.1%）に発現し、グレード 4 又は 5 の事象は発現しなかった。胃腸障害の SAE は 10 例（10.8%）で発現し、その多くは食欲減退（5 例）、腹痛（3 例）であった。大部分の患者は併用薬又は用量変更により管理可能であった。胃腸障害による治験薬の休薬、減量及び投与中止は、それぞれ 14 例（16.9%）、13 例（15.7%）、2 例（2.4%）に認められた。ほとんどの患者（85.5%、71/83 例）は胃腸障害の事象から回復したが、データカットオフ時点で少数の患者（13.3%、11/83 例）が未回復であった。

初回投与から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 24.0 日（95%CI：13.00, 45.00）であった。初回投与からグレード 3 以上の胃腸障害の初回発現までの期間の中央値は 36.0 日（範囲：6～166 日）、持続期間の中央値は 17.5 日（95%CI：7.00, 42.00）であった。

**併合解析（CYH33-101 及び CYH33-G201 試験）**

OCCC 患者群 137 例中 121 例（88.3%）で胃腸障害の事象が発現した。発現割合が 2%以上の事象は、悪心（51.8%、71/137 例）、下痢（41.6%、57/137 例）、食欲減退（39.4%、54/137 例）、嘔吐（36.5%、50/137 例）、腹痛（25.5%、35/137 例）、便秘（16.8%、23/137 例）、腹部膨満（10.2%、14/137 例）、腹部不快感（3.6%、5/137 例）であった。グレード 3 以上の胃腸障害の事象は 19 例（13.9%）に認められた。内訳は、下痢（6.6%、9/137 例）、食欲減退（5.1%、7/137 例）、腹痛（1.5%、2/137 例）、嘔吐（0.7%、1/137 例）、腹部膨満（0.7%、1/137 例）であった。重篤な胃腸障害は 11 例（8.0%）に発現し、内訳は食欲減退（3.6%、5/137 例）、下痢（1.5%、2/137 例）、腹痛（2.2%、3/137 例）、嘔吐（1.5%、2/137 例）であった。胃腸障害による休薬、減量及び投与中止は、それぞれ 25 例（20.7%）、18 例（14.9%）、2 例（1.7%）に発現した。胃腸障害により死亡した患者はいなかった。ほとんどの患者は適切な薬物療法又は本剤の用量変更により管理可能であった。最もよく使用された治療薬は止痢薬、腸の抗炎症薬／抗感染薬、制吐薬／吐き気止め薬、及び胃酸関連疾患用薬であった。データカットオフ時点でほとんどの患者は（86.8%）胃腸障害から回復していた。

初回投与から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。初回投与からグレード 3 以上の胃腸障害の初回発現までの期間の中央値は 38.0 日（範囲：6～255）、持続期間の中央値は 16.0 日（95%CI：9.00, 42.00）であった。

解析した 4 つの患者サブグループ間で、悪心、食欲減退、下痢、嘔吐などの主な胃腸障害の発現割合に有意な差は認められなかった。

#### 2.7.4.2.1.7.3 皮膚障害

**CYH33-G201 試験**

皮膚障害は PI3Kα 阻害剤の標的作用であると考えられ、CYH33-G201 試験では 76 例（81.7%）に発現した。主な事象は発疹（74.2%、69/93 例）及び皮膚乾燥（16.1%、15/93 例）であった。大半の事象はグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 の事象は 35 例（37.6%）に認められた。グレード 4 又は 5 の事象は認められなかった。皮膚障害の SAE は 10 例（10.8%）に認められ、そのほとんどは発疹（8 例）であった。皮膚障害の事象は適切な治療薬及び／又は本剤の用量変更により管理可能であった。皮膚障害のため治験薬の休薬、減量及び中止は、それぞれ 20 例（26.3%）、16 例（21.1%）、3 例（3.9%）で発現した。データカットオフ時点で患者の多く（78.9%、60/76 例）は皮膚障害から回復したが、少数（9.2%、7/76 例）は未回復であった。

初回投与から皮膚障害及びグレード 3 以上の皮膚障害事象の初回発現までの期間の中央値はそれぞれ 12.0 日（範囲：3～102）及び 13.0 日（範囲：10～232）であった。初発の TEAE 及びグレード 3 以上の TEAE の持続期間の中央値は、それぞれ 20.0 日（95%CI：15.00, 57.00）及び 18.0 日（95%CI：16.00, 52.00）であった。

**併合解析（CYH33-101 及び CYH33-G201 試験）**

OCCC 患者群 137 例中 99 例（72.3%）で皮膚障害が発現した。発現割合が 2%以上の事象は発疹（65.7%、90/137 例）、皮膚乾燥（13.9%、19/137 例）、湿疹（5.1%、7/137 例）、そう痒症（4.4%、6/137 例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（2.9%、4/137 例）、皮膚炎（2.9%、4/137 例）であった。グレード 3 以上の皮膚障害は 47 例（34.3%）に認められ、その内訳は発疹（31.4%、43/137 例）、皮膚乾燥（2.2%、3/137 例）、多形紅斑（1.5%、2/137 例）、湿疹（0.7%、1/137 例）であった。皮膚関連の重篤な有害事象は 12 例（8.8%）に認められ、その内訳は発疹（6.6%、9/137 例）、多形紅斑（1.5%、2/137 例）、湿疹（0.7%、1/137 例）であった。重症皮膚副作用（SCAR）の症例は認められなかった。皮膚障害関連の死亡は認められなかった。皮膚障害による治験薬の休薬、減量及び中止は、それぞれ 27 例（27.3%）、21 例（21.2%）、5 例（5.1%）に発現した。ほとんどの皮膚障害は適切な薬物療法又は本剤の用量変更により管理可能であった。最もよく使用された治療薬はコルチコステロイド薬、抗ヒスタミン薬、皮膚軟化薬及び皮膚保護薬である。データカットオフ時点でほとんどの患者（81.8%）が皮膚障害から回復していた。

初回投与から皮膚障害及びグレード 3 以上の皮膚障害事象の初回発現までの期間の中央値はそれぞれ 12.0 日（範囲：3～320）及び 13.0 日（範囲：10～529）であった。初発の TEAE 及びグレード 3 以上の TEAE の持続期間の中央値はそれぞれ 19.0 日（95%CI：15.00, 41.00）及び 20.0 日（95%CI：16.00, 54.00）であった。

グレードを問わない及びグレード 3 以上の皮膚障害の発現割合は OCCC 患者群及び CYH33-G201 試験の患者集団で、固形癌患者群及び固形癌 40 mg 以上投与患者群と比較してわずかに高かった。日本人患者ではグレードを問わない皮膚障害の発現割合はわずかに高く（82.7%）、初発 TEAE の持続期間の中央値が 53.00 日と著明に長かった（M5.3.5.3-1 TFLs 表 14.3.3.1.1a）。

#### 2.7.4.2.1.7.4 口内炎

**CYH33-G201 試験**

CYH33-G201 試験において口内炎は 64 例（68.8%）で発現した。大半の事象はグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 の事象は 5 例（5.4%）で発現し、グレード 4 又は 5 の事象は発現しなかった。口内炎の SAE は 1 例のみで発現した。口内炎による治験薬の休薬及び減量は、それぞれ 5 例（7.8%）、9 例（14.1%）で発現した。口内炎により本剤の投与を中止した患者はいなかった。データカットオフ時点の転帰は、ほとんど（87.5%、56/64 例）が回復であり、8 例（12.5%）が未回復であった。

初回投与から口内炎の初回発現までの期間の中央値は 12.0 日（範囲：3～99）、持続期間の中央値は 33.0 日（95%CI：17.00, 52.00）であった。

**併合解析（CYH33-101 及び CYH33-G201 試験）**

OCCC 患者群 137 例中 91 例（66.4%）で口内炎の事象が発現した。このうち 9 例（6.6%）にグレード 3 以上の口内炎が発現し、2 例（1.5%）に重篤な口内炎が発現した。口内炎による治験薬

の休薬及び減量は、それぞれ 8 例（8.8%）、11 例（12.1%）で発現した。口内炎により本剤の投与を中止した患者はおらず、口内炎関連の死亡は認められなかった。治療中は予防的なうがい薬の使用が許可されていた。データカットオフ時点で、ほとんどの患者（89.0%）は適切な薬剤治療又は本剤の用量変更により口内炎から回復していた。

初回投与から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）、持続期間の中央値は 33.0 日（95%CI：19.00, 49.00）であった。

解析した 4 つの患者サブグループにおける口内炎の発現割合は、OCCC 患者群（66.4%）及び CYH33-G201 試験の患者（69.6%）において固形癌患者群（47.5%）及び固形癌 40 mg 以上投与患者群（51.1%）よりわずかに高かった。グレード 3 以上の口内炎の発現割合はすべてのサブグループで同程度であった。口内炎の発現までの期間の中央値はサブグループ間で同程度であった。OCCC 患者群及び CYH33-G201 試験において口内炎の初回発現までの期間の中央値は 33.00 日であり、固形癌患者群及び固形癌 40 mg 以上投与患者群の 24.0 日と比較して数値的に長かった。CYH33-G201 試験では、日本人患者において TEAE 初発までの期間の中央値は全体より数値的に長かった（36.00 日）。

#### 2.7.4.2.1.7.5 血液毒性

**CYH33-G201 試験**

血液毒性は PI3Kα 阻害剤で頻繁に発現した副作用である。CYH33-G201 試験では 61 例（65.6%）に認められ、主な事象は貧血（37.6%、35/93 例）及び血小板減少症（37.6%、35/93 例）であった。大部分の事象はグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 及び 4 の事象はそれぞれ 19 例（20.4%）及び 2 例（2.2%）で認められた。グレード 5 の事象は認められなかった。血液毒性の SAE は 2 例（2.2%）で発現した。血液毒性による治験薬の休薬及び減量は、それぞれ 8 例（13.1%）及び 4 例（6.6%）で発現した。血液毒性により本剤の投与を中止した患者はいなかった。データカットオフ時点で、大部分の患者（82.0%、50/61 例）は血液毒性から回復していたが、7 例（11.5%）は未回復であった。

初回投与から血液毒性及びグレード 3 以上の血液毒性事象の初回発現までの期間の中央値は、それぞれ 16.0 日（範囲：1～385）及び 50.0 日（範囲：8～219）であった。初発の TEAE 及びグレード 3 以上の TEAE の持続期間の中央値は、それぞれ 22.0 日（95%CI：16.00, 30.00）及び 40.0 日（95%CI：15.00, NE）であった。

**併合解析（CYH33-101 及び CYH33-G201 試験）**

OCCC 患者群 137 例中 87 例（63.5%）に血液毒性の事象が発現した。内訳は貧血（38.7%、53/137 例）、血小板減少症（34.3%、47/137 例）、好中球減少症（14.6%、20/137 例）、白血球減少症（10.2%、14/137 例）、リンパ球減少症（7.3%、10/137 例）、網状赤血球数減少（0.7%、1/137 例）であった。グレード 3 以上の血液毒性は 26 例（19.0%）に発現し、内訳は貧血（10.2%、14/137 例）、血小板減少症（5.8%、8/137 例）、好中球減少症（3.6%、5/137 例）、リンパ球減少症（0.7%、1/137 例）であった。重篤な血液毒性は 2 例（1.5%）に認められ、いずれ

も血小板減少症であった。血液毒性による治験薬の休薬及び減量はそれぞれ 10 例（11.5%）及び 7 例（8.0%）で発現した。血液毒性により本剤の投与を中止した患者はおらず、血液毒性により死亡した患者もいなかった。データカットオフ時点で、ほとんどの患者（80.5%）が血液毒性から回復していた。

初回投与から血液毒性及びグレード 3 以上の事象の初回発現までの期間の中央値は、それぞれ 22.0 日（範囲：1～385）及び 35.5 日（範囲：8～226）であった。初発の TEAE 及びグレード 3 以上の TEAE の持続期間の中央値は、それぞれ 28.0 日（95%CI：21.00, 35.00）及び 40.0 日（95%CI：11.00, NE）であった。

解析した 4 つの患者サブグループにおいて、血液毒性事象の発現割合に有意な差は認められなかった。

#### 2.7.4.2.1.7.6 浮腫

**CYH33-G201 試験**

浮腫は CYH33-G201 試験では 43 例（46.2%）に認められ、そのほとんどはグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の浮腫は 6 例（6.5%）に認められ、グレード 4 又は 5 の事象は認められなかった。浮腫の SAE は 4 例で発現した。浮腫による治験薬の休薬及び減量が行われたのはそれぞれ 6 例（14.0%）及び 7 例（16.3%）であった。浮腫のために本剤の投与を中止した患者はいなかった。データカットオフ時点で 19 例（44.2%）が回復又は軽快し、23 例（53.5%）が未回復であった。

初回投与から浮腫の初回発現までの期間の中央値は 50.0 日（範囲：14～322）、持続期間の中央値は 212.0 日（95%CI：68.00, NE）であった。

**併合解析（CYH33-101 及び CYH33-G201 試験）**

OCCC 患者群 137 例中 68 例（49.6%）で浮腫事象が発現した。内訳は末梢性浮腫（42.3%、58/137 例）、顔面浮腫（16.1%、22/137 例）、浮腫（4.4%、6/137 例）、眼瞼浮腫（2.9%、4/137 例）、全身性浮腫（1.5%、2/137 例）、性器浮腫（0.7%、1/137 例）、眼窩周囲腫脹（0.7%、1/137 例）、外陰腟腫脹（0.7%、1/137 例）であった。これらの患者のうち 11 例（8.0%）にグレード 3 以上の浮腫事象が発現し、その内訳は末梢性浮腫（7.3%、10/137 例）及び顔面浮腫（2.2%、3/137 例）であった。重篤な浮腫事象は 3 例（2.2%）に末梢性浮腫（1.5%、2/137 例）、顔面浮腫（0.7%、1/137 例）が認められた。浮腫による休薬、減量及び投与中止が行われたのはそれぞれ 9 例（13.2%）、11 例（16.2%）、1 例（1.5%）であった。浮腫事象による死亡はなかった。データカットオフ時点で適切な薬剤治療により 38 例（55.9%）が浮腫から回復又は軽快し、30 例（44.1%）は未回復であった。浮腫の治療で最もよく使用された治療薬は利尿剤（例：スピロノラクトン又はフロセミド）であった。

初回投与から浮腫の初回発現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。

浮腫の事象（全グレード及びグレード 3 以上）の発現割合は解析した 4 つの患者サブグループで同程度であった。浮腫及びグレード 3 以上の浮腫が発現するまでの期間及び持続期間の中央値は、OCCC 患者群及び CYH33-G201 試験の患者でわずかに長かった。

#### 2.7.4.2.1.7.7 肺臓炎／ILD

**CYH33-G201 試験**

肺臓炎／ILD は日本人患者 8 例で発現した。治験実施計画書において肺臓炎／ILD が確認された場合はそのグレードに関わらず当該患者の治験薬投与は中止すべきとされており、これに従って 7 例が本剤投与を中止した。他の 1 例は肺臓炎の評価中本剤を休薬し、その間に疾患進行により投与を中止した。

患者 [redacted] は OCCC の 5[redacted] 歳女性であった。本剤の初回投与から 85 日後に肺臓炎（グレード 1）と診断された。本剤の投与は休薬され、肺臓炎の診断評価中に疾患進行が認められた。そのため投与中止は疾患進行によるものであった。データカットオフ時点で肺臓炎は未回復であった。治験責任医師により本剤と関連ありと評価された。季節性アレルギーが合併症として報告され、これが交絡因子として考えられた。

患者 [redacted] は OCCC の 6[redacted] 歳女性であった。本剤の初回投与から 119 日後に肺臓炎（グレード 1）と診断された。本剤の投与は中止された。データカットオフ時点で肺臓炎は回復していなかった。治験責任医師により本剤と関連ありと評価した。

患者 [redacted] は OCCC の 4[redacted] 歳女性で、ベースライン時に肺静脈血栓症が認められていた。本剤投与を 2 ヵ月以上受けた後、コンピュータ断層撮影（CT）検査により肺臓炎と診断された。呼吸器症状はほとんどみられなかった。治験責任医師は、肺臓炎は感染ではなく本剤に起因すると判断した。本剤の投与は中止され、グルココルチコイドが投与された。約 1 ヵ月後、CT で肺の炎症は認められず、患者は回復した。最新情報に基づき、本剤と肺臓炎との因果関係は否定できなかった。ベースライン時の肺静脈血栓症は交絡因子と考えられた。

患者 [redacted] は OCCC の 4[redacted] 歳女性で、ベースライン時に肺転移が認められていた。本剤の初回投与から 71 日後にニューモシスチス・イロベチイ肺炎と診断された。本剤は休薬され、感染症治療薬の投与後に患者は回復したため、30 mg QD で本剤投与が再開された。約 1 ヵ月後、CT にて両側肺陰影の再増悪が認められた。感染症を疑う明らかな所見はなかった。薬剤誘発性肺臓炎が考えられ、患者は本剤を中止した。約 1 ヵ月後、肺臓炎は回復した。治験責任医師は、肺臓炎が本剤と因果関係ありと判定した。治験依頼者は、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎と肺転移はいずれも交絡因子と判断した。

患者 [redacted] は OCCC の 6[redacted] 歳女性であった。本剤投与の約 3 ヵ月後に肺臓炎が発現したが、発熱や呼吸器症状は認められなかった。胸部 CT で淡い陰影、C 反応性蛋白増加を認めたが、KL-6 は正常であった。気管支洗浄液の結果、リンパ球が優勢であった。評価時点で感染のエビデンスはない。本事象は本剤の投与中止後に軽快した。肺臓炎と本剤との因果関係は否定できず、関連の可能性ありと判断された。

患者 [redacted] は OCCC の 6[redacted] 歳女性であった。本剤 2 ヵ月以上投与後に発熱及び咳嗽が発現し、その後、上気道感染（グレード 1）が発現した。10 日以上経過後、発熱及び息切れが発現し、CT にてすりガラス様陰影が認められたことから、肺臓炎及び真菌感染が示唆され、β-D グルカンの上昇が認められた。本剤は休薬され、ステロイド、プレドニン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、酸素吸入などによる治療後に軽快した。治験責任医師は薬剤性肺臓炎を強く疑い、治験依頼者は真菌感染が交絡因子であると判断した。

患者 [redacted] は OCCC 及び肺転移のある 6[redacted] 歳女性であった。本剤投与の 2 ヵ月以内に息切れ、頻呼吸、すりガラス様陰影が認められた。CT にて両肺に新たなすりガラス様陰影が認められ、肺高血圧症が疑われ、腎機能障害及び肝機能障害を伴った。特定の病原体は検出されなかったが、全血細胞が増加し感染の可能性は排除できなかったため、抗生物質を投与した。CT で血栓は認めなかったが、血小板減少、D ダイマー増加、右室拡大から、微小血栓の可能性が考えられた。さらに、KL-6 が劇的に増加し、すりガラス様陰影が再発した。利尿剤、ステロイド剤、β-1 作動薬、酸素、抗感染症薬による治療後、患者は呼吸障害の後遺症を残し回復したが、KL-6 は顕著に増加した。治験責任医師は、肺臓炎を本剤と関連ありと判断した。治験依頼者は、感染及び微小血栓の可能性は除外できず、肺転移も交絡因子であると判断した。

患者 [redacted] は OCCC の 4[redacted] 歳女性であった。約 4 ヵ月間の本剤投与後にニューモシスチス肺炎を発現したが、休薬後、両肺にすりガラス様陰影の残存を認めるも、回復した。本剤再開 1 ヵ月後、$SpO_2$ が低下し、CT にて両側すりガラス様陰影を認め、さらに C 反応性蛋白増加及び KL-6 増加を認めた。本剤は休薬された。気管支鏡検査でリンパ球優位（56%）が明らかとなり、プレドニゾロンが投与された。10 日超経過後、薬剤誘発性肺臓炎と診断され、本剤の投与は中止された。本剤の最終投与の 1.5 ヵ月後に肺臓炎は回復し、プレドニゾロンは中止された。治験責任医師及び治験依頼者は肺臓炎を本剤と関係ありと判断した。治験依頼者はニューモシスチス肺炎を交絡因子として判断した。

肺臓炎／ILD により死亡した患者はなかった。初回投与から肺臓炎／ILD の初回発現までの期間の中央値は 86.0 日（範囲：50～190）、持続期間の中央値は 65.0 日（95%CI：42.00, NE）であった。

**<u>併合解析（CYH33-101 及び CYH33-G201 試験）</u>**

OCCC 患者群 137 例中 12 例（8.8%）に肺臓炎（7.3%、10/137 例）及び ILD（1.5%、2/137 例）が発現した。このうち 6 例（4.4%）にグレード 3 以上の事象が発現し、うち 5 例（3.6%）は肺臓炎、1 例（0.7%）は ILD であった。肺臓炎（4.4%、6/137 例）及び ILD（1.5%、2/137 例）の SAE は 8 例（5.8%）で認められた。肺臓炎／ILD により死亡した患者はなかった。肺臓炎／ILD により 2 例（16.7%）が治験薬投与を休薬し、8 例（66.7%）が治験薬投与を中止した。データカットオフ時点で 9 例（75.0%）が肺臓炎／ILD から回復又は軽快し、3 例（25.0%）が未回復であった。

肺臓炎 10 例中 8 例は CYH33-G201 試験の患者であり上述した。残る 2 例は CYH33-101 試験の患者であり以下に記述する。

患者 [redacted] は OCCC の 5[redacted] 歳女性であった。本剤投与 211 日目にグレード 2 の肺臓炎を発現し、転帰は回復であった。本剤の投与は変更されず、治験責任医師は本剤との因果関係を否定しなかった。

患者 [redacted] は OCCC の 4[redacted] 歳女性であった。本剤投与 84 日目にグレード 1 の肺臓炎を発現し、転帰は未回復であった。本剤の投与は変更されなかった。治験責任医師は本剤との因果関係を否定しなかった。

ILD の 2 例はいずれも CYH33-101 試験の症例であり、以下に要約する。

患者 [redacted] は再発 OCCC の 6[redacted] 歳女性で、ベースライン時に両肺に多発転移を伴っていた。本剤の初回投与から 84 日後、両側性間質性肺疾患（グレード 3）が発現した。検査の結果、抗核抗体陽性であり、ILD 発現の交絡因子である可能性が考えられた。抗感染症薬及びグルココルチコイドによる治療後、軽快した。気管支鏡検査、気管支肺胞洗浄検査、肺機能検査は未実施であった。本事象は患者の基礎疾患である自己免疫疾患及び感染と関連する可能性があったが本剤との因果関係について否定できなかった。

患者 [redacted] は OCCC の 5[redacted] 歳女性であった。ベースライン時、両肺に炎症が認められた。本剤の初回投与から約 3 ヵ月後、CT により両側の肺に炎症が認められ、ILD（グレード 2）と考えられた。本剤の投与を中止し、グルココルチコイドを投与したところ、軽快した。本事象は非感染性であり、気管支鏡検査及び自己免疫抗体は不明であった。本剤との因果関係は否定できなかった。

初回投与から肺臓炎／ILD の初回発現までの期間の中央値は 85.5 日（範囲：50～211）、持続期間の中央値は 146.0 日（95%CI：42.00, NE）であった。

解析した 4 つの患者サブグループ間で、全グレード及びグレード 3 以上の事象の発現割合及び発現までの時間に有意な差は認められなかった。固形癌 40 mg 以上投与患者群における肺臓炎の発現割合は、日本人患者（15.4%）の方が中国人患者（2.4%）より高かった（M5.3.5.3-1 TFLs 表 14.3.2.1.3a）。

### 2.7.4.2.1.7.8 胚・胎児毒性

**CYH33-G201 試験**

該当する事象は報告されなかった。

**併合解析（CYH33-101 及び CYH33-G201 試験）**

併合解析を実施しなかった。

### 2.7.4.2.1.7.9 腎障害

**CYH33-G201 試験**

解析を実施しなかった。

**併合解析（CYH33-101 及び CYH33-G201 試験）**

OCCC 患者群 137 例中 61 例（44.5%）で腎障害事象が発現した。内訳は蛋白尿（31.4%、43/137 例）、高クレアチン血症（14.6%、20/137 例）、血中尿素増加（4.4%、6/137 例）、腎機能障害（2.9%、4/137 例）、腎不全（1.5%、2/137 例）、急性腎障害（1.5%、2/137 例）、血中クレアチニン異常（0.7%、1/137 例）、糸球体濾過率減少（0.7%、1/137 例）、尿量減少（0.7%、1/137 例）であった。このうち 5 例（3.6%）はグレード 3 以上の腎障害事象であった。内訳は急性腎障害（1.5%、2/137 例）、蛋白尿（0.7%、1/137 例）、高クレアチン血症（0.7%、1/137 例）、腎不全（0.7%、1/137 例）、糸球体濾過率減少（0.7%、1/137 例）であった。重篤な腎障害事象は 4 例（2.9%）に発現し、内訳は急性腎障害（1.5%、2/137 例）、高クレアチン血症（0.7%、1/137 例）、腎不全（0.7%、1/137 例）であった。腎障害事象により死亡した患者はなかった。腎障害事象による治験薬の休薬、減量及び中止は、それぞれ 4 例（6.6%）、3 例（4.9%）及び 1 例（1.6%）で報告された。多くの患者（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。

初回投与から腎障害事象及びグレード 3 以上の腎障害事象の初回発現までの期間の中央値は、それぞれ 29.0 日（範囲：5～505）及び 84.0 日（範囲：32～449）であった。腎障害及びグレード 3 以上の腎障害事象の持続期間の中央値は、それぞれ 31.0 日（95%CI：22.00, 48.00）及び 17.0 日（95%CI：7.00, NE）であった。

解析した 3 つの患者サブグループ間で、腎障害事象の発現割合に有意な差はなかった。併合解析集団におけるベースラインの腎機能障害別のサブグループ解析の簡潔な要約については、2.7.4.5.1.2.4 項を参照のこと。

### 2.7.4.2.1.7.10 肝障害

**CYH33-G201 試験**

解析を実施しなかった。

**併合解析（CYH33-101 及び CYH33-G201 試験）**

OCCC 患者群 137 例中 43 例（31.4%）で肝障害事象が発現した。内訳は AST 増加（13.1%、18/137 例）、ALT 増加（13.1%、18/137 例）、血中ビリルビン増加（7.4%、12/137 例）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加（8.8%、12/137 例）、ALP 増加（7.3%、10/137 例）、肝機能異常（5.1%、7/137 例）、肝酵素上昇（0.7%、1/137 例）、肝不全（0.7%、1/137 例）、トランスアミナーゼ上昇（0.7%、1/137 例）、胆汁酸増加（0.7%、1/137 例）、薬物性肝障害（0.7%、1/137 例）、肝硬変（0.7%、1/137 例）、肝障害（0.7%、1/137 例）、トロンビン時間延長（0.7%、1/137 例）であった。

このうち 18 例（13.1%）にグレード 3 以上の肝障害事象が認められた。内訳は AST 増加（0.7%、1/137 例）、ALT 増加（5.8%、8/137 例）、ALP 増加（0.7%）、GGT 増加（2.9%、4/137 例）、肝機能異常（2.9%、4/137 例）、肝不全（0.7%、1/137 例）、肝酵素上昇（0.7%、1/137 例）、トランスアミナーゼ上昇（0.7%、1/137 例）、肝障害（0.7%、1/137 例）であった。重篤な肝障害事象は 6 例（4.4%）で認められ、内訳は AST 増加（1.5%、2/137 例）、ALT 増加

（1.5%、2/137 例）、肝不全（0.7%、1/137 例）、肝機能異常（0.7%、1/137 例）、トランスアミナーゼ上昇（0.7%、1/137 例）、肝障害（0.7%、1/137 例）であった。肝障害事象により死亡した患者はいなかった。肝障害による治験薬の休薬、減量及び中止は、それぞれ 9 例（20.9%）、5 例（11.6%）、2 例（4.7%）で発現した。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。

初回投与から肝障害及びグレード 3 以上の肝障害事象の初回発現までの期間の中央値は、それぞれ 42.0 日（範囲：1～451）及び 45.0 日（範囲：9～233）であった。肝障害及びグレード 3 以上の肝障害事象の持続期間の中央値は、それぞれ 28.0 日（95%CI：22.00, 42.00）及び 57.0 日（95%CI：43.00, 85.00）であった。

肝機能の臨床評価において、OCCC 患者群に Hy's Law の基準を満たす患者は確認されなかった（2.7.4.3.2 項）。固形癌 40 mg 以上投与患者群における肝機能評価の詳細は M5.3.5.3-1 の 3.1.6.9 項を参照のこと。

解析した 3 つの患者サブグループ間で肝障害事象の発現割合に有意な差はなかった。CYH33-G201 試験では中国人患者と日本人患者間で肝障害事象に若干の差が認められた。詳細については 2.7.4.5.1.1.4 を参照のこと。併合解析集団を対象にベースラインの肝機能別に実施したサブグループ解析の簡潔な要約については 2.7.4.5.1.2.3 項を参照のこと。

#### 2.7.4.2.1.8 器官別又は症候群別の有害事象の解析

CYH33-G201 試験で認められた TEAE 及び TRAE の SOC、PT 及び最高 CTCAE グレード別の要約を M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.3.1.28.a 及び表 14.3.1.29.a に示す。

併合解析集団における TEAE 及び TRAE の SOC、PT 及び最高 CTCAE グレード別の要約を M5.3.5.3-1 TFLs 表 14.3.2.1.1a 及び表 14.3.2.2.1a に示す。

### 2.7.4.2.2 個別有害事象の叙述による説明

試験治療中の死亡及びその他の SAE の叙述は、個々の試験の CSR を参照のこと（M5.3.5.1-1 CYH33-G201 CSR 14.3.3 項、M5.3.3.2 -1CYH33-101 Ia CSR 16.3.4 項、M5.3.5.1-2 CYH33-101 Ib コホート 5 CSR 14.3.3 項）。

## 2.7.4.3 臨床検査値の評価

### 2.7.4.3.1 血液学的検査

**CYH33-G201 試験**

CYH33-G201 試験におけるベースライン時と本剤投与後の血液学的検査の CTCAE グレードをシフトテーブルにより比較した表を M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.3.4.1.1.a に示す。本剤投与開始後の血液学的検査値異常の最高 CTCAE グレードを表 2.7.4-24 に示す。ほとんどの患者で血液学的検査値のグレードに悪化はないか、グレード 1 又は 2 の悪化であり、悪化後のグレード 2 が以下であった。本剤投与開始後に認められたグレード 3 以上の血液学的検査値の異常は、リ

ンパ球数減少（16.1%、15/93 例）、貧血（15.1%、14/93 例）、好中球数減少（5.4%、5/93 例）、血小板数減少（4.3%、4/93 例）、白血球数減少（1.1%、1/93 例）であった。

表 2.7.4-24. 投与開始後血液学的異常の最高 CTCAE グレードー併合解析（SAS）

| | Total (N=93) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Any Grade n (%)** | **Grade ≥ 3 n (%)** | **Grade 3 n (%)** | **Grade 4 n (%)** |
| 貧血 | 72 (77.4) | 14 (15.1) | 14 (15.1) | 0 |
| 血小板数減少 | 53 (57.0) | 4 (4.3) | 2 (2.2) | 2 (2.2) |
| リンパ球数減少 | 52 (55.9) | 15 (16.1) | 15 (16.1) | 0 |
| 好中球増加症 | 35 (37.6) | 0 | 0 | 0 |
| ヘモグロビン増加 | 30 (32.3) | 0 | 0 | 0 |
| 好中球数減少 | 29 (31.2) | 5 (5.4) | 5 (5.4) | 0 |
| 白血球数減少 | 21 (22.6) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 |
| リンパ球数増加 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 |

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Table 14.3.4.2.5.a
NCI-CTCAE Version 5.0
Baseline is defined as the last non-missing measurement prior to the first administration of study drug.
If the lab parameter CTCAE grade falls into two grade levels simultaneously, the higher grade level will be used in calculation.
Grade 0 is the normal value.

**併合解析（CYH33-101 及び CYH33-G201 試験）**

併合解析患者で認められた臨床検査値の最高 CTCAE グレードについて、ベースラインと比較したシフトテーブルを M5.3.5.3-1 TFLs 表 14.3.5.1a に示す。

OCCC 患者群では全体として血液学的パラメータに関して臨床的に意義のある変化は認められないか、グレード 1 又は 2 の変動のみが認められた。血液学的パラメータのベースラインから最高グレード 3 以上への変動の発現割合は、リンパ球数減少（12.4%）、ヘモグロビン減少（12.4%）、血小板数減少（5.1%）、好中球数減少（3.6%）、白血球数減少（0.7%）であった。

### 2.7.4.3.2 血液生化学的検査

**CYH33-G201 試験**

CYH33-G201 試験におけるベースラインと比較した血液生化学的検査の CTCAE グレードのシフトテーブルを M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.3.4.1.2.a に示す。本剤投与開始後、血液生化学的検査値異常の最高 CTCAE グレードを表 2.7.4-25 に示す。ほとんどの患者で、血液生化学パラメータのグレードに変化は認められないか、グレード 1 又は 2 の変化であり、変化後のグレードは 2 以下であった。患者の 5%以上に認められた試験治療開始後のグレード 3 以上の生化学的検査値異常は、高尿酸血症（22.6%、21/93 例）、ALT 増加（16.1%、15/93 例）、低カリウム血症（15.1%、14/93 例）、低ナトリウム血症（9.7%、9/93 例）、リパーゼ増加（8.6%、8/93 例）、AST 増加（7.5%、7/93 例）、低アルブミン血症（6.5%、6/93 例）、GGT 増加（5.4%、5/93 例）であった。

表 2.7.4-25. 本剤投与開始後の血液生化学的異常の最高 CTCAE グレードーCYH33-G201 試験（SAS）

| | Total (N=93) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Any Grade n (%) | Grade ≥ 3 n (%) | Grade 3 n (%) | Grade 4 n (%) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 76 (81.7) | 0 | 0 | 0 |
| 低アルブミン血症 | 76 (81.7) | 6 (6.5) | 6 (6.5) | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 56 (60.2) | 9 (9.7) | 9 (9.7) | 0 |
| 血中コレステロール増加 | 47 (50.5) | 0 | 0 | 0 |
| 低カリウム血症 | 47 (50.5) | 14 (15.1) | 14 (15.1) | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 45 (48.4) | 15 (16.1) | 11 (11.8) | 4 (4.3) |
| 高トリグリセリド血症 | 44 (47.3) | 0 | 0 | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 40 (43.0) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 37 (39.8) | 7 (7.5) | 5 (5.4) | 2 (2.2) |
| 低マグネシウム血症 | 37 (39.8) | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 0 |
| γーグルタミルトランスフェラーゼ増加 | 35 (37.6) | 5 (5.4) | 5 (5.4) | 0 |
| 低カルシウム血症 | 33 (35.5) | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 0 |
| リパーゼ増加 | 30 (32.3) | 8 (8.6) | 6 (6.5) | 2 (2.2) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 27 (29.0) | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 0 |
| 血中ビリルビン増加 | 24 (25.8) | 4 (4.3) | 4 (4.3) | 0 |
| 高尿酸血症 | 21 (22.6) | 21 (22.6) | 21 (22.6) | 0 |
| 高マグネシウム血症 | 16 (17.2) | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 0 |
| 高カルシウム血症 | 11 (11.8) | 1 (1.1) | 0 | 1 (1.1) |
| アミラーゼ増加 | 11 (11.8) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 |
| 高カリウム血症 | 8 (8.6) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 |
| 高ナトリウム血症 | 5 (5.4) | 0 | 0 | 0 |
| 低血糖 | 5 (5.4) | 0 | 0 | 0 |

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Table 14.3.4.2.6.a
NCI-CTCAE Version 5.0
Baseline is defined as the last non-missing measurement prior to the first administration of study drug.
If the lab parameter CTCAE grade falls into two grade levels simultaneously, the higher grade level will be used in calculation.
Grade 0 is the normal value.

CYH33-G201 試験における肝機能検査の結果の要約を M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.3.4.2.8.a に示す。最高 ALT 値 vs. 最高 T-BIL 値及び最高 AST 値 vs. 最高 T-BIL 値の散布図を M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 図 14.2.4.1.a に示す。

3 例でベースライン後のトランスアミナーゼ値、BILI 値、ALP 値が Potential Hy's Law の基準（AST 又は ALT ≥ 3 × ULN かつ TBIL ≥ 2 × ULN）に該当し、2 例はベースライン後の肝機能値が Hy's Law の基準に該当した。これら 3 例は全例が交絡因子を有していた。試験中に Hy's Law の基準に該当した症例は確認されなかった。

**併合解析（CYH33-101 及び CYH33-G201 試験）**

OCCC 患者群では全体として血液生化学的パラメータに臨床的に意義のある変化は認められないか、グレード 1 又は 2 の変動のみが認められた。血液生化学的検査で 5%以上の患者に認められたベースラインから最高グレード 3 以上へ悪化した項目は、血中ブドウ糖増加（16.8%）、血

中カリウム減少（12.4%）、ALT 増加（10.9%）、血中尿酸増加（9.5%）、GGT 増加（8.7%）、血中ナトリウム減少（7.3%）、リパーゼ増加（5.9%）、AST 増加（5.1%）であった（M5.3.5.3-1 TFLs 表 14.3.5.1a）。

併合解析集団における肝機能検査の結果の要約を M5.3.5.3-1 TFLs 表 14.3.5.2a に示す。Hy's Law の基準に該当する症例は確認されなかった。Potential Hy's Law の基準に該当するすべての症例を M5.3.5.3-1 TFLs 一覧表 16.2.7a に示す。

#### 2.7.4.3.3 尿検査

**CYH33-G201 試験**

CYH33-G201 試験における尿検査値の CTCAE グレードの本剤の投与前後でのシフトテーブルを M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.3.4.1.3.a に示す。ほとんどの患者で尿検査値のグレードに変化はないか、グレード 1 又は 2 の変化であり、変化後にグレード 2 以下であった。

**併合解析（CYH33-101 及び CYH33-G201 試験）**

OCCC 患者群及び解析したいずれのサブグループでも患者の 50%超で蛋白尿が認められたが、いずれもグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 以上の異常は発現しなかった（M5.3.5.3-1 TFLs 表 14.3.5.1a）。

### 2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

#### 2.7.4.4.1 バイタルサイン

**CYH33-G201 試験**

CYH33-G201 試験で本剤投与開始後に認められた特記すべきバイタルサイン値を M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.3.4.4.2.a に示す。投与開始後に認められた特記すべき著明なバイタルサインの変化は脈拍数と体重であった。ベースラインに比し体重が 10%以上減少した患者は 34 例（36.6%）、10%以上増加した患者は 10 例（10.8%）であった。また脈拍数が 100 bpm 以上かつベースラインから 25%以上増加した患者は 30 例（32.3%）であった。その他の特記すべきバイタルサインの異常として、4 例（4.3%）で収縮期血圧が 90 mmHg 以下かつベースラインから 20 mmHg 以上の低下、7 例（7.5%）で拡張期血圧が 105 mmHg 以上かつ 15 mmHg 以上の上昇、3 例（3.2%）で拡張期血圧が 50 mmHg 以下かつベースラインから 15 mmHg 以上の低下、2 例（2.2%）で体温が 39.1°C 以上となった。

**併合解析（CYH33-101 及び CYH33-G201 試験）**

併合解析で本剤投与開始後に認められた特記すべきバイタルサイン値を M5.3.5.3-1 TFLs 表 14.3.5.4a に示す。

OCCC 患者群では、本剤投与開始後の特記すべきバイタルサインの異常は主に脈拍数と体重の変化に認められ、CYH33-G201 試験で報告されたものと概ね一貫していた。体重がベースラインより 10%以上減少した患者が 49 例（35.8%）、同 10%以上増加した患者が 10 例（7.3%）、脈拍

数がベースライン時より 25%以上増加し 100 bpm 以上となった患者が 37 例（27.0%）であった。その他の特記すべきバイタルサイン異常として、5 例（3.6%）で収縮期血圧の 90 mmHg 以下への変化、10 例（7.3%）で拡張期血圧のベースラインからの 15 mmHg 以上の上昇かつ 105 mmHg 以上への変化、3 例（2.2%）で拡張期血圧のベースラインからの 15 mmHg 以上の低下かつ 50 mmHg 以下への変化、及び 2 例（1.5%）で体温 39.1°C 以上が認められた。

#### 2.7.4.4.2 ECG

**CYH33-G201 試験**

CYH33-G201 試験でのベースラインからの QT/QTcF 間隔の変化の要約を表 2.7.4-26 に示す。

QTcF 間隔のベースラインからの最大延長は患者の過半数（55.9%、52/93 例）で 30 ms 以下、28 例（30.1%）で 30 ms 超 60 ms 以下であった。9 例（9.7%）でベースラインからの QTcF 間隔の最大延長が 60 ms 超であった。本剤投与後の QTcF 間隔の最大値は 16 例（17.2%）で 450 ms 超 480 ms 以下であり、4 例（4.3%）で 480 ms 超 500 ms 以下であり、500 ms 超となった患者はいなかった。

表 2.7.4-26. 本剤投与後の特記すべき ECG 値－CYH33-G201 試験（SAS）

| | **Total (N=93)**<br>**n (%)** |
|---|---|
| **QT Interval (ms)** | |
| Number of subjects with non-missing values | 93 (100) |
| New > 450 to <= 480 | 9 (9.7) |
| New > 480 to <= 500 | 1 (1.1) |
| New > 500 | 0 |
| Increase from Baseline (ms) | |
| <= 30 | 25 (26.9) |
| > 30 to <= 60 | 46 (49.5) |
| > 60 | 14 (15.1) |
| **QTcF (ms)** | |
| Number of subjects with non-missing values | 93 (100) |
| New > 450 to <= 480 | 16 (17.2) |
| New > 480 to <= 500 | 4 (4.3) |
| New > 500 | 0 |
| Increase from Baseline (ms) | |
| <= 30 | 52 (55.9) |
| > 30 to <= 60 | 28 (30.1) |
| > 60 | 9 (9.7) |
| **Heart rate (beats/min)** | |
| Increase from baseline > 25% and to a value > 100 | 20 (21.5) |
| Decrease from baseline > 25% and to a value < 50 | 1 (1.1) |
| **PR Interval (ms)** | |
| Increase from baseline > 25% and to a value > 200 | 0 |
| New value of > 200 | 2 (2.2) |
| **QRS Interval (ms)** | |
| Increase from baseline > 25% and to a value > 120 | 1 (1.1) |
| New value of > 120 | 1 (1.1) |

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Table 14.3.4.5.1.a

心電図 QT 延長のグレード 3 以上の TEAE 又は SAE は認められず、この事象により治験を中止した患者もいなかった。

**併合解析（CYH33-101 及び CYH33-G201 試験）**

投与開始後の ECG の臨床的に有意な異常の要約を M5.3.5.3-1 TFLs 表 14.3.5.3a に示す。

OCCC 患者群における ECG 所見は、概ね CYH33-G201 試験で認められた所見と一貫していた。過半数の患者（55.5%、76/137 例）ではベースラインから QTcF 間隔の最大延長は 30 ms 以下であり、37 例（27.0%）が 30 ms 超 60 ms 以下であった。13 例（9.5%）はベースラインから QTcF 間隔の最大延長が 60 ms 超であった。本剤投与後の QTcF 間隔の最大値が 19 例（13.9%）で 450 ms 超 480 ms 以下、5 例（3.6%）で 480 ms 超 500 ms 以下、1 例で 500 ms 超であった。臨床症状を伴う QTcF 延長はいずれの患者にも認められなかった。

主な顕著な ECG 異常は、ベースラインからの QTcF 延長であった。しかし、ほとんどの症例は一過性であり、QTcF 間隔は 500 msec 未満であるか、ベースラインからの延長が 60 msec 未満であった。その他の ECG パラメータには、ベースラインからの臨床的に有意な変化は認められなかった。全体として、これらの結果から、OCCC 患者では本剤の単剤療法は ECG パラメータに臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示唆された。

#### 2.7.4.4.3 安全性に関連するその他の観察項目

##### 2.7.4.4.3.1 身体的診察

身体的診察の詳細については、個々の試験の CSR を参照のこと（M5.3.5.1-1 CYH33-G201 CSR 12.5.3.1 項、M5.3.3.2-1CYH33-101 Ia CSR 12.5.4 項、及び M5.3.5.1-2 CYH33-101 第 Ib 相コホート 5 CSR 12.5.4 項）。

##### 2.7.4.4.3.2 ECOG PS

ECOG PS の詳細については個々の試験の CSR を参照のこと（M5.3.5.1-1 CYH33-G201 CSR 12.5.3.3 項、M5.3.3.2-1 CYH33-101 Ia CSR 12.5.5 項、及び M5.3.5.1-2 CYH33-101 第 Ib 相コホート 5 CSR 12.5.5 項）。

### 2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

#### 2.7.4.5.1 内因性要因

OCCC 患者群 137 例中 52 例が日本人であり、その全例が CYH33-G201 試験に登録された。残る 85 例は中国人であった。日本人患者のサブグループ解析結果の詳細を 2.7.4.5.1.1 項に示す。

##### 2.7.4.5.1.1 日本人患者における安全性の結果

CYH33-G201 試験に組み入れられた日本人患者の安全性の詳細な結果を M5.3.5.1-1 CYH33-G201 CSR 付録 16.1.15 に示す。

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性を M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.1.5.b に要約した。

52 例全員が女性で、年齢の中央値は 53.5 歳（範囲：31～76）、ほとんどが 65 歳未満（92.3%、48/52 例）であった。ほとんどの患者でベースラインの ECOG PS は 0（94.2%、49/52 例）であった。

試験登録時、いずれの患者も原発部位は卵巣であり、1 ヵ所以上の転移部位が認められた。患者の 73.1%（38/52 例）で 2 ヵ所以上の転移部位が認められた。すべての患者で 1 つ以上の抗腫瘍療法歴があり、73.1%（38/52 例）は 2 つ以上の抗腫瘍療法を受けていた。すべて患者がプラチナ製剤を含む化学療法を受けていた。42 例（80.8%）が分子標的療法を受け、ベバシズマブ（69.2%、36/52 例）及び PARP 阻害剤（28.8%、15/52 例）を含む治療薬の投与を受けていた。

46 例（88.5%）が中央検査機関で確認した *PIK3CA* 遺伝子ホットスポット変異を有し、その内訳は 20 例（38.5%）がエクソン 9 変異、26 例（50.0%）がエクソン 20 変異であった。

#### 2.7.4.5.1.1.1 曝露状況

本剤の曝露量及び曝露期間の国別の要約を表 2.7.4-27 に示す。

日本人患者 52 例における投与期間の中央値は 16.60 週（範囲：1.4～63.0）であり、13 例（25.0%）は 24 週を超える期間、本剤の投与を受けた。相対用量強度の中央値は 72.40%（範囲：29.8～100.0）であった。21 例（40.4%）は相対用量強度 80%～120%であり、31 例（59.6%）は相対用量強度 80%未満であった。

表 2.7.4-27. 国別の曝露状況－併合解析（SAS）

| | **Any Dosing with Solid Tumors** | | **CYH33 ≥ 40mg QD** | | **CYH33 40mg QD OCCC** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **China (N=243)** | **Japan (N=52)** | **China (N=220)** | **Japan (N=52)** | **China (N=85)** | **Japan (N=52)** |
| **Treatment duration (weeks)** | | | | | | |
| n | 243 | 52 | 220 | 52 | 85 | 52 |
| Mean (SD) | 14.94 (19.195) | 18.51 (15.507) | 15.35 (19.678) | 18.51 (15.507) | 22.35 (23.327) | 18.51 (15.507) |
| Median | 8.6 | 16.6 | 9 | 16.6 | 14.4 | 16.6 |
| Q1, Q3 | 4.30, 18.00 | 7.05, 24.65 | 4.20, 18.30 | 7.05, 24.65 | 6.10, 29.30 | 7.05, 24.65 |
| Min, Max | 0.1, 123.6 | 1.4, 63.0 | 0.1, 123.6 | 1.4, 63.0 | 0.6, 103.0 | 1.4, 63.0 |
| **Treatment duration (weeks), n (%)** | | | | | | |
| <= 6 | 92 (37.9) | 12 (23.1) | 83 (37.7) | 12 (23.1) | 20 (23.5) | 12 (23.1) |
| > 6 to <= 12 | 55 (22.6) | 10 (19.2) | 46 (20.9) | 10 (19.2) | 13 (15.3) | 10 (19.2) |
| > 12 to <= 18 | 37 (15.2) | 8 (15.4) | 34 (15.5) | 8 (15.4) | 16 (18.8) | 8 (15.4) |
| > 18 to <= 24 | 19 (7.8) | 9 (17.3) | 19 (8.6) | 9 (17.3) | 8 (9.4) | 9 (17.3) |
| > 24 to <= 48 | 25 (10.3) | 9 (17.3) | 24 (10.9) | 9 (17.3) | 17 (20.0) | 9 (17.3) |
| > 48 to <= 72 | 9 (3.7) | 4 (7.7) | 8 (3.6) | 4 (7.7) | 7 (8.2) | 4 (7.7) |
| > 72 | 6 (2.5) | 0 | 6 (2.7) | 0 | 4 (4.7) | 0 |
| **Cumulative actual treatment dose (mg)** | | | | | | |
| n | 243 | 52 | 220 | 52 | 85 | 52 |
| Mean (SD) | 2816.1 (3325.90) | 3480.4 (2761.54) | 2948.4 (3424.67) | 3480.4 (2761.54) | 4123.1 (3985.80) | 3480.4 (2761.54) |
| Median | 1640 | 2620 | 1760 | 2620 | 2860 | 2620 |

| | Any Dosing with Solid Tumors | | CYH33 ≥ 40mg QD | | CYH33 40mg QD OCCC | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | China (N=243) | Japan (N=52) | China (N=220) | Japan (N=52) | China (N=85) | Japan (N=52) |
| Q1, Q3 | 720.0, 3530.0 | 1495.0, 4400.0 | 720.0, 3755.0 | 1495.0, 4400.0 | 1170.0, 6170.0 | 1495.0, 4400.0 |
| Min, Max | 40, 21960 | 150, 10920 | 40, 21960 | 150, 10920 | 160, 19250 | 150, 10920 |
| **Dose intensity (mg/day)** | | | | | | |
| n | 243 | 52 | 220 | 52 | 85 | 52 |
| Mean (SD) | 29.38 (8.618) | 28.90 (7.736) | 30.19 (8.215) | 28.90 (7.736) | 28.63 (7.700) | 28.90 (7.736) |
| Median | 29.1 | 28.95 | 30 | 28.95 | 28 | 28.95 |
| Q1, Q3 | 24.00, 36.80 | 22.75, 35.15 | 24.40, 37.45 | 22.75, 35.15 | 24.30, 34.70 | 22.75, 35.15 |
| Min, Max | 0.9, 52.9 | 11.9, 40.0 | 10.2, 52.9 | 11.9, 40.0 | 10.2, 40.0 | 11.9, 40.0 |
| **Relative dose intensity (%)** | | | | | | |
| n | 243 | 52 | 220 | 52 | 85 | 52 |
| Mean (SD) | 76.26 (19.605) | 72.26 (19.339) | 74.70 (19.784) | 72.26 (19.339) | 71.56 (19.259) | 72.26 (19.339) |
| Median | 78.4 | 72.4 | 74.8 | 72.4 | 70 | 72.4 |
| Q1, Q3 | 62.10, 93.80 | 56.95, 87.95 | 60.85, 92.90 | 56.95, 87.95 | 60.80, 86.70 | 56.95, 87.95 |
| Min, Max | 25.5, 100.0 | 29.8, 100.0 | 25.5, 100.0 | 29.8, 100.0 | 25.5, 100.0 | 29.8, 100.0 |
| **Relative dose intensity (%), n (%)** | | | | | | |
| < 80% | 124 (51.0) | 31 (59.6) | 122 (55.5) | 31 (59.6) | 53 (62.4) | 31 (59.6) |
| 80% to 120% | 119 (49.0) | 21 (40.4) | 98 (44.5) | 21 (40.4) | 32 (37.6) | 21 (40.4) |

Source: M5.3.5.3-1 TFLs Table 14.1.3.2a
Treatment duration is defined as treatment end date – treatment start date + 1.

#### 2.7.4.5.1.1.2 用量制限毒性

第 2.7.4.2.1.1 項を参照のこと。

#### 2.7.4.5.1.1.3 有害事象の概要

国別の TEAE の概要を表 2.7.4-28 に示す。

日本人患者 52 例の全例で 1 件以上の TEAE 及び 1 件以上の TRAE が発現した。SAE は 31 例（59.6%）に認められた。本剤の投与中止に至った TEAE は 15 例（28.8%）に認められた。

表 2.7.4-28. 試験治療下で発現した有害事象の国別の概要－併合解析（SAS）

| | Any Dosing with Solid Tumors | | CYH33 ≥ 40mg QD | | CYH33 40mg QD OCCC | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | China (N=243) n (%) | Japan (N=52) n (%) | China (N=220) n (%) | Japan (N=52) n (%) | China (N=85) n (%) | Japan (N=52) n (%) |
| **Subject with at least one TEAE** | 243 (100) | 52 (100) | 220 (100) | 52 (100) | 85 (100) | 52 (100) |
| Treatment-related TEAEs | 239 (98.4) | 52 (100) | 217 (98.6) | 52 (100) | 85 (100) | 52 (100) |
| **Serious TEAEs** | 120 (49.4) | 31 (59.6) | 115 (52.3) | 31 (59.6) | 48 (56.5) | 31 (59.6) |
| Treatment-related serious TEAEs | 74 (30.5) | 21 (40.4) | 72 (32.7) | 21 (40.4) | 28 (32.9) | 21 (40.4) |
| **Grade >=3 TEAEs** | 202 (83.1) | 47 (90.4) | 189 (85.9) | 47 (90.4) | 71 (83.5) | 47 (90.4) |
| Grade 3 | 170 (70.0) | 40 (76.9) | 158 (71.8) | 40 (76.9) | 59 (69.4) | 40 (76.9) |
| Grade 4 | 14 (5.8) | 3 (5.8) | 13 (5.9) | 3 (5.8) | 7 (8.2) | 3 (5.8) |
| Grade 5 | 18 (7.4) | 4 (7.7) | 18 (8.2) | 4 (7.7) | 5 (5.9) | 4 (7.7) |

| | Any Dosing with Solid Tumors | | CYH33 ≥ 40mg QD | | CYH33 40mg QD OCCC | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | China (N=243) n (%) | Japan (N=52) n (%) | China (N=220) n (%) | Japan (N=52) n (%) | China (N=85) n (%) | Japan (N=52) n (%) |
| **Treatment-related Grade >=3 TEAEs** | 183 (75.3) | 41 (78.8) | 173 (78.6) | 41 (78.8) | 63 (74.1) | 41 (78.8) |
| Grade 3 | 174 (71.6) | 36 (69.2) | 164 (74.5) | 36 (69.2) | 61 (71.8) | 36 (69.2) |
| Grade 4 | 7 (2.9) | 5 (9.6) | 7 (3.2) | 5 (9.6) | 2 (2.4) | 5 (9.6) |
| Grade 5 | 2 (0.8) | 0 | 2 (0.9) | 0 | 0 | 0 |
| **TEAEs leading to drug interruption** | 198 (81.5) | 34 (65.4) | 185 (84.1) | 34 (65.4) | 70 (82.4) | 34 (65.4) |
| Treatment-related TEAEs leading to drug interruption | 186 (76.5) | 26 (50.0) | 173 (78.6) | 26 (50.0) | 63 (74.1) | 26 (50.0) |
| **TEAEs leading to dose reduction** | 101 (41.6) | 37 (71.2) | 99 (45.0) | 37 (71.2) | 50 (58.8) | 37 (71.2) |
| Treatment-related TEAEs leading to dose reduction | 99 (40.7) | 36 (69.2) | 98 (44.5) | 36 (69.2) | 50 (58.8) | 36 (69.2) |
| **TEAEs leading to drug discontinuation** | 35 (14.4) | 15 (28.8) | 33 (15.0) | 15 (28.8) | 15 (17.6) | 15 (28.8) |
| Treatment-related TEAEs leading to drug discontinuation | 22 (9.1) | 13 (25.0) | 21 (9.5) | 13 (25.0) | 9 (10.6) | 13 (25.0) |
| **TEAEs leading to death** | 18 (7.4) | 4 (7.7) | 18 (8.2) | 4 (7.7) | 5 (5.9) | 4 (7.7) |
| Treatment-related TEAEs leading to death | 2 (0.8) | 0 | 2 (0.9) | 0 | 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.

#### 2.7.4.5.1.1.4 試験治療下で発現した有害事象及び治験薬に関連した TEAE

CYH33-G201 試験において日本人患者の 10%以上に発現した TEAE 及び TRAE の PT 別及び最高 CTCAE グレード別の要約をそれぞれ表 2.7.4-29 及び表 2.7.4-30 に示す。

日本人患者 52 例の全例で 1 件以上の TEAE が発現した。主な TEAE（PT 別、発現割合 30%以上）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）、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、ほとんどがグレード 3 であった。グレード 4 及び 5 の TEAE はそれぞれ 3 例及び 4 例に発現した。主なグレード 3 以上の TEAE（発現割合 10%以上）は高血糖（38.5%、20/52 例）、発疹（38.5%、20/52 例）、貧血（15.4%、8/52 例）、ALT 増加（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。

表 2.7.4-29. 発現割合 10%以上の TEAE（PT 及び最高 CTCAE グレード別）（日本人患者）－CYH33-G201 試験（SAS）

| | Total (Japanese) (N=52) | |
|---|---|---|
| **MedDRA Preferred Term** | **Any Grade n (%)** | **Grade ≥ 3 n (%)** |
| **Subjects with at least one event** | 52 (100) | 47 (90.4) |
| 高血糖 | 44 (84.6) | 20 (38.5) |
| 発疹 | 41 (78.8) | 20 (38.5) |
| 口内炎 | 39 (75.0) | 3 (5.8) |
| 悪心 | 31 (59.6) | 0 |
| 下痢 | 25 (48.1) | 3 (5.8) |
| 食欲減退 | 20 (38.5) | 6 (11.5) |
| 体重減少 | 19 (36.5) | 4 (7.7) |
| 末梢性浮腫 | 19 (36.5) | 4 (7.7) |
| 疲労 | 17 (32.7) | 4 (7.7) |
| 血小板減少症 | 16 (30.8) | 3 (5.8) |
| 不眠症 | 13 (25.0) | 2 (3.8) |
| 貧血 | 13 (25.0) | 8 (15.4) |
| 皮膚乾燥 | 12 (23.1) | 0 |
| 腹痛 | 12 (23.1) | 0 |
| 便秘 | 11 (21.2) | 0 |
| 好中球減少症 | 11 (21.2) | 4 (7.7) |
| 頭痛 | 11 (21.2) | 1 (1.9) |
| 嘔吐 | 10 (19.2) | 0 |
| 発熱 | 10 (19.2) | 0 |
| 低カリウム血症 | 9 (17.3) | 6 (11.5) |
| 味覚不全 | 9 (17.3) | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 8 (15.4) | 7 (13.5) |
| 肺臓炎 | 8 (15.4) | 5 (9.6) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 7 (13.5) | 1 (1.9) |
| 蛋白尿 | 7 (13.5) | 1 (1.9) |

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Table 14.3.1.26.b
NCI-CTCAE Version 5.0
MedDRA version 27.0
N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category.

日本人患者の全例に少なくとも 1 件の TRAE が発現し、患者の 30%以上で報告された TRAE（PT 別）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 は患者の 78.8%（41/52 例）で報告され、そのほとんどがグレード 3 であった。グレード 5 の TRAE は認められなかった。患者の 5%以上に発現したグレード 3 以上の TRAE は、高血糖（34.6%、18/52 例）、発疹（34.6%、18/52 例）、ALT 増加（11.5%、6/52 例）、肺臓炎（9.6%、5/52 例）、食欲減退（7.7%、4/52 例）、好中球減少症（7.7%、4/52 例）、体重減少（7.7%、4/52 例）、疲労（5.8%、3/52 例）、口内炎（5.8%、3/52 例）、血小板減少症（5.8%、3/52 例）であった。

表 2.7.4-30. 発現割合 10%以上の治験薬に関連した TEAE（PT 別及び最高 CTCAE グレード別）（日本人患者）－CYH33-G201 試験（SAS）

| | Total (Japanese) (N=52) | |
|---|---|---|
| **MedDRA Preferred Term** | **Any Grade n (%)** | **Grade ≥ 3 n (%)** |
| **Subjects with at least one event** | 52 (100) | 41 (78.8) |
| 高血糖 | 44 (84.6) | 18 (34.6) |
| 発疹 | 39 (75.0) | 18 (34.6) |
| 口内炎 | 39 (75.0) | 3 (5.8) |
| 悪心 | 26 (50.0) | 0 |
| 下痢 | 19 (36.5) | 2 (3.8) |
| 食欲減退 | 18 (34.6) | 4 (7.7) |
| 疲労 | 16 (30.8) | 3 (5.8) |
| 血小板減少症 | 16 (30.8) | 3 (5.8) |
| 体重減少 | 13 (25.0) | 4 (7.7) |
| 好中球減少症 | 11 (21.2) | 4 (7.7) |
| 味覚不全 | 8 (15.4) | 0 |
| 末梢性浮腫 | 8 (15.4) | 2 (3.8) |
| 肺臓炎 | 8 (15.4) | 5 (9.6) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 7 (13.5) | 6 (11.5) |
| 蛋白尿 | 7 (13.5) | 1 (1.9) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 6 (11.5) | 1 (1.9) |
| 嘔吐 | 6 (11.5) | 0 |

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Table 14.3.1.27.b
NCI-CTCAE Version 5.0
MedDRA version 27.0
N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category.

CYH33-G201 試験の日本人患者と中国人患者の間で発現割合が 10%以上異なる TEAE 及びグレード 3 以上の TEAE を表 2.7.4-31 に示す。

全体として、TEAE の種類は日本人と中国人の OCCC 患者間で類似していたが、一部の TEAE は発現割合がわずかに異なっていた。

中国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 10%以上高かった TEAE は発疹（日本人 78.8% vs. 中国人 68.3%、以下同順）、口内炎（75.0% vs. 61.0%）、不眠症（25.0% vs. 14.6%）、皮膚乾燥（23.1% vs. 7.3%）、好中球減少症（21.2% vs. 4.9%）、味覚不全（17.3% vs. 0）、肺臓炎（15.4% vs. 0）であった。日本人患者と比較して中国人患者で 10%以上発現割合が高かった TEAE は、高血糖（日本人 84.6% vs. 中国人 95.1%、以下同順）、体重減少（36.5% vs. 53.7%）、疲労（32.7% vs. 58.5%）、血小板減少症（30.8% vs. 46.3%）、貧血（25.0% vs. 53.7%）、嘔吐（19.2% vs. 48.8%）、蛋白尿（13.5% vs. 48.8%）、低アルブミン血症（7.7% vs. 29.3%）、顔面浮腫（3.8% vs. 31.7%）、尿路感染（3.8% vs. 22.0%）、高コレステロール血症（3.8% vs. 19.5%）、血中ビリルビン増加（3.8% vs. 14.6%）、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（3.8% vs. 14.6%）、ALP 増加（1.9% vs. 12.2%）、フィブリン D ダイマー増加（1.9% vs. 12.2%）、浮動性めまい（0 vs. 14.6%）であった。

グレード 3 以上の TEAE の発現割合は、日本人患者で 90.4%、中国人患者で 75.6%であった。中国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 10%以上高かったグレード 3 以上の TEAE は高血糖（日本人 38.5% vs. 中国人 24.4%、以下同順）、ALT 増加（13.5% vs. 0）であった。日本人患者と比較して中国人患者で発現割合が 10%以上高かったグレード 3 以上の TEAE はなかった。

日本人患者 8 例で肺臓炎が報告され、そのうち 3 例がグレード 1、5 例がグレード 3 以上であった。中国人患者では肺臓炎は報告されなかった。肺臓炎を生じた 8 例に ILD は認められず、致死的転帰も報告されなかった。6 例は事象発現の交絡因子の可能性がある既往歴又は合併症を有していた。治験薬投与中止又は休薬後、ほとんどの事象は回復し、グレード 1 の事象を発現した 2 例はデータカットオフ時点で未回復であった。

表 2.7.4-31. 日本人患者と中国人患者で発現割合に 10%以上の差が認められた TEAE 及びグレード 3 以上の TEAE－CYH33-G201 試験（SAS）

| MedDRA Preferred Term | Japanese subjects (N=52) n (%) | Chinese subjects (N=41) n (%) |
|---|---|---|
| **Higher Incidence in Japanese vs. Chinese** | | |
| **TEAEs** | | |
| 発疹 | 41 (78.8) | 28 (68.3) |
| 口内炎 | 39 (75.0) | 25 (61.0) |
| 不眠症 | 13 (25.0) | 6 (14.6) |
| 皮膚乾燥 | 12 (23.1) | 3 (7.3) |
| 好中球減少症 | 11 (21.2) | 2 (4.9) |
| 味覚不全 | 9 (17.3) | 0 |
| 肺臓炎 | 8 (15.4) | 0 |
| **Grade >=3 TEAEs** | | |
| 高血糖 | 20 (38.5) | 10 (24.4) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 7 (13.5) | 0 |
| **Lower Incidence in Japanese vs. Chinese** | | |
| **TEAEs** | | |
| 高血糖 | 44 (84.6) | 39 (95.1) |
| 体重減少 | 19 (36.5) | 22 (53.7) |
| 疲労 | 17 (32.7) | 24 (58.5) |
| 血小板減少症 | 16 (30.8) | 19 (46.3) |
| 貧血 | 13 (25.0) | 22 (53.7) |
| 嘔吐 | 10 (19.2) | 20 (48.8) |
| 蛋白尿 | 7 (13.5) | 20 (48.8) |
| 低アルブミン血症 | 4 (7.7) | 12 (29.3) |
| 顔面浮腫 | 2 (3.8) | 13 (31.7) |
| 尿路感染 | 2 (3.8) | 9 (22.0) |
| 高コレステロール血症 | 2 (3.8) | 8 (19.5) |
| 血中ビリルビン増加 | 2 (3.8) | 6 (14.6) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 2 (3.8) | 6 (14.6) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1 (1.9) | 5 (12.2) |
| フィブリンDダイマー増加 | 1 (1.9) | 5 (12.2) |
| 浮動性めまい | 0 | 6 (14.6) |

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Table 14.3.1.2.b, Table 14.3.1.2.c
NCI-CTCAE Version 5.0
MedDRA version 27.0
N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category.

#### 2.7.4.5.1.1.5 死亡

主な死因別の死亡を M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.3.3.1.b に要約した。

データカットオフ時点で 26 例（50.0%）が死亡し、主な死因は疾患進行（42.3%、22/52 例）であった。

日本人患者の死亡は 7 例で、本剤の最終投与から 28 日以内に死亡し、このうち 3 例（[redacted]、[redacted]、[redacted]）は疾患進行、残る 4 例は AE のために死亡した。AE の内訳は心室細動（[redacted]）、敗血症（[redacted]）、死亡（[redacted]）、心内膜炎（[redacted]）であった（M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.3.1.12.b）。治験責任医師又は治験依頼者により本剤と関連ありと判定されたグレード 5 の事象はなかった。AE による死亡例については、2.7.4.2.1.4 項に要約した。

#### 2.7.4.5.1.1.6 重篤な有害事象

日本人患者における PT 別の SAE 及び本剤に関連した SAE の要約を、それぞれ表 2.7.4-32 及び M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.3.1.7.b に示す。

SAE は 31 例（59.6%）に認められ、主な SAE（発現割合 5%以上）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）であった。その他の SAE は 1 例又は 2 例にのみ認められた。

本剤に関連した SAE は 21 例（40.4%）に認められた。主な SAE（発現割合 5%以上）は肺臓炎（11.5%、6/52 例）、発疹（9.6%、5/52 例）、食欲減退（5.8%、3/52 例）であった。その他の本剤に関連した SAE は 1 例又は 2 例にのみ認められた。

表 2.7.4-32. 重篤な TEAE（PI 及び最高 CTCAE グレード別）（日本人患者）－CYH33-G201 試験（SAS）

| MedDRA Preferred Term | Total (Japanese) (N=52) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Any Grade n (%) | Grade ≥ 3 n (%) | Grade 3 n (%) | Grade 4 n (%) | Grade 5 n (%) |
| **Subjects with at least one event** | 31 (59.6) | 31 (59.6) | 24 (46.2) | 3 (5.8) | 4 (7.7) |
| 肺臓炎 | 6 (11.5) | 5 (9.6) | 4 (7.7) | 1 (1.9) | 0 |
| 発疹 | 5 (9.6) | 5 (9.6) | 5 (9.6) | 0 | 0 |
| ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 | 4 (7.7) | 3 (5.8) | 3 (5.8) | 0 | 0 |
| 食欲減退 | 4 (7.7) | 4 (7.7) | 4 (7.7) | 0 | 0 |
| 腹水 | 3 (5.8) | 3 (5.8) | 3 (5.8) | 0 | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (3.8) | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 0 | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (3.8) | 2 (3.8) | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 0 |
| 急性腎障害 | 2 (3.8) | 2 (3.8) | 2 (3.8) | 0 | 0 |
| 末梢性浮腫 | 2 (3.8) | 2 (3.8) | 2 (3.8) | 0 | 0 |
| ぶどう膜炎 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 0 | 1 (1.9) | 0 |
| カテーテル留置部位感染 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 0 | 0 |
| ケトアシドーシス | 1 (1.9) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 下痢 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 0 | 0 |

| MedDRA Preferred Term | Total (Japanese) (N=52) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Any Grade n (%) | Grade ≥ 3 n (%) | Grade 3 n (%) | Grade 4 n (%) | Grade 5 n (%) |
| 亜イレウス | 1 (1.9) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低アルブミン血症 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 0 | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 0 | 0 |
| 低酸素症 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 0 | 0 |
| 傍腫瘍性神経症候群 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 0 | 0 |
| 全身健康状態悪化 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 0 | 0 |
| 医療機器閉塞 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 0 | 0 |
| 口内炎 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 0 | 0 |
| 可逆性後白質脳症症候群 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 1 (1.9) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 多形紅斑 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 0 | 0 |
| 小腸瘻 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 0 | 0 |
| 心内膜炎 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 0 | 0 | 1 (1.9) |
| 心室細動 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 0 | 0 | 1 (1.9) |
| 悪性消化管閉塞 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 0 | 0 |
| 意識変容状態 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 0 | 0 |
| 敗血症 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 0 | 0 | 1 (1.9) |
| 死亡 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 0 | 0 | 1 (1.9) |
| 疲労 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 0 | 0 |
| 肝障害 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 0 | 1 (1.9) | 0 |
| 胃腸出血 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 0 | 0 |
| 胃腸炎 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 0 | 0 |
| 胸水 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 0 | 0 |
| 腸炎 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 0 | 0 |
| 腹痛 | 1 (1.9) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血小板減少症 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 0 | 1 (1.9) | 0 |
| 頭痛 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 0 | 0 |
| 高血糖 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 0 | 0 |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 0 | 0 |

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Table 14.3.1.5.b
NCI-CTCAE Version 5.0
MedDRA version 27.0
N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category.

### 2.7.4.5.1.1.7 その他の重要な有害事象

**治験薬の投与中止に至った TEAE**

日本人患者 52 例中 15 例（28.8%）に本剤の投与中止に至った TEAE が発現し、このうち 13 例（25.0%）が本剤と関連ありと判断された。2 例以上に発現した本剤の投与中止に至った TEAE は肺臓炎（13.5%、7/52 例）であり、治験責任医師により本剤と関連ありと判断された。本剤の投与中止に至ったその他の TEAE/TRAE は各 1 例で報告された（M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.3.1.23.b、表 14.3.1.25.b）。

**治験薬の減量に至った TEAE**

日本人患者 52 例のうち 37 例（71.2%）で治験薬の減量に至った TEAE が発現し、患者の 5%以上で発現したのは発疹（17.3%、9/52 例）、高血糖（15.4%、8/52 例）、口内炎（11.5%、6/52 例）、疲労（5.8%、3/52 例）であった（M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Table 14.3.1.15.b）。

治験薬の減量に至った TRAE は 36 例（69.2%）に認められた。患者の 5%以上に発現した減量に至った TRAE は、発疹（17.3%、9/52 例）、高血糖（15.4%、8/52 例）、口内炎（11.5%、6/52 例）、疲労（5.8%、3/52 例）であった（M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Table 14.3.1.17.b）。

**治験薬の休薬に至った TEAE**

日本人患者 52 例のうち 34 例（65.4%）で治験薬の休薬に至った TEAE が発現し、患者の 5%以上で発現した事象は、発疹（23.1%、12/52 例）、高血糖（13.5%、7/52 例）、食欲減退（7.7%、4/52 例）、末梢性浮腫（7.7%、4/52 例）、ALT 増加（5.8%、3/52 例）、下痢（5.8%、3/52 例）、悪心（5.8%、3/52 例）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（5.8%、3/52 例）、嘔吐（5.8%、3/52 例）であった（M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.3.1.19.b）。

治験薬の休薬に至った TRAE は 26 例（50.0%）で発現した。患者の 5%以上に発現した休薬に至った TRAE は、発疹（23.1%、12/52 例）、高血糖（13.5%、7/52 例）、ALT 増加（5.8%、3/52 例）、食欲減退（5.8%、3/52 例）、悪心（5.8%、3/52 例）、末梢性浮腫（5.8%、3/52 例）、嘔吐（5.8%、3/52 例）であった（M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Table 14.3.1.21.b）。

#### 2.7.4.5.1.1.8 臨床的に注目すべき安全性上の懸念

SCCI に該当する TRAE を M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.3.2.2.b に示す。

**高血糖**

日本人集団において本剤投与に関連した高血糖は 44 例（84.6%）に認められ、いずれもグレード 2（50.0%、26/52 例）又はグレード 3（34.6%、18/52 例）であった。グレード 4 又は 5 の事象は認められなかった。高血糖は適切な抗糖尿病薬及び／又は本剤の減量／休薬により管理可能であった。本剤に関連した高血糖による休薬及び減量は各 8 例（18.2%）に認められた。本剤に関連した高血糖により本剤の投与を中止した患者はいなかった。データカットオフ時点で、ほとんどの患者（63.6%、28/44 例）が回復していたが、12 例（27.3%）は未回復であった。2 例で本剤に関連した高血糖の SAE が発現した（グレード 3 の高血糖及びグレード 2 のケトアシドーシス各 1 例）。

初回投与から本剤に関連した高血糖及びグレード 3 以上の TRAE が最初に発現するまでの期間の中央値は、それぞれ 4.0 日（範囲：1～85）及び 5.5 日（範囲：1～73）であった。初発の TRAE 及びグレード 3 以上の TRAE の持続期間の中央値はそれぞれ 105.0 日（95%CI：67.00, 133.00）、127.0 日（95%CI：36.00, 223.00）であった。

皮膚障害

日本人集団において本剤に関連した皮膚障害は 43 例（82.7%）で認められ、主な事象は発疹（75.0%、39/52 例）であった。大半の事象はグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 の事象は 19 例（36.5%）で認められた。グレード 4 又は 5 の事象は認められなかった。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管理可能であった。本剤に関連した皮膚障害による治験薬の休薬、減量及び中止は、それぞれ 11 例（25.6%）、9 例（20.9%）、1 例（2.3%）で発現した。データカットオフ時点でほとんどの患者（69.8%、30/43 例）が回復したが 7 例（16.3%）は未回復であった。本剤に関連した皮膚障害の SAE は 6 例（11.5%）に認められ、主な事象は発疹（5 例）であった。

初回投与から本剤に関連した皮膚障害及びグレード 3 以上の TRAE が最初に発現するまでの期間の中央値はそれぞれ 12.0 日（範囲：3～42）及び 12.0 日（範囲：10～189）であった。初発の TRAE 及びグレード 3 以上の TRAE の持続期間の中央値はそれぞれ 35.0 日（95%CI：16.00, 67.00）、21.0 日（95%CI：16.00, 58.00）であった。

胃腸障害

日本人集団において本剤に関連した胃腸障害は 39 例（75.0%）で認められ、そのほとんどはグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の事象は 5 例（9.6%）で認められ、グレード 4 又は 5 の事象は認められなかった。症例の多くは併用薬又は本剤の用量変更により効果的に管理可能であった。本剤に関連した胃腸障害による治験薬の休薬、減量及び中止は、それぞれ 4 例（10.3%）、5 例（12.8%）、2 例（5.1%）で認められた。データカットオフの時点で、ほとんどの患者（79.5%、31/39 例）が回復していたが、7 例（17.9%）は未回復であった。本剤に関連した胃腸障害の SAE は 5 例（9.6%）に認められた。このうち、食欲減退が 3 例と最も多かった。

初回投与から本剤に関連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：1～32）であり、持続期間の中央値は 42.0 日（95%CI：21.00, 126.00）であった。

口内炎

日本人集団において本剤に関連した口内炎は 39 例（75.0%）に認められた。ほとんどの事象はグレード 1 又は 2 で、グレード 3 の事象は 5 例（5.8%）で発現し、グレード 4 又は 5 の事象は発現しなかった。本剤に関連した口内炎による治験薬の休薬及び減量は、それぞれ 1 例（2.6%）及び 6 例（15.4%）で発現した。口内炎による投与中止はなかった。データカットオフ時点で、ほとんどの事象（82.1%、32/39 例）の転帰は回復であり、7 例（17.9%）が未回復であった。口内炎の SAE は 1 例のみで発現した。

初回投与から本剤と関連のある口内炎の初回発現までの期間の中央値は 12.0 日（範囲：3～99）、持続期間の中央値は 36.0 日（95%CI：24.00, 64.00）であった。

血液毒性

日本人集団において本剤に関連した血液毒性事象は 24 例（46.2%）で発現した。主な事象は血小板減少症（30.8%、16/52 例）及び好中球減少症（21.2%、11/52 例）であった。ほとんどの事象はグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 及び 4 の事象は 6 例（11.5%）及び 1 例（1.9%）で発現し、グレード 5 の事象は発現しなかった。本剤に関連した血液毒性による治験薬の休薬及び減量は、それぞれ 3 例（12.5%）及び 2 例（8.3%）で発現した。本剤に関連した血液毒性による投与中止はなかった。ほとんどの患者（87.5%、21/24 例）が回復していた。血液毒性の SAE は 1 例（1.9%）のみで発現した。

初回投与から本剤に関連した血液毒性の初回発現までの期間の中央値は 15.5 日（範囲：8～129）であり、持続期間の中央値は 26.0 日（95%CI：8.00, 43.00）であった。

**浮腫**

日本人集団で本剤に関連した浮腫は 10 例（19.2%）に認められ、そのほとんどはグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の事象は 2 例（3.8%）に認められ、グレード 4 又は 5 の事象は認められなかった。本剤に関連した浮腫による治験薬の休薬及び減量は、それぞれ 3 例（30.0%）及び 1 例（10.0%）で発現した。本剤に関連した浮腫による治験薬の投与中止はなかった。データカットオフ時点で、2 例（20.0%）が回復し、8 例（80.0%）が未回復であった。浮腫の SAE は 1 例のみで報告された。

初回投与から本剤に関連した浮腫の初回発現までの期間の中央値は 45.5 日（範囲：14～141）であった。

**肺臓炎／ILD**

日本人集団における肺臓炎/ILD は 2.7.4.2.1.7.7 項を参照のこと。

**胚・胎児毒性**

日本人集団において該当する事象は報告されなかった。

### 2.7.4.5.1.1.9 臨床検査値の評価及び安全性に関連する他の観察項目

**血液学的検査**

日本人集団において本剤投与後の血液学的検査値の異常はほとんどがグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 又は 4 の血液学的異常は、リンパ球数減少（19.2%、10/例）、貧血（17.3%、9 例）、好中球数減少（7.7%、4 例）、血小板数減少（5.8%、3 例）、白血球数減少（1.9%、1 例）であった（M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Table 14.3.4.2.5.b）。

**血液生化学的検査**

日本人集団において本剤の投与後の血液生化学的異常はほとんどグレード 1 又は 2 であった。患者の 5%以上に認められた、本剤投与後に発現したグレード 3 又は 4 の血液生化学的検査値異常は、ALT 増加（23.1%、12 例）、高尿酸血症（21.2%、11 例）、低カリウム血症（15.4%、8 例）、低アルブミン血症（9.6%、5 例）、低ナトリウム血症（9.6%、5 例）、AST 増加（9.6%、

5 例）、リパーゼ増加（5.8%、3 例）、血中ビリルビン増加（5.8%、3 例）であった（M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.3.4.2.6.b）。

患者 [redacted] では、治療終了来院時に ALT/AST>3×ULN かつ BILI>2×ULN が認められた。同時に ALP≥2×ULN が認められた。ベースライン時に肝転移を有していたが、これがトランスアミナーゼ及び BILI の異常の原因である可能性があった（M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.3.4.2.8.b）。

**ECG**

QTcF 間隔のベースラインからの最大延長は、ほとんどの患者（57.7%、30/52 例）で 30 ms 以下であり、15 例（28.8%）で 30 ms 超 60 ms 以下であった。60 ms 超となったのは 4 例（7.7%）であった。本剤投与後 QTcF 間隔の最大値は 9 例（17.3%）で 450 ms 超 480 ms 以下、1 例で 480 ms 超 500 ms 以下であり、500 ms 超であった患者はいなかった（M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.3.4.5.1.b）。

心電図 QT 延長のグレード 3 以上の TEAE 又は SAE は認められず、心電図 QT 延長により試験を中止した患者もいなかった。

#### 2.7.4.5.1.1.10 日本人患者における安全性結果の要約

日本人患者の全例に 1 件以上の TEAE が発現し、そのほとんどはグレード 1 又は 2 であった。日本人患者で主な TEAE は、高血糖、発疹、胃腸障害（口内炎、悪心、下痢）、食欲減退、末梢性浮腫、体重減少、疲労であったが、これらのほとんどは治験薬の休薬、減量及び併用薬により管理可能であり、可逆的であった。臨床検査値の異常やその他の安全性所見も認められなかった。日本人患者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同様であった。

日本人患者と中国人患者の間でみられた安全性プロファイルの違いとして、中国人患者と比較して日本人患者でグレード 3 以上の高血糖の発現割合が高く、また 7 例にグレード 3 の ALT 増加が発現した。肺臓炎は日本人患者にのみ、8 例に発現した。その他の TEAE の種類と発現割合は概ね日本人と中国人で一貫していた。

### 2.7.4.5.1.2 その他の内因性要因に関する安全性の結果

OCCC 患者 137 例を対象に本剤の安全性を年齢（65 歳未満、65 歳以上）、性別（男性、女性）、ベースラインの肝機能障害（正常、軽度）、腎機能障害（正常、軽度、中等度）を含む複数の内因性要因について評価した。

固形癌 40 mg 以上投与患者群おけるサブグループ解析の詳細は M5.3.5.3-1 の 3.1.7 項に示す。OCCC 患者群に関するサブグループ解析の概要を以下に示す。

#### 2.7.4.5.1.2.1 年齢別

65 歳未満と 65 歳以上でサブグループ解析を実施した。OCCC 患者群 137 例のうち 133 例が 65 歳未満、4 例が 65 歳以上であった。

用量強度及び相対用量強度は 65 歳未満群と 65 歳以上群で同程度であった。しかし曝露期間の中央値は 65 歳以上群（5.50 週間、範囲：1.9～46.3）で 65 歳未満群（14.40 週間、範囲：0.6～106.0）より数値的に短かった（M5.3.5.3-1 TFLs 表 14.1.3.3a）。ただし 65 歳以上群では患者数が少なかったため、この比較の解釈には限界がある。

併合解析集団における年齢別の TEAE の概要を表 2.7.4-33 に示す。

年齢群によらずすべての患者に 1 件以上の TEAE 及び TRAE が発現した。SAE は 65 歳未満群の 78 例（58.6%）及び 65 歳以上群の 1 例（25.0%）で報告された。グレード 3 以上の TRAE の発現割合は、65 歳未満群が 75.2%、65 歳以上群が 100%であった。治験薬の休薬、減量又は中止に至った TEAE は、2 つの年齢群で概ね類似していた。

併合解析集団の各年齢群における SOC 別及びグループ化された PT 別の TRAE の要約を M5.3.5.3-1 TFLs 表 14.3.2.2.4a に示す。

65 歳未満群及び 65 歳以上群で認められた主な TRAE（いずれかの群で発現割合 20%以上）は、高血糖（92.5% vs. 100%）、口内炎（66.2% vs. 75.0%）、発疹（63.9% vs. 75.0%）、悪心（48.1% vs. 25.0%）、疲労（42.9% vs. 25.0%）、体重減少（36.1% vs. 25.0%）、下痢（33.1% vs. 0）、末梢性浮腫（31.6% vs. 25.0%）、食欲減退（36.8% vs. 50.0%）、嘔吐（33.8% vs. 0）、血小板減少症（33.8% vs. 0）、蛋白尿（26.3% vs. 25.0%）、低カリウム血症（16.5% vs. 50.0%）、好中球減少症（13.5% vs. 25.0%）、腹痛（12.8% vs. 25.0%）、肺臓炎（6.0% vs. 25.0%）、リンパ球減少症（4.5% vs. 25.0%）、皮膚潰瘍（1.5% vs. 25.0%）、味覚障害（1.5% vs. 25.0%）、爪囲炎（1.5% vs. 50.0%）、低カルシウム血症（0.8% vs. 25.0%）、口角口唇炎（0.8% vs. 25.0%）、皮膚亀裂（0.8% vs. 25.0%）、排便回数増加（0 vs. 25.0%）、肝酵素上昇（0 vs. 25.0%）であった。グレード 3 以上の主な TRAE（いずれかの群で発現割合 10%以上）は、高血糖（38.3% vs. 100%）、発疹（29.3% vs. 50.0%）、低カリウム血症（3.8% vs. 25.0%）、好中球減少症（3.0% vs. 25.0%）、肝酵素上昇（0 vs. 25.0%）であった。

表 2.7.4-33. 年齢別の TEAE の概要－併合解析（SAS）

| | **Any Dosing with Solid Tumors** | | **CYH33 ≥ 40mg QD** | | **CYH33 40mg QD OCCC** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **< 65 (N=270) n (%)** | **>= 65 (N=25) n (%)** | **< 65 (N=251) n (%)** | **>= 65 (N=21) n (%)** | **< 65 (N=133) n (%)** | **>= 65 (N=4) n (%)** |
| **Subject with at least one TEAE** | 270 (100) | 25 (100) | 251 (100) | 21 (100) | 133 (100) | 4 (100) |
| Treatment-related TEAEs | 266 (98.5) | 25 (100) | 248 (98.8) | 21 (100) | 133 (100) | 4 (100) |
| **Serious TEAEs** | 138 (51.1) | 13 (52.0) | 135 (53.8) | 11 (52.4) | 78 (58.6) | 1 (25.0) |
| Treatment-related serious TEAEs | 86 (31.9) | 9 (36.0) | 84 (33.5) | 9 (42.9) | 48 (36.1) | 1 (25.0) |
| **Grade >=3 TEAEs** | 227 (84.1) | 22 (88.0) | 216 (86.1) | 20 (95.2) | 114 (85.7) | 4 (100) |
| Grade 3 | 192 (71.1) | 18 (72.0) | 182 (72.5) | 16 (76.2) | 96 (72.2) | 3 (75.0) |
| Grade 4 | 16 (5.9) | 1 (4.0) | 15 (6.0) | 1 (4.8) | 9 (6.8) | 1 (25.0) |
| Grade 5 | 19 (7.0) | 3 (12.0) | 19 (7.6) | 3 (14.3) | 9 (6.8) | 0 |
| **Treatment-related Grade >=3 TEAEs** | 204 (75.6) | 20 (80.0) | 196 (78.1) | 18 (85.7) | 100 (75.2) | 4 (100) |
| Grade 3 | 193 (71.5) | 17 (68.0) | 185 (73.7) | 15 (71.4) | 94 (70.7) | 3 (75.0) |
| Grade 4 | 11 (4.1) | 1 (4.0) | 11 (4.4) | 1 (4.8) | 6 (4.5) | 1 (25.0) |

| | Any Dosing with Solid Tumors | | CYH33 ≥ 40mg QD | | CYH33 40mg QD OCCC | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | < 65 (N=270) n (%) | >= 65 (N=25) n (%) | < 65 (N=251) n (%) | >= 65 (N=21) n (%) | < 65 (N=133) n (%) | >= 65 (N=4) n (%) |
| Grade 5 | 0 | 2 (8.0) | 0 | 2 (9.5) | 0 | 0 |
| **TEAEs leading to drug interruption** | 213 (78.9) | 19 (76.0) | 203 (80.9) | 16 (76.2) | 101 (75.9) | 3 (75.0) |
| Treatment-related TEAEs leading to drug interruption | 193 (71.5) | 19 (76.0) | 183 (72.9) | 16 (76.2) | 86 (64.7) | 3 (75.0) |
| **TEAEs leading to dose reduction** | 130 (48.1) | 8 (32.0) | 128 (51.0) | 8 (38.1) | 85 (63.9) | 2 (50.0) |
| Treatment-related TEAEs leading to dose reduction | 127 (47.0) | 8 (32.0) | 126 (50.2) | 8 (38.1) | 84 (63.2) | 2 (50.0) |
| **TEAEs leading to drug discontinuation** | 47 (17.4) | 3 (12.0) | 45 (17.9) | 3 (14.3) | 29 (21.8) | 1 (25.0) |
| Treatment-related TEAEs leading to drug discontinuation | 32 (11.9) | 3 (12.0) | 31 (12.4) | 3 (14.3) | 21 (15.8) | 1 (25.0) |
| **TEAEs leading to death** | 19 (7.0) | 3 (12.0) | 19 (7.6) | 3 (14.3) | 9 (6.8) | 0 |
| Treatment-related TEAEs leading to death | 0 | 2 (8.0) | 0 | 2 (9.5) | 0 | 0 |

Source: M5.3.5.3-1 TFLs Table 14.3.1.4a
CYH33-101 NCI-CTCAE Version 4.03.
CYH33-G201 NCI-CTCAE Version 5.0.

全体として、一部の TRAE の発現割合は 65 歳以上群と 65 歳未満群との間で数値上の差があったが、両群間で患者数に著しい相違があったため、評価は困難であると判断された。いずれの年齢群でも主な TRAE は高血糖、皮膚、粘膜障害、胃腸症状であり、一貫していた。

#### 2.7.4.5.1.2.2 性別

OCCC 患者群 137 例は全例が女性であったため、性別に基づくサブグループ解析は意味がない。併合解析集団の性別の TEAE の概要を表 2.7.4-34 に示す。

性別による薬剤曝露の状況を M5.3.5.3-1 TFLs 表 14.1.3.1a に示す。併合解析集団における SOC 及びグループ化された PT 別の TRAE の性別による要約表を M5.3.5.3-1 TFLs 表 14.3.2.2.2a に示す。

固形癌 40 mg 以上投与患者群に関する性別サブグループ解析の詳細を M5.3.5.3-1 の 3.1.7.2 項に示す。

表 2.7.4-34. 性別の TEAE の概要－併合解析（SAS）

| | Any Dosing with Solid Tumors | | CYH33 ≥ 40mg QD | | CYH33 40mg QD OCCC | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Male (N=43) n (%) | Female (N=252) n (%) | Male (N=33) n (%) | Female (N=239) n (%) | Male (N=0) n (%) | Female (N=137) n (%) |
| **Subject with at least one TEAE** | 43 (100) | 252 (100) | 33 (100) | 239 (100) | 0 | 137 (100) |
| Treatment-related TEAEs | 41 (95.3) | 250 (99.2) | 32 (97.0) | 237 (99.2) | 0 | 137 (100) |
| **Serious TEAEs** | 20 (46.5) | 131 (52.0) | 18 (54.5) | 128 (53.6) | 0 | 79 (57.7) |
| Treatment-related serious TEAEs | 13 (30.2) | 82 (32.5) | 13 (39.4) | 80 (33.5) | 0 | 49 (35.8) |
| **Grade >=3 TEAEs** | 34 (79.1) | 215 (85.3) | 29 (87.9) | 207 (86.6) | 0 | 118 (86.1) |

| | Any Dosing with Solid Tumors | | CYH33 ≥ 40mg QD | | CYH33 40mg QD OCCC | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Male (N=43) n (%) | Female (N=252) n (%) | Male (N=33) n (%) | Female (N=239) n (%) | Male (N=0) n (%) | Female (N=137) n (%) |
| Grade 3 | 28 (65.1) | 182 (72.2) | 23 (69.7) | 175 (73.2) | 0 | 99 (72.3) |
| Grade 4 | 2 (4.7) | 15 (6.0) | 2 (6.1) | 14 (5.9) | 0 | 10 (7.3) |
| Grade 5 | 4 (9.3) | 18 (7.1) | 4 (12.1) | 18 (7.5) | 0 | 9 (6.6) |
| **Treatment-related Grade >=3 TEAEs** | 28 (65.1) | 196 (77.8) | 26 (78.8) | 188 (78.7) | 0 | 104 (75.9) |
| Grade 3 | 25 (58.1) | 185 (73.4) | 23 (69.7) | 177 (74.1) | 0 | 97 (70.8) |
| Grade 4 | 2 (4.7) | 10 (4.0) | 2 (6.1) | 10 (4.2) | 0 | 7 (5.1) |
| Grade 5 | 1 (2.3) | 1 (0.4) | 1 (3.0) | 1 (0.4) | 0 | 0 |
| **TEAEs leading to drug interruption** | 31 (72.1) | 201 (79.8) | 28 (84.8) | 191 (79.9) | 0 | 104 (75.9) |
| Treatment-related TEAEs leading to drug interruption | 30 (69.8) | 182 (72.2) | 27 (81.8) | 172 (72.0) | 0 | 89 (65.0) |
| **TEAEs leading to dose reduction** | 10 (23.3) | 128 (50.8) | 10 (30.3) | 126 (52.7) | 0 | 87 (63.5) |
| Treatment-related TEAEs leading to dose reduction | 10 (23.3) | 125 (49.6) | 10 (30.3) | 124 (51.9) | 0 | 86 (62.8) |
| **TEAEs leading to drug discontinuation** | 7 (16.3) | 43 (17.1) | 6 (18.2) | 42 (17.6) | 0 | 30 (21.9) |
| Treatment-related TEAEs leading to drug discontinuation | 6 (14.0) | 29 (11.5) | 6 (18.2) | 28 (11.7) | 0 | 22 (16.1) |
| **TEAEs leading to death** | 4 (9.3) | 18 (7.1) | 4 (12.1) | 18 (7.5) | 0 | 9 (6.6) |
| Treatment-related TEAEs leading to death | 1 (2.3) | 1 (0.4) | 1 (3.0) | 1 (0.4) | 0 | 0 |

Source: M5.3.5.3-1 TFLs Table 14.3.1.3a
CYH33-101 NCI-CTCAE Version 4.03.
CYH33-G201 NCI-CTCAE Version 5.0.

#### 2.7.4.5.1.2.3 ベースライン時の肝機能障害

ベースライン時の肝機能の状態は、米国国立がん研究所臓器機能不全ワーキンググループ（NCI-ODWG）基準に従い、以下のように正常、軽度障害、中等度障害、重度障害に分類した。

- 正常肝機能：T-BIL 及び AST≤ULN
- 軽度の肝機能障害：ULN<T-BIL≤1.5×ULN、又は AST>ULN
- 中等度の肝機能障害：1.5×ULN<T-BIL≤3×ULN（AST は問わない）
- 重度の肝機能障害：3×ULN<T-BIL≤10×ULN（AST は問わない）

OCCC 患者群 137 例中 126 例はベースライン時の肝機能が正常であった。残りの 11 例はベースライン時に肝機能異常を示したが、いずれも軽度の肝機能障害であった。

曝露状況は肝機能が正常な患者と軽度の肝機能障害患者で同程度であった。しかし曝露期間の中央値は軽度の肝機能障害患者（9.70 週間、範囲：1.3～32.7）では正常肝機能患者（15.35 週間、範囲：0.6～106.0）より数値的に短かった（M5.3.5.3-1 TFLs 表 14.1.3.4a）。軽度肝機能障害群では症例数が少なかったため、この比較の解釈には限界がある。

併合解析におけるベースライン時の肝機能別の TEAE の概要を表 2.7.4-35 に示す。

正常肝機能群と軽度肝機能障害群のいずれにおいても、すべての患者で 1 件以上の TEAE 及び TRAE が認められた。SAE は正常肝機能群では 70 例（55.6%）、軽度肝機能障害群では 9 例（81.8%）に認められた。グレード 3 以上の TRAE の発現割合はそれぞれの群で 76.2%及び 72.7%であった。休薬及び減量に至った TEAE の発現割合は両群で概ね同程度であった。投与中止に至った TEAE の発現割合は、それぞれの群で 20.6%及び 36.4%であった。

併合解析集団で認められた SOC 及びグループ化された PT 別の TRAE をベースライン時の肝機能別に要約した表を M5.3.5.3-1 の TFLs 表 14.3.2.2.5a に示す。

ベースライン時に肝機能が正常又は軽度障害の患者で認められた主な TRAE（いずれかの群で発現割合 20%以上）は、高血糖（92.9% vs. 90.9%）、口内炎（66.7% vs. 63.6%）、発疹（64.3% vs. 63.6%）、悪心（45.2% vs. 72.7%）、疲労（40.5% vs. 63.6%）、食欲減退（37.3% vs. 36.4%）、体重減少（36.5% vs. 27.3%）、嘔吐（34.9% vs. 9.1%）、血小板減少症（31.7% vs. 45.5%）、下痢（31.7% vs. 36.4%）、末梢性浮腫（30.2% vs. 45.5%）、蛋白尿（25.4% vs. 36.4%）、ALT 増加（9.5% vs. 36.4%）、AST 増加（9.5% vs. 27.3%）、低ナトリウム血症（6.3% vs. 27.3%）であった。ベースライン時に肝機能が正常又は軽度障害の患者で認められた主なグレード 3 以上の TRAE（いずれかの群で発現割合 10%以上）は、高血糖（38.9% vs. 54.5%）及び発疹（30.2% vs. 27.3%）であった。

ベースライン時の肝機能が正常及び軽度障害の患者における肝毒性の発現割合を M5.3.5.3-1 の TFLs 表 14.3.3.4.19a に示す。

肝毒性は、肝機能が正常な患者では 37 例（29.4%）、軽度の肝機能障害患者では 6 例（54.5%）で報告された。グレード 3 以上の肝毒性の発現割合はそれぞれの群で 11.1%及び 36.4%であった。これらの差は、肝酵素及びビリルビンの増加を主たる特徴とした。事象のほとんどはグレード 1 又は 2 であった。ベースライン時に軽度の肝機能障害が認められた患者において、肝不全又は肝障害の事象は発現しなかった。2 件の肝不全及び肝障害は、ベースライン時に肝機能が正常な患者で発現した。これまでに得られているデータに基づくと、ベースライン時の肝機能障害は肝毒性事象の発現割合増加と関連しないと考えられる。しかし、解析した症例数が少なかったため、これらの結果について慎重に解釈する必要がある。

表 2.7.4-35. ベースラインの肝機能障害別 TEAE の概要－併合解析（SAS）

| | **Any Dosing with Solid Tumors** | | **CYH33 ≥ 40mg QD** | | **CYH33 40mg QD OCCC** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Normal (N=254) n (%)** | **Mild HD (N=41) n (%)** | **Normal (N=236) n (%)** | **Mild HD (N=36) n (%)** | **Normal (N=126) n (%)** | **Mild HD (N=11) n (%)** |
| **Subject with at least one TEAE** | 254 (100) | 41 (100) | 236 (100) | 36 (100) | 126 (100) | 11 (100) |
| Treatment-related TEAEs | 252 (99.2) | 39 (95.1) | 235 (99.6) | 34 (94.4) | 126 (100) | 11 (100) |
| **Serious TEAEs** | 126 (49.6) | 25 (61.0) | 121 (51.3) | 25 (69.4) | 70 (55.6) | 9 (81.8) |
| Treatment-related serious TEAEs | 76 (29.9) | 19 (46.3) | 74 (31.4) | 19 (52.8) | 41 (32.5) | 8 (72.7) |
| **Grade >=3 TEAEs** | 211 (83.1) | 38 (92.7) | 201 (85.2) | 35 (97.2) | 107 (84.9) | 11 (100) |
| Grade 3 | 184 (72.4) | 26 (63.4) | 175 (74.2) | 23 (63.9) | 93 (73.8) | 6 (54.5) |
| Grade 4 | 13 (5.1) | 4 (9.8) | 12 (5.1) | 4 (11.1) | 7 (5.6) | 3 (27.3) |

| | Any Dosing with Solid Tumors | | CYH33 ≥ 40mg QD | | CYH33 40mg QD OCCC | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Normal (N=254) n (%) | Mild HD (N=41) n (%) | Normal (N=236) n (%) | Mild HD (N=36) n (%) | Normal (N=126) n (%) | Mild HD (N=11) n (%) |
| Grade 5 | 14 (5.5) | 8 (19.5) | 14 (5.9) | 8 (22.2) | 7 (5.6) | 2 (18.2) |
| **Treatment-related Grade >=3 TEAEs** | 193 (76.0) | 31 (75.6) | 185 (78.4) | 29 (80.6) | 96 (76.2) | 8 (72.7) |
| Grade 3 | 185 (72.8) | 25 (61.0) | 177 (75.0) | 23 (63.9) | 92 (73.0) | 5 (45.5) |
| Grade 4 | 7 (2.8) | 5 (12.2) | 7 (3.0) | 5 (13.9) | 4 (3.2) | 3 (27.3) |
| Grade 5 | 1 (0.4) | 1 (2.4) | 1 (0.4) | 1 (2.8) | 0 | 0 |
| **TEAEs leading to drug interruption** | 199 (78.3) | 33 (80.5) | 189 (80.1) | 30 (83.3) | 95 (75.4) | 9 (81.8) |
| Treatment-related TEAEs leading to drug interruption | 184 (72.4) | 28 (68.3) | 174 (73.7) | 25 (69.4) | 83 (65.9) | 6 (54.5) |
| **TEAEs leading to dose reduction** | 122 (48.0) | 16 (39.0) | 120 (50.8) | 16 (44.4) | 80 (63.5) | 7 (63.6) |
| Treatment-related TEAEs leading to dose reduction | 119 (46.9) | 16 (39.0) | 118 (50.0) | 16 (44.4) | 79 (62.7) | 7 (63.6) |
| **TEAEs leading to drug discontinuation** | 43 (16.9) | 7 (17.1) | 41 (17.4) | 7 (19.4) | 26 (20.6) | 4 (36.4) |
| Treatment-related TEAEs leading to drug discontinuation | 32 (12.6) | 3 (7.3) | 31 (13.1) | 3 (8.3) | 21 (16.7) | 1 (9.1) |
| **TEAEs leading to death** | 14 (5.5) | 8 (19.5) | 14 (5.9) | 8 (22.2) | 7 (5.6) | 2 (18.2) |
| Treatment-related TEAEs leading to death | 1 (0.4) | 1 (2.4) | 1 (0.4) | 1 (2.8) | 0 | 0 |

Source: M5.3.5.3-1 TFLs Table 14.3.1.5a
CYH33-101 NCI-CTCAE Version 4.03.
CYH33-G201 NCI-CTCAE Version 5.0
Liver function: 1) Normal: TB & AST <= upper limit of normal (ULN); 2) Mild Hepatic dysfunction (HD): TB >ULN to 1.5×ULN or AST>ULN; 3) Moderate HD: TB>1.5–3×ULN, any AST; 4) Severe HD: TB >3 - 10×ULN, any AST.

肝機能検査値異常の発現割合は、ベースライン時に軽度の肝機能障害を有していた患者の方が肝機能が正常であった患者に比べてわずかに高かったが、グレード 3 以上の事象の発現割合に明らかな差はなかった。したがって肝機能が正常な OCCC 患者と軽度の肝機能障害を有する OCCC 患者における本剤の安全性プロファイルに明らかな差異はないと考えられた。しかしながら 2 群間での本剤の投与患者数に差があるため、これらの所見について慎重に解釈する必要がある。

#### 2.7.4.5.1.2.4 ベースライン時の腎機能障害

Cockcroft-Gault 式を用いて算出したクレアチニンクリアランス（CrCl）に基づき、ベースライン時の腎機能を正常、軽度障害、中等度障害、重度障害に分類した。

- 正常腎機能：CrCl ≥ 90 mL/min
- 軽度の腎機能障害：60 mL/min ≤ CrCl <90 mL/min
- 中等度の腎機能障害：30 mL/min ≤ CrCl < 60 mL/min
- 重度の腎機能障害：CrCl<30 mL/min

OCCC 患者群の全例がベースラインの CrCl が 50 mL/min 以上であり、72 例はベースライン時の腎機能が正常、58 例は軽度障害、7 例は中等度障害であり、重度障害の患者はいなかった。

本剤への曝露状況は正常腎機能患者と軽度腎機能障害患者で類似していた。しかし曝露期間の中央値、累積実投与量、用量強度、相対用量強度はベースライン時に腎機能が正常又は軽度腎機能障害であった患者に比べ中等度の腎機能障害患者では数値的に低かった（M5.3.5.3-1 TFLs 表 14.1.3.5a）。ただし中等度の腎機能障害患者集団では症例数が少なかったため、この比較の解釈には限界がある。

併合解析集団におけるベースラインの腎機能別 TEAE の概要を表 2.7.4-36 に示す。

腎機能別の 3 群（OCCC 患者群）の全例が 1 件以上の TEAE 及び TRAE を発現した。グレード 3 以上の TRAE の発現割合（正常：76.4%、軽度：74.1%、中等度：85.7%、以下同順）、SAE の発現割合（59.7%、53.4%、71.4%）及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合（25.0%、15.5%、42.9%）は、中等度腎機能障害患者で正常腎機能患者及び軽度腎機能障害患者よりも数値的に高かった。治験薬の減量に至った TEAE の発現割合は、正常腎機能患者（56.9%）と比較し、軽度（70.7%）及び中等度（71.4%）の腎機能障害患者で数値的に高かった。

併合解析集団で認められた SOC 及びグループ化された PT 別の TRAE をベースライン時の腎機能別に要約した表を M5.3.5.3-1 TFLs 表 14.3.2.2.6a に示す。

ベースライン時の腎機能が正常、軽度障害又は中等度障害であった OCCC 患者群で認められた主な TRAE（いずれかの群で発現割合 20%以上）は、高血糖（97.2% vs. 87.9% vs. 85.7%）、口内炎（68.1% vs. 65.5% vs. 57.1%）、発疹（66.7% vs. 62.1% vs. 57.1%）、悪心（51.4% vs. 43.1% vs. 42.9%）、嘔吐（41.7% vs. 24.1% vs. 14.3%）、下痢（40.3% vs. 25.9% vs. 0%）、疲労（40.3% vs. 41.4% vs. 71.4%）、食欲減退（37.5% vs. 37.9% vs. 28.6%）、体重減少（37.5% vs. 37.9% vs. 0%）、血小板減少症（30.6% vs. 34.5% vs. 42.9%）、末梢性浮腫（29.2% vs. 34.5% vs. 28.6%）、蛋白尿（29.2% vs. 20.7% vs. 42.9%）、低カリウム血症（20.8% vs. 13.8% vs. 14.3%）、好中球減少症（8.3% vs. 19.0% vs. 28.6%）、高クレアチニン血症（0% vs. 24.1% vs. 28.6%）であった。グレード 3 以上の主な TRAE（いずれかの群で発現割合 10%以上）は、高血糖（36.1% vs. 43.1% vs. 57.1%）、発疹（30.6% vs. 29.3% vs. 28.6%）、体重減少（11.1% vs. 5.2% vs. 0%）、食欲減退（4.2% vs. 1.7% vs. 14.3%）、低カリウム血症（4.2% vs. 3.4% vs. 14.3%）、血小板減少症（4.2% vs. 5.2% vs. 14.3%）、肺臓炎（4.2% vs. 1.7% vs. 14.3%）、末梢性浮腫（2.8% vs. 8.6% vs. 14.3%）、皮膚乾燥（2.8% vs. 0% vs. 14.3%）、顔面浮腫（1.4% vs. 1.7% vs. 14.3%）、胃出血（0% vs. 0% vs. 14.3%）であった。

ベースラインの腎機能が正常（72 例）及び異常（軽度及び中等度の腎機能障害 65 例）であった患者における腎障害事象の発現割合を M5.3.5.3-1 TFLs 表 14.3.3.5.19a に示す。

腎障害事象は、ベースラインの腎機能が正常であった患者の 29 例（40.3%）、異常であった患者の 32 例（49.2%）で発現し、その大半はグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 以上の腎障害事象の発現割合は、それぞれ 2.8%及び 4.6%であった。腎機能が正常な患者と異常な患者間の注目すべき差は、主に高クレアチニン血症（1.4% vs. 29.2%）及び血中尿素増加（0% vs. 9.2%）について認められた。蛋白尿の発現割合は両群間で同程度であった（33.3% vs. 29.2%）。ベースラインの腎機能が正常であった患者で 2 件の腎不全が発現した。これまでに得られたデータに基づ

くと、ベースラインの腎機能異常は腎障害事象の発現割合増加とは関連しないと考えられる。しかしながら解析した症例数が少ないため、これらの結果について慎重に解釈する必要がある。

クレアチニン増加の発現割合は、ベースライン時に軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者で数値的に高かったが、グレード 3 以上の事象の発現割合に顕著な差はなかった。したがって、ベースライン時に腎機能が正常、軽度障害、中等度障害の OCCC 患者において、本剤単剤療法の安全性プロファイルは同様と考えられた。しかし中等度腎機能障害群の患者数が限られたことから、これらの所見について慎重に解釈する必要がある。

表 2.7.4-36. ベースラインの腎機能障害別 TEAE の概要－併合解析（SAS）

| | Any Dosing with Solid Tumors | | | CYH33 ≥ 40mg QD | | | CYH33 40mg QD OCCC | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Normal (N=143) n (%)** | **Mild Impairment (N=122) n (%)** | **Moderate Impairment (N=30) n (%)** | **Normal (N=133) n (%)** | **Mild Impairment (N=114) n (%)** | **Moderate Impairment (N=25) n (%)** | **Normal (N=72) n (%)** | **Mild Impairment (N=58) n (%)** | **Moderate Impairment (N=7) n (%)** |
| **Subject with at least one TEAE** | 143 (100) | 122 (100) | 30 (100) | 133 (100) | 114 (100) | 25 (100) | 72 (100) | 58 (100) | 7 (100) |
| Treatment-related TEAEs | 140 (97.9) | 121 (99.2) | 30 (100) | 130 (97.7) | 114 (100) | 25 (100) | 72 (100) | 58 (100) | 7 (100) |
| **Serious TEAEs** | 67 (46.9) | 67 (54.9) | 17 (56.7) | 65 (48.9) | 67 (58.8) | 14 (56.0) | 43 (59.7) | 31 (53.4) | 5 (71.4) |
| Treatment-related serious TEAEs | 43 (30.1) | 42 (34.4) | 10 (33.3) | 41 (30.8) | 42 (36.8) | 10 (40.0) | 27 (37.5) | 17 (29.3) | 5 (71.4) |
| **Grade >=3 TEAEs** | 118 (82.5) | 105 (86.1) | 26 (86.7) | 112 (84.2) | 101 (88.6) | 23 (92.0) | 60 (83.3) | 51 (87.9) | 7 (100) |
| Grade 3 | 97 (67.8) | 90 (73.8) | 23 (76.7) | 92 (69.2) | 86 (75.4) | 20 (80.0) | 48 (66.7) | 45 (77.6) | 6 (85.7) |
| Grade 4 | 12 (8.4) | 3 (2.5) | 2 (6.7) | 11 (8.3) | 3 (2.6) | 2 (8.0) | 8 (11.1) | 2 (3.4) | 0 |
| Grade 5 | 9 (6.3) | 12 (9.8) | 1 (3.3) | 9 (6.8) | 12 (10.5) | 1 (4.0) | 4 (5.6) | 4 (6.9) | 1 (14.3) |
| **Treatment-related Grade >=3 TEAEs** | 107 (74.8) | 93 (76.2) | 24 (80.0) | 103 (77.4) | 89 (78.1) | 22 (88.0) | 55 (76.4) | 43 (74.1) | 6 (85.7) |
| Grade 3 | 100 (69.9) | 88 (72.1) | 22 (73.3) | 96 (72.2) | 84 (73.7) | 20 (80.0) | 51 (70.8) | 41 (70.7) | 5 (71.4) |
| Grade 4 | 7 (4.9) | 3 (2.5) | 2 (6.7) | 7 (5.3) | 3 (2.6) | 2 (8.0) | 4 (5.6) | 2 (3.4) | 1 (14.3) |
| Grade 5 | 0 | 2 (1.6) | 0 | 0 | 2 (1.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **TEAEs leading to drug interruption** | 113 (79.0) | 98 (80.3) | 21 (70.0) | 107 (80.5) | 93 (81.6) | 19 (76.0) | 58 (80.6) | 43 (74.1) | 3 (42.9) |
| Treatment-related TEAEs leading to drug interruption | 104 (72.7) | 87 (71.3) | 21 (70.0) | 98 (73.7) | 82 (71.9) | 19 (76.0) | 52 (72.2) | 34 (58.6) | 3 (42.9) |
| **TEAEs leading to dose reduction** | 61 (42.7) | 62 (50.8) | 15 (50.0) | 60 (45.1) | 61 (53.5) | 15 (60.0) | 41 (56.9) | 41 (70.7) | 5 (71.4) |
| Treatment-related TEAEs leading to dose reduction | 58 (40.6) | 62 (50.8) | 15 (50.0) | 58 (43.6) | 61 (53.5) | 15 (60.0) | 40 (55.6) | 41 (70.7) | 5 (71.4) |
| **TEAEs leading to drug discontinuation** | 27 (18.9) | 17 (13.9) | 6 (20.0) | 26 (19.5) | 17 (14.9) | 5 (20.0) | 18 (25.0) | 9 (15.5) | 3 (42.9) |
| Treatment-related TEAEs leading to drug discontinuation | 20 (14.0) | 12 (9.8) | 3 (10.0) | 19 (14.3) | 12 (10.5) | 3 (12.0) | 11 (15.3) | 8 (13.8) | 3 (42.9) |
| **TEAEs leading to death** | 9 (6.3) | 12 (9.8) | 1 (3.3) | 9 (6.8) | 12 (10.5) | 1 (4.0) | 4 (5.6) | 4 (6.9) | 1 (14.3) |
| Treatment-related TEAEs leading to death | 0 | 2 (1.6) | 0 | 0 | 2 (1.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |

Source: M5.3.5.3-1 TFLs Table 14.3.1.4a

CYH33-101 NCI-CTCAE Version 4.03.
CYH33-G201 NCI-CTCAE Version 5.0.
A subject with multiple grades is only counted under the maximum grade.
Renal function: 1) Normal: CrCl>=90 ml/min; 2) Mild impairment: 60 ml/min <= CrCl < 90 ml/min; 3) Moderate impairment: 30 ml/min <= CrCl < 60 ml/min; 4) Severe impairment: <30 ml/min.

#### 2.7.4.5.2 外因性要因

安全性に及ぼす外因性要因の影響についての解析は実施しなかった。

#### 2.7.4.5.3 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。

リソバリシブ 40 mg を制酸剤と併用した場合の薬物間相互作用を生理学的薬物速度論モデルを用いたシミュレーションにより、推定した。制酸剤と併用した場合（pH 4）のリソバリシブの幾何平均血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）と、リソバリシブ単独投与時（pH 2）の AUC の比は 0.768 であった。

また、リソバリシブ 40 mg（1 日 1 回、11 日間連続経口投与）とミダゾラムを併用した場合の薬物間相互作用について生理学的薬物速度論モデルを用いたシミュレーションにより推定した。リソバリシブと併用した場合のミダゾラムの幾何平均 AUC とミダゾラム単独投与時の AUC の比は 0.066 であった。

リソバリシブ及び I27 は試験を行った CYP 酵素の阻害剤ではないと考えられている。CYP 酵素を阻害することで薬物相互作用を惹起する可能性は低いと考えられた。リソバリシブは CYP3A4 及び CYP2B6 の誘導作用があり、CYP3A4 及び CYP2B6 基質の曝露を減少させる可能性がある。リソバリシブは乳癌耐性蛋白質（BCRP）のトランスポーター活性の阻害効果を有する可能性がある。リソバリシブと I27 は OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K のトランスポーターを介した基質取り込みを濃度依存的に阻害した。リソバリシブ及び I27 は OATP1B1/3 及び MATE1/2-K の基質ではなかった。

#### 2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

本剤の妊婦及び授乳婦を組み入れる臨床試験は実施していない。

**避妊**

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 7 日間は適切な避妊を行うよう指導する必要がある。動物試験によると、本剤は女性の受胎能に影響する恐れがある。

**妊娠**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。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、胎児生存率低下、胎児体重の減少、頭殿長、尾長の短縮、短尾又は無尾、骨化の成長遅延、骨格の奇形及び変異が報告されている。

**授乳**

授乳しないことが望ましい。乳汁移行に関するデータはないが、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が生じるおそれがある。

#### 2.7.4.5.5 過量投与

データカットオフ時点で CYH33-G201 試験で過量投与は報告されていない。合計 5 例が臨床推奨用量である 40 mg QD を超える用量で本剤の投与を受けた。これらの患者はすべて、CYH33-101 試験の用量漸増期に 60 mg QD 群に組み入れられた。これら 5 例に新たな安全性リスクは認められなかった。詳細については、M5.3.5.3-1 の 4.3 項を参照のこと。

本剤の過量投与に対する特定の解毒剤はない。過量投与の場合は、副作用の症状又は徴候について患者を慎重に観察し、直ちに適切な対症療法を行うべきである。

#### 2.7.4.5.6 薬物乱用

治療対象集団、作用機序、これまでの臨床安全性プロファイルに基づくと、本剤に薬物乱用の可能性は低いと考えられる。

薬物乱用が起きた場合は、副作用の症状・徴候について患者を注意深く観察し、直ちに適切な対症療法を行うべきである。

#### 2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

薬物療法の中止に伴う離脱症状又は反跳現象を評価する試験は実施しなかった。

#### 2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作又は精神機能の障害に対する本剤の影響を評価する特別な試験は実施していない。ただし、本剤投与中に疲労、浮動性めまい又は視覚障害を発現した患者では、自動車の運転及び機械の操作に注意する必要がある。

### 2.7.4.6 市販後データ

該当なし。本剤はいずれの国においても承認されておらず、市販後データは得られていない。

## 2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1. 重篤な有害事象の一覧－CYH33-G201 試験（SAS）

| Subject ID/Age/ Country/Cohort | System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term | Start Date (Days)/ End Date (Days) | AE Duration (Days) | Serious | NCI-CTCAE Grade | Related to Study Drug | Outcome | Action Taken with Study Drug | Other Action Taken |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted]/5[redacted]/JPN/No | Cardiac disorders/ Ventricular fibrillation/ Ventricular fibrillation | 20[redacted] (55)/20[redacted] (55) | 1 | Yes | 5 | Not Related | Fatal | Not applicable | Concomitant Medication and Procedure |
| [redacted]/5[redacted]/JPN/No | Skin and subcutaneous tissue disorders/ Rash maculo-papular/ Rash maculo-papular | 20[redacted] (12)/20[redacted] (18) | 7 | Yes | 3 | Related | Recovering/ Resolving | Drug Interrupted | Concomitant Medication |
| [redacted]/5[redacted]/JPN/Exon9 | Metabolism and nutrition disorders/ Hyperglycaemia/ Hyperglycemia | 20[redacted] (11)/20[redacted] (15) | 5 | Yes | 3 | Related | Recovering/ Resolving | Drug Interrupted | Concomitant Medication |
| | Skin and subcutaneous tissue disorders/ Rash/Rash | 20[redacted] (12)/20[redacted] (15) | 4 | Yes | 3 | Related | Recovering/ Resolving | Dose not changed | Concomitant Medication |
| [redacted]/4[redacted]/JPN/Exon9 | Gastrointestinal disorders/Diarrhoea/ Diarrhea | 20[redacted] (34)/20[redacted] (64) | 31 | Yes | 3 | Related | Recovered/ Resolved | Drug Withdrawn | Concomitant Medication |
| [redacted]/5[redacted]/JPN/Exon20 | Product issues/ Device occlusion/ ureteral stent occlusion | 20[redacted] (67)/20[redacted] (72) | 6 | Yes | 3 | Not Related | Recovered/ Resolved With sequelae | Drug Interrupted | Concomitant Medication and Procedure |
| | Gastrointestinal disorders/Enterocolitis/Enterocolitis | 20[redacted] (213)/20[redacted] (232) | 20 | Yes | 3 | Not Related | Recovered/ Resolved | Drug Interrupted | Concomitant Medication |
| | Gastrointestinal disorders/Fistula of small intestine/ ileal fistula | 20[redacted] (42)/20[redacted] (63) | 22 | Yes | 3 | Not Related | Recovered/ Resolved | Drug Interrupted | Concomitant Medication and Procedure |
| | Gastrointestinal disorders/ Gastrointestinal disorder/ | 20[redacted] (79)/20[redacted] (92) | 14 | Yes | 3 | Not Related | Recovered/ Resolved | Drug Interrupted | Concomitant Medication |

| Subject ID/Age/ Country/Cohort | System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term | Start Date (Days)/ End Date (Days) | AE Duration (Days) | Serious | NCI-CTCAE Grade | Related to Study Drug | Outcome | Action Taken with Study Drug | Other Action Taken |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted]/4[redacted]/JPN/Exon20 | gastrointestinal disorders Investigations/Alanine aminotransferase increased/ALT increased | 20[redacted] (84)/20[redacted] (146) | 63 | Yes | 3 | Related | Recovered/ Resolved | Drug Interrupted | Concomitant Medication |
| | Investigations/ Aspartate aminotransferase increased/AST increased | 20[redacted] (84)/20[redacted] (146) | 63 | Yes | 2 | Related | Recovered/ Resolved | Drug Interrupted | Concomitant Medication |
| | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/Pneumonitis/ pneumonitis | 20[redacted] (89)/20[redacted] (146) | 58 | Yes | 3 | Related | Recovered/ Resolved | Drug Withdrawn | Concomitant Medication and Procedure |
| | Skin and subcutaneous tissue disorders/Rash/rash | 20[redacted] (89)/20[redacted] (146) | 58 | Yes | 3 | Related | Recovered/ Resolved | Dose not changed | Concomitant Medication |
| [redacted]/6[redacted]/JPN/Exon20 | Metabolism and nutrition disorders/ Decreased appetite/ Anorexia | 20[redacted] (15)/20[redacted] (23) | 9 | Yes | 3 | Related | Recovered/ Resolved | Drug Withdrawn | Concomitant Medication |
| [redacted]/4[redacted]/JPN/Exon20 | Infections and infestations/ Pneumocystis jirovecii pneumonia/ Pneumocystis pneumonia | 20[redacted] (67)/20[redacted] (87) | 21 | Yes | 3 | Related | Recovered/ Resolved | Dose Reduced | Concomitant Medication and Procedure |
| | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/Pneumonitis/ drug induced pneumonitis | 20[redacted] (125)/20[redacted] (163) | 39 | Yes | 3 | Related | Recovered/ Resolved | Drug Withdrawn | Concomitant Medication and Procedure |
| [redacted]/6[redacted]/JPN/Exon9 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/Pneumonitis/ pneumonitis | 20[redacted](86)/ | | Yes | 1 | Related | Recovering/ Resolving | Drug Withdrawn | No |

| Subject ID/Age/ Country/Cohort | System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term | Start Date (Days)/ End Date (Days) | AE Duration (Days) | Serious | NCI-CTCAE Grade | Related to Study Drug | Outcome | Action Taken with Study Drug | Other Action Taken |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Skin and subcutaneous tissue disorders/Rash/skin eruption | 20[redacted] (13)/20[redacted] (66) | 54 | Yes | 3 | Related | Recovered/ Resolved | Dose Reduced | Concomitant Medication |
| [redacted]/5[redacted]/JPN/Exon9 | Gastrointestinal disorders/Ascites/ Ascites | 20[redacted] (36)/ | | Yes | 3 | Not Related | Recovering/ Resolving | Dose not changed | Concomitant Procedure |
| [redacted]/6[redacted]/JPN/Exon20 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/Pneumonitis/Suspected pneumonitis | 20[redacted] (81)/20[redacted] (82) | 2 | Yes | 2 | Related | Grade or Seriousness Increased | Drug Interrupted | Concomitant Medication |
| | | 20[redacted] (82)/20[redacted] (226) | 145 | Yes | 3 | Related | Recovered/ Resolved | Drug Withdrawn | Concomitant Medication and Procedure |
| [redacted]/5[redacted]/JPN/Exon20 | Infections and infestations/ Catheter site infection/ Cv-Port Site Infection | 20[redacted] (125)/20[redacted] (153) | 29 | Yes | 3 | Related | Recovered/ Resolved | Drug Withdrawn | Concomitant Medication |
| [redacted]/4[redacted]/JPN/Exon9 | Gastrointestinal disorders/Stomatitis/ Mucositis oral | 20[redacted] (315)/20[redacted] (325) | 11 | Yes | 3 | Related | Recovering/ Resolving | Drug Interrupted | Concomitant Medication |
| | Eye disorders/ Uveitis/Uveitis | 20[redacted] (395)/ | | Yes | 4 | Related | Recovering/ Resolving | Drug Withdrawn | Concomitant Medication |
| [redacted]/6[redacted]/JPN/Exon9 | Infections and infestations/ Pneumocystis jirovecii pneumonia/ Pneumocystis Pneumonia | 20[redacted] (68)/20[redacted] (81) | 14 | Yes | 3 | Not Related | Recovered/ Resolved | Drug Interrupted | Concomitant Medication and Procedure |
| [redacted]/3[redacted]/JPN/Exon9 | Metabolism and nutrition disorders/ Decreased appetite/appetite loss | 20[redacted] (166)/20[redacted] (175) | 10 | Yes | 3 | Not Related | Recovered/ Resolved | Drug Interrupted | Concomitant Medication |
| | Skin and subcutaneous tissue disorders/Erythema | 20[redacted] (170)/20[redacted] (190) | 21 | Yes | 3 | Related | Recovered/ Resolved | Drug Interrupted | Concomitant Medication |

| Subject ID/Age/ Country/Cohort | System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term | Start Date (Days)/ End Date (Days) | AE Duration (Days) | Serious | NCI-CTCAE Grade | Related to Study Drug | Outcome | Action Taken with Study Drug | Other Action Taken |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted]/4[redacted]/JPN/Exon20 | multiforme/erythema multiforme<br>Gastrointestinal disorders/Ascites/ Ascites | 20[redacted] (189)/ | | Yes | 3 | Not Related | Recovering/ Resolving | Dose not changed | Concomitant Procedure |
| [redacted]/5[redacted]/JPN/Exon20 | Gastrointestinal disorders/Abdominal pain/Abdominal pain | 20[redacted] (138)/20[redacted] (148) | 11 | Yes | 2 | Not Related | Recovered/ Resolved | Drug Interrupted | No |
| | General disorders and administration site conditions/General physical health deterioration/Reduced general condition | 20[redacted] (50)/20[redacted] (71) | 22 | Yes | 3 | Related | Recovered/ Resolved | Dose Reduced | Concomitant Medication |
| | Metabolism and nutrition disorders/ Ketoacidosis/ Ketoacidosis | 20[redacted] (8)/20[redacted] (14) | 7 | Yes | 2 | Related | Recovered/ Resolved | Drug Interrupted | Concomitant Medication |
| | Gastrointestinal disorders/Malignant gastrointestinal obstruction/Malignant gastrointestinal obstruction | 20[redacted] (173)/ | | Yes | 3 | Not Related | Not Recovered/ Not Resolved | Not applicable | Concomitant Medication |
| | Nervous system disorders/ Posterior reversible encephalopathy syndrome/ Posterior reversible encephalopathy syndrome associated with ketoacidosis | 20[redacted] (8)/ | | Yes | 3 | Related | Recovering/ Resolving | Drug Interrupted | Concomitant Medication |
| | Gastrointestinal disorders/Vomiting/ Vomiting | 20[redacted] (107)/20[redacted] (114) | 8 | Yes | 2 | Not Related | Recovered/ Resolved | Drug Interrupted | Concomitant Medication |

| Subject ID/Age/ Country/Cohort | System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term | Start Date (Days)/ End Date (Days) | AE Duration (Days) | Serious | NCI-CTCAE Grade | Related to Study Drug | Outcome | Action Taken with Study Drug | Other Action Taken |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted]/6[redacted]/JPN/Exon20 | Gastrointestinal disorders/Vomiting/ Vomiting | 20[redacted] (150)/20[redacted] (172) | 23 | Yes | 2 | Related | Recovered/ Resolved | Dose not changed | Concomitant Medication |
| | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Hypoxia/Hypoxia | 20[redacted] (24)/ | | Yes | 3 | Not Related | Not Recovered/ Not Resolved | Not applicable | Concomitant Medication |
| [redacted]/6[redacted]/JPN/Exon9 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/Pneumonitis/Suspected drug-induced pneumonitis | 20[redacted] (50)/20[redacted] (113) | 64 | Yes | 4 | Related | Recovered/ Resolved With Sequelae | Drug Withdrawn | Concomitant Medication and Procedure |
| [redacted]/4[redacted]/JPN/Exon20 | Gastrointestinal disorders/ Gastrointestinal haemorrhage/ Gastrointestinal haemorrhages | 20[redacted] (98)/20[redacted] (114) | 17 | Yes | 3 | Not Related | Recovered/Resolved | Dose Reduced | Concomitant Medication and Procedure |
| | Gastrointestinal disorders/ Subileus/Subileus | 20[redacted] (110)/ | | Yes | 2 | Not Related | Not Recovered/ Not Resolved | Drug Interrupted | Concomitant Medication |
| [redacted]/4[redacted]/JPN/Exon9 | Nervous system disorders/ Altered state of consciousness/Acute consciousness disturbed | 20[redacted] (66)/20[redacted] (69) | 4 | Yes | 3 | Not Related | Recovered/Resolved | Drug Withdrawn | No |
| | Metabolism and nutrition disorders/ Decreased appetite/ Worsening of decreased appetite | 20[redacted] (53)/ | | Yes | 3 | Related | Not Recovered/ Not Resolved | Drug Interrupted | No |
| | General disorders and administration site conditions/ Fatigue/Fatigue | 20[redacted] (15)/ | | Yes | 3 | Related | Recovering/ Resolving | Drug Interrupted | No |

| Subject ID/Age/ Country/Cohort | System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term | Start Date (Days)/ End Date (Days) | AE Duration (Days) | Serious | NCI-CTCAE Grade | Related to Study Drug | Outcome | Action Taken with Study Drug | Other Action Taken |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted]/4[redacted]/JPN/Exon9 | Nervous system disorders/ Paraneoplastic neurological syndrome/ Paraneoplastic neurological syndrome | 20[redacted] (17)/ | | Yes | 3 | Not Related | Not Recovered/ Not Resolved | Drug Interrupted | Concomitant Medication |
| [redacted]/5[redacted]/JPN/Exon9 | Infections and infestations/ COVID-19/COVID-19 Infection | 20[redacted] (72)/ | | Yes | 3 | Not Related | Recovering/ Resolving | Not applicable | Concomitant Medication and Procedure |
| [redacted]/4[redacted]/JPN/Exon9 | Infections and infestations/ Gastroenteritis/ Infectious gastroenteritis | 20[redacted] (158)/20[redacted] (183) | 26 | Yes | 3 | Not Related | Recovered/ Resolved | Dose Reduced | Concomitant Medication |
| | Metabolism and nutrition disorders/ Hypoalbuminaemia/ Hypoalbuminemia | 20[redacted] (440)/20[redacted] (450) | 11 | Yes | 3 | Not Related | Recovering/ Resolving | Not applicable | Concomitant Medication |
| | General disorders and administration site conditions/Oedema peripheral/Edema of the lower extremities | 20[redacted] (445)/20[redacted] (450) | 6 | Yes | 3 | Not Related | Recovering/ Resolving | Not applicable | Concomitant Medication |
| | Infections and infestations/ Pneumocystis jirovecii pneumonia/ Pneumocystis jirovecii pneumonia | 20[redacted] (85)/20[redacted] (130) | 46 | Yes | 2 | Not Related | Recovered/ Resolved | Drug Interrupted | Concomitant Medication and Procedure |
| [redacted]/4[redacted]/JPN/Exon20 | Infections and infestations/ Pneumocystis jirovecii pneumonia/ Pneumocystis pneumonia | 20[redacted] (134)/20[redacted] (156) | 23 | Yes | 3 | Not Related | Recovered/ Resolved | Drug Interrupted | Concomitant Medication and Procedure |

| Subject ID/Age/ Country/Cohort | System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term | Start Date (Days)/ End Date (Days) | AE Duration (Days) | Serious | NCI-CTCAE Grade | Related to Study Drug | Outcome | Action Taken with Study Drug | Other Action Taken |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted]/4[redacted]/JPN/Exon20 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Pneumonitis/Drug-induced pneumonitis | 20[redacted] (190)/20[redacted] (208) | 19 | Yes | 3 | Related | Recovering/ Resolving | Drug Interrupted | Concomitant Medication and Procedure |
| | Investigations/Alanine aminotransferase increased/Alanine aminotransferase increased | 20[redacted] (43)/ | | Yes | 4 | Related | Recovering/ Resolving | Drug Withdrawn | Concomitant Medication |
| | Investigations/Aspartate aminotransferase increased/Asparate aminotransferase increased | 20[redacted] (43)/ | | Yes | 3 | Related | Recovering/ Resolving | Drug Withdrawn | Concomitant Medication |
| [redacted]/5[redacted]/JPN/No | Renal and urinary disorders/ Acute kidney injury/ Acute renal failure | 20[redacted] (114)/20[redacted] (120) | 7 | Yes | 3 | Not Related | Recovered/ Resolved | Drug Interrupted | Concomitant Medication |
| | Hepatobiliary disorders/Liver disorder/Acute Hepatic disorder | 20[redacted] (45)/20[redacted] (49) | 5 | Yes | 3 | Related | Grade or Seriousness Increased | Drug Interrupted | No |
| | Hepatobiliary disorders/ Liver disorder/ Acute Hepatic disorder | 20[redacted] (93) (49)/ | 45 | Yes | 4 | Related | Recovered/ Resolved | Dose Reduced | Concomitant Medication |
| | Infections and infestations/ Sepsis/Sepsis | 20[redacted] (120)/20[redacted] (120) | 1 | Yes | 5 | Not Related | Fatal | Not applicable | Concomitant Medication |
| [redacted]/3[redacted]/JPN/Exon20 | Gastrointestinal disorders/Ascites/ Ascites retention | 20[redacted] (24)/ | | Yes | 3 | Not Related | Not Recovered/ Not Resolved | Dose not changed | Concomitant Medication and Procedure |
| | Metabolism and nutrition disorders/ Decreased appetite/ Anorexia | 20[redacted] (31)/ | | Yes | 3 | Related | Not Recovered/ Not Resolved | Drug Interrupted | Concomitant Medication and Procedure |

| Subject ID/Age/ Country/Cohort | System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term | Start Date (Days)/ End Date (Days) | AE Duration (Days) | Serious | NCI-CTCAE Grade | Related to Study Drug | Outcome | Action Taken with Study Drug | Other Action Taken |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Metabolism and nutrition disorders/ Hyponatraemia/ Hyponatremia | 20[redacted] (17)/ | | Yes | 3 | Related | Recovering/ Resolving | Dose Reduced | Concomitant Medication |
| | General disorders and administration site conditions/ Oedema peripheral/ Lower leg edema | 20[redacted] (30)/ | | Yes | 3 | Related | Not Recovered/ Not Resolved | Drug Interrupted | Concomitant Medication |
| | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Pleural effusion/ Pleural effusion | 20[redacted] (35)/ | | Yes | 3 | Not Related | Not Recovered/ Not Resolved | Drug Withdrawn | No |
| [redacted]/4[redacted]/JPN/Exon9 | General disorders and administration site conditions/ Death/Death | 20[redacted] (148)/20[redacted] (148) | 1 | Yes | 5 | Not Related | Fatal | Not applicable | No |
| [redacted]/5[redacted]/JPN/Exon20 | Renal and urinary disorders/Acute kidney injury/Acute kidney injury | 20[redacted] (84)/20[redacted] (100) | 17 | Yes | 3 | Not Related | Recovered/ Resolved | Dose not changed | Concomitant Medication |
| | Skin and subcutaneous tissue disorders/Rash/Rash | 2023-[redacted] (11)/ | | Yes | 3 | Related | Recovering/ Resolving | Dose Reduced | Concomitant Medication |
| [redacted]/[redacted]/JPN/Exon20 | Infections and infestations/ Endocarditis/ Endocarditis infective | 20[redacted] (79)/20[redacted] (83) | 5 | Yes | 4 | Not Related | Grade or Seriousness Increased | Dose not changed | Concomitant Medication |
| | | 20[redacted] (83)/20[redacted] (83) | 1 | Yes | 5 | Not Related | Fatal | Dose not changed | No |
| | Investigations/ Platelet count decreased/ platelets decreased | 20[redacted] (65)/20[redacted] (66) | 2 | Yes | 4 | Related | Recovered/ Resolved | Drug Interrupted | Concomitant Procedure |

| Subject ID/Age/ Country/Cohort | System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term | Start Date (Days)/ End Date (Days) | AE Duration (Days) | Serious | NCI-CTCAE Grade | Related to Study Drug | Outcome | Action Taken with Study Drug | Other Action Taken |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Investigations/ Platelet count decreased/ Platelets decreased | 20[redacted] (72)/ | | Yes | 4 | Related | Not Recovered/ Not Resolved | Dose not changed | Concomitant Procedure |
| [redacted]/3[redacted]/JPN/No | Nervous system disorders/Headache/ Headache | 20[redacted] (146)/ | | Yes | 3 | Related | Recovering/ Resolving | Dose Reduced | Concomitant Medication |
| [redacted]/4[redacted]/CHN/ Exon20 | Nervous system disorders/ Cerebral infarction/ Infarct of brain | 20[redacted] (385)/ | | Yes | 3 | Not Related | Recovering/ Resolving | Not applicable | Concomitant Medication |
| [redacted]/4[redacted]/CHN/ Exon20 | General disorders and administration site conditions/ Pyrexia/Fever | 20[redacted] (16)/20[redacted] (16) | 1 | Yes | 2 | Not Related | Recovered/ Resolved | Drug Interrupted | Concomitant Medication |
| [redacted]/3[redacted]/CHN/ Exon9 | Gastrointestinal disorders/Abdominal pain/Abdominal pain | 20[redacted] (43)/ | | Yes | 2 | Not Related | Not Recovered/ Not Resolved | Drug Interrupted | Concomitant Medication |
| [redacted]/3[redacted]/CHN/ Exon9 | General disorders and administration site conditions/ Multiple organ dysfunction syndrome/ Multi-organ failure | 20[redacted] (61)/20[redacted] (61) | 1 | Yes | 5 | Not Related | Fatal | Not applicable | No |
| [redacted]/5[redacted]/CHN/ Exon9 | Gastrointestinal disorders/ Colonic fistula/ Sigmoid fistula | 20[redacted] (83)/ | | Yes | 3 | Not Related | Recovering/ Resolving | Drug Withdrawn | Concomitant Medication and Procedure |
| [redacted]/5[redacted]/CHN/ Exon20 | Gastrointestinal disorders/Large intestinal ulcer/ Colonic ulcers | 20[redacted] (269)/20[redacted] (279) | 11 | Yes | 2 | Related | Grade or Seriousness Increased | Drug Interrupted | Concomitant Medication |
| | | 20[redacted] (279)/20[redacted] (388) | 110 | Yes | 3 | Related | Recovered/ Resolved | Drug Interrupted | Concomitant Medication and Procedure |

| Subject ID/Age/ Country/Cohort | System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term | Start Date (Days)/ End Date (Days) | AE Duration (Days) | Serious | NCI-CTCAE Grade | Related to Study Drug | Outcome | Action Taken with Study Drug | Other Action Taken |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted]/4[redacted]/CHN/ Exon20 | Metabolism and nutrition disorders/ Hypercalcaemia/ hypercalcemia | 20[redacted] (216)/ | | Yes | 4 | Not Related | Unknown | Not applicable | Concomitant Medication |
| [redacted] | Gastrointestinal disorders/ Diarrhoea/Diarrhoea | 20[redacted] (58)/20[redacted] (99) | 42 | Yes | 3 | Related | Recovered/ Resolved | Drug Interrupted | Concomitant Medication |
| | Vascular disorders/ Hypertension/ Hypertension | 20[redacted] (9)/20[redacted] (11) | 3 | Yes | 3 | Related | Recovered/ Resolved | Dose Reduced | No |
| | Skin and subcutaneous tissue disorders/Rash/rash | 20[redacted] (11)/20[redacted] (26) | 16 | Yes | 3 | Related | Recovered/ Resolved | Dose Reduced | Concomitant Medication |
| [redacted]/5[redacted]/CHN/ Exon20 | Infections and infestations/ Appendicitis/ Appendicitis | 20[redacted] (10)/20[redacted] (84) | 75 | Yes | 3 | Related | Recovered/ Resolved With Sequelae | Dose Reduced | Concomitant Medication |
| [redacted]/5[redacted]/CHN/ Exon9 | Gastrointestinal disorders/Intestinal obstruction/ Incomplete intestinal obstruction | 20[redacted] (93)/ | | Yes | 3 | Related | Recovering/ Resolving | Drug Interrupted | Concomitant Medication |
| [redacted]/3[redacted]/CHN/ Exon20 | Investigations/ Platelet count decreased/ Decreased platelet count | 20[redacted] (9)/20[redacted] (22) | 14 | Yes | 4 | Related | Recovered/ Resolved | Dose Reduced | Concomitant Medication and Procedure |
| | Investigations/ Platelet count decreased/ Decreased platelet count | 20[redacted] (33)/20[redacted] (40) | 8 | Yes | 3 | Related | Recovered/ Resolved | Dose Reduced | Concomitant Medication |
| [redacted]/3[redacted]/CHN/ Exon20 | Gastrointestinal disorders/ Intestinal obstruction/ Intestinal Obstruction | 20[redacted] (104)/20[redacted] (123) | 20 | Yes | 3 | Not Related | Recovered/ Resolved | Drug Interrupted | Concomitant Medication |
| | Infections and infestations/ | 20[redacted] (75)/20[redacted] (123) | 49 | Yes | 3 | Not Related | Recovered/ Resolved | Drug Interrupted | Concomitant Medication |

| Subject ID/Age/ Country/Cohort | System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term | Start Date (Days)/ End Date (Days) | AE Duration (Days) | Serious | NCI-CTCAE Grade | Related to Study Drug | Outcome | Action Taken with Study Drug | Other Action Taken |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted]/5[redacted]/CHN/ Exon20 | Pneumonia/infectious pneumonia<br>Gastrointestinal disorders/Ascites/ Increased fluid accumulation in the abdominal cavity | 20[redacted] (64)/20[redacted] (72) | 9 | Yes | 3 | Related | Recovered/ Resolved | Dose Reduced | Concomitant Medication and Procedure |
| | Gastrointestinal disorders/Ascites/ Abdominal fluid increased for a second time | 20[redacted] (100)/ | | Yes | 3 | Related | Recovering/ Resolving | Drug Interrupted | Concomitant Medication and Procedure |
| | Hepatobiliary disorders/ Cholecystitis/ cholecystitis | 20[redacted] (106)/20[redacted] (113) | 8 | Yes | 3 | Not Related | Recovered/ Resolved | Drug Interrupted | Concomitant Medication |
| [redacted]/4[redacted]/CHN/ Exon9 | Hepatobiliary disorders/ Hepatic failure/ Hepatic insufficiency | 20[redacted] (48)/20[redacted] (64) | 17 | Yes | 4 | Not Related | Recovering/ Resolving | Drug Withdrawn | Concomitant Medication |
| | Hepatobiliary disorders/ Hepatic failure/ Hepatic insufficiency | 20[redacted] (64)/20[redacted] (356) | 293 | Yes | 2 | Not Related | Recovered/ Resolved | Not applicable | Concomitant Medication |
| | Gastrointestinal disorders/ Pancreatitis acute/ Acute pancreatitis | 20[redacted] (148)/ | | Yes | 3 | Related | Recovering/ Resolving | Drug Interrupted | Concomitant Medication |
| [redacted]/5[redacted]/CHN/ Exon9 | General disorders and administration site conditions/ Face oedema/ Facial edema | 20[redacted] (138)/<br>20[redacted] (168) | 31 | Yes | 2 | Related | Grade or Seriousness Increased | Dose Reduced | Concomitant Medication |
| | | 20[redacted] (168)/ | | Yes | 3 | Related | Not Recovered/ Not Resolved | Drug Interrupted | Concomitant Medication |

| Subject ID/Age/ Country/Cohort | System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term | Start Date (Days)/ End Date (Days) | AE Duration (Days) | Serious | NCI-CTCAE Grade | Related to Study Drug | Outcome | Action Taken with Study Drug | Other Action Taken |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Investigations/ Transaminases increased/Elevated aminotransferases | 20[redacted] (20)/20[redacted] (28) | 9 | Yes | 3 | Related | Recovering/ Resolving | Drug Interrupted | Concomitant Medication |
| [redacted]/4[redacted]/CHN/ Exon9 | Skin and subcutaneous tissue disorders/ Rash/rash | 20[redacted] (10)/20[redacted] (17) | 8 | Yes | 3 | Related | Recovering/ Resolving | Drug Interrupted | Concomitant Medication |
| [redacted]/5[redacted]/CHN/ Exon20 | Investigations/ Blood glucose increased/ Increased blood sugar | 20[redacted] (-7)/20[redacted] (-2) | 6 | Yes | 1 | Not Related | Recovered/ Resolved | Not applicable | No |
| | Metabolism and nutrition disorders/ Ketosis/ketosis | 20[redacted] (22)/20[redacted] (29) | 8 | Yes | 3 | Related | Recovered/ Resolved | Drug Interrupted | Concomitant Medication |
| [redacted]/3[redacted]/CHN/ Exon9 | Metabolism and nutrition disorders/Metabolic acidosis/Metabolic acidosis | 20[redacted] (31)/20[redacted] (39) | 9 | Yes | 4 | Not Related | Grade or Seriousness Increased | Drug Interrupted | Concomitant Medication and Procedure |
| | | 20[redacted] (39)/20[redacted] (39) | 1 | Yes | 5 | Not Related | Fatal | Not applicable | Concomitant Medication |
| [redacted]/5[redacted]/CHN/ Exon20 | Gastrointestinal disorders/Ascites/ ascites | 20[redacted] (6)/20[redacted] (12) | 7 | Yes | 3 | Not Related | Recovered/ Resolved | Dose not changed | Concomitant Procedure |
| | Gastrointestinal disorders/Ascites/ ascites | 20[redacted] (27)/20[redacted] (34) | 8 | Yes | 3 | Not Related | Recovered/ Resolved | Dose Reduced | Concomitant Medication and Procedure |
| [redacted]/5[redacted]/CHN/ Exon20 | Gastrointestinal disorders/Ascites/ ascites | 20[redacted] (53)/20[redacted] (71) | 19 | Yes | 3 | Not Related | Recovered/ Resolved | Not applicable | Concomitant Medication and Procedure |
| | Metabolism and nutrition disorders/ Decreased appetite/ anorexia | 20[redacted] (20)/ | | Yes | 3 | Related | Not Recovered/ Not Resolved | Dose not changed | Concomitant Medication |
| | | 20[redacted] (24)/ | 28 | Yes | 2 | Related | Recovered/ | | No |

| Subject ID/Age/ Country/Cohort | System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term | Start Date (Days)/ End Date (Days) | AE Duration (Days) | Serious | NCI-CTCAE Grade | Related to Study Drug | Outcome | Action Taken with Study Drug | Other Action Taken |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | General disorders and administration site conditions/Localised oedema/Local edema | 20[redacted] (51) | | | | | Resolved | Drug Interrupted | |
| [redacted]/4[redacted]/CHN/ Exon9 | Gastrointestinal disorders/Nausea/ nausea | 20[redacted] (20)/ | | Yes | 3 | Related | Recovering/ Resolving | Dose not changed | Concomitant Medication |
| | Gastrointestinal disorders/Abdominal pain/Abdominal pain | 20[redacted] (6)/ | | Yes | 3 | Related | Unknown | Drug Interrupted | Concomitant Medication |
| | Gastrointestinal disorders/ Gastrointestinal haemorrhage/ Gastrointestinal hemorrhage | 20[redacted] (27)/20[redacted] (27) | 1 | Yes | 5 | Not Related | Fatal | Not applicable | Concomitant Medication and Procedure |
| | Metabolism and nutrition disorders/ Hyperglycaemia/ Hyperglycaemia | 20[redacted] (7)/20[redacted] (19) | 13 | Yes | 3 | Related | Recovered/ Resolved | Drug Interrupted | Concomitant Medication |
| | Skin and subcutaneous tissue disorders/ Rash/Rash | 20[redacted] (12)/20[redacted] (18) | 7 | Yes | 3 | Related | Recovered/ Resolved | Drug Interrupted | Concomitant Medication |
| [redacted]/4[redacted]/CHN/ Exon9 | Gastrointestinal disorders/Ascites/ Ascites aggravated | 20[redacted] (8)/20[redacted] (10) | 3 | Yes | 3 | Not Related | Recovered/ Resolved | Dose not changed | Concomitant Procedure |
| | Gastrointestinal disorders/Ascites/ Ascites aggravated | 20[redacted] (209)/20[redacted] (211) | 3 | Yes | 3 | Not Related | Recovered/ Resolved | Dose not changed | Concomitant Procedure |
| | Gastrointestinal disorders/Ascites/Ascites aggravated | 20[redacted] (285)/20[redacted] (287) | 3 | Yes | 3 | Not Related | Recovered/ Resolved | Dose not changed | Concomitant Procedure |
| [redacted]/5[redacted]/CHN/ Exon9 | Skin and subcutaneous tissue disorders/ Eczema/Dermatitis eczematoid | 20[redacted] (232)/20[redacted] (274) | 43 | Yes | 3 | Related | Recovered/ Resolved | Dose Reduced | Concomitant Medication |

| Subject ID/Age/ Country/Cohort | System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term | Start Date (Days)/ End Date (Days) | AE Duration (Days) | Serious | NCI-CTCAE Grade | Related to Study Drug | Outcome | Action Taken with Study Drug | Other Action Taken |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted]/5[redacted]/CHN/ Exon9 | Gastrointestinal disorders/ Gastric haemorrhage/ gastrorrhagia | 20[redacted] (114)/20[redacted] (126) | 13 | Yes | 3 | Related | Recovered/ Resolved | Drug Interrupted | Concomitant Medication and Procedure |
| | Reproductive system and breast disorders/ Pelvic fluid collection/ Pelvic encapsulated effusion | 20[redacted] (120)/20[redacted] (126) | 7 | Yes | 2 | Not Related | Recovered/ Resolved | Drug Interrupted | Concomitant Medication and Procedure |
| [redacted]/3[redacted]/CHN/ Exon9 | Infections and infestations/ COVID-19/Novel coronavirus infection | 20[redacted] (185)/ | | Yes | 4 | Not Related | Recovering/ Resolving | Drug Withdrawn | Concomitant Medication |
| | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/Pleural effusion/Increased pleural effusion | 20[redacted] (83)/ | | Yes | 2 | Related | Recovering/ Resolving | Drug Interrupted | Concomitant Procedure |

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 CSR TFLs Listing 16.2.7.3.a
MedDRA version 27.0
NCI-CTCAE Version 5.0

表 2.7.4.7-2. 死亡に至った TEAE－併合解析（SAS）

| Study ID | Treatment | Country/Site/ Subject ID/ Age/Sex/Race | System Organ Class/Preferred Term/Reported Term | Start Date (Days)/ End Date (Days) | AE Duration (Days) | SAE | NCI-CTCAE Grade | Related to Study Drug | Outcome | Action Taken |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CYH33-101 | CYH33 40 mg QD | CHN/[redacted]/ 5[redacted]/F/ASIAN | Infections and infestations/Pneumonia/SEVERE PNEUMONIA | 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (49)/20[redacted]-[redacted]-[redacted] (57) | 9 | Yes | 5 | Not Related | Fatal | Not applicable |
| | | CHN/[redacted]/ 4[redacted]/F/ASIAN | Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)/Tumour haemorrhage/ TUMOUR HAEMORRHAGE | 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (79)/20[redacted]-[redacted]-[redacted] (80) | 2 | Yes | 5 | Not Related | Fatal | Drug Withdrawn |
| | | CHN/[redacted]/ 5[redacted]/F/ASIAN | Gastrointestinal disorders/ Gastrointestinal haemorrhage/ MASSIVE ALIMENTARY TRACT BLEEDING | 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (39)/20[redacted]-[redacted]-[redacted] (39) | 1 | Yes | 5 | Not Related | Fatal | Drug Withdrawn |
| | | CHN/[redacted]/ 3[redacted]/F/ASIAN | Gastrointestinal disorders/Intestinal fistula/INTESTINAL FISTULA | 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (5)/20[redacted]-[redacted] | | Yes | 3 | Not Related | Fatal | Drug Interrupted |
| | | CHN/[redacted]/ 5[redacted]/F/ASIAN | General disorders and administration site conditions/Death/ UNEXPLAINED DEATH | 20[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (107)/20[redacted]-[redacted]-[redacted] (107) | | Yes | 5 | Not Related | Fatal | Not applicable |
| | | | | | 1 | Yes | 5 | Not Related | Fatal | Drug Withdrawn |
| | | CHN/[redacted]/ 4[redacted]/F/ASIAN | General disorders and administration site conditions/Death/ UNEXPLAINED DEATH | 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (47)/20[redacted]-[redacted]-[redacted] (47) | 1 | Yes | 5 | Not Related | Fatal | Drug Withdrawn |

| Study ID | Treatment | Country/Site/ Subject ID/ Age/Sex/Race | System Organ Class/Preferred Term/Reported Term | Start Date (Days)/ End Date (Days) | AE Duration (Days) | SAE | NCI-CTCAE Grade | Related to Study Drug | Outcome | Action Taken |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | CHN/[redacted]/ 3[redacted]/F/ASIAN | Vascular disorders/Shock haemorrhagic/HEMORRHAGIC SHOCK | 20[redacted] (90)/20[redacted] (90) | 1 | Yes | 5 | Not Related | Fatal | Not applicable |
| | | CHN/[redacted]/ 6[redacted]/F/ASIAN | Infections and infestations/Pneumonia/PULMONARY INFECTION | 20[redacted] (108)/20[redacted] (112) | 5 | Yes | 5 | Related | Fatal | Not applicable |
| | | CHN/[redacted]/ 7[redacted]/M/ASIAN | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/Respiratory failure/RESPIRATORY INSUFFICIENCY | 20[redacted] (54)/20[redacted] (54) | 1 | Yes | 5 | Not Related | Fatal | Drug Interrupted |
| | | CHN/[redacted]/ 4[redacted]/M/ASIAN | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/Respiratory failure/RESPIRATORY FAILURE | 20[redacted] (158)/20[redacted] (158) | 1 | Yes | 5 | Not Related | Fatal | Drug Interrupted |
| | | CHN/[redacted]/ 4[redacted]/F/ASIAN | General disorders and administration site conditions/Death/ DEATH OF UNKNOWN CAUSE | 20[redacted] (52)/20[redacted] (52) | 1 | Yes | 5 | Not Related | Fatal | Not applicable |
| | | CHN/[redacted]/ 5[redacted]/F/ASIAN | General disorders and administration site conditions/Death/ UNEXPLAINED DEATH | 20[redacted] (65)/20[redacted] (65) | 1 | Yes | 5 | Not Related | Fatal | Not applicable |
| | | CHN/[redacted]/ 5[redacted]/F/ASIAN | Hepatobiliary disorders/Hepatic failure/LIVER FAILURE | 20[redacted] (33)/20[redacted] (35) | 3 | Yes | 4 | Not Related | Fatal | Not applicable |
| | | | | 20[redacted] (35)/20[redacted] (35) | 1 | Yes | 5 | Not Related | Fatal | Not applicable |

| Study ID | Treatment | Country/Site/ Subject ID/ Age/Sex/Race | System Organ Class/Preferred Term/Reported Term | Start Date (Days)/ End Date (Days) | AE Duration (Days) | SAE | NCI-CTCAE Grade | Related to Study Drug | Outcome | Action Taken |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CYH33-G201 | CYH33 40 mg QD | CHN/[redacted]/ 6[redacted]/M/ASIAN | General disorders and administration site conditions/Death/ UNEXPLAINED DEATH | 20[redacted] (12)/20[redacted] (12) | 1 | Yes | 5 | Related | Fatal | Not applicable |
| | | CHN/[redacted]/ 6[redacted]/M/ASIAN | General disorders and administration site conditions/Multiple organ dysfunction syndrome/MULTIPLE ORGAN FAILURE | 20[redacted] (30)/20[redacted] (33) | 4 | Yes | 4 | Not Related | Fatal | Drug Withdrawn |
| | | CHN/[redacted]/ 6[redacted]/M/ASIAN | General disorders and administration site conditions/Multiple organ dysfunction syndrome/MULTIPLE ORGAN FAILURE | 20[redacted] (33)/20[redacted] (33) | 1 | Yes | 5 | Not Related | Fatal | Not applicable |
| | | JPN/[redacted]/ [redacted]/5[redacted]/F/ASIAN | Cardiac disorders/Ventricular fibrillation/Ventricular fibrillation | 20[redacted] (55)/20[redacted] (55) | 1 | Yes | 5 | Not Related | Fatal | Not applicable |
| | | JPN/[redacted]/ [redacted]/5[redacted]/F/ASIAN | Infections and infestations/Sepsis/ Sepsis | 20[redacted] (120)/20[redacted] (120) | 1 | Yes | 5 | Not Related | Fatal | Not applicable |
| | | JPN/[redacted]/ [redacted]/4[redacted]/F/ASIAN | General disorders and administration site conditions/Death/Death | 20[redacted] (148)/20[redacted] (148) | 1 | Yes | 5 | Not Related | Fatal | Not applicable |
| | | JPN/[redacted]/ [redacted]/6[redacted]/F/ASIAN | Infections and infestations/ Endocarditis/ Endocarditis infective | 20[redacted] (83)/20[redacted] (83) | 1 | Yes | 5 | Not Related | Fatal | Dose not changed |
| | | CHN/[redacted]/ [redacted]/3[redacted]/F/ASIAN | General disorders and administration site conditions/Multiple organ dysfunction | 20[redacted] (61)/20[redacted] (61) | 1 | Yes | 5 | Not Related | Fatal | Not applicable |

| Study ID | Treatment | Country/Site/ Subject ID/ Age/Sex/Race | System Organ Class/Preferred Term/Reported Term | Start Date (Days)/ End Date (Days) | AE Duration (Days) | SAE | NCI-CTCAE Grade | Related to Study Drug | Outcome | Action Taken |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | syndrome/Multi-organ failure | | | | | | | |
| | | CHN/[redacted]/[redacted]/3[redacted]/F/ASIAN | Metabolism and nutrition disorders/Metabolic acidosis/Metabolic acidosis | 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (39)/20[redacted]-[redacted]-[redacted] (39) | 1 | Yes | 5 | Not Related | Fatal | Not applicable |
| | | CHN/[redacted]/[redacted]/4[redacted]/F/ASIAN | Gastrointestinal disorders/ Gastrointestinal haemorrhage/Gastrointestinal hemorrhage | 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (27)/20[redacted]-[redacted]-[redacted] (27) | 1 | Yes | 5 | Not Related | Fatal | Not applicable |

Source: M5.3.5.3-1 TFLs Listing 16.2.5a
CYH33-101 NCI-CTCAE Version 4.03.
CYH33-201 NCI-CTCAE Version 5.0.
MedDRA version 27.0

#### 2.7.4.8 参考文献

該当なし。

# 目次

目次 ..... 1
2.7.5 参考文献 ..... 2
2.7.5.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 ..... 2
2.7.5.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献 ..... 2
2.7.5.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献 ..... 2
2.7.5.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献 ..... 5

## 2.7.5 参考文献

### 2.7.5.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

該当なし

### 2.7.5.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献

該当なし

### 2.7.5.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献

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, Brady W, Monk B J, et al. A phase II evaluation of sunitinib in the treatment of persistent or recurrent clear cell ovarian carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study (GOG-254). Gynecol Oncol, 2018, 150(2): 247-252.

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.

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.

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.

Glasspool R, McNeish I, Westermann A, et al. 596 A randomised phase II study of nintedanib (BIBF1120) compared to chemotherapy in patients with recurrent clear cell carcinoma of the ovary or endometrium. (NICCC/ENGOT-OV36). Int J Gynecol Cancer, 2020, 30(Suppl 4): A128.

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 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.

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.

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.

Saito R, Kuroda T, Yoshida H, et al. Genetic characteristics of platinum-sensitive ovarian clear cell carcinoma. Jpn J Clin Oncol, 2023, 53(9): 781-790.

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 vitroand 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.

### 2.7.5.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献

該当なし

以上の文献等の写しは、M5.4 に添付した。